



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**YETİŞKİN BİREYLERDE OKSİDATİF STRES  
İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK  
HESAPLAMA SİSTEMİ SCORE2 ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Büşra BİLGİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2023

## BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

18.01.2023  
Büşra BİLGİN

## ***İthaf***

*Beni bu günlere getiren, en güzel şekilde yetiştiren, doğruyu yanlış öğreten  
canım Babam ve Anneme*



## İÇİNDEKİLER

|                                                                                | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| İÇ KAPAK SAYFASI                                                               |       |
| ONAY                                                                           |       |
| BEYAN                                                                          |       |
| İTHAF                                                                          |       |
| TEŞEKKÜR                                                                       |       |
| İÇİNDEKİLER                                                                    | vi    |
| TABLolar DİZİNİ                                                                | viii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                                                                | ix    |
| KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ                                      | x     |
| ÖZET                                                                           | xii   |
| ABSTRACT                                                                       | xiv   |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ                                                               | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER                                                              | 3     |
| 2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar                                               | 3     |
| 2.1.1. Ateroskleroz                                                            | 3     |
| 2.2. Oksidatif Stres                                                           | 4     |
| 2.2.1. Ateroskleroz ve Oksidatif Stres                                         | 4     |
| 2.3. Lipit Oksidasyon Ürünleri                                                 | 5     |
| 2.3.1. Okside LDL                                                              | 5     |
| 2.3.2. Malondialdehit                                                          | 7     |
| 2.4. Protein Oksidasyon Ürünleri                                               | 7     |
| 2.5. Oksidatif DNA Hasarı                                                      | 8     |
| 2.6. Toplam Tiyol                                                              | 8     |
| 2.7. Toplam Oksidan Seviye, Toplam Antioksidan Seviye, Oksidatif Stres İndeksi | 9     |
| 2.8. İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi                                      | 9     |
| 2.9. Kardiyovasküler Hastalıklar ve SCORE2 Kılavuzu                            | 10    |
| 2.9.1. Yaş                                                                     | 12    |
| 2.9.2. Sigara                                                                  | 12    |
| 2.9.3. Kan Basıncı                                                             | 13    |
| 2.9.4. NonHDL Kolesterol                                                       | 13    |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM                                                             | 14    |

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1. Gereç                                                                                          | 14        |
| 3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Laboratuvar Malzemeleri                                                  | 14        |
| 3.1.2. Kullanılan Kimyasallar                                                                       | 15        |
| 3.1.3. Kullanılan Kitler                                                                            | 15        |
| 3.2. Yöntem                                                                                         | 16        |
| 3.2.1. Çalışma Grubu                                                                                | 16        |
| 3.2.2. İnsülin, Lipit, CRP, ALT, AST, BUN, Kreatinin Değerlerinin Ölçümü                            | 16        |
| 3.2.3. Plazma MDA Değerlerinin Ölçümü                                                               | 17        |
| 3.2.4. Toplam Tirol Seviyelerinin Belirlenmesi                                                      | 19        |
| 3.2.5. TOS Değerlerinin Ölçümü                                                                      | 20        |
| 3.2.6. TAS Değerlerinin Ölçümü                                                                      | 21        |
| 3.2.7. OSI Değerlerinin Hesaplanması                                                                | 21        |
| 3.2.8. OxLDL Değerlerinin Ölçümü                                                                    | 22        |
| 3.2.9. 3-NT Değerlerinin Ölçümü                                                                     | 23        |
| 3.2.10. 8-OHdG Değerlerinin Ölçümü                                                                  | 24        |
| 3.2.11. TNF- $\alpha$ Değerlerinin Ölçümü                                                           | 25        |
| 3.2.12. IL-6 Değerlerinin Ölçümü                                                                    | 26        |
| 3.3. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler                                                             | 26        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                                  | <b>27</b> |
| 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Antropometrik Değerlerine Ait Bulgular                            | 27        |
| 4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerine Ait Bulgular                         | 29        |
| 4.3. Çalışmaya Katılan Bireylerin Oksidatif Stres ve İnflamasyon<br>Biyobelirteçlerine Ait Bulgular | 30        |
| 4.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Sonuçlarına Ait Korelasyon Bulguları                              | 34        |
| <b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>                                                                         | <b>38</b> |
| <b>6. KAYNAKLAR</b>                                                                                 | <b>45</b> |
| <b>EKLER</b>                                                                                        | <b>53</b> |
| EK 1. Dünya Sağlık Örgütü KVH Risk Bölgeleri                                                        | 54        |
| EK 2. Etik Kurul Onay Belgesi                                                                       | 56        |
| EK 3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Sağlıklı Gönüllü)                          | 59        |
| EK 4. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Hasta Gönüllü)                             | 62        |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                                     | <b>65</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| Tablo No                                                                                                                         | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 1.</b> Çalışmada kullanılan cihaz ve laboratuvar malzemeleri                                                            | 14    |
| <b>Tablo 2.</b> Çalışmada kullanılan kimyasallar ve üretici firmaları                                                            | 15    |
| <b>Tablo 3.</b> Çalışmada kullanılan kitler ve üretici firmaları                                                                 | 15    |
| <b>Tablo 4.</b> MDA tayininde kullanılan kimyasallar ve hacimleri                                                                | 18    |
| <b>Tablo 5.</b> Toplam tiyol seviyelerinin tayininde kullanılan kimyasallar ve hacimleri                                         | 20    |
| <b>Tablo 6.</b> KAH(-) ve KAH(+) gruplara ait antropometrik değerler                                                             | 27    |
| <b>Tablo 7.</b> Normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplara ait antropometrik değerler                           | 28    |
| <b>Tablo 8.</b> KAH(-) ve KAH(+) gruplara ait biyokimyasal parametreler                                                          | 29    |
| <b>Tablo 9.</b> Normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplara ait biyokimyasal parametreler                        | 30    |
| <b>Tablo 10.</b> KAH(-) ve KAH(+) gruplara ait oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçleri                                   | 31    |
| <b>Tablo 11.</b> Normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplara ait oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçleri | 32    |
| <b>Tablo 12.</b> Bireylerin SCORE2 risk durumuna göre sınıflandırılması                                                          | 33    |
| <b>Tablo 13.</b> SCORE2 risk durumuna göre oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçleri                                       | 34    |
| <b>Tablo 14.</b> SCORE2 ve parametreler arasındaki korelasyon bulguları                                                          | 35    |
| <b>Tablo 15.</b> KAH(-) ve KAH(+) gruplara ait SCORE2 korelasyon bulguları                                                       | 35    |
| <b>Tablo 16.</b> Normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplara ait SCORE2 korelasyon bulguları                     | 36    |
| <b>Tablo 17.</b> OxLDL korelasyon bulguları                                                                                      | 37    |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil No  |                                                                        | Sayfa |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 1.  | LDL'nin OxLDL'ye dönüşümü                                              | 6     |
| Şekil 2.  | OxLDL'nin LOX-1 üzerinden aterosklerozdaki etkileri                    | 6     |
| Şekil 3.  | Deoksiguanozinin hidroksilasyonu ile 8-OHdG'nin oluşumu                | 8     |
| Şekil 4.  | İnflamasyonun ateroskleroz üzerindeki rolü                             | 10    |
| Şekil 5.  | Kardiyovasküler risk durumun belirlenmesinde SCORE2 tablosu            | 11    |
| Şekil 6.  | Kardiyovasküler risk durumun belirlenmesinde SCORE2-OP tablosu         | 12    |
| Şekil 7.  | MDA'nın TBA ile reaksiyonu                                             | 17    |
| Şekil 8.  | Plazma MDA düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan standart grafiği    | 19    |
| Şekil 9.  | Toplam tiyol seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan standart grafiği | 20    |
| Şekil 10. | OxLDL Standart Grafiği                                                 | 22    |
| Şekil 11. | 3-NT Standart Grafiği                                                  | 23    |
| Şekil 12. | 8-OHdG Standart Grafiği                                                | 24    |
| Şekil 13. | TNF- $\alpha$ Standart Grafiği                                         | 25    |
| Şekil 14. | IL-6 Standart Grafiği                                                  | 26    |
| Şekil 15. | SCORE2 - oxLDL korelasyon grafiği                                      | 37    |

## KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

### Kısaltmalar

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 3-NT              | 3-nitrotirozin                                                 |
| 4-HNE             | 4-hidroksinonenal                                              |
| 8-OHdG            | 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin                                   |
| ABTS              | 2,2-azinobis (3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit)           |
| ALT               | Alanin aminotransferaz                                         |
| AST               | Aspartat aminotransferaz                                       |
| BAP               | Bilimsel araştırma projesi                                     |
| BUN               | Kan üre azotu                                                  |
| CRP               | C-reaktif protein                                              |
| DNA               | Deoksiribonükleik asit                                         |
| WHO               | Dünya sağlık örgütü                                            |
| DTNB              | 5,5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)                           |
| EDTA              | Etilendiamin tetraasetik asit                                  |
| ELISA             | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay                              |
| GSH               | Glutasyon                                                      |
| HDL               | Yüksek yoğunluklu lipoprotein                                  |
| HDL-K             | Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol                       |
| HO·               | Hidroksil radikali                                             |
| HO <sub>2</sub> · | Hidroperoksil                                                  |
| IL-6              | İnterlökin 6                                                   |
| KAH               | Koroner arter hastası                                          |
| KTÜ               | Karadeniz Teknik Üniversitesi                                  |
| KVH               | Kardiyovasküler hastalık                                       |
| LDL               | Düşük yoğunluklu lipoprotein                                   |
| LDL-K             | Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol                        |
| LOOH              | Lipit hidroperoksil                                            |
| LOX-1             | Lektin benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 |
| MDA               | Malondialdehit                                                 |
| NADPH             | Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat                          |

|               |                                                                     |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| NICE          | National Institute for Health and Care Excellence                   |
| NonHDL-K      | HDL olmayan kolesterol                                              |
| OSI           | Oksidatif stres indeksi                                             |
| OxLDL         | Okside düşük yoğunluklu lipoprotein                                 |
| PUFA          | Çoklu doymamış yağ asitleri                                         |
| RNS           | Reaktif nitrojen türleri                                            |
| ROS           | Reaktif oksijen türleri                                             |
| R-SH          | Sülfüdril                                                           |
| SCORE         | Systematic Coronary Risk Evaluation (Sistemik Koroner Risk Faktörü) |
| SCORE2-OP     | Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons                 |
| TAS           | Toplam antioksidan seviye                                           |
| TBA           | Tiyobarbitürik asit                                                 |
| TG            | Trigliserit                                                         |
| TK            | Total kolesterol                                                    |
| TNF- $\alpha$ | Tümör nekroz faktör – $\alpha$                                      |
| TOS           | Toplam oksidan seviye                                               |
| UV            | Ultraviyole                                                         |
| VCAM-1        | Vasküler hücre adezyon molekülleri-1                                |
| VDKH          | Vasküler düz kas hücresi                                            |

### Simgeler

|          |       |
|----------|-------|
| $\alpha$ | Alfa  |
| %        | Yüzde |
| $\mu$    | Mikro |

### Formüller

|                                |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sülfirik asit     |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | Hidrojen peroksit |

## ÖZET

### **Yetişkin Bireylerde Oksidatif Stres ile Kardiyovasküler Hastalık Risk Hesaplama Sistemi SCORE2 Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar dünyada ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Ateroskleroz intimada lipit ve lipit yüklü moleküllerin birikmesi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır. Oksidatif stres ise, Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) ortamda artması ile meydana gelen bozulmuş oksidan-antioksidan dengeyi ifade eder. Artmış oksidatif stresin ateroskleroz dahil olmak üzere birçok patolojik hastalıkta etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada kardiyovasküler risk hesaplama sistemi olarak kullanılan Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE2) indeksinin oksidatif stres biyobelirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışma grubu normokolesterolemik (n: 28), hiperkolesterolemik (n: 46) ve koroner arter hastası (KAH+) (n: 12) olmak üzere toplam 86 kadın ve erkek gönüllüden oluşturuldu. Bireylerin 12 saatlik açlık sonrası alınan kan numunelerinden elde edilen serum ve plazma örnekleri çalışmamızda kullanıldı.

Bireylerin antropometrik ölçümleri; boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi alındı. Biyokimyasal parametreleri; glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, lipit ve lipoprotein değerleri, oksidatif stres biyobelirteçleri; okside düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL), malondialdehit (MDA), toplam tiyol, toplam oksidan seviye (TOS), toplam antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSI), 3-nitrotirozin (3-NT), 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve inflamasyon biyobelirteçleri; tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) seviyeleri belirlendi.

MDA, 3-NT, 8-OHdG, TNF- $\alpha$ , IL-6, OSI değerleri KAH- ve KAH+ grupları arasında ve normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH+ grupları arasında anlamlı farklı bulundu ( $p<0.05$ ).

Oksidatif stres biyobelirteçlerinden oxLDL, gruplar arasında anlamlı değişiklik gösterdi ( $p=0.0001$ ). OxLDL, SCORE2 ile gösterdiği anlamlı korelasyon ile diğer parametreler arasında bir adım öne çıktı ( $r=0.490$ ,  $p=0.0001$ ). OxLDL, SCORE2 indeksine göre yapılan sınıflandırmada düşük, orta ve yüksek riske sahip gruplar arasında da anlamlı olarak artmış bulundu ( $p=0.001$ ).

OxLDL ayrıca MDA( $r=0.360$ ,  $p=0.001$ ), TOS ( $r=0.360$ ,  $p=0.001$ ), TAS ( $r=0.338$ ,  $p=0.012$ ), total tiyol ( $r=-0.223$ ,  $p=0.039$ ), 3-NT ( $r=0.309$ ,  $p=0.004$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0.471$ ,  $p=0.0001$ ), IL-6 ( $r=0.353$ ,  $p=0.001$ ), TK ( $r=0.363$ ,  $p=0.001$ ), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ( $r=0.424$ ,  $p=0.0001$ ) ve HDL olmayan kolesterol (nonHDL) ( $r=0.389$ ,  $p=0.0001$ ) parametreleriyle anlamlı korelasyonlar gösterdi.

Aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişiminde önemli rol oynayan artmış oksidatif stres parametrelerinin risk belirlemede etkin rol alabileceği ancak bunların içinde oxLDL'nin özellikle SCORE2 ile güçlü ilişki sergilediği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, Kardiyovasküler hastalıklar, Oksidatif Stres, Okside LDL, SCORE2

## ABSTRACT

### **Investigation Of The Relationship Between Oxidative Stress and The Cardiovascular Disease Risk Calculation System SCORE2 in Adults.**

Atherosclerotic cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Atherosclerosis is defined as a chronic inflammatory disease characterized by the accumulation of lipids and lipid-laden molecules in the intima. Oxidative stress refers to the impaired oxidant-antioxidant balance that occurs when Reactive Oxygen Species (ROS) increase in the environment. Increased oxidative stress is known to be effective in many pathological diseases including atherosclerosis. In this study, we aimed to examine the relationship between the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE2) index, which is used as a cardiovascular risk calculation system, and oxidative stress biomarkers.

The study group consisted of 86 male and 86 female volunteers including normocholesterolemic (n: 28), hypercholesterolemic (n: 46) and coronary artery disease (CAD+) (n: 12). Serum and plasma samples obtained from blood samples taken after 12 hours of fasting were used in our study.

Anthropometric measurements; height, weight, waist circumference, hip circumference were taken. Biochemical parameters; glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, lipid and lipoprotein values, oxidative stress biomarkers; oxidized low density lipoprotein (oxLDL), malondialdehyde (MDA), total thiol, total oxidant level (TOS), total antioxidant level (TAS), oxidative stress index (OSI), 3-nitrotyrosine (3-NT), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG) and biomarkers of inflammation; tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) levels were determined.

MDA, 3-NT, 8-OHdG, TNF- $\alpha$ , IL-6, OSI values were significantly different between CAD- and CAD+ groups and between normocholesterolemic, hypercholesterolemic and CAD+ groups ( $p < 0.05$ ).

OxLDL, one of the oxidative stress biomarkers, showed a significant difference between the groups ( $p = 0.0001$ ). OxLDL was one step ahead of other parameters with its significant correlation with SCORE2 ( $r = 0.490$ ,  $p = 0.0001$ ). OxLDL was also found to be significantly increased among the low, intermediate and high-risk groups in the classification according to the SCORE2 index ( $p = 0.001$ ).

OxLDL also significantly increased MDA ( $r=0.360$ ,  $p=0.001$ ), TOS ( $r=0.360$ ,  $p=0.001$ ), TAS ( $r=0.338$ ,  $p=0.012$ ), total thiol ( $r=-0.223$ ,  $p=0.039$ ), 3-NT ( $r=0.309$ ,  $p=0.004$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0.471$ ,  $p=0.0001$ ), IL-6 ( $r=0.353$ ,  $p=0.001$ ), TC ( $r=0.363$ ,  $p=0.001$ ), LDL ( $r=0.424$ ,  $p=0.0001$ ) and nonHDL ( $r=0.389$ ,  $p=0.0001$ ) parameters.

It was observed that increased oxidative stress parameters, which play an important role in the development of atherosclerotic coronary artery disease, might have an active role in risk determination, but among them, oxLDL showed a strong relationship with SCORE2.

**Keywords:** Atherosclerosis, Cardiovascular diseases, Oxidative stress, Oxidized LDL, SCORE2

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada önde gelen ölüm sebeplerinin ilk iki sırasında yer almaktadır (1). Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin birçok faktöre bağlı olduğu görülmektedir (2). Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar içerisinde üzerinde en çok yoğunlaşılan konuların başında gelir. Ateroskleroz, intimada lipit ve lipit yüklü köpük hücrelerinin birikmesiyle oluşan kronik inflamatuvar aterojenik bir süreç olarak tanımlanır (3, 4). Kardiyovasküler hastalıkların oluşumu ve gelişiminde değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri literatürde ayrıntılı olarak incelenmektedir (2).

Ateroskleroz, orta ve büyük arterlerin intima tabakasında artan lipit birikimi ile birlikte oksidatif stres hasarı, sitokin ekspresyonu proinflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonunu içeren bir süreçtir (3). Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin fazla üretildiği oksidan antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması ile oluşur. Patolojik durumlarda artmış Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ortamdaki lipit, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi makromoleküllere hasar vererek oksidatif stresi döngüsel olarak uyarır (5). Lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan oxLDL ve MDA, protein oksidasyonu sonucu ortaya çıkan 3-NT, DNA oksidasyonu sonucu ortaya çıkan 8-OHdG literatürde en yaygın incelenen oksidatif stres biyobelirteçleridir. Tiyol grupları hücreleri reaktif oksijen türlerinin hasarlarına karşı korur ve antioksidan bir özellik sergiler. Oksidan-antioksidan sistem dengesini yansıtan TOS, TAS ve bunlardan türetilen OSI parametrelerinin birçok çalışmada kullanıldığı görülmektedir (6, 7). Oksidatif metabolizma sırasında üretilen ROS ve bunların ürünleri inflamatuvar uyaranlar olarak inflamatuvar süreçleri başlattığı bilinmektedir (8). İnflamasyonda önemli rol alan TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ateroskleroz gelişiminde etkilidir (9).

Kardiyovasküler hastalık risk tahmini için pek çok risk hesaplama sistemi vardır. 2021 yılında KVH'nın risk skorlamasında kullanılmak üzere oluşturulan SCORE kılavuzu geliştirilerek günümüzde SCORE2 kılavuzu şeklinde yayınlanmıştır. Kılavuzda bireylerin 10 yıl içerisinde KVH geçirme riskini tahmin etme amaçlanmıştır. SCORE2 indeksi yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, nonHDL kolesterol ve kan basıncı faktörlerine bağlı olarak hesaplanır. Bireyler aldıkları SCORE2 puanına göre düşük, orta ya da yüksek riskli olarak sınıflandırılırlar (10).

Çalışmamızda bütün bu bilgiler ışığında aterosklerotik KVH gelişiminde önemli rol alabileceğini düşündüğümüz bozulmuş oksidan antioksidan sistem ve buna bağlı gelişen artmış oksidatif stresi gösteren biyobelirteçlerin KVH gelişim risk değerlendirmesinde kullanılan skorlama ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada önde gelen ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. 2019 yılında KVH sebebiyle meydana gelen ölümlerin yaklaşık 17,9 milyon olduğu belirlenmiştir. Bu sayı küresel çapta meydana gelen ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır (1). 1990 yılında yaklaşık 271 milyon olan KVH vakaları 2019 yılına gelindiğinde yaklaşık 523 milyona ulaşarak neredeyse iki katına çıkmıştır (11). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri doğrultusunda ülkeler KVH risk bölgelerine ayrılmıştır. Türkiye bu sınıflandırmada yüksek riskli bölgeler (100.000'de 150 ile <300 KVH ölümü) arasında yer almaktadır (10). 2013 yılında DSÖ üye devletleri tarafından oluşturulan “Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolüne İlişkin Küresel Eylem Planı”nın 2 maddesi doğrudan kardiyovasküler hastalıkları önlemeye ve kontrol etmeye yöneliktir (1). Günümüzde KVH gelişimi tek bir risk faktörüne bağlı olarak ele alınmayıp, gelişiminde birden fazla faktör göz önüne alınmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara sebep olan başlıca risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olmak üzere iki temel grupta incelenebilir. Değiştirilebilen risk faktörleri; obezite, sağlıksız beslenme, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı, yüksek kan kolesterol seviyeleri, yetersiz fiziksel aktivite ve stres olarak sıralanabilir. Değiştirilemeyen risk faktörleri ise; ırk, yaş, cinsiyet ve aile öyküsü şeklindedir (2). Aterosklerotik KVH ve bunun dislipidemi ile ilişkisi özellikle KVH'da koruma ve tedavi yönünden üzerinde en çok yoğunlaşılan konuların başında gelmektedir.

#### **2.1.1. Ateroskleroz**

Ateroskleroz, endotelin altındaki intimada lipit ve lipit yüklü köpük hücrelerinin birikmesiyle oluşan kronik inflamatuvar bir patolojik süreç olarak tanımlanır (3, 4). Ateroskleroz, ayrıca artmış oksidatif stres hasarı ve sitokin ekspresyonu ile proinflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonunu içeren bir süreçtir (3). Aterosklerotik süreç ilk olarak endotel hasarı ile başlar. Birçok faktöre bağlı gelişen ve endotel hasara bağlı artan endotel permeabilite subendotelyal alanda kolesterolden zengin LDL birikmesine neden olur. Subendotelyal alanda artan ve kalış süresi uzayan LDL ortamdaki serbest radikallerin etkisiyle oksitlenerek oxLDL oluşumuna sebep olur. OxLDL endotelyal hasar yapan ve devamını sağlayan en önemli moleküllerden biridir. Hasarlı endotelyal hücrelerde, vasküler hücre adezyon molekülleri-1 (VCAM-1), P ve E-selektinler gibi adezyon molekülleri ekspresyonunun artmasına bağlı olarak lökosit,

monosit, T lenfositler subendotelyal alana göç eder. Bu alanda makrofajlara farklılaşan monositler çöpçü reseptörleri eksprese eder ve modifiye edilmiş lipoproteinleri ortamdan toplayarak köpük hücrelere dönüştürler. İntimadaki köpük hücreler, T lenfositler ve mast hücreleri ROS ve inflamasyon oluşumunu destekleyen çeşitli sitokinlerin salgılanmasına neden olur (3).

Artmış ROS ateroskleroz gelişiminde önemli etkilere sahiptir. Çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu, makrofajların köpük hücreye dönüşümünü ve matriks metalloproteazların salınımını indükleyerek endotel hücre duvarının yapısını bozar.

## **2.2. Oksidatif Stres**

Reaktif oksijen türleri, vücuttaki dengesine göre yararlı ve zararlı konuma gelebilen hücre habercileridir. Reaktif oksijen türleri fizyolojik düzeylerde hücre sinyalleşmesinde önemli bir rol oynarken yüksek düzeylerde antioksidan kapasiteyi aşarak oksidatif strese yol açar. Sigara içme, aşırı alkol tüketimi, UV ışığa maruziyet, radyasyon gibi çevresel faktörler de ROS üretimine katkıda bulunabilir. Oksidatif strese neden olan artmış ROS, KHV ve kanser gibi pek çok hastalığın patolojisinde önemli rol oynar (5).

### **2.2.1. Ateroskleroz ve Oksidatif Stres**

Kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol alan risk faktörleri, aynı zamanda oksidatif stresin uyarılmasında etkilidir. Hipertansiyon, dislipidemi, sigara tüketimi, diyabet gibi risk faktörleri nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemini aktive ederek süperoksit anyon oluşumuna, endotel disfonksiyonuna sebep olur (3). NADPH oksidaz ROS kaynaklı aterosklerozun gelişiminde etkili olan ana enzimlerden biri olarak kabul edilir. Ksantin oksidaz, lipoksijenazlar, mitokondriyal enzimler ve endotelyal nitrik oksit sentaz enzimleri, ROS artışı ile aracılı aterosklerozun gelişiminde etkili olabilen enzimlerdir (12).

Patolojik durumlarda artmış ROS'ların ortamdaki protein, lipit ve DNA gibi makromoleküllere hasar vererek oksidatif stresi indüklediği bilinmektedir (5, 13). Prooksidan ve antioksidan moleküller arasındaki dengenin prooksidanlar lehine kayması ile oluşan oksidatif hasarın sonuçlarından biri de hücre, doku ve organ hasarıdır (14).

### 2.3. Lipit Oksidasyon Ürünleri

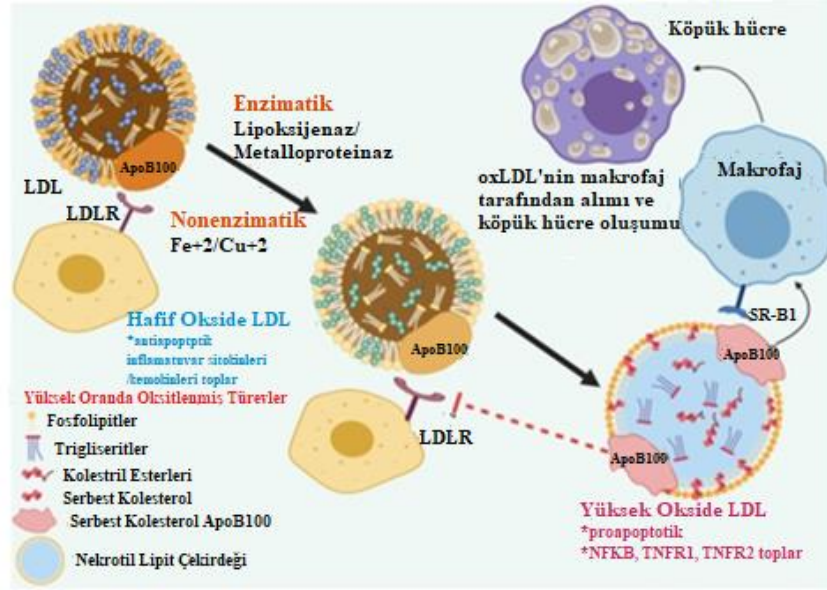
Serbest radikal veya ROS seviyelerinin yüksek olduğunda, ortamda bulunan lipitlerin özellikle çift bağları üzerinden doğrudan zarar görebileceği bilinmektedir (14). Çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) linoleik asit ve araşidonik asit lipit peroksidasyonunda ana hedeflerdir (15). Lipitlerin oksidasyonunda en etkili ROS hidroperoksil ( $\text{HOO}\cdot$ ) ve hidroksil radikalidir ( $\text{HO}\cdot$ ). Ayrıca lipoksijenazlar, siklooksijenazlar ve sitokrom P450 gibi enzimler de lipit peroksidasyonunda etkilidir (14).

Lipit peroksidasyonu sonucunda çeşitli oksidasyon ürünleri ortaya çıkar. Peroksidasyona uğramış lipitlerin birincil ürünleri lipit hidroperoksillerdir ( $\text{LOOH}$ ). Malondialdehit (MDA), propanal, hekzanal gibi aldehytler ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) lipit peroksidasyonunun ikincil ürünleridir (14). Çeşitli hastalıklar üzerine lipit peroksidasyonunun etkisinin incelendiği çalışmalarda genellikle MDA ve 4-HNE üzerine odaklanılmıştır (15).

LDL'nin oksidasyonu sonucu oluşan OxLDL molekülü de LDL'deki proteinlerin ve lipitlerin enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla oksidatif değişikliklere uğraması sonucu oluşur.

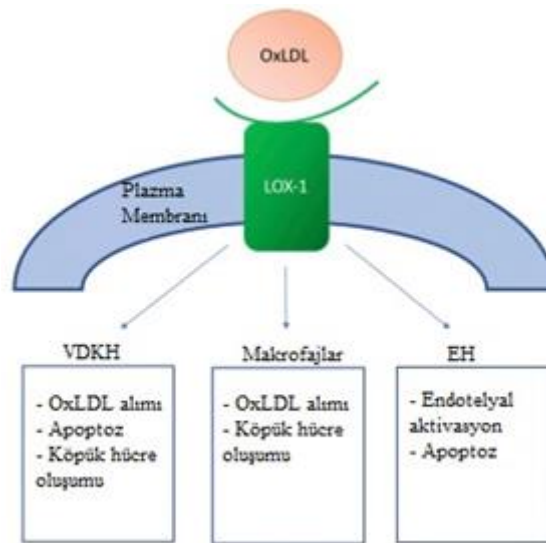
#### 2.3.1. Okside LDL

Lipit oksidasyonu demir, bakır gibi metal iyonları ya da lipoksijenaz, metalloproteaz gibi enzimatik yollarla gerçekleşir. LDL üzerindeki lipitler ve apolipoprotein B'nin okside olması sonucu oxLDL molekülü oluşur (16, 17). LDL'nin oxLDL'ye dönüşümü ve makrofajlardan köpük hücre oluşumu Şekil 1'de verilmiştir. Ateroskleroza bağlı KVVH'nin patofizyolojisinde oxLDL'nin varlığı önemli göstergelerden biridir. Artmış ROS üretimi ile LDL moleküllerinin oksidasyonu arasında çok sıkı bir ilişki olup, bu da oxLDL seviyeleri ile yakından ilişkilidir (18).



**Şekil 1.** LDL'nin OxLDL'ye dönüşümü (Varghese'den, 17)

Okside LDL farklı türdeki hücelere bağlanarak apoptoz, köpük hücre oluşumu, endotel aktivasyonu gibi çeşitli süreçleri tetikler. Okside LDL, lektin benzeri okside LDL reseptörü-1 (LOX-1)'e bağlanarak hem makrofajlarda hem de vasküler düz kas hücrelerinde (VDKH), oxLDL alımı artar ve köpük hücre oluşumunu uyarır. Ayrıca endotel aktivasyonuna katkıda bulunur ve VDKH'lerinde apoptozu indükler (Şekil 2) (18).



**Şekil 2.** OxLDL'nin LOX-1 üzerinden aterosklerozdaki etkileri (Poznyak'tan, 18)

### 2.3.2. Malondialdehit

Malondialdehit, lipidlerin reaktif oksijen türleri tarafından oksidasyona uğraması sonucu oluşan ikincil peroksidasyon ürünüdür (19). Malondialdehit lipit peroksidasyonunun ve oksidatif stresin en çok ölçülen biyokimyasal parametrelerinden biridir (20). Enzimatik ya da enzimatik olmayan yollarla üretilen MDA lipit peroksidasyonunda en sık çalışılan parametrelerden biridir. Enzimatik süreç temel olarak tromboksan A2'nin yan ürünü olarak üretilmesi ile gerçekleşir (21). Son yıllardaki çalışmalarda MDA'nın kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, lipit dengesizliği, diyabetes mellitus gibi hastalıklarla ilişkisinin önemi gösterilmiştir (22, 23).

### 2.4. Protein Oksidasyon Ürünleri

Proteinler, hücreler, hücre dışı sıvılar ve dokularda fazla miktarda bulunduğu için oksidasyon için önemli birer hedeftirler. Yapılarında sülfür içermeleri sebebiyle serbest radikallerle reaktiviteleri yüksektir. Ayrıca proteinler, aromatik ve alifatik grupları, tirozin kalıntıları, sistein kalıntıları, aromatik grupları ve bazı amino asit kalıntıları üzerinden oksidatif modifikasyonlara uğrayabilir (24).

Serbest ya da proteine bağlı tirozin aminoasidinin peroksinitrit aracılığıyla oksidasyona uğraması sonucu oluşan 3-NT protein oksidasyonunun belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılabilmektedir (25).

Tirozin esansiyel olmayan aromatik bir aminoasittir. Tirozin, bir hidroksil grubu taşıyan aromatik benzen halkası içerir ve bu sayede orta derecede hidrofilik bir aminoasit olarak tanımlanır. Tirozin aminoasidi genelde proteinlerin yüzeyinde bulunur, bu sebeple çeşitli faktörler tarafından nitrasyona uğrayarak 3-NT'e dönüşebilir (26, 27).

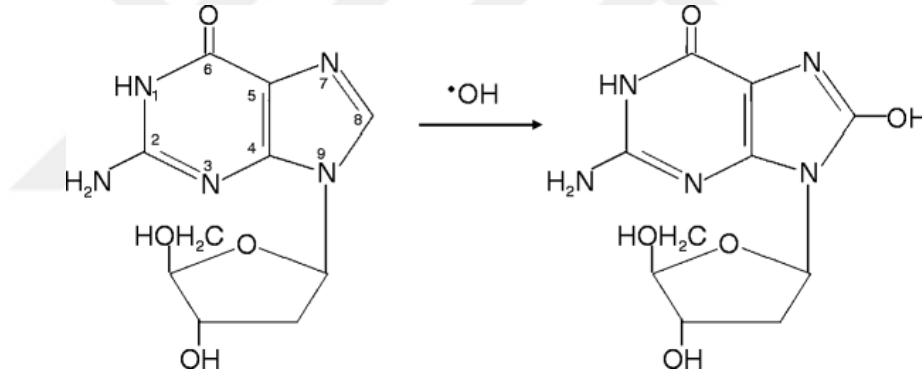
Protein tirozin nitrasyonu kararlı bir posttranslasyonel modifikasyondur. Tirozin aminoasidinin nitrasyonu protein yapısı ve konformasyonunda önemli değişikliklere sebep olarak proteinin fonksiyonlarını değiştirebilir (26).

Çeşitli numunelerde (serum, plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı, tükürük) farklı yöntemlerle (HPLC, ELISA, GC-MS) çalışılmış 3-NT konsantrasyonları incelendiğinde, patolojik durumlarda sağlıklı bireylerdeki seviyelere kıyasla 3-NT seviyelerinin artmış olduğu gözlemlenmiştir (27).

## 2.5. Oksidatif DNA Hasarı

Oksidatif DNA hasarı ve bu hasarın sonucunda oluşan süreçler yaşa bağlı birçok hastalığın gelişimi ile ilişkilidir (28). DNA sarmalı dört nükleobazdan oluşur. Bunlardan guanin bazı aralarında en kolay okside olan nükleobazdır (29).

Fizyolojik koşullar altında reaktif oksijen türleri antioksidan mekanizmalar tarafından temizlenir. Ancak bu denge oksidan molekül konsantrasyonları yüksek olduğu zamanlarda bozulur. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) oksidan/antioksidan dengenin oksidan yönüne bozulduğu zaman DNA'da meydana gelen hasarı gösteren biyobelirteçlerden biridir (30). Guanin bazının hidroksil radikali ile reaksiyona girmesi sonucu 8-OHdG molekülü oluşur (Şekil 3). 8-OHdG seviyelerinin çeşitli patolojik durumlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda 8-OHdG seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıkların ilişkili olduğu bulunmuştur (29).



Şekil 3. Deoksiguanozinin hidroksilasyonu ile 8-OHdG'nin oluşumu (Kroese'den, 29)

## 2.6. Toplam Tiyol

Tiyoller kükürt atomuna bağlı hidrojen atomundan oluşan sülfüdril (R-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir (31). Tiyol grupları, hücreleri serbest radikallerin etkilerine karşı koruyan etkili antioksidanlardan biridir (32). Yapılarındaki kovalent disülfid bağları sayesinde oksidatif stresin zararlı etkilerinden organizmayı korumada etkindirler (31). Toplam tiyol seviyelerinin yüksekliği antioksidan durumun iyi bir göstergesi olarak düşük tiyol seviyeleri oksidatif stres ile ilişkilidir (32). Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığının şiddeti ile ters orantılı olarak toplam tiyol miktarının azaldığı bulunmuştur (33).

## 2.7. Toplam Oksidan Seviye, Toplam Antioksidan Seviye, Oksidatif Stres İndeksi

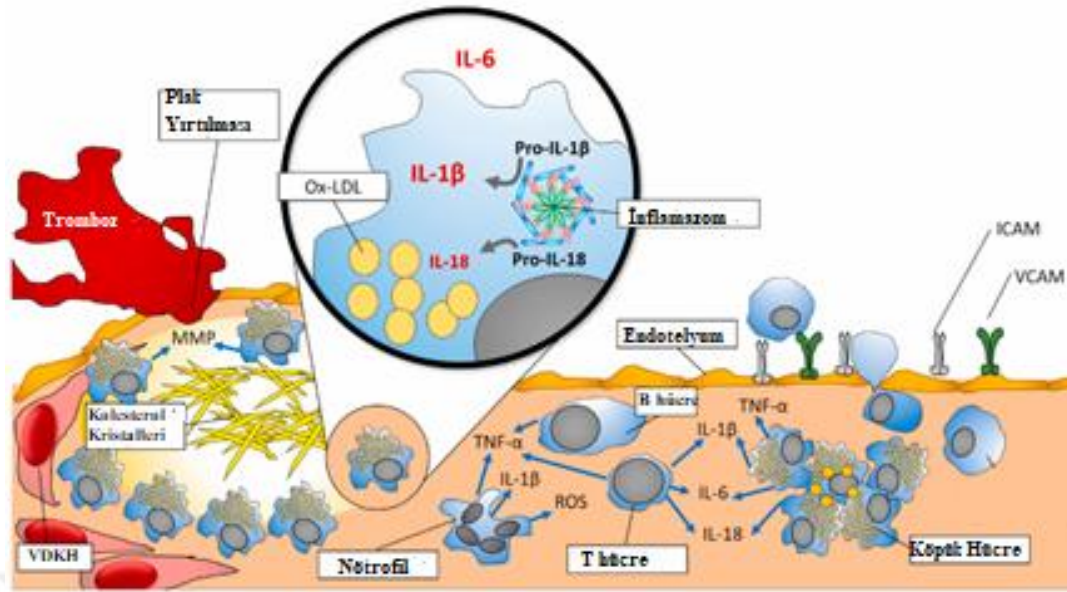
Oksidan moleküller organizma tarafından üretilbilir veya dışarıdan alınabilir. Vücutta üretilen veya dışarıdan alınan oksidan moleküllerin konsantrasyonu ayrı ayrı analiz edilebilir ancak bu yöntemler hem zaman hem de maliyet bakımından pratik değildir. Bu sebeple ve vücuttaki etkinlikleri aditif olduğu için numunelerdeki toplam oksidan seviye ölçülerek TOS bulunabilir (7).

Metabolik süreçlerle üretilen reaktif oksijen türleri vücuttaki antioksidan mekanizmalar yoluyla uzaklaştırılır. Farklı antioksidanlar farklı yöntemlerle analiz edilebilir. Ancak toplam oksidan seviyelerinde olduğu gibi farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçümü maliyetli ve pratik olmadığı için numunelerdeki toplam antioksidan seviyesi ölçülerek TAS geliştirilmiştir (6).

TOS seviyeleri vücuttaki oksidatif stres düzeyini izlemek için biyobelirteç olarak kullanılırken TAS seviyeleri de kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan önemli biyobelirteçlerden biridir. TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilen OSI ( $OSI = TOS/TAS$ ) oksidatif stres seviyesini belirlemek için kullanılan önemli parametrelerden biridir (34).

## 2.8. İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi

Aterosklerotik sürecin ilk aşamasından en ileri lezyon aşamasına kadar çok yakın bir şekilde inflamasyon ile ilişki halindedir. Aktif endotel hücreler, subendotelyal alandaki monositlerden gelişen makrofajlar, diğer inflamatuvar hücreler (T hücreleri, makrofajlar, monositler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, adipositler) ve diğer lokal hücreler salgıladıkları proinflamatuvar sitokinlerle (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi) lokal LDL ve diğer doku oksidasyonlarına yatkın bir zemin oluştururlar. CRP, karaciğer tarafından sitokinlere, IL-6'ya yanıt olarak üretilen akut faz proteinidir (9). Proinflamatuvar sitokinlerin ve inflamasyonun ateroskleroz üzerindeki rolü şekil 4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.** İnflamasyonun ateroskleroz üzerindeki rolü (Alfaddagh'tan, 9)

Artmış inflamatuvar durum artmış oksidan stres ile yakın ilişki halindedir. Oksidatif metabolizma sırasında üretilen ROS/ reaktif nitrojen türleri (RNS) gibi inflamatuvar uyaranlar ile proinflamatuvar sitokin sentezinin ve buna bağlı olarak inflamatuvar sürecin başladığı bildirilmektedir (8).

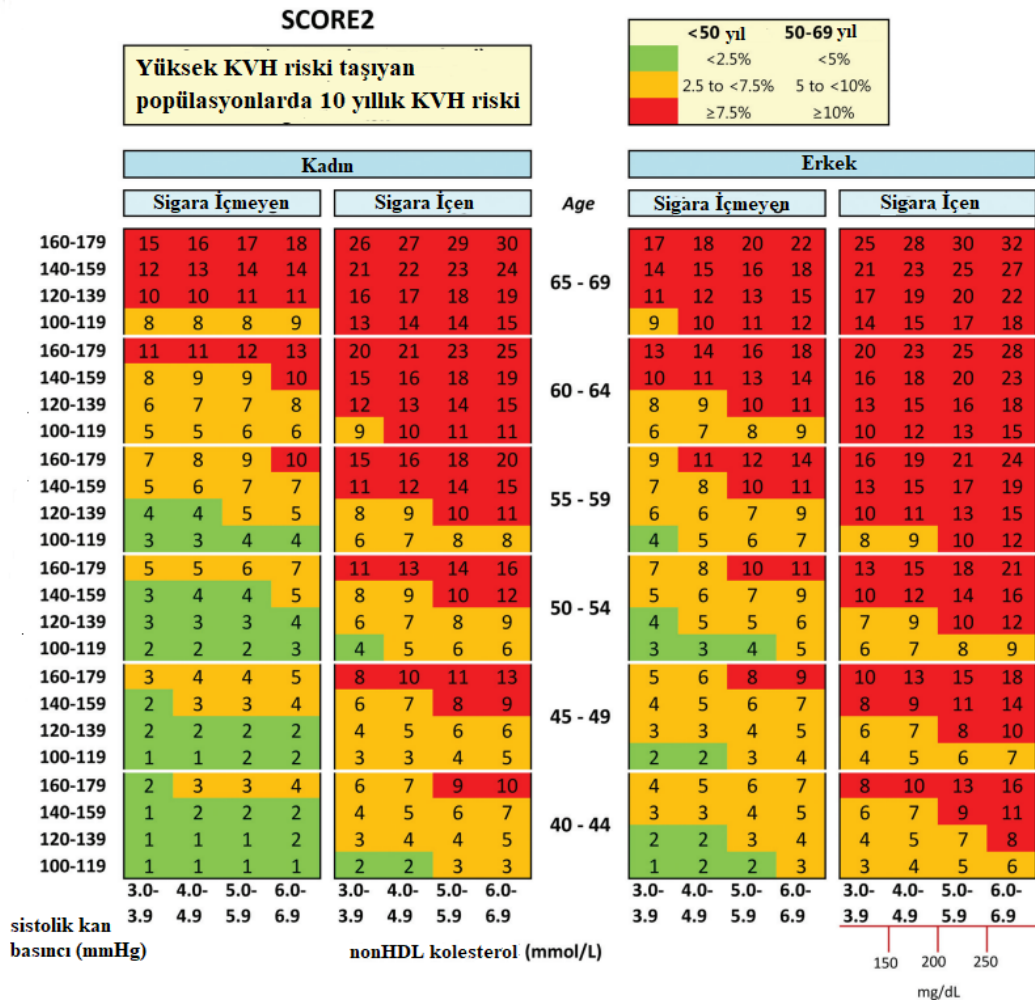
## 2.9. Kardiyovasküler Hastalıklar ve SCORE2 Kılavuzu

Kardiyovasküler hastalık risk tahmini için pek çok risk hesaplama sistemi vardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği sağlık hizmetlerinde faydalanılmak üzere risk tahmin modellerine yönelik kılavuzlar ortaya koymaktadır. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) bu hesaplama sistemleri arasında en çok bilinen ve kullanılanlarından biridir. 2016 yılında KVVH'nin risk skorlamasında kullanılmak üzere oluşturulan SCORE kılavuzu 2021'de geliştirilerek SCORE2 kılavuzu şeklinde yayınlanmıştır. SCORE2 kılavuzunda bireylerin 10 yıl içerisinde kardiyovasküler hastalık geçirme riskini tahmin etme amaçlanmıştır. Güncel kılavuz "yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, kan basıncı, nonHDL kolesterol" faktörleri ele alınarak oluşturulmuştur. 70 yaş üzeri bireylerde risk durumunu belirleyebilmek için benzer yöntemler kullanılarak SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP) geliştirilmiştir (10).

SCORE2 kılavuzunda DSÖ cinsiyet ve yaşa göre standardize edilmiş KVVH ölüm oranlarına göre risk bölgeleri oluşturulmuştur. Bu bölgeler düşük riskli (her 100.000 kişide

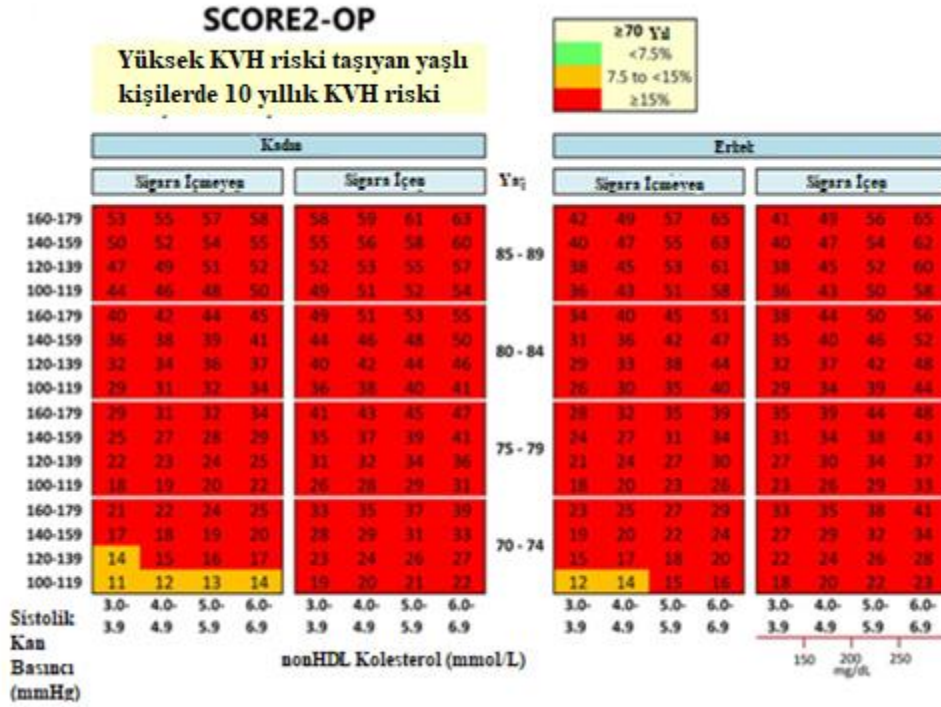
<100 KVH ölümü), orta riskli (her 100.000 kişide 100 ile <150 KVH ölümü), yüksek riskli (her 100.000 kişide 150 ile <300 KVH ölümü) ve çok yüksek riskli (her 100.000 kişide  $\geq 300$  KVH) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Türkiye bu bölgeler arasında yüksek riskli bölgede yer almaktadır (Bkz. Ek 1) (10).

Kılavuzda 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu ayrımında 50 yaşın altında olan bireylerin SCORE2 değeri <2,5 ise düşük riskli, 2,5-<7,5 arasında ise orta riskli,  $\geq 7,5$  ise yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. 50 yaşın üstündeki bireylerde ise sınıflandırma <5 düşük riskli, 5-<10 orta riskli,  $\geq 10$  yüksek riskli olarak yapılmıştır (şekil 5) (10).



**Şekil 5.** Kardiyovasküler risk durumunun belirlenmesinde SCORE2 tablosu (ESC'den, 10)

70 yaşın üzerindeki bireyler için geliştirilmiş Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons (SCORE2-OP) kılavuzuna göre SCORE2 değeri <7,5 olan bireyler düşük riskli, 7,5-<15 olan bireyler orta riskli,  $\geq 15$  olan bireyler yüksek riskli gruba dahil edilmiştir (Şekil 6) (35).



**Şekil 6.** Kardiyovasküler risk durumunun belirlenmesinde SCORE2-OP tablosu (ESC'den, 10)

SCORE2'de geçen risk faktörleri literatürde şöyle ele alınmıştır.

### 2.9.1. Yaş

Kardiyovasküler hastalıkların değiştirilemeyen risk faktörlerinden biri olan yaş ile ilgili 3,6 milyondan fazla bireyin incelendiği kohortta diğer risk faktörleri için hesaplamalar yapıldıktan sonra her 10 yılda bir vasküler hastalık prevalansında artış olduğu belirlenmiştir (36).

### 2.9.2. Sigara

Sigara kullanımının KVH sebepli morbidite ve mortaliteye yol açtığı bilinmektedir. Sigara kullanımı, inflamasyon, tromboz, serbest radikal oluşumu, nitrik oksitte azalma, endotel disfonksiyonu, LDL kolesterol oksidasyonu gibi yollarla KVH riskini artırır (37).

### **2.9.3. Kan Basıncı**

Hipertansiyon KVH için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyonu olan bireylerde KVH geçirme riski anlamlı derecede daha yüksektir (38, 39). 2019 yılında yayımlanan National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzuna göre hipertansiyon sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg olarak tanımlanmıştır (40).

### **2.9.4. NonHDL Kolesterol**

Aterosklerotik plağın temel yapı taşlarının başında gelen kolesterol kanda lipoproteinler tarafından taşınır. HDL, dokulardan topladığı fazla kolesterolü karaciğere taşıyarak (ters kolesterol taşınımı), anti-aterojenik özellik gösterirken diğer kolesterol taşıyan lipoproteinler (LDL, remnant partiküller ve küçük VLDL) aterosjeniktir. Okside aterosjenik lipoproteinler, makrofajlar tarafından toplanıp köpük hücrelerine dönüşerek aterosklerotik plak oluşumuna sebep olurlar (37).

Aterosklerotik KVH gelişiminde rol alan birçok risk faktörü bu gelişimde farklı düzeylerde etkin olurlar. Bu sürecin temel etken ve risk faktörlerinden biri olan oksidanlar lehine bozulan oksidan antioksidan sistemin çeşitli parametreleri ile günümüzde aktif ve etkin kullanılan 10 yıllık KVH gelişim risk skorlaması (SCORE2) arasındaki ilişkinin incelenmesi bu tez çalışmasının ana konusunu oluşturmaktadır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri

Çalışmalar esnasında kullanılan cihaz ve laboratuvar malzemeleri Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan cihaz ve laboratuvar malzemeleri

| Kullanılan Cihaz ve Laboratuvar Malzemeleri | Üretici Firmalar                        |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Derin Dondurucu (-80)                       | THERMO Electron Corporation             |
| Santrifüj                                   | EPPENDORF – Centrifuge 5810             |
| Vorteks                                     | IKA – Vortex 4 basic                    |
| Otomatik Pipetler                           | SOCOREX, Thermo Labsystems, FİNNPİPETTE |
| Mikropleyt Okuyucu                          | Versa max – Molecular Devices           |
| Mikropleyt Yıkayıcı                         | BioTek – Elx50                          |
| İnkübatör                                   | Shel Lab – Shaking Incubator            |
| pH metre                                    | HANNA - Instruments                     |
| Saf Su Arıtma Cihazı                        | PURELAB - Classic                       |
| Hassas Analitik Terazî                      | Mettler Toledo                          |
| Manyetik Karıştırıcı                        | IKA – RH basic 2, Termal                |
| Mikrosantrifüj Tüpleri                      | ISOLAB Laborgeräte GmbH                 |
| 200 µL Pipet ucu                            | ISOLAB Laborgeräte GmbH                 |
| 1000 µL Pipet ucu                           | ISOLAB Laborgeräte GmbH                 |

### 3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmalar esnasında kullanılan kimyasallar ve üretici firmaları Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Çalışmada kullanılan kimyasallar ve üretici firmaları

| Kullanılan Kimyasallar                                                | Üretici Firmaları               |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Sodyum klorür (NaCl)                                                  | SIGMA (Lot: SZBE1320V)          |
| Formaldehid                                                           | ISOLAB (Lot: LS0642112ALW)      |
| Sodyum borhidrür (NaBH <sub>4</sub> )                                 | MERCK (Lot:S5139573)            |
| Metanol                                                               | J.T.BAKER (Lot: 0927230004)     |
| Trizma Base                                                           | SIGMA (Lot: 041M5435V)          |
| Redükte glutatyon (GSH)                                               | SIGMA (Lot: SLBG7860V)          |
| 5-5’ Ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB)                             | SIGMA (Lot: SHBB9274V)          |
| Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)                                  | SIGMA (Lot: BCBM4065V)          |
| Sülfürik asit (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )                       | MERCK                           |
| Fosfotungstik asit (H <sub>3</sub> (W <sub>3</sub> O <sub>10</sub> )) | SIGMA (Lot: SLBM4519V)          |
| Tiyobarbitirik asit (TBA)                                             | SIGMA (Lot: BCCD1032)           |
| Asetik Asit (CH <sub>3</sub> COOH)                                    | ACROS ORGANICS (Lot:A015104101) |

### 3.1.3. Kullanılan Kitler

Çalışmalar esnasında kullanılan kitler ve üretici firmaları Tablo 3’te verilmiştir.

**Tablo 3.** Çalışmada kullanılan kitler ve üretici firmaları

| Kullanılan Kitler                                                | Üretici Firmaları                           |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Human Oxidized Low Density Lipoprotein (OxLDL) ELISA Kit         | Elabscience E-EL-H6021 (Lot:41KJRHHI59)     |
| Human 8-hydroxy-2’deoxyguanosine (8-OHdG) (DNA Damage) ELISA Kit | ELK Biotechnology ELK8533 (Lot:20324327425) |
| 3-Nitrotyrosine (3-NT) ELISA Kit                                 | ELK Biotechnology ELK7866 (Lot:20324326172) |
| Human Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit                             | BT LAB E0090Hu (Lot:202201006)              |
| Human Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) ELISA Kit     | ELK Biotechnology ELK1190 (Lot:20324311146) |
| Total Antioxidant Status (TAS) Assay Kit                         | Rel Assay Diagnostics (Lot:ST22125A)        |
| Total Oxidant Status (TOS) Assay Kit                             | Rel Assay Diagnostics (Lot:ST21136O)        |

### 3.2. Yöntem

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Biyokimya ABD ve Kardiyoloji ABD tarafından ortak yürütüldü. Çalışmanın yürütülmesi için Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/393 protokol numarası ile onay alındı (Bkz. Etik Kurul Onayı). Çalışma kapsamında TYL-2022-10078 proje kodu ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminden, Lisansüstü Tez Proje (BAP06) desteği alındı.

#### 3.2.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubu Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran gönüllü bireylerden seçildi. Çalışmamızda özellikle oksidan antioksidan sistem, inflamasyon ve lipit düzeyleri değerlendirileceği için aşağıdaki sıkı dışlama kriterleri uygulanmıştır. Çalışma kapsamında diyabet, akut-kronik böbrek yetmezliği, akut-kronik karaciğer rahatsızlığı, endokrin ve metabolik bozukluğu, kanser, sindirim-emilim bozukluğu olan hastalar, hamileler, alkol kullananlar, lipit düzeyini etkileyici ilaç kullanan bireyler dışlandı.

Çalışma grubumuz 12 koroner arter hastası birey, 46 hiperkolesterolemik birey ve 28 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Hiperkolesterolemik grup, lipit değerleri; total kolesterol:  $\geq 200$  (mg/dL), sağlıklı grup, lipit değerleri; total kolesterol:  $< 200$  (mg/dL), bireyler arasından seçilerek oluşturuldu (41). Çalışmaya katılan bireylerden kan alımı öncesinde boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçümü ve sistolik, diyastolik tansiyon ölçümleri alınarak kaydedildi. 5 ml serum separatörlü jelli biyokimya tüpüne ve plazma için etilendaimin tetra asetik asit (EDTA) içeren antikoagülanlı tüplere kan örnekleri bir gecelik açlığı takiben alındı. Alınan örnekler dik pozisyonda 30 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Numunelerden elde edilen serum ve plazma örnekleri 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine alikotlanarak analizler yapılana kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de çalışılmak üzere saklandı.

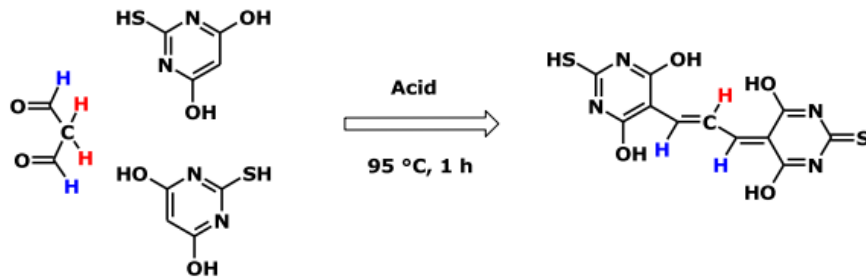
#### 3.2.2. Glukoz, İnsülin, Lipit, CRP, ALT, AST, BUN, Kreatinin Değerlerinin Ölçümü

Çalışmamızda kullanılan rutin biyokimyasal parametreler; glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K, CRP, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre azotu (BUN), kreatinin Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Ölçüm esnasından laboratuarda bulunan ve

günlük kalite kontrol prosedürleri uygulanan Beckman Coulter marka AU 5800 (Shizuoka, Japonya) model otoanalizör kullanıldı. Glukoz ölçümü için enzimatik UV test (heksokinaz yöntemi), total kolesterol ölçümü için enzimatik kolorimetrik test (kolesterol oksidaz-CHO), trigliserit ölçümü için enzimatik kolorimetrik test (lipaz/gliserol kinaz), HDL-K ölçümü enzimatik kolorimetrik test, LDL- K ölçümü enzimatik kolorimetrik test, ALT ölçümü için kinetik UV test, AST ölçümü için kinetik UV test, kreatinin ölçümü için kinetik kolorimetrik test (Jaffé yöntemi), BUN ölçümü için kinetik UV test, CRP ölçümü için immünotürbidimetrik test yöntemi kullanıldı. Aynı laboratuvarında bulunan Siemens marka Immulite 2000 XPi model otoanalizörde İnsülin değerleri kemilüminesans immunassay yöntemle ölçülerek sonuçlar kaydedildi. HOMA-IR değerleri açlık glukoz (mg/dL) ve insülin (U/L) değerleri çarpımının 405'e bölünmesiyle elde edildi. Biyokimyasal parametrelerin ölçümünde cihazların orijinal kitleri kullanıldı.

### 3.2.3. Plazma MDA Değerlerinin Ölçümü

Ölçümlerde Yagi (1984) tarafından geliştirilen TBARS metodu kullanıldı (42).



Şekil 7. MDA'nın TBA ile reaksiyonu (Tsikas'tan, 20)

TBARS yöntemi MDA analizinde kullanılan kolorimetrik bir yöntemdir. Yöntem MDA'nın asidik koşullar ve ısı altında tiyobarbitürik (TBA) asit ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan pembe rengin 532 nm'de ölçülmesi esasına dayanır (Şekil 7). Ancak TBARS yöntemi, TBA'nın karbonil grubu içeren aldehyitlerle de reaksiyona girmesi sebebiyle özgülüğü düşük bir yöntemdir (20, 43).

Plazma MDA seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan çözeltiler aşağıda verildi.

**0,084 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:** Bir miktar saf su üzerine 570 µL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (%98'lik) eklendi, son hacim 250 mL'ye tamamlandı.

**%10 Fosfotungustik Asit:** 2 gram fosfotungustik asit tartıldı, 18 ml deiyonize suda çözüldü.

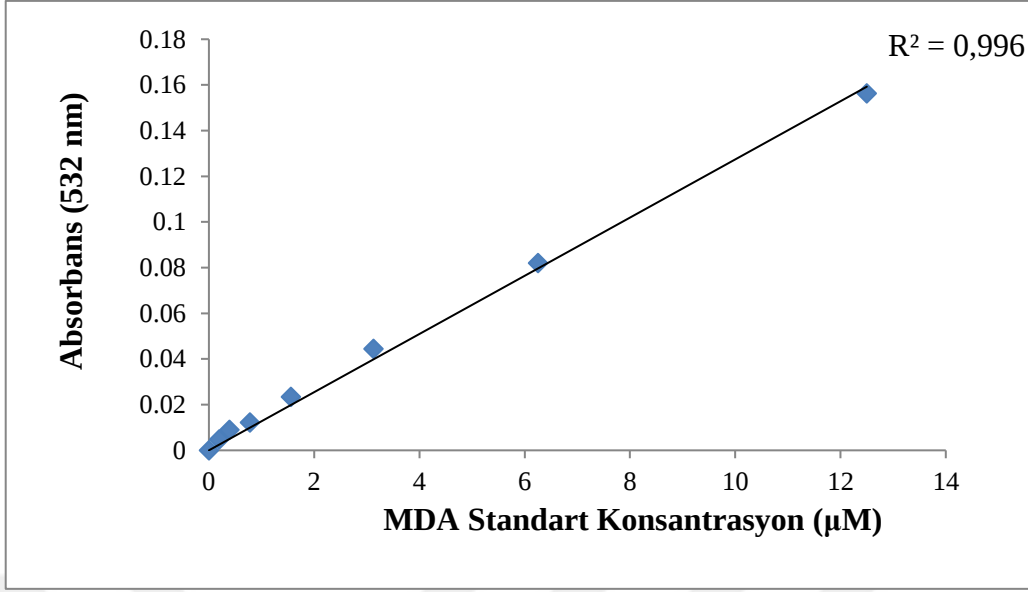
**TBA:** 0,67 g TBA tartıldı, 50 ml deiyonize suda manyetik karıştırıcı ile ısıtılarak çözüldü. Soğuduktan sonra 50 ml asetik asit eklenerek nihai çözelti elde edildi.

**Standart Çözeltiler:** 10.000 nmol/mL'lik stok MDA standardından 100 nmol/mL'lik ara stok çözelti hazırlandı. 100 nmol/mL'lik ara stok çözeltilerden 25 nmol/mL'lik çözelti elde edilerek bu çözeltilerden seri dilüsyon ile 12,5 – 6,25 – 3,125 – 0,56 – 0,78 – 0,39 – 0,195 nmol/mL'lik standart çözeltiler elde edildi.

Deney aşamasında kullanılan hacimler ve eklenme sıraları Tablo 4'te verildi. Standart grafiği (Şekil 8) kullanılarak MDA konsantrasyonları hesaplandı.

**Tablo 4.** MDA tayininde kullanılan kimyasallar ve hacimleri

| Çözelti                                                                    | Numune (150 µL)                                      | Standart (2 mL) |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------|
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                             | 1,2 mL                                               | -               |
| Fosfotungustik Asit                                                        | 150 µL                                               | -               |
| 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Pellet kullanıldı. |                                                      |                 |
| Saf su                                                                     | 2 ml                                                 | -               |
|                                                                            | Numuneler saf suda çözüldü                           |                 |
| TBA                                                                        | 500 µL                                               | 500 µL          |
|                                                                            | 100 °C 60 dk inkübe edildi.                          |                 |
|                                                                            | Soğuduktan sonra 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. |                 |
|                                                                            | 532 nm'de spektrofotometrik ölçüm yapıldı.           |                 |



Şekil 8. Plazma MDA düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan standart grafiği

#### 3.2.4. Toplam TiyoL Seviyelerinin Belirlenmesi

Toplam tiyoL seviyesi Nakhaee ve arkadaşlarının Hu ve arkadaşlarından modifiye ederek oluşturduğu yöntem kullanıldı (32, 44). Toplam TiyoL seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan çözeltiler aşağıda verildi.

**Tris – EDTA Tamponu (pH:8,2):** 7,57 g Tris (0,25 M) ve 1,86 g EDTA (20mM) hassas terazide tartıldı. Bir miktar deiyonize suda çözüldü. pH değeri 8,2'ye getirildikten sonra son hacmi 250 mL'ye tamamlandı.

**10 mM 5,5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB):** 39,64 mg DTNB 10 mL saf metanolde çözüldü.

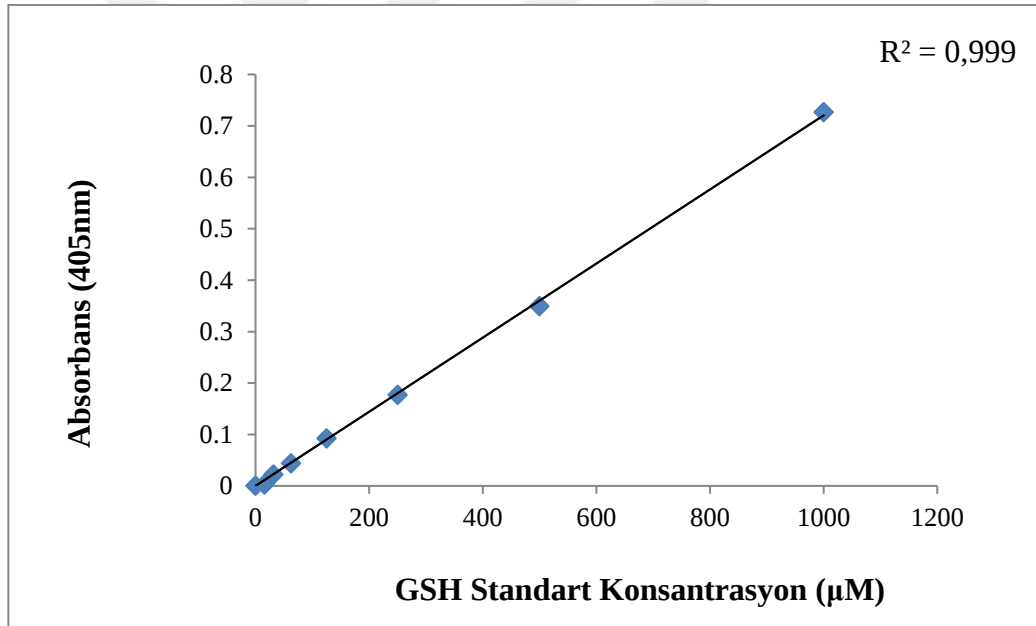
**Standartlar:** Standart olarak GSH kullanıldı. 3,0732 mg GSH bir miktar saf suda çözülerek son hacmi 10 mL'ye tamamlandı. Elde edilen 1000 µM'lık standart çözeltiden seri dilüsyon yapılarak 500 – 250 – 125 – 62,5 – 31,25 – 15,625 µM'lık standart çözeltiler hazırlandı. Kör olarak saf su kullanıldı.

Deney aşamasında kullanılan hacimler Tablo 5’te verilmiştir.

**Tablo 5.** Toplam tiyol seviyelerinin tayininde kullanılan kimyasallar ve hacimleri

| Reaktif   | Standart | Numune | Numune Körü |
|-----------|----------|--------|-------------|
| Serum     | -        | 30 µL  | 30 µL       |
| Tris EDTA | 255 µL   | 255 µL | 270 µL      |
| DTNB      | 15 µL    | 15 µL  | -           |
| GSH       | 30 µL    | -      | -           |

Reaktifler eklendikten sonra oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. 405 nm’de spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Numune körünün absorbans değeri numune absorbans değerinden çıkarılarak numune delta absorbans değeri elde edildi. Standart grafiği (Şekil 9) kullanılarak toplam tiyol konsantrasyonları hesaplandı.



**Şekil 9.** Toplam tiyol seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan standart grafiği

### 3.2.5. TOS Değerlerinin Ölçümü

Serum TOS değerlerini belirlemek için Erel tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (7). Ölçümler yapılırken Rel Assay Diagnostic Assay Kit (Total Oxidant Status, Lot:ST21136O) kullanıldı. Yöntem, numunelerdeki oksidan moleküllerin demir iyonu şelatlayıcı kompleksini ferrik iyonla oksitlemesi esasına dayanır. Ferrik iyon asidik ortamda

kromojen renkli kompleks oluşturur. Bu renk spektrofotometrik olarak ölçülerek numunedeki toplam oksidan molekül miktarı hakkında bilgi verir. Standart olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Hidrojen Peroksit) kullanılıp ve sonuçlar µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./L olarak hesaplandı. TOS değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) = \frac{\Delta\text{Abs Numune}}{\Delta\text{Abs Standart}} \times 10(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L})$$

### 3.2.6. TAS Değerlerinin Ölçümü

Serum TAS değerini belirlemek için Erel tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (6). Ölçümler yapılırken Rel Assay Diagnostic Assay Kit (Total Antioxidant Status, Lot:SY22125A) kullanıldı. Yöntem, numunedeki antioksidan moleküllerin mavi renkli 2,2-azinobis(3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit) (ABTS) molekülünü renksiz ABTS molekülüne indirgeme esasına dayanır. Numunelerdeki renk değişimi antioksidan seviyesi ile ilişkilendirilir ve spektrofotometrik olarak ölçüm yapılır. Standart olarak Trolox kullanılmış ve sonuçlar mmol Trolox Equiv./L olarak hesaplandı. TAS değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{TAS (mmol Trolox Equiv./L)} = \frac{[\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Numune}]}{[\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Standart}]}$$

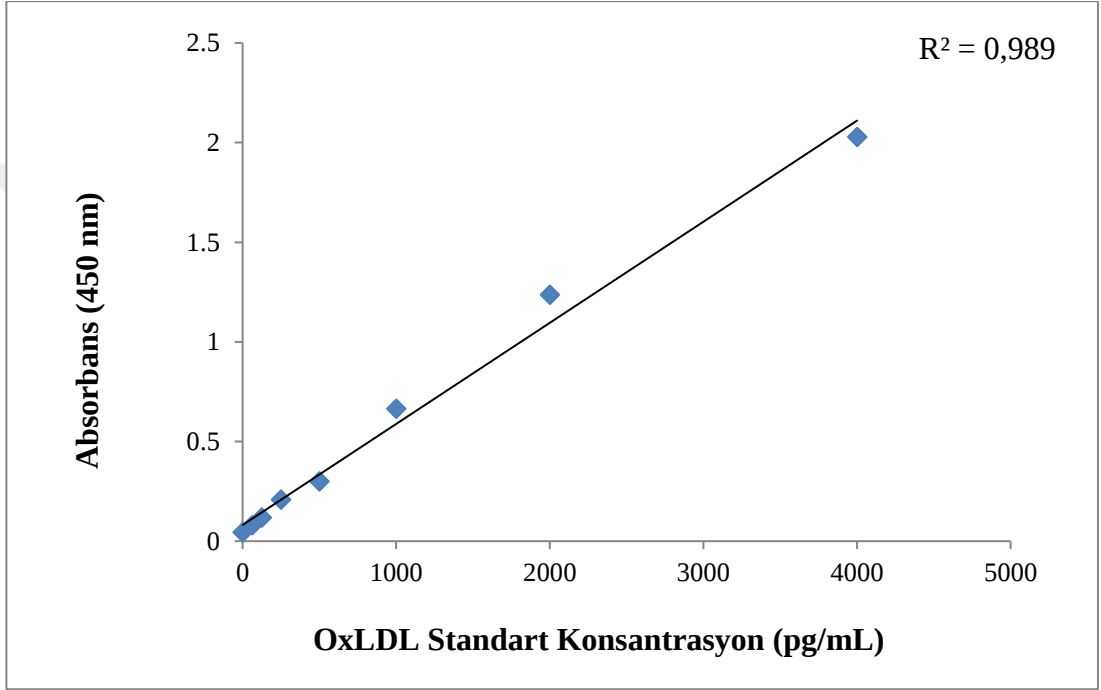
### 3.2.7. OSI Değerlerinin Hesaplanması

OSI değerleri TOS ve TAS değerleri ölçüldükten sonra, TAS değerlerinin birimi mmol troloks eşdeğeri/L'den µmol troloks eşdeğeri/L'e dönüştürüldü ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{OSI} = [(\text{TOS}, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / (\text{TAS}, \mu\text{mol trolox equivalent/L})] \times 100$$

### 3.2.8. OxLDL Değerlerinin Ölçümü

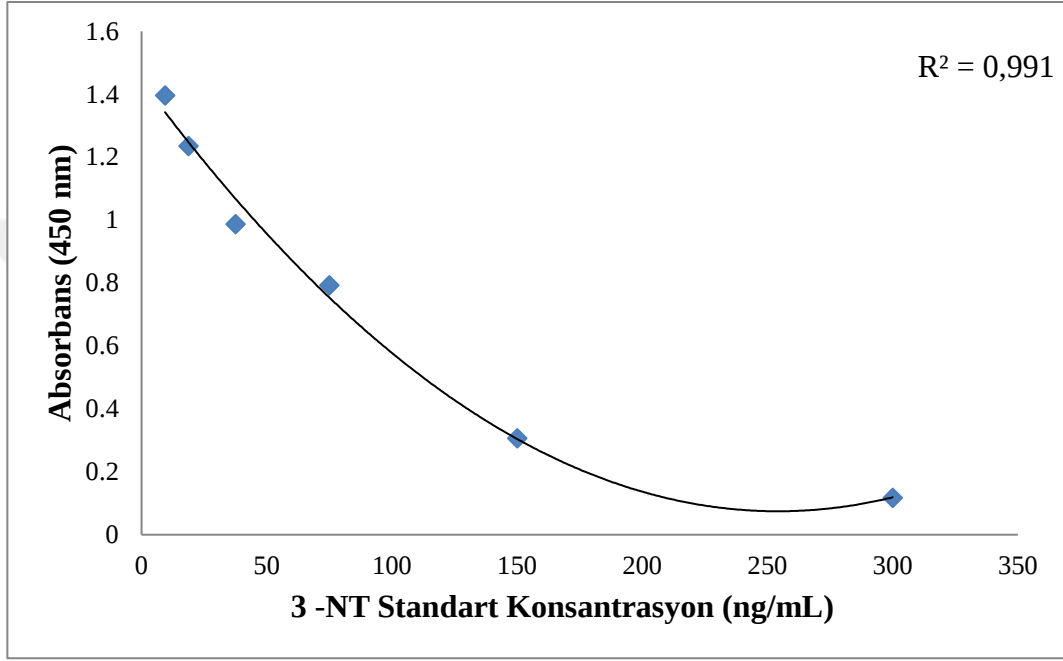
Serum OxLDL değerleri, Sandviç-ELISA yöntemi (Elebscience, Katalog No: E-EL-H6021, Lot:41KJRHHI59) kullanılarak belirlendi. OxLDL ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Numuneler için 500 kat seyreltme işlemi uygulandı. Standart grafiği (Şekil 10) kullanılarak serum OxLDL konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.



Şekil 10. OxLDL standart grafiği

### 3.2.9. 3-NT Değerlerinin Ölçümü

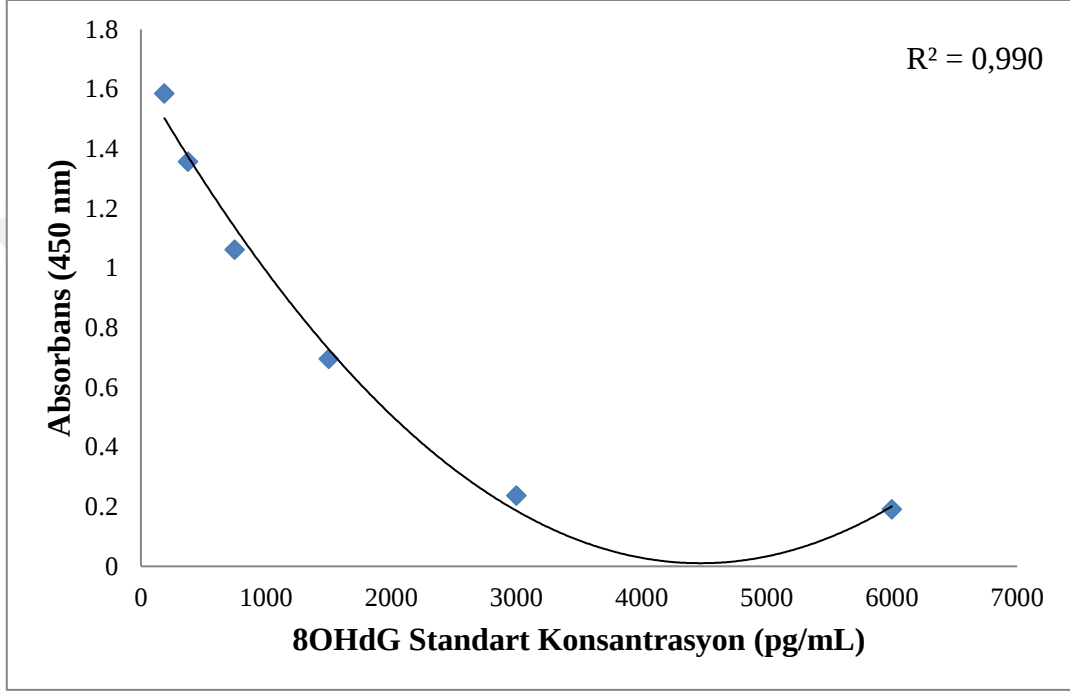
Serum 3-NT değerleri, “Yarışmalı ELISA” yöntemi (ELK Biotechnology, Katalog No: ELK7866, Lot:20324326172) kullanılarak belirlendi. 3-NT ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Standart grafiği (Şekil 11) kullanılarak serum 3-NT konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.



Şekil 11. 3-NT standart grafiği

### 3.2.10. 8-OHdG Değerlerinin Ölçümü

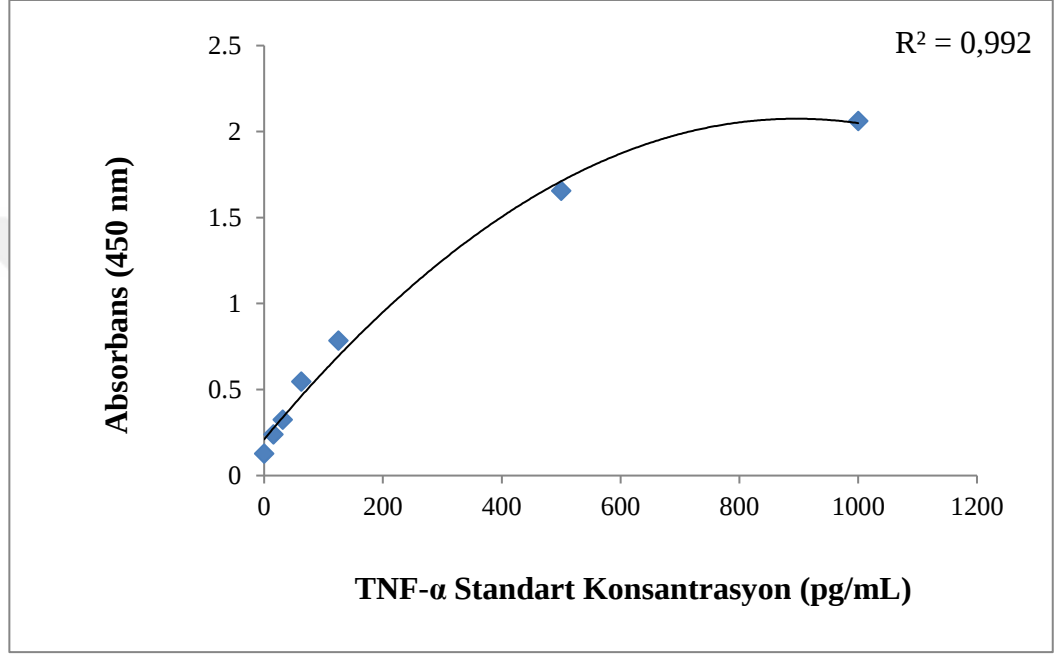
Serum 8-OHdG değerleri, “Yarışmalı ELISA” yöntemi (ELK Biotechnology, Katalog No: ELK8533, Lot:20324327425) kullanılarak belirlendi. 8-OHdG ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Standart grafiği (Şekil 12) kullanılarak serum 8-OHdG konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.



Şekil 12. 8-OHdG standart grafiği

### 3.2.11. TNF- $\alpha$ Değerlerinin Ölçümü

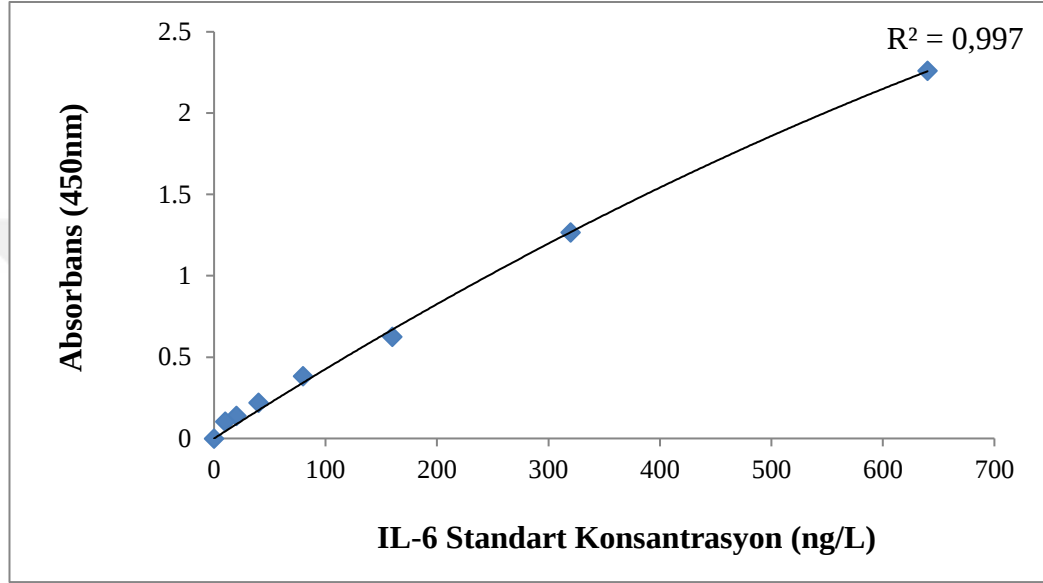
Serum TNF- $\alpha$  değerleri, “Sandviç ELISA” yöntemi (ELK Biotechnology, Katalog No: ELK1190, Lot:20324311146) kullanılarak belirlendi. TNF- $\alpha$  ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Standart grafiği (Şekil 13) kullanılarak serum TNF- $\alpha$  konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.



Şekil 13. TNF- $\alpha$  standart grafiği

### 3.2.12. IL-6 Değerlerinin Ölçümü

Serum IL-6 değerleri, “Sandviç ELISA” yöntemi (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No: E0090Hu, Lot:202201006) kullanılarak belirlendi. IL-6 ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Standart grafiği (Şekil 14) kullanılarak serum IL-6 konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar ng/L olarak verildi.



Şekil 14. IL-6 standart grafiği

### 3.3. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (IBM SPSS 23, ABD) programında gerçekleştirildi. Parametrelerin normal dağılıma uyup uymadığı “Shapiro Wilk” testi ile değerlendirildi. İki den fazla değişkene sahip normal dağılıma uymayan parametreleri karşılaştırmak için “Kruskall Wallis” testi, grup içindeki değerlendirmeler ve iki değişkene sahip normal dağılıma uymayan parametreleri değerlendirmek için “Mann-Whitney U” testi uygulandı. Sonuçlar Medyan [çeyrekler açıklığı (IQR), (%25-75 Çeyreklikler)] şeklinde verildi. “Spearman” korelasyon analizi SCORE2 ve diğer parametreler arasında istatistiksel ilişki olup olmadığını belirlemek için kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmadaki kategorik verilerin istatistiği Ki Kare testi kullanılarak yapıldı. Üç değişkene sahip parametrelerin değerlendirilmesinde “Bonferroni Düzeltmesi” yapıldı. Bonferroni düzeltmesi Ki Kare testi için istatistiksel anlamlılık  $p < 0.017$  olarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan yetişkin bireylere ait sonuçlar ve analizler aşağıda verilmiştir.

##### 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin antropometrik değerlerine ait bulgular

Çalışmaya katılan KAH(-) ve KAH(+) bireylere ait antropometrik değerler Tablo 6'da verildi. Bireylerin sigara kullanım durumu, ağırlık, beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi, bel kalça oranı (BKO) ve diyastolik basınç değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Yaş, cinsiyet, boy ve sistolik basınç değerleri KAH(-) ve KAH(+) gruplar arasında anlamlı farklı bulundu ( $p<0.05$ ). SCORE2 değerleri KAH(-) grupta 2.5 [2-5] iken, KAH(+) grupta 10 [9-14] olarak bulundu ( $p=0.0001$ ).

**Tablo 6.** KAH(-) ve KAH(+) gruplara ait antropometrik değerler

|                                    | KAH (-)<br>(n:74) | KAH (+)<br>(n:12) | p      |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Yaş (yıl)                          | 45 [40.8-51.3]    | 60 [52.5-66.5]    | 0.0001 |
| Cinsiyet (K/E)                     | (34/40)           | (1/11)            | 0.023* |
| SCORE2                             | 2.5 [2-5]         | 10 [9-14]         | 0.0001 |
| Sigara<br>(Kullanıyor/Kullanmıyor) | (23/51)           | (6/6)             | 0.208* |
| Boy(cm)                            | 168 [161-176]     | 175 [168-181]     | 0.035  |
| Ağırlık (kg)                       | 78 [68-85]        | 81.5 [66-84.5]    | 0.916  |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )           | 26.8 [24.4-30.3]  | 26.0 [24.1-28.1]  | 0.295  |
| Bel(cm)                            | 89 [80-96]        | 87.5 [81.3-94.5]  | 0.714  |
| Kalça (cm)                         | 103 [100-110]     | 96 [95-108]       | 0.044  |
| BKO                                | 0.80 [0.80-0.90]  | 0.90 [0.75-0.90]  | 0.614  |
| Sistolik (mmHg)                    | 120 [110-121]     | 120 [120-130]     | 0.044  |
| Diyastolik (mmHg)                  | 80 [70-80]        | 80 [70-80]        | 0.301  |

p; "Mann-Whitney U" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi. ( $p<0.05$ )

p\*:"Ki Kare" testine göre verildi. ( $p<0.05$ )

Çalışmaya katılan KAH(-) grup içindeki normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) bireylere ait antropometrik değerler Tablo 7’de verildi. Bireylerin boy, ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, BKO ve diyastolik basınç değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyet parametresi de gruplar arasında anlamlı fark gösterdi ( $p<0.017$ ). Yaş, sigara kullanımı ve sistolik basınç değerleri normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplar arasında anlamlı farklı bulundu ( $p<0.5$ ). SCORE2 değerleri normokolesterolemik grupta 2 [1-4] iken, hiperkolesterolemik grupta 3 [2-6], KAH(+) grupta 10 [9-14] olarak bulundu ( $p=0.0001$ ). SCORE2 değeri KAH(+) grupta normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik guruba göre anlamlı yüksek bulundu.

**Tablo 7.** Normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplara ait antropometrik değerler

|                                    | KAH (-)                            |                                    | KAH (+)<br>(n:12)                 | p      |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------|
|                                    | Normo-<br>kolesterolemik<br>(n:28) | Hiper-<br>kolesterolemik<br>(n:46) |                                   |        |
| Yaş (yıl)                          | 43<br>[40-46.8]                    | 47.5 <sup>a</sup><br>[41.8-53]     | 60 <sup>a, b</sup><br>[52.5-66.5] | 0.0001 |
| Cinsiyet(K/E)                      | (13/15)                            | (21/25)                            | (1/11)                            | 0.048* |
| SCORE2                             | 2<br>[1-4]                         | 3<br>[2-6]                         | 10 <sup>a, b</sup><br>[9-14]      | 0.0001 |
| Sigara<br>(Kullanıyor/Kullanmıyor) | (15/13)                            | (8/38) <sup>a</sup>                | (6/6)                             | 0.003* |
| Boy(cm)                            | 168<br>[161-176]                   | 168<br>[161-176]                   | 175<br>[168-181]                  | 0.106  |
| Ağırlık (kg)                       | 77<br>[68.3-86]                    | 78<br>[67.8-84.3]                  | 81.5<br>[81.3-94.5]               | 0.983  |
| BKİ (kg/m2)                        | 26.8<br>[24.2-29.3]                | 26.8<br>[24.4-31]                  | 26<br>[24.1-28.1]                 | 0.574  |
| Bel(cm)                            | 88.5<br>[79.3-100]                 | 89<br>[80-95]                      | 87.5<br>[81.3-94.5]               | 0.908  |
| Kalça (cm)                         | 103<br>[100-112]                   | 103<br>[100-110]                   | 96 <sup>b</sup><br>[95-108]       | 0.130  |
| BKO                                | 0.80<br>[0.80-0.90]                | 0.80<br>[0.80-0.90]                | 0.90<br>[0.725-0.90]              | 0.660  |
| Sistolik (mmHg)                    | 110<br>[106-120]                   | 120 <sup>a</sup><br>[110-130]      | 120 <sup>a</sup><br>[120-130]     | 0.015  |
| Diyastolik (mmHg)                  | 75<br>[70-80]                      | 80<br>[70-80]                      | 80<br>[70-80]                     | 0.441  |

p; “Kruskal Wallis” testine göre ve sonuçlar medyan (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

İkili grup karşılaştırmaları “Mann-Whitney U” testine göre yapıldı.

p\*: “Ki Kare” testine göre verildi. Bonferroni düzeltmesi  $p<0.017$

a; normokolesterolemiğe göre anlamlı farklı

b; hiperkolesterolemiğe göre anlamlı farklı

#### 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin biyokimyasal parametrelerine ait bulgular

Çalışmaya katılan KAH(-) ve KAH(+) bireylere ait biyokimyasal parametreler Tablo 8’de verildi. Bireylerin TK, TG, LDL-K, Non-HDL-K, Glukoz, İnsülin, HOMA-IR, ALT, AST, Kreatinin değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. HDL-K ve BUN değerleri KAH(-) ve KAH(+) gruplar arasında anlamlı farklı bulundu ( $p<0.5$ ).

**Tablo 8.** KAH(-) ve KAH(+) gruplara ait biyokimyasal parametreler

| Biyokimyasal Parametreler | KAH (-)<br>(n:74) | KAH (+)<br>(n:12)   | p     |
|---------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| TK (mg/dL)                | 219 [191-241]     | 226 [205-250]       | 0.411 |
| TG (mg/dL)                | 107 [77.8-153]    | 138 [80.5-203.8]    | 0.443 |
| LDL-K (mg/dL)             | 138 [116-166]     | 161 [132-175]       | 0.072 |
| HDL-K (mg/dL)             | 51 [45-59]        | 44 [41.5-48.8]      | 0.022 |
| Non-HDL-K (mg/dL)         | 169 [136-190]     | 180 [156-206]       | 0.133 |
| Glukoz (mg/dL)            | 93 [87-99]        | 98.5 [88.5-107]     | 0.063 |
| İnsülin ( $\mu$ IU/mL)    | 11 [6-15.9]       | 11.5 [3.54-19.3]    | 0.970 |
| HOMA-IR                   | 2.53 [1.37-3.65]  | 3.17 [0.885-5.33]   | 0.600 |
| ALT (U/L)                 | 20 [14-25]        | 24 [16.3-30.3]      | 0.231 |
| AST (U/L)                 | 21 [18-24]        | 21.5 [20.3-23.8]    | 0.621 |
| BUN (mg/dL)               | 14 [11-16]        | 20.5 [15.3-30.0]    | 0.003 |
| Kreatinin (mg/dL)         | 0.77 [0.568-0.89] | 0.825 [0.673-0.938] | 0.663 |

p; "Mann-Whitney U" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

Çalışmaya katılan normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) bireylere ait biyokimyasal parametreler Tablo 9’da verildi. Bireylerin TG, Glukoz, İnsülin, HOMA-IR, ALT, AST, kreatinin değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. TK ve LDL-K değerleri normokolesterolemik grupta hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplarına göre anlamlı düşük bulundu ( $p=0.0001$ ). HDL-K, normokolesterolemik grupta hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplarına göre anlamlı farklı bulundu ( $p=0.032$ ). Non-HDL-K tüm gruplar arasında birbirine göre anlamlı farklı ve BUN değeri KAH(+) grupta diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.5$ ).

**Tablo 9.** Normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplara ait biyokimyasal parametreler

| Biyokimyasal Parametreler | KAH (-)                     |                               | KAH (+) (n:12)                      | P      |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------|
|                           | Normo-kolesterolemik (n:28) | Hiper-kolesterolemik (n:46)   |                                     |        |
| TK (mg/dL)                | 177<br>[161-196]            | 234 <sup>a</sup><br>[224-254] | 226 <sup>a</sup><br>[205-250]       | 0.0001 |
| TG (mg/dL)                | 99.5<br>[76.3-158]          | 118<br>[82.5-153]             | 138<br>[80.5-203.8]                 | 0.624  |
| LDL-K (mg/dL)             | 110<br>[93-120]             | 160 <sup>a</sup><br>[143-175] | 161 <sup>a</sup><br>[132-175]       | 0.0001 |
| HDL-K (mg/dL)             | 48.5<br>[41.5-59.8]         | 53<br>[47-59]                 | 44<br>[41.5-48.8]                   | 0.032  |
| NonHDL (mg/dL)            | 127<br>[115-143]            | 184 <sup>a</sup><br>[170-203] | 180 <sup>a, b</sup><br>[156-206]    | 0.0001 |
| Glukoz (mg/dL)            | 92<br>[85.5-98.8]           | 93.5<br>[87.8-99.3]           | 98.5<br>[88.5-107]                  | 0.119  |
| İnsülin (µIU/mL)          | 10.4<br>[7.07-16.2]         | 11.5<br>[5.54-15.9]           | 11.5<br>[3.54-19.3]                 | 0.961  |
| HOMA-IR                   | 2.48<br>[1.46-3.53]         | 2.53<br>[1.27-3.77]           | 3.17<br>[0.885-5.33]                | 0.860  |
| ALT (U/L)                 | 19<br>[12.3-24]             | 21<br>[14-25]                 | 24<br>[16.3-30.3]                   | 0.365  |
| AST (U/L)                 | 20<br>[18-24]               | 21<br>[18-24]                 | 21.5<br>[20.3-23.8]                 | 0.646  |
| BUN (mg/dL)               | 12<br>[10.3-15]             | 14<br>[12-17]                 | 20.5 <sup>a, b</sup><br>[15.3-30.0] | 0.002  |
| Kreatinin (mg/dL)         | 0.77<br>[0.658-0.86]        | 0.76<br>[0.655-0.925]         | 0.825<br>[0.673-0.938]              | 0.864  |

p; "Kruskal Wallis" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

İkili grup karşılaştırmaları "Mann-Whitney U" testine göre yapıldı.

a; normokolesterolemiğe göre anlamlı farklı

b; hiperkolesterolemiğe göre anlamlı farklı

#### 4.3. Çalışmaya Katılan Bireylerin Oksidatif Stres ve İnflamasyon Biyobelirteçlerine Ait Bulgular

Çalışmaya katılan KAH(-) ve KAH(+) bireylere ait oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçlerine ait bulgular Tablo 10'da verildi. OxLDL, MDA, TOS, OSI, TNF- $\alpha$  ve IL-6 değerlerinde KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı olarak artmış bulundu ( $p=0.0001$ ). TAS, 3-NT, 8-OHdG değerleri de KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Toplam tiyol değerleri KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre %17.4

azalmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. CRP, beyaz küre, lenfosit ve nötrofil değerleri anlamlı olarak farklı bulunmadı.

**Tablo 10.** KAH(-) ve KAH(+) gruplara ait oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçleri

| Parametreler                                           | KAH (-)<br>(n:74)   | KAH (+)<br>(n:12)  | p      |
|--------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|--------|
| <b>Oksidatif Stres Biyobelirteçleri</b>                |                     |                    |        |
| Ox-LDL(ng/mL)                                          | 331 [194-383]       | 594 [539-644]      | 0.0001 |
| MDA(nmol/mL)                                           | 1.11 [0.848-2.11]   | 2.62 [1.83-3.26]   | 0.0001 |
| TOS( $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv./L) | 3.6 [3.27-4.02]     | 5.43 [4.96-5.94]   | 0.0001 |
| TAS (mmol Trolox Equiv./L)                             | 0.970 [0.878-1.05]  | 1.06 [0.968-1.20]  | 0.035  |
| OSI                                                    | 0.385 [0.340-0.433] | 0.49 [0.465-0.568] | 0.0001 |
| Toplam tiyol ( $\mu$ M)                                | 402 [316-489]       | 332 [213-421]      | 0.132  |
| 3-NT (ng/mL)                                           | 264 [232-284]       | 290 [273-304]      | 0.003  |
| 8-OHdG (pg/mL)                                         | 5526 [5053-6272]    | 6539 [6005-6718]   | 0.010  |
| <b>İnflamasyon Biyobelirteçleri</b>                    |                     |                    |        |
| TNF- $\alpha$ (pg/mL)                                  | 136 [103-192]       | 644 [416-851]      | 0.0001 |
| IL-6 (ng/L)                                            | 102 [69-163]        | 320 [275-326]      | 0.0001 |
| CRP (mg/L)                                             | 1.95 [1.0-3.93]     | 1.65 [0.793-5.38]  | 0.793  |
| Beyaz Küre( $\times 10^3/\mu$ L)                       | 6.65 [5.78-7.3]     | 6.80 [6.02-7.90]   | 0.428  |
| Lenfosit ( $\times 10^3/\mu$ L)                        | 2.10 [1.80-2.60]    | 1.90 [1.60-2.43]   | 0.288  |
| Nötrofil ( $\times 10^3/\mu$ L)                        | 3.80 [3.03-4.60]    | 3.83 [3.63-5.5]    | 0.380  |

p; "Mann-Whitney U" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

Çalışmaya katılan normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) bireylere ait oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçlerine ait bulgular Tablo 11’de verildi. OxLDL, MDA, 8-OHdG ve IL-6 değerleri hiperkolesterolemik grupta normokolesterolemik gruba göre, KAH(+) grupta normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruba göre belirgin olarak arttı (p=0.0001). 3-NT değerleri hiperkolesterolemik grupta normokolesterolemik gruba göre, KAH(+) grupta normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruba göre artmış bulundu. TOS, OSI ve TNF- $\alpha$  değerleri hiperkolesterolemik grupta normokolesterolemik gruba göre anlamlı fark yokken, KAH(+) grupta değerler normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruba göre

anlamli olarak artti. TAS ve 8-OHdG değerleri hem hiperkolesterolemik grupta hem de KAH(+) grupta normokolesterolemik gruba göre anlamli yüksek bulundu. Toplam tiyol ve CRP değerlerinde anlamli fark bulunamadı.

**Tablo 11.** Normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplara ait oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteęleri

| Parametre                        | KAH (-)                       |                                  | KAH (+)<br>(n:12)                     | p      |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------|
|                                  | Normokolesterolemik<br>(n:28) | Hiperkolesterolemik<br>(n:46)    |                                       |        |
| Oksidatif Stres Biyobelirteçleri |                               |                                  |                                       |        |
| Ox-LDL (ng/mL)                   | 204<br>[155-327]              | 361 <sup>a</sup><br>[293-403]    | 594 <sup>a, b</sup><br>[539-644]      | 0.0001 |
| MDA(nmol/mL)                     | 0.96<br>[0.71-1.07]           | 1.87 <sup>a</sup><br>[0.93-2.34] | 2.62 <sup>a, b</sup><br>[1.83-3.26]   | 0.0001 |
| TOS<br>(μmol H2O2 Equiv./L)      | 3.44<br>[3.14-3.72]           | 3.77<br>[3.37-4.24]              | 5.43 <sup>a, b</sup><br>[4.96-5.94]   | 0.0001 |
| TAS<br>(mmol Trolox Equiv./L)    | 0.94<br>[0.823-0.98]          | 1.0 <sup>a</sup><br>[0.90-1.10]  | 1.06 <sup>a</sup><br>[0.968-1.20]     | 0.004  |
| OSI                              | 0.38<br>[0.34-0.446]          | 0.39<br>[0.333-0.43]             | 0.49 <sup>a, b</sup><br>[0.465-0.568] | 0.002  |
| Toplam tiyol (μM)                | 429<br>[278-539]              | 385<br>[325-439]                 | 332<br>[213-421]                      | 0.175  |
| 3-NT (ng/mL)                     | 247<br>[206-280]              | 269 <sup>a</sup><br>[247-286]    | 290 <sup>a, b</sup><br>[273-304]      | 0.001  |
| 8-OHdG (pg/mL)                   | 5224<br>[3019-5989]           | 5918 <sup>a</sup><br>[5154-6696] | 6539 <sup>a</sup><br>[6005-6718]      | 0.0001 |
| İnflamasyon Biyobelirteçleri     |                               |                                  |                                       |        |
| TNF-α (pg/mL)                    | 120<br>[86.8-166]             | 138<br>[108-219]                 | 644 <sup>a, b</sup><br>[416-851]      | 0.0001 |
| IL-6(ng/L)                       | 77.5<br>[61.5-121]            | 134 <sup>a</sup><br>[74.8-196]   | 320 <sup>a, b</sup><br>[275-326]      | 0.0001 |
| CRP(mg/L)                        | 1.85<br>[0.95-3.68]           | 2.15<br>[1.0-4.75]               | 1.65<br>[0.793-5.38]                  | 0.867  |
| Beyaz Küre (x10^3/μL)            | 7.05<br>[6.06-8.01]           | 6.4<br>[5.6-7.53]                | 6.80<br>[6.02-7.90]                   | 0.288  |
| Lenfosit (x10^3/μL)              | 2.05<br>[1.63-2.58]           | 2.29<br>[1.90-2.70]              | 1.90<br>[1.60-2.43]                   | 0.203  |
| Nötrofil (x10^3/μL)              | 4.25<br>[3.30-4.90]           | 3.65<br>[2.80-4.33]              | 3.83<br>[3.63-5.5]                    | 0.082  |

p; "Kruskal wallis" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

İkili grup karşılaştırmaları "Mann-Whitney U" testine göre yapıldı.

a; normokolesterolemige göre anlamli farklı

b; hiperkolesterolemige göre anlamli farklı

Bireylerin SCORE2 risk durumuna göre 10 yıl içerisinde kardiyovasküler hastalık geçirme risk sınıflaması Tablo 12 de verildi. Bu sınıflamada bireyler 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak iki gruba ayrılarak risk durumları belirlendi.

**Tablo 12.** Bireylerin SCORE2 risk durumuna göre sınıflandırılması

|        | < 50 Yıl   | 50-69 Yıl |
|--------|------------|-----------|
| Düşük  | <2.5 %     | <5 %      |
| Orta   | 2.5-<7.5 % | 5-<10 %   |
| Yüksek | ≥7.5 %     | ≥10 %     |

SCORE2 risk durumuna göre sınıflandırılan bireylere ait oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçleri Tablo 13’de verildi. OxLDL değeri orta riskli grupta düşük riskli gruba göre, yüksek riskli grupta hem düşük risk hem de orta riskli gruba göre anlamlı olarak artmış bulundu ( $p=0.001$ ). MDA değeri hem orta riskli grupta hem de yüksek riskli grupta düşük riskli gruba göre anlamlı olarak artmıştır. TNF- $\alpha$  değeri yüksek riskli grupta düşük risk ve orta riskli gruba göre anlamlı olarak artmış bulundu. Diğer biyobelirteçlerde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi.

**Tablo 13.** SCORE2 risk durumuna göre oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçleri

| Parametreler                            | Düşük Risk<br>(n:41) | Orta Risk<br>(n:30)              | Yüksek Risk<br>(n:15)            | p     |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
| <b>Oksidatif Stres Biyobelirteçleri</b> |                      |                                  |                                  |       |
| OxLDL (ng/mL)                           | 292<br>[162-380]     | 361 <sup>a</sup><br>[300-418]    | 528 <sup>a, b</sup><br>[271-630] | 0.001 |
| MDA (nmol/mL)                           | 1.08<br>[0.71-1.94]  | 1.78 <sup>a</sup><br>[0.99-2.69] | 1.73 <sup>a</sup><br>[1.01-2.82] | 0.017 |
| TOS (μmol H2O2 Equiv./L)                | 3.61<br>[3.36-3.83]  | 3.72<br>[3.27-4.67]              | 4.47<br>[3.24-5.85]              | 0.092 |
| TAS (mmol Trolox Equiv./L)              | 0.955<br>[0.86-1.03] | 0.975<br>[0.91-1.07]             | 1.06<br>[0.93-1.25]              | 0.053 |
| OSI (TOS/TAS)                           | 0.39<br>[0.34-0.45]  | 0.40<br>[0.35-0.48]              | 0.44<br>[0.30-0.508]             | 0.694 |
| Toplam tiyol (μM)                       | 385<br>[284-466]     | 397<br>[306-435]                 | 420<br>[286-507]                 | 0.854 |
| 3-NT (ng/mL)                            | 264<br>[233-282]     | 273<br>[240-292]                 | 270<br>[250-293]                 | 0.420 |
| 8-OHdG (pg/mL)                          | 5465<br>[4818-6598]  | 5950<br>[5289-6436]              | 5921<br>[5273-6608]              | 0.492 |
| <b>İnflamasyon Biyobelirteçleri</b>     |                      |                                  |                                  |       |
| TNF-α (pg/mL)                           | 130<br>[92-232]      | 152<br>[106-225]                 | 255 <sup>a, b</sup><br>[144-815] | 0.021 |
| IL-6 (ng/L)                             | 112<br>[73,5-163]    | 94<br>[69-243]                   | 243<br>[137-318]                 | 0.256 |
| CRP (mg/L)                              | 2.40<br>[1.10-5.70]  | 1.95<br>[1.0-3.68]               | 1.20<br>[0.645-4.70]             | 0.328 |

p; "Kruskal wallis" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

İkili grup karşılaştırmaları "Mann-Whitney U" testine göre yapıldı.

a; normokolesterolemiğe göre anlamlı farklı

b; hiperkolesterolemiğe göre anlamlı farklı

#### 4.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Sonuçlarına Ait Korelasyon Bulguları

Çalışmaya katılan bireylerin (n:86) oksidatif stres, inflamasyon ve lipit parametrelerinin SCORE2 ile olan korelasyon bulguları Tablo 14'te verildi. OxLDL ve MDA değerlerinin SCORE2 ile arasında anlamlı korelasyon bulundu ( $r=0.490$ ,  $p=0.0001$ ). TOS, TAS, 8-OHdG, TNF-α, TK, LDL ve nonHDL değerlerinin de SCORE2 ile arasında korelasyon olduğu gözlemlendi.

**Tablo 14.** SCORE2 ve parametreler arasındaki korelasyon bulguları

| Parametreler                        | SCORE-2 |        |
|-------------------------------------|---------|--------|
|                                     | r       | P      |
| Oksidatif Stres<br>Biyobelirteçleri |         |        |
| OxLDL                               | 0.490   | 0.0001 |
| MDA                                 | 0.401   | 0.0001 |
| TOS                                 | 0.293   | 0.006  |
| TAS                                 | 0.328   | 0.002  |
| 8-OHdG                              | 0.346   | 0.001  |
| İnflamasyon Biyobelirteçleri        |         |        |
| TNF- $\alpha$                       | 0.346   | 0.001  |
| Lipit Parametreleri                 |         |        |
| TK                                  | 0.324   | 0.002  |
| LDL                                 | 0.361   | 0.001  |
| nonHDL                              | 0.360   | 0.001  |

Çalışmaya katılan KAH(-) ve KAH(+) bireylere ait oksidatif stres biyobelirteçleri ve lipit parametrelerinin SCORE2 ile korelasyonuna ait bulgular Tablo 15'te verildi. KAH(-) grupta SCORE2 değerleri ve oxLDL, MDA, TK, LDL-K, nonHDL-K değerleri arasında ve KAH(+) grupta SCORE2 değerleri ve HDL-K arasında pozitif korelasyon bulundu.

**Tablo 15.** KAH(-) ve KAH(+) gruplara ait SCORE2 korelasyon bulguları

| Parametreler                        | KAH(-) (n:74) |       | KAH(+) (n:12) |       |
|-------------------------------------|---------------|-------|---------------|-------|
|                                     | SCORE-2       |       |               |       |
| Oksidatif Stres<br>Biyobelirteçleri | r             | p     | r             | p     |
| Ox-LDL                              | 0.269         | 0.020 | 0.189         | 0.556 |
| MDA                                 | 0.249         | 0.032 | -0.366        | 0.242 |
| Lipit Parametreleri                 |               |       |               |       |
| TK                                  | 0.332         | 0.004 | 0.273         | 0.390 |
| LDL                                 | 0.314         | 0.007 | 0.130         | 0.686 |
| HDL                                 | -0.035        | 0.768 | 0.805         | 0.002 |
| NON-HDL                             | 0.344         | 0.003 | 0.019         | 0.953 |

Çalışmaya katılan normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) bireylere ait oksidatif stres biyobelirteçleri ve lipit parametrelerinin SCORE2 ile korelasyonuna ait bulgular Tablo 16’te verildi. Normokolesterolemik grupta SCORE2 değerleri ve oxLDL ( $r=0.359$ ,  $p=0.06$ ), TK ( $r=0.458$ ,  $p=0.014$ ), nonHDL-K ( $r=0.426$ ,  $p=0.024$ ) değerleri arasında ve KAH(+) grupta SCORE2 değerleri ile HDL-K ( $r=0.805$   $p=0.002$ ), arasında pozitif korelasyon bulundu.

**Tablo 16.** Normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruplara ait SCORE2 korelasyon bulguları

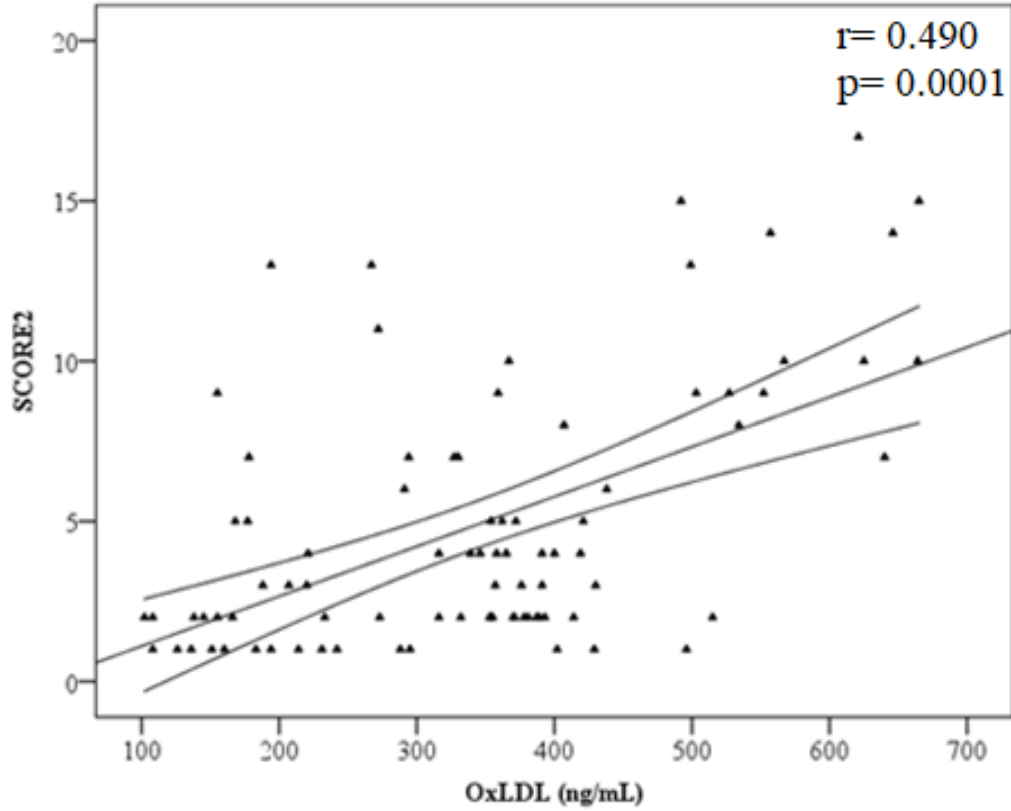
| Parametreler                        | KAH (-)                       |       |                               |       | KAH (+) |       |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|---------|-------|
|                                     | Normokolesterolemik<br>(n:28) |       | Hiperkolesterolemik<br>(n:46) |       |         |       |
|                                     | SCORE-2                       |       |                               |       |         |       |
| Oksidatif Stres<br>Biyobelirteçleri | r                             | p     | r                             | p     | r       | p     |
| Ox-LDL                              | 0.359                         | 0.06  | 0.100                         | 0.508 | 0.331   | 0.269 |
| Lipit<br>Parametreleri              |                               |       |                               |       |         |       |
| TK                                  | 0.458                         | 0.014 | 0.183                         | 0.224 | 0.273   | 0.390 |
| HDL                                 | -0.096                        | 0.625 | -0.043                        | 0.777 | 0.805   | 0.002 |
| NonHDL                              | 0.426                         | 0.024 | 0.203                         | 0.176 | 0.019   | 0.953 |

Çalışmaya katılan bireylerin oksidatif stres, inflamasyon ve lipit parametrelerinin oxLDL ile olan korelasyon bulguları Tablo 17’de verildi. OxLDL değerleri ile TNF- $\alpha$ , LDL-K ve non-HDL-K değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu ( $p=0.0001$ ). OxLDL aynı zamanda TOS ( $r=0.339$ ,  $p=0.001$ ), TAS ( $r=0.328$ ,  $p=0.012$ ), 3-NT ( $r=0.309$ ,  $p=0.004$ ), TK ( $r=0.363$ ,  $p=0.001$ ) değerleri ile de pozitif korele bulundu.

**Tablo 17.** OxLDL korelasyon bulguları

| Parametreler                     | OxLDL  |        |
|----------------------------------|--------|--------|
|                                  | r      | p      |
| SCORE2                           | 0.490  | 0.0001 |
| Oksidatif Stres Biyobelirteçleri |        |        |
| MDA                              | 0.360  | 0.001  |
| TOS                              | 0.339  | 0.001  |
| TAS                              | 0.328  | 0.012  |
| Toplam Tiyo                      | -0.223 | 0.039  |
| 3-NT                             | 0.309  | 0.004  |
| İnflamasyon Biyobelirteçleri     |        |        |
| TNF- $\alpha$                    | 0.471  | 0.0001 |
| IL6                              | 0.353  | 0.001  |
| Lipit Parametreleri              |        |        |
| TK                               | 0.363  | 0.001  |
| LDL                              | 0.424  | 0.0001 |
| NonHDL                           | 0.389  | 0.0001 |

Çalışmaya katılan bireylerin SCORE2 ve oxLDL korelasyon grafiği aşağıda verilmiştir (Şekil 15). Serum oxLDL değerleri ve SCORE2 arasında pozitif ilişki bulundu.

**Şekil 15.** SCORE2 - OxLDL korelasyon grafiği

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. 2019 yılında meydana gelen bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı 70 yaş altı ölümlerin %38'ini kardiyovasküler hastalıklar oluşturmuştur (1). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların risk durumlarının değerlendirilmesi literatürde araştırılmaya devam eden konular arasındadır. Risk durumunu değerlendirmek amacıyla çeşitli bölgelerde geliştirilmiş farklı kılavuzlar bulunmaktadır. JBS3, SCORE2, Çin-PAR kardiyovasküler hastalık risk hesaplama için kullanılan kılavuzlardan bazılarıdır (45).

Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi sonucu ortaya çıkan oksidatif stres aterosklozün gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynar. ROS aterosklerotik süreçte proaterojenik etki göstererek inflamasyon, bozulmuş lipit metabolizması, endotel disfonksiyonunu tetikler (46).

Oksidan-antioksidan sistemindeki bozulmanın, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol alabileceği literatürde ve yapılan çalışmalarda sıklıkla vurgulanmıştır (47-49). Oksidatif stres birçok parametre ile bakılabilir ve parametrelerle farklı derecelerde ilişki gösterir. Bu çalışmada, literatürde de yer alan oksidatif stres biyobelirteçlerinden oxLDL, MDA, toplam tiyol, 3-NT, 8-OHdG, OSI (TOS/TAS) parametrelerinin en sık kullanılan SCORE2 risk değerlendirme sistemiyle ilişkisi incelenmiştir.

Bu çalışmaya katılan bireylerin antropometrik değerleri 2 farklı şekilde değerlendirildi. İlk olarak 74 kişiden oluşan KAH(-) grup ile 12 kişiden oluşan KAH(+) grup karşılaştırıldığında gönüllülerin yaşları, cinsiyetleri, SCORE2 değerleri, sistolik kan basınçları, boyları ve kalça çevreleri arasında anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Sigara, ağırlık, BKİ, bel çevresi, BKO, diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla  $p=0.208$ ,  $p=0.916$ ,  $p=0.295$ ,  $p=0.714$ ,  $p=0.614$ ,  $p=0.301$ ) (Tablo 6). Ancak SCORE2 indeksinin temel değerlendirme kriterleri arasında bulunan yaş, cinsiyet ve sistolik kan basıncı KAH(+) grupta SCORE2'den bağımsız bir şekilde anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.044$ ). Yapılan çalışmalar aterosklerotik kardiyovasküler hastalık prevalansının kadın ve erkeklerde yaşa bağlı olarak arttığını göstermektedir (50). Antropometrik değerler normokolesterolemik ( $n:28$ ), hiperkolesterolemik ( $n:46$ ) ve KAH(+) ( $n:12$ ) gruplarına göre değerlendirildiğinde SCORE2, yaş, sigara kullanımı ve sistolik kan basıncı gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 7). Bu parametreler

birbiri ile ilişki halindedir. Sistolik kan basıncı normokolesterolemik grupta hiperkolesterolemik ve KAH(+) gruba göre anlamlı düşük bulundu. Hipertansiyon arter duvarındaki basıncı artırarak endotel hücreye zarar verir. Sonuçta artan endotelial permeabilite lipoproteinlerin geçirgenliği artarak kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörünü oluşturur (51). Qasim ve arkadaşlarının yaptığı 60 kontrol ve 60 KAH+ bireyi içeren çalışmada KAH+ bireylerin BKİ değerleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları KAH- gruba göre anlamlı yüksek çıkmıştır (52). 2018 yılında Kumari ve arkadaşlarının yaptığı 290 sağlıklı ve 290 KAH+ olmak üzere toplam 580 kişinin katıldığı çalışmada da bireylerin sigara içme durumları, sistolik ve diyastolik kan basınçları KAH+ grupta sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (53). Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak sistolik kan basıncı KAH+ grupta KAH- gruba göre yüksek bulundu ( $p=0.044$ ). Ancak diyastolik kan basınçlarında ve BKİ değerlerinde anlamlı fark gözlemlenmedi.

Çalışmada yer alan bireylerin lipit ve lipoprotein parametreleri KAH(-) ve KAH(+) gruplara göre değerlendirildiğinde, HDL-K, KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı düşük gözlenirken diğer parametreler yüksek gözlenirse de bu anlamlı değere ulaşmadı (Tablo 8). Epidemiyolojik çalışmalarla HDL-K düzeylerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla ters orantılı olduğu ortaya koyulmuştur (54). Kumari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HDL-K seviyeleri KAH+ grupta anlamlı düşük bulunmuştur (53). KAH(-) (n:76) ve KAH(+) (n:12) gruplar arasında TK ve LDL-K değerleri arasında farklılık görülmemesinde KAH(-) gruba hiperkolesterolemik bireylerin de dahil olması sebep olabilir. Grupların biyokimyasal parametreleri, normokolesterolemik (n:28), hiperkolesterolemik (n:46) ve KAH(+) (n:12) olarak incelendiğinde TK ve LDL-K değerleri hiperkolesterolemik ve KAH+ grupta normokolesterolemik gruba göre ve nonHDL-K değerlerinin her üç grup arasında anlamlı farklı bulundu ( $p=0.0001$ ), hiperkolesterolemik ve KAH+ gruplar arasında fark görülmedi (Tablo 9). 2018 ve 2022 yılında yapılmış iki çalışmada TK, TG ve LDL değerleri KAH+ hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur (53, 55). Yüksek LDL-K düzeylerinin aterosklerotik plakların oluşumu ve gelişiminde etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (56). Bu bakımdan çalışmamızda normokolesterolemik ve KAH+ grup arasındaki anlamlı fark literatürle benzerlik göstermektedir. KAH(+) grubun kreatinin değerleri farklılık göstermezken BUN değerlerinin pozitif anlamlı farklı gözlenmesi, bu grubun beslenme ve hidrasyon durumuyla yakın ilişkili olabilir. NonHDL-K, SCORE2 indeks

parametrelerinden biridir ve çalışmamızda KAH(+) ve hiperkolesterolemik grupta normokolesterolemik gruba göre anlamlı farklı bulundu (Tablo 9). 2019 yılında uluslararası veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada kandaki HDL olmayan kolesterol konsantrasyonlarının aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (57).

Artan oksidatif stresin çeşitli biyomoleküller üzerine etkileri farklı parametrelerle değerlendirildiğinde, KAH(+) ve KAH(-) grupları arasında oxLDL, MDA, TOS ve OSI değerlerinde belirgin olmak üzere ( $p=0.0001$ ), TAS, 3-NT ve 8-OHdG değerlerinde anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 10). Bu parametreler arasında özellikle oxLDL oksidatif stresi ve aterojenik lipoprotein oksidasyonunu göstermesi açısından ayrı bir önem ifade etmektedir. Ateroskleroz mekanizmalarına ait araştırmalar oxLDL'nin hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. Okside LDL'nin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların seyrinde ve gelişiminde değerlendirilebilecek iyi bir parametre olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (58-61). Okside LDL'nin oluşumu sürecinde meydana gelen LDL oksidasyonu 3 aşamada gerçekleşen karmaşık bir süreçtir. İlk aşamada E vitamini gibi endojen antioksidanlar kullanılır. İkinci aşama olan proliferasyon evresinde LDL partiküllerindeki PUFA'lar oksitlenir. Üçüncü ve son aşama olan ayrışma aşamasında ise yağ asidi parçaları, apoB-100'ün lizin kalıntıları ile etkileşime girebilen aldehite dönüştürülür. Üretilen yeni epitoplarda LDL'nin makrofajlar üzerinde eksprese edilen LDL reseptöre bağlanma yeteneğini engeller. Okside LDL'nin en önemli aterojenik etkisi, lipoproteinlerin tanınmasını LDL reseptörden çöppü reseptöre kaydırmasıdır. Çöppü reseptörler LDL yerine oxLDL'yi hücre içine alan reseptörlerdir. Ve bu reseptörler LDL reseptörünün aksine hücre içi kolesterol seviyeleri tarafından regüle edilmezler. Okside LDL moleküllerinin çöppü reseptörler aracılığıyla makrofajlara alınması ve makrofajları köpük hücreye dönüştürmesi aterosklerozun gelişimine katkıda bulunur. Okside LDL'nin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. 2017 yılında yapılan bir meta-analizde dolaşımdaki oxLDL seviyeleri ve aterosklerotik KHV arasındaki ilişkiyi inceleyen 12 çalışmanın 7'si aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (62).

Çalışmamızda OxLDL değerinin KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı olarak artmış bulundu. Aynı şekilde LDL seviyelerine bakıldığında KAH(+) grupta KAH(-)

gruba göre anlamlı olmasa da belirgin bir artış görüldü. Okside LDL hem lipit düzeylerini hem de bunların oksidasyon durumunu yansıtan bir parametre olduğu için aterosklerotik KAH ile yakından ilişkili olduğu birçok çalışma ile ortaya konulmuştur (16, 62-64). KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı derecede artmış bulunan MDA'da lipit oksidasyon son ürünü olarak kullanılır ancak oxLDL'ye göre daha nonspesifik bir parametredir. Bununla birlikte, oxLDL değerini desteklemesi açısından MDA artışı önemlidir. Kazemian ve arkadaşları tarafından yapılan, herhangi bir ilaç kullanmayan 84 KAH+ ve 84 kontrolden oluşan çalışmada oxLDL ve MDA değerleri KAH+ grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (55). Xu ve arkadaşlarının yaptığı 3019 kişiden oluşan çalışmada ise bireyler oxLDL ve yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) değerlerine göre 4 gruba ayrılmış, oxLDL ve hs-CRP seviyesi yüksek olan grupta daha yüksek oranda tekrarlayan vasküler olay insidansı gözlemlenmiştir (65).

Organizmada oksidan veya antioksidan bileşikler aditif etki gösterirler. Bu sebeple oksidatif metabolizmanın hastalıklarla olan ilişkisinin belirlenmesinde toplam oksidan-antioksidan seviyenin ölçülmesi değerlidir (66). Yaptığımız çalışmada OSI değeri KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı artmıştır ( $p=0.0001$ ) (Tablo 10). Oksidatif stres indeksi TOS ve TAS değerleri üzerinden hesaplandığı için iki biyobelirtecın durumundan da etkilenmektedir. TOS ve TAS değerleri incelendiğinde ikisinde de KAH(+) grupta artmış bulundu. Ancak TOS değerleri daha fazla arttığı için sonuç OSI değerini artıracak şekilde sonuçlara yansıdı. KAH(+) hastalarda OSI ve TOS değerinde gözlenen bu artış literatürle paralellik göstermektedir (67). Qasim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TOS değerleri KAH+ grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. TAS değeri aynı çalışmada kontrol grubunda KAH+ gruba göre yüksek bulunmuştur (52).

Kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde önemli rol oynayan ROS damar sisteminde peroksinitrit oluşturmak için nitrik oksit ile reaksiyona girebilir. Nitrasyona uğramış proteinlerin kardiyovasküler sistemin farklı bölgelerinde patolojik süreçlere sebep olabileceği bildirilmektedir. Tirosin nitrasyonundaki artış endotel disfonksiyonunda sebep olarak KVH'nın ilerlemesine sebep olabilir. 3-NT proteinlerin oksidasyonunu gösteren bir parametredir (68). Peluffo ve Radi tarafından yapılan bir çalışma, nitrotirozinin kardiyovasküler hastalıklarda bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (69). Pourfarzam ve arkadaşlarının yaptığı kalp hastalığı öyküsü olmayan ve koroner arter hastası olan bireyleri içeren çalışmada koroner arter hastası olan bireylerin plazma 3-NT

seviyeleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda da 3-NT seviyelerinin KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı artmış bulundu .

DNA hasarı KVH'larda önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. DNA hasarının önüne geçilmediği takdirde DNA mutasyonuna sebep olarak hastalık durumuna yol açabilir. Hücresel DNA hasarı sonucunda 8-OHdG molekülü ortaya çıkar (52). Çalışmamızda DNA hasarını gösteren oksidatif biyobelirteç olarak 8-OHdG, KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı olarak artmış bulundu ( $p=0.010$ ) (Tablo 10) . 8-OHdG ve koroner arter hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar göstermiştir (29, 30, 71). Qasim ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı 60 KAH- ve 60 KAH+ bireyden oluşan çalışmada 8-OHdG düzeyleri KAH(+) grupta KAH(-) gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (52).

Gruplar normokolesterolemik (n:28), hiperkolesterolemik (n: 46) ve KAH(+) (n: 12) olarak alınarak oksidatif stres biyobelirteçleri incelendiğinde aynı parametrelerde anlamlı fark görüldü (Tablo 11). OxLDL, MDA ve 3-NT değerleri 3 grup arasında kademeli olarak artmış ve anlamlı bulunmuştur. OSI değeri KAH(+) grupta normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruba göre anlamlı olarak artmıştır. TAS değeri hiperkolesterolemik ve KAH(+) grupta normokolesterolemik gruba göre artmasına rağmen TOS değeri daha fazla arttığı için OSI değerinin azalmasını sağlayamamıştır. 8-OHdG değerleri hiperkolesterolemik ve KAH(+) grupta normokolesterolemik gruba göre anlamlı olarak artmıştır.

Tiyoller yapılarındaki kovalent disülfid bağları sayesinde organizmayı oksidatif mekanizmaların zararlı etkilerinden koruyarak antioksidan etki gösterir (31). Oksidatif stres durumunda tiyol konsantrasyonlarının azalarak genel oksidan durum hakkında bilgi verir. Altıparmak ve arkadaşlarının yaptığı 47 kontrol, 71 en az bir arterde kritik olmayan darlığa sahip ( $\leq 50\%$ ) birey ve 43 yeni teşhis edilmiş kritik koroner stenoza ( $\geq 50\%$ ) hastada yapılmış çalışmada toplam tiyol seviyeleri kademeli olarak azalmıştır. Kontrol ve koroner stenoza sahip grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (33). Bizim çalışmamızda toplam tiyol değeri her iki grupta da kademeli olarak azaldı ancak anlamlı bir fark bulunmadı.

TNF- $\alpha$  ateroskleroz ve diğer metabolik inflamatuvar hastalıklarda proinflamatuvar etki gösteren güçlü bir sitokindir. TNF- $\alpha$  oxLDL'nin makrofajlar tarafından alınarak köpük hücre oluşumunu destekler. Aynı zamanda TNF- $\alpha$  reaktif oksijen türlerinin üretimini

artırarak oksidatif stresi destekler ve endotel hücre apoptozunu teşvik ederek endotel hücre onarımını baskılayabilir. İnflamasyon biyobelirteçlerinden bir diğeri olan IL-6 aterosklerotik plak oluşumunu ve ilerlemesini destekler. Yağ dokusunda üretilen IL-6 adipositokinler tarafından uyarıldığında aterogenezi artırabilir. Çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu artırarak makrofajların köpük hücreye dönüşümünü kolaylaştırır. IL-6 hem lokal hem de sistematik düzeyde aterojenik etkinlik gösterir. IL-6 karaciğerin akut faz proteini olan CRP'yi üretmesini sağlar (72). Çalışmamızda KAH(-) ve KAH(+) gruplar arasında inflamasyon biyobelirteçleri incelendiğinde TNF- $\alpha$  ve IL-6 değerlerinin anlamlı olarak artmış bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 10). İnflamatuvar parametreler normokolesterolemik, hiperkolesterolemik ve KAH(+) grupları arasında incelendiğinde yine gruplar arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 11). TNF- $\alpha$ , KAH(+) grupta normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruba göre artarken, IL-6 gruplar arasında anlamlı olarak artmış bulundu. CRP değerleri her iki gruplandırma sisteminde de anlamlı fark göstermedi.

Çalışmamızda ilgili komisyonun önerdiği gibi SCORE2 indeks değerine göre SCORE2 düşük orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırıldığında (Tablo 12) çalışma grubunun 41'i düşük riskli gruba, 30'u orta riskli gruba ve 15'i yüksek riskli gruba dahil oldu. Oksidatif stres biyobelirteçlerinden oxLDL ve MDA değerleri risk grupları arasında artan düzeyde anlamlı farklılıklar gösterdi. OxLDL değeri düşük riskli gruptan yüksek riskli gruba doğru anlamlı olarak artmıştır. Her üç grup arasında anlamlı fark görülmektedir (Tablo 13). Bu sonuç oxLDL'nin SCORE2 ile yakın ilişkide olabileceğini ortaya koymaktadır. MDA değeri ise orta riskli ve yüksek riskli grupta düşük riskli gruba göre anlamlı yüksek bulundu. OSI değeri gruplar arasında kademeli olarak artsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. OSI değeri TOS değerinin artışına bağlı olarak artış gösterir gruplar arasında TOS değeri gruplar arasında anlamlı yükselmediği için bu sonuç OSI sonuçlarına yansdı. İnflamasyon biyobelirteçlerine bakıldığında TNF- $\alpha$  yüksek riskli grupta düşük riskli ve orta riskli gruplara göre anlamlı olarak artmış bulundu. IL-6 ve CRP değerinde anlamlı fark bulunmadı. Rezaei ve arkadaşlarının yaptığı 42 obstrüktif KAH (>%50 ana arter darlığı olan hasta) ve 42 obstrüktif olmayan KAH (<%30 ana arter darlığı olan hasta) içeren çalışmada obstrüktif KAH'lı kişilerin serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri obstrüktif olmayan KAH'lı bireylere göre anlamlı artmış bulunmuştur (73).

Çalışmamızda SCORE2 ile parametreler arası korelasyonlara bakıldığında, çalışma gruplarında SCORE2, oxLDL ve MDA arasında güçlü bir korelasyon görülmektedir (Tablo14). Gruplar KAH(-) ve KAH(+) olarak ayrılarak değerlendirildiğinde de benzer şekilde oxLDL ve SCORE2 korele bulundu (Tablo 15). Ancak muhtemelen vaka sayısındaki azalma sebebiyle korelasyon daha zayıf çıktı. KAH(+) grupta ise muhtemelen vaka sayısının çok düşük olması (n:12) sebebiyle korelasyon bulunmadı. Tüm çalışma grubunda SCORE2 indeksi, oksidan durumun arttığını gösteren MDA, TOS, 8-OHdG ve TNF- $\alpha$  değerleri ile de korele bulundu. Lipit parametrelerinden TK, LDL ve nonHDL ile SCORE2'nin korelasyonu doğal bir sonuç olarak elde edildi. Viigima ve arkadaşlarının yaptığı 20-64 yaş arasındaki 413 erkekten oluşan epidemiyolojik çalışmada hiperkolesterolemi varlığı ile oxLDL arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca LDL-K ile oxLDL arasında da korelasyon pozitif korelasyon gözlenmiştir (74). Ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayabileceği vurgulanan oxLDL'nin diğer parametrelerle nasıl bir ilişki gösterdiği incelendiğinde bizim çalışmamızda da benzer şekilde oxLDL ve TK arasında ( $r=0.363$ ,  $p=0.001$ ) ve oxLDL ile LDL-K arasında ( $r=0.424$ ,  $p=0.0001$ ) pozitif korelasyon gözlendi (Tablo 17). Ayrıca oxLDL biyobelirtecinin MDA, TOS, TAS, Total tiyol, 3-NT, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve nonHDL gibi birçok parametre ile korelasyon gösterdiği tespit edildi (tablo 17).

Çalışma sonuçlarımızın genel bir değerlendirmesi yapıldığında, aterosklerotik KVH patogenezinde önemli katkıları olan faktörlerden biri olan oksidan antioksidan sistemin farklı biyobelirteçleri değerlendirildiğinde hem KAH(+) grupta hem de hiperkolesterolemik grupta anlamlı değişimler ortaya konulduğu görülmektedir. Bu parametrelerden özellikle aterojenik lipoprotein oksidasyonunu gösteren oxLDL gruplar arası bariz düzey farklılığı, SCORE2'nin hafif, orta ve yüksek risk gruplandırmasında artan bir düzey ortaya koyması ve SCORE2 ile anlamlı korelasyon göstermesi ile diğer parametrelere göre bir derece daha öne çıkarmıştır. SCORE2 ile bu şekilde güçlü ilişki gösteren oxLDL'nin KAH için risk değerlendirmesinde tek başına veya başka parametrelerle birlikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda vaka sayısının az olması ve buna bağlı olarak farklı SCORE2 düzeylerinin geniş bir dağılımda olmaması sonuçlar üzerinde kısıtlayıcı olmuştur. Daha geniş kapsamlı ve her kademedan SCORE2 değeri içeren geniş katılımlı çalışmalarla ön çalışmamızın sonuçları teyit edilmelidir.

## 6. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (2022). Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Accessed 26 Aralık 2022].
2. Hajar R (2017). Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. *Heart Views* 18(3): 109–114.
3. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL (2017). Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 19(11): 42.
4. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF (2019). Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 5(1): 56.
5. Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F (2020). Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants (Basel)* 9(9): 864.
6. Erel O (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 37(4): 277-285.
7. Erel O (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 38(12): 1103-1111.
8. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N (2016). Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us?. *Oxid Med Cell Longev* 16: 7432797.
9. Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM, Michos ED, Blaha MJ, Lowenstein CJ, Jones SR, Toth PP (2020). Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. *Am J Prev Cardiol* 4: 100130.
10. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (2021). SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 42(25): 2439–2454.
11. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A,

- Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster VGBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group (2020). Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 76(25): 2982-3021.
12. Wang W, Kang PM (2020). Oxidative stress and antioxidant treatments in cardiovascular diseases. *Antioxidants (Basel)* 9(12): 1292.
  13. Schieber M, Chandel NS (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol* 24(10): R453-R462.
  14. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014: 360438.
  15. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, Taylor EL, Oettrich J, Ruskovska T, Gasparovic AC, Cuadrado A, Weber D, Poulsen HE, Grune T, Schmidt HH, Ghezzi P (2015). Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 23(14): 1144-1170.
  16. Hartley A, Haskard D, Khamis R (2019). Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc Med* 29(1): 22-26.
  17. Varghese DS, Ali BR (2021). Pathological crosstalk between oxidized ldl and er stress in human diseases: a comprehensive review. *Front Cell Dev Biol* 26(9): 674103.
  18. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, Kashirskikh DA, Myasoedova VA, Gerasimova EV, Orekhov AN (2021). Overview of oxldl and its impact on cardiovascular health: focus on atherosclerosis. *Front Pharmacol* 11: 613780.
  19. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR (2020). Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. *J Vis Exp* (159): 10.3791/61122.
  20. Tsikas D (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges. *Anal Biochem* 524: 13-30.
  21. Sousa BC, Pitt AR, Spickett CM (2017). Chemistry and analysis of HNE and other prominent carbonyl-containing lipid oxidation compounds. *Free Radic Biol Med* 111:294-308.

22. Romuk E, Wojciechowska C, Jacheć W, Zemła-Woszek A, Momot A, Buczkowska M, Rozentryt P. (2019). Malondialdehyde and uric acid as predictors of adverse outcome in patients with chronic heart failure. *Oxid Med Cell Longev* 19: 9246138.
23. Boarescu PM, Boarescu I, Pop RM, Roşian ŞH, Bocşan IC, Rus V, Mada RO, Popa ID, Neagu N, Bulboacă AE, Buzoianu AD, Bolboacă SD (2022). Evaluation of oxidative stress biomarkers, pro-inflammatory cytokines, and histological changes in experimental hypertension, dyslipidemia, and type 1 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 23(3): 1438.
24. Peluso I, Palmery M, Drummen G (2017). Biomarkers of oxidative stress in experimental models and human studies with nutraceuticals: measurement, interpretation, and significance 2017. *Oxid Med Cell Longev* 17:3457917.
25. Zhang W, Xiao S, Ahn DU (2013). Protein oxidation: basic principles and implications for meat quality. *Crit Rev Food Sci Nutr* 53(11): 1191-1201.
26. Ahsan H (2013). 3-Nitrotyrosine: A biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmunogenic conditions. *Hum Immunol* 74(10): 1392-1399.
27. Teixeira D, Fernandes R, Prudêncio C, Vieira M (2016). 3-Nitrotyrosine quantification methods: current concepts and future challenges. *Biochimie* 125: 1-11.
28. Poetsch AR (2020). The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis. *Comput Struct Biotechnol J* 18: 207-219.
29. Kroese LJ, Scheffer PG (2014). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 16(11): 452.
30. Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, Di Minno MN (2016). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Antioxid Redox Signal* 24(10): 548-555.
31. Solakhan M, Cicek H, Orhan N, Yildirim M (2019). Role of native thiol, total thiol and dynamic disulphide in diagnosis of patient with prostate cancer and prostatitis. *Int Braz J Urol* 45(3): 495-502.
32. Nakhaee A, Shahabizadeh F, Erfani M (2013). Protein and lipid oxidative damage in healthy students during and after exam stress. *Physiol Behav* 118: 118-121.
33. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, Sezen Y, Asoglu R, Dedeoglu IH, Neselioglu S, Erel O (2016). The relation of serum thiol levels

- and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol* 74(11): 1346-1353.
34. Ozer Yaman S, Balaban Yucesan F, Orem A, Orem C, Kural BV, Yaman H (2022). An increased disulfide/native thiol ratio and oxidative stress index in metabolic syndrome patients with postprandial lipemia. *Int J Diabetes Dev Ctries* doi: 10.1007/s13410-022-01095-y
  35. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (2021). SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 42(25): 2455-2467.
  36. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS (2013). Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 61(16): 1736-1743.
  37. Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, Kelli HM, Ferdinand KC, Echols MR, Weintraub H, Bostrom J, Johnson HM, Hoppe KK, Shapiro MD, German CA, Virani SS, Hussain A, Ballantyne CM, Agha AM, Toth PP (2021). Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol* 5: 100149.
  38. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright Jr JT, Whelton PK (2018). Potential us population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation* 137(2): 109-118.
  39. Wilson PWF (2022). Overview of established risk factors for cardiovascular disease. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease> [Accessed 26 Aralık 2022].
  40. Hypertension in adults: diagnosis and management (2022). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213> [Accessed 18 Mart 2022].
  41. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for

- the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1): 111-188.
42. Yagi K (1984). Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 105: 328-331.
  43. Niki E (2014). Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta* 1840(2): 809-817.
  44. Hu ML (1994). Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 233: 380-385.
  45. Wilson PWF (2022). Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment for primary prevention in adults: Our approach Available from: [https://www.uptodate.com/contents/atherosclerotic-cardiovascular-disease-risk-assessment-for-primary-prevention-in-adults-our-approach?search=cardiovascular%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3138063404](https://www.uptodate.com/contents/atherosclerotic-cardiovascular-disease-risk-assessment-for-primary-prevention-in-adults-our-approach?search=cardiovascular%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3138063404). [Accessed 26 Aralık 2022].
  46. Batty M, Bennett MR, Yu E (2022). The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Cells* 11(23): 3843.
  47. Salekeen R, Haider AN, Akhter F, Billah MM, Islam ME, Didarul Islam KM (2022). Lipid oxidation in pathophysiology of atherosclerosis: current understanding and therapeutic strategies. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 14: 200143.
  48. Ito F, Sono Y, Ito T (2019). Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants (Basel)* 8(3): 72.
  49. Leopold JA, Loscalzo J (2009). Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 47(12): 1673-1706.
  50. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, Karia K, Panguluri SK (2019). Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J Cardiovasc Dev Dis* 6(2): 19.
  51. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 5(8): 927-946.
  52. Qasim M, Bukhari SA, Ghani MJ, Masoud MS, Huma T, Arshad M, Haque A, Ibrahim Z, Javed S, Rajoka MI (2016). Relationship of oxidative stress with elevated level of DNA damage and homocysteine in cardiovascular disease patients. *Pak J Pharm Sci* 29(6 Suppl), 2297–2302.

53. Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, Singh R, Pradhan A, Chandra S, Kumar S (2018). TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio: An independent predictor for coronary artery disease in North Indian population. *Diabetes Metab Syndr* 12(3), 221–225.
54. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2007). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370(9602): 1829-1839.
55. Kazemian S, Ahmadi R, Rafiei A, Azadegan-Dehkordi F, Khaledifar A, Abdollahpour-Alitappeh M, Bagheri N (2022). The serum levels of il-36 in patients with coronary artery disease and their correlation with the serum levels of IL-32, IL-6, TNF- $\alpha$ , and oxidative stress. *Int Arch Allergy Immunol* 183(10), 1137–1145.
56. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, Liu G, Wang Q, Tian K, Lim KS, Charles CJ, Zhang J, Tang J (2022). The functional role of lipoproteins in atherosclerosis: novel directions for diagnosis and targeting therapy. *Aging Dis* 13(2): 491-520.
57. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, Thorand B, Giampaoli S, Brambilla P, Tunstall-Pedoe H, Moitry M, Iacoviello L, Veronesi G, Grassi G, Mathiesen EB, Söderberg S, Linneberg A, Brenner H, Amouyel P, Ferrières J, Tamosiunas A, Nikitin YP, Drygas W, Melander O, Jöckel KH, Leistner DM, Shaw JE, Panagiotakos DB, Simons LA, Kavousi M, Vasan RS, Dullaart RPF, Wannamethee SG, Risérus U, Shea S, de Lemos JA, Omland T, Kuulasmaa K, Landmesser U, Blankenberg S, Multinational Cardiovascular Risk Consortium (2019). Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the multinational cardiovascular risk consortium. *The Lancet* 394(10215): 2173-2183.
58. Zuliani G, Morieri ML, Volpato S, Vigna GB, Bosi C, Maggio M, Cherubini A, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L (2013). Determinants and clinical significance of plasma oxidized ldl in older individuals. A 9 years follow-up study. *Atherosclerosis* 226(1): 201-207.
59. Huang Y, Hu Y, Mai W, Cai X, Song Y, Wu Y, Dong Y, Huang H, He Z, Li W, Yang Y, Rao S (2011). Plasma oxidized low-density lipoprotein is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease. *Dis Markers* 31(5): 295-301.

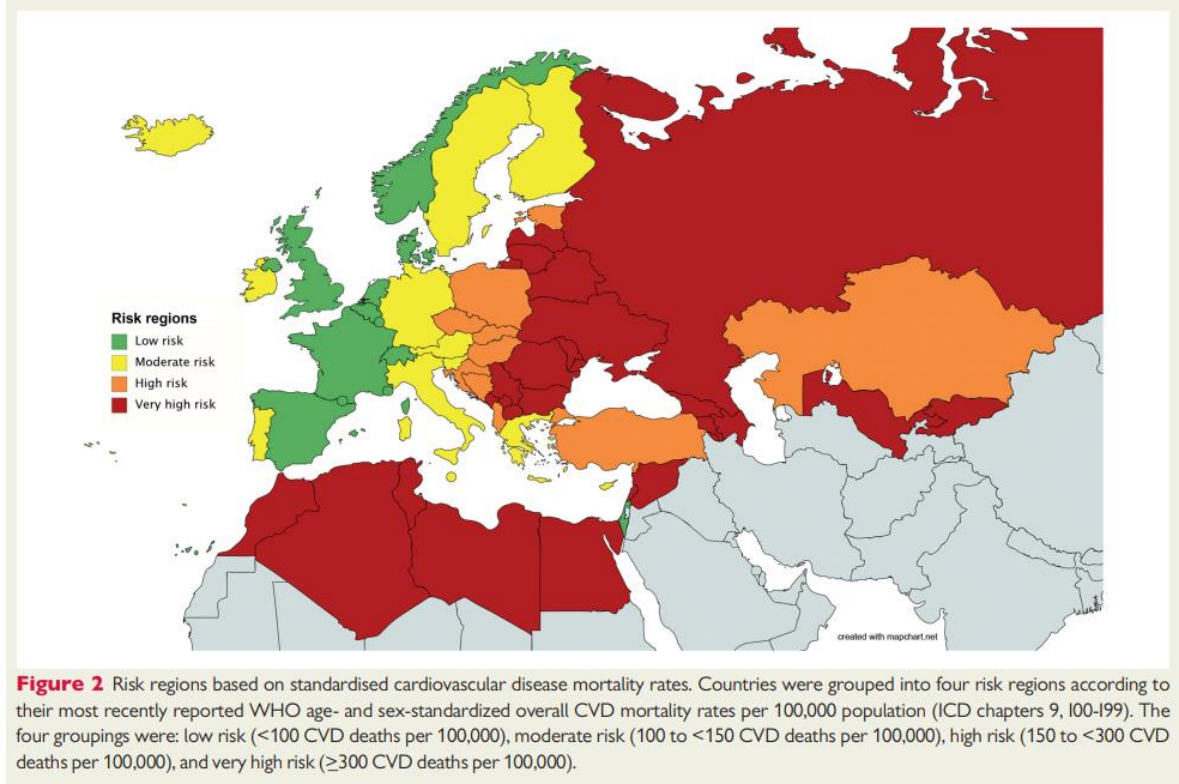
60. Gómez M, Vila J, Elosua R, Molina L, Bruguera J, Sala J, Masià R, Covas MI, Marrugat J, Fitó M (2014). Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population. *Atherosclerosis* 232(1): 134-140.
61. Zhang YC, Tang Y, Chen Y, Huang XH, Zhang M, Chen J, Sun YG, Li YG (2014). Oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein have combined utility for better predicting prognosis after acute coronary syndrome. *Cell Biochem Biophys* 68(2): 379-385.
62. Gao S, Zhao D, Wang M, Zhao F, Han X, Qi Y, Liu J (2017). Association between circulating oxidized ldl and atherosclerotic cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Can J Cardiol* 33(12): 1624-1632.
63. Van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Kardys I, Boersma E, Haskard D, Hartley A, Khamis R (2019). Anti-oxidized ldl antibodies and coronary artery disease: a systematic review. *Antioxidants (Basel)* 8(10): 484.
64. Gao S, Zhao D, Qi Y, Wang W, Wang M, Sun J, Liu J, Li Y, Liu J (2018). Circulating oxidized low-density lipoprotein levels independently predict 10-year progression of subclinical carotid atherosclerosis: a community-based cohort study. *J Atheroscler Thromb* 25(10): 1032-1043.
65. Xu Q, Wu Q, Li H, Tian X, Zuo Y, Zhang Y, Zhang X, Lin Y, Wu Y, Wan, Y, Wang A, Meng X (2022). Joint high level of oxidized low-density lipoprotein and high-sensitivity c-reactive protein are associated with recurrent stroke and poor functional outcome in minor stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc* 11(20), e027665.
66. Aydın M , Selcoki Y , Nazlı Y , Yalçın K S , Canbal M , Demirçelik B , Yiğitoğlu R , Eryonucu B (2012). Total antioksidan kapasite ile koroner arter hastalığı şiddeti arasındaki ilişki. *J Clin Exp Invest* 3(1): 22-28.
67. Aksoy S, Cam N, Gurkan U, Oz D, Özden K, Altay S, Durmus G, Agirbasli M (2012). Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiol J* 19(4): 381-386.
68. Jiang M, Zhao XM, Jiang ZS, Wang GX, Zhang DW (2022). Protein tyrosine nitration in atherosclerotic endothelial dysfunction. *Clin Chim Acta* 529: 34–41.
69. Peluffo G, Radi R (2007). Biochemistry of protein tyrosine nitration in cardiovascular pathology. *Cardiovasc Res* 75(2): 291-302.

70. Pourfarzam M, Movahedian A, Sarrafzadegan N, Basati G, Samsamshariat SZ (2013). Association between plasma myeloperoxidase and free 3-nitrotyrosine levels in patients with coronary artery disease. *Int J Clin Med* 4(3): 7
71. Xiang F, Shuanglun X, Jingfeng W, Ruqiong N, Yuan Z, Yongqing L, Jun Z (2011). Association of serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 22(4): 223-227.
72. Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE (2014). Inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev* 22(6): 279-288.
73. Mohammad-Rezaei M, Ahmadi R, Rafiei A, Khaledifar A, Fattahi S, Samiei-Sefat A, Emami S, Bagheri N (2021). Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ . *Mol Biol Rep* 48(5), 4263–4271.
74. Viigimaa M, Abina J, Zemtsovskaya G, Tikhaze A, Konovalova G, Kumskova E, Lankin V (2010). Malondialdehyde-modified low-density lipoproteins as biomarker for atherosclerosis. *Blood Press* 19(3), 164–168.

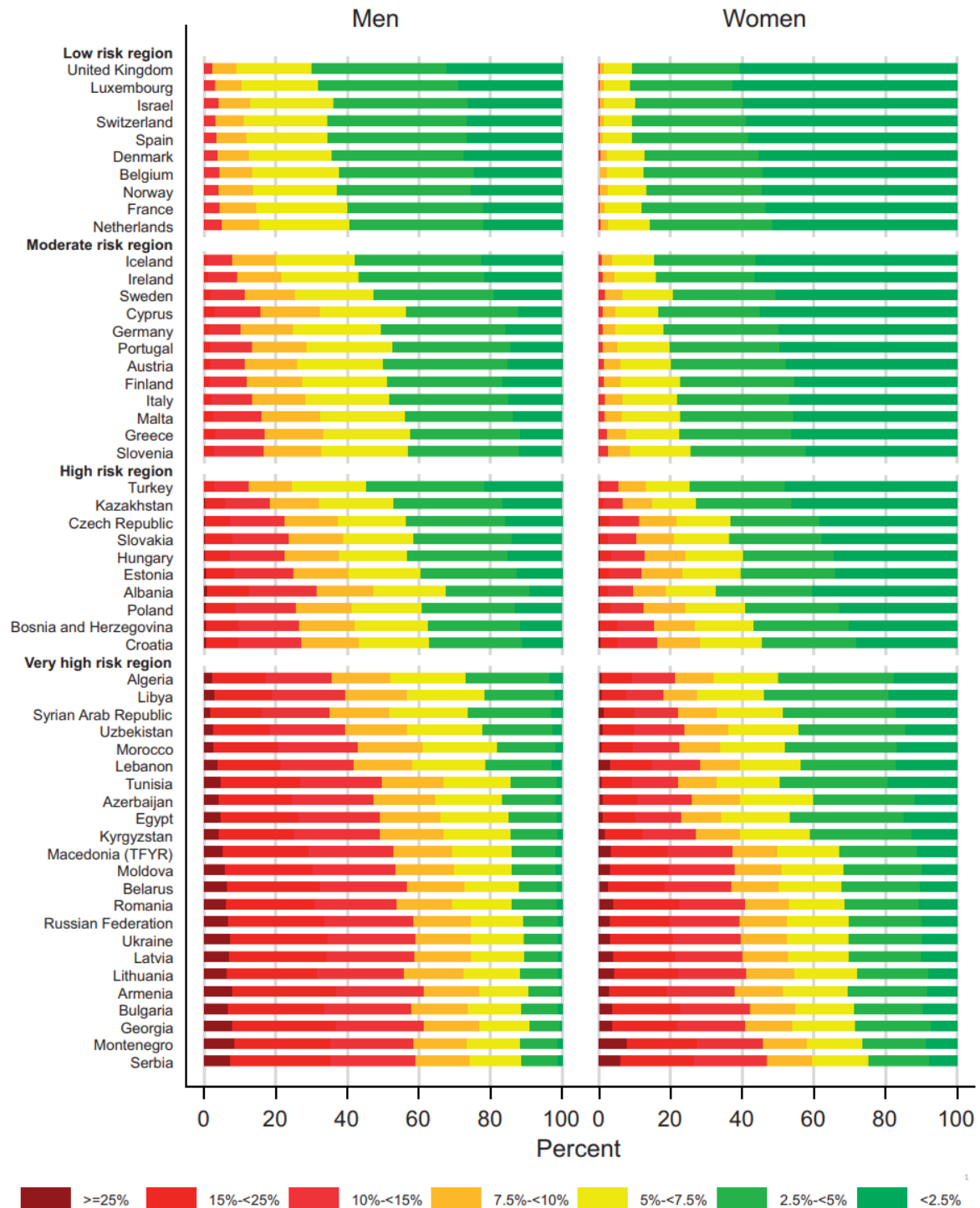


**EKLER**

## Ek 1. Dünya Sağlık Örgütü KVH Risk Bölgeleri



## Ek 1. (Devam)



### Ek 3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Sağlıklı Gönüllü)

**Araştırmanın Adı:** Yetişkin bireylerde oksidatif stres ile kardiyovasküler hastalık risk hesaplama sistemi SCORE2 arasındaki ilişkinin incelenmesi

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Çalışmanın amacının, oksidatif stres ile kardivasküler hastalık risk tahmin sistemi (SCORE2) ile hesaplanan kardiyovasküler hastalık risk değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması olduğu tarafıma anlatıldı.

Araştırmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran gönüllü kişilerin yer alacağı bildirildi. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı **30 hasta (koroner arter hastası) ve 60 koroner arter hastası olmayan yetişkin birey** olmak üzere toplam **90 kişi** olacağı söylendi. Çalışmaya katılmak isteyen **koroner arter hastası olmayan kişilerin yetişkin bireylerden** oluşacağı belirtildi.

Hamileler, diabetes mellitus hastası, akut-kronik böbrek yetmezliği, karaciğer rahatsızlığı, endokrin ve metabolik bozukluk, kanser, sindirim-emilim bozukluğu olanlar, sigara, alkol ve lipid düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananların çalışmaya dahil edilmeyeceği tarafıma bildirildi.

Gönüllülerden açken (12 saatlik açlık) sabah 08:30 saatinde KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi kan alma ünitesinde kan örneklerinin alınacağı bildirildi. Yapılacak olan bu çalışmada benden bir kereliğine mahsus olmak üzere 4 tüp kan alınacağı, konu ile ilgili biyokimyasal analizler yapılacağı ve ilgili sonuçların tarafıma bildirileceği tarafıma anlatıldı. Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı ilaçların/besinlerin olmadığı söylendi.

Araştırmaya katılımın isteğe bağlı olduğu ve istediğim zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkımı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı

**Ek 3. (Devam)**

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

| <b>GÖNÜLLÜNÜN</b>                                                         |  | <b>İMZASI</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|--|---------------|
| <b>ADI &amp; SOYADI</b>                                                   |  |               |
| <b>ADRESİ</b>                                                             |  |               |
| <b>TEL. &amp; FAKS</b>                                                    |  |               |
| <b>TARİH</b>                                                              |  |               |
| <b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN<br/>VELİ VEYA VASİNİN</b> |  | <b>İMZASI</b> |
| <b>ADI &amp; SOYADI</b>                                                   |  |               |
| <b>ADRESİ</b>                                                             |  |               |
| <b>TEL. &amp; FAKS</b>                                                    |  |               |
| <b>TARİH</b>                                                              |  |               |
| <b>AYDINLATAN HEKİM</b>                                                   |  | <b>İMZASI</b> |
| <b>ADI &amp; SOYADI</b>                                                   |  |               |
| <b>TARİH</b>                                                              |  |               |
| <b>GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK</b>                                         |  | <b>İMZASI</b> |
| <b>ADI &amp; SOYADI</b>                                                   |  |               |
| <b>GÖREVİ</b>                                                             |  |               |
| <b>TARİH</b>                                                              |  |               |

#### Ek 4. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Hasta Gönüllü)

**Araştırmanın Adı:** Yetişkin bireylerde oksidatif stres ile kardiyovasküler hastalık risk hesaplama sistemi SCORE2 arasındaki ilişkinin incelenmesi

##### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Çalışmanın amacının, oksidatif stres ile kardivasküler hastalık risk tahmin sistemi (SCORE2) ile hesaplanan kardiyovasküler hastalık risk değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması olduğu tarafıma anlatıldı.

Araştırmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran gönüllü kişilerin yer alacağı bildirildi. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı **30 hasta (koroner arter hastası)** ve **60 koroner arter hastası olmayan yetişkin birey** olmak üzere toplam **90 kişi** olacağı söylendi. Çalışmaya katılmak isteyen **hasta gönüllü kişilerin, koroner arter hastası bireylerden** oluşacağı belirtildi.

Hamileler, diabetes mellitus hastası, akut-kronik böbrek yetmezliği, karaciğer rahatsızlığı, başka endokrin ve metabolik bozukluk, kanser, sindirim-emilim bozukluğu olanlar, sigara, alkol ve lipid düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananların çalışmaya dahil edilmeyeceği tarafıma bildirildi.

Gönüllülerden açken (12 saatlik açlık) sabah 08:30-9:00 saatleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi kan alma ünitesinde kan örneklerinin alınacağı bildirildi. Yapılacak olan bu çalışmada benden bir kereliğine mahsus olmak üzere 4 tüp kan alınacağı, konu ile ilgili biyokimyasal analizler yapılacağı ve ilgili sonuçların tarafıma bildirileceği tarafıma anlatıldı. Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı ilaçların/besinlerin olmadığı söylendi.

Araştırmaya katılımın isteğe bağlı olduğu ve istediğim zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkımı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceğimi veya araştırmadan çıkabileceğimi ve araştırmanın sağlığım üzerine herhangi bir tehlikesi olmadığını biliyorum.

Ek 4. (Devam)

| GÖNÜLLÜNÜN                                                        |  | İMZASI |
|-------------------------------------------------------------------|--|--------|
| ADI & SOYADI                                                      |  |        |
| ADRESİ                                                            |  |        |
| TEL. & FAKS                                                       |  |        |
| TARİH                                                             |  |        |
| VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN<br>VELİ VEYA VASİNİN |  | İMZASI |
| ADI & SOYADI                                                      |  |        |
| ADRESİ                                                            |  |        |
| TEL. & FAKS                                                       |  |        |
| TARİH                                                             |  |        |
| AYDINLATAN HEKİM                                                  |  | İMZASI |
| ADI & SOYADI                                                      |  |        |
| TARİH                                                             |  |        |
| GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK                                        |  | İMZASI |
| ADI & SOYADI                                                      |  |        |
| GÖREVİ                                                            |  |        |
| TARİH                                                             |  |        |