



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**FARKLI LİPİT İÇERİKLİ DİSLİPİDEMİK
BİREYLERDE SERUM PARAOKSONAZ-1
AKTİVİTELERİ ve BUNLARIN PLAZMA
oxHDL ve oxLDL DÜZEYLERİ ile İLİŞKİSİ**

Feride Mehtap YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2024

İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum



TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca akademik ve insani açıdan her daim örnek aldığım ve tez çalışmamın gerçekleşmesinde bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana yol gösterici olan ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Asım ÖREM'e,

Her anlamda imkanlarını, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, her türlü desteği gösteren, hiçbir zaman beni geri çevirmeyen Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN'a ve Doç. Dr. Serap ÖZER YAMAN'a,

Lisansüstü eğitimim boyunca her bakımdan bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU, Prof. Dr. Orhan DEĞER, Prof. Dr. S. Caner KARAHAN, Prof. Dr. Ahmet ALVER, Prof. Dr. Birgül VANİZOR KURAL, Prof. Dr. Ahmet MENTEŞE, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN'a,

Tez dönemi boyunca her zaman her konuda yardımcı olan canım arkadaşım Ceren PEKŞEN'e,

Beni yetiştiren ve bugünlere getiren çok sevgili anneme ve babama ve her zaman yanımda olan kardeşlerime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Feride Mehtap YÜCEL

Bu tez çalışması KTÜ BAP TYL-2023-10851 numaralı proje bütçesi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

vii

ŞEKİLLER DİZİNİ

viii

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

ix

ÖZET

x

ABSTRACT

xi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

4

2.1. Lipoproteinlerin Genel Özellikleri

4

2.1.1. Şilomikron

4

2.1.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

5

2.1.3. Orta Yoğunluklu Lipoprotein

5

2.1.4. Düşük yoğunluklu Lipoprotein

5

2.1.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

6

2.2. Paraoksonaz

7

2.2.1. Paraoksonaz-1

7

2.3. PON-1 ve HDL

7

2.4. PON-1 Fonksiyonları

8

2.5. PON-1 Enzim Aktivasyonları

9

2.5.1. Paraoksonaz Aktivitesi

9

2.5.2. Arilesteraz Aktivitesi

10

2.5.3. Laktonaz Aktivitesi

10

2.6. PON-1 ile oxHDL ve oxLDL İlişkisi

11

2.7. Kardiyovasküler Hastalıklar

12

2.8. Ateroskleroz

13

2.9. Koroner Arter Hastalıkları ile Lipoproteinler Arasındaki İlişki	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Gereç	16
3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri	16
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar	16
3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler	17
3.2. Yöntem	17
3.2.1. Çalışma Grubu	17
3.2.2. Lipit, Glukoz, İnsülin, ALT, AST, Kan Üre Azotu ve Kreatinin Seviyelerinin Ölçümü	19
3.2.3. Serum PON-1 Enzim Aktiviteleri Ölçümü	19
3.2.3.1. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	19
3.2.3.2. Serum PON-1 Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	20
3.2.3.3. Serum PON-1 Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü	21
3.2.3.4. Serum PON-1 Laktonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	22
3.2.4. Serum oxHDL Konsantrasyon Ölçümü	23
3.2.5. Serum oxLDL Konsantrasyon Ölçümü	24
3.2.6. Serum Paraoksonaz-1 Konsantrasyon Ölçümü	25
3.3. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	25
4. BULGULAR	26
4.1. Çalışma Grubu Kolesterol Değerlerine Göre Antropometrik Ölçümleri, Lipit, Lipoprotein Düzeyleri ve PON-1 Enzim Aktiviteleri	26
4.2. Çalışma Grubu Trigliserit Değerlerine Göre Antropometrik Ölçümleri, Lipit, Lipoprotein Düzeyleri ve PON-1 Enzim Aktiviteleri	28
4.3. Normokolesterolemik ve Hiperkolesterolemik Çalışma Grubunun Trigliserit Değerlerine Göre Antropometrik Ölçümleri, Lipit, Lipoprotein Düzeyleri ve PON-1 Enzim Aktiviteleri	30
4.4. Çalışmaya Katılan Bireylere Ait Korelasyon Bulguları	33
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
6. KAYNAKLAR	49
EKLER	64
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi	65
EK 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Sağlıklı Gönüllü)	66

EK 3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Hasta Gönüllü)	79
ÖZGEÇMİŞ	72



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Çalışmada kullanılan laboratuvar malzemeleri ve cihazlar	16
Tablo 2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve üretici firmaları	16
Tablo 3. Çalışmada kullanılan ticari kitler	17
Tablo 4. Serum paraoksonaz enzim aktivite tayini için yapılan pipetlemeler	20
Tablo 5. Serum arilesteraz enzim aktivite tayini için yapılan pipetlemeler	21
Tablo 6. Serum laktonaz enzim aktivite tayini için yapılan pipetlemeler	22
Tablo 7. Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruplara ait parametreler	26
Tablo 8. Normotrigliseridemik ve hipertrigliseridemik gruplara ait parametreler	28
Tablo 9. Total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarına göre oluşturulan çalışma grubunun antropometrik ölçüm ve biyokimyasal bulguları	31
Tablo 10. Total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarına göre oluşturulan çalışma grubunun lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri	32
Tablo 11. Total çalışma grubunun oxLDL konsantrasyonları ile lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları	34
Tablo 12. Total çalışma grubunda serum oxHDL konsantrasyonlarının lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları	37
Tablo 13. Hiperkolesterolemik grubun serum oxLDL konsantrasyonları ile lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları	38
Tablo 14. Hiperkolesterolemik grubun serum oxHDL konsantrasyonlarının lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları	39
Tablo 15. Hipertrigliseridemik grubun serum oxLDL konsantrasyonlarının lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları	41

Tablo 16. Hipertrigliseridemik grubun serum oxHDL konsantrasyonlarının lipit, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları

42



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. PON-1 tarafından paraoksonun enzimatik hidrolizi (paraoksonaz aktivitesi)	9
Şekil 2. PON-1 arilesteraz aktivitesi	10
Şekil 3. PON-1'in laktonaz ve peroksidaz aktivitesi	11
Şekil 4. Çalışma grubu şeması	18
Şekil 5. oxHDL standart grafiği	24
Şekil 6. oxLDL standart grafiği	24
Şekil 7. PON-1 standart grafiği	25
Şekil 8. oxLDL- TK korelasyon grafiği	35
Şekil 9. oxLDL- TG korelasyon grafiği	35
Şekil 10. oxLDL- LDL korelasyon grafiği	36
Şekil 11. oxLDL- oxHDL korelasyon grafiği	36
Şekil 12. oxHDL- Spesifik PON EA korelasyon grafiği	40
Şekil 13. oxHDL- Spesifik ARE EA korelasyon grafiği	40
Şekil 14. oxHDL- Spesifik LAC EA korelasyon grafiği	41

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ABCA1	ATP Bağlayıcı Kaset A1
ACAT1	Açıl Koenzim A: Kolesterol Açıl Transferaz-1
ALT	Alanin Aminotransferaz
Apo	Apolipoprotein
AST	Aspartat Aminotransferaz
BUN	Kan Üre Azotu
CETP	Kolesterol Ester Transfer Proteini
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
KAH	Koroner Arter Hastalıkları
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDL-K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LOX-1	Lektin Benzeri Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör-1
MPO	Miyeloperoksidaz
oxHDL	Oksitlenmiş Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
oxLDL	Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PON-1	Paraoksonaz-1
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SKB	Sistolik Kan Basıncı
Sit P450	Sitokrom P450
spesifik ARE EA	Spesifik Arilesteraz Enzim Aktivitesi
spesifik LAC EA	Spesifik Laktonaz Enzim Aktivitesi
spesifik PON EA	Spesifik Paraoksonaz Enzim Aktivitesi

TG	Trigliserit
TK	Total kolesterol
tRNA	Taşıyıcı Ribonükleik Asit
VCAM-1	Vasküler Endotelyal Adezyon Molekülü-1
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Simgeler

μ	Mikro
Δ	Delta

Formüller

HCl	Hidroklorik Asit
CaCl₂	Kalsiyum Klorür
H₂O	Su

ÖZET

Farklı Lipit İçerikli Dislipidemik Bireylerde Serum Paraoksonaz-1 Aktiviteleri ve Bunların Plazma oxHDL ve oxLDL Düzeyleri ile İlişkisi

Dislipidemi, aterosklerozun en önemli risk faktörlerindendir. Okside düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL), ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Buna karşılık, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), ters kolesterol taşıma mekanizması ve yapısında bulunan paraoksonaz-1 (PON-1) enzimi ile birlikte antiaterojenik özelliktedir. PON-1, paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine sahiptir. Çalışmamızda farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde serum PON-1 düzeyi ve enzim aktiviteleri ile bunların serum oxLDL ve serum okside yüksek yoğunluklu lipoprotein (oxHDL) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışma grubu normokolesterolemik normotrigliseridemik (n=40), normokolesterolemik hipertrigliseridemik (n=40), hiperkolesterolemik normotrigliseridemik (n=40) ve hiperkolesterolemik hipertrigliseridemik (n=40) olmak üzere toplam 160 gönüllüden oluşturuldu. Bireylerin kan örnekleri çalışmamızda kullanıldı. oxLDL, oxHDL ve PON-1 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile belirlendi. Enzim aktiviteleri spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Tüm çalışma grubunda (n=160) serum oxLDL düzeyleri total kolesterol ($r=0.523$, $p=0.0001$), trigliserit ($r=0.354$, $p=0.0001$), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) ($r=0.399$, $p=0.0001$) ve oxHDL ($r=0.235$, $p=0.003$) düzeyleriyle pozitif korelasyon görüldü. Hiperkolesterolemik bireylerin serum oxHDL değerleri ile spesifik paraoksonaz enzim aktivitesi (spesifik PON EA) ($r=-0.460$, $p=0.0001$), spesifik arilesteraz enzim aktivitesi (spesifik ARE EA) ($r=-0.616$, $p=0.0001$) ve spesifik laktonaz enzim aktivitesi (spesifik LAC EA) ($r=-0.538$, $p=0.0001$) arasında negatif korelasyon bulundu.

Hipertrigliseridemik bireylerin yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) konsantrasyonlarının ve PON aktivitelerinin hiperkolesterolemik bireylere göre daha belirgin etkilendiği, dislipidemik tablolarda HDL-K'nın sadece düzeylerinin değil yapısal protein ve enzimlerinin de etkilendiği ve bunun artan serum oxLDL ve serum oxHDL konsantrasyonları ile ilişkili olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Arilesteraz, Hiperkolesterolemi, Hipertrigliseridemi, Laktonaz, Okside HDL, Okside LDL, Paraoksonaz

SUMMARY

Serum Paraoxonase-1 Activities and Their Relationship with Plasma oxHDL and oxLDL Levels in Dyslipidemic Individuals with Different Lipid Content

Dyslipidemia is one of the most important risk factors for atherosclerosis. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. In contrast, high-density lipoprotein (HDL) has antiatherogenic properties due to its reverse cholesterol transport mechanism and the enzyme paraoxonase-1 (PON-1). PON-1 has paraoxonase, arylesterase and lactonase activities. In our study, we aimed to investigate the relationship between serum PON-1 levels and enzyme activities and serum oxLDL and serum oxidized high density lipoprotein (oxHDL) levels in dyslipidemic individuals with different lipid content.

The study group consisted of 160 volunteers including normocholesterolemic normotriglyceridemic (n=40), normocholesterolemic hypertriglyceridemic (n=40), hypercholesterolemic normotriglyceridemic (n=40) and hypercholesterolemic hypertriglyceridemic (n=40). OxLDL, oxHDL and PON-1 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Enzyme activities were measured by spectrophotometric methods.

In the whole study group (n=160), serum oxLDL levels were positively correlated with total cholesterol ($r=0.523$, $p=0.0001$), triglyceride ($r=0.354$, $p=0.0001$), low density lipoprotein (LDL-C) ($r=0.399$, $p=0.0001$) and oxHDL ($r=0.235$, $p=0.003$) levels. In hypercholesterolemic individuals, serum oxHDL levels were negatively correlated with specific paraoxonase enzyme activity (specific PON EA) ($r=-0.460$, $p=0.0001$), specific arylesterase enzyme activity (specific ARE EA) ($r=-0.616$, $p=0.0001$) and specific lactonase enzyme activity (specific LAC EA) ($r=-0.538$, $p=0.0001$).

It was concluded that high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentrations and PON activities of hypertriglyceridemic individuals were more significantly affected than hypercholesterolemic individuals, not only the levels but also the structural proteins and enzymes of HDL-C were affected in dyslipidemic conditions and this may be related to increased serum oxLDL and serum oxHDL concentrations.

Keywords: Arylesterase, Hypercholesterolemia, Hypertriglyceridemia, Lactonase, Oxidized HDL, Oxidized LDL, Paraoxonase

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aterosklerotik koroner arter hastalıkları (KAH) dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (1). 2020’de ise 19,1 milyon ölümün KAH ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (2). Tüm Avrupa ülkeleri, Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) belirlediği yaş ve cinsiyete göre standardize edilmiş genel kardiyovasküler hastalık (KVH) ölüm oranlarına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere dört risk bölgesine ayrılmıştır. Türkiye ise yüksek riskli (100.000’de 150-300 KVH ölümü) bölgeler arasında yer alır (3).

Ateroskleroz, KAH patolojisinde rol oynayan en önemli etkenlerden biridir. Süreç, büyük ve orta ölçekli arterlerin endotel altı boşluğunda LDL’nin birikmesi, oksitlenmesi ve endotel hasarıyla başlatılır (4). Ateroskleroz için ana risk faktörlerinden biri olan lipit metabolizma bozukluğu, KAH prevalansının artırıcı faktörlerdendir (5, 6). Lipit oksidasyonu, özellikle oxLDL, erken aterosklerotik lezyonlar (7, 8) ve aterosklerotik plak oluşumunu artırarak akut koroner sendroma sebep olur (9). Buna karşılık HDL, ters kolesterol taşıma mekanizması ve antioksidan özellikleri ile antiaterojenik özelliktedir. HDL, hem lökosit hem de trombosit aktivasyonunu inhibe ederek sistemik antiinflamatuvar etki gösterir (10, 11). Sistemik inflamasyon ve artmış oksidatif stres varlığında, HDL yapısında bulunan antioksidan enzimler inaktive edilebilir ve artan okside lipid ve protein içeriklerinden dolayı proinflamatuvar hale gelebilir. HDL’nin oksidasyonla değişen yapısı, HDL’nin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini kaybederek proinflamatuvar yapıya dönmesine neden olur (12, 13).

Dislipidemi, aterosklerotik KAH gelişiminde rol alan önemli bir risk faktörüdür. Aterosklerotik plağın temel yapı elemanı olan kolesterol, kanda başta LDL olmak üzere aterosklerotik lipoproteinlerce taşınır ve ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (14, 15).

LDL, trigliserit ve serum kolesterol düzeylerinin yükselmesi ile arter duvarında oluşan aterom plağı gelişimi arasında paralellik görülmektedir. Yapılan çalışmalarda plazmadaki LDL-K seviyesinin düşürülmesi, ateroskleroz oluşumunu engellenmesine hatta aterom plağında gerileme görülmesine sebep olduğu ortaya konulmuştur (16). LDL/HDL kolesterollerinin oranı kolesterol metabolizması için önemli olduğu bilinmektedir (17). Son genetik ve epidemiyolojik çalışmalar ile, trigliseritten zengin lipoproteinlerin ve bunların kalıntılarının aterosklerotik KAH gelişiminde rol oynadığı ortaya konulmuştur (18, 19).

HDL'nin en önemli antiaterojenik özelliği, ters kolesterol taşınmasında görev almasıdır. Bunun yanı sıra antioksidan etkisi de antiaterojenik özelliklerinden birisidir. Bu etkinin önemli bir kısmı, yapısında bulunan PON-1 enzimi ile oluştuğu bilinmektedir (20). PON-1, özellikle HDL ve LDL'deki okside lipidleri hidrolize eder ve lipoproteinleri oksidasyondan korur, böylece aterosklerotik lezyon oluşumunu azaltır (20, 21).

PON-1, 43 kDa molekül ağırlığında, glikoprotein yapıda, 355 amino asitten oluşan, Ca⁺ bağımlı ve HDL yapısında bulunan bir ester hidrolazdır (22). Karaciğerde sentezlenen PON-1'in serum düzeylerini etkileyen etmenlerin başında HDL-K gelmektedir (23). Bu yapının, HDL-K ve LDL-K'yı lipid peroksidasyonundan ve oksidasyonundan koruduğu bilinmektedir. PON-1 aynı zamanda, köpük hücrelerde biriken kolesterolün akışkanlığını teşvik etmekte ve arter duvarında biriken makrofajlardaki kolesterol biyosentezini engellemektedir (24, 25).

PON-1, paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz enzim aktivitelerine sahiptir. Çok çeşitli substratlarla reaksiyona girebilir ancak doğal substratının lakton türevi bileşiklerin olduğu düşünülmektedir (26, 27). Paraoksonaz aktivitesi, toksik okson metabolitleri ile organofosfat sinir ajanlarını hidrolize edebilme yeteneğine sahiptir (26, 28). Arilesteraz aktivitesi, fenilasetat gibi ester substratları hidrolize edilmektedir (16). Laktonaz aktivitesi ise HDL-K ve LDL-K yapısında yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan lakton türevi bileşikleri hidrolize ederek zararsız hale getirdiği bilinmektedir (24).

Yapılan çalışmalarda HDL-K konsantrasyonlarından ziyade HDL fonksiyonlarının koroner arter hastalıklarından korunmada daha önemli olduğu ortaya konulmuştur. HDL yapısındaki antioksidan enzimler hem kendisini hem de LDL'yi oksidasyondan korumaktadır (29, 30). HDL'nin özellikle apolipoprotein A1 (apoA-1) üzerinden okside olması (oxHDL), ters kolesterol taşıma mekanizmalarının bozulduğunu göstermektedir (31).

Çalışmamızda bu bilgiler ışığında farklı lipid içerikli dislipidemik bireylerde serum PON-1 seviyeleri, PON-1 enzim aktiviteleri (paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz) ve bu parametrelerin serum oxHDL ve oxLDL seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışma grubu, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Farabi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran normokolesterolemik normotrigliseridemik (n=40), normokolesterolemik hipertrigliseridemik (n=40), hiperkolesterolemik normotrigliseridemik (n=40) ve hiperkolesterolemik hipertrigliseridemik (n=40) olmak

üzere toplam 160 gönüllüden oluşturulması planlandı. Daha önce yapılan çalışmalarda oluşturulan dislipidemik tablo türlerinin ve kişi sayılarının az olması ve PON-1 enzim aktiviteleri ile serum oxHDL arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yeterli sayıda olmaması, bu araştırma konusunun ortaya çıkmasına sebep olmuştu. Bireylerin antropometrik ölçümleri (bel çevresi, kalça çevresi, boy, kilo, yaş, cinsiyet) ve sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncının (DKB) alınması planlandı. Gönüllülerin kan numunelerinin biyokimyasal analizleri (LDL-K, HDL-K, glukoz, insülin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatinin) rutin klinik biyokimya laboratuvarlarında ölçülmesi planlandı. Gönüllülerden toplanan serum numunelerinde PON-1 enzim aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçülmesi planlandı. serum oxHDL, oxLDL ve PON-1 seviyeleri ELISA testi ile ölçülmesi planlandı.

Çalışmanın sonunda, total kolesterol düzeylerindeki artışı ile birlikte serum oxLDL ve serum oxHDL düzeylerinde yükselme, artan serum oxHDL düzeyi ile birlikte serum PON-1 enzim aktivitelerinde azalma beklenmektedir. Yapacağımız çalışmada trigliserit seviyelerinin yüksek olduğu gruplarda HDL-K konsantrasyonlarının, serum PON-1 seviyelerinin ve enzim aktivitelerinin azalması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipoproteinlerin Genel Özellikleri

Trigliserit ve kolesterol gibi suda çözünmeyen lipitler, dolaşımda taşınmak için proteinlerde birleşir ve lipoprotein adı verilen yapıyı oluşturur. Bu lipoproteinler, besinlerle alınan lipitlerin bağırsaktan emilmesinde ve taşınmasında, karaciğerde bulunan lipitlerin periferik dokulara taşınmasında ve periferik dokulardan karaciğer ve ince bağırsağa ters kolesterol taşınımında önemli rol oynar (32).

Yapısal olarak lipoproteinler, merkezi kolesterol esteri ve trigliserit gibi polar olmayan lipitlerden oluşan çekirdeğe sahip karmaşık parçacıklardır. Bu çekirdek, apolipoprotein (apo), fofolipid ve serbest kolesterollerden oluşan hidrofilik bir zar ile çevrilidir (33). Apolipoproteinler lipitlere, suda çözünürlük özelliği kazandırmaktadır (34). Bu özelleşmiş proteinler reseptör ligant etkileşimi dahil olmak üzere birçok görevde yer almaktadır. Bazı enzim türleri, bazı proteinler ile birlikte lipitlerin taşınması ve farklı yapılara dönüştürülmesinde rol alabildikleri gibi antioksidan aktivite de gösterebilmektedir (35).

Plazmada ölçülebilen ve klinik açıdan önemli olan beş lipoprotein grubu bulunmaktadır. Yoğunluklarına göre sınıflandırılan bu gruplar; şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerdir (36).

2.1.1. Şilomikron

Şilomikronlar, bağırsak mukoza hücreleri tarafından diyetle alınan triaçilgliseroller, kolesterol, yağda çözünür vitaminler ve kolesterol esterleri taşımak amacı ile oluşturulan lipoprotein çeşitidir. Yapının %90'ını triaçilgliseroller oluşturur ve özellikle apo B-48 proteinini içerir. Olgunlaşmamış halde dolaşıma geçen şilomikronlar, kaynağı HDL olan apo C-II ve apo E'yi yapılarına katarak olgun hale gelir. Apo C-II ile birlikte dolaşımda bulunan lipoprotein lipazları aktive eder ve trigliseridleri gliserol ve yağ asitlerine parçalar. Ortaya çıkan trigliseritlerin çoğunu ekstrahepatik dokulara bırakan şilomikronlar, içeriğinde kolesterol ve kolesterol esterlerince zengin şilomikron kalıntısına dönüşür. Bu yapı karaciğere ulaşır ve apo E reseptörü üzerinden endositoz ile karaciğere alınır (34).

2.1.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

VLDL'ler karaciğer tarafından üretilir. Baskın olarak endojen trigliseritlerden oluşur ve karaciğerden periferik dokulara lipit taşınmasında görev alır. Yapısında apolipoprotein olarak apo B-100, apo C-I, apo C-II, apo C-III ve apo E bulunur. Temel yapısal proteini apo B-100'dür. Parçacıkların boyutu içerdikleri trigliserit içeriklerine göre değişmektedir (33). Lipoprotein lipaz enzimi, VLDL'nin yapısında bulunan trigliseritleri parçalar. Ortaya çıkan yağ asitleri, adipoz dokuda tekrar trigliseritlere dönüşken, kas dokuda ise oksidatif yol ile yıkılmasını sağlar. VLDL, periferik dokulara trigliserit içeriğini verdikten sonra ara form olan IDL veya LDL'ye dönüşür. Karaciğer veya ekstrahepatik dokularda reseptör aracılı endositoz ile katabolizması gerçekleşir (34).

2.1.3. Orta Yoğunluklu Lipoprotein

VLDL'de bulunan trigliseritlerin, kas ve yağ dokusu tarafından uzaklaştırılması ile oluşan, kolesterolce zengin lipoprotein yapılarıdır. Bu parçacıklar yapılarında apo B-100 ve apo E içerir (37, 38). Plazmada bulunan IDL'nin yarısı, kolesterol içeriği zengin düşük yoğunluklu lipoproteine dönüşürken diğer yarısı hepatositlerde ve bazı ekstra hepatik dokularda katabolizmaya uğrar (34).

2.1.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LDL, boyut olarak VLDL ve IDL'ye göre daha küçüktür. Bunun yanında 1.019-1.063 g/ml ile öncüllerine göre daha yoğun bir yapısı bulunduğu bilinir (39). Yaklaşık 3000 kDa ağırlığında 220 nm çapına sahiptir (40). VLDL ve IDL'nin yapısında bulunan trigliseritlerin ayrılması sonucu oluşan LDL, kolesterol açısından oldukça zengindir ve dolaşımda bulunan kolesterolün büyük bir kısmını taşır. Baskın apolipoproteini apo B-100'dür. LDL, yoğunluk ve boyut açısından geniş bir spektruma sahiptir (41).

LDL'nin temel fonksiyonu periferik dokulara kolesterol taşınmasını gerçekleştirir. Hücrelerin yüzeyinde bulunan LDL reseptörleri, LDL yapısındaki apo B-100'ü tanıyarak bu taşınımın gerçekleşmesini sağlar. (34). LDL, antioksidan özelliğe sahip olmasına rağmen, subendotelyal alanda çeşitli etkenlere maruz kalarak okside olabilir (42).

LDL, plazmada bulunabildiği gibi subendotelyal alana da geçebilme özelliğine sahiptir. Bu alanda, plazmadan daha fazla okside edici ajanla maruz kalabilir. Subendotelyal alanda sağlanabilen bu çift yönlü geçiş, dolaşımda daha az miktarda oxLDL görülmesine de neden olur (43).

Oksidasyon sırasında LDL'nin yapısında bulunan lipitler ve apo B-100 değişime uğrar. Reaktif oksijen türleri (ROS), protein yapısındaki apo B'nin parçalanmasını sağladığı bilinir. Trigliseritlerdeki çoklu doymamış yağ asitleri, fosfolipidler ve kolesterol esterleri de serbest radikallerin oksidasyonuna maruz kalarak aminolipitlere veya apo B'ye konjuge olabilen bir dizi küçük parçacıklara dönüşür. Bu parçaların ilerleyen süreçte hasarı yayan ve büyüten zincirleme reaksiyonlarına katıldığı bilinir (44). LDL'nin uğradığı bu modifikasyonun, beraberinde aterosklerotik lezyonlara sebep olabileceğı, bu duruma HDL yapısında bulunan antioksidanların (özellikle PON-1 enziminin) zıt yönde etki göstererek koruma sağladığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (20, 24, 45).

2.1.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HDL, yoğunluğu 1,063 ile 1,21 g/mL ve boyutu 8-10 nm arasında olan lipoprotein çeşitidir (46). Yapısında serbest kolesterol, fosfolipit ve ağırlıklı olarak apo A-1 ve apo A-2 olmak üzere apolipoproteinler ve esterleşmiş kolesterol bulunur (47, 48). HDL, apo A-1'i hem oluşturan hem de dolaşıma salgılayan karaciğer ve bağırsakta sentezlenir. Lipitten yoksun bir şekilde sentezlenen apoA-1 kısa sürede HDL patikülünü oluşturmak için, bir çok hücre tipinden sentezlenen ATP bağlayıcı kaset A1 (ABCA1) ile etkileşime girer. Bu yapı, HDL'de bulunan lipitlerin alışverişini sağlar. HDL'nin üzerinde bulunan lesitin kolesterol açıl transferaz enzimi (LCAT), çekirdeğı oluşturan kolesterol esterlerinin oluşumunu destekleyerek molekülün olgunlaşmasını sağlar (49).

HDL, antiaterojenik yapıya sahiptir. Bu fonksiyon, yapısında bulunan lipit ve proteinlerin miktar ve özelliklerindeki değişikliklere göre disfonksiyonel hale gelebilir (50). Bu durumlardan biri HDL'nin lipit ve proteinlerinin oksidasyonudur. HDL'nin oksitlenmesi ile yapıda fonksiyon kayıplarının olduğu bilinir (51).

LDL oksidasyonundaki lipit peroksitler, LDL'den HDL'ye kolesterol ester transfer proteini (CETP) yardımıyla veya kendiliğinden aktarılır. Böylelikle LDL'de lipit peroksitlerin birikmesi engellenir ve ROS'un başlattığı oksidatif hasardan korunma sağlanır. Ek olarak HDL, ROS tarafından direkt olarak da lipit peroksit içeriğinin artışına sebep olabilir. Bu durumun genellikle in vivo olarak gerçekleştiğı bilinir (52). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, HDL enzimlerinden olan paraoksonaz-1 ve miyeloperoksidazın (MPO), disfonksiyonel HDL göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (53, 54).

2.2. Paraoksonaz

1953 yılında Aldridge tarafından keşfedilen paraoksonaz, serumdaki dietil para-nitrofenol fosfatı (paraokson) hidrolizleme yeteneğine sahip bir enzim olarak tanımlanmıştır (55). Başlangıçta, bir organofosfat olan dietil para-nitrofenil fosfatı inhibe eden asetilkolinesteraz (A-esteraz) olarak isimlendirilmiştir. E.C.3.1.8.1. enzim sınıfında yer alır. Doku sıvılarında ve kanda dolaşan ve artık PON-1 olarak adlandırılan bu yapı, böcek öldürücü ve sinir gazları dahil olmak üzere çeşitli organofostat toksinlerine karşı ilk savunma hattını oluşturduğu bilinir (56). 1985’de paraoksonazın HDL üzerinde bulunduğu (57), 1988’de ise HDL’nin üzerinde bulunan apo-A1’e bağımlı olarak çalıştığı keşfedilmiştir (58). PON geni insanda 7. kromozomda yer alır. Bu gen ailesi başlıca PON-1, PON-2 ve PON-3 olmak üzere 3 üyeden oluşur. PON-1, PON-2 ve PON-3 genleri nükleotit seviyesinde yaklaşık %70 benzerlik gösterirken aminoasit seviyesinde yaklaşık %60 benzerlik gösterir. Çeşitli memeli türleri arasında ise bu oran değişir (59).

2.2.1. Paraoksonaz-1

Glikoprotein yapıda olan ve 43 kDa ağırlığına sahip olan paraoksonaz-1, 355 aminoasitten oluşur (60). Kalsiyuma bağımlı bir enzim olan PON-1, x-ışını kristalografisi kullanılarak yapılan yapısal analiz çalışmalarında, altı kanatlı B-pervane yapısına sahip olduğu ortaya çıkmıştır. İki adet kalsiyum iyonu barındıran merkezi bir tünele sahiptir (61). Bu kalsiyum iyonlarının her biri, enzim içindeki konumlarına bağlı olarak PON-1 aktivitesinde önemli rol oynar (62). Aktif bölge boşluğunda yer alan kalsiyum iyonu katalitik role sahipken, tünelin derinliklerinde yer alan kalsiyum iyonu PON-1’in konformasyonel stabilitesi için kritik bir role sahiptir. PON-1’in aktif bölgesinde H1, H2 ve H3 olmak üzere 3 sarmal bulunur. PON-1 ve HDL etkileşimlerinde H1 ve H2 sarmalı görev alır (61). Karaciğerde sentezlenerek kana salınan bu yapı, HDL ile yakından ilişkilidir (60).

2.3. PON-1 ve HDL

PON-1 ve HDL’nin ilişkisi önceden tespit edilmiş olsa da, lipit peroksidasyonunu önlemedeki rolü 1990’lardan sonra fark edilmiştir (63). Bu yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda PON-1’in apo A-1 ile HDL’ye bağlı olduğu gösterilmiştir. PON-1’in N terminalinde bulunan sinyal dizisi ile HDL yapısına katıldığı düşünülür (64, 65). HDL, üzerinde apo A-1 ve klasterinle birlikte yer alır. PON-1, LDL ve şilomikronlarda az miktarda bulunur (66).

HDL'nin lipit peroksidlerini metabolize etmede ve bunların LDL üzerinde birikmesini engellemede PON-1'in büyük rol oynadığı bilinir. Saf PON-1 enziminin, LDL oksidasyonunu önlemede apo A-1 ve lesitin kolesterol açıltransferazdan daha fazla etki gösterdiği yapılan çalışmalarla birlikte kanıtlanmıştır (25).

PON-1'in serum konsantrasyonunu belirleyen önemli faktör, HDL ile olan bağlantısıdır. (67). PON-1'in, HDL'nin yoğunluk ve partikül boyutuna göre dağılımına bakıldığında, daha büyük ve daha az yoğun olan HDL2'de zengin miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (68). Son yapılan çalışmalarda hem HDL2'nin hem de HDL3'ün, alışlagelmiş risk faktörlerinden farklı olarak kardiyovasküler olayları öngördüğü tespit edilmiştir (69). Apo A-1 içeren HDL'lerde büyük oranda PON-1 bulunmasına rağmen, bazı PON-1'lerin klusterin içeren alt HDL popülasyonları ile de ilişkili olduğu bilinir (68, 70). Yapılan laboratuvar çalışmalarında, PON-1 ve LDL'nin bir kompleks oluşturamadığı gösterilmiştir (23).

2.4. PON-1 Fonksiyonları

Karaciğerden sentezlendikten sonra esas olarak HDL'ye bağlanan PON-1, fonksiyonel kompleks oluşturur (71). Bu kompleks LDL oksidasyonunu engeller ve inflamatuvar yanıtı bozar (72). PON-1'in ikinci önemli fonksiyonu ise spesifik organofosfat ajanlarına karşı koruma sağlamaktır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda PON-1'in, klorpirifos okson ve diazoksona karşı önemli bir koruyucu etken olduğu gösterilmiştir (73). PON-1'in diğer önemli fonksiyonu ise homosistein tiyolaktonun (HSTL) hidrolizini sağlayarak koruyucu görevi üstlenmesidir. Bu yapı, lizin aminoasitleri ile etkileşime girerek protein inaktivasyonuna sebep olur (74). PON-1'in fonksiyonel rolleri aşağıdaki gibi özetlenebilmektedir;(21, 75-77)

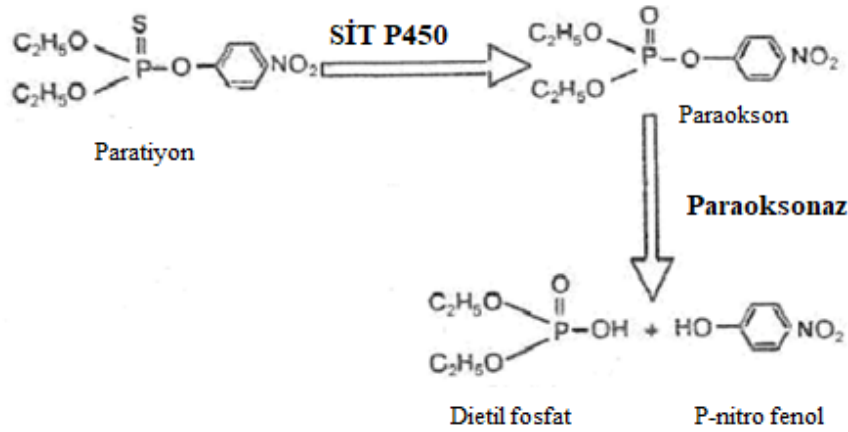
- Makrofajlardan kolesterol biyosentezinin engellenmesi
- Postprandiyal oksidatif strese karşı koruyucu etki göstermesi
- LDL, HDL ve diğer biyolojik mebranların lipid oksidasyonuna karşı koruma göstermesi
- Homosistein-tiyolaktonun detoksifikasyonunu sağlanması
- İnsan lipid metabolizmasının modülasyonu
- Makrofajlardan kolesterol akışının uyarılması

2.5. PON-1 Enzim aktivasyonları

PON-1'in katalitik mekanizması, kapsamlı araştırmalara rağmen tam olarak anlaşılmış değildir. Günümüzde PON-1'in esterler, fosfotriester karbonatlar, tiyoesterler, tiyolaktonlar ve laktonlar dahil birçok substratı hidrolize ettiği bilinir (78, 79). Bu çok yönlülüğü sağlayan üç hidrolik aktivite vardır. Bunlar, laktonlara etki eden laktonaz aktivitesi, toksik organofosfatlı insektisit olan paraoksonu hidrolizleyen paraoksonaz aktivitesi ve fosforlu olmayan aril esterleri hedef alan arilesteraz aktivitesidir (80).

2.5.1. Paraoksonaz Aktivitesi

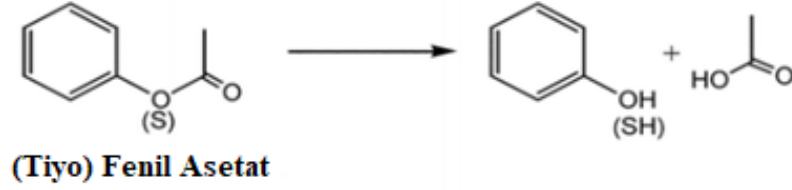
Paraoksonaz aktivitesi, organofosfatlı bileşikler doğada nadir bulunduklarından PON-1'in doğal aktivitesi olmadığı düşünülür (81). Substrat olarak paratiyonu kullanan paraoksonaz enzimi, oksidatif desülfirasyon sonucu oluşan paraoksonu hidrolizleyerek dietil fosfat ve p-nitrofenol oluşmasını sağlar (Şekil 1) (27). İnsanda bulunan PON-1 enzimi, diazion, paratiyon ve kloropirifos gibi insektisitlerin toksik metabolitleri ile soman ve tabun gibi organofosfat sinir ajanlarını hidrolize eder (24). Organofosfatlı bileşiklerin hayati risk faktörü olduğu bilinir (26, 28, 82)



Şekil 1. PON-1 tarafından paraoksonun enzimatik hidrolizi (paraoksonaz aktivitesi) (Gan'dan, (27)).

2.5.2. Arilesteraz Aktivitesi

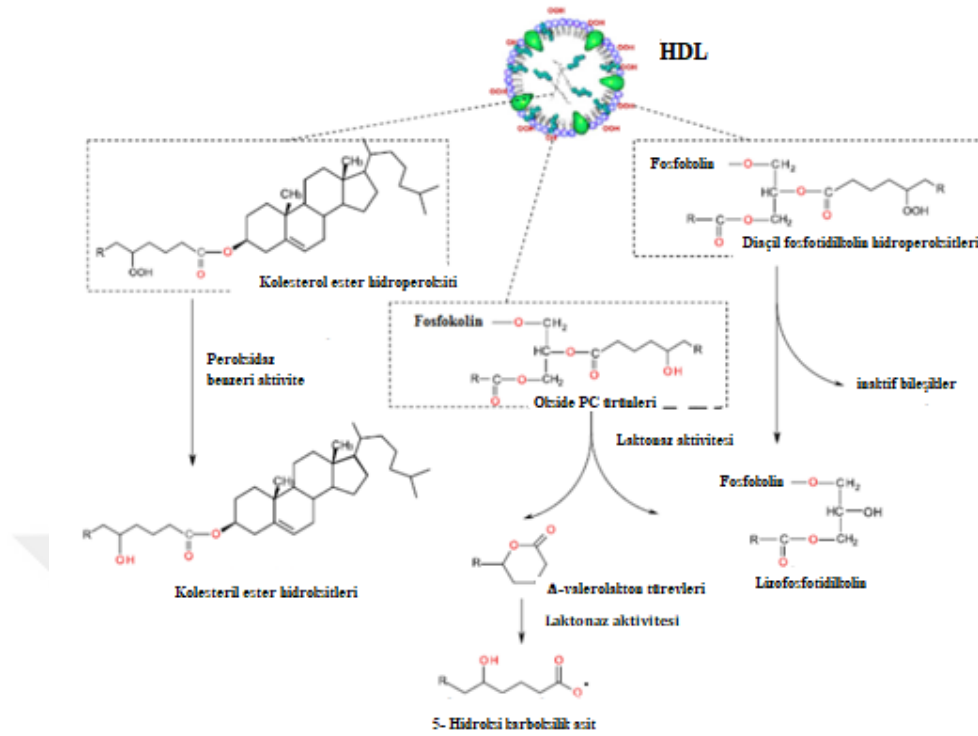
Arilesteraz enzim aktivitesi ile ester substratlarını hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Bunun yanında tiyofenil asetat ve 2-naftil asetat gibi aromatik esterler de substratları arasında yer alır (Şekil 2) (45, 82).



Şekil 2. PON-1 arilesteraz aktivitesi (Calabresi'den, (45).

2.5.3. Laktonaz Aktivitesi

PON-1'in evrimsel gelişim açısından birinci fonksiyonunun laktonaz aktivitesi olduğu yapılan yapı-reaktivite çalışmaları sonucunda ortaya konulmuştur (81). En yaygın olarak kullanılan iki lakton substratı dihidrokumarin ve tiyobütil butirolaktondur (83). Ateroskleroza karşı koruyucu özelliğinin temelinde, bir yağ asidi oksidasyon ürünü olan ve LDL ve HDL'nin yapısında oluşan 5-hidroksieikozotetraenoik asit lakton gibi lakton türevlerini zararsız hale getirilmesi bulunur (24, 84, 85). Laktonaz aktivitesi ile 30'a yakın lakton türevi bileşikleri hidrolize ettiği ve aromatik laktonlara afinitesinin daha yüksek olduğu bilinir (26, 85).



Şekil 3. PON-1'in laktonaz ve peroksidaz aktivitesi (Ferretti'den, (24).

Plazmada amino asit homosistein seviyelerinin yükselmesi metionil tRNA sentetaz tarafından HSTL sentezine yol açar. Homosistein, proteinlerle etkileşime girerek proteinlerin inaktivasyonuna ve fonksiyon kaybına sebep olur (86-89). LDL'de bulunan apo B-100 apolipoproteininin homosisteinizasyonu, LDL'nin oksitlenmesini artırarak köpük hücre oluşma riskini yükselttiği düşünülür (90). HSTL, in vitro olarak, hücre içi bleomisin hidrolaz ve serum PON-1 gibi homosistein tiyolaktonaz aktivitesine sahip enzimler tarafından hidrolize edilebilir (91, 92).

2.6. PON-1 ile oxHDL ve oxLDL İlişkisi

HDL'nin oksidatif modifikasyonları, inflamasyona baskılama özelliğini kaybetmesinin yanı sıra HDL'yi proinflamatuvar özellik göstermesini sağlayabilir. Endotel hücresi inflamatuvar uyarılara yanıt olarak nitrik oksit üretmek ve endotel hücre aktivasyonunu azaltılmasında HDL, önemli bir role sahiptir. HDL/apo A1'in MPO aracılığı ile oluşturdukları oksidatif modifikasyonlar inflamatuvar aktivasyonu ve ölümleri artırır (93).

Oksitleyici ajanların ortamda bulunduğu durumlarda, LDL'nin varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın, ilk aşamada HDL üzerinde lipit peroksidler oluşmaya başladığı bilinir. Fakat bu birikimler daha sonra LDL'ye göre daha düşük seviyede kalır (56). Bir nötrofil peroksidaz olan MPO, HDL ile birleşerek LDL'yi oksidatif modifikasyona uğratabilir ve serum oxLDL'lerin oluşmasına katkıda bulunabilir. MPO aynı zamanda aterogenezi destekleyen bir olay olarak HDL'deki apo A-1 molekülünü oksitleyebildiği bilinir (94, 95). PON-1 ve MPO'nun birbirleriyle etkileşime girdiği, HDL'nin ise bu iki enzim arasında iskele görevi gördüğü yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (71). Her enzim, karşılıklı olarak birbirinin aktivitesini inhibe ettiği için PON-1'in MPO'ya bağlanması, MPO enziminin kısmen de olsa baskılanmasına yol açar. MPO, PON-1'deki tirozin aminoasidini oksitleyerek PON-1 aktivitesini değiştirir ve HDL'den ayrışmasını sağlar (71). HDL'deki PON-1/MPO aktiviteleri arasındaki oran, yapının antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerini ortaya koyar (96). MPO'nun aşırı aktivite göstermesine bağlı oluşan aterogenezde bu denge bozulur. Bu durum serum oxLDL oluşmasına, vasküler inflamasyona ve HDL fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir (97).

Yapılan çalışmalarda PON-1'in serbest radikallere karşı yüksek duyarlılık gösterdiği bilinir. Bu durum, radikallerin yüksek akış gösterdiği durumlarda koruyucu rolünü bastırabilir (98-100). Modifiye edilmiş PON-1'li HDL işlev gösteremez ve malondialdehit eklentileri HDL'deki apoA-1'de birikir. Bu durum endotelyal nitrik oksit sentaz'ın (eNOS) azalması ve eNOS'un fosforilasyonu ile sonuçlanan, vazokonstriksiyon ve iskemiye sebep olan bir dizi olayı indükler (71, 101-103).

2.7. Kardiovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında her yıl yaklaşık 17,9 milyon insanın ölüm sebebi olduğu bilinir (104). 1993 ile 2009 yılları arasında KVH prevalansın küresel çapta neredeyse 2 katına çıktığı belirtilmekte (1) ve bu sayının 2024 yılına kadar da artması öngörülür (105). KVH vakalarına 1990 yılında yaklaşık 271 milyon bireyde görülürken bu oran 2019 yılına gelindiğinde yaklaşık iki katına çıkarak 523 milyon bireyde görülmüştür (1). 2019 yılında 17,9 milyon insanın KVH sebebi ile öldüğü tahmin edilir ve bu oran küresel ölümlerin %32 sini oluşturur. Bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve inme nedeni ile gerçekleşir. Aynı yıl bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin %38'ini KVH'lılar oluşturur (104). DSÖ'nün sunduğu verilere göre ülkeler KVH risk haritası çıkarılmıştır. Bu haritaya göre ise Türkiye, 100.000'de 150 ile 300'den fazla KVH ölümü sebebiyle yüksek riskli bölgede yer

alır (3). Günümüzde KAH için pek çok risk faktöründen söz edilebilir. Bu risklerin bazıları kontrol altına alınabilecek durumken bazıları ise kontrol edilemez durumdadır. Kontrol edilebilecek risk faktörlerine örnek olarak yüksek kan kolesterol seviyeleri, yüksek kan basıncı, diyabet, aşırı kiloluluk veya obezite, sağlıksız beslenme, fiziksel aktivite eksikliği ve stres verilebilir. Kontrol edilemeyen faktörlere ise aile öyküsü, yaş, cinsiyet örnek olarak verilebilir (106). Aterosklerotik KVH ve bu hastalıkla ilişkili olan dislipidemi, özellikle korunma ve tedavi açısından en çok vurgu yapılan konulardan birisidir.

2.8. Ateroskleroz

Arter duvarının en iç tabakası olan intimada biriken yağlı ve/veya lifli yapıların oluşturduğu durum ateroskleroz olarak ifade edilir. Ateroskleroz, aterom çekirdeğinde bulunan lipid yapısının görünümünden esinlenilerek Yunanca yulaf lapası anlamına gelen kelimeden türetilmiştir. Aterosklerotik plakta zamanla kalsiyum birikimi görülebilir ve bu durum arteriyel lümeni istila ederek kan akışını engelleyebilir (107).

Aterojenik süreç, endotel disfonksiyonun bozulmasıyla birlikte subendotel alanda çeşitli plazma lipoproteinlerinin birikmesi ile başlar (108). İntimada bulunan LDL, reaktif oksijen türleri tarafından modifikasyona uğrayarak serum oxLDL'ye dönüşür (109). Serum oxLDL'ler, proinflamatuvar sinyalleşmeye sebep olarak arteriyel duvarın inflamasyonunu tetikler (110, 111). Hasar görmüş endoteldeki endotel hücreler, kemokinleri, sitokinleri ve E-selektin, P-selektin ve vasküler endotelyal adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerin çoğalmasını sağlayarak dolaşımdaki monositleri aterosklerotik lezyona çeker ve monositlerin proinflamatuvar makrofajlara dönüşmesine neden olur (112-114). Makrofajlar, normal durumda vücuttaki kolesterol dengesini korumak için LDL ve kolesterol içeriğini kontrol ederek lipoprotein metabolizmasını düzenler (115). Yüzeylerinde bulundurdıkları CD36, çöpçü reseptörü-A1 ve oxLDL'yi bağlayan lektin benzeri oxLDL reseptör-1 (LOX-1) gibi çöpçü reseptörlerin ekspresyonu sağlanarak bu yapıların makrofaj içine alınmasını sağlar (114). Kolesterol esterlerinin oluşumunda rol alan açıl koenzim A: kolesterol açıl transferaz-1 (ACAT1) ve kolesterol esterlerinin yağ asidi ve kolesterol şeklinde depolanmasına yardımcı olan hidrolazlar ve lipazları, makrofajlar tarafından sentezlenmeye başlar. Serbest kolesterol aynı zamanda çeşitli yolaklarla hücre dışına da taşınır. Bu yukarı ve aşağı düzenleyici enzimler aterosklerozda önemlidir. Hücre içi kolesterol birikimini sağlayan yukarı düzenleyiciler, inflamasyon yoluyla aktive edilmiş endotel hücrelere cevap olarak makrofajlarda oxLDL ve kolesterol esterlerinin birikmesine

ve köpük hücre oluşmasını sağlar (114). Depolama işlemi, köpük hücrenin apoptozuna kadar devam eder. Köpük hücrelerinin intimada birikmesi ile yağlı çizgilenme ve fibröz plak gibi çeşitli aterosklerotik lezyonlar meydana gelir.

2.9. Koroner Arter Hastalığı ile Lipoproteinler Arasındaki İlişki

20. yüzyılın başlangıcında lipidlerin aterosklerotik plak oluşumunda anahtar rol oynadığı fikri ortaya atılmıştır. Bu durum Windaus ve Anitschkow adlı bilim insanlarının kolesterolün ateroskleroz gelişiminde rol aldığı ve aterosklerotik plakların bir bileşeni olduğunu ortaya koyan çalışmalar ile başlatılmıştır (116). Daha ileri araştırmalar ise yüksek kolesterol ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin temel olarak LDL kolesterol ile ilgili olduğu gösterir. Buna karşılık, HDL ile KVH sebebiyle ölüm oranları arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir (117, 118).

Yanıt-tutma hipotezine göre aterogenezin başlangıç kilidi olarak kabul edilen olay, apo B proteini içeren LDL, VLDL ve trigliseritçe zengin lipoproteinlerin, hasar almış endotel bariyerini geçerek arterlerin intima tabakasında birikmesidir (4, 119). LDL ve VLDL'nin aksine, HDL, makrofajlardan kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlayarak antiaterojenik özellik gösterir (120). Ayrıca HDL'de bulunan PON-1, HDL, LDL ve biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkiye sahiptir (121).

Hipertrigliseridemi, kardiyovasküler hastalıkların riskinde artış oluştursa da, özellikle yüksek plazma trigliserit seviyelerine eşlik eden düşük HDL seviyeleri ile bu riskin zayıfladığına dair geleneksel bir teori kabul görür (122). Bununla birlikte serum HDL-K düzeylerinin istenilen seviyede olsa bile yüksek trigliserit düzeyleri KVH için risk oluşturmaya devam eder (123).

Trigliseritler, doğrudan aterojenik olmadığı ancak plazma lipoproteinlerinin tüm sınıflarında bulunan ve proaterojenik bir protein olan apo C-III ile ilişkisi nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların bir biyobelirteci olduğu bilinir. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin çeşitli türleri, LDL'den bağımsız olarak aterogeneze sebep olur (124).

Kardiyovasküler hastalıklarda hiperlipideminin önemi iyi bilinmekle birlikte hipertrigliseridemi de bağımsız bir risk faktörü olarak bilinir ve aterojenik süreçte yer alır (10). Bununla birlikte hemostatik sistemi olumsuz yönde etkileyerek trombogeneze yol açar (125).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi mekanizmasında yer alan paraoksonaz 1 enziminin, farklı lipit profilli bireylerdeki konsantrasyonu, aktivite seviyeleri ve bu seviyelerin serum oxHDL ve oxLDL ile ilişkisinin incelenmesi bu tez çalışmasının ana konusunu oluşturmaktadır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri

Çalışma sırasında kullanılan laboratuvar malzemeleri ve cihazlar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan laboratuvar malzemeleri ve cihazlar

Kullanılan Cihaz ve Laboratuvar Malzemeleri	Üretici Firma
Santrifüj Cihazı	EPPENDORF Centrifuge 5810
Vorteks	IKA Vortex 4 Basic
-80 Derin Dondurucu	THERMO Electron Corporation
Spektrofotometre	SHIMADZU UV-1601
Mikropleyt Okuyucu	Versa max – Molecular Devices
Mikropleyt Yıkayıcı	BioTek Elx50
pH metre	HANNA Instruments
Hassas Analitik Terazî	Mettler Toledo
Saf Su Arıtma Cihazı	PURELAB Classic
Otomatik Pipetler	Thermo Labsystems, SOCOREX
Mikrosantrifüj Tüpleri	ISOLAB
1000 µL Pipet ucu	ISOLAB
200 µL Pipet ucu	ISOLAB
Manyetik Karıştırıcı	IKA – RH basic 2, Termal

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 Firma
Dihidroksümarin	Sigma-Aldrich
Fenil asetat	Sigma-Aldrich
Kalsiyum Klorür	MERK
Trizma Base	Sigma-Aldrich
Metanol	Sigma-Aldrich
Etanol	Sigma-Aldrich

3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler

Çalışmalar esnasında kullanılan kitler ve üretici firmalar Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmada kullanılan ticari kitler

Kullanılan Kitler	Üretici Firma	Lot Numarası
Serum oxLDL ELISA kiti	Elabscience	KL16V8FL8624
Serum oxHDL ELISA kiti	BT LAB	202307019
PON-1 ELISA kiti	BT LAB	202308016
Paraoksonaz aktivite kiti	Rel Assay Diagnostics	EL23102P

3.2. Yöntem

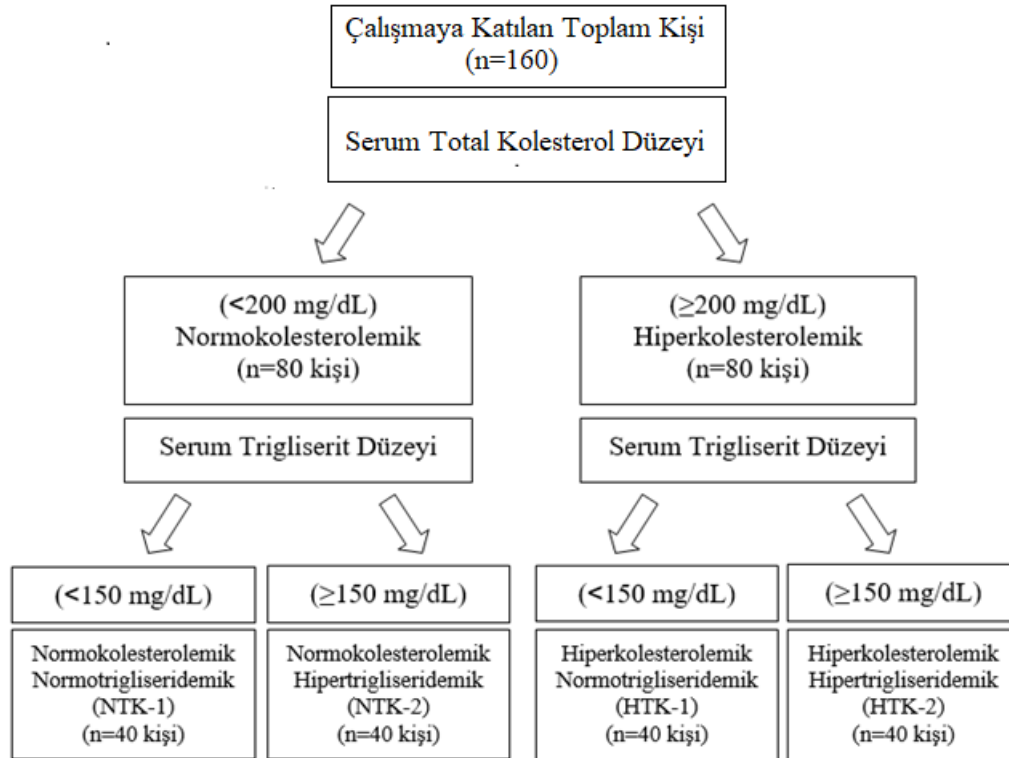
Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Biyokimya ABD ve Kardiyoloji ABD tarafından ortak yürütülmüştür. Çalışmanın yürütülmesi için Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/40 protokol numarası ile onay alındı (Bkz. Etik Kurul Onayı). Çalışma kapsamında TYL-2023-10851 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 paraoksonaz enzim aktivitesi, lipit düzeyleri ve oksidasyon değerlendirileceği için aşağıdaki

sıkı dışlama kriterleri uygulandı. Çalışma kapsamında akut-kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, aktif enfeksiyon, kanser, endokrin ve metabolik bozukluklar, lipid düşürücü ilaç kullanımı, sindirim-emilim bozuklukları, kronik alkol kullanımı ve hamilelik dışlama kriteri olarak esas alındı.

Çalışma grubumuz Şekil 4’de gösterildiği gibi 80 normokolesterolemik, 80 hiperkolesterolemik olmak üzere toplam 160 kişiden oluşturuldu. Bu bireyler daha sonra trigliserit değerlerine göre toplamda 4 gruba (n=40) ayrıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden kan alımı öncesinde boy, kilo, kalça çevresi, bel çevresi ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ölçümleri alınarak kaydedildi. Hastaların bir gecelik (12 saat) açlıklarını takiben sabah 8.30-9.00 arasında ön kollarından serum için 5 mL serum separatörlü jelli biyokimya tüpüne ve plazma için antikoagülan olarak etilen diammin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 30 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm de 10 dakika 4°C santrifüj edildi. Elde edilen serum ve plazma örnekleri 1.5 mL kapaklı tüplerde aligotlanarak ayrıldı ve biyokimyasal ölçümler yapılabilecek kadar -80°C örnekler saklandı.



Şekil 4. Çalışma grubu şeması

3.2.2. Lipit, Glukoz, İnsülin, ALT, AST, Kan Üre Azotu ve Kreatinin Seviyelerinin Ölçümü

Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametreler; total kolesterol, trigliserit, LDL-K, HDL-K, glukoz, insülin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre azotu ve kreatinin Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Ölçüm esnasından laboratuvarında bulunan ve günlük kalite kontrol prosedürleri uygulanan Beckman Coulter marka AU 5800 (Shizuoka, Japonya) model otoanalizör kullanıldı. Total kolesterol ölçümü için enzimatik kolorimetrik test (kolesterol oksidaz-CHO), trigliserit ölçümü için enzimatik kolorimetrik test (lipaz/glisero kinaz), HDL-K ölçümü enzimatik kolorimetrik test, LDL-K ölçümü enzimatik kolorimetrik test, glukoz ölçümü için enzimatik UV test (heksokinaz yöntemi), 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 yöntemi kullanıldı. İnsülin değeri ise kemilüminesans immünassay yöntemi ile Siemens marka Immulite 2000 Xpi model otoanalizörde ölçüldü. 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 ve günlük kalite kontrolleri takiben çalışıldı.

3.2.3. Serum PON-1 Enzim Aktiviteleri Ölçümü

3.2.3.1. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

a) Tris-HCl Çözeltisi (50 mM)

Yaklaşık 900 mL saf suya, molekül ağırlığı 121.14 g/mol olan Tris-Baz'dan 6.73 g eklendi ve manyetik karıştırıcı yardımı ile çözüldü. Çözeltinin pH'sı, HCl yardımı ile 8.00'e ayarlandı. pH'sı 8'e ayarlanan çözeltinin son hacmi saf su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

b) CaCl₂ Çözeltisi (1 mM)

Yaklaşık 90 mL saf suya, molekül ağırlığı 110.99 g/mol olan CaCl₂'den 0.13 g eklendi ve manyetik karıştırıcı yardımı ile çözüldü. Son hacim saf su ile 100 mL'ye tamamlandı.

c) Fenilasetat Çözeltisi (1 mM)

Molekül ağırlığı 7.8 M olan fenilasetattan 128 µL alındı. Son hacim etanol ile 10 mL'ye tamamlandı. Çözelti taze olarak hazırlandı. Ölçüm boyunca buz içerisinde saklandı.

d) Dihidrookumarin Çözeltisi (1 mM)

Molekül ağırlığı 7.81 M olan dihidrookumarinden 128 µL alındı. Son hacim metanol ile 10 mL'ye tamamlandı. Çözelti taze olarak hazırlandı. Ölçüm boyunca buz içerisinde saklandı.

3.2.3.2. Serum PON-1 Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Paraoksonaz aktivite tayini yapılırken Rel Assay Diagnostic Assay Kit (Full Automated Paraoxonase Activity Measurement, Lot: EL23102P) kullanıldı. Yöntem, numunedeki paraoksonun hidrolizlenerek p-nitrofenol ve dietil fosfata dönüşümü esasına dayanır. P-nitrofenolün 412 nm'deki absorbanı, serum PON-1 in paraoksonaz aktivitesi ile doğru orantılıdır. Ticari kitin inter-assay %CV değeri 1.1'dir.

Tablo 4. Serum paraoksonaz enzim aktivite tayini için yapılan pipetlemeler

	Kör (µL)	Numune (µL)
Reaktif 1	300	300
Serum	-	15
Reaktif 2	15	15
dH ₂ O	15	-

Aktivite ölçümleri için Versamax Mikroplate Reader cihazında, 37 °C' de, 412 nm dalga boyunda, 3 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı ve delta absorbanı alınarak “Eşitlik 1” formülüne göre enzim aktiviteleri hesaplandı.

$$\text{Enzim Aktivitesi (U/L)} = \frac{\Delta A}{\text{dakika}} \times \frac{Vt \times 10^6}{\epsilon \times d \times Vs} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

ΔA: Son absorbanı ile ilk absorbanı arası fark (A₂ – A₁)

Vt: Toplam hacim (µL)

ε: Molar absorbtivite sabiti (412 nm için 18.290 M⁻¹ cm⁻¹)

d: Işık yolunun uzunluğu (cm)

Vs: Numune hacmi (µL)

Spesifik paraoksonaz enzim aktivitesi “Eşitlik 2” formülüne göre hesaplandı.

$$\text{Spesifik Paraoksonaz Enzim Aktivitesi (U/ng)} = \frac{\text{PON EA (U/mL)}}{\text{PON 1 (ng/mL)}} \quad (\text{Eşitlik 2})$$

HDL-K başına düşen spesifik paraoksonaz enzim aktivitesi “Eşitlik 3” formülüne göre hesaplandı.

$$\text{Spesifik PON EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]} = \frac{\text{Spesifik PON EA (U/ng)}}{\text{HDL-K (mg/dL)}} \quad (\text{Eşitlik 3})$$

3.2.3.3. Serum PON-1 Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Gan ve ark.’ın kullandığı yöntem ile arilesteraz aktivite tayini yapıldı (126). Arilesteraz enzim aktivitesi, fenilasetatı hidrolize ederek fenol ve asetatın oluşmasını sağlar. Serum PON-1’in arilesteraz enzim aktivitesi ile fenolün 270 nm ’deki absorbansı doğru orantılıdır.

Aktivite ölçümü için kullanılacak olan ve Tris-HCl tamponu, CaCl₂ ve fenilasetat olacak şekilde hazırlanan substrat, çalışmaya başlamadan hemen önce taze olarak hazırlandı. Tablo 5’de kör ve numune miktarları verildi.

Tablo 5. Serum arilesteraz enzim aktivite tayini için yapılan pipetlemeler

	Kör (µL)	Numune (µL)
50 mM pH 8.00 Tris-HCl	900	900
1 mM CaCl ₂	85	85
1 mM fenilasetat	10	10
Serum	-	5
dH ₂ O	5	-

Aktivite ölçümleri için SHIMADZU UV-1601 cihazında, 270 nm dalga boyunda, 25 °C’de, 3 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı. Delta absorbans alınarak “Eşitlik 4” formülüne göre enzim aktiviteleri hesaplandı.

$$\text{Enzim Aktivitesi (U/L)} = \frac{\Delta A}{\text{dakika}} \times \frac{Vt \times 10^6}{\epsilon \times d \times Vs} \quad (\text{Eşitlik 4})$$

ΔA: Son absorbans ile ilk absorbans arası fark (A₂ – A₁)

Vt: Toplam hacim (µL)

ε: Molar absobtivite sabiti (270 nm için 1310 M⁻¹ cm⁻¹)

d: Işık yolunun uzunluğu (cm)

Vs: Numune hacmi (µL)

Spesifik arilesteraz enzim aktivitesi “Eşitlik 5” formülüne göre hesaplandı.

$$\text{Spesifik Arilesteraz Enzim Aktivitesi (U/ng)} = \frac{ARE \text{ EA (U/mL)}}{PON \text{ 1 (ng/mL)}} \quad (\text{Eşitlik 5})$$

HDL-K başına düşen spesifik arilesteraz enzim aktivitesi “Eşitlik 6” formülüne göre hesaplandı.

$$\text{Spesifik ARE EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]} = \frac{\text{Spesifik ARE EA (U/ng)}}{\text{HDL-K (mg/dL)}} \quad (\text{Eşitlik 6})$$

3.2.3.4. Serum PON-1 Laktonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Teiber ve ark.’ ın kullandığı yöntem ile laktonaz aktivite tayini yapıldı (127). Laktonaz enzim aktivitesi, dihidrokumarini hidrolize ederek 3-(o-hidroksifenil) propiyonik aside çevirir. 3-(o-hidroksifenil) propiyonik asidin 270 nm ’deki absorbansı ile laktonaz enzim aktivitesi doğru orantılıdır.

Aktivite ölçümü için kullanılacak olan ve Tris-HCl tamponu, CaCl₂ ve dihidrokumarin olacak şekilde hazırlanan substrat, çalışmaya başlamadan hemen önce taze olarak hazırlandı. Tablo 6’de kör ve numune miktarları verildi.

Tablo 6. Serum laktonaz enzim aktivite tayini için yapılan pipetlemeler

	Kör (µL)	Numune (µL)
50 mM pH 8.00 Tris-HCl	900	900
1 mM CaCl ₂	85	85
1 mM dihidrokumarin	10	10
Serum	-	5
dH ₂ O	5	-

Aktivite ölçümleri için SHIMADZU UV-1601 cihazında, 37 °C’de, 270 nm dalga boyunda, 3 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı. Delta absorbans alınarak “Eşitlik 7” formüle göre numunelerdeki enzim aktivitesi hesaplandı.

$$\text{Enzim Aktivitesi (U/L)} = \frac{\Delta A}{\text{dakika}} \times \frac{Vt \times 10^6}{\epsilon \times d \times Vs} \quad (\text{Eşitlik 7})$$

ΔA : Son absorbans ile ilk absorbans arası fark ($A_2 - A_1$)

Vt : Toplam hacim (μL)

ϵ : Molar absobtivite sabiti (270 nm için $1295 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

d : Işık yolunun uzunluğu (cm)

Vs : Numune hacmi (μL)

Spesifik laktonaz enzim aktivitesi ‘‘Eşitlik 8’’ formülüne göre hesaplandı.

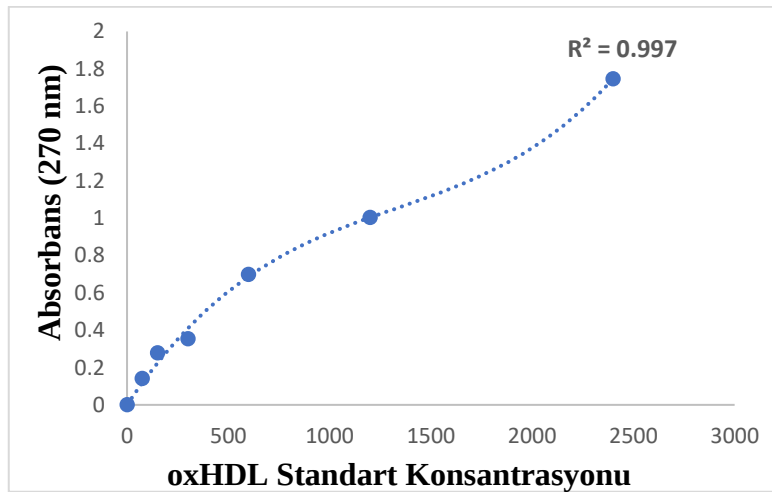
$$\text{Spesifik Laktonaz Enzim Aktivitesi (U/ng)} = \frac{\text{LAC EA (U/mL)}}{\text{PON 1 (ng/mL)}} \quad (\text{Eşitlik 8})$$

HDL-K başına düşen spesifik laktonaz enzim aktivitesi ‘‘Eşitlik 9’’ formülüne göre hesaplandı.

$$\text{Spesifik LAC EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]} = \frac{\text{Spesifik LAC EA (U/ng)}}{\text{HDL-K (mg/dL)}} \quad (\text{Eşitlik 9})$$

3.2.4. Serum oxHDL Konsantrasyon Ölçümü

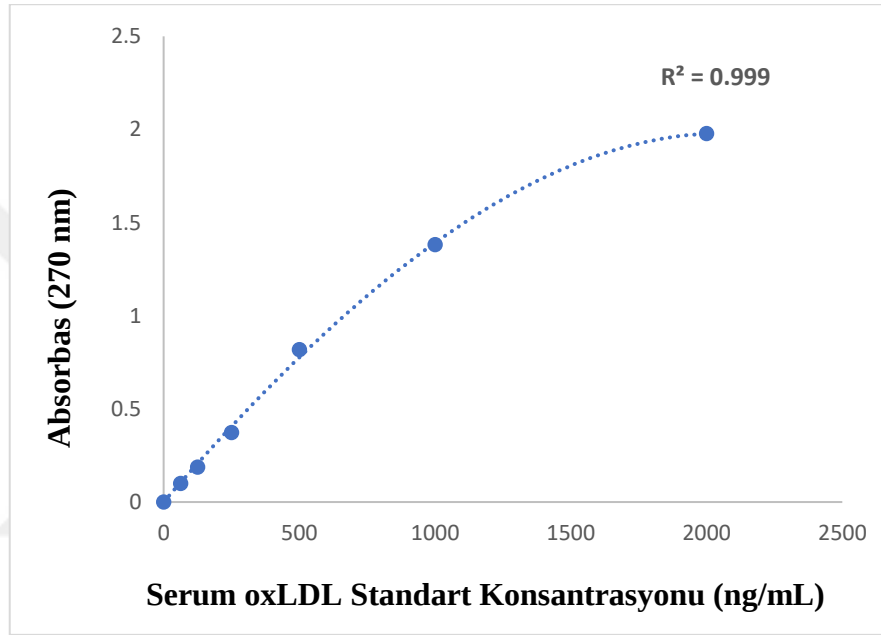
Serum oxHDL konsantrasyonları, Sandviç-ELISA yöntemi (BT LAB, Katalog No: E4091Hu, Lot: 202307019) kullanılarak belirlendi. Serum oxHDL ölçümü orijinal kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Standart grafiği kullanılarak serum serum oxHDL konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi. İnter-assay %CV değeri $<10\%$ ’dur.



Şekil 5. oxHDL standart grafiği

3.2.5. Serum oxLDL Konsantrasyon Ölçümü

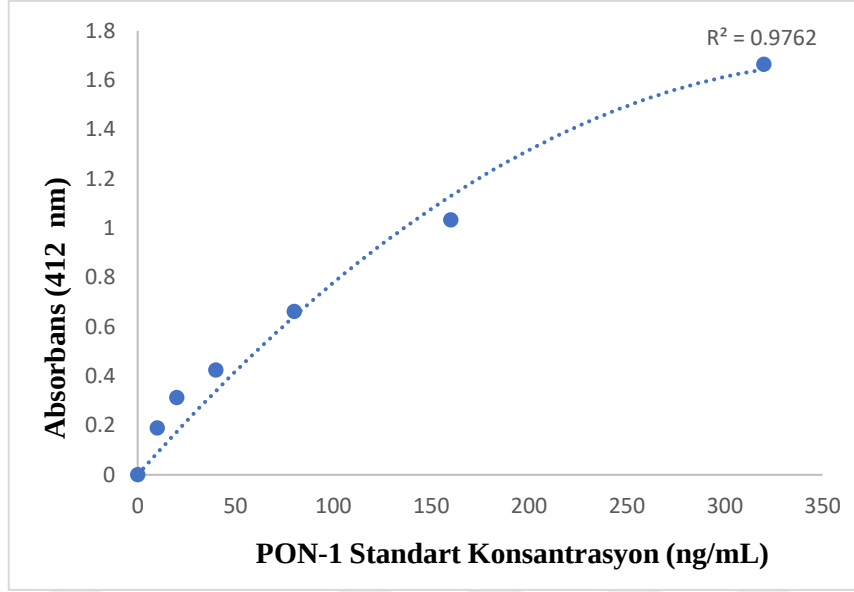
Serum Serum oxLDL konsantrasyonları, Sandviç-ELISA yöntemi (Elabscience, Katalog No: E-EL-H6021, Lot: KL16V8FL8624) kullanılarak belirlendi. Serum oxLDL ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Numuneler için 500 kat seyreltme işlemi uygulandı. Standart grafiği kullanılarak serum Serum oxLDL konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi. İnter- assay %CV değeri <%10' dur.



Şekil 6. Serum oxLDL standart grafiği

3.2.6. Serum Paraoksonaz-1 Konsantrasyon Ölçümü

Serum paraoksonaz1 konsantrasyonları, Sandviç-ELISA yöntemi (BT LAB, Katalog No: E2157Hu, Lot: 202308016) kullanılarak belirlendi. Paraoksonaz1 ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Standart grafiği kullanılarak serum paraoksonaz-1 konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi. İnter-assay %CV değeri <%10'dur.



Şekil 7. PON-1 standart grafiği

3.3. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada kullanılan verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM SPSS 23) programı yardımı ile gerçekleştirildi. “One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi” ile parametrelerin normal dağılıma uyup uymadığı değerlendirildi. İki değişkene sahip normal dağılıma uymayan parametreleri karşılaştırmak için “Mann-Whitney U” testi uygulandı. İki değişkene sahip normal dağılıma uyan parametreleri karşılaştırmak için “Independent Sample T” testi uygulandı. İki den fazla değişkene sahip normal dağılıma uymayan parametreleri karşılaştırmak için “Kruskal 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. İki den fazla değişkene sahip normal dağılıma uyan parametreleri karşılaştırmak için “Tek Yönlü ANOVA” testi, grup içindeki değerlendirmeler ve iki değişkene sahip normal dağılıma uyan parametreleri değerlendirmek için “Tukey veya Tamhane” uygulandı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İkili korelasyon için normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyanlar için Pearson korelasyon testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin sonuç ve analizleri aşağıda gösterilmiştir.

4.1. Çalışma Grubu Kolesterol Değerlerine Göre Antropometrik Ölçümleri, Lipit, Lipoprotein Düzeyleri ve PON-1 Enzim Aktiviteleri

Çalışmaya katılan bireylerin kolesterol değerlerine göre oluşturulan gruplar Tablo 7’de gösterildi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, glukoz değerleri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). Ağırlık, boy, BKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, insülin düzeyleri, HOMA-IR, ALT, AST, BUN ve kreatinin parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grupların HDL-K, serum oxLDL ve serum oxHDL konsantrasyonları ile ARE ve spesifik ARE enzim aktiviteleri arasında anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p > 0.05$). TK, LDL-K, TG, PON-1, PON ve LAC konsantrasyonları ile spesifik PON EA ve spesifik LAC enzim aktiviteleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 7. Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruplara ait parametreler

	Normokolesterolemik (n=80)	Hiperkolesterolemik (n=80)	P
Cinsiyet (K/E)	30/50	44/36	0.040*
Yaş (yıl)	46 [34-51]	49 [42-58]	0.024*
Ağırlık (kg)	80 ± 11.4	77 ± 13.8	0.051
Boy (cm)	169 [163-178]	168 [160-173]	0.204*
BKİ (kg/cm ²)	27.7 [25.6-30.3]	26.8 [24.5-30.2]	0.342*
Bel (cm)	96 [85-101]	93 [86-99]	0.363*
Kalça (cm)	107 [101-110]	104 [100-109]	0.094*
Bel/Kalça	0.9 [0.83-0.92]	0.89 [0.83-0.94]	0.553*
SKB (mmHg)	120 [112-133]	121 [111-130]	0.936*
DKB (mmHg)	80 [74-90]	80 [74-90]	0.784*
Glukoz (mg/dL)	87 [79-94]	91 [84-100]	0.003*
İnsülin (µIU/mL)	6.6 [3.5-11.3]	7.8 [4.5-12.4]	0.456*
HOMA-IR	1.4 [0.7-2.2]	1.7 [1.05-2.9]	0.146*
ALT (U/L)	22 [15-30]	22 [15-31]	0.852*
AST (U/L)	21 [18-25]	21 [18-25]	0.911*

Tablo 7. (Devam)

BUN (mg/dL)	12 [10-15]	13 [11-15]	0.596*
Kreatin (mg/dL)	0.83 [0.68-0.99]	0.79 [0.70-0.91]	0.305*
TK (mg/dL)	175 ± 24	241 ± 26	0.730
LDL-K (mg/dL)	120 ± 23	171 ± 23	0.837
TG (mg/dL)	143 [78-172]	136 [94-195]	0.179*
HDL-K (mg/dL)	46 [42-51]	55 [48-63]	0.0001*
oxLDL (ng/mL)	129 [112-157]	166 [147-198]	0.0001*
oxHDL (ng/L)	412 [265-722]	680 [370-1084]	0.001*
PON-1 (ng/mL)	62 [44-114]	60 [40-120]	0.285*
PON (U/mL)	77 [54-131]	91 [51-165]	0.434*
Spesifik PON EA (U/ng)	1.18 [0.53-2.04]	1.35 [0.72-2.56]	0.195*
Spesifik PON EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.024 [0.010-0.043]	0.025 [0.010-0.045]	0.764*
ARE (U/mL)	40 [35-51]	45 [40-58]	0.001*
Spesifik ARE EA (U/ng)	0.61 [0.34-1.01]	0.75 [0.44-1.26]	0.038*
Spesifik ARE EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.013 [0.013-0.021]	0.013 [0.007-0.023]	0.546*
LAC (U/mL)	19 [14-24]	24 [13-32]	0.054*
Spesifik LAC EA (U/ng)	0.26 [0.16-0.47]	0.36 [0.18-0.64]	0.067*
Spesifik LAC EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.005 [0.003-0.010]	0.006 [0.003-0.012]	0.695*

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

p; "Independent Sample T" testine göre ve sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verildi.

4.2. Çalışma Grubu Trigliserit Değerlerine Göre Antropometrik Ölçümleri, Lipit, Lipoprotein Düzeyleri ve PON-1 Enzim Aktiviteleri

Çalışmaya grubunun trigliserit değerlerine göre oluşturulan gruplar Tablo 8’de gösterildi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, SKB, DKB ölçümleri arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Aynı çalışma grubunun insülin, HOMO-IR, ALT, AST ve kreatinin konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Boy, BKİ, glukoz ve BUN parametreleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grupların TG, serum oxLDL, serum oxHDL konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış görülürken, HDL-K konsantrasyonunda anlamlı bir azalma görüldü ($p< 0.05$). TK, LDL-K, PON-1, PON, spesifik PON EA, ARE, spesifik ARE EA, LAC ve spesifik LAC EA parametreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 8. Normotrigliseridemik ve hipertrigliseridemik gruplara ait parametreler

	Normotrigliseridemik (n=80)	Hipertrigliseridemik (n=80)	P
Cinsiyet (K/E)	47/33	26/54	0.001*
Yaş (yıl)	44 [35-51]	48 [42-53]	0.031*
Ağırlık (kg)	74 ± 13.4	83 ± 10.2	0.0001
Boy (cm)	166 [160-172]	170 [163-176]	0.101*
BKİ (kg/cm²)	26 ± 4.9	28.9 ± 3.4	0.132
Bel (cm)	88 ± 11.8	97 ± 9.3	0.0001
Kalça (cm)	104 [95-110]	107 [102-111]	0.002*
Bel/Kalça	0.84 [0.80-0.91]	0.91 [0.87-0.94]	0.0001*
SKB (mmHg)	120 [110-130]	125 [120-136]	0.007*
DKB (mmHg)	80 [70-90]	80 [80-90]	0.034*
Glukoz (mg/dL)	89 [84-98]	89 [80-96]	0.548*
İnsülin (µIU/mL)	5.8 [2.8-10.07]	8.9 [5.8-13.8]	0.0001*
HOMO-IR	1.35 [0.65-2.17]	1.9 [1.2-3.09]	0.001*
ALT (U/L)	20 [13-25]	27 [19-36]	0.0001*
AST (U/L)	20 [17-23]	23 [19-27]	0.001*

Tablo 8. (Devam)

BUN (mg/dL)	13 [10-15]	12.5 [11-15]	0.963*
Kreatin (mg/dL)	0.75 [0.67-0.93]	0.85 [0.72-0.99]	0.024*
TK (mg/dL)	196 ± 41	220 ± 39	0.921
LDL-K (mg/dL)	136 ± 32.9	156 ± 33	0.829
TG (mg/dL)	85 [66-106]	180 [157-232]	0.0001*
HDL-K (mg/dL)	52 [46-63]	47 [43-54]	0.001*
oxLDL (ng/mL)	142 ± 30	170 ± 44	0.0001
oxHDL (ng/L)	404 [309-787]	637 [354-1112]	0.007*
PON-1 (ng/mL)	62 [46-138]	58 [40-93]	0.145*
PON (U/mL)	79 [49-134]	83 [53-162]	0.529*
Spesifik PON EA (U/ng)	1.06 [0.53-1.95]	1.28 [0.71-2.75]	0.079*
Spesifik PON EA / HDL-K	0.020 [0.009-0.039]	0.029 [0.014-0.059]	0.019*
[(U/ng)/ (mg/dL)]			
ARE (U/mL)	42 [36-53]	42 [37-55]	0.696*
Spesifik ARE EA (U/ng)	0.65 [0.33-1.07]	0.69 [0.48-1.19]	0.113*
Spesifik ARE EA / HDL-K	0.011 [0.006-0.020]	0.014 [0.009-0.023]	0.017*
[(U/ng)/ (mg/dL)]			
LAC (U/mL)	20 [14-28]	20 [13-30]	0.912*
Spesifik LAC EA (U/ng)	0.27 [0.17-0.45]	0.32 [0.17-0.58]	0.235*
Spesifik LAC EA / HDL-K	0.005 [0.003-0.009]	0.006 [0.003-0.013]	0.046*
[(U/ng)/ (mg/dL)]			

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

p; "Independent Sample T" testine göre ve sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verildi.

4.3. Normokolesterolemik ve Hiperkolesterolemik Çalışma Grubunun Trigliserit Değerlerine Göre Antropometrik Ölçümleri, Lipit, Lipoprotein Düzeyleri ve PON-1 Enzim Aktiviteleri

Çalışmaya gruplarının antropometrik ve biyokimyasal bulguları Tablo 9’da verildi. Bireylerin boy, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, BUN ve kreatin parametreleri arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Grupların cinsiyet oranları arasında anlamlı bir fark olduğu ($p>0.05$), bu farkın sırasıyla NTK-1 ile NTK-2, NTK-2 ile HTK-1 ve HTK-1 ile HTK-2 arasında olduğu görüldü. Gruplar arasında yaş düzeyinin anlamlı bir artış gösterdiği, bu artışın ise NTK-1 ile HTK-1 ve NTK-1 ile HTK-2 arasında olduğu görüldü ($p>0.05$). Gruplar arasında ağırlık ve BKİ değerleri arasında anlamlı bir artış olduğu bulundu ($p>0.05$). Bu artışın ise NTK-1 ile NTK-2, NTK-2 ile HTK-1 ve HTK-1 ile HTK-2 grupları arasında olduğu görüldü ($p<0.05$). Grupların bel çevresi ve bel-kalça oranı parametreleri arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Bu artış NTK-1 ile NTK-2, NTK-1 ile HTK-2, NTK-2 ile HTK-1, HTK-1 ile HTK-2 grupları arasında olduğu bulundu ($p<0.05$). Grupların glukoz konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Bu artışın NTK-1 ile HTK-1 ve NTK-2 ile HTK-1 arasında olduğu görüldü ($p<0.05$). Grupların insülin konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Bu artışın NTK-1 ile NTK-2, NTK-1 ile HTK-2, NTK-2 ile HTK-1, HTK-1 ile HTK-2 arasında olduğu görüldü ($p<0.05$). Grupların HOMO-IR değerleri arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Bu artışın NTK-1 ile NTK-2, NTK-1 ile HTK-2, HTK-1 ile HTK-2 arasında olduğu bulundu ($p<0.05$). Grupların ALT ve AST konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu artışın NTK-1 ile HTK-2, NTK-2 ile HTK-1, HTK-1 ile HTK-2 arasında olduğu bulundu ($p<0.05$). Ayrıca ALT konsantrasyonunun NTK-1 ile NTK-2 grupları arasında anlamlı bir artış olduğu bulundu ($p<0.05$).

Çalışma gruplarının lipit ve lipoprotein düzeyleri ile PON-1 enzim aktivite düzeyleri Tablo 10’da verildi. Grupların TK ve LDL-K konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu artışın bütün gruplar arasında olduğunu bulundu ($p=0.0001$). Grupların TG konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu artışın NTK-1 ile NTK-2, NTK-1 ile HTK-1, NTK-1 ile HTK-2, NTK-2 ile HTK-1, HTK-1 ile HTK-2 arasında olduğu görüldü ($p<0.05$). Grupların HDL-K konsantrasyonları arasında anlamlı azalma bir görüldü. Bu azalmanın NTK-1 ile NTK-2, NTK-1 ile HTK-1, NTK-2 ile HTK-1, NTK-2 ile HTK-2, HTK-1 ile HTK-2 arasında olduğu görüldü ($p<0.05$). Grupların

serum oxLDL konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış görüldü. Bu artışın NTK-1 ile NTK-2, NTK-1 ile HTK-1, NTK-1 ile HTK-2, NTK-2 ile HTK-2, HTK-1 ile HTK-2 arasında olduğu bulundu ($p<0.05$). Grupların serum oxHDL konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış görüldü. Bu artışın NTK1 grubu ile diğer gruplar arasında olduğu bulundu ($p<0.05$). Grupların ARE EA düzeyleri arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Bu artışın NTK-1 ile HTK-1, NTK-1 ile HTK-2, NTK-2 ile HTK-1, NTK-2 ile HTK-2 arasında olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tablo 9. Total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarına göre oluşturulan çalışma grubunun antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal bulguları

	Normokolesterolemik (TK < 200) (n=80)		Hiperkolesterolemik (TK ≥ 200) (n=80)		p
	NTK-1	NTK-2	HTK-1	HTK-2	
	(TG < 150)	(TG ≥ 150)	(TG < 150)	(TG ≥ 150)	
	(n=40)	(n=40)	(n=40)	(n=40)	
Cinsiyet (K/E)	20/20	10/30 ^a	27/13 ^b	16/24 ^c	0.002*
Yaş (yıl)	43 [32-50]	45 [40-52]	48 [40-52] ^a	49 [43-56] ^a	0.018*
Ağırlık (kg)	76 ± 13.2	84 ± 7,8 ^a	72 ± 13.4 ^b	82 ± 12.2 ^c	0.0001
Boy (cm)	169 ± 0.08	169 ± 0.09	165 ± 0.08	169 ± 0.09	0.157
BKİ (kg/cm²)	26.6 ± 3.7	29.1 ± 3.4 ^a	25.4 ± 5.8 ^b	28.7 ± 3.4 ^c	0.0001
Bel (cm)	88 ± 11.5	98 ± 8.3 ^a	88 ± 12.2 ^b	96 ± 10.2 ^{a, c}	0.0001
Kalça (cm)	105 [95-110]	108 [103-114] ^a	102 [96-108] ^b	106 [101-110]	0.005*
Bel/Kalça	0.83 [0.81-0.90]	0.9 [0.89-0.93] ^a	0.86 [0.78-0.91] ^b	0.92 [0.86-0.95] ^{a, c}	0.0001*
SKB (mmHg)	120 ± 17.3	125 ± 13.2	120 ± 13.7	127 ± 14.2	0.055
DKB (mmHg)	80 [71-89]	80 [70-90]	80 [70-90]	80 [80-90]	0.197*
Glukoz (mg/dL)	87 [81-94]	87 [78-94]	92 [84-102] ^{a, b}	91 [85-97]	0.027*
İnsülin (µIU/mL)	5.3 [3.1-10.2]	7.8 [4.6-14.7] ^a	6.3 [2.7-8.9] ^b	10.1 [6.4-13.8] ^{a, c}	0.002*

Tablo 9. (Devam)

HOMA-IR	1.2 [0.64-2.1]	1.6 [1-2.9] ^a	1.4 [0.6-2.7]	2.4 [1.4-3.1] ^{a, c}	0.003 [*]
ALT (U/L)	18 [12-26]	27 [19-36] ^a	22 [14-25] ^b	28 [16-34] ^{a, c}	0,0001 [*]
AST (U/L)	20 [18-23]	22 [19-27]	19 [17-22] ^b	24 [20-27] ^{a, c}	0,010 [*]
BUN (mg/dL)	13 [10-17]	12 [11-15]	13 [11-15]	13 [11-16]	0,962 [*]
Kreatin (mg/dL)	0.80 [0.65-0.96]	0.89 [0.71-1]	0.74 [0.7-0.9]	0.82 [0.72-0.93]	0,104 [*]

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

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

p; ‘One-Way Anova’ testine göre sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verildi.

İkili grup karşılaştırmaları ‘Tukey veya Tamhane’ne göre yapıldı.

a; NTK-1’e göre anlamlı farklı, b; NTK-2’ye göre anlamlı farklı, c; HTK-1’e göre anlamlı farklıdır (p<0.05).

Tablo 10. Total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarına göre oluşturulan çalışma grubunun lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri

	Normokolesterolemik		Hiperkolesterolemik		
	(TK < 200)		(TK ≥ 200)		
	(n=80)		(n=80)		
	NTK-1	NTK-2	HTK-1	HTK-2	P
	(TG < 150)	(TG ≥ 150)	(TG < 150)	(TG ≥ 150)	
	(n=40)	(n=40)	(n=40)	(n=40)	
TK (mg/dL)	162 ± 25	188 ± 15 ^a	229 ± 22 ^{a, b}	253 ± 25 ^{a, b, c}	0.0001
LDL-K (mg/dL)	111 ± 22.5	130 ± 18.2 ^a	161 ± 19.3 ^{a, b}	181 ± 22.8 ^{a, b, c}	0.0001
TG (mg/dL)	79 [55-97]	172 [156-210] ^a	94 [73-116] ^{a, b}	194 [158-247] ^{a, c}	0.0001 [*]
HDL-K (mg/dL)	50 ± 8.7	44 ± 6.9 ^a	60 ± 11.5 ^{a, b}	53 ± 8.5 ^{b, c}	0.0001
oxLDL (ng/mL)	124 ± 23.2	151 ± 40.4 ^a	160 ± 24.5 ^a	189 ± 38 ^{a, b, c}	0.0001
oxHDL (ng/L)	328 [198-570]	535 [306-1058] ^a	495 [353-960] ^a	710 [481-1193] ^a	0.0001 [*]
PON-1 (ng/mL)	65 [49-153]	59 [41-89]	61 [40-138]	54 [36-103]	0.317 [*]

Tablo 10. (Devam)

PON (U/mL)	69 [46-116]	84 [56-156]	98 [51-148]	77 [50-200]	0.584*
Spesifik PON EA (U/ng)	0.90 [0.42-1.93]	1.3 [0.75-2.8]	1.3 [0.8-2]	1.36 [0.65-2.75]	0.134*
Spesifik PON EA / HDL-K [(U/ng)/(mg/dL)]	0.02 [0.008-0.039]	0.02 [0.016-0.060]	0.021 [0.011-0.039]	0.027 [0.012-0.059]	0.096*
ARE (U/mL)	39 [33-50]	41 [35-52]	45 [40-58] ^{a, b}	44 [39-60] ^{a, b}	0.006*
Spesifik ARE EA / HDL-K [(U/ng)/(mg/dL)]	0.011 [0.004-0.017]	0.014 [0.010-0.023]	0.011 [0.006-0.020]	0.014 [0.009-0.024]	0.096*
LAC (U/mL)	19 [14-24]	19 [13-25]	25 [13-32]	22 [13-32]	0.289*
Spesifik LAC EA (U/ng)	0.23 [0.11-0.43]	0.27 [0.18-0.49]	0.33 [0.19-0.61]	0.38 [0.17-0.71]	0.179*
Spesifik LAC EA / HDL-K [(U/ng)/(mg/dL)]	0.005 [0.002-0.008]	0.006 [0.004-0.012]	0.004 [0.003-0.010]	0.007 [0.003-0.014]	0.245*

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

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

p; ‘One-Way Anova’ testine göre sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verildi.

İkili grup karşılaştırmaları ‘Tukey veya Tamhane’ne göre yapıldı.

a; NTK-1’e göre anlamlı farklı, b; NTK-2’ye göre anlamlı farklı, c; HTK-1’e göre anlamlı farklıdır (p<0.05).

4.4. Çalışmaya Katılan Bireylere Ait Korelasyon Bulguları

Çalışmaya katılan bireylerin (n=160) lipit, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktivitelerinin serum oxLDL konsantrasyonları ile olan korelasyon bulguları Tablo 11’de verildi. Total kolesterol, trigliserit ve LDL-K parametrelerinin serum oxLDL konsantrasyonları ile arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla r=0.523, p=0.0001; r=0.354, p=0.0001; r=0.399, p=0.0001). Serum oxHDL ile serum oxLDL konsantrasyonları arasında da benzer şekilde korelasyon olduğu gözlemlendi (r=0.235, p=0.003). Diğer parametreler ile serum oxLDL arasında bir korelasyon görülmedi (p<0.05).

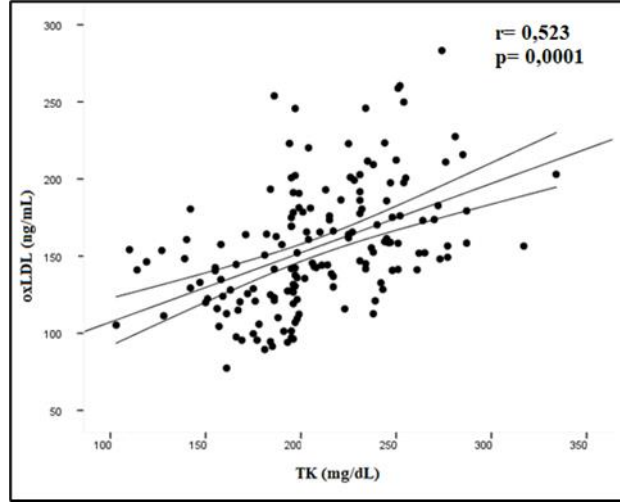
Tablo 11. Total çalışma grubunun serum oxLDL konsantrasyonları ile lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxLDL (ng/mL)	
Lipit, lipoprotein düzeyleri ve biyokimyasal parametreleri	r	p
TK (mg/dL)	0.523	0.0001
TG (mg/dL)	0.354	0.0001
LDL-K (mg/dL)	0.399	0.0001*
HDL-K (mg/dL)	0.122	0.125*
oxHDL (ng/L)	0.235	0.003*
PON 1 (ng/mL)	-0.134	0.090*
Spesifik PON EA (U/ng)	0.133	0.093*
Spesifik PON EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.104	0.189*
Spesifik ARE EA (U/ng)	0.153	0.054
Spesifik ARE EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.116	0.143
Spesifik LAC EA (U/ng)	0.151	0.057*
Spesifik LAC EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.116	0.144*

p* = Spearman korelasyonu

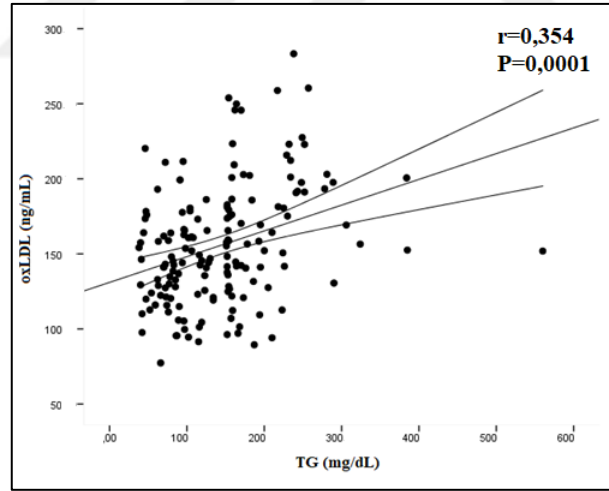
p = Pearson korelasyonu (p<0.05).

Çalışma grubunun serum oxLDL ile TK konsantrasyonları arasındaki korelasyon grafiği aşağıda verildi (Şekil 8). Serum oxLDL ile TK konsantrasyonları arasında pozitif ilişki bulundu.



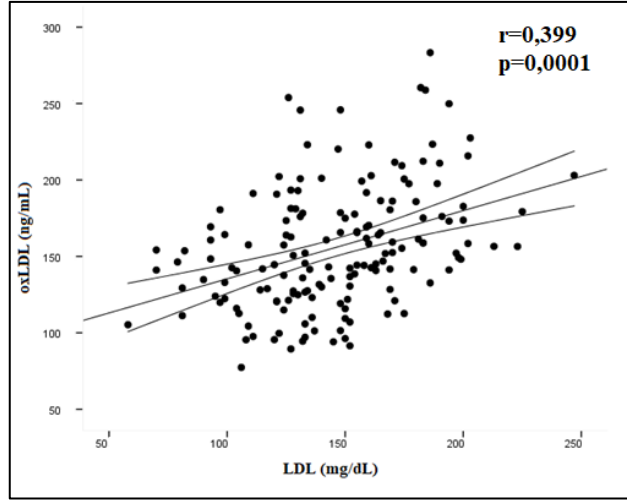
Şekil 8. serum oxLDL- TK korelasyon grafiği

Çalışmaya katılan bireylerin serum oxLDL ile TG konsantrasyonları arasındaki korelasyon grafiği aşağıda verildi (Şekil 9). Serum oxLDL ile TG konsantrasyonları arasında pozitif ilişki bulundu.



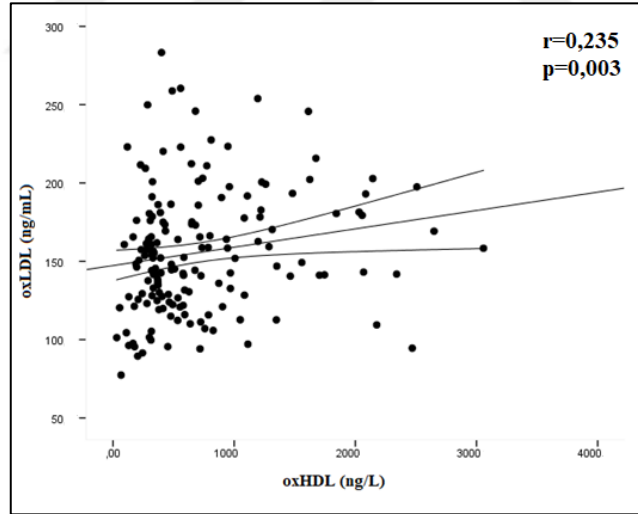
Şekil 9. serum oxLDL- TG korelasyon grafiği

Çalışmaya katılan bireylerin serum oxLDL ile LDL-K konsantrasyonları arasındaki korelasyon grafiği aşağıda verildi (Şekil 10). Serum oxLDL ile LDL-K konsantrasyonları arasında pozitif ilişki bulundu.



Şekil 10. serum oxLDL- LDL-K korelasyon grafiği

Çalışmaya katılan bireylerin serum oxLDL ile serum oxHDL konsantrasyonları arasındaki korelasyon grafiği aşağıda verildi (Şekil 11). Serum oxLDL ile serum oxHDL konsantrasyonları arasında pozitif ilişki bulundu.



Şekil 11. oxLDL- oxHDL korelasyon grafiği

Çalışma grubunun (n=160) lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktivitelerinin serum oxHDL konsantrasyonu ile olan korelasyon bulguları Tablo 12’de verildi. TK, TG, LDL-K ve PON-1 parametrelerinin serum oxHDL konsantrasyonları ile arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.390$ $p=0.0001$; $r=0.221$, $p=0.005$; $r=0.332$, $p=0.0001$; $r=0.156$, $p=0.049$). Serum oxHDL ile serum oxLDL konsantrasyonları arasında

da korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=0.235$, $p=0.003$). Diğer parametreler ile serum oxLDL konsantrasyonları arasında bir korelasyon görülmedi ($p<0.05$).

Tablo 12. Total çalışma grubunda serum oxHDL konsantrasyonlarının lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxHDL (ng/L)	
Lipit, lipoprotein düzeyleri ve biyokimyasal parametreleri	r	p
TK (mg/dL)	0.390	0.0001*
TG (mg/dL)	0.221	0.005*
LDL-K (mg/dL)	0.332	0.0001*
HDL-K (mg/dL)	0.131	0.098*
oxLDL (ng/mL)	0.235	0.003*
PON 1 (ng/mL)	0.156	0.049*
Spesifik PON EA (U/ng)	-0.147	0.064*
Spesifik PON EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.149	0.060*
Spesifik ARE EA (U/ng)	-0.104	0.191*
Spesifik ARE EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.102	0.197*
Spesifik LAC EA (U/ng)	-0.088	0.269*
Spesifik LAC EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.109	0.171*

p* = Spearman korelasyonu

p= Pearson korelasyonu ($p<0.05$).

Hiperkolesterolemik bireylerin ($n=80$) lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktivitelerinin serum oxLDL konsantrasyonları ile olan korelasyon bulguları Tablo 13’de verildi. Serum oxLDL ile TG konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon görüldü ($p=0.002$). Diğer parametreler ile serum oxLDL arasında korelasyon görülmedi ($p<0.05$).

Tablo 13. Hiperkolesterolemik grubun serum oxLDL konsantrasyonları ile lipit, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxLDL (ng/mL)	
Lipit, lipoprotein düzeyleri ve biyokimyasal parametreleri	r	p
TK (mg/dL)	0.200	0.075*
TG (mg/dL)	0.346	0.002*
LDL-K (mg/dL)	0.177	0.116*
HDL-K (mg/dL)	-0.108	0.341*
oxHDL (ng/L)	-0.003	0.976*
PON 1 (ng/mL)	-0.052	0.649*
Spesifik PON EA (U/ng)	0.064	0.574*
Spesifik PON EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.077	0.498*
Spesifik ARE EA (U/ng)	0.016	0.889*
Spesifik ARE EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.047	0.677*
Spesifik LAC EA (U/ng)	0.021	0.851*
Spesifik LAC EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.038	0.739*

p* = Spearman korelasyonu

p= Pearson korelasyonu (p<0.05).

Hiperkolesterolemik bireylerin (n=80) lipit, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktivitelerinin serum oxHDL konsantrasyonları ile olan korelasyon bulguları Tablo 14’de verildi. Serum oxHDL ile TK konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi (r=0.279, p=0.012). PON-1 ile serum oxHDL konsantrasyonları arasında pozitif, spesifik paraoksonaz enzim aktivitesi, spesifik arilesteraz enzim aktivitesi ve spesifik laktonaz enzim aktiviteleri ile serum oxHDL konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon görüldü (sırasıyla r=0.655, p=0.0001; r=-0.460, p=0.0001; r=-0.616, p=0.0001; r=-0.538, p=0.0001).

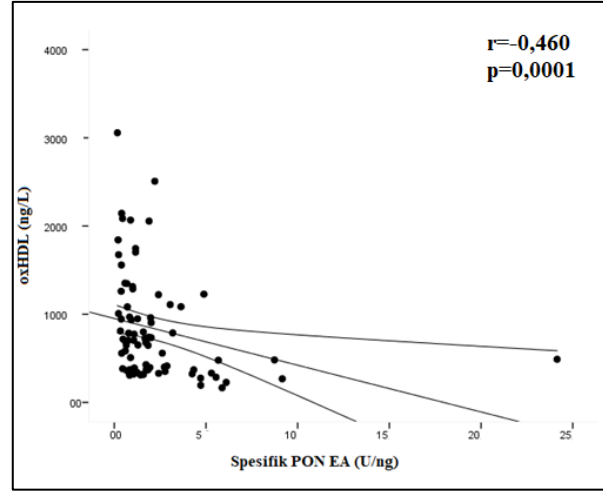
Tablo 14. Hiperkolesterolemik grubun serum oxHDL konsantrasyonlarının lipit, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxHDL (ng/L)	
Lipit, lipoprotein düzeyleri ve biyokimyasal parametreleri	r	p
TK (mg/dL)	0.279	0.012*
TG (mg/dL)	0.100	0.379*
LDL-K (mg/dL)	0.149	0.187*
HDL-K (mg/dL)	0.043	0.705*
oxLDL (ng/mL)	-0.003	0.976*
PON 1 (ng/mL)	0.655	0.0001*
Spesifik PON EA (U/ng)	-0.460	0.0001*
Spesifik PON EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.463	0.0001*
Spesifik ARE EA (U/ng)	-0.616	0.0001*
Spesifik ARE EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.568	0.0001*
Spesifik LAC EA (U/ng)	-0.538	0.0001*
Spesifik LAC EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.515	0.0001*

p* = Spearman korelasyonu

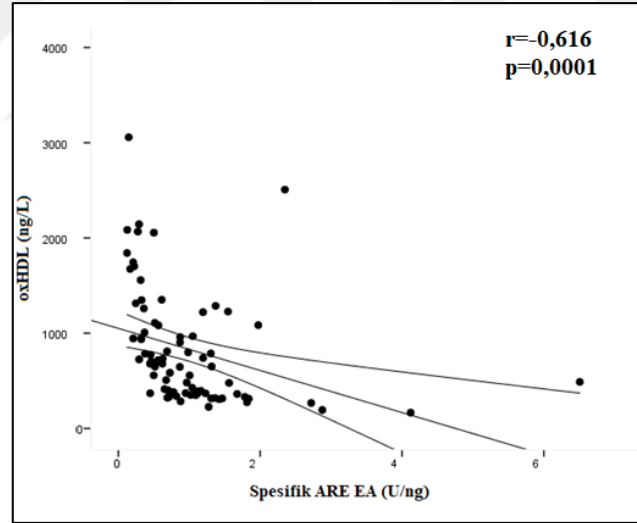
p= Pearson korelasyonu (p<0.05).

Hiperkolesterolemik çalışma grubunun serum oxHDL konsantrasyonları ile spesifik PON EA arasındaki korelasyon grafiği aşağıda verildi (Şekil 12).



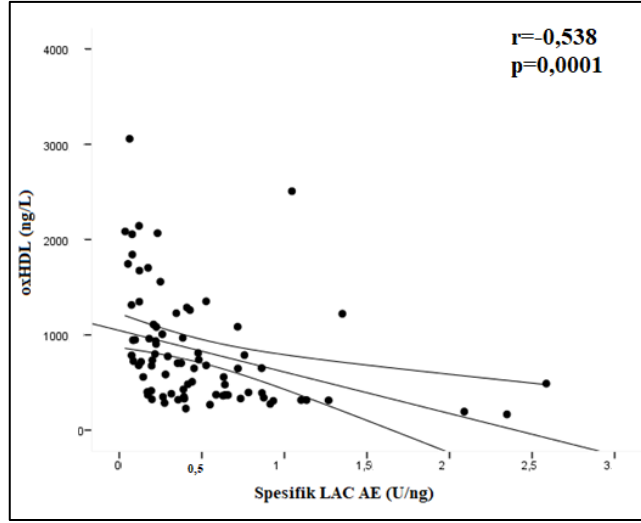
Şekil 12. oxHDL- Spesifik PON EA korelasyon grafiği

Çalışmaya katılan bireylerin serum oxHDL ile spesifik ARE EA korelasyon grafiği aşağıda verildi (Şekil 13).



Şekil 13. oxHDL- Spesifik ARE EA korelasyon grafiği

Çalışmaya katılan bireylerin serum oxHDL konsantrasyonları ile spesifik LAC EA arasındaki korelasyon grafiği aşağıda verildi (Şekil 14).



Şekil 14. oxHDL- Spesifik LAC EA korelasyon grafiği

Hipertrigliseridemik çalışma grubunun (n=80) lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktivitelerinin serum oxLDL konsantrasyonları ile olan korelasyon bulguları Tablo 15’de verildi. Serum oxLDL konsantrasyonları ile TK, TG ve LDL-K konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla $r=0.412$, $p=0.0001$; $r=0.283$, $p=0.011$; $r=0.283$, $p=0.011$). Diğer parametreler arasında korelasyon gözlenmedi ($p<0.05$).

Tablo 15. Hipertrigliseridemik grubun serum oxLDL konsantrasyonlarının lipid, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxLDL (ng/L)	
Lipit, lipoprotein düzeyleri ve biyokimyasal parametreleri	r	p
TK (mg/dL)	0.412	0.0001
TG (mg/dL)	0.283	0.011*
LDL-K (mg/dL)	0.283	0.011
HDL-K (mg/dL)	0.114	0.315*
oxHDL (ng/L)	0.130	0.249*
PON 1 (ng/mL)	-0.102	0.366*
Spesifik PON EA (U/ng)	0.098	0.387*

Tablo 15. (Devam)

Spesifik PON EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.084	0.458*
Spesifik ARE EA (U/ng)	0.157	0.165*
Spesifik ARE EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.134	0.236*
Spesifik LAC EA (U/ng)	0.119	0.293*
Spesifik LAC EA / HDL-K [(U/ng)/ (mg/dL)]	0.101	0.374*

p*= Spearman korelasyonu

p= Pearson korelasyonu (p<0.05).

Hipertrigliseridemik çalışma grubunun (n=80) lipit, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktivitelerinin serum oxHDL konsantrasyonları ile olan korelasyon bulguları Tablo 16'de verildi. Serum oxHDL ile TK konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon görüldü (r=0.293, p=0.008).

Tablo 16. Hipertrigliseridemik grubun serum oxHDL konsantrasyonlarının lipit, lipoprotein düzeyleri ve PON-1 enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxHDL (ng/L)	
Lipit, lipoprotein ve biyokimyasal parametreleri	r	p
TK (mg/dL)	0.293	0.008*
TG (mg/dL)	0.206	0.067*
LDL-K (mg/dL)	0.205	0.068*
HDL-K (mg/dL)	0.203	0.071*
oxLDL (ng/L)	0.130	0.249*
PON 1 (ng/mL)	0.134	0.235*
Spesifik PON EA (U/ng)	-0.173	0.124*
Spesifik PON EA / HDL [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.187	0.096*
Spesifik ARE EA (U/ng)	-0.097	0.394*

Tablo 16 (Devam)

Spesifik ARE EA / HDL [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.115	0.308*
Spesifik LAC EA (U/ng)	-0.109	0.334*
Spesifik LAC EA / HDL [(U/ng)/ (mg/dL)]	-0.114	0.313*

p* = Spearman korelasyonu

p = Pearson korelasyonu (p<0.05).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dislipidemi, total kolesterol, LDL-K veya trigliserit konsantrasyonunun yüksek olması ile birlikte HDL-K konsantrasyonlarının düşük seviyeleri veya bu parametrelerin çeşitli kombinasyonu olarak tanımlanır (128). HDL-K, antiaterojenik aktivitelerinin yanı sıra önemli derecede antioksidan fonksiyona sahip olduğu ortaya konulmuştur. Birincil ve ikincil peroksidasyon ürünlerin birikimini engelleyerek LDL-K'nın korunmasını sağlar (130). HDL-K'nın bu koruyucu rolünün temel olarak PON-1 enzimine bağlı olduğu düşünülür ve HDL metabolizmasında ve aterosklerozun önlenmesinde görev aldığı bilinir (131, 132).

Yaptığımız çalışmada normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik çalışma gruplarının antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında total kolesterol seviyelerinin, yaş artışı ile birlikte arttığı görüldü ($p<0.05$). Aynı gruplar arasında ağırlık, boy, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, SKB ve DKB arasında anlamlı bir artış ya da azalış görülmedi ($p<0.05$). Total kolesterol konsantrasyonlarının artışı ile beraber glukoz seviyelerinde bir artış görüldü ($p<0.05$). Normotrigliseridemik ve hipertrigliseridemik gruplar karşılaştırıldığında, yaş, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, SKB ve DKB parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Grupların biyokimyasal parametrelerine bakıldığında insülin, HOMO-IR, ALT ve AST seviyeleri arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Dörtlü grup karşılaştırmalarında cinsiyet, yaş, ağırlık, BKİ, bel, kalça ve bel/kalça oranı seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p<0.05$). Grupların glukoz, insülin, HOMA-IR, ALT ve AST seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Genel olarak grupların antropometrik ölçümlerindeki ve biyokimyasal parametrelerindeki bu artış ve azalışlar yaş ve cinsiyet dağılımının dengeli olmamasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda total kolesterol konsantrasyonlarının artışı ile birlikte HDL-K konsantrasyonlarında artış görülürken (Tablo 7), daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde trigliserit konsantrasyonlarının artması ile HDL-K konsantrasyonlarında azaldığı (Tablo 8) görüldü. Hiperkolesterolemik grupta, normokolesterolemik gruba göre anlamlı bir HDL-K konsantrasyon artışı görüldü ($p<0.05$). Bu durum, total kolesterol konsantrasyonlarının artması ile görülebileceği düşünüldü. Hipertrigliseridemik grupta normotrigliseridemik gruba göre HDL-K konsantrasyonlarında gruplar arasında anlamlı bir azalış olduğu görüldü ($p<0.05$). Echegoyen ve ark.'nın diyabetli hastalar üstünde yaptığı

kohort çalışmasında trigliserit konsantrasyonlarının artması ile HDL-K konsantrasyonlarının azaldığı ortaya konuldu (135). Benzer şekilde Bai ve ark.'ları, hipertrigliseridemik bireylerde yaptığı çalışmada trigliserit seviyelerinin artması ile HDL-K konsantrasyonlarında azalma olduğunu gösterdi (136). Dörtlü çalışma grubu karşılaştırıldığında ise HDL-K konsantrasyonlarında gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Trigliserit konsantrasyonlarındaki bu artış, HDL-K konsantrasyonlarını, total kolesterol konsantrasyonlarındaki artıştan daha fazla etkilediği ortaya konuldu.

Çalışma sonunda yüksek total kolesterol konsantrasyonlarının, yüksek trigliserit konsantrasyonlarından daha fazla LDL-K ve HDL-K oksitlediği ortaya konuldu. Her iki parametreninde yüksek olduğu grupta, oxLDL ve oxHDL konsantrasyonlarının en yüksek seviyede olduğu görüldü. Hiperkolesterolemik çalışma grubunun total kolesterol konsantrasyonlarının artması ile birlikte serum oxLDL konsantrasyonlarında gruplar arasında bir artış görüldü ($p<0.05$). Lorenzo ve ark.'nın koroner arter hastaları üzerinde yaptığı çalışmada benzer şekilde total kolesterol seviyelerinin artışı ile birlikte serum oxLDL konsantrasyonlarının artış gösterdiği görüldü (133). Hiperkolesterolemik çalışma gruplarında serum oxLDL konsantrasyonlarındaki artışa benzer şekilde serum oxHDL konsantrasyonlarında artış görüldü ($p<0.05$). Hipertrigliseridemik çalışma gruplarında ise trigliserit konsantrasyonlarının artması ile birlikte, serum oxLDL ve serum oxHDL konsantrasyonlarında bir artış görüldü ($p<0.05$). Hurtado-Roca ve ark.'larının metabolik sendromlu bireyler üstünde yaptığı çalışmada benzer şekilde trigliserit konsantrasyonlarının artması ile birlikte serum oxLDL konsantrasyonlarının arttığı görüldü (137). Dörtlü grup karşılaştırmalarında serum oxLDL konsantrasyonları açısından, gruplar arasında anlamlı bir artış olduğu ortaya konuldu ($p<0.05$). Bu artışın, hem total kolesterol hem de trigliserit konsantrasyon artışı ile meydana geldiği görüldü. Dörtlü çalışma gruplarının serum oxHDL konsantrasyonları arasında ise, serum oxLDL seviyelerine benzer şekilde, total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarındaki artış ile birlikte artış gösterdiği ortaya konuldu ($p<0.05$). Trigliserit seviyelerindeki artışın, total kolesterol konsantrasyonlarındaki artışa göre daha fazla HDL-K oksidasyonuna sebep olduğu ortaya konuldu. Serumdaki yüksek lipit seviyelerinin, intimaya daha fazla LDL-K ve HDL-K geçişine sebep olduğu için bu tablonun ortaya çıktığı düşünüldü.

Yüksek trigliserit konsantrasyonlarının serum PON-1 konsantrasyonlarını ve PON-1 enzim aktivitelerini, yüksek total kolesterol konsantrasyonlarından daha fazla etkilediği yaptığımız çalışma sonucunda ortaya konuldu. Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik çalışma grupları arasında PON-1 seviyeleri açısından anlamlı bir azalma görülmedi. Aynı çalışma grupları arasında PON-1 enzim aktiviteleri açısından bakıldığında ise sadece arilesteraz enzim aktivitesinde total kolesterolün artmasına bağlı olarak bir artış görüldü ($p<0.05$). Bu durum HDL-K artışı ile birlikte ortaya çıkabileceği düşünüldü. Idrees ve ark.'nın ailesel hiperkolesterolemili hastalar üzerinde yaptığı çalışmada benzer şekilde HDL-K seviyesi yüksek olan bireylerde arilesteraz enzim aktivitesinin daha yüksek olduğu görüldü (134). Total kolesterol seviyelerinin artışı, HDL-K başına düşen spesifik enzim aktivite parametrelerinde, gruplar arasında anlamlı bir artış veya azalış göstermedi ($p<0.05$). Hipertrigliseridemik ve normotrigliseridemik çalışma grupları arasında, trigliserit seviyelerinin artması ile birlikte PON-1 konsantrasyonlarında anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.05$). Blatter ve ark.'larının kardiyovasküler hastalığı olan bireyler üzerinde yaptığı çalışmada, trigliserit seviyelerinin artması ile birlikte HDL-K ve HDL'ye bağlı işlev gösteren PON-1 seviyelerinde bir azalma olduğu görüldü (138). Trigliserit seviyelerinin artışı ile birlikte PON-1 konsantrasyonunda azalma görülmesine rağmen HDL-K başına düşen spesifik enzim aktivitelerinde bir artış görüldü ($p<0.05$). Artışın en fazla HDL-K başına düşen spesifik paraoksonaz enzim aktivitesinde gerçekleştiği ortaya konuldu. Bu durum, HDL-K yapısındaki diğer antioksidan mekanizmalarını tamponlamak amacıyla meydana gelebileceği düşünüldü. Dörtlü çalışma gruplarının PON-1 konsantrasyonları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p<0.05$). Aynı çalışma gruplarının paraoksonaz enzim aktiviteleri karşılaştırıldığında, sadece arilesteraz enzim aktivitesinde ve HDL-K başına düşen spesifik arilesteraz enzim aktivitesinde gruplar arasında anlamlı bir artış gösterdiği ortaya konuldu ($p<0.05$). Total kolesterol konsantrasyonlarının artması ile birlikte arilesteraz enzim aktivitelerinde artış olduğu görüldü ($p<0.05$). Himbergen ve ark.'larının yaptığı çalışmada da benzer şekilde total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarının yüksek olduğu grupta arilesteraz enzim aktivitesinin arttığı görüldü (139). PON-1'in HDL'ye bağlı bir glikoprotein olmasına, gruplar arasındaki HDL-K konsantrasyonlarının değişmesine ve serum oxHDL konsantrasyonlarına bağlı olarak serum PON-1 aktivite seviyelerinin etkilendiği düşünüldü.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin serum oxLDL konsantrasyonları ile total kolesterol, trigliserit, LDL-K ve serum oxHDL konsantrasyonları arasında pozitif bir

korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.523$, $p=0.0001$; $r=0.354$, $p=0.0001$; $r=0.399$, $p=0.0001$; $r=0.235$, $p=0.003$). Total kolesterol ve serum oxLDL konsantrasyonları arasındaki ilişkinin ($r=0.523$), trigliserit ve serum oxLDL konsantrasyonları arasındaki ilişkiden ($r=0.354$) daha güçlü olduğu görüldü. Bu durum total kolesterol konsantrasyonlarındaki artışın trigliserit konsantrasyonlarındaki artışından daha fazla oxLDL oluşumuna sebep olduğu düşünüldü. Babakr ve ark.'larının yaptığı çalışmada da benzer şekilde sonuçlar elde edildiği görüldü (140). Serum oxHDL konsantrasyonları ile total kolesterol, trigliserit, ve LDL-K konsantrasyonları arasında benzer korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.390$ $p=0.0001$; $r=0.221$, $p=0.005$; $r=0.332$, $p=0.0001$)

Hiperkolesterolemik çalışma grubunun serum oxLDL ve trigliserit konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon görüldü ($r=0.346$, $p=0.002$). Hem total kolesterol hem de trigliserit konsantrasyonlarındaki bu artış beklendik bir durumu ortaya koydu. Aynı çalışma grubunun serum oxHDL ile PON-1 konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0.655$, $p=0.0001$). Bu durum HDL-K konsantrasyon artışı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Aynı grubun spesifik PON EA, spesifik ARE EA, spesifik LAC EA ve HDL-K başına düşen spesifik PON EA, HDL-K başına düşen spesifik ARE EA ve HDL-K başına düşen spesifik LAC EA seviyeleri ile serum oxHDL konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon görüldü (sırasıyla $r=-0.460$, $p=0.0001$; $r=-0.616$, $p=0.0001$; $r=-0.538$, $p=0.0001$; $r=-0.463$, $p=0.0001$; $r=-0.568$, $p=0.0001$; $r=-0.515$, $p=0.0001$). Yüksek kolesterol seviyeleri sebebiyle artan serum oxHDL seviyeleri, HDL'ye bağlı olarak çalışan PON-1 enzim aktivitelerinin inaktivasyonuna sebep olduğu düşünüldü.

Hipertrigliseridemik çalışma grubunun serum oxLDL konsantrasyonları ile total kolesterol, trigliserit ve LDL-K konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r=0.412$, $p=0.0001$; $r=0.283$, $p=0.011$; $r=0.283$; $r=0.283$, $p=0.011$). Aynı grubun serum oxHDL ile total kolesterol konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0.293$, $p=0.008$).

Çalışma sonuçlarının genel bir değerlendirilmesi yapılacak olursa;

- Hipertrigliseridemik bireylerin HDL-K, PON-1 seviyeleri ve PON-1 enzim aktivitelerinin hiperkolesterolemik bireylere göre daha belirgin bir şekilde etkilendiği,
- Yüksek total kolesterol konsantrasyonlarının, LDL-K ve HDL-K parametrelerini, yüksek trigliserit konsantrasyonlarından daha fazla oksidasyona uğratabileceği,

- Artmış serum oxHDL konsantrasyonlarının, HDL'nin azalan antioksidan kapasitesinin bir sonucunu yansıtabileceği,
- Dislipidemik tablolarda sadece HDL-K seviyelerinin değil aynı zamanda PON-1 seviyelerinin ve enzimlerinin de etkilendiği ve bu durumun artan serum oxLDL ve serum oxHDL konsantrasyonları ile ilişkili olabileceği kanaatine varıldı.

Daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla ön çalışmamızın sonuçları teyit edilmelidir.



6. KAYNAKLAR

1. 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 V (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.
2. Samra M, Srivastava K (2023). Non-coding rna and their potential role in cardiovascular diseases. *Gene* 851: 147011.
3. World Health Organization (2021). Score2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in europe. *Eur Heart J* 42(25): 2439-2454.
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen M-R, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglu L, Catapano AL, Ginsberg HN (2020). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the european atherosclerosis society consensus panel. *European Heart Journal* 41(24): 2313-2330.
5. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, Zhao L, Bae S, Liu K, Hasan AA, Zimrin D, Farkouh ME, Hong CC, Lloyd-Jones DM, Fuster V (2020). Time course of ldl cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol* 76(13): 1507-1516.
6. Musunuru K, Kathiresan S (2016). Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis. *Circ Res* 118(4): 579-585.

7. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S (2012). Plasma hdl cholesterol and risk of myocardial infarction: A mendelian randomisation study. *Lancet* 380(9841): 572-580.
8. Cullen P, Funke H, Schulte H, Assmann G (1998). Lipoproteins and cardiovascular risk-
-from genetics to chd prevention. *Eur Heart J* 19 Suppl C: C5-11.
9. Whitaker J (1994). Dr. Whitakers guide to natural healing Rocklin CA: Prima Publishing 192.
10. Malloy MJ, Kane JP (2001). A risk factor for atherosclerosis: Triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med* 47: 111-136.
11. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA (2020). Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41(1): 99-109c.
12. Packard CJ, Boren J, Taskinen MR (2020). Causes and consequences of hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11: 252.

- 13.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<sup/>. Trends Cardiovasc Med 29(1): 22-26.
- 14.Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D (1986). Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361,662 men. Lancet 2(8513): 933-936.
- 15.Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 366(9493): 1267-1278.
- 16.Ross R (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 340(2): 115-126.
- 17.Tabet F, Rye KA (2009). High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. Clin Sci (Lond) 116(2): 87-98.
- 18.Florentin M, Liberopoulos EN, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP (2008). Multiple actions of high-density lipoprotein. Curr Opin Cardiol 23(4): 370-378.
- 19.Vaziri ND, Navab M, Fogelman AM (2010). Hdl metabolism and activity in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 6(5): 287-296.
- 20.Beer S, Moren X, Ruiz J, James RW (2006). Postprandial modulation of serum paraoxonase activity and concentration in diabetic and non-diabetic subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 16(7): 457-465.
- 21.Fuhrman B, Volkova N, Aviram M (2006). Postprandial serum triacylglycerols and oxidative stress in mice after consumption of fish oil, soy oil or olive oil: Possible role for paraoxonase-1 triacylglycerol lipase-like activity. Nutrition 22(9): 922-930.
- 22.Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN (1999). Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic n-terminal leader sequence associates with hdl's by binding phospholipids : Apolipoprotein a-i stabilizes activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19(9): 2214-2225.
- 23.Deakin S, Leviev I, Gomaraschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW (2002). Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing

- cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism*. *Journal of Biological Chemistry* 277(6): 4301-4308.
- 24.Ferretti G, Bacchetti T (2012). Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 22(2): 88-94.
 - 25.Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN (1993). Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 104(1-2): 129-135.
 - 26.Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA (1996). Paraoxonase: Biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 7(2): 69-76.
 - 27.Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN (1991). Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 19(1): 100-106.
 - 28.Draganov DI, La Du BN (2004). Pharmacogenetics of paraoxonases: A brief review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 369(1): 78-88.
 - 29.Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W (2011). Niacin in patients with low hdl cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 365(24): 2255-2267.
 - 30.Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS (2012). Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 367(22): 2089-2099.
 - 31.Ueda M, Hayase Y, Mashiba S (2007). Establishment and evaluation of 2 monoclonal antibodies against oxidized apolipoprotein a-i (apo-a-i) and its application to determine blood oxidized apo-a-i levels. *Clin Chim Acta* 378(1-2): 105-111.
 - 32.Feingold KR, Grunfeld C (2012). Lipids: A key player in the battle between the host and microorganisms¹. *Journal of Lipid Research* 53(12): 2487-2489.
 - 33.Smith LC, Pownall HJ, Gotto AM, Jr. (1978). The plasma lipoproteins: Structure and metabolism. *Annu Rev Biochem* 47: 751-757.

34. Champe P, Harvey RA, Ferrier DR (2007). Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry. 3rd ed Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2007. 225-234.
35. Bhagavan N (2001). Medical biochemistry. 4th edition ed Academic Press, California, 429-440.
36. Murray R, Granner DK, Mayes PA, Rodwell V (1993). Harper'in biyokimyası Barış Kitabevi, İstanbul, 292-303.
37. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE (2020). Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes 69(4): 508-516.
38. Krauss RM, King SM (2023). Remnant lipoprotein particles and cardiovascular disease risk. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 37(3): 101682.
39. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH (1984). Plasma lipoproteins: Apolipoprotein structure and function. Journal of Lipid Research 25(12): 1277-1294.
40. Zmysłowski A, Szterk A (2017). Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols. Lipids Health Dis 16: 188
41. Berneis KK, Krauss RM (2002). Metabolic origins and clinical significance of ldl heterogeneity. J Lipid Res 43(9): 1363-1379.
42. Hevonoja T, Pentikäinen MO, Hyvönen MT, Kovanen PT, Ala-Korpela M (2000). Structure of low density lipoprotein (ldl) particles: Basis for understanding molecular changes in modified ldl. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids 1488(3): 189-210.
43. Stocker R, Keaney JF, Jr. (2004). Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev 84(4): 1381-1478.
44. Matsuura E, Hughes GRV, Khamashta MA (2008). Oxidation of ldl and its clinical implication. Autoimmunity Reviews 7(7): 558-566.
45. Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G (2003). Endothelial protection by high-density lipoproteins: From bench to bedside. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23(10): 1724-1731.

- 46.Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH (1955). The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34(9): 1345-1353.
- 47.Heinecke JW (2009). The hdl proteome: A marker--and perhaps mediator--of coronary artery disease. *J Lipid Res* 50 Suppl(Suppl): S167-171.
- 48.Badimon L, Vilahur G (2014). Hdl particles--more complex than we thought. *Thromb Haemost* 112(5): 857.
- 49.Rousset X, Vaisman B, Amar M, Sethi AA, Remaley AT (2009). Lecithin: Cholesterol acyltransferase--from biochemistry to role in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16(2): 163-171.
- 50.Ito F, Ito T (2020). High-density lipoprotein (hdl) triglyceride and oxidized hdl: New lipid biomarkers of lipoprotein-related atherosclerotic cardiovascular disease. *Antioxidants (Basel)* 9(5).
- 51.Riwanto M, Rohrer L, von Eckardstein A, Landmesser U (2015). Dysfunctional hdl: From structure-function-relationships to biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 224: 337-366.
- 52.Bowry VW, Stanley KK, Stocker R (1992). High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89(21): 10316-10320.
- 53.Irino Y, Toh R, Ishida T (2019). A novel indicator for hdl functionality. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 26(11): 945-946.
- 54.Variji A, Shokri Y, Fallahpour S, Zargari M, Bagheri B, Abediankenari S, Alizadeh A, Mahrooz A (2019). The combined utility of myeloperoxidase (mpo) and paraoxonase 1 (pon1) as two important hdl-associated enzymes in coronary artery disease: Which has a stronger predictive role? *Atherosclerosis* 280: 7-13.
- 55.Aldridge WN (1953). Serum esterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (e 600) and its identity with the a-esterase of mammalian sera. *Biochemical Journal* 53(1): 117-124.
- 56.Durrington PN, Bashir B, Soran H (2023). Paraoxonase 1 and atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 10: 1065967.

57. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH (1985). The separation of sheep and human serum "a"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry* 82(4): 675-677.
58. Mackness MI, Walker CH (1988). Multiple forms of sheep serum a-esterase activity associated with the high-density lipoprotein. *Biochem J* 250(2): 539-545.
59. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN (1996). The human serum paraoxonase/arylesterase gene (pon1) is one member of a multigene family. *Genomics* 33(3): 498-507.
60. Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ, Furlong CE (1991). Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: The mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry* 30(42): 10141-10149.
61. Blaha-Nelson D, Krüger DM, Szeler K, Ben-David M, Kamerlin SC (2017). Active site hydrophobicity and the convergent evolution of paraoxonase activity in structurally divergent enzymes: The case of serum paraoxonase 1. *J Am Chem Soc* 139(3): 1155-1167.
62. Vitarius JA, Sultatos LG (1995). The role of calcium in the hydrolysis of the organophosphate paraoxon by human serum a-esterase. *Life Sci* 56(2): 125-134.
63. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN (1997). Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (pon1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br J Pharmacol* 122(2): 265-268.
64. Aviram M (1999). Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today* 5(9): 381-386.
65. Aviram M, Rosenblat M (2004). Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 37(9): 1304-1316.
66. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M (2005). Paraoxonase 1 (pon1) is present in postprandial chylomicrons. *Atherosclerosis* 180(1): 55-61.
67. James RW, Blatter Garin MC, Calabresi L, Miccoli R, von Eckardstein A, Tilly-Kiesi M, Taskinen MR, Assmann G, Franceschini G (1998). Modulated serum activities and

- concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis* 139(1): 77-82.
68. Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D (1993). Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, k-45. Identity of k-45 with paraoxonase. *Eur J Biochem* 211(3): 871-879.
 69. Williams PT, Feldman DE (2011). Prospective study of coronary heart disease vs. Hdl2, hdl3, and other lipoproteins in gofman's livermore cohort. *Atherosclerosis* 214(1): 196-202.
 70. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordan-Starck TC, Harmony JA (1994). Apolipoprotein j is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 33(3): 832-839.
 71. Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, Fu X, Wagner MA, Besler C, Gerstenecker G, Zhang R, Li X-M, DiDonato AJ, Gogonea V, Tang WHW, Smith JD, Plow EF, Fox PL, Shih DM, Lusis AJ, Fisher EA, DiDonato JA, Landmesser U, Hazen SL (2013). Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and hdl form a functional ternary complex. *The Journal of Clinical Investigation* 123(9): 3815-3828.
 72. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW, Valente AJ, Berliner JA, Drinkwater DC, Laks H, et al. (1991). Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 88(6): 2039-2046.
 73. Shih DM, Gu L, Xia Y-R, Navab M, Li W-F, Hama S, Castellani LW, Furlong CE, Costa LG, Fogelman AM, Lusis AJ (1998). Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 394(6690): 284-287.
 74. Taler-Verčič A, Goličnik M, Bavec A (2020). The structure and function of paraoxonase-1 and its comparison to paraoxonase-2 and -3. *Molecules* 25(24).
 75. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M (2003). Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: Possible role for its phospholipase-a2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(3): 461-467.

76. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M (2005). Paraoxonase 1 (pon1) enhances hdl-mediated macrophage cholesterol efflux via the abca1 transporter in association with increased hdl binding to the cells: A possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis* 179(1): 69-77.
77. Zafiroopoulos A, Linardakis M, Jansen EH, Tsatsakis AM, Kafatos A, Tzanakakis GN (2010). Paraoxonase 1 r/q alleles are associated with differential accumulation of saturated versus 20:5n3 fatty acid in human adipose tissue. *J Lipid Res* 51(7): 1991-2000.
78. Mackness M, Mackness B (2015). Human paraoxonase-1 (pon1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene* 567(1): 12-21.
79. Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG (2016). Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their functions? *Chemico-Biological Interactions* 259: 51-62.
80. Castañé H, Jiménez-Franco A, Martínez-Navidad C, Placed-Gallego C, Cambra-Cortés V, Perta A-M, París M, Castillo Dd, Arenas M, Camps J, Joven J (2023). Serum arylesterase, paraoxonase, and lactonase activities and paraoxonase-1 concentrations in morbidly obese patients and their relationship with non-alcoholic steatohepatitis. *Antioxidants* 12(12): 2038.
81. Khersonsky O, Tawfik DS (2005). Structure-reactivity studies of serum paraoxonase pon1 suggest that its native activity is lactonase. *Biochemistry* 44(16): 6371-6382.
82. Altınkaynak Y (2012). Postprandiyal lipemide serum paraoksonaz 1 (pon1) aktivitesinin incelenmesi. *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yök Tez Merkezi*.
83. Petrič B, Kunej T, Bavec A (2021). A multi-omics analysis of pon1 lactonase activity in relation to human health and disease. *Omics* 25(1): 38-51.
84. Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN (2000). Human serum paraoxonase (pon1) isozymes q and r hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos* 28(11): 1335-1342.
85. Khersonsky O, Tawfik DS (2006). The histidine 115-histidine 134 dyad mediates the lactonase activity of mammalian serum paraoxonases. *J Biol Chem* 281(11): 7649-7656.
86. Jakubowski H (2002). Homocysteine is a protein amino acid in humans. Implications for homocysteine-linked disease. *J Biol Chem* 277(34): 30425-30428.

87. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 346(7): 476-483.
88. Undas A, Perla J, Lacinski M, Trzeciak W, Kaźmierski R, Jakubowski H (2004). Autoantibodies against n-homocysteinylated proteins in humans: Implications for atherosclerosis. *Stroke* 35(6): 1299-1304.
89. Khodadadi S, Riazi GH, Ahmadian S, Hoveizi E, Karima O, Aryapour H (2012). Effect of n-homocysteinylated proteins on physicochemical and cytotoxic properties of amyloid β -peptide. *FEBS Lett* 586(2): 127-131.
90. Bełtowski J (2005). Protein homocysteinylated: A new mechanism of atherogenesis? *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 59: 392-404.
91. Jakubowski H (2000). Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein n-homocysteinylated. *J Biol Chem* 275(6): 3957-3962.
92. Zimny J, Sikora M, Guranowski A, Jakubowski H (2006). Protective mechanisms against homocysteine toxicity: The role of bleomycin hydrolase. *J Biol Chem* 281(32): 22485-22492.
93. Kratzer A, Giral H, Landmesser U (2014). High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: Alterations in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Research* 103(3): 350-361.
94. Malle E, Marsche G, Panzenboeck U, Sattler W (2006). Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: Fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. *Arch Biochem Biophys* 445(2): 245-255.
95. Undurti A, Huang Y, Lupica JA, Smith JD, DiDonato JA, Hazen SL (2009). Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle. *J Biol Chem* 284(45): 30825-30835.
96. Haraguchi Y, Toh R, Hasokawa M, Nakajima H, Honjo T, Otsui K, Mori K, Miyamoto-Sasaki M, Shinohara M, Nishimura K, Ishida T, Hirata K (2014). Serum myeloperoxidase/paraoxonase 1 ratio as potential indicator of dysfunctional high-density

- lipoprotein and risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 234(2): 288-294.
- 97.Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV (2017). Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie* 132: 19-27.
 - 98.Heinecke JW (2013). Hdl's protein cargo: Friend or foe in cardioprotection? *Circulation* 127(8): 868-869.
 - 99.Menini T, Heck C, Schulze J, de Mejia E, Gugliucci A (2007). Protective action of ilex paraguariensis extract against free radical inactivation of paraoxonase-1 in high-density lipoprotein. *Planta Med* 73(11): 1141-1147.
 - 100.Shao B, Pennathur S, Heinecke JW (2012). Myeloperoxidase targets apolipoprotein a-i, the major high density lipoprotein protein, for site-specific oxidation in human atherosclerotic lesions. *J Biol Chem* 287(9): 6375-6386.
 - 101.Besler C, Heinrich K, Riwanto M, Lüscher TF, Landmesser U (2010). High-density lipoprotein-mediated anti-atherosclerotic and endothelial-protective effects: A potential novel therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 16(13): 1480-1493.
 - 102.Besler C, Heinrich K, Rohrer L, Doerries C, Riwanto M, Shih DM, Chroni A, Yonekawa K, Stein S, Schaefer N, Mueller M, Akhmedov A, Daniil G, Manes C, Templin C, Wyss C, Maier W, Tanner FC, Matter CM, Corti R, Furlong C, Lusis AJ, von Eckardstein A, Fogelman AM, Lüscher TF, Landmesser U (2011). Mechanisms underlying adverse effects of hdl on enos-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 121(7): 2693-2708.
 - 103.Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horváth T, Doerries C, Heinemann M, Flemmer S, Markowski A, Manes C, Bahr MJ, Haller H, von Eckardstein A, Drexler H, Landmesser U (2010). Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 121(1): 110-122.
 - 104.World Health Organization (2023). Cardiovascular diseases [online]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. [Accessed 8 Augustos 2023].

- 105.Roth GA, Nguyen G, Forouzanfar MH, Mokdad AH, Naghavi M, Murray CJ (2015). Estimates of global and regional premature cardiovascular mortality in 2025. *Circulation* 132(13): 1270-1282.
- 106.Hajar R (2017). Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views* 18(3): 109-114.
- 107.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.
- 108.Gimbrone MA, Jr., García-Cardena G (2016). Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* 118(4): 620-636.
- 109.Ley K, Miller YI, Hedrick CC (2011). Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(7): 1506-1516.
- 110.van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, Ravandi A, Nederveen AJ, Verberne HJ, Scipione C, Nieuwdorp M, Joosten LA, Netea MG, Koschinsky ML, Witztum JL, Tsimikas S, Riksen NP, Stroes ES (2016). Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 134(8): 611-624.
- 111.Curtiss LK, Tobias PS (2009). Emerging role of toll-like receptors in atherosclerosis. *J Lipid Res* 50 Suppl(Suppl): S340-345.
- 112.Chistiakov DA, Bobryshev YV, Nikiforov NG, Elizova NV, Sobenin IA, Orekhov AN (2015). Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis: The associated features and the peculiarities of the expression of inflammatory genes. *Int J Cardiol* 184: 436-445.
- 113.Libby P (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(9): 2045-2051.
- 114.Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, Grechko AV, Orekhov AN (2017). Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)* 95(11): 1153-1165.
- 115.Hansson GK (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352(16): 1685-1695.

- 116.Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H (2020). Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: From mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv Drug Deliv Rev* 159: 4-33.
- 117.Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR (1977). High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The framingham study. *Am J Med* 62(5): 707-714.
- 118.Kannel WB, Castelli WP, Gordon T (1979). Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the framingham study. *Ann Intern Med* 90(1): 85-91.
- 119.Tabas I, Williams KJ, Borén J (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation* 116(16): 1832-1844.
- 120.Koskinas KC (2020). What is the role of lipids in atherosclerosis and how low should we decrease lipid levels?
- 121.Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M (1995). Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 96(6): 2882-2891.
- 122.Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ (1980). Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 302(25): 1383-1389.
- 123.Austin MA, Edwards KL, Monks SA, Koprowicz KM, Brunzell JD, Motulsky AG, Mahaney MC, Hixson JE (2003). Genome-wide scan for quantitative trait loci influencing ldl size and plasma triglyceride in familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 44(11): 2161-2168.
- 124.Brewer HB, Jr. (1999). Hypertriglyceridemia: Changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 83(9b): 3f-12f.
- 125.Miller GJ (1995). Lipoproteins and thrombosis: Effects of lipid lowering. *Curr Opin Lipidol* 6(1): 38-42.

- 126.Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR (2008). White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 39(8): 715-728.
- 127.Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, van Rij AM, Phillips V, Walker HL (1999). Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(5): 1340-1347.
- 128.Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology* 18(10): 689-700.
- 129.Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A (2017). Antioxidative activity of high-density lipoprotein (hdl): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin* 8: 66-77.
- 130.Hopkins PN (2013). Molecular biology of atherosclerosis. *Physiol Rev* 93(3): 1317-1542.
- 131.Draganov DI (2010). Lactonases with organophosphatase activity: Structural and evolutionary perspectives. *Chem Biol Interact* 187(1-3): 370-372.
- 132.Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST (2005). The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 38(2): 153-163.
- 133.Lorenzo A, Silva J, James CE, Pereira AC, Moreira ASB (2018). Clinical, anthropometric and biochemical characteristics of patients with or without genetically confirmed familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol* 110(2): 119-123.
- 134.Idrees M, Siddiq AR, Ajmal M, Akram M, Khalid RR, Hussain A, Qamar R, Bokhari H (2018). Decreased serum pon1 arylesterase activity in familial hypercholesterolemia patients with a mutated ldlr gene. *Genet Mol Biol* 41(3): 570-577.
- 135.Barrera Echegoyen FX, Szeto A, Mendez AJ, Garg R, Goldberg RB (2023). The nature and characteristics of hypertriglyceridemia in a large cohort with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 37(2): 108387.
- 136.Bai H, Liu B-W, Deng Z-Y, Shen T, Fang D-Z, Zhao Y-H, Liu Y (2006). Plasma very-low-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein oxidative modification induces procoagulant profiles in endogenous hypertriglyceridemia. *Free Radical Biology and Medicine* 40(10): 1796-1803.
- 137.Hurtado-Roca Y, Bueno H, Fernandez-Ortiz A, Ordovas JM, Ibañez B, Fuster V, Rodriguez-Artalejo F, Laclaustra M (2016). Oxidized ldl is associated with metabolic

- syndrome traits independently of central obesity and insulin resistance. *Diabetes* 66(2): 474-482.
138. Blatter Garin M-C, Moren X, James RW (2006). Paraoxonase-1 and serum concentrations of hdl-cholesterol and apoa-i. *Journal of Lipid Research* 47(3): 515-520.
139. van Himbergen TM, van Tits LJH, ter Avest E, Roest M, Voorbij HAM, de Graaf J, Stalenhoef AFH (2008). Paraoxonase (pon1) is associated with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 199(1): 87-94.
140. Babakr A, Mukhtar M, Althubiti M, Al-Amodi H, Almainani R, Nour Eldin MM, Elzubeir Abdalla M, Nasif W (2023). Investigation of hyperlipidemia associated with increased levels of oxidized low-density lipoproteins and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Diabetes Metab Syndr Obes* 16: 447-455.



EKLER

Ek 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Sağlıklı Gönüllü)

Araştırmanın Adı: Farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde serum paraoksonaz1 aktiviteleri ve bunların plazma oxHDL ve oxLDL düzeyleri ile ilişkisi.

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu bilimsel araştırmaya 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 isteviniz

Bu çalışmanın amacının, farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde serum paraoksonaz enzim düzeyleri (paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz) ve bunların serum oxHDL ve oxLDL düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi olduğu tarafıma anlatıldı.

Araştırmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran gönüllü kişilerin yer alacağı bildirildi. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı **80 normokolesterolemik ve 80 hiperkolesterolemik birey** olmak üzere toplam **160 kişi** olacağı söylendi. Çalışmaya katılmak isteyen **sağlıklı gönüllü kişilerin, farklı lipit içerikli dislipidemisi olmayan 18 yaş üstü bireylerden** oluşacağı belirtildi.

Hamileler, diabetes mellitus hastası, akut-kronik böbrek yetmezliği, karaciğer rahatsızlığı, endokrin ve metabolik bozukluk, kanser, sindirim-emilim bozukluğu olanlar, kronik alkol kullananlar ve aktif enfeksiyonu bulunanlar 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. Bu araştırma kapsamında herhangi bir tedavi uygulanmayacağı belirtildi.

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

Ek 2. (Devam)

Bana ait tüm tıbbi ve kimlik bilgilerin gizli tutulacağı ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgilerimin verilmeyeceği, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla benim veya yasal temsilcimin söz konusu erişime izin vermiş olacağı belirtildi.

Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlanması söz konusu olmadığı, ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçların gelecekte başka insanların yararına kullanılabileceği ve doğrudan yarar görmeyi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesini beklememek gerektiği tarafıma bildirildi. Araştırma konusu ile ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyecek yeni bilgiler elde edildiğinde benim veya yasal temsilcimin zamanında bilgilendirileceği belirtildi.

Araştırma sonuçlarının, eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sırasında araştırma ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkisi olan herhangi bir sağlık sorunum olduğunda bu sorunun giderileceği güvencesi verildi. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığı ve araştırma için öngörülen sürenin 18 ay olduğu bana söylendi. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde Prof. Dr. Asım ÖREM ve Yüksek Lisans Öğrencisi Feride Mehtap YÜCEL'e 5367199597 nolu telefondan 24 saat ulaşabileceğimi biliyorum.

Kan alımı sırasında olası bir baygınlık durumunda araştırmaya katılımının sona ereceği ve araştırmaya devam etmem için ön görülen sürenin maksimum 10 dakika olacağı tarafıma bildirildi. Elde edilen biyolojik materyallerin analizlerinin yurtdışında yapılmayacağı belirtildi.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllülükle bu onamı verdim. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin

Ek 2. (Devam)

gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

“Farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde serum paraoksonaz1 aktiviteleri ve bunların plazma oxHDL ve oxLDL düzeyleri ile ilişkisi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

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

Ek 3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Hasta Gönüllü)

Araştırmanın Adı: Farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde serum paraoksonaz1 aktiviteleri ve bunların plazma oxHDL ve oxLDL düzeyleri ile ilişkisi.

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu bilimsel araştırmaya 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 istediniz

Bu çalışmanın amacı, farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde serum paraoksonaz enzim düzeyleri (paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz) ve bunların serum oxHDL ve oxLDL düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi olduğu tarafıma anlatıldı.

Araştırmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran gönüllü kişilerin yer alacağı bildirildi. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı **80 normokolesterolemik ve 80 hiperkolesterolemik birey** olmak üzere toplam **160 kişi** olacağı söylendi. Çalışmaya katılmak isteyen **hasta gönüllü kişilerin, farklı lipit içerikli dislipidemisi olan 18 yaş üstü bireylerden** oluşacağı belirtildi.

Hamileler, diabetes mellitus hastası, akut-kronik böbrek yetmezliği, karaciğer rahatsızlığı, başka endokrin ve metabolik bozukluk, kanser, sindirim-emilim bozukluğu olanlar, kronik alkol kullananlar ve aktif enfeksiyonu bulunanlar 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. Bu araştırma kapsamında herhangi bir tedavi uygulanmayacağı belirtildi.

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

Bana ait tüm tıbbi ve kimlik bilgilerin gizli tutulacağı ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgilerimin verilmeyeceği, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapan kişiler,

Ek 3. (Devam)

Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla benim veya yasal temsilcimin söz konusu erişime izin vermiş olacağı belirtildi.

Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlanması söz konusu olmadığı, ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçların gelecekte başka insanların yararına kullanılabileceği ve doğrudan yarar görmeyi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesini beklememek gerektiği tarafıma bildirildi. Araştırma konusu ile ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyecek yeni bilgiler elde edildiğinde benim veya yasal temsilcimin zamanında bilgilendirileceği belirtildi.

Araştırma sonuçlarının, eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sırasında araştırma ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkisi olan herhangi bir sağlık sorunu olduğunda bu sorunun giderileceği güvencesi verildi. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığı ve araştırma için öngörülen sürenin 18 ay olduğu bana söylendi. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde Prof. Dr. Asım ÖREM ve Yüksek Lisans Öğrencisi Feride Mehtap YÜCEL'e 5367199597 nolu telefondan 24 saat ulaşabileceğimi biliyorum.

Kan alımı sırasında olası bir baygınlık durumunda araştırmaya katılımının sona ereceği ve araştırmaya devam etmem için ön görülen sürenin maksimum 10 dakika olacağı tarafıma bildirildi. Elde edilen biyolojik materyallerin analizlerinin yurtdışında yapılmayacağı belirtildi.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllülükle bu onamı verdim. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve

Ek 3. (Devam)

baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

“Farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde serum paraoksonaz1 aktiviteleri ve bunların plazma oxHDL ve oxLDL düzeyleri ile ilişkisi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

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

5.

BİLDİRİLER

1.

2.

3.

4.

ÖDÜLLER / TEŞVİKLER/ BURSLAR

1.

2.

3.

HOBİLER

1. Tiyatro

2.