

# Koroner Arter Hastalığında Yeni Parametreler: Oksidatif Stres Belirteçleri

## *New Parameters of Coronary Artery Diseases: Oxidative Stress Markers*

Uğur Erçin\* Ayşe Bilgihan\*\* Aycan Fahri Erkan\*\*\* Hayati Yücel\*\*\*\*

\* Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye

\*\* Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\* Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\*\* Dr. Münif İslamoğlu Devlet Hastanesi, Acil Tıp, Kastamonu, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 19 Mart 2019

**Kabul Tarihi:** 06 Mayıs 2019

### ÖZET

**Amaç:** Oksidatif stres parametreleri olarak malondialdehit (MDA) ve Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP) düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH)'nın derecesini belirlemede kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Koroner arter hastalığı şüphesiyle koroner anjiyografi yapılan hastalar, bir stenoz skorlaması olan Gensini skorlama sistemi ile hastalığın derecesine göre üç gruba ayrıldı. Gensini skoru 0-4 arasında olan hastalar kontrol grubu (Grup-I) olarak kabul edildi. Gensini skoru 5-35 arasında olan hastalar Grup-II ve Gensini skoru >35 olan hastalar da Grup-III olarak belirlendi. Plazma MDA düzeyleri; MDA hidrazonunun, HPLC' de kromatografik olarak ayrıştırılması metodunun bir modifikasyonu ile, plazma AOPP düzeyleri ise spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmamızda oksidatif stres göstergelerinden biri olan plazma MDA düzeylerinde, Grup-I ile Grup-III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0.048$ ). Plazma AOPP düzeylerinde ise, Grup-I ile Grup-III ve Grup-II ile Grup-III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla,  $p=0.034$ ,  $p=0.039$ ). Katılımcıların Gensini skorları ile MDA düzeyleri ve AOPP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $r=0.271$ ,  $p=0.021$ ;  $r=0.241$ ,  $p=0.041$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız sonucunda koroner arter hastalığı derecesi ile AOPP ve MDA düzeyleri arasında bir ilişki belirledik. Koroner arter hastalığının derecesi arttıkça bu parametrelerin düzeylerinde de artma gözlemlenmiş olup, AOPP ve MDA analizinin koroner arter hastalığının derecesini belirlemede kullanılabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** koroner arter hastalığı; oksidatif stres; MDA(Malondialdehit); AOPP (Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri)

Uğur Erçin : <https://orcid.org/0000-0003-0775-9047>  
Ayşe BİLGİHAN : <https://orcid.org/0000-0003-1307-2794>  
Aycan Fahri ERKAN : <https://orcid.org/0000-0002-9469-7149>  
Hayati YÜCEL : <https://orcid.org/0000-0002-7935-9627>

**Yazışma adresi:** Uğur Erçin  
Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi  
Biyokimya Laboratuvarı, Balıkesir  
E-posta: [ugurercin67@gmail.com](mailto:ugurercin67@gmail.com)

## ABSTRACT

**Aim:** The aim was to determine if the malondialdehyde (MDA) and advanced oxidation products of protein (AOPPs) levels, which are oxidative stress parameters, can be used to determine the degree of coronary artery disease.

**Materials and Methods:** The patients undergoing coronary angiography with the suspicion of coronary artery disease were divided into three groups based on the severity of disease by a stenosis scoring, Gensini scoring system. The patients with a Gensini score between 0 and 4 were assigned as Group I (control group). Those with a Gensini score between 5-35 were assigned as Group II and those having Gensini score >35 were as Group III. Plasma MDA levels were measured using a modification of the chromatographic degradation of MDA hydrazone by high performance liquid chromatography, whereas plasma AOPP levels were measured spectrophotometrically.

**Results:** In the present study, a statistically significant difference was found between Group I and Group III in terms of plasma MDA levels, which is an indicator of stress ( $p=0.048$ ). There were statistically significant differences between Group I and Group III and between Group II and Group III in terms of plasma AOPP levels ( $p=0.034$ ,  $p=0.039$ , respectively). It was observed that the Gensini scores of participants had positive correlations with MDA and AOPP levels ( $r=0.271$ ,  $p=0.021$ ;  $r=0.241$ ,  $p=0.041$ , respectively).

**Conclusion:** In the present study, it was determined that the severity of coronary artery disease has a relationship with AOPP and MDA levels. An increase was observed in the levels of these parameters as the severity of coronary artery disease increased. It is concluded that the AOPP and MDA levels can be used to determine the degree of coronary artery disease.

**Keywords:** Coronary artery disease; Oxidative stress; MDA(Malondialdehyde); AOPP(Advanced Oxidation Product of Proteins)

## GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı dünyadaki ölüm sebepleri arasında birinci sırada olup dünya popülasyonundaki ölümlerin yaklaşık % 48'inden sorumludur. 2008 yılında 17,3 milyon insan kalp krizi nedeniyle ölmüştür ve Dünya Sağlık Örgütü 2030 yılında kardiyovasküler hastalık nedeniyle 23.6 milyon insanın ölebileceğini öngörmüştür(1).

KAH olgularının % 99' unda etyolojik neden aterosklerozistir(2). Oksidatif stres, mitokondri içinde solunum zincirinin disfonksiyonuna yol açarak doku hasarına ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur. Ateroskleroz - koroner kalp hastalığının önde gelen nedeni olarak - gelişiminde bir evrede oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan serbest radikallerden kaynaklanan endotel disfonksiyonunun olduğu bilinmektedir (1). Bu nedenle, aterosklerozu organ tutulumu olmadan teşhis etmek ve aterosklerozun yaygınlığını tespit etmek amacıyla çalışmalar sürdürülmektedir(3).

Normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller,

hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasar, protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesinde, bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır(4).

Hidroperoksitler, doymamış lipidlerin peroksidasyonu sırasında oluşan ilk stabil ürünlerdir(5). Lipid hidroperoksitlerin dekompozisyonu, hidrokarbon gazları (etan, pentan) ve aldehitler (Malondialdehit, 4-HNE) gibi sekonder peroksidasyon ürünlerinin kompleks bir karışımını oluşturur(6,7).

Malondialdehitin (MDA) hücre membranlarının geçirgenliğini arttırdığı, membranların iyon alışverişine etki ederek hücre içi iyon dengesini bozduğu, enzim aktivitelerinin bozulmasına, DNA'nın yapısında kırılmalara ve baz değişimlerine neden olduğu bildirilmektedir(7). Ayrıca MDA düzeylerindeki artışın serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan aktiviteyi azalttığı bunun neticesinde antioksidanlar ile serbest radikaller arasındaki dengenin bozulmasına neden olarak

endotel disfonksiyonu ve neticesinde ateroskleroza neden olabileceği bilinmektedir (1).

İlk kez Witko-Sarsat ve ark. tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte ve bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabilirliği öne sürülmektedir(8,9).

Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPP'nin, kendi klirensini de önleyebilen yüksek bir molekül ağırlığına sahip olduğu, yüksek oranda disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albümin agregatlarından oluştuğu, hem saflaştırılmış hem de plazmada bulunan albüminden farklı olduğu, kromatografik ve elektroforetik tekniklerle gösterilmiş (9) ve oksidatif modifikasyona uğrayan albüminin son çapraz bağlanma ürünleri, AOPP olarak tanımlanmıştır (8).

Bu çalışmada, koroner arter hastalığı derecesi koroner anjiyografi yapılarak Gensini skorlama sistemine göre belirlenen hastalarda oksidatif stres parametreleri olarak MDA ve AOPP düzeylerini çalışmayı planladık. Amacımız bu parametrelerin düzeylerinin koroner arter hastalığının derecesini belirlemede skorlama parametresi olup olamayacağına araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ve Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (GÜDAM) çalışılmış olup Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: 01/2009-28).

### Çalışma Grupları

Numuneler Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kardiyoloji AD. Anjiyografi bölümünden temin edilmiştir. Araştırma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Etik Kurulu'ndan gerekli izin alınmıştır. Çalışmada toplam 88

hastaya ait plazma (K2-EDTA) numune olarak kullanılmıştır. Numuneler santrifüj sonrası çalışılacak olan zamana kadar -80 °C'de saklanmıştır.

Katılımcılara yapılan anjiyografik tetkik sonrası katılımcıların koroner arter hastalığı derecesi Gensini tarafından tanımlanan stenoz skorlaması ile belirlenmiştir. Gensini skoru; anjiyografik stenoz derecesine göre, %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verildikten sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılarak ve sonuçlar toplanarak elde edilir(10). Katılımcıların numuneleri, Gensini skoru 0-4 arası olanlar (Grup-I), 5-35 arasında olanlar (Grup-II) ve >35 olanlar (Grup-III) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Gensini skoru 0-4 arasında olan hastaları kontrol grubu (Grup-I) olarak kabul edilmiştir. Bu grubu kontrol grubu olarak almamızın nedeni, bu çalışmaya tamamen sağlıklı olan bireylerin dahil edilmemesi ve çalışmaya katılan tüm bireylere koroner anjiyografi tetkikinin yapılarak minimal de olsa koroner arter stenozlarının Gensini skorlama sistemi ile hesaplanarak tüm katılımcıların gruplara ayrılmasıdır.

### Plazma MDA Düzeylerinin Ölçümü

Plazma MDA düzeyleri Pilsz ve ark.'nın, numunenin oda sıcaklığında 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile türevlendirilmesi ile oluşturulan MDA hidrazonunun, HPLC' de kromatografik olarak ayrıştırılması metodunun bir modifikasyonu ile tayin edilmiştir (11). Numunelerdeki MDA değerleri standart eğri üzerinden hesaplanarak nmol/ml olarak ifade edildi.

### Plazma AOPP Düzeylerinin Ölçümü

Plazma AOPP düzeyleri Witko-Sarsat ve ark.'nin tanımladığı spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür(12). Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak,  $\mu\text{mol/L}$  olacak şekilde ifade edildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

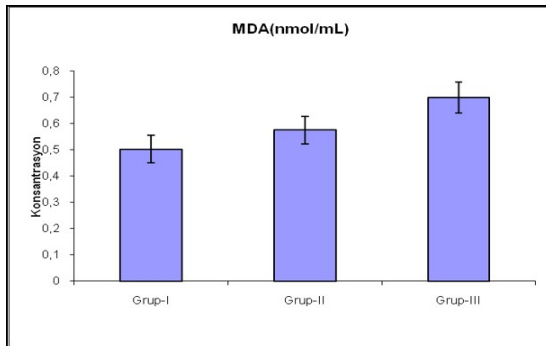
İstatistiksel hesaplamalar ve grafiklerin çiziminde istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, for windows 15.0) ile Microsoft Excel (for windows XP) programları kullanılmıştır. Değerlendirmede Kruskal-Wallis varyans analizi, gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek için Mann-Whitney U testi ve Gensini skorları ile parametreler arasındaki korelasyonu belirlemek için ise Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmamız neticesinde plazma MDA düzeylerinde, Grup-I ile Grup-III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0.048$ ). Plazma AOPP düzeylerinde ise, Grup-I ile Grup-III ve Grup-II ile Grup-III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla,  $p=0.034$ ,  $p=0.039$ ). Tüm gruplara ait MDA ve AOPP düzeylerinin sonuçları Tablo 1' de gösterilmiştir.

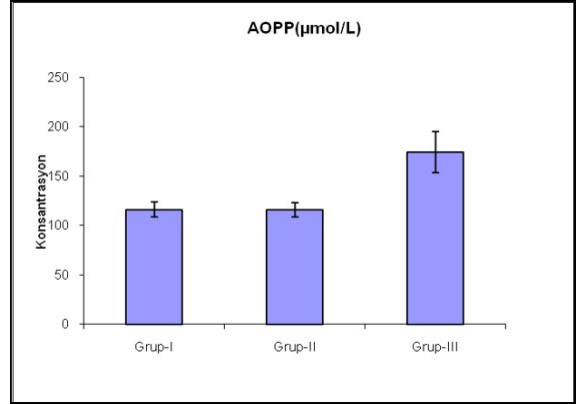
Plazma MDA ve AOPP düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama  $\pm$  standart hata) grafiksel olarak Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Katılımcıların Gensini skorları ile MDA düzeyleri ve AOPP düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiş olup (sırasıyla  $r=0.271$ ,  $p=0.021$ ;  $r=0.241$ ,  $p=0.041$ ) korelasyon grafikleri Şekil 3 ve Şekil 4' de gösterilmiştir.



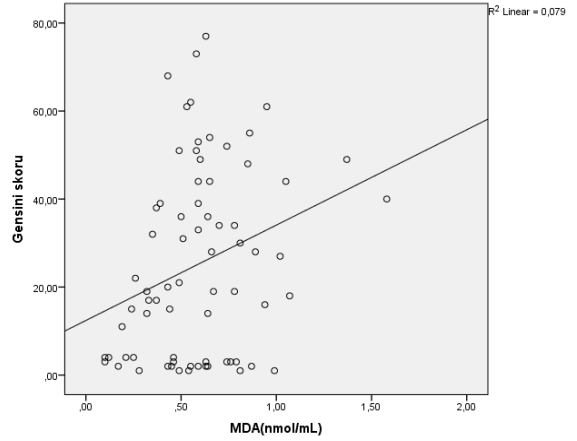
**Şekil 1.** Plazma MDA düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama  $\pm$  standart hata).

**Figure 1.** The difference of plasma MDA levels between groups (mean  $\pm$  standard error).



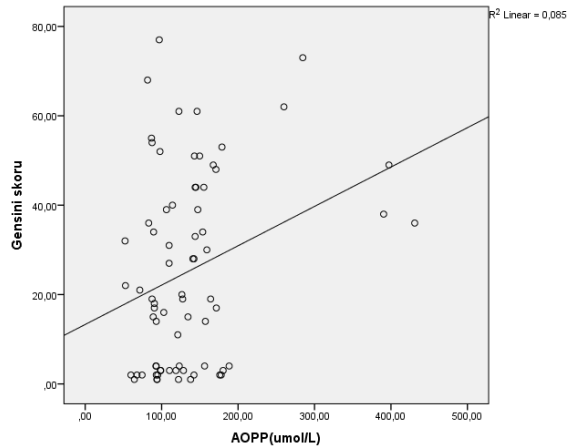
**Şekil 2.** Plazma AOPP düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama  $\pm$  standart hata).

**Figure 2.** The difference of plasma AOPP levels between groups (mean  $\pm$  standard error).



**Şekil 3.** Gensini skorları ve MDA düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon.

**Figure 3.** Positive correlation between Gensini scores and MDA levels.



**Şekil 4.** Gensini skorları ve AOPP düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon.

**Figure 4.** Positive correlation between Gensini scores and AOPP levels.

**Tablo 1.** Plazma MDA ve AOPP düzeyleri (ortalama±standart hata).  
**Table 1.** Plasma MDA and AOPP levels (mean ± standard error).

Biyokimyasal Parametreler	Gruplar		
	Grup-I (Gensini skoru: 0-4)	Grup-II (Gensini skoru: 5-35)	Grup-III (Gensini skoru: >35)
MDA (nmol/mL)	0,50±0,053	0,58±0,053	0,70±0,060 <sup>a</sup>
AOPP (µmol/L)	116,08±7,78	115,85±7,06	174,48±20,94 <sup>a,b</sup>

a: p<0.05 Grup I ile karşılaştırıldığında

b: p<0.05 Grup II ile karşılaştırıldığında

## TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir(13). Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Ateroskleroz patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezler arasında en geçerli olanı oksidatif stres hipotezidir (14,15).

Oksidatif stres ve ateroskleroz arasındaki ilişki gerek insanlarda(15,16) ve gerekse deney hayvanlarında (18,19) çeşitli araştırma gruplarınca incelenmiştir. Kolesterol verilerek ateroskleroz oluşturulan deney hayvanlarında prooksidan antioksidan dengenin etkilendiği, aterom plaklarının derecesi ile bu değişiklikler arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (15,19,20). MDA'nın belirteç olarak alındığı bir çok çalışmada, yüksek düzeylerdeki MDA'nın tavşan aortunda ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı gözlenmiş ve ateromatöz plaklar ile MDA konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(21). Buna karşılık insanlarda yapılan çalışmalarda genellikle kan örnekleri kullanılmış ve analizlerde daha çok lipit peroksidasyonu göstergelerine bakılmıştır. Aterosklerotik kalp-damar hastalıklarında serumda MDA, dien konjugatları veya lipit hidroperoksitlerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir(16,17).

Proteinler oksidanlara maruz kaldıklarında birçok kovalent değişikliğe uğrar. Bu değişikliklerden bazıları serbest radikallerin protein molekülleri üzerine direkt etkileri sonucu oluşabildiği gibi, bazıları da oksidasyon yan ürünlerinin proteinlere kovalent olarak bağlanması ile meydana gelir.Upston JM ve

ark., insanlarda aterosklerotik lezyonlarda protein oksidasyonunun arttığını bildirmişlerdir(22).

Biz bu çalışmada oksidatif stresin ve antioksidan sistemin aterosklerozis ve koroner arter hastalığının düzeyi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla, katılımcıların plazmalarında lipid peroksidasyon belirteci olarak MDA, protein oksidasyon belirteci olarak AOPP düzeylerinin gruplar arasındaki farklarını inceledik.

Çalışmamızda plazma MDA düzeylerinde, Grup-I ile Grup-III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmişken (p=0.048), Grup-I ile Grup-II ve Grup-II ile Grup-III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla, p=0.381, p=0.212). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre protein oksidasyonu göstergesi olan AOPP'dir. Plazma AOPP düzeylerinde, Grup-I ile Grup-III ve Grup-II ile Grup-III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmişken (sırasıyla, p=0.034, p=0.039), Grup-I ile Grup-II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenememiştir (p=0.053). Çalışmamız sonucunda koroner arter hastalığı derecesi ile AOPP ve MDA düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Koroner arter hastalığının derecesi arttıkça bu parametrelerin düzeylerinde de artma gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesi sonucunda Gensini skorları ile MDA düzeyleri ve AOPP düzeyleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r=0.271, p=0.021; r=0.241, p=0.041) olduğu saptanmıştır.

Yaghoubi A ve ark., toplam 250 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada; 50 katılımcı tamamen sağlıklı kontrol grubu olarak

almışlar gerikalan hasta grubunu oluşturan 200 katılımcıya koroner anjiyografi yapılarak 50 kişiyi normal, 50 kişiyi 1 damar hastalığı, 50 kişiyi 2 damar hastalığı ve 50 kişiyi de 3 damar hastalığı olan grup olmak üzere 4 gruba ayırmışlardır. Çalışma neticesinde serum MDA düzeylerini kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulmuşlardır ( $p<0.05$ ). Ayrıca ortalama MDA düzeylerini 3 damar tutulumu olan hastalarda 1 damar tutulumu olan hastalara göre ( $p=0.01$ ), 2 damar tutulumu olan hastalarda kontrol ve normal gruba göre ( $p<0.001$ ), 3 damar tutulumu olan hastalarda normal gruba göre, 1 damar tutulumu olan hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır ( $p<0.001$ ). Çalışma neticesinde; koroner arter hastalarında MDA düzeylerinin yüksek olduğunu, bu yüksek MDA düzeylerinin ateroskleroz için potansiyel olarak patojenik bir etken oluşturduğunu öne sürmüşler ve yüksek düzeylerin KAH için bir teşhis biyobelirteci olarak kullanılabileceğini önermişlerdir(23).

Cavalca V ve ark., 40 koroner arter hastası (18'i kronik stabil anjina, 22'si unstabil anjina) ve 70 sağlıklı katılımcı ile yaptıkları çalışmada plazma serbest ve total MDA düzeylerini ölçmüşler ve her iki parametreyi de hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçlara dayanarak plazma MDA düzeyleri ölçümünün koroner arter hastalığı tanısında yeni bir tanı aracı olabileceğini belirtmişlerdir(24).

Garelnabi M ve ark., toplam 120 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada; katılımcıları sağlıklı kontrol grubu( $n=40$ ), MI grubu( $n=40$ ), Unstabil anjina grubu ( $n=40$ ) ve Stabil anjina grubu ( $n=40$ ) olmak üzere dört gruba ayırmışlar ve gruplar arasında plazma MDA düzeylerini karşılaştırmışlardır. Plazma MDA düzeylerini üç hasta grubunda da kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır( $p<0.001$ ). Her üç hasta grubu arasında ise anlamlı bir fark belirleyememişlerdir. Elde ettikleri bu sonuçlar ile iskemik kalp hastalığı olanlarda artmış serum MDA düzeylerinden dolayı bu hastalıkta serum

MDA düzeylerinin bir belirteç olarak kullanılabileceğini önermişlerdir(25).

Tamer L ve ark., her iki cinsiyet grubunu içeren 30 sağlıklı kontrol ve KAH oldukları anjiyografik olarak tespit edilen 45 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; serum MDA, serum vitamin C, eritrosit glutatyon ve total antioksidan düzeylerini karşılaştırmışlar ve hasta grubunda MDA düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulurlarken( $p<0.001$ ), serum vitamin C, eritrosit glutatyon ve total antioksidan düzeylerini ise belirgin olarak düşük ( $p<0.001$ ) tespit etmişlerdir. Elde ettikleri bu sonuçlar ile antioksidan ajanların ateroskleroz oluşumunda önleyici rollere sahip olabileceğini öngörmüşlerdir (26).

Rassol M ve ark, 50 sağlıklı kontrol ve 50 koroner arter hastalığı olan katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada; serum MDA düzeylerini karşılaştırmışlar ve hasta grubunda MDA ortalama düzeylerini (5,45 nmol/ml) kontrol grubuna (1,36 nmol/ml) göre istatistiksel olarak belirgin olarak yüksek bulmuşlardır ( $p=0.018$ ). Aynı çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında serum AOPP düzeylerini karşılaştırdıklarında yine hasta grubunda AOPP düzeylerinin(132,07 ng/ml) kontrol grubuna (83,05 ng/ml) göre belirgin olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır ( $p=0.011$ ). Bu çalışma sonucunda; KAH olan hastalarda yüksek oksidatif stresin güçlü ve belirgin bir rol oynadığını, aynı zamanda, AOPP ve MDA biyobelirteçlerinin, hastalığın şiddetlenmesinde potansiyel bir rolü olduğu kanısına varmışlardır(27).

Kenada H ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kardiyovasküler hastalığı olmayan( $n=140$ ) katılımcılar ile kardiyovasküler hastalığı olduğu anjiyografik olarak tespit edilen katılımcılarda( $n=252$ ), plazma AOPP düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırılmış ve KAH' ı olan grupta kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalar AOPP ortalama düzeylerine göre dört gruba ayrılmış ve dört gruptaki AOPP düzeyleri ile Gensini skorları arasında ANOVA ile belirgin bir ilişki saptanmıştır( $p=0.033$ ). AOPP'nin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunun ve

oksidatif stresin KAH patogenezi ile ilişkili olduğunun düşünüldüğü sonucuna varmışlardır(28).

Descamps-Latscha B ve ark., Aterosklerotik kardiyovasküler olay geçiren hasta grubu (n=21) ile sağlıklı kontrol grubu (n=59) arasında plazma AOPP düzeylerini karşılaştırmışlar ve hasta grubunda AOPP düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır(p<0.0002). AOPP düzeylerinin, prediyaliz evresinde bulunan kronik böbrek hastalığı olanlarda aterosklerotik kardiyovasküler olayların varlığının önceden tahmin edilmesinde kullanılabileceği ve bu belirtecin doğrudan üremiye bağlı hızlandırılmış ateroskleroze katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır(29).

Skvarilova M ve ark., katılımcıları; 21 sağlıklı katılımcı (Grup-I), 23 stabil anjina pektoris (Grup-II), 23 ST elevasyonu olm ayan akut koroner sendrom (Grup-III) ve 22 ST elevasyonlu akut koroner sendrom (Grup-IV) olmak üzere toplam dört gruba ayırdıkları bir çalışmada gruplar arasında serum AOPP düzeylerini karşılaştırmışlar, Grup-I ile Grup-II ve Grup-III arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Grup-I ile Grup-IV'ü ve Grup II ile Grup-IV' ü karşılaştırdıklarında ise Grup-I'de AOPP düzeylerini diğer iki gruba göre belirgin olarak düşük bulmuşlardır (p=0.02). Çalışma sonucu elde ettikleri

gözlemlerin; AOPP'nin oksidatif stresin bir belirteci olarak ve ciddi kardiyovasküler hastalık formları için prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini gösterdiğini belirtmişlerdir. Akut koroner sendromu ortaya çıkarmak için %64 duyarlılık ve %71 özgüllük ile 89 mmol/L'lik bir kestirim noktası değerinin kullanılabileceğini öngörmüşlerdir(30).

Literatürdeki bu çalışmalar ile sonuçlarımız karşılaştırdığımızda, hem MDA hem de AOPP düzeyleri açısından çalışmamızın sonuçlarının desteklendiğini görmekteyiz. Genel olarak literatürdeki bu çalışmaların sonucunda oksidatif stres sonucu açığa çıkan yüksek MDA ve AOPP düzeylerinin ateroskleroze katkıda bulunduğu ve bu nedenle de KAH'nın tanısında belirteç olarak kullanılabilecekleri öngörüsüne ulaşılmıştır. Biz ise yaptığımız bu çalışma neticesinde; MDA düzeylerinde Gensini skoruna göre hafif koroner arter stenozu olan grup ile ileri derecede stenozu olan grup arasında istatistiksel olarak belirgin farkın olması ve AOPP düzeyinde Gensini skoruna göre hafif koroner arter stenozu olan grup ile orta ve ileri derecede stenozu olan grup arasında istatistiksel olarak belirgin farkın olması nedeniyle; MDA ve AOPP düzeylerinin koroner arter hastalığının tanısında kullanılabileceği gibi hastalığın derecesi ve prognozunu belirlemede de kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Sargowo D, Ovianti N, Susilowati E, Ubaidillah N, Widya Nugraha A, Vitriyaturrida, Siwi Proboretno K, et al. The role of polysaccharide peptide of Ganoderma lucidum as a potent antioxidant against atherosclerosis in high risk and stable angina patients. Indian Heart J 2018 Sep - Oct;70(5):608-614.
2. Sokolow M, Mc Lilroy M, Cheitlin MD. Coronary Heart Disease. In: Clinical Cardiology, A Lange Medical Book. 15th ed. 1990. p.145-224.
3. Wassmann S, Wassmann K and Nickenig G. Modulation of Oxidant and Antioxidant Enzyme Expression and Function in Vascular Cells. Hypertension 2004;44:381-386.
4. Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Leqrant A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000;3: 373-84.
5. Nourooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. Methods Enzymol 1999;300:58- 62.
6. Valdez LB, Amaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa LE, Boveris A. Free radical chemistry in biological systems. Biol Res 2000;33: 1-8.
7. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Newyork: Oxford University Press Inc; 2007.p.55-79.
8. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Kidney Int 1996;49(5):1304-13.
9. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. Kidney Int Suppl 2001;78:108-13.
10. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco (NY): Futura Publishing Co; 1975.

11. Pilz J, Meineke I, Gleiter CH. Measurement of free and bound malondialdehyde in plasma by High-performance liquid chromatography as the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative. *J Chromatogr B* 2000;742:315-325.
12. Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers P, Druke T, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(1):76-78.
13. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998;97:1095-1102.
14. Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: *Ann Clin Lab Sci* 1997;27:1-9.
15. Uysal M. Ateroskleroz, kalp-damar hastalıkları ve serbest radikaller. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000;5:15-21.
16. Glavind J, Hartmann S, Clemmesen J, Jessen KE, Dam H. Studies on the role of lipid peroxides in human pathology. II. The presence of peroxidized lipids in the atherosclerotic aorta. *Acta Pathol* 1952;30:1-6.
17. Doğru-Abbasoğlu S, Kanbağlı O, Bulur H, Babalık E, Öztürk S, Aykaç-Toker G, et al. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Biochem* 1999;32:671-672.
18. Uysal M, Kutalp G, Seçkin S. The effect of cholesterol feeding on lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in the liver of rats. *Intern J Vit Nutr Res* 1988;58:339-342.
19. Balkan J, Kanbağlı O, Hatipoğlu A, Küçük M, Cevikbaş U, Aykaç-Toker G, et al. Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002; 66:1755-1758.
20. De La Cruz JP, Quintero L, Villalobos MA, De La Cuesta FS. Lipid peroxidation and glutathione system in hyperlipemic rabbits: influence of olive oil administration. *Biochem Biophys Acta* 2000;1485:36-44.
21. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies: a Review. *Iranian Journal of Public Health* 2014;43(3):7-16.
22. Upston JM, Niu X, Brown AJ, Mashima R, Wang H, Senthilmohan R, et al. Disease stage-dependent accumulation of lipid and protein oxidation products in human atherosclerosis. *Am J Pathol* 2002;160:701-710.
23. Yaghoubi A, Ghojzadeh M, Abolhasani S, Alikhah H, and Khaki-Khatibi F. Correlation of Serum Levels of Vitronectin, Malondialdehyde and Hs-CRP With Disease Severity in Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Thorac Res* 2015;7(3): 113-117.
24. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, et al. Oxidative Stress and Homocysteine in Coronary Artery Disease. *Clinical Chemistry* 2001;47(5):887-892.
25. Garelnabi M, Gupta V, Mallika V and Bhattacharjee J. Platelets Oxidative Stress in Indian Patients with Ischemic Heart Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2010;24:49-54.
26. Tamer L, Sucu N, Polat G, Ercan B, Aytacoglu B, Yücebilgiç G, et al. Decreased Serum Total Antioxidant Status and Erythrocyte-Reduced Glutathione Levels Are Associated with Increased Serum Malondialdehyde in Atherosclerotic Patients. *Archives of Medical Research* 2002;33:257-260.
27. Rasool M, Malik A, Butt TT, Ashraf MA, Rasool R, Zahid A, et al. Implications of advanced oxidation protein products (AOPPs), advanced glycation end products (AGEs) and other biomarkers in the development of cardiovascular diseases. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2019;26(2):334-339.
28. Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M. Increased Level of Advanced Oxidation Protein Products in Patients With Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis* 2002;162:221-225.
29. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, et al. Advanced Oxidation Protein Products as Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Nondiabetic Predialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;45(1):39-47.
30. Skvarilova M, Bulava A, Stejskal D, Adamovska S, Bartek J. Increased Level of Advanced Oxidation Products (AOPP) as a Marker of Oxidative Stress in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomed Papers* 2005;149(1):83-87.