

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RADIAL ANJİOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA
RADIAL ARTER SPAZMI İLE PON1, ARES VE TTL
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Güler KUŞÇU GÜNAY

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hayrullah YAZAR

HAZİRAN - 2019



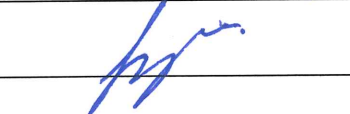
T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RADIAL ANJİOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA RADIAL ARTER
SPAZMI İLE PON1, ARES VE TTL ARASINDAKİ İLİŞKİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Güler KUŞÇU GÜNAY

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

“Bu tez 26/6/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oy birliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA
Dr.öğr. Üyesi İ. Fethi SAHİN	BAŞARILI	
Dr.öğr. Üyesi Hacıullah TAŞAR	BAŞARILI	
Dr.öğr. Üyesi İrdem ÇOKLUK	BAŞARILI	

BEYAN

T.C. Sakarya Üniversitesi 71522473/050.01.04/64 sayılı Etik Kurulu'ndan 14.01.2018 tarihinde almış olduğum onay ve danışman hocam yardımı ile hazırladığım bu yüksek lisans tezini tamamıyla kendi çalışmam olup, planlanmasından yazım aşamasına kadar akademik kurallar ve etik davranışlar çerçevesinde yazdığımı, diğer kaynaklardan aldığım tüm bilgileri metin içinde ve kaynaklar kısmımda eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışmam sırasında patent ve telif haklarını ihlal söz konusu olan davranışımın olmadığını beyan ederim.

.../.../2019

Güler KUŞÇU GÜNAY

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Yüksek Lisans eğitim sürem içinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmamda göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından ötürü değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hayrullah YAZAR'a,

Eğitim sürem boyunca kendilerini sürekli örnek aldığım ve kazandırdıkları her şey için tüm bölüm hocalarıma,

Çalışmalarım boyunca yardım ve görüşlerini esirgemeyen, sürekli destek olan arkadaşım Tuğba ATOV'a,

Tezimin hazırlık sürecinde kendilerinden çaldığım zamana gösterdiği sabır ve destekleri için canım aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLOLAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. RADİAL ANJİOGRAFİ	2
2.1.1. Tarihçesi.....	2
2.1.2. Radial Anjiyografi için Hasta Seçimi	2
2.2. RADİAL ARTER SPAZMI	3
2.3. PARAOKSONAZ VE ARYLESTERASE	4
2.3.1. Tarihçe	4
2.3.2. Paraoksonaz Gen Ailesi	5
2.3.3. PON1 Gen Polimorfizmi	5
2.3.4. PON1'in Yapısı	6
2.3.5. PON1'in Substratları	8
2.3.6. PON1'in Sentezi.....	9
2.3.7. PON1'in Hücrelerden Salınımı	9
2.3.8. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu	10
2.4. TOTAL TİYOL (TTL).....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	15

3.1. GEREÇLER	15
3.1.1. Hasta ve Kontrol Grupları.....	15
3.1.2. Kan Örnekleri.....	16
3.1.3. Rel Assay Paraoxonase Test Kiti	16
3.1.4. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	22
KAYNAKLAR	25
EKLER	32
ÖZGEÇMİŞ	34

KISALTMALAR

PON	:Paraoksanaz
ARES	:Ariesteraz
TTL	:Total Tiyol
RAS	:Radyal Arter Spazmı
Apo	:Apoprotein
PAF- AH	:Faktör Asetil Hidrolaz
GSH	:Glutasyon
CYS	:Sistein
HCYS	:Homosistein
ROS	:Reaktif Oksijen Ürünleri
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
SİA	:Sülfür İçeren Aminoasitler

TABLÖLAR

Tablo 1 Kontrol ve Hasta Grubunun Biyokimyasal Değerleri	18
Tablo 2: TTL Değerinin Değişkenler için Aritmetik Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	19
Tablo 3: PON1 Değerlerinin Aritmetik Ortalama,Standart Sapma ve Medyan Değerleri.....	19
Tablo 4: ARES Değerlerinin Aritmetik Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	20
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarından Elde Edilen TTL ve ARES Değerlerinin Aritmetik Ortalamalarının ve PON1 Değerlerinin Ortanca Değerleri	20
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarından Elde Edilen TTL, ARES ve PON1 Değerlerinin Karşılaştırılması	21

ŞEKİLLER

Şekil 1: PON1 Geninin Polimorfik Alanları	6
Şekil 2: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı	7
Şekil 3: Paroksonun Paroksanaz Tarafından Hidrolizi.....	8
Şekil 4: Fenil Asetatın Paraoksonaz Tarafından Hidrolizi	9
Şekil 5: PON1'in HDL'ye Transferi	10
Şekil 6: Disülfür Tepkimesi	13
Şekil 7: Paraoksonun PON1 Tarafından Hidrolizi.....	17

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Girişimsel angiografi uygulamasında bazı hastalarda spazm gelişebilmektedir. Radial arterde ortaya çıkan spazmın nedenleri ise, bilim insanlarınca ayrıca araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmada amacımız; angio esnasında ortaya çıkan spazmın, PON1, ARES ve TTL ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma grubunun (34 kontrol, 34 anjiyografi hastası) yaklaşık 7 ay boyunca kanlarının plazması, Total Tiyol (TTL), Paraoksanaz (PON1), Arilestereaz (ARES) çalışmak için biriktirilmiştir. Hasta plazmaları, kapaklı eppendorf tüplerde -80°Cde saklanmıştır. Çalışmada Rel Assay Diagnostics marka kit kullanılmış ve verilerin istatistiksel analizi SPSS 20 paket programıyla yapılmıştır.

BULGULAR: Hasta grubundaki TTL değerleri (ortalama \pm standart sapma = $(360,29 \pm 75,50\mu\text{mol} / \text{L})$ kontrol grubuna göre $(482,25 \pm 39,65 \mu\text{mol} / \text{L})$ anlamlı derecede düşük bulundu ($t(66)=8,339$, $p<0,001$). Hasta grubunun ARE değerleri $(11,30 \pm 2,88\text{U} / \text{L})$ kontrol grubuna göre $(14,28 \pm 2,49\text{U} / \text{L})$ anlamlı derecede düşük bulundu; ($t(66)=4,569$, $p<0,001$). Ayrıca PON1 değerlerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. İstatistiksel sonuçlar anlamlı olmasa da ($U=495$, $p=0,309$) hasta grubundaki PON1 değerleri (median = $140,78\text{U} / \text{L}$) kontrol grubundan ($153,65 \text{U} / \text{L}$) daha düşük bulundu .

SONUÇ: Anjiyografi yapılan hastalardaki plazma değerleri, lipofilik antioksidan özelliklerde azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Hasta ARES değerlerindeki anlamlı düşüklük bunun bir göstergesidir. Öte yandan; kontrol grubuna göre hasta grubundaki PON1 düşüklüğünün ARES kadar olmaması, kontrol grubunun %82.35 oranında sigara içmesi ile açıklanabilir. Bununla birlikte, hasta grubundaki TTL'nin anlamlı olarak düşük değerleri, bu hasta gruplarında tiol/disülfür dengesinin de incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Arylesterase, Paraoksanaz-1, Radial anjiyografi, Radial Arter Spazmı, Total Tiyol.

SUMMARY

The Relationship Between Radial Artery Spasm And PON1, ARES And TTL In Patients With Radial Angiography

INTRODUCTION AND AIM: Some patients may develop spasm in interventional angiography. The causes of spasm in the radial artery have also been the subject of scientists. The aim of this study is to investigate the relationship of the spasm during angio between PON1, ARES and TTL.

MATERIALS AND METHODS: Plasma of blood of the study group (34 controls, 34 patients with angiography) for approximately 7 months was collected to use Total Thiol (TTL), Paraoxanase (PON1), Arylesterase (ARES). The patient plasma was stored at -80°C in eppendorf tubes with lids. Rel Assay Diagnostics SPSS 23 package environment.

RESULTS: TTL levels in the patient group (mean \pm standard deviation = $360,29 \pm 75,50\mu\text{mol} / \text{L}$) were significantly lower than the control group ($482,25 \pm 39,65 \mu\text{mol} / \text{L}$); ($t(66)=8,339$, $p<0,001$). ARES values of the patient group ($11,30 \pm 2,88\text{U} / \text{L}$) were significantly lower than the control group ($14,28 \pm 2,49\text{U} / \text{L}$); ($t(66)=4,569$, $p<0,001$). In addition, Mann-Whitney U test was used to compare Pon1 values. Although there was no statistical significance ($U=495$, $p=0,309$), PON1 values in the patient group (median = $140,78\text{U} / \text{L}$) were found lower than the control group ($153,65 \text{U} / \text{L}$).

CONCLUSION: Plasma values in patients undergoing angiography revealed a decrease in lipophilic antioxidant properties. A significant decrease in patient ARES values is indicative of this. On the other hand; PON1 in the control group is not as high as expected, 82.35% of the control group can be explained by smoking. However, significantly lower values of TTL in the patient group indicate that the thiol / disulphide balance should also be examined in these patient groups.

Keywords: Arylesterase, Paraoxanase-1, Radial angiography, Radial Artery Spasm, Total Thiol.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner hastalıkların hem tanı hem de tedavisi için kullanılan angiografi uygulamalarından bir tanesi de radial angiografidir.

Girişimsel angiografi uygulamasında bazı hastalarda spazm gelişebilmektedir. Radial arterde ortaya çıkan spazmın nedenleri ise, bilim insanlarınca ayrıca araştırma konusu olmuştur.

Paraoksonaz1 (PON1) araştırmaları, özellikle Eylül 2006 yılında Macaristan'da gerçekleştirilen, Paraoksonazlar Konferansından sonra giderek artmıştır. Bu konferansta Paraoksonazlar kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, romatizma, Alzheimer ve diğer birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Günümüzde ise, PON1 araştırmaları psikiyatrik hastalıklardan, kansere kadar oldukça geniş bir yelpazede artarak devam etmektedir (Samouilidou, Bountou, Papandroulaki, Papamanolis, Papakostas, Grapsa (2018)).

Koroner arter hastalığına yol açan en sık ve en önemli etken aterosklerozdur. Aterosklerozun ise en önemli risk faktörünün kan lipidleri olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz; çok yavaş ilerleyen ve kronik bir döneme girdikten sonra koroner arterlerde farklı derecelerde kalıcı darlık yapan bir hastalıktır. Koroner arter hastalığının altında yatan sebep tek başına ateroskleroz değildir. Koroner olayların ani olarak meydana gelmesinde koroner arter spazmı ve koroner arter trombozunun önemli rollerinin olduğu bilinmektedir (Ekmekçi 1995).

Bu çalışmada amacımız; sağlıklı erişkin bireylerde ve radial koroner anjiyografi uygulanan erişkin hastalarda; radial anjiyografi esnasında ortaya çıkan spazmın, PON1, ARES ve TTL arasındaki ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RADİAL ANJİOGRAFI

Koroner anjiografi ve perkütan koroner girişimlerde femoral, brakial ve radial arterler girişim yolu olarak kullanılmaktadır. Radial arter yolu, femoral artere oranla daha düşük vasküler giriş yolu komplikasyonu ve daha düşük kanama oranları nedeni ile son yıllarda daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır (Bedford and Allman 1973). Hastanın kendini rahat hissetmesi, hastanede yatış ve takip süresinin daha az olması, işlem maliyetinin azalması da radial girişim yolunun diğer avantajlarıdır. Radial arter yolu ile koroner anjiografi 1989 yılından beri femoral arter uygulamasına alternatif olarak gittikçe daha sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Radial arterin yüzeysel seyirli olması kolay kompresyona izin vermekte ve kanama kontrolünü kolaylaştırmaktadır (Campeau 1989).

2.1.1. Tarihçesi

Radial arter ilk defa 1973 yılında Carpentier ve arkadaşları tarafından koroner bypass grefti olarak kullanılmış ve ven greftlerine oranla daha yüksek açıklık oranları nedeni ile son yıllarda sol internal mamarian arterden sonra ikinci sırada tercih edilen greft haline gelmiştir. Kullanıldığı ilk yıllarda erken dönem sonuçlarının olumsuz olmasına rağmen; 1990'lı yılların başlarından itibaren uygun vazospazm profilaksisi ve daha uygun cerrahi çıkartma tekniklerinin kullanılması ile daha başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Erken ve orta dönem takiplerde safen ven greftlerine oranla daha yüksek açıklık oranlarının saptanması nedeni ile kullanımı daha da yaygınlaşmıştır. Rutin klinik uygulamaya ise 1996 yılında Kimeneey tarafından başlanmıştır (Madssen, Haere, Wiseth (2006), Acar , Farge , Chardigny et al(1993)).

2.1.2. Radial Anjiyografi için Hasta Seçimi

Radial anjiyografi yapılabilmesi için belirli kriterler göz önünde bulundurulur. Bunlar; geniş radial arteri olan ve Allen's Test'i pozitif, aort kök genişliği ve konfigürasyonu normal, koroner çıkış anomalisi olmadığı bilinen, koroner arter hastalığı dışında ilave patolojisi olmayan, hemodinamik olarak stabil olan, periferik arter hastalığı olmayan, girişim yapılacak radial arter tarafındaki proksimal arterlerde bilinen veya beklenen patolojisi olmayan, akut miyokard enfarktüsü geçiren hasta, kronik renal yetersizliği olan mevcut veya olası fistül durumlarıdır (Campeau 1989).

Allen Testi

Radial arter kanülasyonu öncesi kollateral akımın yeterliliğinin değerlendirilmesi için Allen testi en çok kullanılan yöntemdir. Radial ve unlar arterlerin her ikisinin de dolaşıma katılıp katılmadığını araştırır. Dirsek eklemi fleksiyonda ve ön kol supinasyonda iken değerlendirilir. Radial ve unlar nabızlar bulunarak her iki baş parmak yerleştirilir. Hasta elini 3 kez açıp kapayarak sıkı yumruk yapar; bu şekilde kanın büyük bölümü boşaltılır; başparmaklar aracılığı ile kompresyon yapılarak hastanın elini açması istenir. Bu aşamada arterlerin basısı nedeniyle el beyaz görülür, nabızlardan biri üzerinden kompresyon kaldırıldığında birkaç saniye içinde elin palmar bölge ve volar palmar yüzleri pembe renk alır. Diğer arter için de test tekrarlanır (ters Allen testi). Anormal Allen test oranı %1-27 arasında bildirilmiştir. Doppler USG eşliğinde yapılan Allen testinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %97 olarak gösterilmiştir (Madssen, Haere, Wiseth (2006), Acar , Farge , Chardigny et al(1993)).

2.2. RADIAL ARTER SPAZMI

Radial anjiyografi giderek daha fazla tercih edilmesine rağmen, radyal arter spazmi (RAS) potansiyel bir komplikasyon olarak radial anjiografinin yaygın kullanımını sınırlar. RAS'ın damarın çapı ile ters orantılı ve işlemin süresi ile doğru orantılı olarak görülme oranı artar. *“Radyal arter, özellikle alfa-1 adrenoreseptörler bakımında oldukça zengin musküler bir arterdir; damar kasılması en sık olarak kılıfın ya da kateterin yerleştirilmesi esnasında ortaya çıkmaktadır.”*(Ziakas, Karkavelas, Mochlas (2005)).

Dolaşımdaki katekolamin düzeyi RAS'ın meydana gelmesinde önemli ölçüde rol oynamaktadır. Bundan dolayı anesteziik madde ve kaygı kontrolü için yeterli sedatif uygulanması RAS'ı önleyen tedbirlerdendir. Damar vazospazmın önlemesi için hidrofilik kaplı kılıf kullanımına bağlı olarak belirli oranlarda steril enflamasyon gelişebileceği bildirilmiştir (Ziakas, Karkavelas, Mochlas (2005), Adams, Ioffreda, Nickolaus, Seery, Chambers, et al (2003)).

Radial yolun rutin olarak kullanımından kaçınılmasına neden olan bir komplikasyon radial arter spazmının görülmesidir; bununla birlikte katater seçimi için küçük çaplı katater tercih edilmesi, intraarteryel heparin uygulanması, işlemin bitiminde kılıfın hızlı bir şekilde çekilmesi ve tıkanmaya neden olan bant uygulamasından kaçınılması ile daha seyrek görülmektedir (Duni, Liakopoulos, Rapsomanikis, Dounousi (2017)).

2.3. PARAOKSONAZ VE ARYLESTERASE

Serbest radikallerin insan vücudundan uzaklaştırılmasında birçok çeşit enzimatik mekanizmalar rol oynamaktadır. “*Sistemik adı aril dialkil fosfataz olan paraoksonaz (EC.3.1.8.1) da bunlardan birisidir*” (Durrington and Mackness 2001).

Paraoksonaz (PON1), kalsiyuma bağımlı hem arylesterase hem de paraoksonaz aktivitesi gösteren glikoprotein yapısında ester bir hidrolazdır (Durrington and Mackness 2001).

Dietil-4-nitrofenilfosfatın (paraokson) enzimatik olarak hidrolizini kataliz yeteneğine sahip olduğu için esteraz A olarak sınıflandırılmıştır. Paraoksonaz (PON1) paraoksonun hidrolizini sağlar ve birçok organofosfatlı bileşikleri de hidroliz edebilmektedir.

2.3.1. Tarihçe

İlk olarak hayvan dokularında organofosfat bileşiklerini hidroliz etme yeteneğine sahip enzimi 1946 yılında Abraham Mazur bulmuştur (Mazur (1946). Bu enzim p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak Aldridge W.N. tarafından 1953 yılında ortaya çıkarılmıştır (Aldridge 1953a, 1953b). HDL ile PON1 ilişkisi insan serumunda yapılan bir çalışmada 1961'de Uriel tarafından bildirilmiştir (Uriel 1961). Mackness ve ark., yaptıkları çalışmalar ile, 1985' te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu (Mackness and Halam 1985), 1988' de, PON'un HDL üzerinde apoA-I'e bağılı olarak aktivite gösterdiğini (Mackness and Walker 1988) ve 1991 yılında da LDL üzerindeki lipidperoksit birikiminin azaldığını saptamışlardır. İmmun duyarlılık kromatografi araştırmaları göstermiştir ki; insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki apolipoprotein AI ve klusterin

(apolipoprotein J) ile ilgilidir ve total HDL'nin çok az bir bölümünü oluşturur (Mackness and Arrol 1991).

Yapılan çalışmalar ve bulguların sonucunda birçok araştırmacı KAH ile PON1 arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır.

2.3.2. Paraoksonaz Gen Ailesi

“Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolun, q21.3-22 üzerinde, birbirine 120kb'lık uzaklıkta yer aldığı paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON ailesi enzimleri substrata özgü hidrolazlardır. PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır” (Deakin and James 2004). PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üzerinde en fazla çalışma yapılan üyesidir.

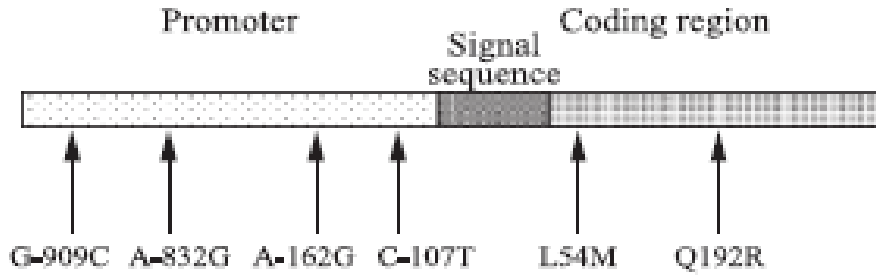
Yıllarca PON1 ile ilgili çalışmalar yapılmış; insan serum kapasitesi, ksénobiotikleri hidrolize etmesi ve aterosklerozis arasındaki ilişki araştırılmıştır. PON2 ve PON3 hakkında ise daha az çalışma yapılması nedeniyle bu hidrolazlar PON1 kadar iyi anlaşılammışlardır. PON1 ve PON3 sıklıkla karaciğer ve plazmada bulunmaktadır. PON2 ise karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunmaktadır Ayrıca aort düz kas hücrelerinde de rastlandığı immüno histokimyasal yöntemle gösterilmiştir (Mazur 1946).

2.3.3. PON1 Gen Polimorfizmi

Paraoksonaz ve arylesteraz birbirinden farklı iki farklı enzim olarak bilinsede, yapılan çalışmalar sonucunda serumdaki gen yapısında bulunan enzimin hem paraoksanaz hemde arylesteraz aktivite yeteğeneği olduğu görülmüştür. Ayrıca bu enzimin laktonaz aktivitesinin de görüldüğünü gösteren yayınlar ile karşılaşılmaktadır (Suchocka, Swatowska, Pachecka and Suchocka 2006).

Günümüzde PON1 ile ilgili yapılan çalışmalarda PON1'in yaygın olarak iki kodon polimorfizmi gösterdiği görülmüştür (Şekil 1). Bu iki poliformizm *“55. kodonda metionin (M) ile lösinin (L) yer değiştirdiği (M/L55) ve 192. pozisyonda glutamin ile argininin yer değiştirdiği (Q/R192) durumlarıdır”*. Bu polimorfizmlere bazı patofizyolojik olaylar neden olmaktadır. PON1192R paroksonu PON1192Q den

yaklaşık altı kat daha hızlı hidroliz edebilmektedir. Çünkü PON1192Q'de bulunan sarin, soman ve diazoksonu daha hızlı hidroliz etmektedir. Enzim aktivitesini oldukça fazla etkileyen tek bir aminoasitteki değişim enzimin yapısına bağlanmıştır. 192. Pozisyonda aktif bölgenin önemli bir yerinde arjinin bulunmaktadır. Bu durum aynı zamanda LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini de etki eder. PON1192Q alloenzimi daha koruyucudur (Jay, Heineckel and Aldons (1998), Mackness and Arrol (1991)). “M/L55 polimorfizmi substratla ilişkiyi değiştirmez. Enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonuyla ilişkilidir. M aleli taşıyanlarda düşük PON1 mRNA seviyeleri bulunmuştur. L aleli taşıyanlar, daha stabildir ve proteoliza daha dayanıklıdır. Bu durum yüksek serum aktivitesi göstermelerini açıklamaktadır” (Durrington and Mackness 2001).



Şekil 1: PON1 Geninin Polimorfik Alanları

2.3.4. PON1'in Yapısı

“İnsan kanındaki serumdan elde edilen PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur” (Şekil 1).

PON1'in bileşenleri incelendiğinde, içeriğinde lösinin yüksek olduğu ancak “kringle” yapısında olacak kadar sistein içermediği görülmüştür. Ayrıca 42, 284 ve 353. pozisyonlarda bulunan sistein artıklarının, PON1'in yapı ve fonksiyon özelliklerine sahip olduğu düşünülebilir. Tek disülfid bağı protein yapısındadır ve polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına katkı sağlamaktadır. Şekil 2'de insan serum paraoksanaz enziminin yapısı gösterilmiştir (Öztürk 2008).



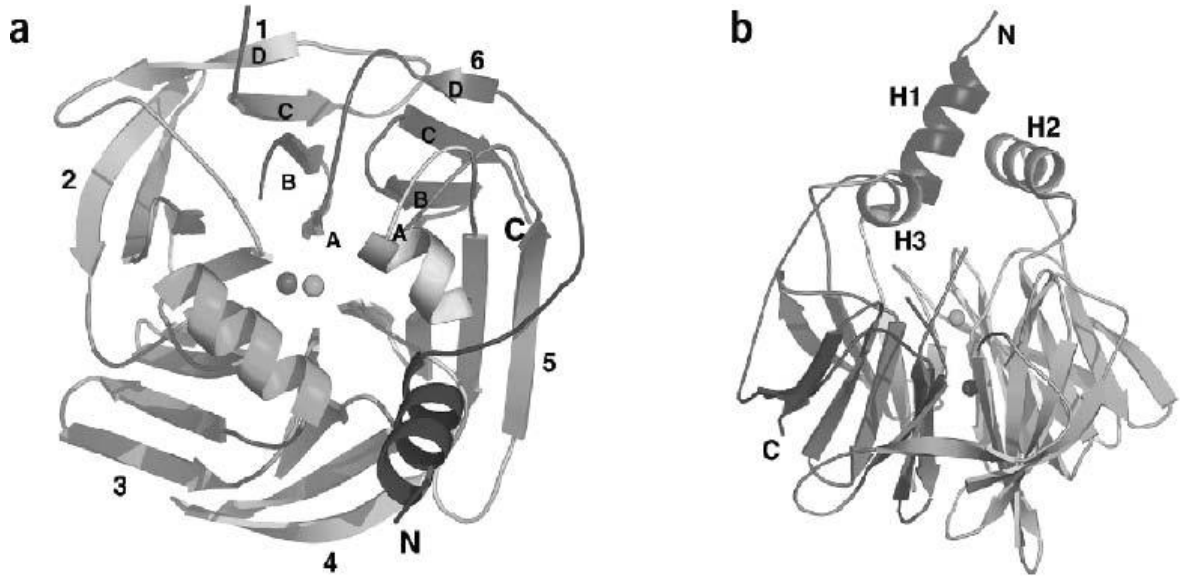
Şekil 2: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı

Yenidoğan bir bebeğin PON1 aktivite değerine bakıldığında, yetişkin bir insanın yarısı kadar aktivite değeri gözlenmiş ve bununda yaklaşık bir yıl sonrasında yetişkin enzim aktivite değerine ulaştığı, yaşam boyu bu değer aynı kaldığı görülmüştür. Ayrıca PON1 aktivitesinde cinsiyete bağlı olarak bir değişim olmadığı saptanmıştır.

HDL'nin yapısında bulunan PON1'in karaciğerde sentez olduğu ve oradan dolaşıma katıldığı bilinmektedir. PON1, HDL lipidlerine hidrofobik N-terminal bölgesi sayesinde kolay bir şekilde bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1(Apo A1) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerir. Bu sebeple Apo A1 ve ApoJ'nin de bu bağlanmada önemi olduğu görülmüştür (Başkol and Köse 2006).

“PON1 enziminin yapısı 6 yapraklı beta tabakası bir şekile benzemektedir” (Harel, Aharoni, Gaidukov, et al 2004). Bu 6 yaprağın herbirinde 4 beta tabakası bulunur ve enzimin merkezinde yapı ve tepkime hızlarının korunması için iki kalsiyum atomu içerir Bunlardan biri yapısal kalsiyumdur, yapıdan ayrılması geri dönüşü olmayan bir tahribasyon yaratmaktadır. Diğeri ise tepkime hızlarını belirleyen kalsiyumdur Bu

kalsiyum iyonu bir fosfat iyonunun oksijeni ile bir su molekülü ile etkileşime girmektedir (Harel et al 2004).

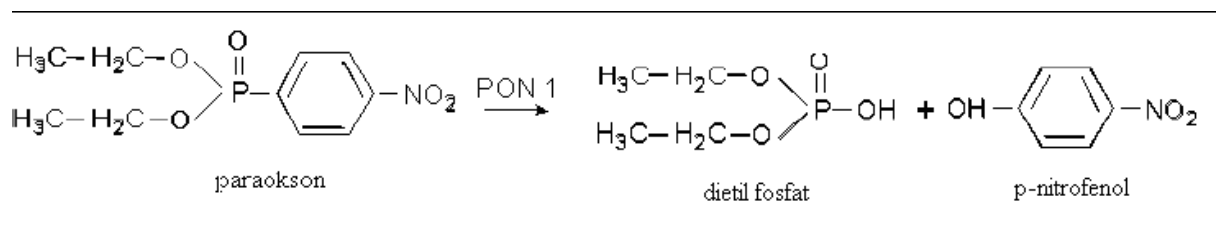


PON1'in Genel Yapısı

Altı kanatlı pervanenin yukarıdan görünümü.

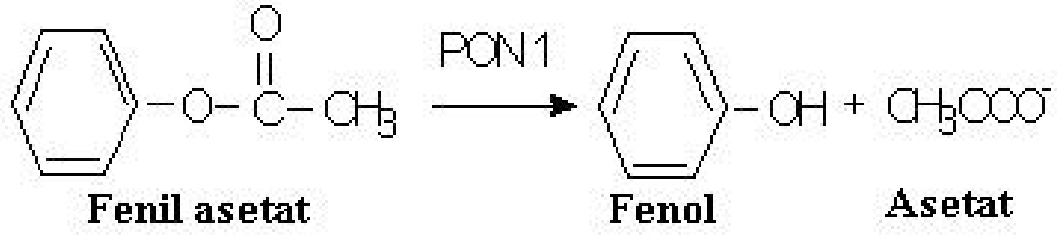
2.3.5. PON1'in Substratları

PON1'in fizyolojik olmayan substratları; organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterlerdir (fenilasetat). Paroksonazın hem Arylesteraz hem de Paroksonaz aktivite değerini ölçmek için en çok kullanılan substrat Paroksondur (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat) (Şekil 3).



Şekil 3: Paroksonun Paroksanaz Tarafından Hidrolizi

Arylesteraz aktivite değeri yalnızca Fenil asetat substratı tarafından ölçülmektedir. PON1'in aynı substrata farklı aktivite göstermesi polimorfik yapısından kaynaklanmaktadır (Başkol and Köse 2006) (Şekil 4).



Şekil 4: Fenil Asetatın Paraoksonaz Tarafından Hidrolizi

Çalışmalarda PON1'in lipoprotein özelliği gösteren fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde olan Oksijen (O) ve Fosfor (P) arasında oluşan ester bağımlı hidroliz ettiği görülmüştür. PON1 için okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterleri fizyolojik birer substrattır (Deakin and James 2004).

Yapılan bir diğer çalışmada; PON1'in okside fosfolipid türlerini hidroliz ettiği böylece HDL-k'nin LDL-k'yi oksidasyondan koruduğu saptanmıştır. Bu tepkime paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olarak çalışmaktadır (Cao (1999, Mackness (1998)).

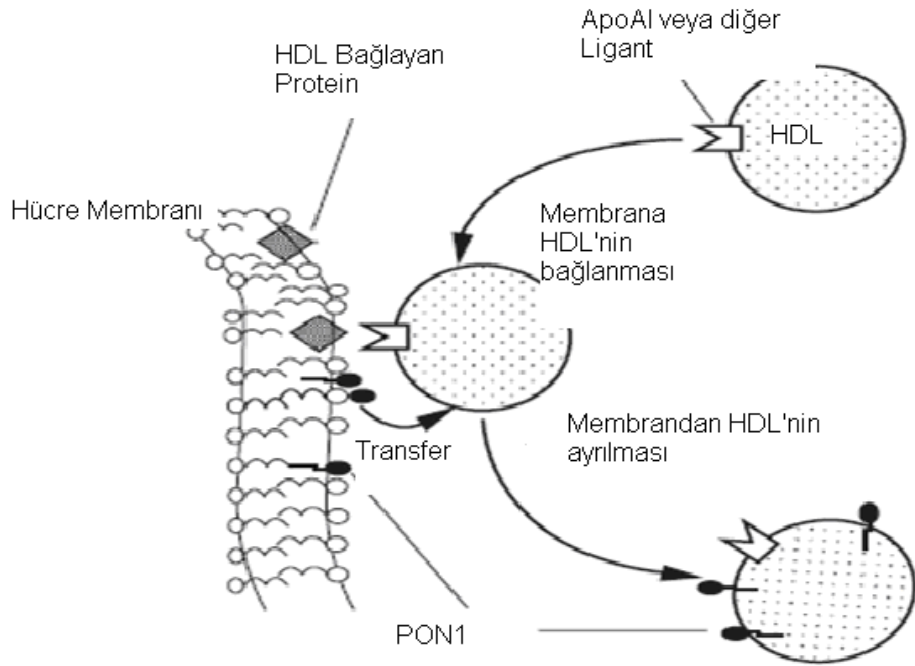
2.3.6. PON1'in Sentezi

PON1 karaciğer tarafından sentez edilir ve daha sonra kan dolaşımında HDL-k ile birlikte görülür. Serum PON1 yoğunluğu ve enzim aktivitesi geniş bir yelpazeyi kapsar. Enzim aktivitesinin ve yoğunluğunun, PON1 geninin polimorfizminden etkilendiği kadar farklı popülasyonların yaşayış şekilleri ve birtakım hastalıklardan da belirli oranda etkilendiği bilinmektedir (Başkol and Köse (2006)).

2.3.7. PON1'in Hücrelerden Salınımı

PON1'in salınım mekanizması oldukça önemlidir çünkü bu mekanizmayı birçok faktör değiştirir ve serum düzeyinin belirlenmesini sağlar. Lipoproteinlerin olmadığı durumlarda PON1 daha az miktarda salınır. Hücrelerden salınan PON1'i fosfolipid miçeller ve HDL-k sekresyonu uyarırken, LDL-k ve ApoA1'in etkisi olmaz. PON1 HDL-k ile fosfolipidlerden ayrılır. Membrana bağlı PON1'in fenilasetata göstermiş olduğu etki, HDL'nin belirmesiyle ortadan kalkmaktadır. Böylece HDL-k, PON1'i hücre membranından ayırmaktadır. HDL-k ile indüğe olmuş PON1 salınımı, ortamın yoğunluğuna ve reseptörüne bağımlıdır. HDL-k en uygun alıcı olmasına karşın

fosfolipid bileşen tek başına hücrelerden PON1 sentezini stimüle etme yeteneğine sahiptir. Buna rağmen fosfolipid içeren lipid kompleksi tek başına salınım için yetersizdir. Bu yüzden LDL'nin yeterli olmadığı durumlar, PON1'in salgılanması için tek başına yetersiz bir faktördür. PON1'in hücre zarının dış çeperinde bulunmakla birlikte lipoproteinler aracılığı ile HDL-k'ye geçtiği belirtilmiş ve HDL ve PON1 ilişkisini sağlayan, HDL-k için bir reseptör olan scavenger reseptör hipotezi öngörülmüştür. Scavenger reseptör hücre zarına HDL-k'nın bağlanmasını, hücre ile lipoproteinler arasında ürün değişimini sağlayarak, yüksek bir duyarlılık ile HDL'ye bağlanır. Ancak gevşek bağ ile fosfolipid bileşenine bağlanma yeteneğine sahiptir. (Şekil 5) (Deakin and James 2004).



Şekil 5: PON1'in HDL'ye Transferi

2.3.8. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu

Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizini sağlayan hidrolitik bir enzimdir. Serum paraoksonaz enzimi organofosfat türleri olan, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi ürünlerin toksik etkilerini yok ettiği yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (Deakin and James 2004).

PON1 ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidrolize eder. HDL-k'nin LDL-k'yı oksidasyondan koruma yeteneği çeşitli bir çok mekanizma ile açıklanmaktadır. Oksidatif durumlara karşı lipoproteinleri, HDL ile ilgili enzimlerden olan PON1, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolazın (PAF-AH) koruduğu düşünülmektedir. HDL-k üzerinde bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri kırarak arter endotel yapısında enflamatuar yanıt oluşumunda koruyucu rol oynamaktadır (Aviram, Hardak, Vaya, Mahmood, Milo, Hoffman, Billicke, Draganov, Rosenblat 2000).

Paraoksonazın, HDL-k'yı oksidasyondan korunmasıyla ilgili çalışmalarda serumdan elde edilen PON1'in HDL-k'ya bağlanması ile miktara bağlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL-k'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin yüksek oranlarda azaldığı görülmüştür (Aviram, Rosenblat, Bisgair 1998).

Yapılan bir araştırmada, PON1'in arilesteraz etkinliğinin, LDL-k oksidasyonu sırasında %50 oranında daha az görülmesiyle beraber; LDL-k'yi oksidasyona karşı koruyuculuğu olan PON1 okside LDL-k oluşumu esnasında zamanla etkisiz hale geldiği görülmüştür. Bu mekanizma henüz açıklık kazanmamıştır (Ekmekçi ve Donma 2004).

Flavonoidler üzerine yapılan bir çalışmada, flavonoidlerin LDL'nin antioksidanlarının hasarına engel olduğu, LDL oksidasyonunu inhibe ederek, PON1'in aktivitesini koruduğu görülmüştür (Ekmekçi and Donma 2004).

HDL'nin oksidatif değişimlerinin; zıt yönlü kolesterol transfer mekanizmasında bozulmaya yol açtığı görülmektedir. Paraoksonaz, HDL-k'nin oksidasyonunda koruyucu rol oynayarak zıt yönlü kolesterol transfer fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum ateroskleroz gelişimini engellemektedir (Ekmekçi and Donma 2004).

2.3.9. PON1 ve HDL İlişkisi

PON1 için HDL-k serum yoğunluğu oldukça önemli bir göstergedir. HDL-k'nın az olduğu durumlarda PON1 konsantrasyonunda da düşme olduğu görülmüştür. PON1 trigliserid bakımından oldukça zengin HDL-k2 parçacıklarında gösterilmiştir. PON1 apoA1 içeren HDL-k ile birlikte ve HDL-k'nın apo j ve clusterin ile ilişkili PON1 içeren alt gruplarına ayrılmaktadır (Deakin and James 2004).

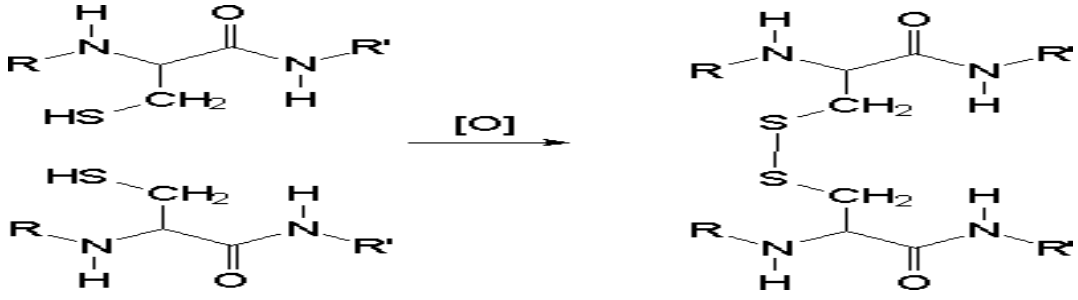
2.4. TOTAL TIYOL (TTL)

Hücrelerde bazı oksidatif stres durumlarının oluşmasının engellenmesinde önemli bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklere Tiyol denir (Yuvaci, Akdemir, Bostanci, Yazar, Cevrioglu, Ozden, Unal, Paker, Neselioglu, Erel (2017)).

Plazma tiyolleri, antioksidan ya da prooksidan etki göstermelerine rağmen genellikle antioksidan olarak bilinirler (Atmaca (2004), Parcell (2002)). Oksidatif stres, fizyolojik ortam koşulları ve Sülfür içeren aminoasitlerin (SİA) ortamdaki konsantrasyon düzeyi, Tiyollerin anti- veya prooksidan etki gösterip göstermeyeceğinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Plazma tiyolleri arasında en fazla sistein görülür, homosistein ve GSH daha az görülmektedir. Sistein, hücrenin tiyol yoluyla oksidatif reaksiyondan korunmasında büyük önem taşır.

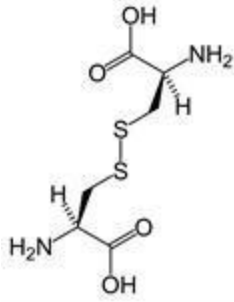
Tiyollerdeki sülfür grubunun oksidan strese karşı koruyuculuğunun olduğu düşünülür. Tiyoller bazı radikaller aracılığı ile indirgenebilir ve indirgenmiş metal iyonları tekrar reaksiyona girerek yine yükseltgenebilir. Kısaca, bu reaksiyonlar süperoksit, H₂O₂ ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen ürünlerini (ROS) meydana getirir Tiyol bileşikleri ile tetiklenen prooksidan etkilerin, böbrek iskemisi, karaciğer yetmezliği ile koroner arter ve serebrovasküler hastalıklarda rol aldığı görülmüştür (Fang, Yang and Wu (2002), Akaydin, Ozkan, Torun ve Simsek (2003)).

Tiyoller, yükseltgenme reaktifleri ile tepkimelere girer ve sonucunda çoğunlukla birleşerek disülfür oluştururlar.

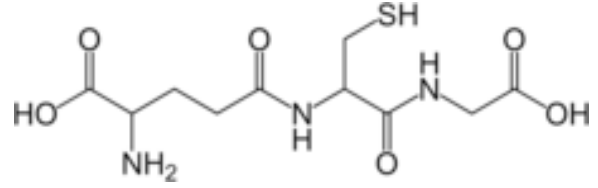


Şekil 6: Disülfür Tepkimesi

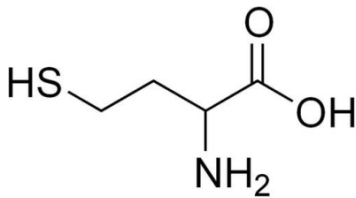
Canlı hücrelerin önemli bileşiklerinden olan tiyoller ve disülfürler, birçok biyolojik tepkimelerde birbirlerine dönüşürler. “Antioksidan aktiviteye sahip önemli biyotiyoller, glutation (GSH), sistein (CYS), homosistein (HCYS), N-asetilsistein ve γ - glutamilsisteindir” (Prakash, Upadhy and Prabhu 2004).



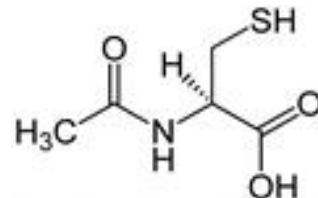
Glutatyon(GSH)



Sistein (CYS)



Homosistein(HCYC)



N-Asetilsistein

Yaşamsal döngüde tiyol-disülfid dengesi oldukça önemlidir. 1979 yılında bu denge tek taraflı ölçülürken Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yöntemlerle her iki değişkeninde ayrı ve toplamsal olarak ölçümü yapılmakla beraber hem bütünsel hem de bireysel olarak değerlendirilmektedir (Prakash, Upadhy and Prabhu 2004).

Protein tiyolleri için koruyucu rolü destekleyen çok az deneysel kanıt vardır. İlerlemeyi engelleyen bir faktör, GSH'nin niceliksel olarak baskın olduğu varsayımdır. Tiyoller, antioksidan fonksiyonlarının yanında kanserojen etkileri önleyici rollerinin öneminden dolayı yıllarca araştırmalara ve çalışmalarda yer almışlardır. Ancak tiyol bileşikleri üzerine detaylı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Çalışma grubunu Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine (SÜEAH) radial anjiyografi için başvurmuş ve radial anjiyografi sırasında spazm geçiren 34 hasta oluşturmaktadır.

Kontrol grubu olarak da yine Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çalışanlarından 34 kişilik bir gönüllü grup çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna dahil edilen kişilerin %82.35'inin (28 katılımcı) sigara içtiği tespit edilmiştir. Hasta grubunun KAH tanılı olmaları sebebiyle sigara içiciliğinin çok daha düşük olduğu görüldü %14.70 (5 hasta). Ancak tez çalışmasının doğrudan konusu olmadığı için, sigara içiciliği hakkında istatistiksel çalışma yapılmamıştır. Kişiler için aydınlatılmış onam formu imzalatılmış olup bazı kriterler sorgulanmıştır. Bu kriterlerin dışında kalan kişilerin kanları çalışmaya alınmıştır. Bu dışlama kriterleri şu şekildedir:

- 1-Daha önce dökümanente koroner arter hastalığı öyküsü olması
- 2-CA tanısı konulmuş ve kemoterapi, radyoterapi alıyor almak
- 3- Kronik böbrek ya da karaciğer yetersizliği olması
- 4- Son 1 yıl içerisinde serebrovasküler olay geçirmesi
- 5- Dökümanente ciddi periferik arter hastalığı bulunması
- 6- Kontrolsüz hipertansiyon
- 7- Klinik Hipertiroidi
- 8-Klinik Hipotroidi
- 9- Pulmoner hipertansiyonu bulunan
- 10- Kontrol altında tutulmayan Tip I DM hastası olmak
- 11-Kontrol altında tutulmayan Tip II DM hastası olmak
- 12-Metabolik sendrom tanısı konulmuş olmak

3.1.2. Kan Örnekleri

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan radial angiografi işlemi sırasında radial artere sheat takıldıktan sonra 5 cc intra arteryel kan çalışılmak üzere saklanmıştır. Kanlar yaklaşık 7 ay boyunca TTL, PON1, ARES çalışmak için biriktirilmiştir. Kanlar tüm hastalardan yeşil kapaklı (lityum heparinli 4.5 cc, yeşil kapaklı BD) tüplere alınarak ve numuneler derhal soğuk zincire uyularak transfer edilmiştir. Laboratuvara gelen numuneler hemen santrifüj işlemine tabi tutulmuştur (soğutmalı, 1500 g 10 dakika). Hasta plazmaları numaralandırılarak, kapaklı eppendorf tüplerde (isolab centrifuge tubes 2.0ml) -80°C de saklanmıştır. Çalışmada Rel Assay Diagnostics marka kit kullanılmıştır. Çalışma gününden 24 saat önce SÜEAH biyokimya laboratuvarında, -80°C deki numuneler -20°C ye yerleştirilmiş, daha sonra çalışmadan 1 saat önce -20°C den çıkarılmıştır. Numuneler kit insertinde yazdığı şekilde yeniden santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Plazma analizleri, önceden aplikasyonu yapılan ve kontrol serumları çalışılan tam otomatik Beckman Coulter marka AU 680 (seri no:2016024580, Koutou-ku, Tokyo, Japan) tam otomatik otoanalizörde gerçekleştirilmiştir.

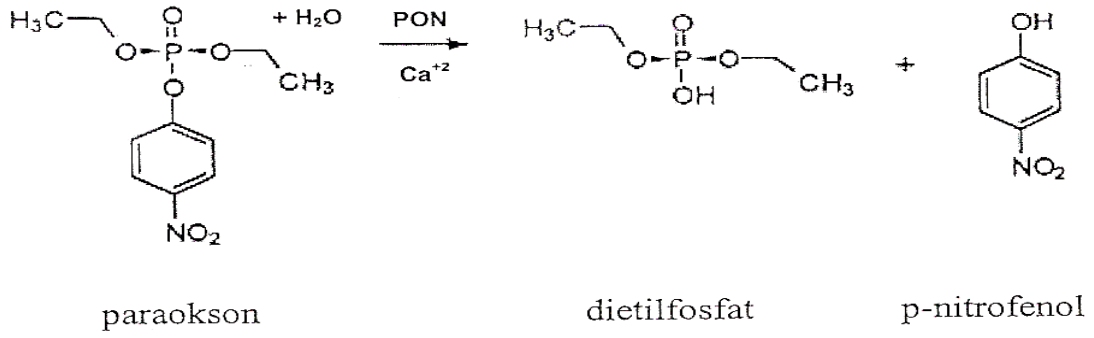
3.1.3. Rel Assay Paraoksonase Test Kiti

3.1.3.1. Kit İçerikleri

Reaktif maddeler kullanıma hazır olarak bulunmaktadır.

- Reaktif 1- Tampon (1x30ml)
- Reaktif 2- Yüzey(1x8ml)

Testin reaksiyon analizine bakıldığında örnekteki paraoksonaz enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder ve meydana çıkan ürünün absorbans artışı, emilim aralığına uygun dalga boyunda kinetik olarak izlenmektedir. Enzimatik olmayan hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait net değerler bulunur. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edilir.



Şekil 7: Paraoksonun PON1 Tarafından Hidrolizi

3.1.4. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında “SPSS 20” (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar, Normal dağılımı test eden One Sample Kolmogorov Smirnov testine göre değerlendirildi.

Parametreler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık testleri içinde Independent Samples t Testi ve Man-Whitney U testi kullanılmıştır.

Anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 1 Kontrol ve Hasta Grubunun Biyokimyasal Değerleri

HASTA SIRA	TTL	PON1	ARES		HASTA SIRA	TTL	PON1	ARES
K1	513,34	105,83	12,38		H1	227,53	37,34	3,67
K2	421,14	102,43	12,26		H2	413,50	120,68	11,02
K3	466,85	568,08	12,43		H3	370,41	252,24	8,59
K4	444,95	330,66	12,11		H4	346,65	95,41	12,19
K5	446,26	312,61	13,17		H5	348,71	139,75	12,58
K6	553,57	112,19	13,56		H6	339,91	403,09	15,49
K7	486,59	546,09	13,11		H7	249,38	141,80	6,17
K8	448,31	733,60	17,27		H8	372,06	276,44	11,93
K9	522,98	140,69	16,96		H9	529,63	531,99	17,46
K10	484,76	144,01	18,58		H10	447,51	124,49	13,53
K11	445,43	163,29	17,85		H11	344,79	102,30	12,97
K12	523,02	84,87	10,76		H12	415,07	251,83	9,58
K13	497,35	542,94	11,80		H13	389,41	296,17	14,73
K14	505,61	516,24	14,01		H14	285,19	335,99	12,17
K15	429,62	283,62	13,78		H15	492,85	208,77	9,16
K16	504,42	121,38	13,94		H16	395,35	256,06	9,24
K17	446,73	83,07	11,86		H17	340,90	78,44	9,32
K18	475,85	440,04	18,40		H18	398,41	317,49	10,32
K19	438,94	85,28	12,23		H19	458,67	590,18	13,93
K20	490,26	109,19	11,75		H20	253,74	340,21	9,87
K21	492,29	130,07	15,04		H21	506,21	89,80	9,21
K22	510,62	94,02	11,71		H22	417,37	308,76	11,18
K23	452,38	509,10	17,97		H23	354,86	631,03	14,72
K24	525,27	76,67	18,21		H24	355,83	83,69	10,28
K25	451,56	93,97	9,87		H25	350,20	66,17	7,49
K26	453,45	441,23	15,54		H26	298,81	513,08	11,55
K27	440,50	143,15	16,96		H27	363,06	123,96	13,55
K28	463,05	492,82	15,31		H28	350,10	120,47	13,53
K29	450,56	647,85	14,45		H29	234,94	83,56	9,11
K30	516,15	121,05	14,49		H30	326,83	104,48	11,64
K31	523,61	102,22	13,63		H31	290,20	58,09	7,55
K32	595,19	163,41	17,68		H32	420,07	374,09	14,18
K33	518,08	319,71	14,82		H33	289,39	120,84	14,13
K34	457,67	365,93	11,55		H34	272,17	101,61	12,03

Normal dağılımı test eden One Sample Kolmogorov Smirnov testine göre ARES ve TTL değerleri normal dağılım gösterirken PON1 değerleri normal dağılım göstermedi.

Yapılan tanımlayıcı istatistikler sonucunda hasta (n=34) ve kontrol grubundaki (n=34) TTL değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla $360,29 \pm 75,50$ birim ve $482,25 \pm 39,65$ birim olarak hesaplandı (Tablo2).

Tablo 2: TTL Değerinin Değişkenler için Aritmetik Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

TTL	Aritmetik ortalama / Standart Sapma
KONTROL GRUBU (n=34)	$360,29 \pm 75,50$
HASTA GRUBU (n=34)	$482,25 \pm 39,65$

Hasta (n=34) ve kontrol (n=34) grubundaki PON1 değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla $225,89 \pm 163,09$ birim ve $271,39 \pm 199,40$ birim olarak hesaplanırken, medyan değerleri sırasıyla 140,78 birim ve 153,65 birim olarak hesaplandı (Tablo 3).

Tablo 3: PON1 Değerlerinin Aritmetik Ortalama, Standart Sapma ve Medyan Değerleri

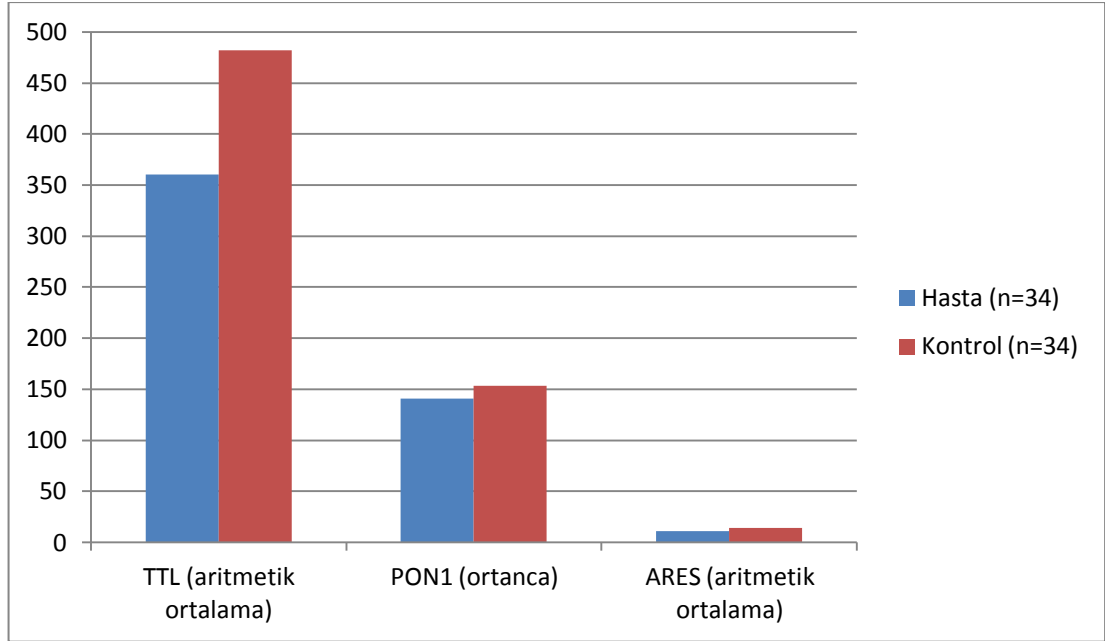
	PON1 Aritmetik Ortalama/Standart Sapma/Medyan
HASTA GRUBU (n=34)	$225,89 \pm 163,09 - 140,78$
KONTROL GRUBU (n=34)	$271,39 \pm 199,40 - 153,65$

Hasta (n=34) ve kontrol (n=34) grubundaki ARES değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla $11,30 \pm 2,88$ birim ve $14,28 \pm 2,49$ birim olarak hesaplandı (Tablo4).

Tablo 4: ARES Değerlerinin Aritmetik Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	ARES Aritmetik ortalama / Standart Sapma
HASTA GRUBU (n=34)	11,30± 2,88
KONTROL GRUBU (n=34)	14,28 ± 2,49

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarından Elde Edilen TTL ve ARES Değerlerinin Aritmetik Ortalamalarının ve PON1 Değerlerinin Ortanca Değerleri



Hasta grubundaki TTL ve PON1 değerleri arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (n=34, r=0,35, p=0,043). Yine hasta grubunda yapılan Spearman korelasyon analizinde PON1 ve ARES değerleri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (n=34, r=0,53, p=0,001). Yapılan Pearson korelasyon analizinde hasta grubundaki TTL ile ARES değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (n=34, r=0,38, p=0,025).

Hasta ile kontrol gruplarının TTL değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını ölçmek adına yapılan Independent Samples t Testine göre hasta grubundaki TTL değerleri (Ortalama \pm Standart Sapma = 360,29 \pm 75,50) istatistiksel olarak anlamlı olarak kontrol grubuna (Ortalama \pm Standart Sapma = 482,25 \pm 39,65) kıyasla düşük bulundu ($t(66)=8,339$, $p<0,001$).

Hasta ve kontrol gruplarının normal dağılım göstermeyen PON1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını ölçmek adına yapılan Mann-Whitney U testine göre hasta grubundaki PON1 değerleri (medyan=140,78) kontrol grubuna (medyan=153,65) kıyasla düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (U=495, $p=0,309$).

Hasta ile kontrol gruplarının ARES değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını ölçmek adına yapılan Independent Samples t Testine göre hasta grubundaki ARES değerleri (Ortalama \pm Standart Sapma = 11,30 \pm 2,88) istatistiksel olarak anlamlı olarak kontrol grubuna (Ortalama \pm Standart Sapma = 14,28 \pm 2,49) kıyasla düşük bulundu ($t(66)=4,569$, $p<0,001$).

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarından Elde Edilen TTL, ARES ve PON1 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=34)	Kontrol (n=34)	<i>P</i>
TTL *	360,29 \pm 75,50	482,25 \pm 39,65	<0,001***
PON1 **	140,78	153,65	0,309
ARES*	11,30 \pm 2,88	14,28 \pm 2,49	$p<0,001$ ***

* Independent Samples T testi uygulanmıştır.

** Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

*** $p<0,05$ hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Koroner arter hastalığı , kalp ve damar hastalıkları içinde dünyada başlıca karşılaşılan ölüm nedenlerindedir. (Ekmekci 1995).

KAH oluşumunun görülme sıklığı üzerine yapılan birçok çalışmada bazı risk faktörlerinin olduğu; bu risklerin ise yaşam tarzı, biyolojik ve fizyolojik özellikler gibi değiştirilebilir yönde olabileceği ayrıca, yaş, cinsiyet ve genetik gibi değiştirilmesi mümkün olmayan yönde de olabilmektedir (Onat (2001), Kültürsoy (2001)).

Yapılan birçok çalışmada PON1 gen polimorfizmlerinin, lipid ve lipoprotein metabolizması ile ilişkisi olan kardiyovasküler hastalıklar, felç, serebral enfarktüs, iskemik felç, tip II diabetes mellitus, Alzhemier gibi hastalıklardaki rolü araştırılmıştır (Yazar, Halis, Nasir, Guzel, Akdogan, Gokce (2017)).

KAH'da en fazla görülen ve en önemli etken aterosklerozdur, aterosklerozun risk faktörünün ise kan lipidleri olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz, çok yavaş ilerleyen ve kronik bir döneme girdikten sonra koroner arterlerde farklı derecelerde kalıcı darlık yapan bir hastalıktır (Ekmekci 1995).

Dünya üzerinde yapılan bir çok çalışmada insanların önemli bir yüzdesinde kolesterol seviyelerinin yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir. Dolayısıyla KAH'ın tespiti konusunda yapılan araştırmaların çoğunluğu kan lipidleri üzerine olup, bu da yüksek KAH insidansı açısından önemlidir (Durrington and Mackness 2001). Kolesterolün KAH ile ilgili bağlantısı, yapısına bağlandığı lipoproteinlerin çeşit ve miktarına bağlı olarak farklılık göstermektedir. HDL-k'de bulunan kolestrol LDL ile kıyaslandığında büyük oranda daha koruyucu niteliktedir. Bu bağlamda HDL kolestrolünün yükselip, LDL kolestrolünün düşmesi koroner olaylarda lezyon gelişmesini engellemektedir (Mahley, Innearity, Rall and Weisgraber (1984), Koylan (2000)).

KAH'ın etyolojisi çok yönlü niteliktedir. Bu kapsamda risk faktörlerinin değerlendirilmesi sırasında nelerin var olduğuna bakılırken derece ve şiddetine de mutlaka bakılmalıdır (Koylan 2000).

Damar yapısı sadece bariyer görevi görmeyip aynı zamanda kan basıncını düzenleyen ve onarım gibi olayları sağlayan endokrin bir sistemdir. Endotelial hasar durumunda damar sistemi ciddi olarak etkilenir. Kolesterolün yükselmesi ve hipertansiyon gibi birçok faktör damar yapısını bozarak ateroskleroz ve myokard iskemisine zemin hazırlar (Ekmekci 1995).

Paraoksanaz enzimi, endotelial hasar oluşumu ve devamında ateroskleroza neden olan KAH'ın meydana gelmesinde önemli rol oynamaktadır.

1980'lerde ve 1990'ların başlarında yapılan çalışmalara bakıldığında, HDL'nin LDL oksidasyonunu engelleyebildiğini göstermiştir (Parthasarathy ve diğerleri, 1990; Navab ve diğerleri, 1991; Klimov ve arkadaşları, 1993). Bu bağlamda PON1, HDL'nin okside olmasını engeller ve böylece ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (Bacchetti, Ferretti, Sahebkar (2017)).

Borovkova E ve ark. (Borovkova, Antipova, Komeenko, Shakhparonov and Borovkov 2017) yaptıkları derlemede, paraoksanazın insan vücudunda antioksidan savunmanın evrensel faktörü olduğunu ifade etmişlerdir. Paraoksanazın gen ailesini tandem olarak hizalandığını ve üç üyesinin tespit edildiğini, bunların; PON1, PON2 ve PON3 olduğunu belirtmişlerdir. Yine; reaktif oksijen türlerinin artan üretiminin, ateroskleroz da dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalığın gelişiminde rol oynadığını ifade etmişlerdir. Borovkova E ve arkadaşlarının derlemesinde; Pon1 ve Pon3 proteinlerinin, plazmada algılanabilir ve yüksek yoğunluklu lipoprotein fraksiyonunda kalabileceği ve lipoproteinler, makrofajlar ve aterosklerotik lezyonlardaki bazı oksitlenmiş lipidleri hidrolize ederek oksidatif strese karşı koruma sağlayabilecekleri ifade edilmiştir. Bizim araştırmamızda kontrol grubundaki sağlıklı bireylerde yüksek çıkan PON1 değerleri de bu bakış açısı ile benzerlikler göstermektedir.

Moya C ve ark. özellikle PON1 in, ilaçlar ve bitki ekstraktları ile fizyolojik rolünü ve modülasyonunu anlamak için en yeni çalışmaları gözden geçirmişlerdir. Yaptıkları incelemede; aterosklerozun Batı ülkelerinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olduğunu vurgularken, düşük konsantrasyonlu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu engellemede, yüksek konsantrasyonlu lipoproteinlerin (HDL) önemli bir koruyucu rolü olduğunu ifade etmişler ve HDL parçacıklarını oluşturan proteinlerden biri olan aril esterlerinden ve PON1 den bahsetmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, anjiyografi

yapılan hastalarından elde edilen ARE sonuçlarındaki ciddi düşüklük ($p<0.001$) bu tespitler ile oldukça uyumludur. Diğer yandan çalışmamızda PON1 düşüklüğü her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, Moya ve ark. tarafından ifade edilen bilimsel tespitler ile örtüşmektedir (Moya and Máñez 2018).

Sonuç olarak; PON1, TTL ve ARES test parametrelerini içeren pek çok akademik çalışmalar yapılmıştır. (Duni A, 2017; Bacchetti T, 2017; Samouilidou E, 2018; Pavál D, 2018; Yeo KK, 2018; Cervellati C, 2017; Yazar H, 2017; Yuvaci HU, 2016; Elmas B, 2017). PON1 ve aterosklerozda diğer hastalıklardan çok daha fazla araştırma yapılmış ve günümüzde hala yürütülen araştırmalar mevcuttur. Ancak yine de PON1'in HDL ateroprotektif fonksiyonuna tam olarak nasıl katkıda bulunduğunu belirlemeye ihtiyaç vardır. Aterosklerotik dokudaki PON1 substratları hakkında neredeyse hiçbir şey bilinmemektedir. Bu nedenle, PON1'in moleküler etki mekanizmasına işaret etmesi gereken bu substratları ortaya çıkarmak için acil bir ihtiyaç vardır. Ayrıca PON1'in insanları, organofosfor bileşiklerin toksik etkilerinden korumada kesin bir rolünün yıllarca süren araştırmalara rağmen kanıtlanmadığını söyleyebiliriz. Her ne kadar son zamanlarda PON1, ARES ve TTL ile ilgili pek çok araştırma yapılmış olsa da bu yeterli değildir. Bu nedenle daha ileri çalışma ve deneylere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Acar C, Farge A, Chardigny C et al. [Use of the radial artery for coronary artery bypass. A new experience after 20 years]. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux 1993;86:1683-9.

Ahmed, Z., Ravandi, A., Maguire, G.F., Emili, A., Draganov, D., La Du, B.N., Kuksis, A., Connelly, P.W. 2001. Apolipoprotein AI promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolysed by paraoxonase (PON1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxyxynitrite donor. J. Biol. Chem. 276: 24473–24481.

Akaydin S, Ozkan Y, Ozkan E, Torun M, Simsek B. The role of plasma thiol compounds and antioxidant vitamins in patients with cardiovascular diseases. Clin Chim Acta. 2003; 338(1-2):99-105.

Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl pnitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. Biochem J 1953;53:11 7-24.

Aldridge WN. Serum esterases. Two types of esterase (A and B) hydrolysing pnitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. Biochem J 1953;53:11 0-7.

Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. Yonsei Med J 2004; 45(5):776-88.

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Edwards WD, Hayes D, Warnes CA, Danielson GK. Ebstein's anomaly-review of a multifaceted congenital cardiac condition. Swiss Med Wkly 2005; 135: 269-81.

Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R

selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-17.

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.

Başkol G., Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi *Erciyes Tıp Dergisi* 26 (2) 75-80, 2004.

Bacchetti T, Ferretti G, Sahebkar A. The role of paraoxonase in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2017 Nov 21. pii: S1044-579X(17)30191-8.

Bedford RF, Wallman H: "Complications of percutaneous radial artery cannulation. An objective prospective study in man. *Anesthesiology* 1973; 38: 228-236.

Borovkova EI, Antipova NV, Komeenko TV, Shakhparonov MI, Borovkov IM. Paraoxonase: The Universal Factor of Antioxidant Defense in Human Body. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2017;72(1):5-10.

Byrne J, Spence M, Haegeli L, Fretz E, Della Siega A, Williams M, et al. Magnesium sulphate during transradial cardiac catheterization: a new use for an old drug? *J Invasive Cardiol* 2008;20:539-42.

Campeau L: Percutaneous radial artery approach for coronary angioplasty. *Can J Cardiovasc Diagn* 1989; 16: 3-7.

Cao H. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation. *J Lipid Res.* 1999.40;133-139.

Cervellati C, Bonaccorsi G, Trentini A, Valacchi G, Sanz JM, Squerzanti M, Spagnolo M, Massari L, Crivellari I, Greco P, Parladori R, Passaro A, Ricci G. Paraoxonase, arylesterase and lactonase activities of paraoxonase-1

(PON1) in obese and severely obese women. Scand J Clin Lab Invest. 2017 Nov 23;1-7.

Chen CW, Lin CL, Lin TK, Lin CD. A simple and effective regimen for prevention of radial artery spasm during coronary catheterization. Cardiology 2006;105:43-7.

Cole TB, Jampsa RL, Walter BJ, Arndt TL, Richter RJ, Shih DM, vd. İnsan paraoksonazının (PON1) gelişim sırasında ifadesi. Farmakogenetik. 2003;13: 357-364.

Coppola J, Patel T, Kwan T, Sanghvi K, Srivastava S, Shah S, et al. Nitroglycerin, nitroprusside, or both, in preventing radial artery spasm during transradial artery catheterization. J Invasive Cardiol 2006;18:155-8.

Deakin S., James R. W., Genetic and Environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I Clinical Science (2004) 107, 435-447.

Dearani JA, Danielson GK. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease. Ann Thorac Surg 2000; 69 (4 Suppl): S106-17.

Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E. Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:9036450.

Ekmekci A. Koroner arter hastalığında ve tedavisinde damar endotel fonksiyonları. CIBA 1995, İstanbul.

Ekmekçi Ö., Donma O., Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi 35(2), 2004.

Elmas B, Yildiz T, Yazar H, İlçe Z, Bal C, Özbek B, Yürümez Y. New Oxidative Stress Markers Useful in the Diagnosis of Acute Appendicitis in Children:

Thiol/Disulfide Homeostasis and the Asymmetric Dimethylarginine Level.
Pediatr Emerg Care. 2017 Nov 14. doi: 10.1097/PEC.0000000000001339.

Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, Kösecik M, İşgüven ŞP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. Anatol J Cardiol. 2017 Nov;18(5):361-369.

Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutrition 2002; 18(10):872-9.

Gordan T, Castelli W P, Hjortland M C. Lipoproteins cardiovascular diseases and death. The Framingham Study. Arch Intem Med. 1981; 141: 1128

Gürsu M F., Özdin M. Lipoprotein (A) düzeyleri ile PON1 aktivitelerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz Tip 2 diabetik hastalarda araştırılması Fırat Tıp dergisi 2002, Cilt 7, Sayı 2, Sayfa(lar) 720-726.

Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. Nat. Struct. Mol.Biol. 2004: 11, 412–419.

Jay W. Heinecke1 and Aldons J. Lusis Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? Am. J. Hum. Genet. 62:20–24, 1998.

Koylan N. Koroner arter hastalığı epidemiyolojisi lipid düşürücü tedavi ile ilgili büyük klinik çalışmalar. Türk Kardiyol Dern Arşv 2000;13:9-20

Kozak M, Adams DR, Ioffreda MD, Nickolaus MJ, Seery TJ, Chambers CE, et al. Sterile inflammation associated with transradial catheterization and hydrophilic sheaths. Catheter Cardiovasc Interv 2003;59:207-13.

- Kültürsoy H. Koroner kalp hastalığı primer ve sekonder korunma. ARGOS 2001; T.A.Ş İstanbul
- Mackness B. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorfizms. Febs Letter 1998: 423; 57-60.
- Mackness M.I., Halam S.D.. The Separation Of Sheep And Human Serum "A-Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. Comp Biochem Physiol B, 1985: 82: 675-677
- Mackness M.I., Walker C.H. : Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. Biochem J. 1988: 250. 539-545
- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett 1991;286:152-4.
- Madssen E, Haere P, Wiseth R. Radial artery diameter and vasodilatory properties after transradial coronary angiography. The Annals of thoracic surgery 2006;82:1698-702.
- Mahley R W, Innearity T L, Rall S.C, Weisgraber K.H, Plasma lipoproteins, apolipoprotein structure and function. Journal of Lipid Research. 1984; 25: 1277-94
- Manda, K.R., Adams, C., ve Ercal, N. (2010). Biologically important thiols in aqueous extracts of spices and evaluation of their in vitro antioxidant properties. Food Chemistry, 118:589–593.
- Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. J Biol Chem 1946;164:271-89.

- Moya C, Máñez S. Paraoxonases: metabolic role and pharmacological projection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018 Feb 6. doi: 10.1007/s00210-018-1473-9.
- Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10
- Öztürk H. Diabetes Mellitus da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. *Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, Tez Yöneticisi: Eren E, İstanbul, 2008.*
- P.N. Durrington, B. Mackness, M.I. Mackness Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:473-480
- Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev* 2002; 7(1):22-44.
- Parker-Katirae L, Bousiaki E, Keşiş D, Moore GE, Nakabayashi K, Scherer SW. Murin ve insan dokularında Paraoksonaz-1 aleline özgü gen ekspresyonunda dinamik değişim *Hum Molekül Geneti.* 2008; 17 : 3263-3270.
- Pavál D, Nemeş B, Rusu RL, Dronca E. Genotype-phenotype Analysis of Paraoxonase 1 in Schizophrenic Patients Treated with Atypical Antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018 Feb 28;16(1):32-38.
- Prakash M, Upadhya S, Prabhu R. Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uremia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64:599-604.
- Samouilidou E, Bountou E, Papandroulaki F, Papamanolis M, Papakostas D, Grapsa E. Serum Endocan Levels are Associated With Paraoxonase 1 Concentration in Patients With Chronic Kidney Disease. *Ther Apher Dial.* 2018 Jan 25. doi: 10.1111/1744-9987.12654.

- Schrader C, Rimbach G. Paraoksonaz 1 durumunun belirleyicileri: genler, ilaçlar ve beslenme. *Curr Med Chem*. 2011; 18 : 5624-5643.
- Suchocka Z, swatowska J, pachecka J, suchocka P; RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum; *J of pharmaceutical and biomedical analysis* 2006; 42:113-119
- Uriel, A. Characterisation des cholinesterases et d'eutres esterases carboxylique apres electrophorese en gelose. *Am instit Pasteur*. 1961;101, 104.
- Yazar H, Halis F, Nasir Y, Guzel D, Akdogan M, Gokce A. Effect of the Oxidant-Antioxidant System in Seminal Plasma on Varicocele and Idiopathic Infertility in Male Humans. *Clin Lab*. 2017 May 1;63(5):935-940.
- Yeo KK, Armstrong EJ, López JE, Chen DC, Westin GG, Li CS, Anderson D, Hua A, Singapuri A, Amsterdam EA, Chiamvimonvat N, Laird JR. Aspirin and clopidogrel high on-treatment platelet reactivity and genetic predictors in peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Feb 7. doi: 10.1002/ccd.27453.
- Yuvaci HU, Akdemir N, Bostanci MS, Yazar H, Cevrioglu S, Ozden S, Unal O, Paker MK, Neselioglu S, Erel O. Evaluation of the level of thiol-disulphide homeostasis in patients with mild and severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Oct;6(4):394-399.
- Ziakas A, Karkavelas G, Mochlas S. Sterile inflammation after transradial catheterization using a hydrophilic sheath: a case report. *Int J Cardiol* 2005;99:495-6.

EKLER

Ek1: Etik Kurul Kararı



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 7/522473/050.01.04/64
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Mehmet AKIF ÇAKAR
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 07.03.2018 tarihli 29 sayılı dilekçe başvurunuz.

Destekleyicisi olduğumuz "Radial Anjiyografi Yapılan Hastalarda Radial Arter Spazm ile Asimetrik Dimetilarginin Düzeyi Arasındaki İlişki" isimli çalışmamın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmadan arızat kanımlarının "PONI, ARES, TTI" isimli çalışmada kullanılmasına etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aşlı İc Aymdır.
14...103/2018

14/03/2018

Y. DEMİR

Bu Akti Doğrulmak İçin : <http://193.140.255.232/arsivim.Sorgule/BolgeDogrulama.aspx?V=EFVW4R251>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu - Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Kocaeli Kampüsü, Kocaeli, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6620 F : 264 295 6629
E-Posta: etik@sakarya.edu.tr Elektronik Adres: www.iletisim.sakarya.edu.tr



Ek 2: Etik Kurul Dilekçesi

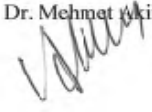
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığına

"Radial Anjiyografi Yapılan Hastalarda Radial Arter Spazmı ile Asimetrik Dimetilarginin Düzeyi Arasındaki İlişki" isimli, ilaç dışı klinik araştırmalar etik kurul onayıyla çalışmamızın aranan numunelerinden, PON1, ARES, TIL marker'ları çalışılacaktır. Çalışmamızın bundan sonraki aşamasında ilave olarak yer alacak araştırmacı isimleri aşağıda belirtilmiştir.

Gereğini arz ederim

Doç. Dr. Mehmet Akif Çakar



1.Güler KUŞÇU GÜNAY

2.Esra BİLGİN

3.Süleyman Kateli

Kuşçular
9. 2016

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	
GİRİŞİMSİZ OLMAYAN ETİK KURUL	
Geliş Tarihi	28.09.2016
Sayı	124

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Güler KUŞÇU GÜNAY

Doğum yeri ve tarihi: Sakarya 26.12.1989

Uyruğu: T.C

Medeni Durum: Evli

Askerlik durumu:

İletişim adresi ve telefonu: Beşköprü Mahallesi Balkannet Caddesi Nilüfer Sok.
No:20 Serdivan/SAKARYA

Yabancı dili: İngilizce- orta seviye

II- Eğitimi: Lisans

III- Ünvanları: Ebe

IV- Mesleki Deneyimi: Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü 2012- Halen devam etmekte

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları:

Yayımları: 1.Uluslararası Geleceğin Tıbbı Kongresi - The effect of smoking on
paraoxonase 1 activity and high density lipoprotein

VII- Bilimsel Etkinlikleri: 03-05Haziran 2010 2.Uluslararası Kadın Sağlık
Kongresi

20-22 Nisan 1.Uluslararası Geleceğin Tıbbı Kongresi

VIII- Diğer Bilgiler