

T.C  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**LİPİD PROFİLİ YÜKSEK BİREYLERDE HMG-CoA REDÜKTAZ (HMG  
CoA RED), PARAOKSONAZ 1 (PON1), VE GLUTATYON S-  
TRANSFERAZ (GST) ENZİM AKTİVİTELERİ İLE LİPİD  
PEROKSİDASYONU SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**Dr. Selçuk GÜMÜŞTAŞ**

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU

ANKARA  
Haziran 2013

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Ana Bilim Dalı Doktora Programı  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından  
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 18/06/2013

İmza   
Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Başkanı

İmza   
Prof. Dr. Aysel ARICIOĞLU  
Gazi Üniversitesi

İmza   
Prof. Dr. Orhan CANBOLAT  
Gazi Üniversitesi

İmza   
Prof. Dr. H. Serdar ÖZTÜRK  
Ankara Üniversitesi

İmza   
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU  
Gazi Üniversitesi

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	
İçindekiler	I
Tablolar, Şekiller, Grafikler	IV
Kısaltmalar	IX
1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1 Hiperlipidemiler	3
2.1.1 Fizyoloji	4
2.1.2 Etyoloji	5
2.1.3 Hiperlipidemi çeşitleri	6
2.2 Aterojen Lipoproteinler	8
2.2.1 Şilomikron Çeşitleri ve VLDL Kalıntıları	8
2.2.2 LDL-K	9
2.2.3 Küçük Yoğun LDL-K Partikülleri	10
2.2.4 Okside LDL-K	12
2.2.5 Lipoprotein (a)	14
2.3 Lipidlerde Oksidatif Hasar (Lipid Peroksidasyonu)	15
2.4 Lipid Peroksidasyonunun Ateroskleroza Etkisi	18

<b>2.5 HDL-K ve Ateroprotektif Mekanizmalar</b>	<b>26</b>
<b>2.6 Enzimler</b>	<b>30</b>
2.6.1 HMG-CoA Redüktaz	30
2.6.2 Paraoksonaz – 1	34
2.6.3 Glutasyon S Transferaz	39
<b>3-GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>40</b>
3.1. Örneklerin Toplanması	40
3.2. Etik Kurul Onayı	44
3.3. Kullanılan Aletler	45
3.4. Kullanılan Kimyasallar	46
3.5 Metotların Uygulanması	47
3.5.1 TBARS: Malondialdehit Analizi (MDA)	47
3.5.2. Glutasyon-S-Transferaz Tayini	49
3.5.3. PON 1 Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü	50
3.5.4. PON-1 Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü	52
3.5.5. HMG-CoA Redüktaz Aktivitesi Ölçümü	53
3.6 İstatistik	54
<b>4-BULGULAR</b>	<b>55</b>
<b>5-TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>73</b>
<b>6-ÖZET</b>	<b>84</b>
<b>7-SUMMARY</b>	<b>86</b>
<b>8-KAYNAKLAR</b>	<b>88</b>

<b>9-EKLER</b>	<b>111</b>
<b>9.1 Etik Kurul Onayı</b>	<b>111</b>
<b>9.2. Teşekkür</b>	<b>113</b>
<b>9.3. Özgeçmiş</b>	<b>115</b>

## TABLÖLAR – ŞEKİLLER – GRAFİKLER

### TABLÖLAR

- Tablo 1:** Risk faktörü – hedef organ ilişkisi
- Tablo 2:** Apolipoproteinlerin çeşitleri ve fonksiyonları
- Tablo 3:** Vücut Kitle İndeksi (VKİ veya BMI)
- Tablo 4:** Gruplara ait ortalama± standart sapma olarak demografik bilgiler
- Tablo 5:** Çalışma ve Kontrol Gruplarına ait ortalama± standart sapma olarak rutin biyokimya analizleri
- Tablo 6:** Çalışma ve Kontrol gruplarına ait ortalama± standart sapma olarak enzim aktiviteleri ve TBARS seviyesi
- Tablo 7:** Parametreler arası korelasyon analizi

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Lipid peroksidasyonu başlama, ilerleme ve son ürün olarak Malondialdehit oluşumu reaksiyonları

**Şekil 2:** LDL-K Oksidasyonu ve arter duvarına makrofaj köpük hücre oluşumu

**Şekil 3:** Ateroskleroz

**Şekil 4:** Klasik ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri

**Şekil 5:** LDL-K ve HDL-K nin alt tipleri ve kompozisyonları

**Şekil 6:** HDL-K nin Antiaterotrombotik etkileri

**Şekil 7:** HDL-K, inflamasyon ve immün yanıt

**Şekil 8:** HDL-K bazlı tedaviler

**Şekil 9:** HMG CoA Redüktaz basamağı

**Şekil 10:** HMG CoA Redüktaz sentezi

**Şekil 11:** HMG CoA Redüktaz Aktivasyonu – İnaktivasyonu

**Şekil 12:** Paraoksonazın yapısı

**Şekil 13:** PON-1 durumunu belirlemek için kullanılan substratların yapıları

**Şekil 14:** TBA-MDA kompleksi oluşumu.

**Şekil 15:** Paraoksonaz paraoksonun p-nitrofenol ve asetik asite parçalanmasını katalizler.

**Şekil 16:** PON fenil asetatın fenol ve asetik aside parçalanmasını katalizler.



## GRAFİKLER

- Grafik 1:** Gruplara ait demografik bilgiler
- Grafik 2:** Gruplara ait demografik bilgiler
- Grafik 3:** Gruplara ait demografik bilgiler
- Grafik 4:** Gruplara ait demografik bilgiler
- Grafik 5:** MDA standart grafiği
- Grafik 6:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri
- Grafik 7:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri
- Grafik 8:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri
- Grafik 9:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri
- Grafik 10:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri
- Grafik 11:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri
- Grafik 12:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri
- Grafik 13:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri
- Grafik 14:** alışma ve kontrol gruplarına ait PON (Aryl Esteraz) enzim aktiviteleri.
- Grafik 15:** alışma ve kontrol gruplarına ait PON (paroksanaz) enzim aktiviteleri.
- Grafik 16:** alışma ve kontrol gruplarına ait HMG CoA Redüktaz enzim aktiviteleri
- Grafik 17:** alışma ve kontrol gruplarına ait GST enzim aktiviteleri

**Grafik 18:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait TBARS seviyesi

**Grafik 19:** Kilo İle Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 20:** Vücut Kitle İndeksi İle Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişki  
Grafiği

**Grafik 21:** Yaş İle HDL-K Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 22:** PON 1 İle Trigliserit Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 23:** PON 2 İle LDL-K Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 24:** PON 2 İle Trigliserit Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 25:** PON 2 İle Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 26:** HMG CoA Redüktaz İle LDL-K Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 27:** GST İle LDL-K Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 28:** GST İle Trigliserit Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

**Grafik 29:** GST İle Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

## KISALTMALAR

**4-HNE** : 4-Hidroksinonel

**ACAT** : Açıl Kolesterol Açıl Transferaz

**ADP**: Adenin Difosfat

**ALP**: Alkalen Fosfataz

**APO**: Apolipoprotein

**ATP**: Adenozin Trifosfat

**Cu**: Bakır

**EPC** : Endotel Progenitor Hücre Uyarımı

**Fe**: Demir

**GST**: Glutasyon S Transferaz

**HDL-K**: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**HMG-CoA**: Hidroksi metil glutaril koenzim A

**ICAM-1**: İnterselüler Adhezyon Molekülü-1

**IL-6** : İnterlökin – 6

**IDL** : Orta Dansiteli Lipoprotein

**KKH** : Koroner kalp hastalığı

**KVH** : Kardiovasküler Hastalık

**LCAT** : Lesitin kolesterol açıl transferaz

**LDL-K:** Düşük Dansiteli Kolesterol

**Lp(a)** : Lipoprotein (a)

**LPL** : Lipoprotein Lipaz

**MCB-1** : Monosit Kemotaktik Faktör

**MDA** : Malondialdehit

**mRNA** : haberci RNA

**NO:** Nitrik Oksit

**NAD** : Nikotinamid Adenin Dinükleotid

**OxLDL-K:** Okside Olmuş Düşük Dansiteli Lioprotein

**PAI-I:** Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

**PDGF** : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

**PG** : Prostoglandin

**PON 1:** Paraoksonaz

**PTX3** : Pentraxin -3

**RCT** : Ters Kolesterol Taşınması

**RH** : Yağ asidi

**TG:** Trigliserid

**TNF** : Tümör Nekrosis Faktör

**t-PA** : Doku Plazminojen Aktivatörü

**VCAM-I:** Vascular Cell Adhesion Molecule-I

**VLDL: Çok Düşük Dansiteli Kolesterol**

## 1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar artmış lipid peroksidasyonunun ve serbest radikallerin birçok hastalığın etiopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü, ateroskleroz gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, diabetes mellitus, metabolik sendrom, kanser ve birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir <sup>1,43</sup>.

Aterom plaklarının oluşumunda en önemli etken, yüksek kolesterol seviyesine bağlı olarak, serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonu ve bunun sonucu olarak gelişen doku ve organ hasarlarıdır.

Lipid profili yüksek olan bireylerin dolaşımında bulunan LDL-K, zamanla Fe, Cu gibi iyonların varlığında değişikliğe uğrayabilmektedir. Ayrıca arteriyel düz kas hücrelerinde bulunan disüflitler tiyollere indirgenebilir; tiyoller ise metal iyonlarının varlığında oksidasyona uğrayarak thylil ve superoksit radikalleri oluşturarak LDL-K'nin oksidasyonuna (oxLDL oluşumuna) sebep olmaktadır. oxLDL deki kontrol edilemeyen bu artış, aktif aldehitlerin sürekli salınımına yol açarak endotel fonksiyonunda bozulmalara sebep olmaktadır. <sup>20,156</sup>

Ayrıca aktif fagositlerin katıldığı membran aracılı NADPH oksidaz enzim sistemi de LDL-K'nin oksitlenmesini tetiklemektedir. Aktive edilmiş nötrofiller ve aktif monositlerin indüklediği LDL-K oksidasyonu superoksit dismutaz gibi enzimler ve metal tutucu şelatlar aracılığı ile engellenebilmektedir. <sup>62,155</sup>

Bu çalışmada, birçok hastalığın patogenezinde etkin rol aldığı düşünülen LDL-K (dolayısı ile oxLDL) artışında etken olan kolesterol'ün biyosentezinde kontrol edici basamak olan HMG CoA

Redüktaz aktivitesine bakılmıştır. Ayrıca HDL-K'nin oksidasyona karşı korunmasında etkili olduğu öne sürülen Paroksanaz 1 (PON1) enzimi ile yine antioksidan enzimlerden Glutatyon STransferaz (GST)enzim aktiviteleri velipid peroksidasyonu göstergesi olarak tiyobarbutirk asit ile reaksiyon veren aldehitlerden malondialdehit seviyeleri, lipid profiliyüksek bireylerle normolipidemik bireylerde araştırılmıştır. Ayrıca bahsedilen parametrelerin birbirleri ile ve rutin biyokimya parametreleri ile korelasyonuda incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hiperlipidemiler

Kardiyovasküler hastalıklar endüstrileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin başta gelen sebeplerindendir. Dünya çapındaki tüm ölümlerin %30 u'nun kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Gelişen dünyadaki yaşam şekli değişikliklerine bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklar insidansı arttığından bu rakamın daha da yükseleceği düşünülmektedir.<sup>1</sup>

Hiperlipidemi, koroner arter hastalıklarının düzeltilebilir önemli bir risk faktörüdür. Toplam kolesterol (TK) veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K) seviyesiyle koroner arter hastalığı atak riski arasında güçlü, bir ilişki vardır. Bu ilişki kadınlar ve erkekler ile tüm yaş grupları arasında açıkça gösterilmiştir. ABD'deki erişkinlerin yarısından fazlasında (105 milyon) Toplam Kolesterol seviyeleri 200 mg/dL'den fazla olup, bunların 37 milyonunda değerler 240 mg/dL'nin de üzerindedir. Genel olarak LDL-Kde %1'lik artış koroner arter hastalığı riskini %2-%3 artırmaktadır.<sup>2,4</sup>



**Tablo 1:** Risk faktörü- hedef organ ilişkisi

Risk Faktörü	Hedef
Hipertansiyon	140/90 mmHg (Kalp ve böbrek yetmezliğinde 130/85 mmHg, diabette 130/80 mmHg) LDL-K 100 mg/dL nin altında olmalıdır. Yüksek risklilerde 70 mg/dL nin altında olmalıdır.
Hiperlipidemi	HDL-K 60 mg/dL nin üzerinde, Trigliserid 100 mg/dL nin altında olmalıdır.
Fiziksel Aktivite	Haftada üç veya dört kez 30 dakika
Vücut Kitle Endeksi	24,9 kg/m <sup>2</sup> nin altında olmalıdır
Diabetes Mellitus	Normal kan değerlerine yakın (Glikolize Hemoglobin (HbA1c) %6,5 in altında)
Sigara	Kullanılmayacak (Tam kesme = 1 yıl sigarasız yaşam)
HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein , LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein	

### 2.1.1 Fizyoloji

Lipoproteinler kanda kolesterol ve trigliseridlerin (TG) taşınması için gerekli olan büyük moleküler yapılardır. Lipoproteinler, TG ve kolesterol esterlerinden oluşan lipid çekirdeklerini ve bunu saran apolipoprotein olarak bilinen özelleşmiş proteinler olan fosfolipidleri içerir. Lipoprotein ailesi, şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL-K) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL-K) olarak bilinen beş ana moleküllerden oluşmaktadır: <sup>3,5,6</sup>

Apolipoproteinler lipidlerin yapısı ve enzimatik işlevleri için gerekli olan molekülüdür. Apolipoprotein A1 HDL-K'nin temel bileşenidir ve apolipoprotein B geri kalan HDL-K olmayan lipoproteinler için esas lipoproteindir. <sup>1,7</sup>

**Tablo 2:** Apolipoproteinlerin çeşitleri ve fonksiyonları

Tipi	Lipoprotein	Majör Fonksiyonları
A-I	HDL-K, Şilomikron	Ters kolesterol taşınması, Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT) aktivatörü, HDL-K reseptör ligandı
A-II	HDL-K, Şilomikronlar	APO A-1 ve LCAT inhibitörü. Bir disülfid köprüsüyle bağlı iki eş monomer yapıdadır.
A-4	Şilomikronlarla salınır ama HDL-K ye aktarılır.	Triaçilgliserollerden zengin lipoproteinlerin oluşumuna eşlik eder. Barsakta sentezlenir. Fonksiyonu bilinmiyor.
B-100	VLDL, IDL, LDL-K	Karaciğerden VLDL salgılanması.LDL-K reseptörü için ligand tır.
B-48	Şilomikronlar ve şilomikron Kalıntıları	Barsaktan şilomikron salgılanması
C-I	VLDL, HDL-K, Şilomikronlar	LCAT aktivatörüdür.
C-II	VLDL, HDL-K, Şilomikronlar	Lipoprotein Lipaz Aktivatörü.
C-III	VLDL, HDL-K, Şilomikronlar	APO C-II yi inhibe eder.
D	HDL-K nin Alt Grupları	Lipid aktarma proteini olarak davranabilir

E	VLDL, Şilomikronlar, Kalıntıları	HDL-K, Şilomikron	Karaciğerde şilomikron kalıntısı reseptörü ve LDL-K reseptörünün ligandıdır.
---	----------------------------------	-------------------	--

### 2.1.2. Etiyoloji

Hiperlipidemi, plazma lipoproteinlerinin konsantrasyon artışına bağlıdır. Artmış yapım veya dolaşıma salınım ya da azalmış klerens veya dolaşımdan uzaklaştırılma nedeniyle bir veya daha fazla lipoprotein sınıfı kanda birikebilir. Metabolik olaylardaki bu değişiklikler sıklıkla lipoprotein metabolizması ile ilgili proteinlerdeki apolipoproteinler, reseptörler, enzimler veya kofaktörlerdeki değişikliklere bağlıdır. Genetik farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkan bu tür değişiklikler, lipid metabolizmasının primer bozuklukları olarak sınıflandırılır. Diabetes mellitus veya hipotiroidizm gibi lipoprotein metabolizmasını değiştiren diğer olaylar plazma lipoprotein konsantrasyonlarını artırırlar, bu gibi durumlara ise ikincil bozukluklar denir.<sup>8</sup>

### 2.1.3. Hiperlipidemi Çeşitleri

Ailesel Hiperkolesterolemi: Karaciğer hücrelerinde ve periferik dokularda reseptör eksikliği veya yokluğuna yol açan LDL-K reseptör genmutasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar; plazma ve LDL kolesterol düzeylerinde artışla sonuçlanır. Heterozigotlarda plazma kolesterolü 2-3, homozigotlarda 3-6 kat artar. Bunun sonucunda erken koroner kalp hastalığı (KKH) görülebilir.<sup>9,10,15</sup>

Ailesel ApoB100 Defekti: LDL-K reseptör ligandı apoB100'deki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Yüksek LDL-K ve total kolesterol seviyeleri ve KKH'na artmış eğilimle seyreder.<sup>11</sup>

Ailesel Kombine Hiperlipidemi: Sebebi bilinmeyen bu genetik bozukluk dominant ailesel bir patern olup, yüksek plazma kolesterol ve/veya trigliserid seviyelerine bağlı olarak artmış KKH eğilimi ile seyreder.<sup>12,13</sup>

Tip III Hiperlipoproteinemi (Ailesel Disbetalipoproteinemi) : Plazmada kolesterolden zengin artık partiküllerin birikmesi nedeniyle ortaya çıkan orta derecede hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi ile karakterizedir. Bu durumda erken periferik damar hastalığı ve KKH sık görülür.<sup>14</sup>

Lipoprotein Lipaz Eksikliği: Lipoprotein Lipaz (LPL) eksikliği ile plazmadan trigliseridden zengin lipoproteinlerin temizlenmesindeki kesintiye bağlı ciddi hipertrigliseridemiye yol açan LPL gen mutasyonları (LPL yokluğuna veya inaktif olmasına yol açar) sonucunda gelişir.<sup>70,72</sup>  
ApoCII Eksikliği: Otozomal resesif bir bozukluk olup LPL eksikliğine benzeyen bir şilomikronemi sendromu ile ortaya çıkar.<sup>15,16</sup>

Ailesel Hipertrigliseridemi: Otozomal dominant bir bozukluk olup, artmış VLDL konsantrasyonları ile karakterizedir. Normale yakın apoB üretimi yanında VLDL trigliseridlerin aşırı yapımına bağlıdır. Trigliseridden zengin büyük VLDL yapımı görülür.<sup>17,18</sup>

Yüksek Plazma Lipoprotein (a) : LDL-K apoB proteininin bir diğer protein apo(a)'a kovalent olarak bağlandığı yüksek modifiye LDL-Kpartikül seviyesinden ibarettir. Lp(a) değerleri 30 mg/dl dan fazla ise yüksek olarak kabul edilir.<sup>15,17,19,20</sup>

Sporadik Hipertrigliseridemi: Bilinmeyen genetik ve çevresel faktörler yüksek plazma trigliserid seviyelerine yol açar. Akrabalarda hipertrigliserideminin yokluğu ile diğer ailesel sendromlardan ayırd edilir.<sup>7</sup>

## 2.2 Aterojen Lipoproteinler

Hiperlipidemiler, aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynar. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen kişilerde aterosklerotik olaylar hızlanır. Aterosklerozun sıklığının total kolesterolün 150 mg/dL'den yüksek olduğu düzeylerde arttığı gösterilmiştir. Yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz gelişimi açısından önemli risk faktörü olup, özellikle düşük HDL kolesterol düzeyi ateroskleroz gelişimi açısından oldukça önemlidir. Başlıca üç tip önemli aterojen lipoprotein vardır, bunlar; şilomikron ve VLDL kalıntıları, LDL-K ve Lp(a) dır. <sup>19</sup>.

### 2.2.1.Şilomikron ve VLDL kalıntıları

Tip III Hiperlipoproteinemi (Ailesel Disbetalipoproteinemi), dikkatleri aterojen lipoproteinler olarak şilomikron kalıntıları ve VLDL kalıntılarının rolü üzerine çekmiştir. Lipoprotein metabolizmasının bu genetik bozukluğu, şilomikronların ve VLDL'nin kolesterol yönünden zengin kalıntılarının plazmada birikmesinin neden olduğu düşünülmektedir.<sup>21,22</sup>

Tip III hiperlipoproteinemi görülen hastalarda genellikle trigliserid ve kolesterol düzeyleri birbirlerine çok yakındır (300-400 mg/dl). Koronerve periferik arterleri ilgilendiren hızlanmış ateroskleroz tip III hiperlipoproteinemisi olan hastalarda meydana gelmektedir. <sup>21,22,23</sup>

Kolesterol yönünden zengin olan lipoproteinlerin makrofajlar tarafından alımı yoluyla aterojenitenin gerçekleştiği gösterilmektedir. Şilomikron ve VLDL kalıntılarının, arter duvarının makrofajları da dahil olmak üzere, makrofajlara büyük miktarlarda kolesterol götürdükleri açıkça gösterilmiştir. Makrofajlar, LDL-K reseptörleri aracılığıyla şilomikron ve VLDL kalıntılarını alarak yoğun "kolesterol ester" birikimine ve "köpük hücre" oluşumuna neden olurlar. Diğer yandan, normal LDL-Kdahil olmak üzere, doğal olarak meydana gelen kolesterol yönünden zengin diğer

lipoproteinler bu birikime (LDL-K modifiye olmadığı sürece) yol açmazlar. Arter duvarındaki köpük hücrelerinin, kalıntı lipoproteinleri tutma yeteneğini kazandığı da görülmektedir.<sup>22,23,24,71</sup>

### **2.2.2.LDL-K**

Doymuş yağ ve kolesterol alınması sonrası oluşan kalıntı birikimi LDL-K reseptörlerinin sayısında azalmaya (down regülasyon) bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Aşırı düzeyde doymuş yağ ve kolesterol ile beslenme karaciğerdeki LDL-K reseptörlerinin sayısını azaltırken, kalıntı (apo-E) reseptörlerinin veya LDL-K reseptörü-ilişkili proteinin (LRP) üretimini azaltmayabilir. LDL-K reseptörleri sayısındaki azalma ile ilişkili olarak, diyet içindeki yağ ve kolesterolün başlattığı aşırı lipoprotein üretimi, lipoprotein reseptörlerinin bu partikülleri plazmadan temizleme yeteneğini zorlar ve dolayısıyla hem şilomikron, hem de VLDL kalıntıları birikimi başlar.<sup>2,7,21,26</sup>

Ailevi hiperkolesterolemide LDL-K'nin hızlanmış ateroskleroz üzerindeki rolü ailesel hiperkolesterolemi görülen hastalar üzerinde yapılan araştırmalar vasıtasıyla büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Bu bozukluğun görüldüğü hastalarda normal LDL-K alınmasını ve katabolizmasını önleyen LDL-K reseptörü eksikliği veya kusuru bulunmaktadır. Koronerarter hastalığından ölüm, ailesel hiperkolesterolemi için homozigot olan hastaların yaşamının genellikle ikinci on yılında ortaya çıkar.<sup>24,71</sup>

LDL-K reseptörü mutasyonları oldukça yaygındır (yaklaşık 1/500). Kusurlu LDL-K reseptörlerine ait heterozigozite sonucu reseptör sayısının yarısının hücre yüzeyinde azalması, normal bağlanmayı ve içe alınmayı da yarıya düşürmekte ve sonuçta plazma kolesterol düzeylerinin iki katına çıkmasıyla (350-450 mg/dl) sonuçlanır.<sup>27,28,29</sup>

Ailesel hiperkolesterolemi, her iki LDL-K reseptörü geninde mutasyon bulunan homozigot hastalarda fonksiyonel LDL-K reseptörleri üretiminin çok az olması yada hiç olmamasıyla sonuçlanır (yaklaşık 1/1.000.000). Bu durumda LDL-K temizlenmesi belirgin bir şekilde bozulur ve plazmada çok yüksek düzeylerde LDL-K birikir (total plazma kolesterolü 500-1000 mg/dl arasındadır). Patognomonik deri lezyonları (tüberöz ksantomalar) erken yaşlarda ortaya çıkar. Miyokard infarktüsleri de 20 yaşından önce meydana gelir. Miyokard infarktüsleri, özellikle erkeklerde, genellikle orta yaşlarda meydana gelir.<sup>28</sup>

Elde edilen çeşitli kanıtlar plazmadaki yüksek LDL-K düzeylerinin ateroskleroz görülme oranı artışı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. LDL-K'nin köpük hücre oluşumuna neden olarak aterosklerotik etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Köpük hücreler esas olarak makrofajlardan ve daha küçük bir oranda düz kas hücrelerinden türemektedirler. Ancak, bu hücreler normal plazma LDL-K'si ile inkübe edilerek aşırı miktarda kolesterol ile yüklenemezler. Diğer yandan, LDL-K'nin modifikasyonu makrofajlarda belirgin bir kolesterol birikimi ile sonuçlanabilir. LDL-K, alıma ve kolesterol birikimine aracılık eden özgün reseptörler tarafından tanınacak şekilde değiştirilebilir ve LDL-Karter dokusuna girmiş olduğundan, bu değişiklik büyük bir olasılıkla arter duvarında meydana gelebilmektedir.<sup>21,24,30,31</sup>

### **2.2.3. Küçük Yoğun LDL-K Partikülleri:**

LDL-Kpartikülleri büyüklük ve yoğunluk bakımından farklı olan 2 ayrı fenotipik özellik gösterirler. Küçük yoğun LDL-Kpartiküllerinin baskın olduğu şekil B paterni, büyük partiküllerin çok olduğu şekil ise A paterni olarak tanımlanır. Küçük yoğun LDL-Kpartikülleri artmış trigliserid ve azalmış HDL kolesterol ile birlikte olmaya eğilim gösterirler veya bunların kombinasyonu şeklinde bulunurlar ki, bu durum "aterojenik

dislipidemi" olarak adlandırılır. Dolayısıyla B paterni artmış KAH riski ile birlikte. Bu moleküllere bağlı olarak ortaya çıkan aterojenitenin, molekülün subıntimal boşluk içine girme yeteneğinin artmış olmasına, daha fazla okside olmasına ve intimal proteoglikanlara bağlanmasındaki artışa bağlıdır. Diğer taraftan küçük-yoğun LDL-Kpartiküllerinin insülin direnç sendromlarının çeşitli tipleri, açlık insülin düzeyi, intakt proinsülin ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.<sup>32,33,34,35</sup>

Artmış VLDL kalıntı düzeyleri ve düşük HDL-K ilişkili olarak koroner arter hastalıkları için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Trigliserid düzeyi LDL-K yoğunluğu için kullanılabilecek bir marker olarak düşünülmektedir. Yani trigliseridlerin yüksek miktarları küçük yoğunluklu LDL-K moleküllerinin varlığının göstergesi olarak kabul edilir. Normal veya hafif yüksek trigliserid düzeyi olan kişilerde LDL-K fenotipinin belirlenmesi risk ayırımında yararlı olabilir. LDL-K büyüklüğünün modifikasyonu LDL-kolesterol düzeyini düşürmede kullanılan yaklaşımlardan farklılık gösterir. Yoğun egzersiz programları LDL-Kpartikül çapını arttırabilir. Statinler LDL-kolesterol partikül büyüklüğü üzerine etkili değildir, fakat fibratlar ve niasin LDL-K partikül büyüklüğünü değiştirebilirler.<sup>21,22,23</sup>

Düşük dansiteli lipoproteinlerasetilasyon ve asetoasetilasyongibi çeşitli kimyasal işlemlerle değiştirilebilmektedir. Bu reaksiyonlar LDL-K'nin makrofajlar tarafından tutulmasına ve kolesterol ester birikmesine yol açarlar. Bu değişiklikler apo-B üzerindeki lizin kalıntıları ile bir kovalent bağ oluşturur ve pozitif yüklü lizini nötr yüklü lizine çevirir. Bu tür değişiklikler LDL-K'nin LDL-K reseptörü ile reaksiyona girmesini önler, ancak, bunların asetil LDL-K reseptörü (avcı reseptör) tarafından tutulmalarını uyarır. Ayrıca oksidasyon ile değiştirilen LDL-K'nin makrofajlar tarafından tutulduğu ve kolesterol birikmesine neden olduğu



gösterilmiştir. Okside olmuş LDL-K'nin tutulmasına asetil LDL-K reseptörü kısmen aracılık eder.<sup>2,36,37</sup>

#### 2.2.4.Okside LDL-K:

Potansiyel olarak fizyolojik önemi olan kimyasal modifikasyon, oksidasyondur. Bu tür kimyasal modifikasyonun LDL-K'nin aterojen lipoproteinlere dönüştürülmesinden sorumlu olan uyarıcı olabileceğini düşündüren kanıtlar toplanmaya devam edilmektedir. Halen LDL-K'nin iki oksitlenmiş şeklinin var olduğu anlaşılmıştır: Az modifiye LDL-K de apo-B'de önemli bir değişiklik olmadan lipidler okside edilmiştir. Bu durumda molekül hala LDL-K reseptörü ile reaksiyona girebilmekle birlikte, asetil LDL-K reseptörü tarafından önemli bir ölçüde alınmamaktadır.Modifiye LDL-K, LDL-K'nin asetil LDL-K reseptörü tarafından tanınacağı ve makrofajlarda lipid birikmesine neden olacak şekilde geniş çapta değişime uğramasıdır.<sup>1,7</sup>

Oksidasyon mekanizması:LDL-K, arter duvarının başlıca üç hücre tipi olan endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya makrofajlar ile inkübe edildiğinde okside olabilir. İnkübasyon süresi arttıkça LDL-K büyük oranda değişime uğrayabilir ve makrofajlar tarafından tutulan lipoproteinlere çevrilebilir. Bu hücreler, yağ asitlerinin oksijenasyonunu katalize eden enzim lipoksijenazların salgılanmasıyla oksidasyona neden olabilirler. Özellikle, LDL-K'nin poliansatüre yağ asitleri oksidasyona karşı çok duyarlı olduğundan, sonuçta ketonlar, aldehitler ve alkoller içeren yağ asidi türevleri oluşur. Bu türevler son derece reaktiftir ve lizin kalıntıları ile kovalent reaksiyona girerek LDL-K'nin apo-B'sini asetil LDL-K reseptörü tarafından tanınan bir modifiye protein haline çevirirler.<sup>21,22,33,38</sup>

Diğer taraftan LDL-K'nin makrofajlar tarafından alınıp köpük hücrelerinin oluşması için LDL-K molekülünün yapısında bir takım

değişikliklerin oluşması gerekmektedir. Bu değişikliklerin en önemlisi LDL-K'nin okside olmasıdır. Okside olmuş LDL-K endotel hasar ve fonksiyonlarında bozulmaya, vasküler tonusta değişikliğe, kemoatraktan etki ile monosit/makrofaj birikimine yol açar.<sup>3,21,28,39</sup>

Monositler tarafından LDL-K alınmasında artış, köpük hücre oluşumuna, büyüme faktörlerinin salınımına, plateletlerde nitrik oksit sentaz aktivitesinin önlenmesine, platelet agregasyonu ve tromboksan salınmasında artışa yol açıp okside LDL-K'ye karşı otoantikörleri oluşturup ateroskleroza arttırmaktadır.<sup>3,39</sup>

LDL-K'nin makrofajlar tarafından alınıp da "köpük hücreler" oluşması için, önce LDL-K'nin yapısında bazı değişiklikler olması gerekmektedir. Sadece modifiye LDL-K'ler makrofajlar tarafından alınabilmektedir. Deneysel çalışmalar, LDL-K'nin kimyasal modifikasyonunun (asetil LDL-K, asetoasetil LDL-K, malondialdehit LDL-K) makrofajlar tarafından kolesterol alımını arttırdığını göstermiştir. Bu kimyasal modifiye LDL-K'ler makrofajlarda LDL-K reseptörlerinden farklı "Asetil LDL-K reseptörleri" tarafından da alınmaktadır.<sup>29,111</sup>

LDL-K modifikasyonları 3 grupta toplanabilir.

Proteolitik modifikasyonlar:LDL-K'nin elastaz, plazmin, kallikrein veya trombinle etkileşimi sonucu oluşurlar

LDL-K agregasyonuna yol açan modifikasyonlar:LDL-K'nin fosfolipazlarla etkileşimi sonucu agregasyon; proteoglikan, kollajen veya fibronektinle kompleks oluşumu sonucu meydana gelmektedir.

Oksidatif modifikasyon:LDL-K, kültüre endotel hücrelerle inkube edildiğinde bir seri fiziksel ve kimyasal değişikliklere uğramakta ve

scavenger reseptörler aracılığıyla makrofajlara doğal LDL-K den 8-10 kat daha hızlı alınmaktadır.<sup>3,7,40</sup>

Arter duvarındaki üç ana hücre tipi de (makrofajlar dahil) LDL-K'yi okside edebilmektedir. LDL-K oksidasyonu, LDL-K fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlamaktadır. Bunun sonucu, lesitin lizolesitine dönüşmekte ve Apo B kısmının scavenger reseptör tarafından tanınmasına yol açan kısmi yıkıma uğramaktadır. Apo B'deki lizin kalıntılarının doğal LDL-K' de bulunmayan, malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonel (4-HNE) ile konjuge olmasıyla oksidasyona özgü lipid-protein kalıntıları oluşmaktadır. Bu olay; hücrelerden süperoksit anyonlarının salınımı, membrana bağlı enzimlerin (fosfolipazların) LDL-K'ye direkt etkisi, hücre membranları içinde oluşan lipidperoksitlerin LDL-K'ye aktarılması veya hücre dışı proteoglikanlara bağlı LDL-K'nin metal iyonlarınca katalizlenen peroksidasyonu sonucu olabilir.<sup>41,42,43</sup>

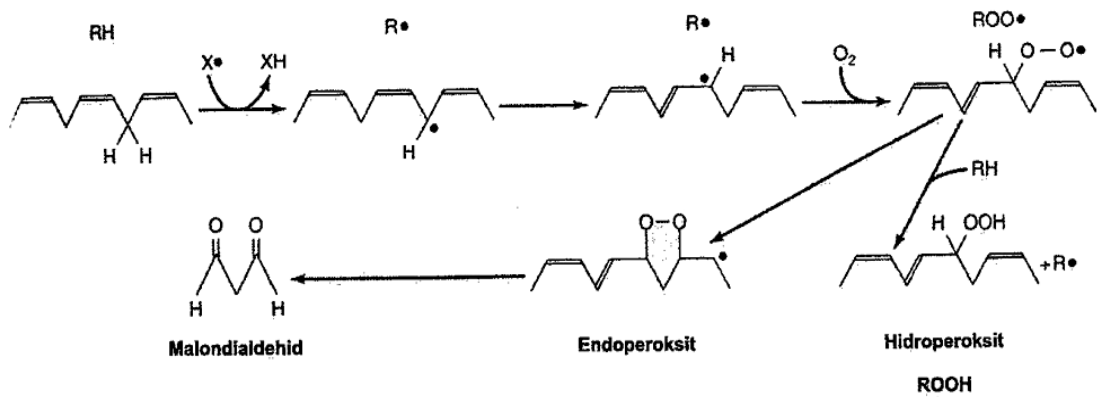
#### **2.2.5. Lipoprotein (a):**

Lipoprotein(a) (Lp(a)) 25 yıl önce LDL-K'nin değişken şekli olarak tanımlanmış olup yapısı ancak 1987 yılında saptanabilmiştir. Lp(a) apo-B100 içeren bir LDL-Kpartikülüdür ve ayrıca apolipoprotein (a) (apo (a)) adı verilen çok büyük bir başka protein içerir. Apolipoprotein (a) plasminojen ile belirgin bir homoloji gösterirse de yapı olarak aynı değildir.

### 2.3.Lipidlerde Oksidatif Hasar (Lipid Peroksidasyonu):

Serbest radikaller tarafından etkilenmeye en duyarlı olan lipitlerdir. Serbest radikallerin en önemli etkisi uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu üzerinedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyonu olarak bilinir.<sup>112</sup> Doymamış yağ asitlerinden zengin hücre membranları radikalleri kolayca tutarlar.<sup>113,114</sup> Hedef doymamış yağ asidi (RH), başlatıcı okside edici radikal ( $X^\bullet$ ) ile reaksiyona girer. Doymamış yağ asidi oksidasyonu ile bir serbest yağ asidi radikali ( $R^\bullet$ ) açığa çıkar. Bu yağ asidi radikaline ( $R^\bullet$ ) oksijen eklenince peroksil radikali ( $ROO^\bullet$ ) oluşur. Peroksil radikalleri oldukça aktif moleküllerdir. Zincirleme olarak devam eden peroksidasyon reaksiyonlarına yol açarlar.<sup>44</sup> Zincirleme reaksiyonun büyüklüğü, ortamdaki lipit/protein oranı, yağ asitlerinin kompozisyonu, oksijen ve antioksidanların konsantrasyonu gibi faktörlere bağlıdır.<sup>45</sup>

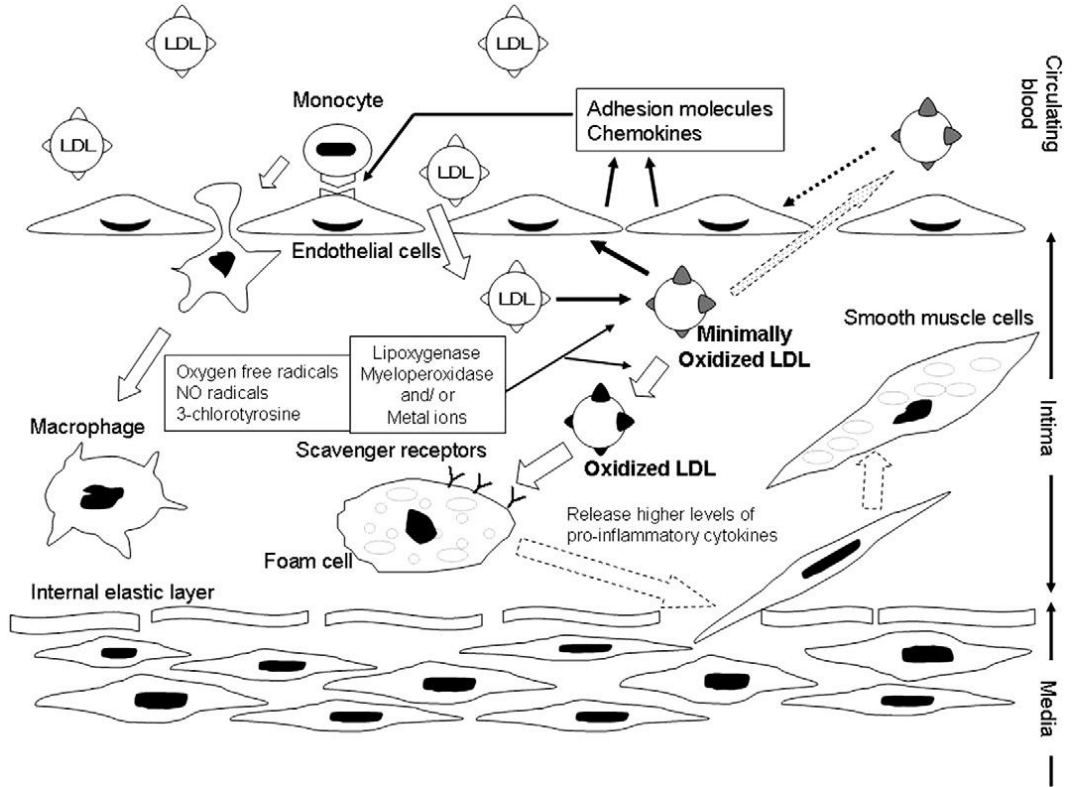
**Şekil 1:** Lipid peroksidasyonu başlama, ilerleme ve son ürün olarak malondialdehit oluşumu reaksiyonları



Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve özellikle makrofaj/monositler doğal LDL-K'leri okside formlara dönüştürülebilmektedir. Bu modifiye LDL-K makrofaj ve düz kas hücrelerinde bulunan çöpçü reseptörleri tarafından tanınırlar. Okside LDL-

K sitotoksik etki ile endotel hücre fonksiyonlarını değiştirdiği gibi endotel hasarına da neden olmaktadır. LDL-K oksidasyonunun daha çok lokal aterosklerotik lezyon oluşturduğuna inanılmaktadır. LDL-K oksidasyonu, hücrelerin serbest radikalleri tarafından oluşturulur. <sup>41,42,43</sup>

**Şekil 2:** LDL-K oksidasyonu ve arter duvarına makrofaj köpük hücre oluşumu mekanizmaları.



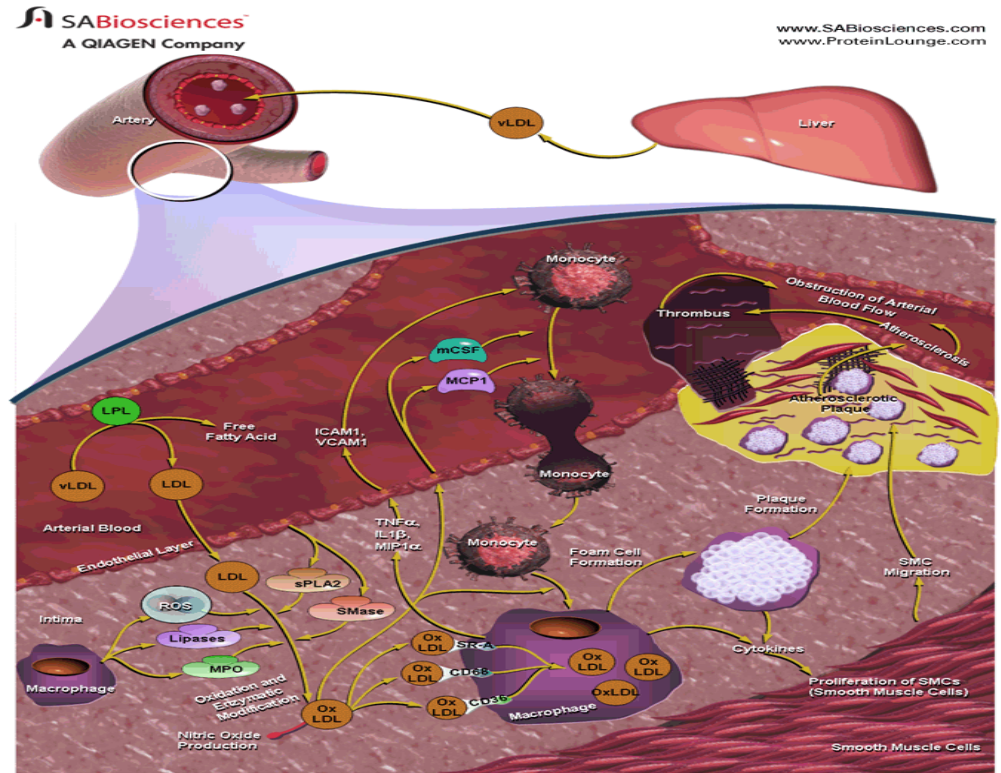
Arter duvarına giren LDL-K damar hücreleri tarafından okside edilebilir (endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar) Geçiş metal iyonlarının varlığında veya yokluğunda, lipoksijenaz ve miyeloperoksidaz içeren oksitleyici enzim ile gerçekleşir (demir veya bakır). Minimal okside LDL-K adhezyon moleküllerinin ve kemokinlerin salınımını uyarmaktadır. Yaygın olarak oksitlenmiş LDL-K, köpük hücrelerinin oluşumuna yol açan çöpçü reseptör aracılığıyla makrofajlar tarafından alınabilir. <sup>46</sup>

Yapılan alışmalar, peroksidasyonu başlatan serbest radikallerin hücrelerde muhtemelen lipoksijenaz enzimleri tarafından üretildiğini göstermektedir. Lipoksijenazların LDL-Koksidasyonunda önemli rol oynarlar.Hücre lipoksijenaz inhibitörleri hücrelerin yol açtığı oksidatif LDL-K modifikasyonunu tamamen inhibe etmektedir. Superoksid anyonun ( $O_2^-$ ) retiminde düz kas hücrelerince modifiye olmuş LDL-K'ler önemli rol oynamaktadır. Son zamanlarda damar duvarında oksidatif hasara neden olan myeloperoksidazın aterosklerotik lezyonlarda rol oynadığı saptanmıştır.<sup>3,47</sup>

## 2.4 Lipid Peroksidasyonunun Ateroskleroza Etkisi

Ateroskleroz arter duvarında kronik inflamatuvar hastalık, dünya nüfusunun çok KVH (Kardiyovasküler Hastalık) morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir. Hastalık kan akışını kısıtlayan ve miyokard infarktüsü ile vasküler tıkanıklık riskini artıran, arteriye geçiş daraltan arter duvarlarında plaklar oluşumunu içerir. Ateroskleroz damar duvarında lipid ve protein oksidasyonu ile karakterize artan oksidatif stresin bir durumu temsil eder.<sup>48,49,50</sup>

Şekil 3: Ateroskleroz,



Okside LDL-K, aterojenik olaya 4 mekanizma ile katılır.

- 1- Okside LDL-K, makrofajlar tarafından kolesterol birikmesi sonucunda "down" regülasyona uğramayan "scavenger" reseptörler

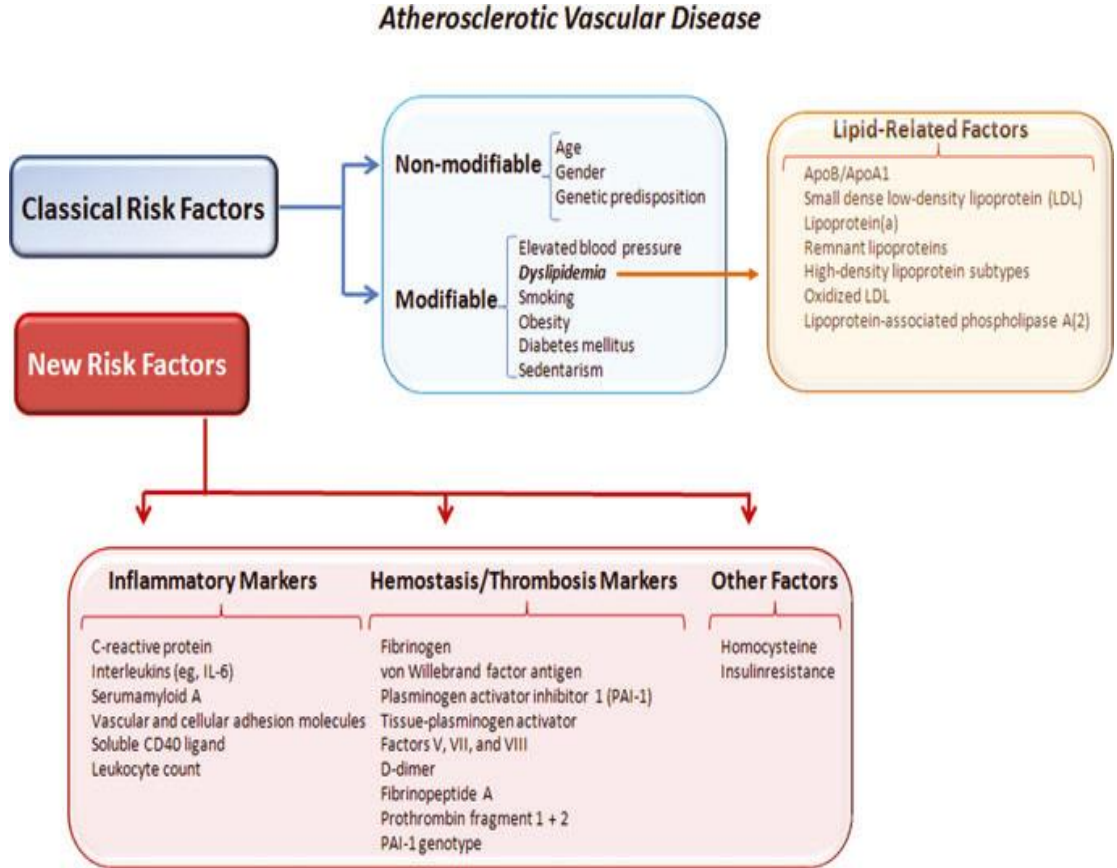
aracılığı ile alınır, böylece köpük hücre ve lezyon oluşumuna katılırlar.

- 2- Okside LDL-K, monositler için düz kas hücre ve endotelden salınan faktörler gibi kimyasal çekici "kemoattractan "maddedir. Onların damar intimasına göçlerini hızlandırır.
- 3- Okside LDL-K, makrofajların intimadan plazmaya kaçışını önleyerek arter intimasındaki kalış süresini uzatır.
- 4- Okside LDL-K, arter duvarındaki hücreler için "sitotoksiktir". Hücresel hasar, belki de endotel hasar oluştura bilir.<sup>21,51</sup>

LDL-K'nin okside olması ile makrofajlar tarafından alımı artar ve kolesterol birikimi hızlanır. Okside olmuş LDL-K makrofajlardan sitokin salınmasını artırır, inflamatuvar ve immün değişikliklere neden olur ve antikor oluşumuna yol açar. Diğer taraftan okside olmuş LDL-K, vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ekspresyonunu ve monosit bağlanmasını da artırır. Endotelden salınan nitrik oksit (NO) azalması ile endotel fonksiyonları bozulur ve trombosit agregasyonu artar. Kolesterolde zengin makrofajların (köpük hücreleri) rüptüre olması ile ortama salınan okside LDL-K, hücre içi enzimler ve serbest oksijen radikalleri daha fazla hücre duvarı hasarına yol açarlar. Hipertrigliserideminin rolü daha az belirlidir. Yüksek trigliserid düzeyleri fibrinojen, faktör VII ve X, küçük-yoğun LDL-Kpartiküllerinin artışı ve kan viskozitesi ile ilişkili olarak trombojeniteyi arttırabilir.<sup>52,53,54</sup>



**Şekil 4.** Klasik ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri.



Plasminojen, pıhtıların erimesine katılan fibrinolitik sistemin bir parçasıdır. Plasminojen kringle adı verilen beş ayrı tür yapıdan oluşmaktadır (tip I, II, III, IV ve V). Buna ek olarak, plasminojende bir proteaz alanı bulunmaktadır.<sup>55,56</sup>

Modifiye bir LDL-K molekülü olan Lp(a) da karaciğerden sekresyonundan önce apolipoprotein B'ye bağlanmış apo A proteini bulunur. Birçok apo A formları vardır ve bu farklılıklar dolayısıyla şahısların plazma Lp(a) konsantrasyonları genetik olarak belirlenir ve diyetten hemen hemen hiç etkilenmez. LDL-K molekülü ile Apo A'nın bir bileşimi olan bu molekül makrofajlara bağlanarak köpük hücre oluşumuna neden olur. Bu molekül yapısal olarak plazminojene benzerse de fibrinolitik aktivitesi yoktur ve trombojenik özellikler gösterebilir. Fibrine bağlanmada plasminojen ile

yarışarak endojen fibrinolizisi engelleyebilir. Lp (a)'nın insanlarda düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da uyardığı gösterilmiştir.<sup>45,57,58,115,116</sup>

Lp (a) molekülü premature kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili ise de, fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Lp(a) düzeyleri; böbrek yetmezliği, nefrotik sendromu, böbrek transplantasyonu sonrası, hemodiyaliz ve periton diyalizi sonrası artar. Artmış plazma Lp(a) düzeyleri erkeklerde premature KAH çalışmaları için bağımsız bir risk faktörüdür. 30 mg/dl'den daha yüksek plazma konsantrasyonları KAH, kardiyovasküler olaylar ve periferik damar hastalıkları için bir risk faktörüdür. Plazma Lp(a) düzeyleri, klinik olarak şüpheli koroner ateroskleroz için koroner anjiyografi yapılan erkeklerde, koroner lezyonların sayısı ve ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. 39 mg/dl'den daha yüksek Lp(a) düzeyleri, 60 yaşından önce KAH olduğu doğrulanan hastalar da ailevi dislipideminin en sık şeklini oluşturur.<sup>1,2,4,36</sup>

Konvansiyonel risk faktörlerine Lp(a) düzeylerindeki artışın eklenmesi major koroner olay riskini arttırır. Kadınlardaki KAH artışı, postmenopozal dönemde Lp(a) düzeylerinde görülen %25'lik artış ile ilişkili olabilir. Risk Lp(a) düzey artışı yanında HDLkolesterol düzeyinin düşük oluşuna da bağlı olabilir. Lp(a)'nın aterojenik etkileri; LDL-K benzeri özellikler ve hasarlı damar bölgesinde kolesterolün ortaya çıkmasına bağlıdır. LDL-kolesterol olayında olduğu gibi Lp(a)'nin oksidasyonu aterojeniteyi arttırabilir. Lp(a) yapısal olarak plazminojene benzerse de, fibrinolitik aktivitesi yoktur ve trombojenik özellik gösterebilir.<sup>45,57</sup> Lp(a) fibrine bağlamada plazminojen ile yarışarak endojen fibrinolizisi engelleyebilir. Artmış Lp(a) ya bağlı olarak fibrinoliziste böyle bir bozulma KAH da hızlanmaya neden olabilir.

Lp(a) muhtemelen makrofajlar tarafından doğal LDL-K göre daha iyi tanınır ve alınır. Aterosklerotik koroner damar duvarında belirgin

Lp(a) birikmesi bulunurken, normal damarlarda Lp(a) ya rastlanmamıştır.  
1,7

Lp(a)'nın aterojenitesi çeşitli yollarla olabilir, en önemli etkilerinin;

- Apo A 'nın Apo B-100 içeren partiküllerin LDL-K reseptörleri tarafından normal alımını önlemesi, dolayısıyla dolaşan kolesterol miktarının artması.
- LDL kolesterolün oksidatif modifikasyona yatkınlığının artırılması,
- Apo A plazminojene benzer yapısı nedeniyle Lp(a) plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolizi inhibe etmesi,
- Lp(a) damar hasarının olduğu yerde biriken fibrine de bağlanarak çoğalan hücrelere kolesterolünü verebilmesi.
- Endoteldeki ICAM-1 ve VCAM-1 adezyon moleküllerinin etkisi ile monositlerin damar duvarında birikimini ve bağlanmasını artırarak köpük hücre oluşumuna katkıda bulunması ile olduğu kabul edilmektedir.<sup>16,42,59,71</sup>

Bazı görüşlere göre Lp(a) selektif etki gösterebilir ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi endotel hücre aktivatörlerinin yokluğunda, mRNA ekspresyonu için gerekli plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-I) etkisini arttırabilir. Lp(a) ateroskleroz olayını PAI-I'nın sekresyonunu ve üretimini veya plazminojenle reseptörler için yarışarak plazmin üretiminde down regülasyon sonucu trombojenik etkilerin artmasına da neden olabilir.<sup>1,7,60</sup>

Plazmadaki Lp(a) düzeyleri immunoanalitik yöntemlerle saptanır. Bu düzeyler birçok toplumda 0-100 mg/dl arasında değişmektedir. Ancak, bu dağılım belirgin şekilde daha düşük konsantrasyonlara doğru sapmaktadır. Lp(a) değerlerinin yaklaşık %50'si 0 ila 10 mg/dl arasında değişmektedir. Bireylerin sadece çok küçük bir

kısımında bu değerler 40 mg/dl'nin üzerindedir. Siyahlarda bu düzeyler beyaz ırka göre daha yüksektir.<sup>7,61</sup>

Lp(a) nın ateroskleroza etkisi: Lipoprotein (a) lipid bileşimi açısından LDL-K'ye benzeyen, kolesterolden zengin bir lipoproteindir. Bu lipoprotein, LDL-K'nin ateroskleroza neden olduğu aynı mekanizma ile aterojen olması olasıdır (yani, kimyasal değişim ve avcı reseptörler tarafından tanınma). Alternatif olarak, Lp(a) nın fibrinolitik sistem üzerinde etkisi olabilir. Daha önce belirtildiği gibi, apo(a) yapı bakımından plasminojene benzemekteyse de, plasminojenin fibrinoliz içindeki işlevsel etkinliğinden yoksundur. Çeşitli epidemiyolojik araştırmalar yüksek Lp(a) düzeylerinin, erken oluşan kalp hastalığı durumlarında plazmada yüksek olduğunu gösterilmiştir. Yüksek LDL-K düzeylerinin, özellikle yüksek Lp(a) düzeyi ile birlikte, koroner kalp hastalığı görülme sıklığının artmasına yol açtığı sanılmaktadır. Ancak, normal lipidemik bireylerdeki yüksek Lp(a) düzeyinin bunları risk grubuna sokup sokmadığı henüz açık değildir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.<sup>61,62,63</sup>

Lp(a) nın aterogenez içinde işlevi bulunduğunu düşündüren diğer bir kanıt aterosklerotik lezyonda yüksek düzeyde Lp(a) bulunmasıdır. Yakın zamanda bu lezyonlardan Lp(a) benzeri lipoproteinler izole edilmiştir. Ayrıca, Lp(a) konsantrasyonlarının, ailesel hiperkolesterolemi hastalarında koroner kalp hastalığının güçlü ve bağımsız göstergesi olduğu ortaya çıkmıştır. Lp(a) düzeyleri yüksek olan heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında koroner hastalık, Lp(a) düzeyleri düşük olan familial hiperkolesterolemik heterozigotlarda görülenden daha hızlı ve daha erken meydana gelir. Bu da Lp(a) nın en azından LDL-K düzeyleri yüksek olan bireylerde ateroskleroza hızlandırabileceğini düşündürmektedir.<sup>45,57,58,64</sup>

Plasminojen, fibrini hidrolize eden ve pıhtıları eriten bir enzim olan plasmine çevrilir. İlginç bir nokta, Lp(a)'nın veya izole apo(a)'nın da aynı reseptöre bağlanmasıdır. Dolayısıyla, Lp(a) endotele bağlanmak için plasminojen ile yarışabilir, plasmin oluşumunu önleyebilir ve dolayısıyla plasminin endotel yüzeylerindeki fibrin pıhtılarını eritme yeteneğini engeller. Yüksek düzeyde Lp(a), aterosklerotik plakların yüzeyinde oluşan mikrotrombüslerin çözülmesini inhibe etmek suretiyle ateroskleroz gelişimini sağlar. Hangi mekanizma ile olduğu bilinmeksizin yüksek Lp(a) düzeylerinin erken koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu ve aterojen lipoprotein niteliğine sahip bulunduğu anlaşılmaktadır.<sup>45,57,58,64</sup>

Lipid analizleri iki temel amaç için yapılır; bunlar bireyin hiperlipidemi açısından taranması ve hiperlipidemi tedavisi gören hastanın izlenmesidir. LDL-K'nin tarama amacıyla istenmesi yeterli değildir. Bu durumda düşük HDL-K ve yüksek TG düzeyinden kaynaklanan risklerin saptanması mümkün olmayacaktır. Hiperlipidemi tedavisinin takibinde ise hiperkolesterolemisi olup sadece LDL Kolesterolün izlenmesinin yeterli olduğu durumlar vardır. Öte yandan, klinisyenler lipid düşürücü ilaçların çoğunun LDL-K dışındaki diğer lipid parametrelerini de etkilemesi nedeniyle çoğu kez tüm değerleri bilmek isterler. Bu parametrelere yaşam tarzı, beslenme alışkanlığı, yaş ve ırk (genetik) gibi birçok faktörün etkili olduğu da göz ardı edilmeyecek konulardandır.<sup>65</sup>

**Tablo 3:** Vücut Kitle İndeksi (VKİ veya BMI)

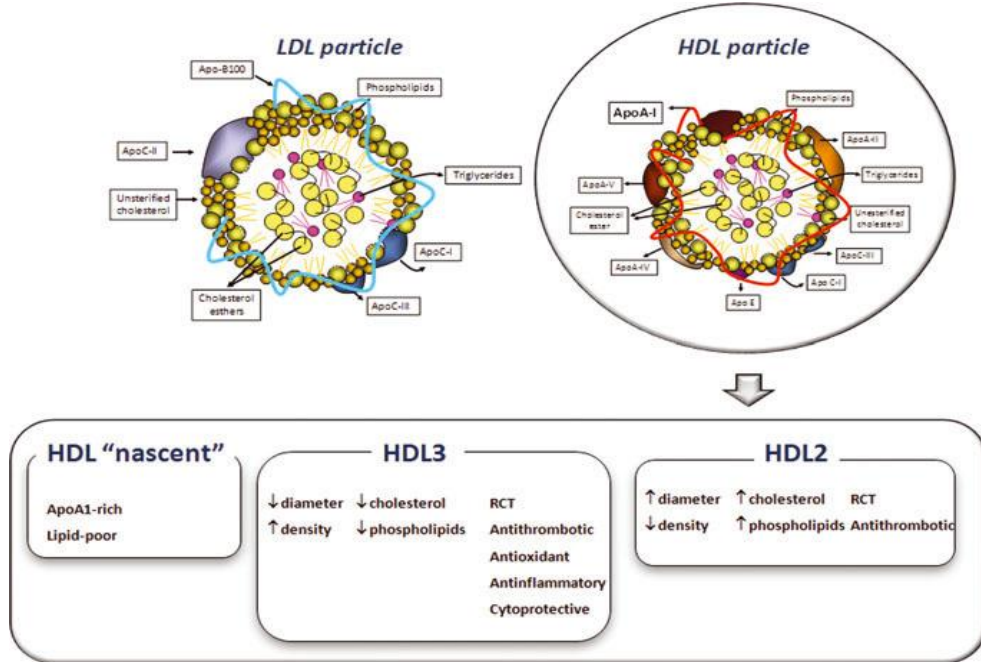
<b>VKİ</b>	<b>Durum</b>
18.5 kg / m <sup>2</sup> 'nin altında olanlar	Zayıf
18.5-24.9 kg / m <sup>2</sup> arasında olanlar	Normal kilolu
25-29.9 kg / m <sup>2</sup> arasında olanlar	Fazla kilolu
30-39.9 kg / m <sup>2</sup> arasında olanlar	Obez (şişman)
40 kg / m <sup>2</sup> 'nin üzerinde olanlar	İleri derecede obez

Sonuç olarak; hiperlipidemide ya trigliseridlerin, ya da kolesterolün ve yahut her ikisinin yükselmesi söz konusudur. Bugün, kolesterol düzeyinin 200 mg/dl üzerinde olması, hiperkolesterolemi olarak adlandırılmaktadır. Hipertrigliserideminin kesin tanımı tartışmalıdır. Ancak, trigliserid düzeyinin 200 mg/dl üzerinde oluşu anormal, 400 mg/dl üzerinde olması kesinlikle yüksek olarak kabul edilir. 1000 mg/dl'yi aşan trigliserid düzeylerinde pankreatit gelişme riski oldukça yüksektir ve bu tür hastalarda riski azaltmak için tam yağsız diet ve ilaç uygulaması gerekmektedir.<sup>57,58,65</sup>

## 2.5. HDL-K ve Ateroprotektif Mekanizmalar

HDL-K'nin üç ana alt tipi: Pre- $\beta$  (nascent-olgunlaşmamış) HDL-K1, HDL-K2 ve HDL-K3. HDL-K nin taşınması bu üç alt tipler tarafından yapılır. Pre- $\beta$  veya olgunlaşmamış HDL kolesterolü çok az partikül içerir, ancak asıl kardiyoprotektif etkili olan HDL-K, apolipoprotein ihtiva etmez: Apo A-I dolaşımdaki HDL kolesterole bağlanır, ve bunu kolesterol estere dönüştürür, olgunlaşmamış HDL-K doldurularak bir küresel parçacığa dönüştürülür (HDL-K3). Sonunda, kolesterol, dönüşüm sonrası kolesterol ester toplayıp, HDL-K3 büyüklüğü ve yoğunluğu değişerek en geniş HDL-K parçacığı şekline döner. Aslında amaç bir dolu biri boş lipid partikül değiştirerek HDL-K2 oluşturmaktır. HDL-K3 en ateroprotektif olmak üzere farklı HDL-K alt tiplerinin farklı antiaterosklerotik etkiler yarattığı göstermiştir.

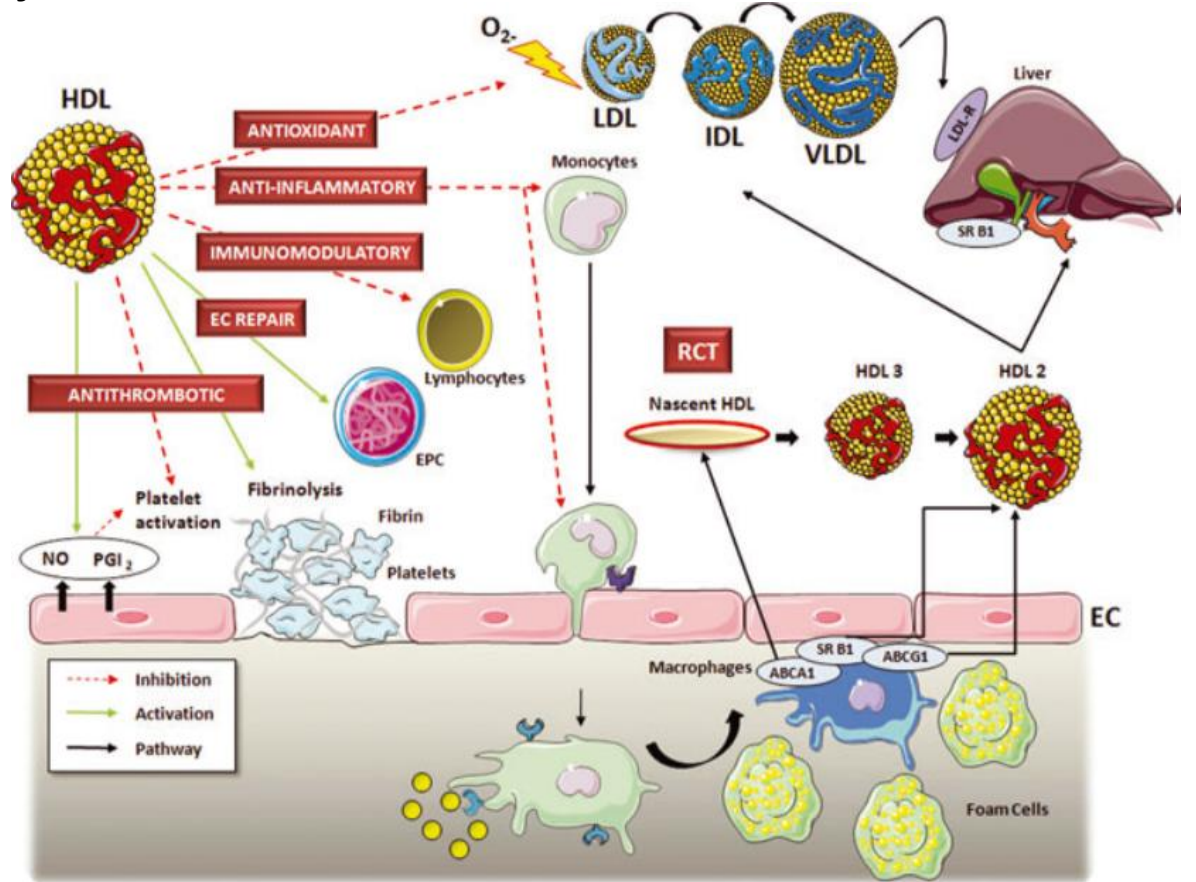
**Şekil 5.** LDL-K ve HDL-K nin alt tipleri ve kompozisyonları.



HDL-K nin en ateroprotektif mekanizmalarından biri ateroskleroz plağının makrofaj-lipit yüklü hücreler (köpük hücreleri) tarafından alımıdır.

Daha sonra kolesterol ya safra içinde atılımı için karaciğere nakledilir veya LDL-K / VLDL için mekik edilir. Bu süreç "ters kolesterol taşınması" (RCT) diye adlandırılır. HDL-K'nin Diğer önemli özellikleri, hücre onarımı üzerine de olumlu etkileri (endotel progenitör hücre uyarımı [EPC]), Anti-inflamatuar etkileri (damar duvarına monosit yapışmasının ve göç etmesinin önlenmesi), yanı sıra, immunomodulatuar (doğal bağışıklık sisteminin düzenlenmesi), Antitrombotik ([NO] ve prostasiklin [PGI<sub>2</sub>]salınması ve aktive edilmiş fibrinoliz, nitrik oksit uyararak trombosit aktivasyonunun önlenmesi), ve antioksidan (LDL-K oksidasyonunun önlenmesi) etkiler.

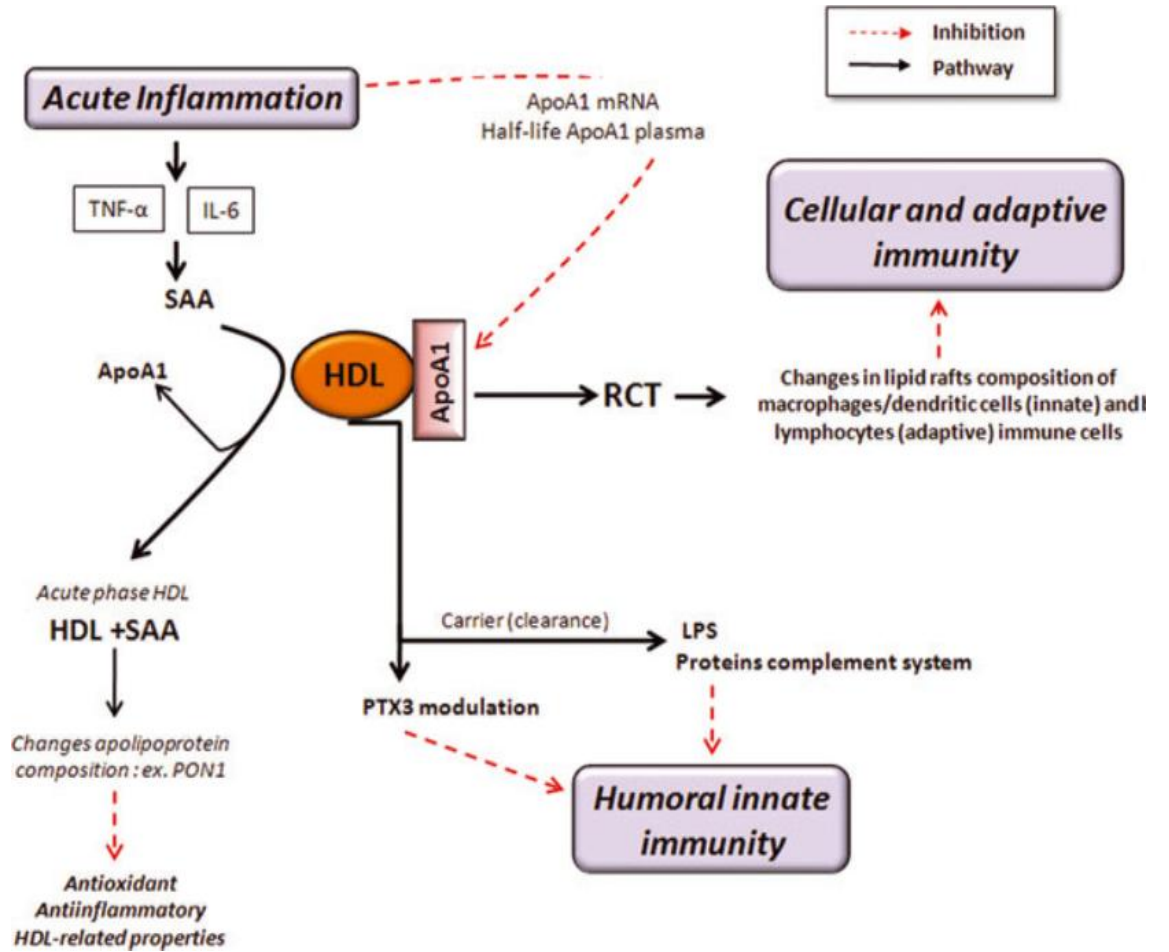
**Şekil 6.** HDL-K antiaterotrombotik etkileri.



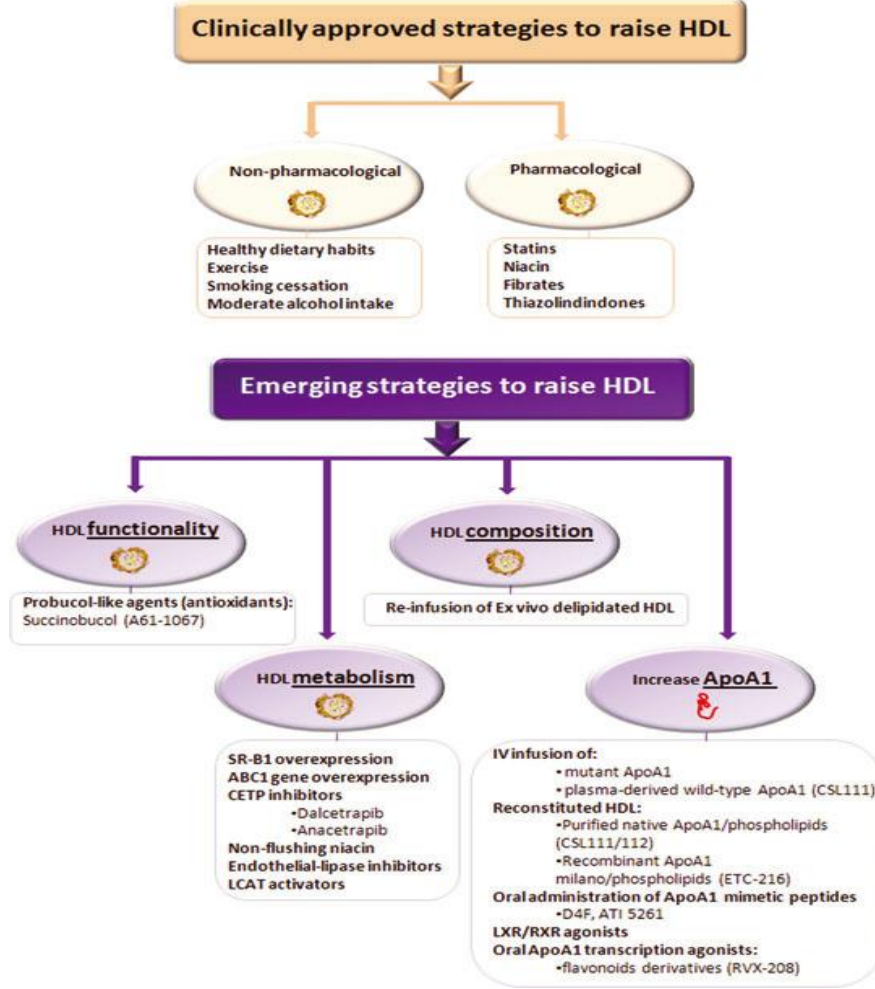


İnflamasyon esnasına (örn. enfeksiyon), IL-6 ve TNF $\alpha$  salınımı serum amiloid A (SAA) nın artışı uyarır, dramatik bir şekilde HDL-K apolipoprotein içeriği değiştirir (ApoA1 değiştirir) sonuçta kısmen HDL-Kateroprotektif özellikleri bozmaktadır. Ancak, HDL-K inflamatuvar yanıtı ve antijen sunumu ayarlama kapasitesine sahiptir. Gerçekten de, HDL-K etkileşimi sonrasında lipid salınımı, kolesterol azalması, doğal ve adaptif immün sistem hücrelerinin aktivite ve fonksiyonu düzenler. Ayrıca, kompleman sistemi ve düzenlenmesi ile pentraxin -3 (PTX3) protein taşıyıcıları gibi davranarak, HDL-K de hümoral doğal bağışıklığı etkiler.

**Şekil 7:** HDL-K, inflamasyon ve immün yanıt.



Şekil 8.HDL-K-bazlı tedaviler.



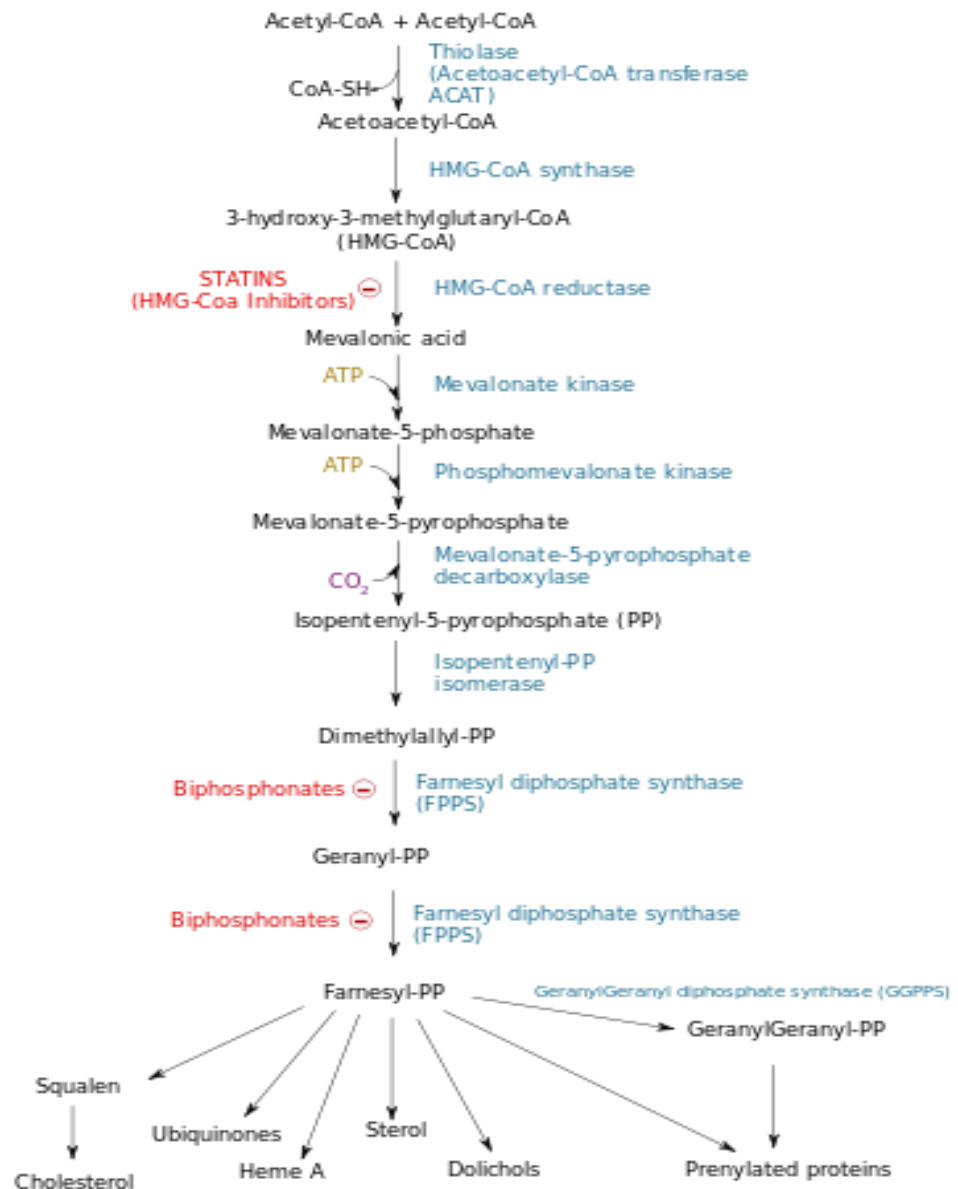
Yukarıdaki HDL-K (üst panel) umut verici HDL-K yükseltici tedaviler için en yaygın kullanılan ve klinik olarak kanıtlanmış stratejileri ve kardiyovasküler ilaçlar resmediyor. Alt panel geliştirilme aşamasındadır.

## 2.6 Enzimler

### 2.6.1 HMG CoA Redüktaz(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase, HMGCR: (EC1.1.1.88))

**Şekil 9:** HMG CoA redüktaz basamağı (Kolesterolve birçok metabolitin biyosentezi ve kontrol edici enzim olarak)

## Mevalonate pathway



HMG CoA redüktaz kolesterol sentezini kontrol eden enzimdir. HMG Coa redüktaz bir endoplazmik retikulum iç membran proteini-dir ve enzimin katalitik bölgesi sitozole doğru uzanmaktadır. Mevalonat yolunun anahtar enzimi olup, mevalonat yolu sterol, isoprenoid ve diğer lipidlerin sentezinin başında yer alır. HMG CoA Redüktazın katalizlediği reaksiyon mevalonat yolunda hız belirleyici reaksiyondur.

HMG CoA Redüktaz, transkripsiyon, translasyon, yıkım ve fosforlanma düzeylerinde düzenlenir.

**Transkripsiyonu:** Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP) HMG CoA Redüktaz geninin transkripsiyonunu artırır. Bu protein, genin 5' tarafında bulunan SRE (sterol regulatory element) adlı DNA dizisine bağlanır. SREBP inaktifken endoplazmik retikulum veya çekirdek zarına bağlıdır. Kolesterol seviyesi azalınca SREBP proteolize uğrayıp bağlı olduğu zardan kopar, çekirdeğin içine girer, SRE'ye bağlanır ve transkripsiyon hızlanır. Eğer kolesterol seviyesi yükselirse zara bağlı SREBP'nin proteolizi durur, çekirdekte bulunan SREBP de hızla yıkıma uğrar.<sup>151</sup>

**Translasyonu:** HMG CoA Redüktaz mRNA'sının translasyonu mevalonat türevleri ve kolesterol tarafından engellenir.<sup>151,152</sup>

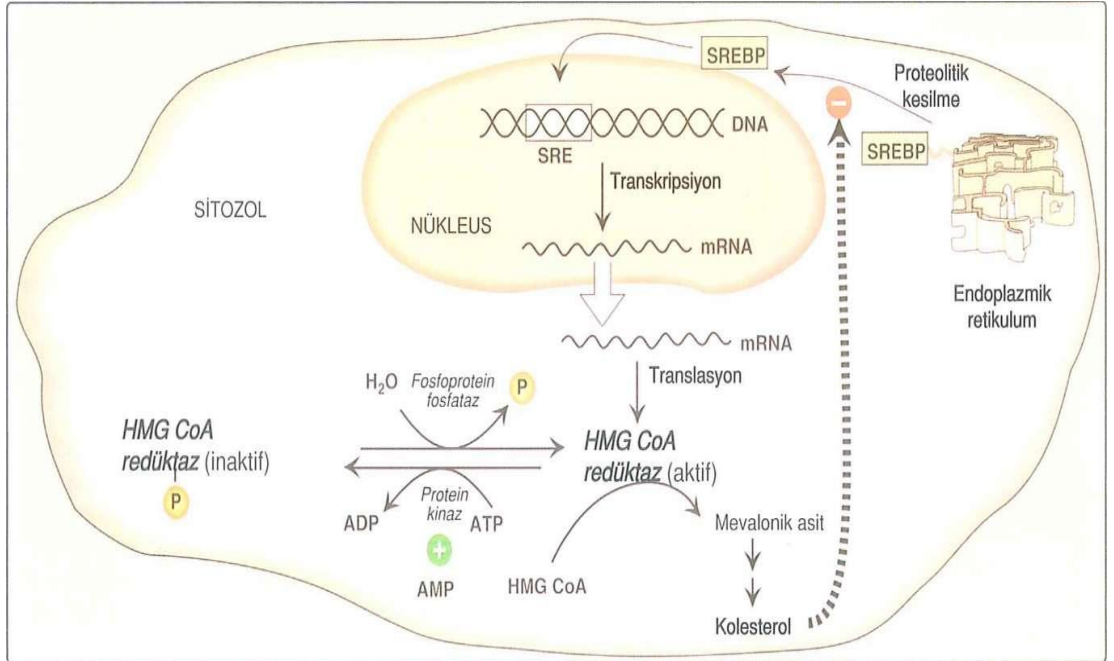
**Yıkımı:** Yüksek sterol düzeyleri HMG CoA Redüktazın proteolizini kolaylaştırır. SREBP'yi kesen proteaz da sterollara duyarlıdır.<sup>153,157</sup>

**Fosforlanması:** Biosentetik yollardaki başka enzimlerde de görüldüğü gibi HMG CoA Redüktaz fosforlanınca (insanda serin 872'de) inaktive olur. Bundan sorumlu protein kinaz siklik AMP tarafından aktive edilir. Bu yüzden hücredeki ATP düzeyleri düşük olunca redüktaz enzimi etkin olmaz.<sup>154</sup>

Sonuçta, insülin HMG CoA Redüktazı aktive eder ve (fosforsuz formu) kolesterol sentezini artırır. Glukagon, HMG CoA Redüktazın inaktif formunun (fosforlu) oluşumunu sağlayarak kolesterol sentezini azaltır. Tiroid hormonları HMG CoA Redüktaz aktivitesini artırır glukokortikoidler ise azaltır. Statin grubu ilaçlar enzimi inhibe ederek kolesterol sentezini azaltırlar.

HMG CoA'nın mevalonik asite indirgenmesi olan bir sonraki basamak HMG CoA redüktaz tarafından katalizlenir ve kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır. Bu basamak sitozolde gerçekleşir ve iki molekül NADPH indirgen ajan olarak kullanılırken CoA salınır, böylece reaksiyon geri dönüşümsüz duruma gelir.

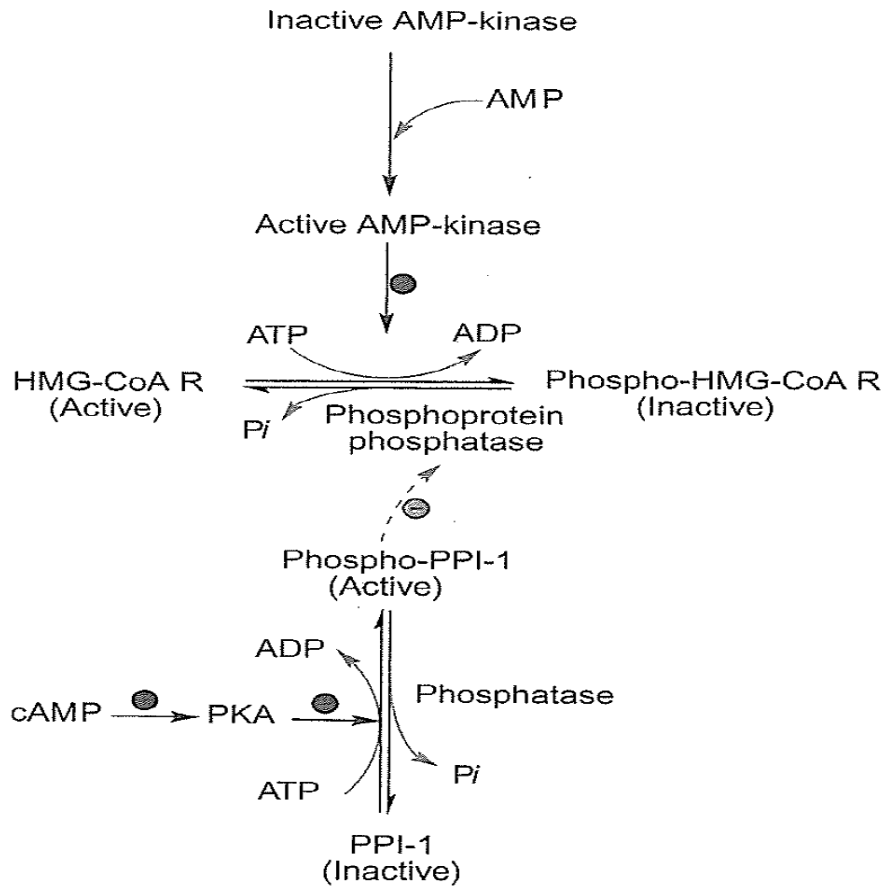
**Şekil 10:** HMG CoA Redüktaz Sentezi



HMG CoA Redüktaz'ın regülasyonu aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi fosforilasyon-defosforilasyon mekanizmaları ile düzenlenmektedir. Aktive olmuş AMP kinaz fosforilasyon yolu ile HMG CoA Redüktazı inaktif forma

çevirmektedir. Protein kinaz A'nın (PKA) cAMP ile aktivasyonu, fosfoprotein fosfataz inhibitör -1'in (PPI-a) fosforilasyonuna yol açarak o'nu aktif forma çevirmektedir. Aktive olmuş PPI-1, fosfoprotein fosfatazi inhibe eder, böylece HMG CoA Redüktaz'ın inaktif formda kalması sağlanmış olur.

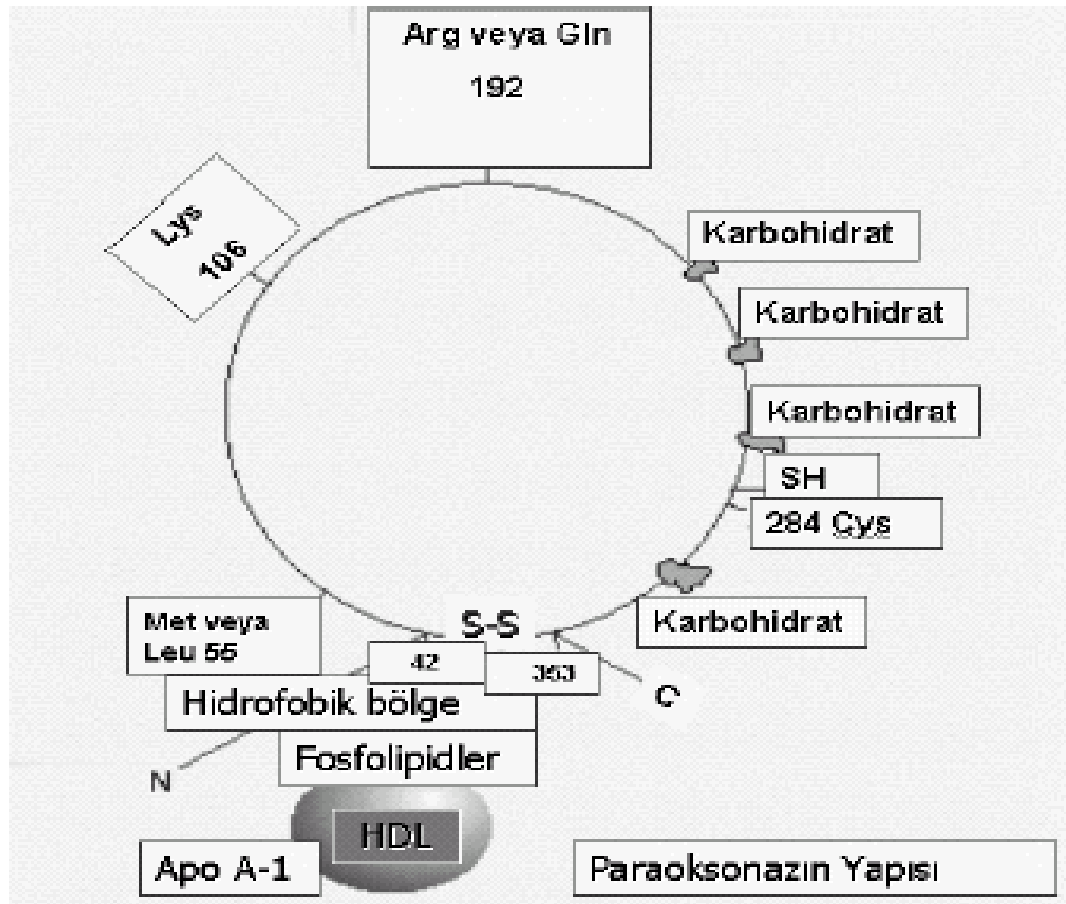
**Şekil 11.** HMG CoA Redüktaz Aktivasyonu – İnhibisyonu



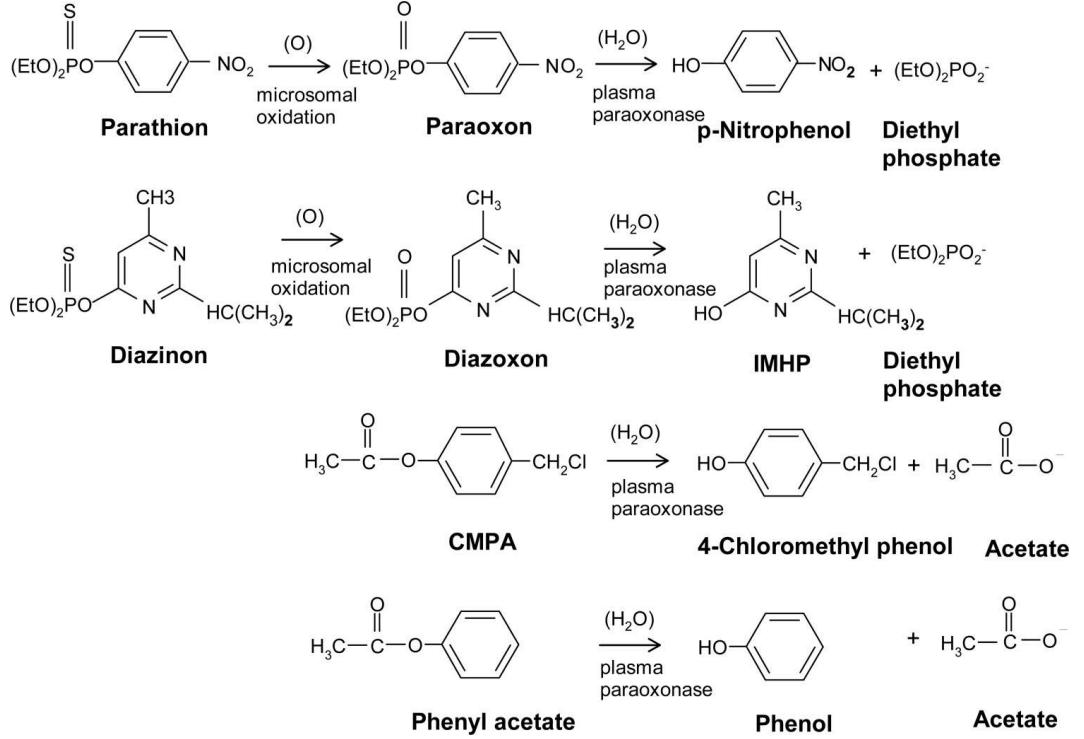
## 2.6.2 Paraoksonaz -1 (PON1, EC 3.1.8.1)

İnsan serum paraoksonazı (arildialkilfosfataz); karaciğerde sentezlenen, bir ester hidrolazdır.<sup>20,21,22,23</sup> Kalsiyum, enzimin aktivitesi ve stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada yer almaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyon kazanmasını sağlar.<sup>68,70,71</sup> Yapısındaki N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL-K ile etkileşimde rol oynar. Enzim, N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve proteinlere bağlanır.<sup>73,73</sup> Paraoksonaz enziminin yapısı şekil 12'de özetlenmiştir.<sup>74</sup>

Şekil 12: Paraoksonazın yapısı



**Şekil 13:** PON1 durumunu belirlemek için kullanılan substratların yapıları.



Paraoksonaz enzimi, insan 7q21-22 kromozomundan kodlanıp karaciğerde sentezlenen dalak ince barsak ve serumda yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Paraoksonazın üç tipi bulunmaktadır: Paraoksonaz 1 (PON1), (paraoksonaz, arilesteraz, homosistein tiolaktonaz (HTLaz) aktivitelerini gösterir). Paraoksonaz 2 (PON2), Paraoksonaz 3 (PON3) (PON2 ve PON3 sadece HTLaz aktivitesi gösterir. PON2 serumda bulunmaz. PON3 çok düşük miktarlarda bulunur.)<sup>68,76</sup>.

İn vitro çalışmaları, PON1 ve PON3'ün LDL-K'nin lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini, böylece ateroskleroza başlatan ve ilerleten okside lipid seviyelerini azalttığını göstermiştir.<sup>77</sup> PON'lar için bildirilen fizyolojik roller arasında; platelet-aktive edici faktör hidrolizi<sup>78</sup>, lipid oksidasyonu<sup>79</sup>, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak



bilinen homosistein tiyolaktan hidroliz ve inaktivasyonu yer almaktadır.<sup>80</sup> PON1, makrofaj kolesterol biyosentezini inhibe eder ve makrofajlara kolesterol akışını stimüle eder.<sup>81,82</sup> PON1 aynı zamanda kolesterol esterlerinin peroksidlerini metabolize eder.<sup>83</sup> PON'ların antiaterosklerotik aktivitesi HDL-Kpartikülleri üzerindeki lokalizasyonları ile yakından ilişkili olup; kolesterol (aterosklerotik lezyonlarda köpük hücrelerinden) akışına aracılık eder ve LDL-K'nin lipid oksidasyonunda sınırlama rolüne sahiptir. PON1, HDL-K'nin glikasyon ve homosisteinilasyon yatkınlığında modölatör etkiye sahiptir.<sup>84</sup> PON1 serumda HDL-K bağımlı olarak bulunmaktadır. PON1 enziminin HDL kolesterolün Apo-A1 ve Apo-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkilidir. PON1, paraokson, diazokson gibi organik fosfatları, sarin ve somon gibi sinir gazlarını hidrolizleyerek detoksifiye edebilen geniş bir substrat spektrumuna sahiptir.<sup>85,86,87,88</sup>

HDL-K, LDL-K'i oksidasyondan koruyabilir. HDL-K ile ilişkili enzimlerin [PON1, Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz Platelet (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğu gösterilmiştir. Paraoksonaz LDL kolesterolü bakır iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır.<sup>86, 89,90,91</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalar genellikle, HDL-K'nin üzerinde bulunan kalsiyuma bağlı paraoksonazın, okside olmuş lipidlerin metabolizması ve aterosklerozdan korumada önemli fizyolojik rolü olduğu yönündedir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL-K'nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan LDL-K'yi hidrolizleyen PON1, lipid peroksid oluşumunu anlamlı olarak azaltarak yağlı çizgi (fatty streak) oluşumunu önlemede koruyucu rol üstlenir. HDL-K üzerinde amino ucundaki hidrofobik bölgede apo A-I ile ilişkili PON1, LDL-

K oksidasyonu ile oluşan proinflamatuvar molekülleri parçalayıp vasküler hastalık riskini azaltabilir.<sup>92,93</sup>

İn vitro olarak histidin ve glutaminin, pozisyon 20 ve 21'de alanin ile yer değiştirmesi PON1 ekspresyonuna yol açar. Bu PON1'in lipoproteinlerle etkileşmesi için N-terminal hidrofobik sinyal sekansının gerekli olup olmadığı araştırılmış; PON1 ile HDL-K birleşmesi için yapıda N-terminal hidrofobik sinyal peptidin gerekli olduğu saptanmıştır. Apolipoprotein eksikliğinde N-terminal hidrofobik peptit doğrudan fosfolipidlere bağlandığından, PON1'in dolaşımında HDL-K üzerindeki fosfolipidlere bağlı halde bulunduğu gözlenmiştir<sup>94</sup>. Serum PON1 aktivitesi, myokard infarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi ve diyabet hastalarında, sağlıklılara göre daha düşük bulunmuştur<sup>95</sup>. Safılaştırılmış PON'un HDL-K oksidasyonu üzerine, konsantrasyon bağımlı inhibitör etkisi gözlenmiş, serumda PON miktarının artması HDL-K'nin oksidasyonakarşı direncini artırmıştır. PON inhibitörlerinin serum PON aktivitesini azalttığı ve HDL-K'nin oksidasyonunu artırdığı gözlenmiştir. HDL-K-aracılı PON veya safılaştırılmış PON'un LDL-K oksidasyonu işleminde, başlangıç, yayılma ve ayrışma fazlarındaki etkisi araştırılmış ve HDL-K'nin LDL-K oksidasyonu üzerine olan inhibitör etkisinin, metal iyon şelasyonu veya peroksidaz benzeri aktiviteden kaynaklandığı belirtilmiştir<sup>96</sup>. Knockout ve transgenik fare çalışmalarında PON1'in vasküler hastalıklarda güçlü bir rolü olduğu ileri sürülmüş; serum PON1 seviyesi düşük olan farelerde ateroskleroza yatkınlığın ve stenoz oranının arttığı gösterilmiştir<sup>97</sup>.

PON1 Q192R polimorfizmiyle koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda PON1 192 RR genotipinin koroner arter hastalığında daha yüksek bir sıklıkta mevcut olduğu gösterilmiş, PON1 Q192R gen polimorfizminin ateroskleroza bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.<sup>98,99</sup> Türk toplumunda yapılan ve bunu destekleyen bazı

çalışmalar varsa da<sup>100</sup>, bazı araştırmalarda böyle bir ilişki bulunamamıştır<sup>101,102</sup>.HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL-K (MM-LDL-K) LDL-K'deki aktif lipidleri yıkar ve arter duvarındaki hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruma yapar. Paraoksonaz okside LDL-K'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder<sup>86,103,104</sup>.

Paraoksonaz üç tane sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi disülfid bağının oluşumuna katılırken, 284. pozisyondaki molekül serbest halde bulunur. Bu serbest halde bulunan sistein molekülünün enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir. 284. pozisyondaki sisteinin, LDL-K'i oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemiştir.<sup>66, 85, 105</sup>

İnsan PON1 enzimi iki ana polimorfizm gösterir. Bunlar; 191. amino asit pozisyonunda glutamin (Q) yada arginin (R) ve 54. pozisyonda metiyonin (M) yada lösin (L)'dir.(4) PON1 enziminin iki alloenzimi vardır. 191. pozisyonda arginin olması B tipi alloenzim yüksek paraoksonaz aktivitesi yada glutamin olması A tipi alloenzim düşük paraoksonaz aktivitesiyle birlikte dir. PON Q bakırla indüklenmiş LDL-K oksidasyonunu PON R'den daha fazla önlemektedir.<sup>85,106,107</sup>

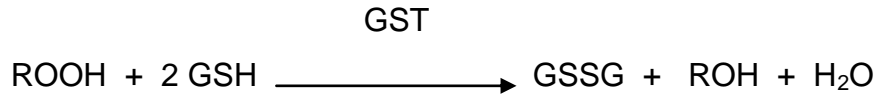
Özetle: Antioksidan bir enzim olan Paraoksonaz-1'in (PON1), HDL-K'nin koruyucu etkisine katkıda bulunarak ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir role sahiptir. PON1 düzeyinin, dislipidemide azaldığı ortaya konmuştur.<sup>41,86,158</sup>

### 2.6.3 Glutasyon-S-Transferaz (GST; EC 2.5.1.8)

Glutasyon-S-transferazlar (GSTs), hücresel detoksifikasyon ve transporttan sorumlu iki protein alt birimden oluşan multifonksiyonel protein ailesidir. Genel olarak üç sitozolik ve bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılır. GST ailesi hepatositlerdeki başlıca detoksifiye edici sistemdir.<sup>47</sup>

Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak yabancı maddeleri glutatyondaki sisteine ait –SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler. Ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir. GSH'dan glutamat ve glisin koparılmasından sonra sisteinin serbest amino grubu asetillenerek merkaptürik asitlere dönüştürülür. Ksenobiyotiklerin klasik atılım ürünleri olan merkaptürik asitler (N-asetil sisteinin S-alkile olmuş türevleri) daha sonra safra ile atılırlar.<sup>52,53,54,108</sup>

Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksitlere karşı GST'ler, selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesi gösterirler.



GST'ler, glutasyonun reaktif metabolitlerle konjugasyonunu sağlayarak organizmadan uzaklaşmasını sağlamaktadır.<sup>54</sup>

Antioksidan aktivitelerine ilaveten çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup hem, bilirubin ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddeleri reversibl olarak bağlayarak bunların hücre içinde transportunda görev alırlar.

### 3-GEREÇ ve YÖNTEM

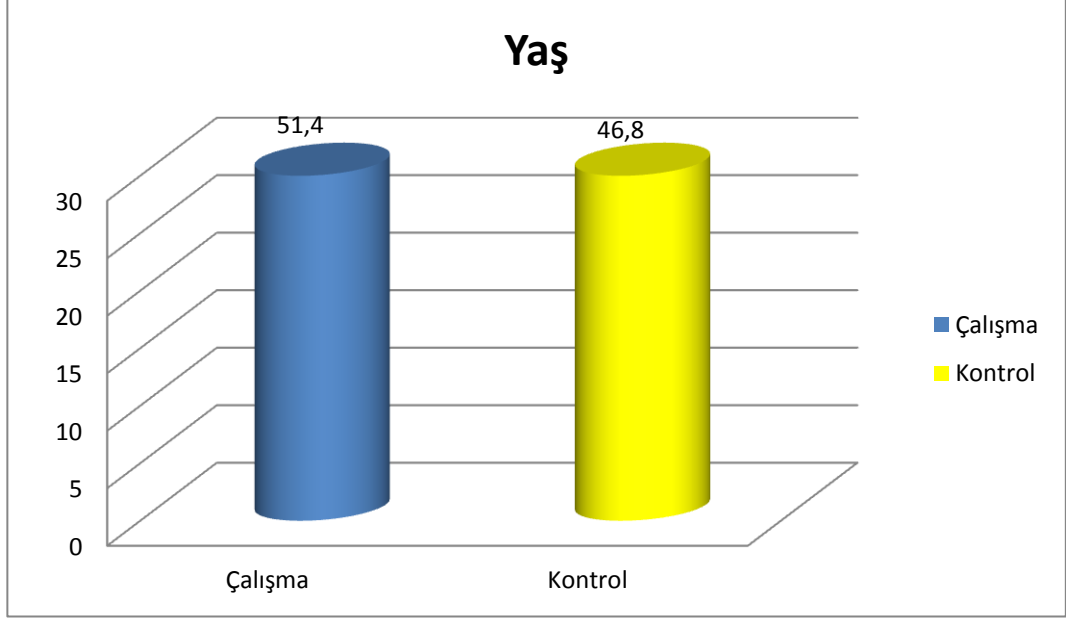
#### 3.1. Örneklerin Toplanması

Bu çalışmaya Ankara İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Yenimahalle Şentepe 2 No'lu Sağlık Ocağına sağlık problemleri sebebi ile gelen ve muayene ve laboratuvar tetkikleri sonrası geliş sırasına göre seçilen hiperlipidemili 41 kişi çalışma grubu; herhangi bir problemi olmayan geliş sırasına göre seçilen sağlıklı 40 kişi de kontrol grubu olarak kabul edildi. Her iki gruba dahil edilmek için 18 yaşından büyük erişkin kişilerin kan şekerlerinin normal sınırlar içinde olması, herhangi bir ilaç tedavisi almıyor olması, kontrol grubuna dahil edilecek bireylerin tümüyle sağlıklı kabul edilecek kriterlere sahip olmaları (Toplam Kolesterol seviyelerinin 200 mg / dl nin altında, LDL-K leri 100 mg / dl ve altında), çalışma grubuna dahil edilen kişilerin ise tüm biyokimyasal parametrelerinde Toplam Kolesterol seviyelerinin 240 mg / dl nin üstünde, LDL-K 100 mg / dl nin üstünde ve Trigliseridlerinin 200 mg / dl nin üstünde olmaları dışında herhangi bir bozukluğun olmaması kriter olarak alınmıştır. Çalışma ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 4 'te ve Grafik 1'de verilmiştir.

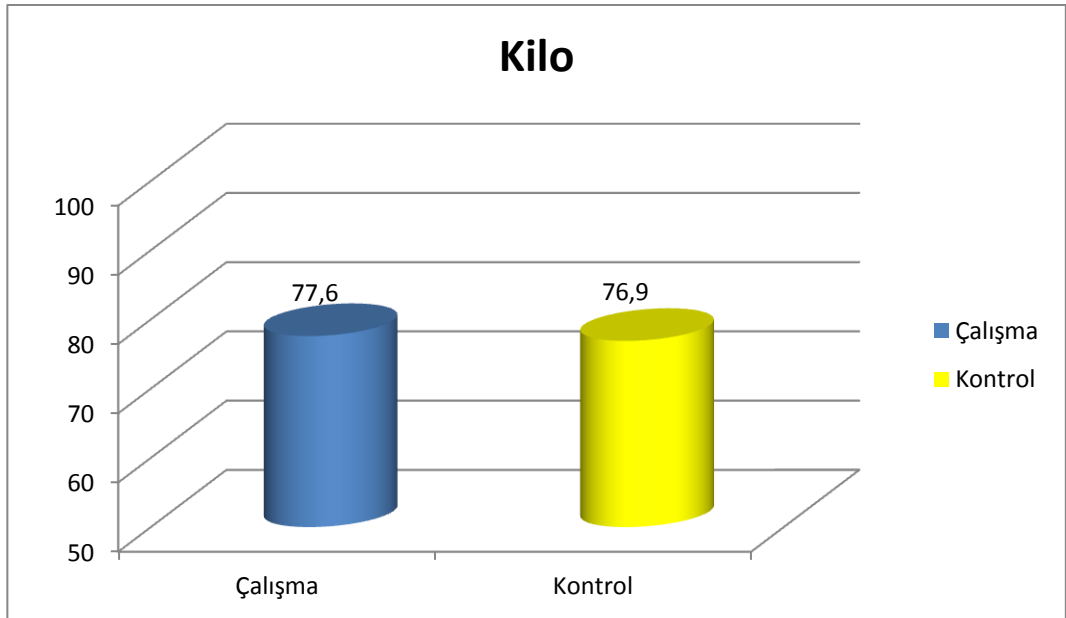
**Tablo 4:** Gruplara ait ortalama  $\pm$  standart sapma olarak demografik bilgiler

GRUP	YAŞ	KİLO	BOY	VKİ
KONTROL	46.8 $\pm$ 10.6	76.9 $\pm$ 16.6	173.3 $\pm$ 8.8	25.7 $\pm$ 5.2
ÇALIŞMA	51.4 $\pm$ 12.7	77.6 $\pm$ 14.8	169.8 $\pm$ 8.7	26.8 $\pm$ 3.8
P	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05

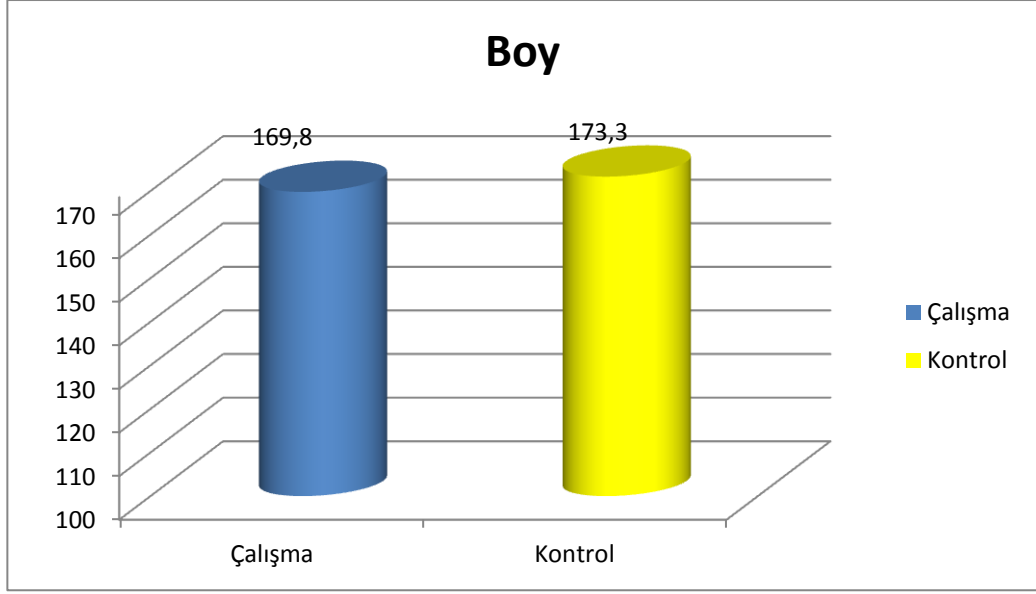
**Grafik 1:** Gruplara ait demografik bilgiler



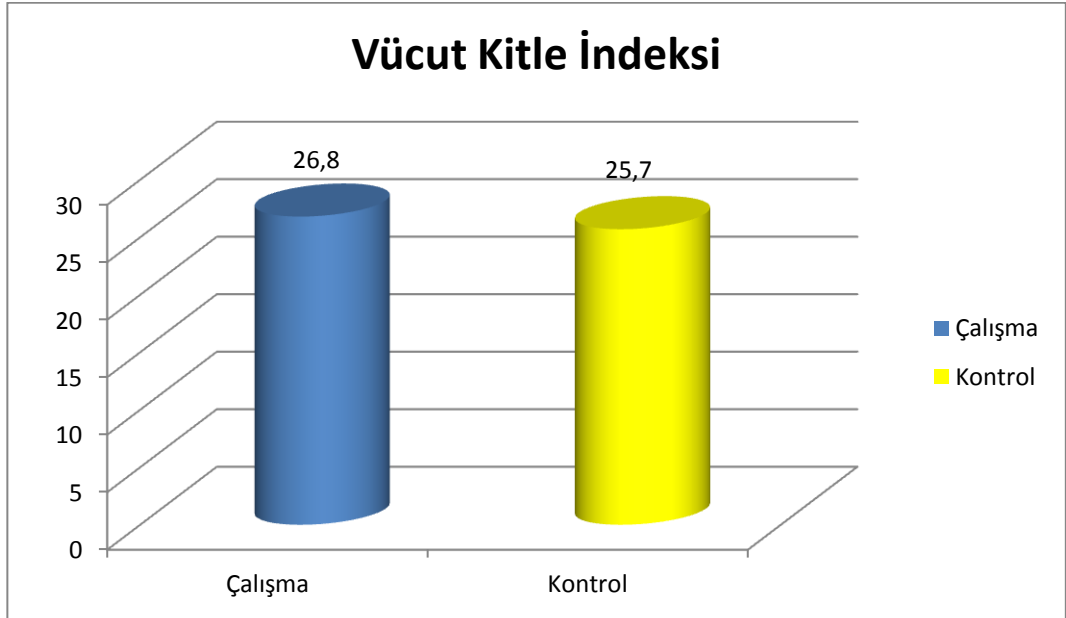
**Grafik 2:** Gruplara ait demografik bilgiler



**Grafik 3:** Gruplara ait demografik bilgiler



**Grafik 4:** Gruplara ait demografik bilgiler



Çalışma ve kontrol grubundan rutin analizler için alınan kanlara ilave olarak önceden yapılan bilgilendirilmiş onam doğrultusunda alınan kanlar serumlarına ayrıldıktan sonra çalışma zamanına kadar -80

°C de muhafaza edildi. Toplanan kanlardaki tüm biyokimyasal parametreler Ankara İl Halk Sağlığı Laboratuvarı'nda ( Roche Modüler P Cihazı ) gerçekleştirilirken, enzimatik ve diğer analizler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Araştırma Laboratuvarında çalışıldı.



### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma, T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29 Eylül 2010 tarih ve 162 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

### **3.3. Kullanılan Aletler**

pH metre (Jenway)

Hassas Terazî (Schimadzu, Libror, AEG 220)

Vorteks (Heidolf Reox 2000)

Spektrofotometre (Schimadzu, UV 1601)

Benmari (Heto)

Soğutmalı santrifuj (Damon IEC, B-20A soğutmalı, Hermle Z 323K)

Otomatik ve cam pipetler

Diğer plastik ve cam malzemeler

### 3.4. Kullanılan Kimyasallar

Kullanılan tüm maddeler analitik saflıkta olup, Disodyum Hidrojen Fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), Potasyum Dihidrojen Fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), Trikloroasetikasit (TCA), Tiobarbiturik Asit (TBA), Sodyum Karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), Sodyum Hidroksit (NaOH), Ksantin, EDTA- $\text{Na}_2$ , Ksantin Oksidaz (XO), Amonyum Sülfat ( $\text{NH}_4$ ) $_2\text{SO}_4$ , Redükte Glutatyon (GSH), CDNB, Nitroblue Tetrazolium (NBT), Bovin Serum Albumin (BSA), Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), 1,1,3,3-Tetraetoksi Propan (TEP), DL-3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA), paraoxon, dithiothreitol, NADPH, Bakır (II) klorür ( $\text{CuCl}_2$ ), Etanol, TRIS ve HCl Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

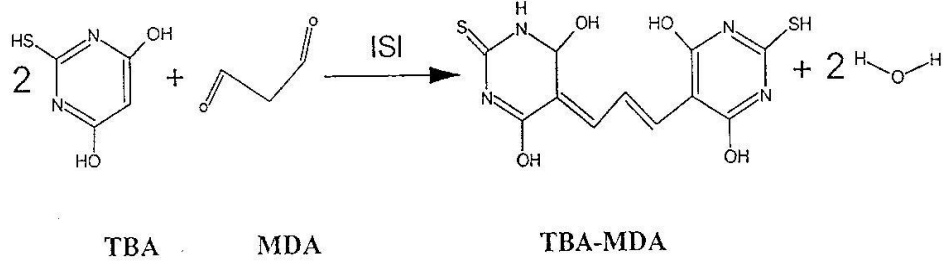
### 3.5 Metotların Uygulanması

#### 3.5.1. TBARS: Malondialdehit Analizi (MDA)

Malondialdehit tayini Van Ye TM ve arkadaşlarının tarif ettiği metoda göre çalışıldı. <sup>159</sup>

Metodun prensibi: İki mol TBA, asidik ortamda ve 95-100 °C sıcaklıkta bir mol MDA ile birleşerek mor renkli TBA-MDA kompleksini oluşturur. Bu kompleksin verdiği absorbans 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür.

**Şekil 14:** TBA-MDA kompleksi oluşumu.



#### Reaktifler

1. Fosfat Tamponu: 100 mM, pH:6 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>
- 2.%(m/v) 20'lik TCA çözeltisi
- 3.%(m/v) 1'lik TBA çözeltisi
4. MDA standardı: 1,1,3,3-Tetraetoksi propan standart çözelti olarak kullanıldı.

1,1,3,3-Tetraetoksi propandan 10 mM stok çözelti hazırlandı, stok çözeltilerden uygun seyreltmelerle 10, 25, 50, 75 ve 100 µM'lık standart çözeltiler hazırlanarak standart grafik çizildi.

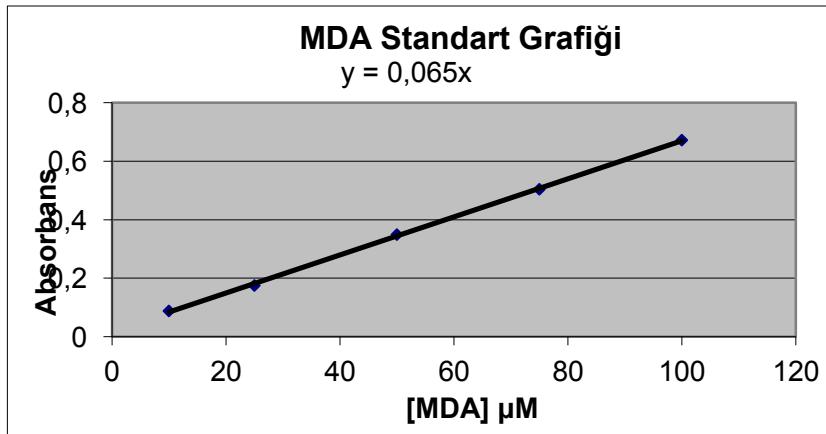
Absorbans= f ( Konsantrasyon) grafiğinin eğiminden de numunelerdeki MDA miktarları µmol/L olarak belirlendi.

### Deneyin Yapılışı:

MDA miktarları ölçümü için, her bir numuneye ait örnek (çalışma grubu) kör çalışıldı. Numune tüplerine tampon çözelti, etanol, TBA, TCA ve numune eklenirken, kör tüplerine TBA hariç diğerleri eklenerek karıştırıldı. 60 dakika kaynar su banyosunda (85-100 °C) bekletildikten sonra çeşme suyu altında soğutuldu ve 5000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. Daha sonra kör tüplerine TBA, eklendi, iyice karıştırıldı ve 532 nm'de her bir tüpün absorbansı distile suya karşı okundu.

MDA standartlarına ait grafiğin (Grafik 5) eğiminden her bir numuneye ait MDA miktarı hesaplandı, sonuçlar nmol/mL olarak ifade edildi.

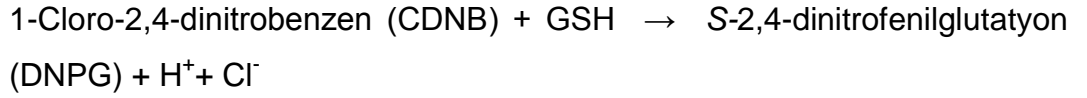
**Grafik 5:** MDA standart grafiği



### 3.5.2. Glutasyon-S-Transferaz Tayini:

Glutasyon-S-Transferaz aktivitesi tayini Habig WH ve arkadaşlarının tarif ettiği metoda göre çalışıldı.<sup>160</sup>

#### GST



Yukarıdaki reaksiyon sonucu oluşan DNPG bileşiği 340 nm'de maksimum absorbands vermektedir. Bu absorbands artışı 1-5 dak takip edilerek GST aktivitesi hesaplanmıştır.

#### Reaktifler

1. Fosfat tamponu ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ): 100 mM. pH:6
2. CDNB (1-Kloro 2,4-Dinitrobenzen): 25 mM.
3. GSH: 50 mM

#### Deneyin Yapılışı:

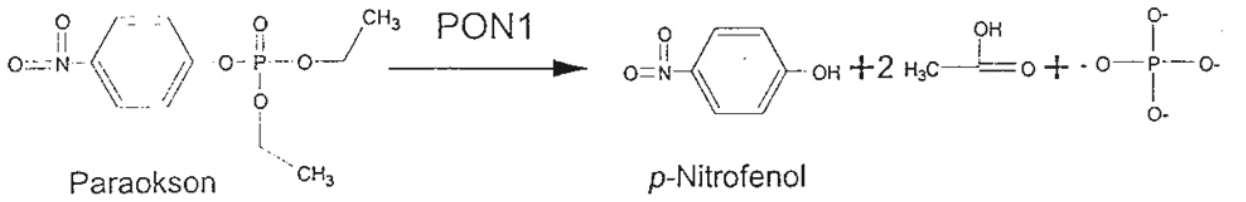
Deney tüplerine her bir numune için kör ve numune olmak üzere ayrı ayrı fosfat tamponu, CDNB, numune eklenip iyice karıştırıldı. 340 nm'de distile suya karşı sıfır ayarı yapıldıktan sonra absorbands değişimi 1 dakika takip edildi. Daha sonra küvete redükte glutasyon (GSH) eklendi ve absorbands değişimi 3 dakika boyunca takip edildi. GST aktivitesi DNPG'un  $\epsilon$  katsayısından yararlanılarak hesaplandı

( $\epsilon$ :  $10 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ). Sonuçlar internasyonel unite cinsinden (IU/mL) olarak verildi.

### 3.5.3. PON 1 Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü:

Clement E. ve arkadaşlarının tarif ettiği metoda göre çalışıldı.<sup>76</sup>

**Şekil 15:** Paraoksonaz paraoksonun p-nitrofenol ve asetik asite parçalanmasını katalizler.



Reaksiyon sonucunda oluşan p-nitrofenol 405 nm'de maksimum absorbans vermektedir.

PON-1 enziminin paraoksonaz aktivitesinin ölçümü için paraokson substrat olarak kullanıldı.

#### Reaktifler

- Tris/HCl Tamponu 100 mM, pH:8
- CaCl<sub>2</sub>: 2 mM CaCl<sub>2</sub> tampon ile hazırlandı.
- Paraokson (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub>P): 2.6mM
- %(m/v) 20'lik TCA

#### Deneyin Yapılışı:

Numune tüplerine Tris/HCl tamponu, CaCl<sub>2</sub>, numune ve paraokson eklendi. Kör tüplerine ise bunların yanı sıra reaksiyonu durdurmak için TCA eklendi ve karıştırıldı. 25 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon bitiminde numune tüplerinede TCA eklenip

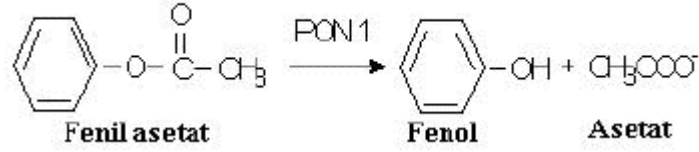
karıştırıldıktan sonra 5000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. K r ve numunelerin absorbanları spektrofotometrik olarak 405 nm de distile suya karşı okundu.

PON aktivitesi deney sonucu oluşan p-nitrofenolün  $\epsilon$  katsayısından yararlanılarak hesaplandı ( $\epsilon$ : 17,000 L/mol.cm). Sonuçlar (aktivite), IU/mL olarak verildi.



### 3.5.4. PON-1 Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü:

**Şekil 16:** PON 1 Aril esteraz, fenil asetatın fenol ve asetik aside parçalanmasını katalizler.

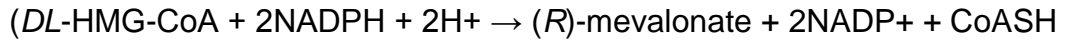


Deneyin prensibi, PON-1 enzimi etkisi ile reaksiyon sonucunda hidroliz olan fenolün 270 nm'de absorbansı ölçülerek yapılmaktadır. PON-1 aril esteraz aktivitesi ölçümü, paraoksonaz aktivitesi ölçümüyle benzerdir; sadece PON-1 enziminin arilesteraz aktivitesinin ölçümü için fenilasetat substrat olarak kullanılmaktadır.

PON-1 arilesteraz aktivitesi deney sonucu oluşan fenolün  $\epsilon$  katsayısından yararlanılarak hesaplandı ( $\epsilon$ : 1,310 L/mol.cm). Sonuçlar IU/mL olarak verildi.

### 3.5.5. HMG-CoA Redüktaz Aktivitesi Ölçümü:

HMG-CoA Redüktaz aktivitesi Takahashi S. ve arkadaşlarının tarif ettiği metoda göre;



reaksiyonu gereği 340 nm de NADPH'ın absorbans değişiminden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.<sup>118</sup>

Reaktifler:

1. HMG CoA: 0.30 mM
2. NADPH: 3mM
3. NaN<sub>3</sub>: 2M;
4. Fosfat tamponu: pH: 7,2; 50 mM:

#### Deneyin Yapılışı

Spektrofotometre 340 nm'de distile suya karşı sıfır ayarı yapıldıktan sonra, deney tüplerine her bir numune için kör ve numune olmak üzere ayrı ayrı fosfat tamponu, NaN<sub>3</sub>, NADPH ve numune eklenip iyice karıştırıldı ve absorbans değişimi 1 dakika takip edildi. Daha sonra küvete HMG-CoA eklendi ve absorbans değişimi 3 dakika boyunca takip edildi. HMG CoA aktivitesi NADPH'ın  $\epsilon$  katsayısından yararlanılarak hesaplandı. Sonuçlar NADPH'ın  $\epsilon$  değerinden ( $\epsilon$ :  $6.22 \times 10^3$  L/mol.cm.) yararlanılarak IU/L olarak verilmiştir.

### 3.6 İstatistik

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi ve grafiklerin çizimi istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, for Windows 16.0) ile Microsoft Excel (for windows XP) kullanılarak yapılmış ve ortalama  $\pm$  standart sapma (  $X \pm SD$  ) olarak sunulmuştur.

Değerlendirmede çoklu gruplar arası karşılaştırma için One-Way ANOVA analizi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılması için Nonparametrik Mann-Whitney U testi, parametreler arasındaki korelasyon ilişkisini açıklamak için ise Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Deney sonuçlarına ait veriler Tablo 5 de ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ve grafik olarak da Grafik 6 ve 7 de görülmektedir. Ayrıca parametreler arası korelasyon analizleri ise Tablo 7 da görülmektedir.

**Tablo 5:** Çalışma ve Kontrol Gruplarına ait ortalama $\pm$  standart sapma olarak rutin biyokimya analizleri

PARAMETRE/GRUP	KONTROL	ÇALIŞMA	p
GLUKOZ	95.7 $\pm$ 9.2	94.8 $\pm$ 8.8	p>0.05
T.KOL	129.6 $\pm$ 38.1	313.7 $\pm$ 98.4	<b>p&lt;0.05</b>
HDL-K	48.7 $\pm$ 4.7	50.2 $\pm$ 8.3	p>0.05
LDL-K	64.1 $\pm$ 30.2	181.2 $\pm$ 36.3	<b>p&lt;0.05</b>
TG	113.4 $\pm$ 42.5	264.0 $\pm$ 73.6	<b>p&lt;0.05</b>
ALT	28.3 $\pm$ 12.8	26.8 $\pm$ 12.2	p>0.05
AST	20.1 $\pm$ 7.2	22.0 $\pm$ 7.7	p>0.05
BUN	15.4 $\pm$ 4.3	14.7 $\pm$ 4.4	p>0.05
KREATİNİN	0.89 $\pm$ 0.20	0.94 $\pm$ 0.2	p>0.0001
T.BİLİRUBİN	0.68 $\pm$ 0.30	0.72 $\pm$ 0.28	p>0.0001
D. BİLİRUBİN	0.27 $\pm$ 0.13	0.261 $\pm$ 0.130	p>0.0001
LDL-K / HDL-K	0,131	3,61	<b>p&lt;0.025</b>
T. KOL / HDL-K	2,66	6,25	<b>p&lt;0.05</b>

HDL-K için çalışma grubunun düzeyi 50,2 iken, kontrol grubunun düzeyi 48,7'dir. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında HDL-K düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmamaktadır (t:0,802, p>0,05).

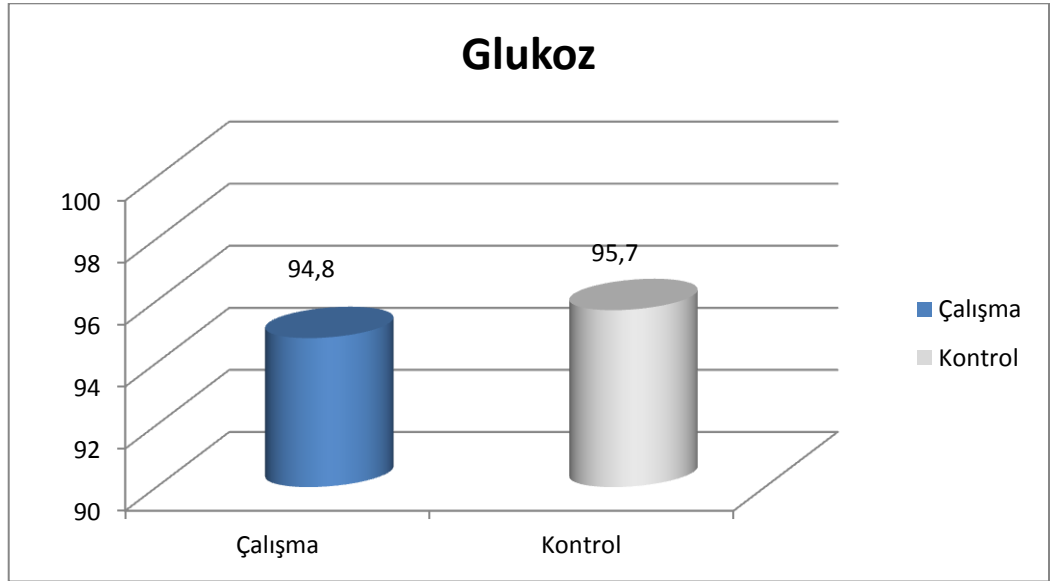
LDL-K için çalışma grubunun düzeyi (181,2), kontrol grubuna (64,1) göre yüksek bulunmuştur. Uygulanan bağımsız örneklem t testi

sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında LDL-K düzeyi bakımından anlamlı derecede yükseklik bulunmaktadır (t:15,622, p<0,05).

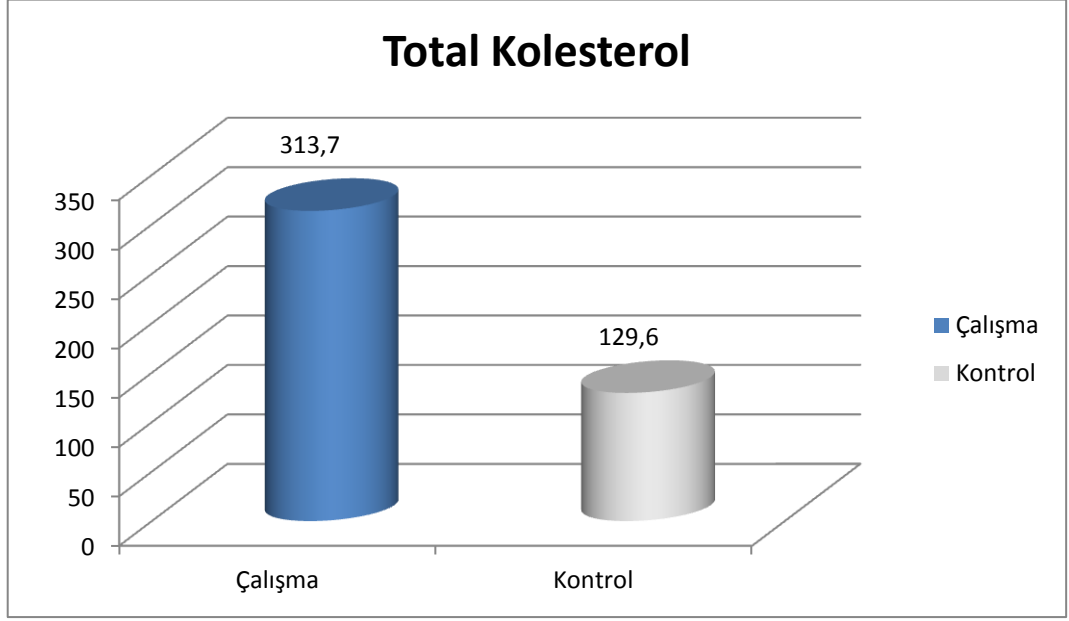
Trigliserid için çalışma grubunun düzeyi 264,02 iken, kontrol grubunun düzeyi 113,45'tir. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında trigliserid düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır (t:11,241, p<0,05). Buna göre; çalışma grubunun trigliserid düzeyi, kontrol grubunun düzeyinden anlamlı derecede daha yüksektir.

Kolesterol için çalışma grubunun düzeyi 313,68 iken, kontrol grubunun düzeyi 129,6'dır. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında Kolesterol düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır (t:11,053, p<0,05). Buna göre; çalışma grubunun kolesterol düzeyi, kontrol grubununa kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur.

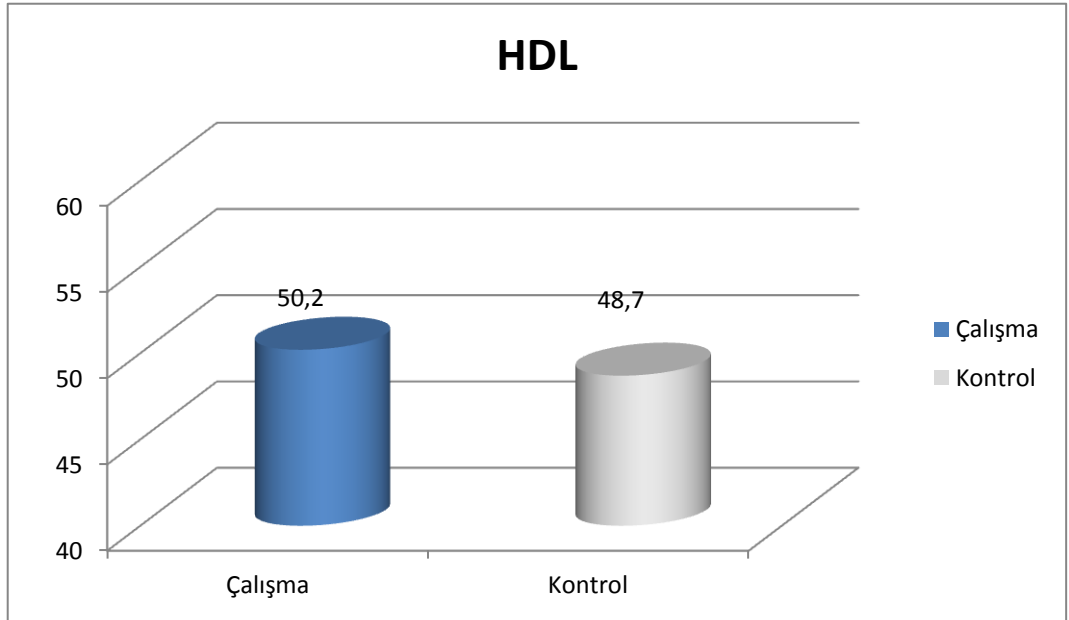
**Grafik 6:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri



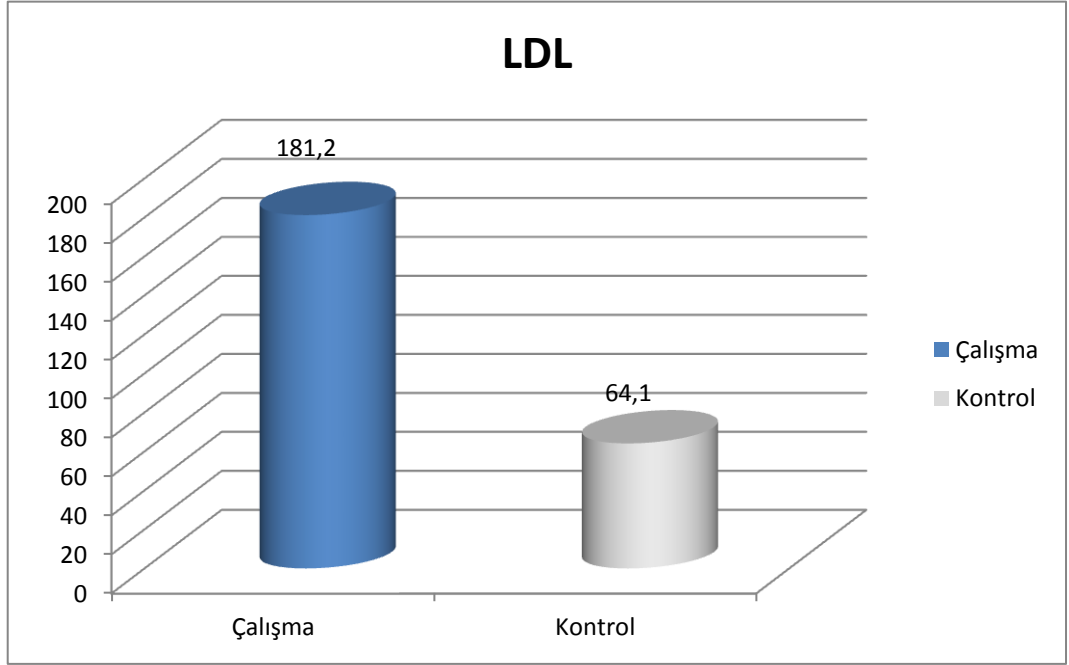
**Grafik 7:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri



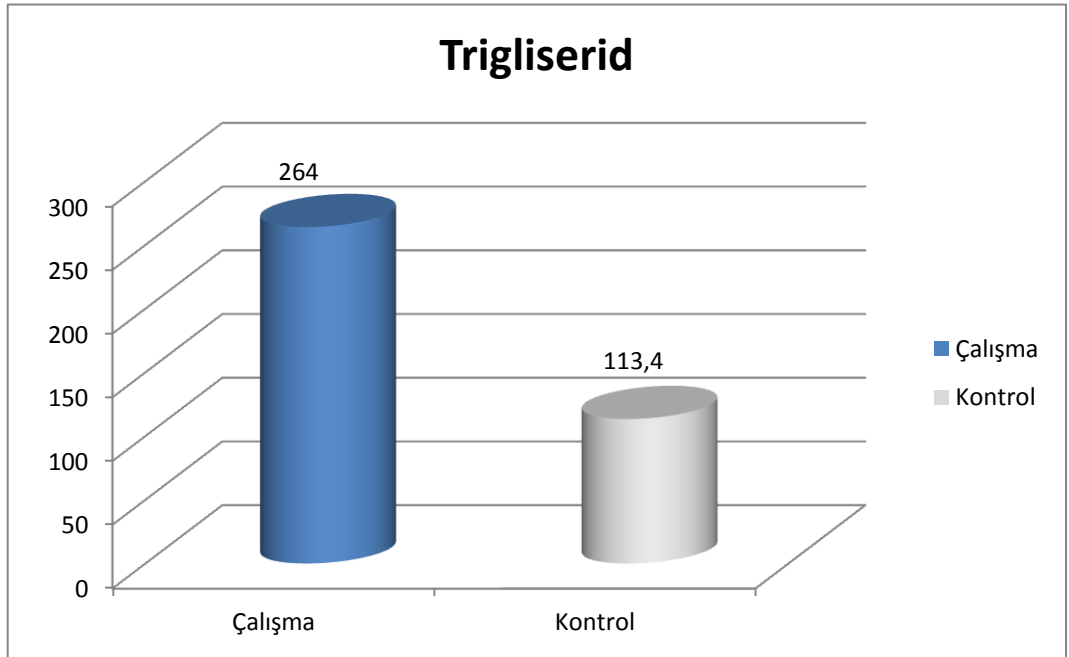
**Grafik 8:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri



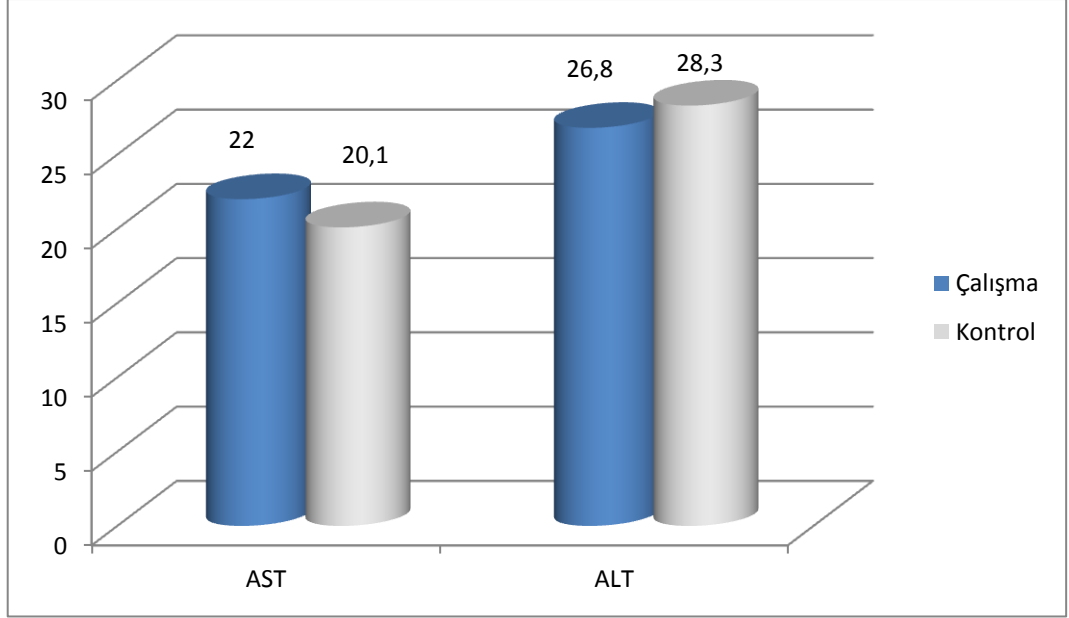
**Grafik 9:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri



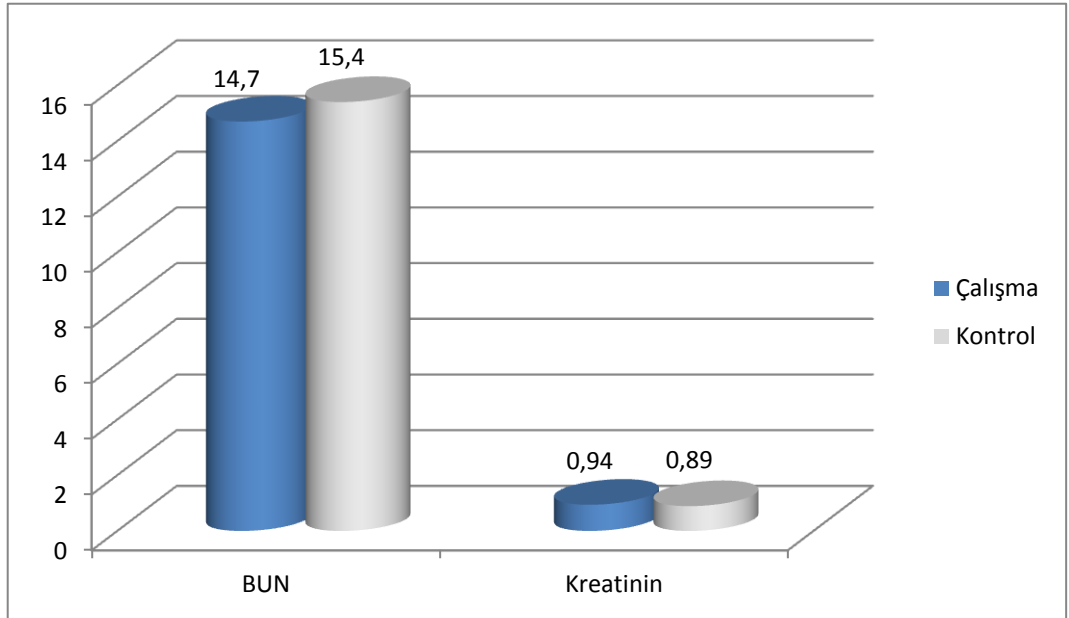
**Grafik 10:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri



**Grafik 11:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri

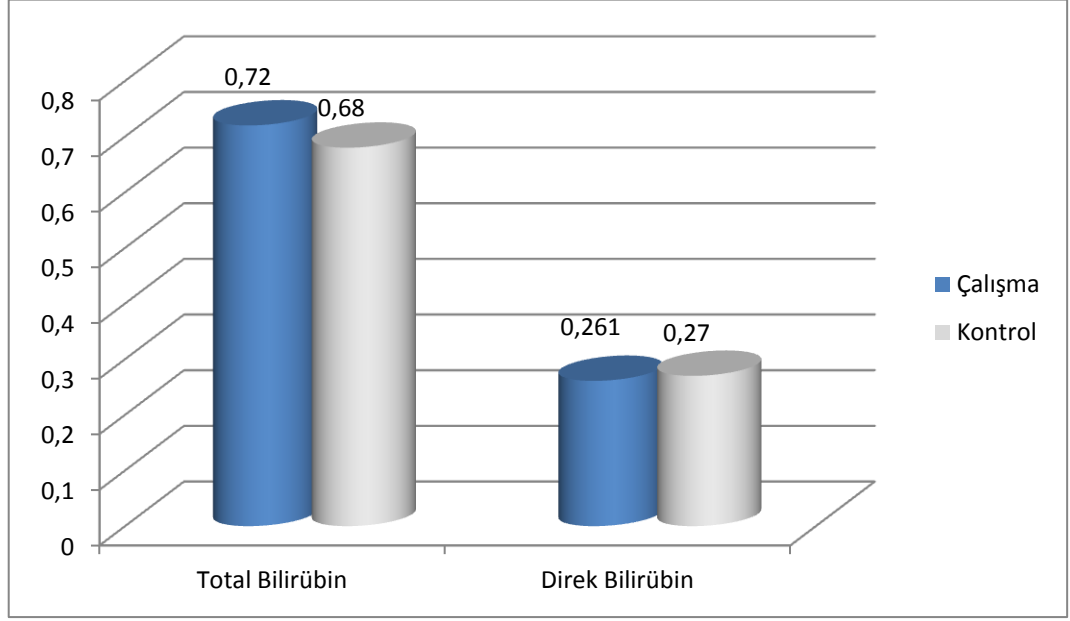


**Grafik 12:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri





**Grafik 13:** Gruplara ait rutin biyokimya analizleri



**Tablo 6:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait ortalama± standart sapma olarak enzim aktiviteleri ve TBARS seviyesi

GRUP	PON1 (Aryl Es.)	PON1 (Parox)	HMG CoA Red.	GST	TBARS
<b>KONTROL</b>	30.6±8.3	16.7±2.3	3.0±0.01	10.8±0.7	13,2±0.9
<b>ÇALIŞMA</b>	22.8±8.4	7.9±3.8	3.8±0.02	5.0±0.2	16,4±0.9
<b>P</b>	P<0.0003	P<0.0001	P<0.05	P<0.0025	P<0.05

Enzim aktiviteleri ve lipid peroksidasyonu açısından sonuçlar değerlendirildiğinde:

PON1 (PAROX) için çalışma grubunun düzeyi 7.9±3.8 iken, kontrol grubunun düzeyi 16,7±2.3dir. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında PON1 (PAROX) düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır (t:-2,898, p<0,001); çalışma

grubuna ait PON1 (PAROX) düzeyi, kontrol grubu PON1 (PAROX) düzeyinden anlamlı derecede daha düşüktür.

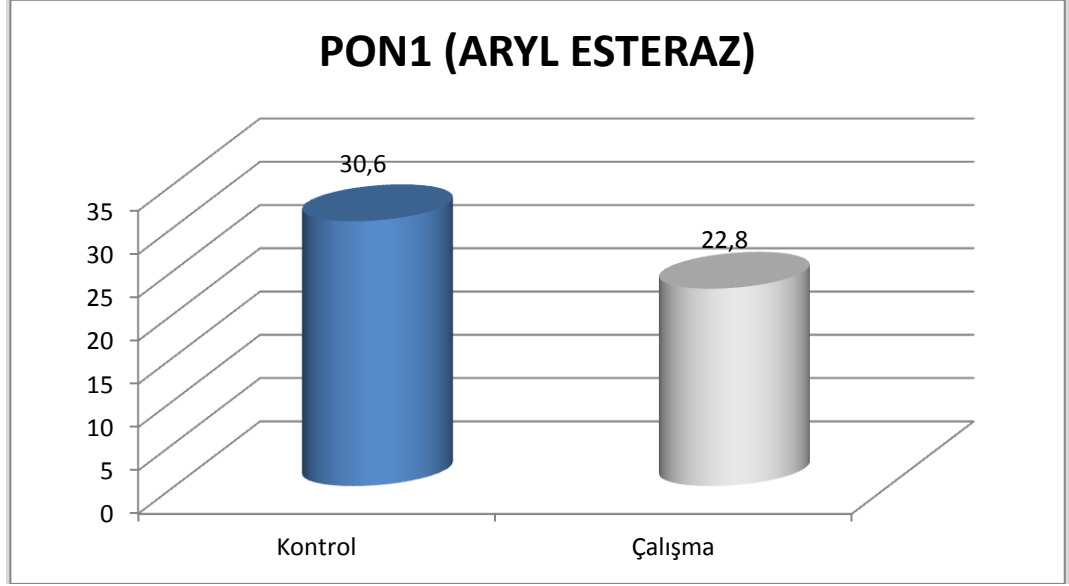
PON1 (ARYL EST) için çalışma grubuna ait PON1 (ARYL EST)  $22.8 \pm 8.4$  iken, kontrol grubuna ait PON1 (ARYL EST) düzeyi  $30,6 \pm 8.3$  olarak bulunmuştur. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında PON1 (ARYL EST) düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $t: -39,408$ ,  $p < 0,001$ ); PON1 (ARYL EST) aktivitesi de PON1 de olduğu gibi çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

HMG CoA Redüktaz için çalışma grubunun düzeyi  $3.8 \pm 0.02$  iken, kontrol grubunun düzeyi  $3.0 \pm 0.01$  olarak bulunmuştur . Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında HMG düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $t: 2,440$ ,  $p < 0,05$ ). Buna göre; çalışma grubunun HMG düzeyi, kontrol grubunun HMG düzeyinden anlamlı derecede daha yüksektir.

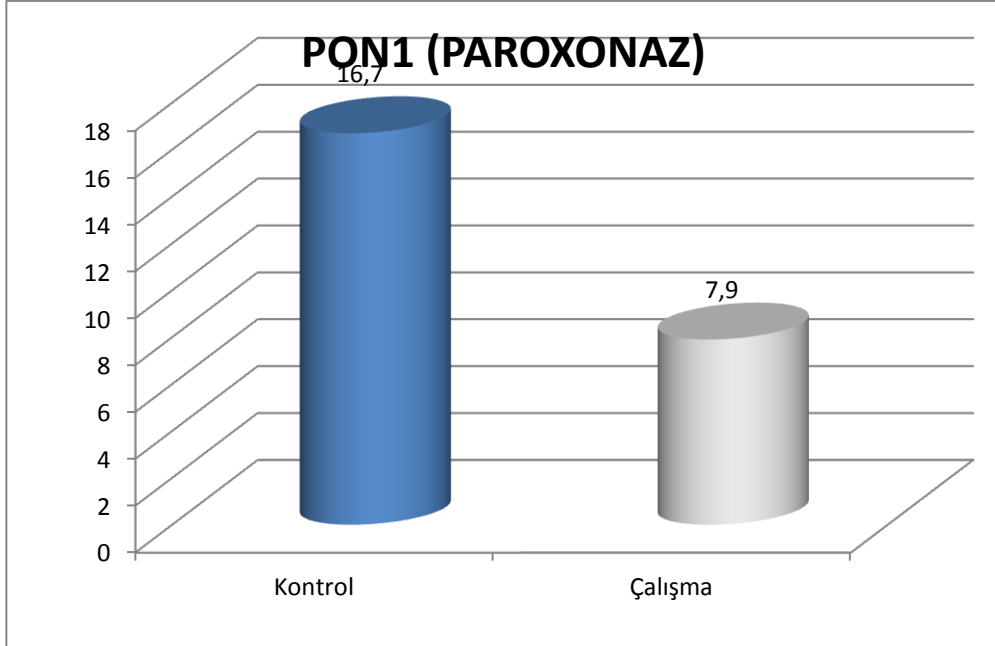
GST için çalışma grubunun düzeyi  $5.0 \pm 0.2$  iken, kontrol grubunun düzeyi  $10.8 \pm 0.7$  olarak bulunmuştur. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında GST düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $t: -5,155$ ,  $P < 0.0025$ ). Buna göre; çalışma grubunun GST düzeyi, kontrol grubunun düzeyinden anlamlı derecede daha düşüktür.

TRABS için çalışmagrubunun düzeyi  $16.4 \pm 0.9$  iken, kontrol grubunun düzeyi  $13.2 \pm 0.9$ dur. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, çalışma ve kontrol grupları arasında TRABS düzeyi bakımından anlamlı fark bulunmaktadır. ( $t: -0,221$ ,  $p < 0,05$ ).

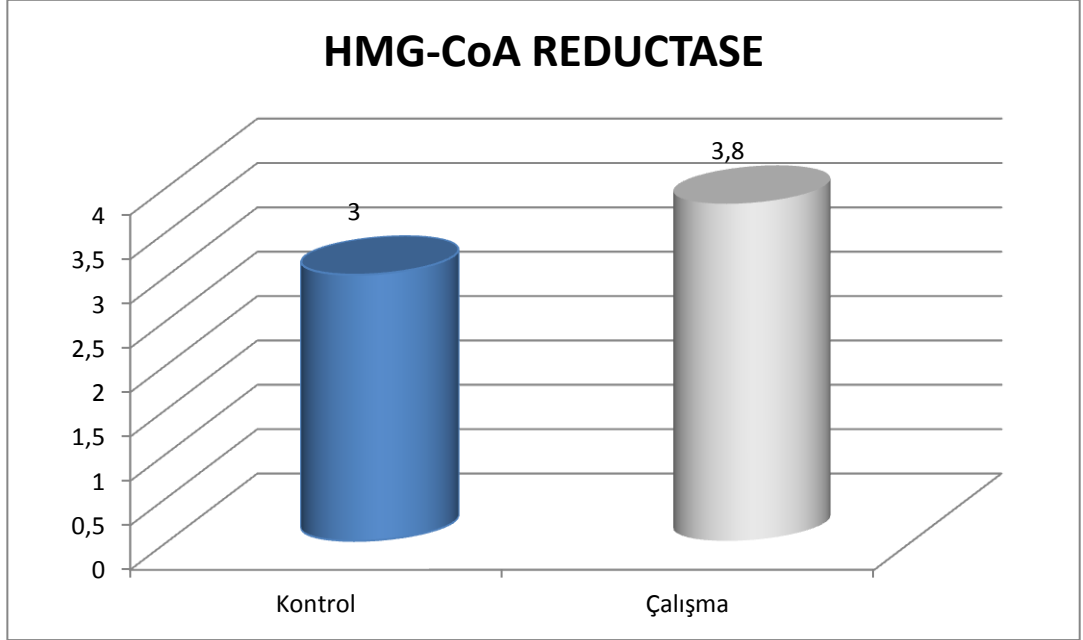
**Grafik 14:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait PON1 (Aryl Esteraz) enzim aktiviteleri.



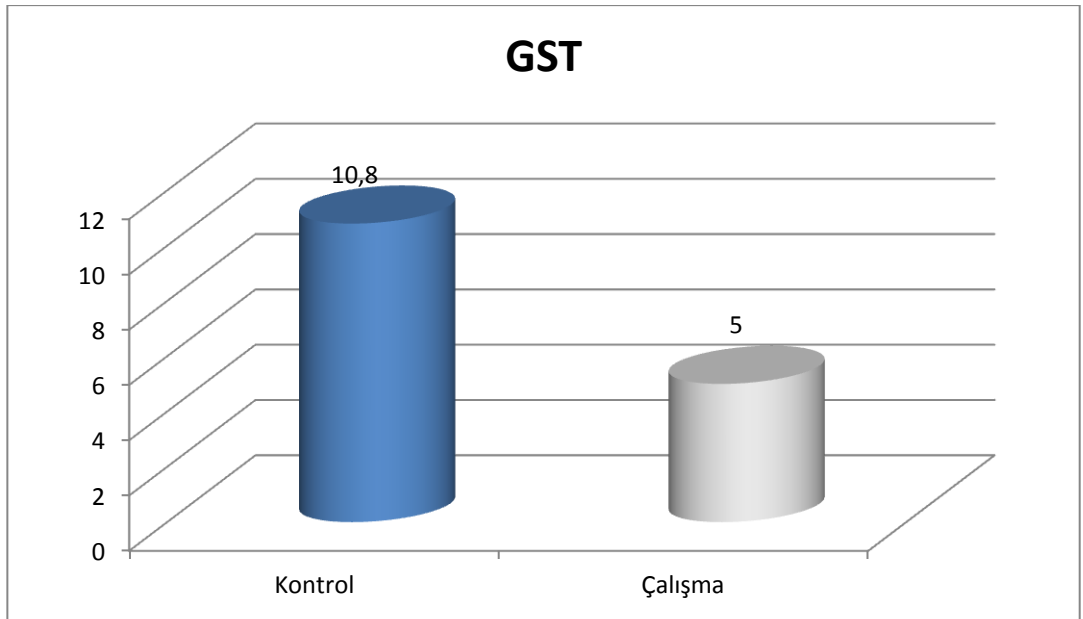
**Grafik 15:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait PON1 (Paroksanaz) enzim aktiviteleri.



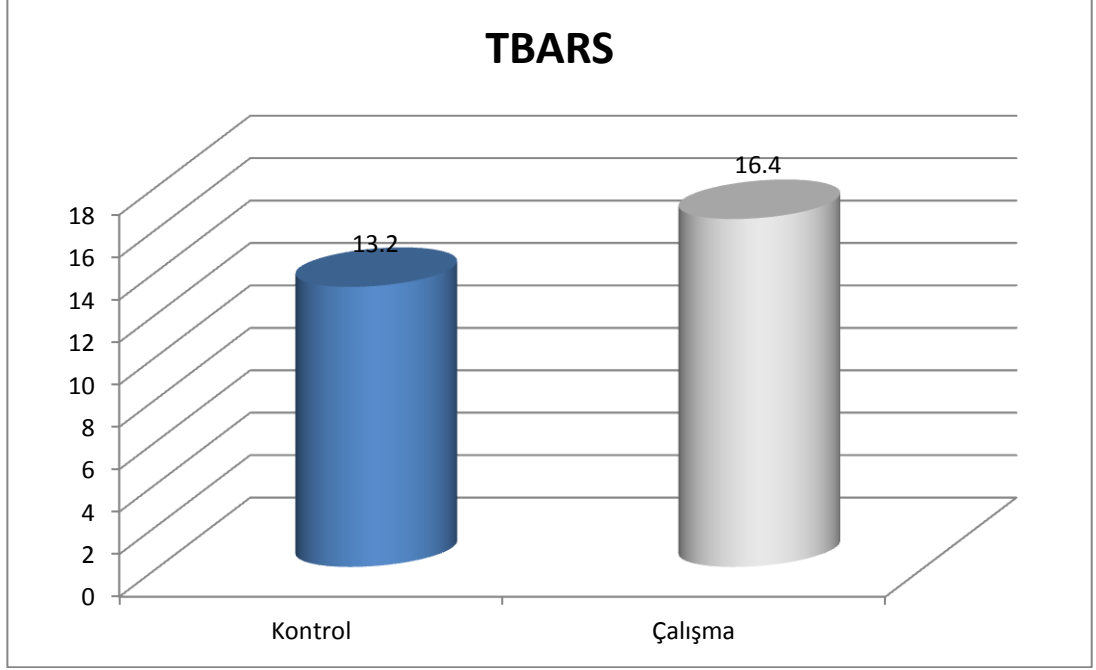
**Grafik 16:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait HMG CoA Redüktaz enzim aktiviteleri



**Grafik 17:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait GST enzim aktiviteleri



**Grafik 18:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait TBARS seviyesi



**Tablo 7.** Parametreler arası korelasyon analizi

		<b>HDL-K</b>	<b>LDL-K</b>	<b>Trigliserid</b>	<b>Kolesterol</b>
<b>Kilo</b>	r	-0,182	0,004	0,139	<b>0,259</b>
	p	0,104	0,973	0,214	<b>0,020*</b>
<b>BMi</b>	r	-0,125	0,068	0,217	<b>0,257</b>
	p	0,268	0,56	0,052	<b>0,021*</b>
<b>Boy</b>	r	-0,148	-0,127	-0,117	0,046
	p	0,187	0,274	0,296	0,683
<b>Yaş</b>	r	<b>0,250</b>	0,134	-0,077	-0,088
	p	<b>0,024*</b>	0,247	0,494	0,433
<b>PON1 (Paroxon)</b>	r	0,008	-0,132	<b>-0,246</b>	-0,207
	p	0,942	0,255	<b>0,027*</b>	0,063
<b>PON1 (AriI Est)</b>	r	-0,095	<b>-0,868</b>	<b>-0,755</b>	<b>-0,771</b>
	p	0,399	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>
<b>HMGCoA Red.</b>	r	0,091	<b>0,256</b>	0,147	<b>0,188</b>
	p	0,418	<b>0,025*</b>	0,190	<b>0,05</b>
<b>GST</b>	r	-0,048	<b>-0,410</b>	<b>-0,440</b>	<b>-0,401</b>
	p	0,667	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>
<b>TBARS</b>	r	-0,083	-0,016	-0,024	-0,061
	p	0,617	0,926	0,886	0,711

Tablodan da görüleceği gibi kontrol ve çalışma gruplarına ait veriler arasında korelasyon ilişkisi pozitif ve negatif olmak üzere bazı parametreler arasında anlamlı korelasyonlar vardır.

Kilo ile Kolesterol düzeyi ve BMİ arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır sırası ile (r: 0,259,  $p<0,05$ ) ve (r: 0,257,  $p<0,05$ ).

Yaş ile HDL-K düzeyi arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunur (r: 0,250, p<0,05);

PON1 ile Trigliserid düzeyi arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir (r:-0,246, p<0,05).

PON1 (ARYL EST) ile LDL-K ve Trigliserid düzeyleri arasındaki negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır sırası ile (r: -0,868, p<0,05) ve (r: -0,755, p<0,05).

PON1 (ARYL EST) ile Kolesterol düzeyi arasında da yine negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r: -0,771, p<0,05).

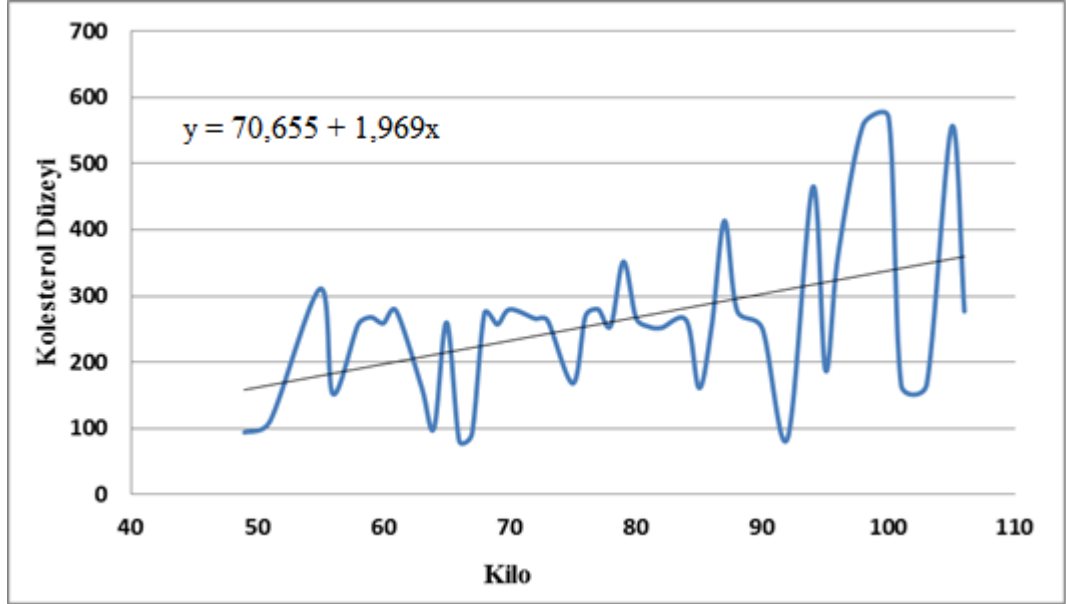
HMGCoA Redüktaz aktivitesi ile LDL-K düzeyi arasındaki pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r: 0,256, p<0,05)

GST ile LDL-K düzeyi arasında ise negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.(r: -0,410, p<0,05).

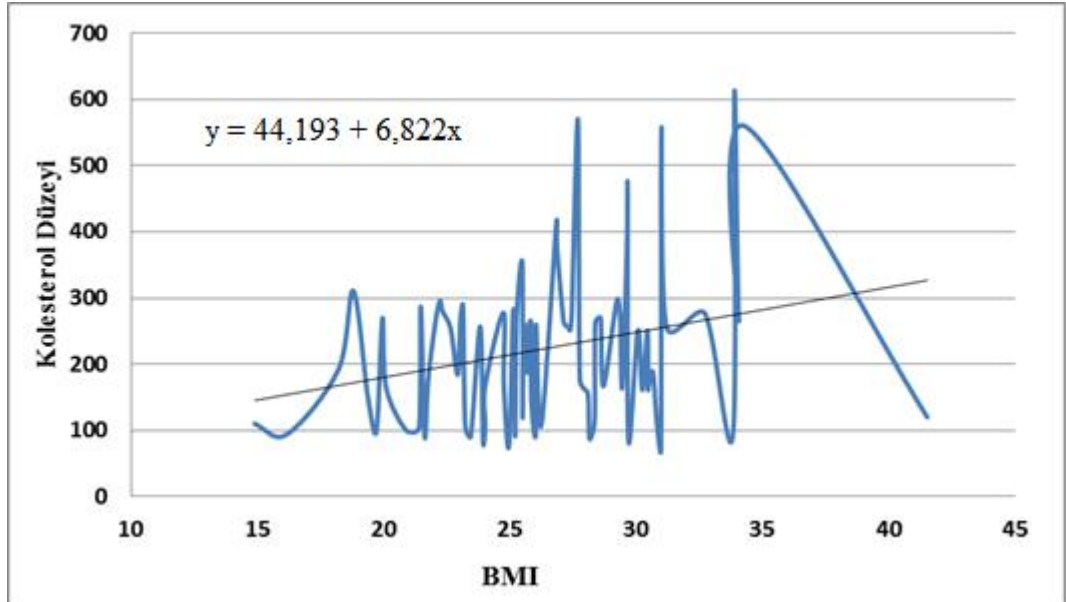
GST ile Trigliserid ve kolesterol düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır sırası ile (r: -0,440, p<0,05) ve (r: -0,401, p<0,05).

Bu bulgulara ait korelasyon grafikleri Grafik 19 ila 29 arasında görülmektedir.

**Grafik 19:** Kilo İle Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

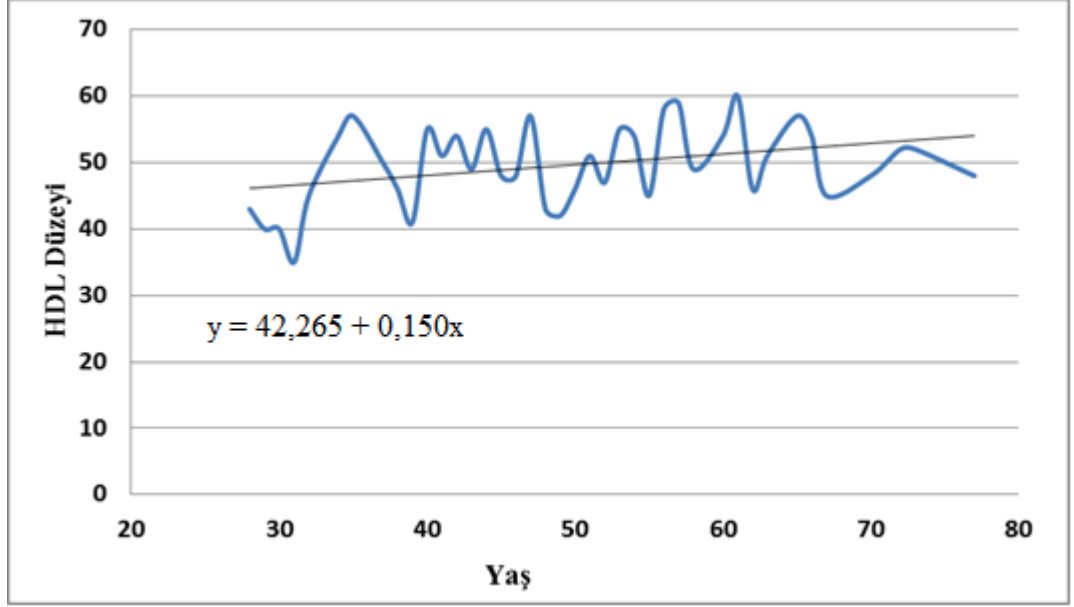


**Grafik 20:** Vücut Kitle İndeksi (BMI) İle Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği

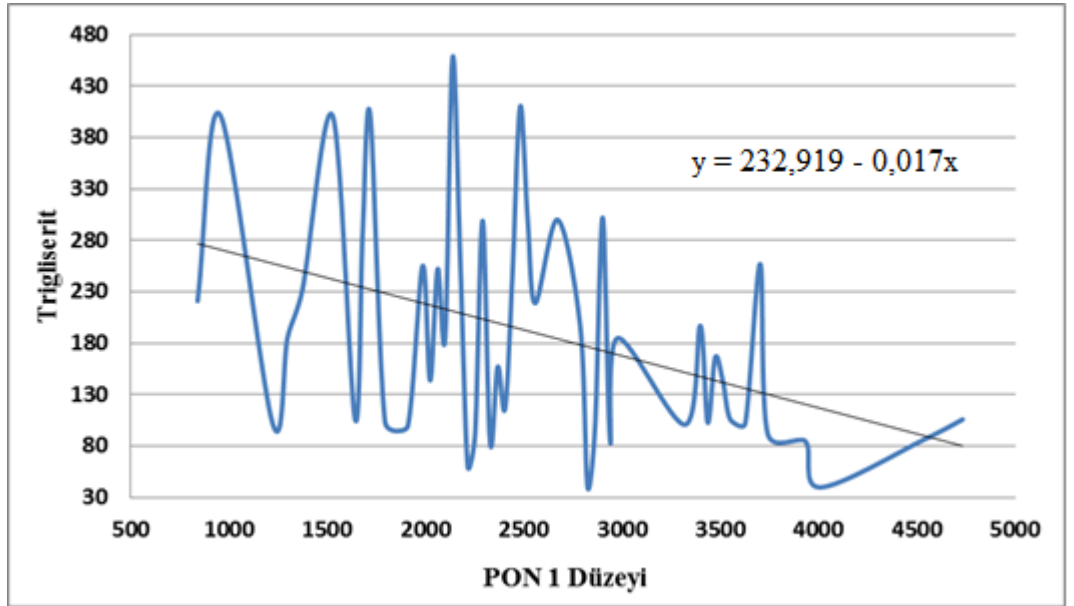




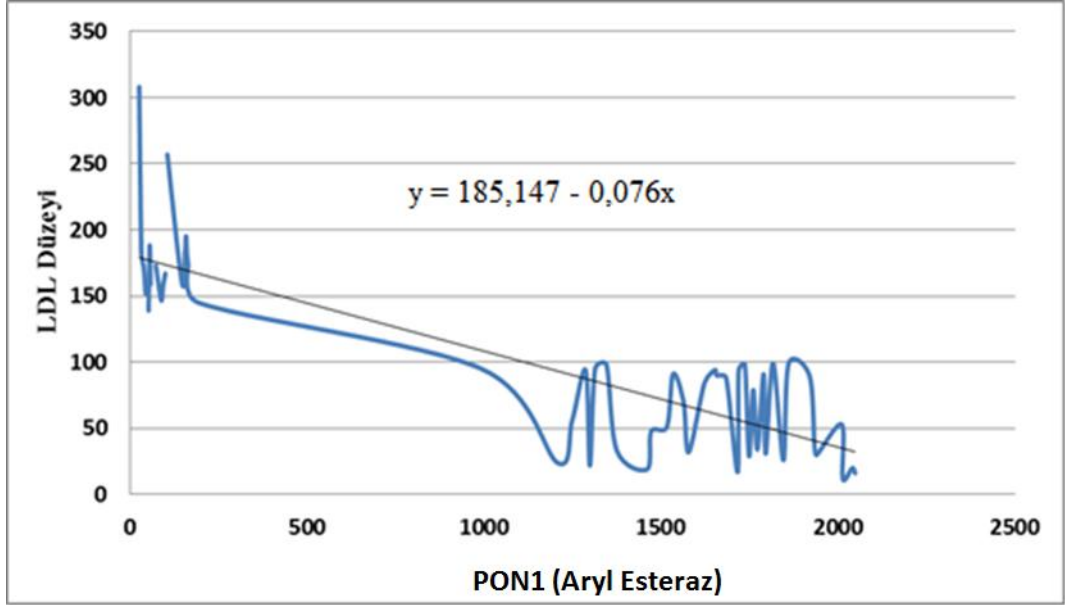
**Grafik 21:** Yaş İle HDL-K Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



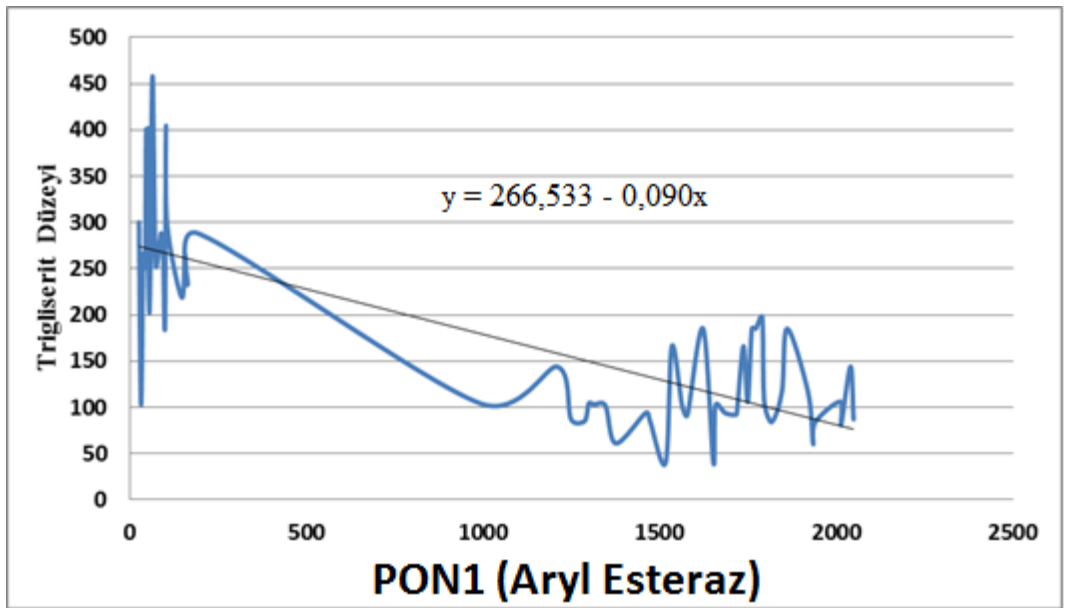
**Grafik 22:** PON1 (Paraoxonaz) İle Trigliserid Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



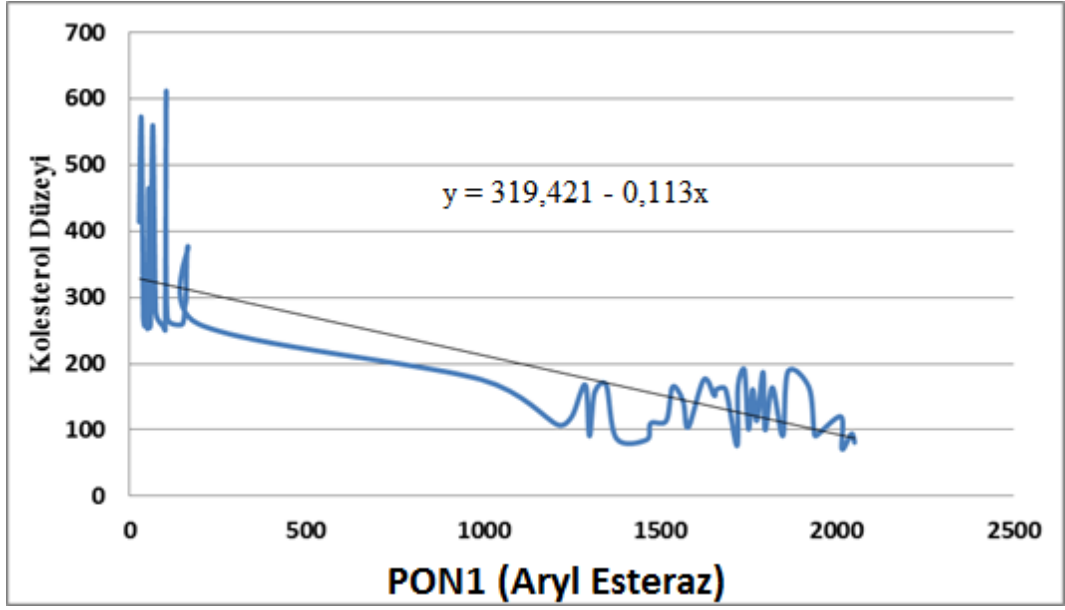
**Grafik 23:** PON1 (ARYL EST) İle LDL-K Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



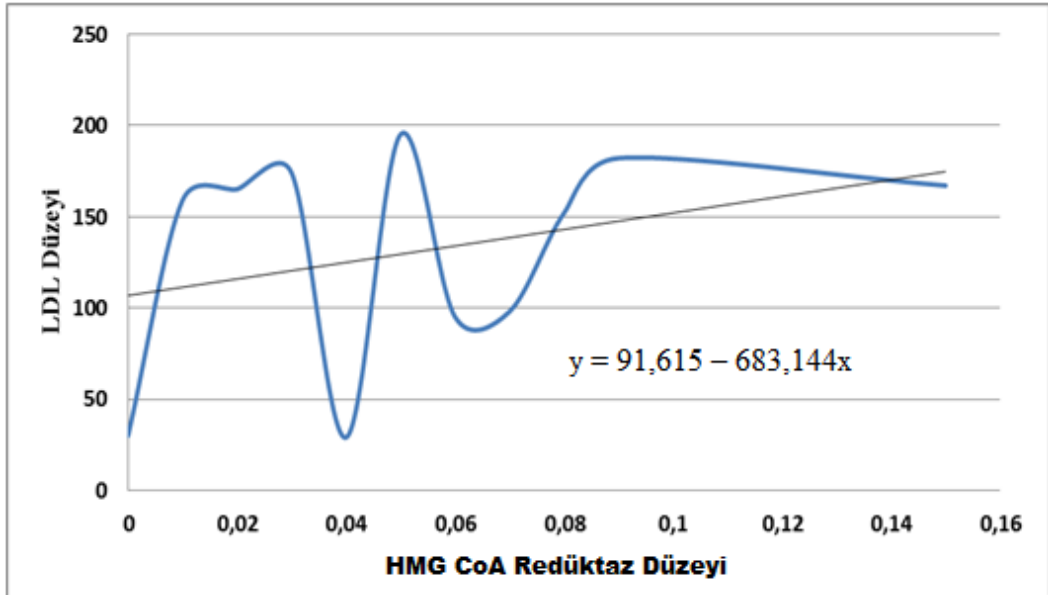
**Grafik 24:** PON1 (ARYL EST) İle Trigliserid Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



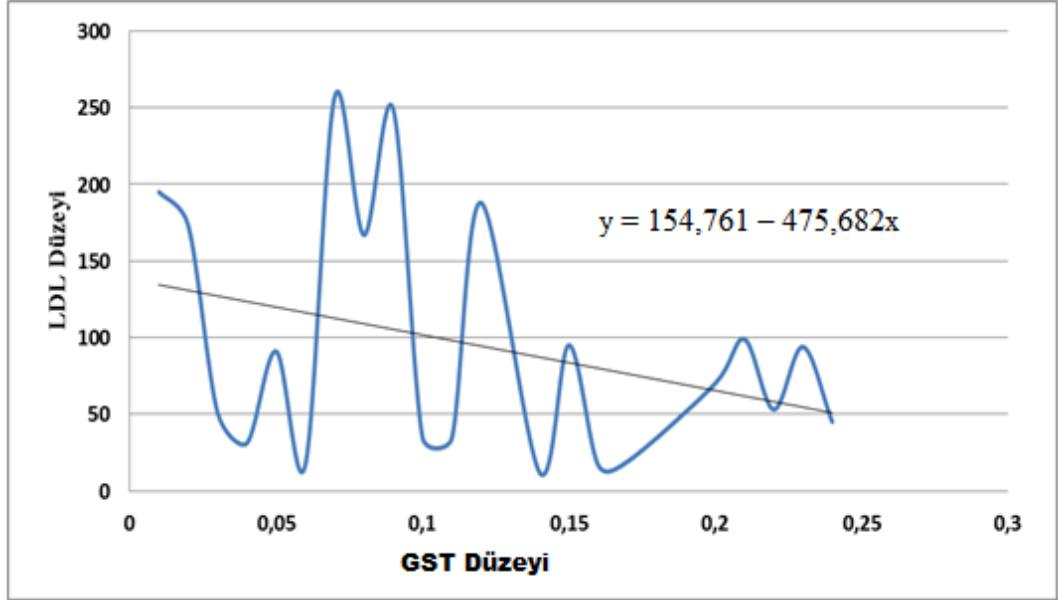
**Grafik 25:** PON1 (ARYL EST) İle Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



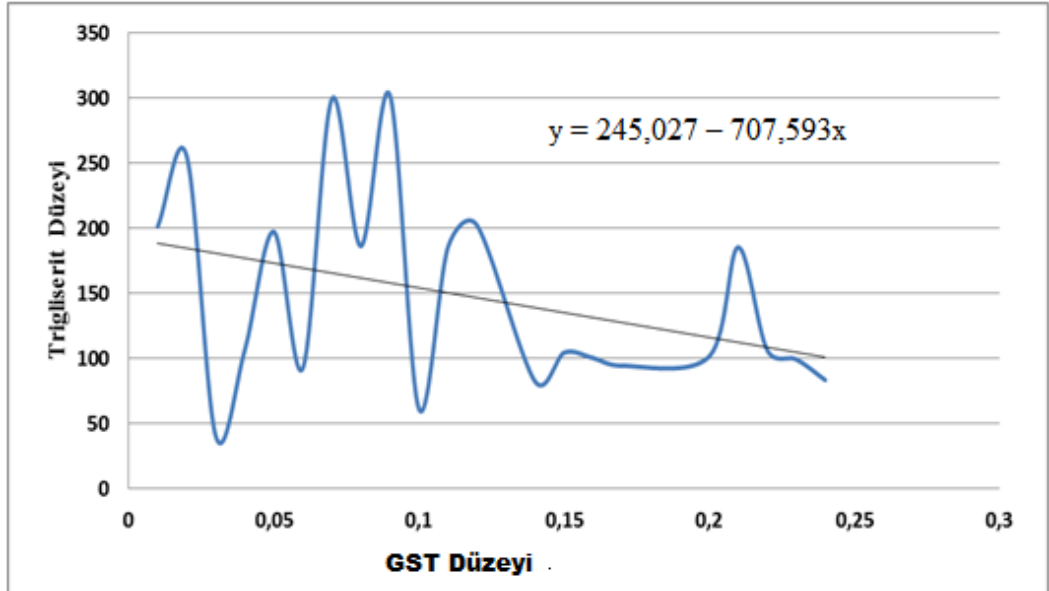
**Grafik 26:** HMG CoA Redüktaz İle LDL-K Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



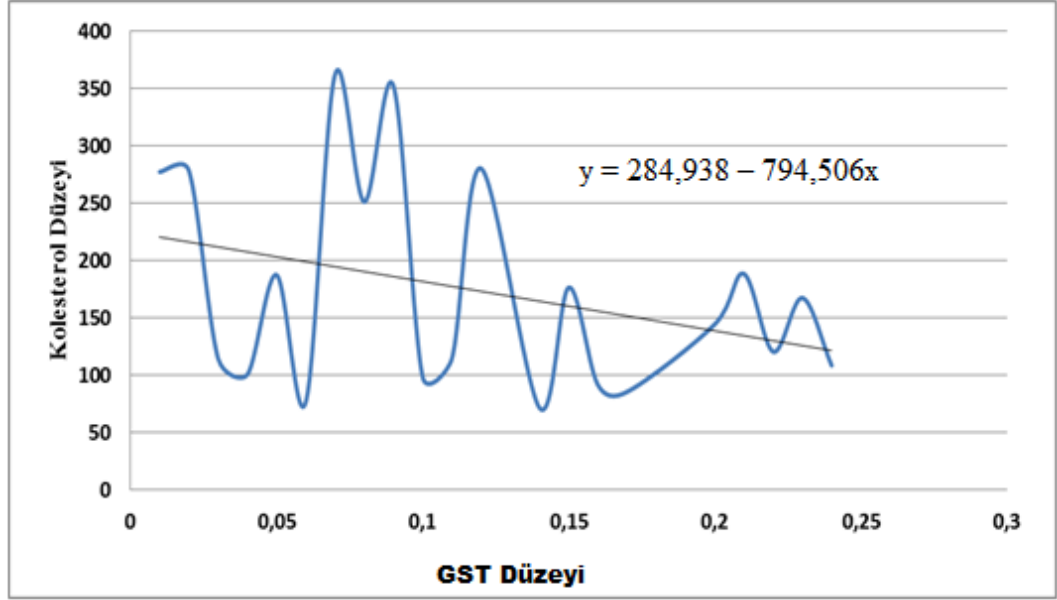
**Grafik 27:** GST İle LDL-K Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



**Grafik 28:** GST İle Trigliserid Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



**Grafik 29:** GST İle Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişki Grafiği



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en sık görülen ve en yaygın ölüm nedenlerinden biri durumundadır. (Dünya Sağlık Örgütü verileri) Dolayısıyla, kardiyovasküler hastalık insidansını kontrol altında tutmak için patofizyolojisinin daha derinden anlaşılması, klinik ortamlardaki kardiyovasküler hastalık risklerinin daha etkili biçimde öngörülmesi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir.<sup>119</sup> Aterojenik ve oksidatif stres bağlantılı patofizyolojiler arasında çoklu birçok mekanizma ve yolların bulunduğu bildirilmektedir.<sup>120</sup>

Kardiyovasküler risk faktörlerinin ilk kez ortaya konduğu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, HDL-K'ün serum konsantrasyonundaki azalmanın, aterosklerotik kalp hastalıklarında artışa neden olduğu vurgulanmaktadır. Aynı çalışma HDL Kolesterol seviyesindeki azalmaya bağlı olarak meydana gelen risk artışının, LDL kolesterol ve total kolesterole bağlı gelişen risk artışından bağımsız olduğunu da ortaya koymaktadır.<sup>120</sup>

Epidemiyolojik ve klinik çalışmada serum LDL Kolesterol ile KKH insidansı arasında pozitif bir korelasyonun bulunduğu gösterilmiştir.<sup>116,117</sup> LDL-K düzeylerinin düşürülmesi ile KKH insidansının ve KKH'ya bağlı mortalitenin azaldığı da kanıtlanmıştır.<sup>122,123</sup>

Çalışmamızdaki gruplara ait demografik veriler incelendiğinde; hiperlipidemili çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy ve VKİ açısından anlamlı bir fark gözlenemedi. Tablo 3 deki değerler dikkate alındığında, her iki grupta fazla kilolu durumundadır.

Hiperlipidemi ve/veya lipid metabolizması bozukluğu, aterosklerozun gelişiminde önemli bir fonksiyona sahiptir. Yüksek

kolesterollü diyetle beslenen kişilerde aterosklerotik olaylar hızlanır. Aterosklerozun sıklığının total kolesterol miktarının 150 mg/dL'den yüksek olduğu düzeylerde arttığı belirtilmektedir. Yüksek LDL kolesterol düzeyleri ve buna karşılık düşük HDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz gelişimi açısından önemli risk faktörü olup, özellikle düşük HDL kolesterol düzeyi ateroskleroz gelişimi açısından oldukça önemlidir. Bu yüzden sadece yüksek HDL-K düzeyine ve ya yüksek LDL-K düzeyine bakılarak risk analizi yapmak yerine LDL-K/HDL-K oranını değerlendirmek daha anlamlı yorumlara götürebilir.<sup>19,126</sup> Hiperlipidemili bireylerde LDL-K oksidasyonu ve aterosklerotik risk faktörünün gelişmesinde etken olarak, artmış LDL-K ve rölatif olarak azalmış HDL-K seviyeleri öne sürülmektedir.<sup>125</sup>

Tablo 5 den de görüleceği gibi kontrol grubuna ait LDL-K / HDL-K oranı 0.131 iken çalışma grubuna ait oran 3.61 olup, anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p < 0.025$ ) görülmektedir. Aynı değerlendirme T. KOL / HDL-K oranına göre yapıldığında, çalışma grubuna ait oran (6.25) kontrol grubuna göre (3.61) anlamlı derecede ( $p < 0.05$ ) yüksek olarak bulunmuştur. Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association) ideal oranın 3,5/1 olduğunu 5/1 in çok yüksek risk oluşturduğunu bildirmektedir.

Apo B'deki lizin kalıntılarının doğal LDL-K' de bulunmayan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonel (4-HNE) ile konjuge olmasıyla oksidasyona özgü lipid-protein kalıntılarında artış meydana gelmektedir. Bu reaksiyonlar hücrelerden süperoksit anyonlarının salınımı, membrana bağlı enzimlerin (fosfolipazların) LDL-K'ye direkt etkisi, hücre membranları içinde oluşan lipid peroksitlerin LDL-K'ye aktarılması veya hücre dışı proteoglikanlara bağlı LDL-K'nin metal iyonlarınca katalizlenen peroksidasyon reaksiyonları ile tetiklenmektedir.<sup>41,42,43</sup>

Bu değerlendirmeler ışığında lipid peroksidasyonu ile ilgili olarak TBARS sonuçlarımıza bakıldığına, çalışma grubunda literatürlere paralel olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görölmektedir.

Yaptığımız çalışmada, rutin biyokimya parametreleri incelendiğinde, kontrol ve çalışma gruplarına ait glukoz seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenememiştir. Bu durum çalışmayı planlarken hiperlipidemi dışında herhangi bir rahatsızlığı olmayan kişileri çalışma grubu olarak kabul ettiğimiz için, hedeflediğimiz sonuçla uyumludur. Ancak lipid profilinin yüksek olmasının uzun vadede glukoz kullanımını da etkileyeceği göz ardı edilmemelidir.

Diğer parametrelerden ALT, AST, BUN, kreatinin, total ve direk bilirubin seviyeleri incelendiğinde kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı görölmektedir.

Hiperlipidemi – transaminaz enzim ilişkilerini inceleyen araştırmaların bir kısmı, kolesterol seviyesini düşürücü ilaçların etkilerini araştırmak amacı ile yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda genel olarak statin grubu ilaç kullanımının transaminaz enzim aktivitelerinde yükselmeye sebep olduğundan bahsedilmektedir.

Bizim alışma grubumuz bu amaca yönelik herhangi bir ilaç kullanmadığı için, bu tür çalışmalarla birlikte yorumlamak doğru bir yaklaşım olarak gözükmemektedir. Kolesterol düşürücü ilaçların genelde hepatik enzimlerde yükselmeye sebep olduğu göz önünde tutulursa bizim çalışmamızda ilaç kullanımı sözkonusu olmadığı için Transaminaz aktivitelerinde anlamlı bir fark görölmemiştir.<sup>126,127,128</sup>

Çalışmamıza ait enzimlerden PON1, HMG CoA Red, GST aktiviteleri ve lipid peroksidasyonu indeksi olarak TBARS seviyeleri incelendiğinde, yapılan çalışmalar daha çok diğer enzimlere ilave olarak çalıştığımız enzimler ve hiperlipidemiyi içeren ancak, Miyokardial Infarktüs



(MI), diyabet, lipid seviyesini düşürücü ilaç etkilerini vs. inceleyen insan çalışmalarına ilave olarak deney hayvanı modeli çalışmalarıdır. Bu yüzden yorumlarımız daha çok kontrol – çalışma grubu arasında ve kendi çalışmamıza yakın diğer literatür bilgileri ile karşılaştırma şeklinde olacaktır.

Paraoksonaz 1 (PON1) karaciğerde sentezlenip plazma HDL kolesterole bağlı olarak dolaşıma giren bir enzimdir. Enzimin bilinen en önemli fonksiyonlarından biri, LDL-K oksidasyonunu engelleyerek aterogenezi inhibe etmesidir. PON1 enziminin substrat yelpazesi geniş olup fosfolipid hidroperoksitlerinin ve kolesterol esteri hidroperoksitlerinin hidrolizini yaparak esteraz aktivitesi göstermektedir. PON1 aynı zamanda hidrojen peroksitte olduğu gibi lipid hidroperoksitlerini de kendilerine uyan peroksitlerine indirgeyebilmektedir, bu özelliği ile de peroksidaz aktivitesine sahiptir. PON1 aynı zamanda HDL-K'yi de peroksidasyona karşı koruyarak ters kolesterol transportunu düzenlemektedir. Bunlara ilave olarak PON1 enziminin plazma membranını serbest radikal hasarından da koruduğu ileri sürülmektedir. Son yapılan çalışmalarda PON1 enziminin laktonaz aktivitesi de göstererek statinler, spironolakton ve glukokortikoid laktonlar gibi ilaçların metabolizmasında da görev aldığı bildirilmektedir. Yukarıdaki örneklere benzer şekilde enzim, homosistein tiyolaktonu hidroliz eder ve protein homosisteinilasyonunu engeller, bu süreç aterogenezisi de içeren birçok prosesi kapsamaktadır.<sup>129,130,131</sup>

Ailevi hiperkolesterolemisi olan çalışma grubunda yapılan bir çalışmada PON1 aktivitesi düşük bulunurken arilesteraz aktivitesinin değişmediği bulunmuştur. Bu sonuç aynı serumda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin birbirinden bağımsız olabileceğini göstermiştir. Yapılan birçok çalışmada ateroskleroz riski ile serum PON1 aktivitesi arasında ters bir ilişkinin olduğu gösterilmiş ve bu ilişkinin PON1'in okside

LDL-K üzerine olan hidrolitik aktivitesinden kaynaklandığı vurgulanmıştır.<sup>132,133,134</sup>

Sutherland ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, kolesterolce zengin diyet verilen tavşanlarda ve yemek yağlarının insanda PON1 serum aktivitesinin baskıladığını belirtmektedirler.<sup>135</sup>

Yukarıdaki çalışmalar zıt olarak bazı çalışmalarda da PON1 aktivitesinin yükseldiğine dair bulgular yer almaktadır. PON1 paraoksonaz aktivitesinin hormon replasman tedavileri ve lipid düşürücü ilaçların kullanımı ile arttığı bildirilirken, bazı çalışmalarda ise PON1 aktivitesinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı bildirilmektedir. Jarvik GP ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise C ve E vitamini verilmesinin PON1 aktivitesinde anlamlı artışlara sebep olduğu belirtilmektedir.<sup>136,137,138,139</sup>

Birbiri ile çelişen çalışma sonuçlarının olduğu bu konuda, bizim çalışmamızda hem PON1 (paraoksanaz) hem de PON1 (aril esteraz) aktiviteleri incelendiğinde; çalışma grubuna ait aktivite kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur sırası ile ( $p=0.001$  ve  $p=0.003$ ). Bu sonuçlar bizlere bulgularımızın; bazı literatür bilgileri ile paralel, bazıları ile ise çeliştiğini göstermektedir. Çeliştığımız çalışmaların bir kısmında farklı olarak ilaç, vitamin, egzersiz, sigara-alkol vs. gibi etkenlerle müdahalelerin sözkonusu olduğu görülebilmektedir.

Tablo 7 incelendiğinde, PON1 (paraoksonaz) aktivitesi ile Trigliserid seviyeleri arasında anlamlı ve negatif bir korelasyonun ( $p=0.027$ ) varlığı söz konusu iken, PON1 (aril esteraz) aktivitesi ile hem LDL-K hem Trigliserid ve hem de T-kolesterol arasında anlamlı-kuvvetli ve negatif bir korelasyon görülmektedir ( $p=0.001$ ).

Serum PON1 aktivitesi, çeşitli popülasyon grupları arasında ve aynı popülasyon içinde geniş varyasyonlar gösterebileceği belirtilmekte ve bu varyasyonları belirleyen en önemli değişikliğin 192.kodonda kodlanan aminoasit değişimine (Glu-Arg) ve 55.kodonda kodlanan aminoasit değişimine bağlı polimorfizmden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.<sup>140</sup>

Çalışmamızda bulunan diğer bir enzim HMG CoA Redüktaz aktivitesi değerlendirilecek olursa; bilindiği gibi HMGCoA reduktaz enzimi, HMG-CoA'nın mevalonata çevrildiği ve de novo kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan reaksiyonu katalizlemektedir.<sup>126,141</sup>

HMG CoA Redüktaz, yapısal analogları tarafından kompetitif olarak inhibe edilmektedirler. Bu bileşikler yaygın olarak "statinler" olarak adlandırılmaktadırlar ve kolesterol düşürücü ilaçlar olarak bilinip, koroner arter hastalığı riskini azaltmak için kullanılmaktadırlar. Statinlerin etkisi ile hepatositlerde kolesterol sentezi baskılanır. Buna bağlı olarak hücre içindeki kolesterol miktarının azalması ise hepatosit yüzeyinde LDL-K reseptörü ekspresyonunu artırır ve sonuçta dolaşımdan daha fazla LDL kolesterol çekilir ve dolaşımdaki LDL-K miktarı azalır. Statinler HMG CoA Redüktazı Km değerine kıyasla (10µM) çok düşük konsantrasyonlarda (1 µM) inhibe etmektedir. HMG CoA Red hücrel metabolizmalar için hayati olan birçok ürünün sentezlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu yüzden enzimin inhibe edilmesi toksik sonuçlar da doğurabilmektedir.<sup>142,145,146</sup>

Tablo 5 incelendiğinde, çalışma grubuna ait T-kolesterol miktarı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (p<0.05). Buna paralel olarak Tablo 6 dan da görüldüğü gibi, çalışma grubuna ait HMG CoA Red aktivitesi de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Nan Wu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yağ oranı yüksek yiyeceklerle beslenmenin obezite ve hiperlipidemiye indükleyebileceği gibi, HMG CoA Red aktivitesinde olduğu gibi mRNA ve protein ekspresyonunda da artışlara sebep olduğunu belirtmektedirler. Yağ oranı yüksek diyetle beslenmenin hem karaciğer hem de serum lipid seviyelerinde de (kolesterol ve trigiliserit) yükselmelere sebep olduğu da belirtilmektedir. <sup>161</sup>

Eksojen olarak alınan diyetel yağların hepatik lipid birikmesine katkıda bulunurken, bu durumun alkol almayan kişilerdeki yağlı karaciğer hastalığına (nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)) önemli bir delil olacağı ileri sürülmektedir. <sup>162,163,164</sup>

Bizim çalışmamızdaki kolesterol seviyesindeki yükseklik muhtemelen çalışma grubuna ait bireylerin beslenme alışkanlıklarından yani, dış kaynaklı kolesterolden ileri gelebileceğini düşündürmektedir.

Caballero F ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şaşırtıcı bir paradoks olarak, NAFLD'li obez hastaların karaciğer dokularında HMG-CoA Red aktivitesi ve mRNA ekspresyonunun da artmış olduğunu ileri sürmektedirler.

Bu sonuçlar, Sp1 (specific protein 1 (Sp1) aracılıklı sterol regulatory element binding protein (SREBP)-2 aktivasyonunun yüksek yağ diyetine bağlı olarak HMG-CoA aktivasyonunu indüklemekte ve kolesterol biyosentezinde artışa sebep olmaktadır şeklinde izah edilmektedir.

Yukarıdaki açıklamaya benzer olarak bizim bulgularımızda da çalışma grubuna ait HMG-CoA Red aktivitesindeki artışın muhtemelen diyetlerinden kaynaklanacağı, buna bağlı olarak kan lipid

parametrelerinin yükselmiş olabileceği yönünde olup literatürle paralellik arz etmektedir.

HMG CoA Redüktaz ile incelediğimiz diğer parametrelerin korelasyon analizine baktığımızda (Tablo 7); LDL-K hem de total kolesterol ile pozitif anlamlı bir korelasyonun varlığı görülmektedir (sırası ile  $p < 0.025$  ve  $p < 0.05$ ).

HDL kolesterolün ateroskleroz gelişimini önleyici bir rolü vardır. Bu etkiyi aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL-K tarafından reseptör aracılıklı mekanizmalarla sağlandığı düşünülmektedir. Ancak, apoprotein A1 içeren HDL-K, apoprotein-A2 içeren HDL-K'ye göre daha etkin koruma sağlamaktadır. Düşük HDL-K düzeyi (35 mg/dl altındaki) HDL-K değerlerinin önemli bir koroner risk faktörü olduğu belirtilmektedir.

Yukarıda da açıklandığı gibi ateroskleroz olaylardaki azalma tek başına LDL-K düşüşü ile açıklanamayacak boyutta olup, HDL-K'deki artışla da ilgilidir. PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Heart Study) çalışmasında en fazla koroner olay yaşayan grup, LDL-K/HDL-K oranı yüksek kişilerden HDL kolesterolü 35 mg/dl altında bulunan gruptur. Bu nedenlerle HDL-K'yi yükseltmenin koroner olayları azaltması yüksek olasılıktadır.<sup>143</sup>

Benzer bir risk belirleme kriteride toplam kolesterol miktarı /HDL-K oranıdır. Toplam kolesterol/HDL-K oranının 4.0'ün altında olması istenilen orandır. Ancak tedaviye yaklaşımda LDL-K/HDL-K oranı göz önünde tutulur.(LDL-K / HDL-K oranı  $< 2$  düşük risk, 2 ile 3 arası orta risk, 3 ile 5 arası önemli risk,  $> 5$  yüksek risk)

Bu açıklama ışığında çalışmamızdaki her bir grup için LDL-K/HDL-K oranı ile benzer şekilde Toplam Kolesterol / HDL Kolesterol oranı

kıyaslandığında Tablo 5 deki sonuçlar bulunmuştur. Tablo da görülebileceği gibi çalışma grubumuz risk altındadır.

Değişik homojen metodların  $\beta$ -kantitatif ölçüm ile kıyaslandığı daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu aşamada, maliyeti daha yüksek olan homojen direkt LDL-K yöntemlerinin serum TG düzeyinin 400 mg/dL'nin (4,52 mmol/L) üzerinde olduğu durumlarda kullanımının uygun olduğu kabul edilebileceği belirtilmektedir.<sup>144</sup>

Yapılan çalışmalarda PON1 aktivitesi ile HDL-K oksidasyonu arasında negatif bir korelasyon varlığı görülmüştür.<sup>136,137,138,139</sup>

Bizim sonuçlarımıza bakıldığında PON1 aktivitesi (hem paraoksonaz hem de aril esteraz) çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca PON1-TBARS arasında da negatif ve anlamlı bir korelasyon varlığı sözkonusudur ( $p<0.05$ ). Bu bağlamda TBARS seviyeleri karşılaştırıldığında, çalışma grubuna ait TBARS miktarı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Bu da dolaylı da olsa literatürlerle paralel bir sonuç olarak değerlendirilebilir. TBARS-HMG CoA Redüktaz arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken; TBARS-GST arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon varlığı görülmektedir ( $p<0.05$ ).

Antioksidan enzimler olarak arştırdığımız parametrelerden biri de GST dir. Tablo 6 dan da görüldüğü gibi çalışma grubuna ait GST aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.0025$ ) Bilindiği gibi önemli bir antioksidan olan GSH hem GSH-Px hem de GST tarafından substrat olarak kullanılmaktadır. GSH lipid peroksidasyonu ürünlerine karşı hücreyi korumaktadırlar, bu bağlamda hücrenin GSH içeriği antioksidan savunma açısından önemlidir. Bagri P ve arkadaşları hiperlipideminin etkilerini arştırdıkları bir rat modelinde hem

GSH hem de GST aktivitesinde anlamlı derecede azalma olduğunu belirtmektedirler.<sup>165</sup>

Cardona F ve arkadaşları metabolik sendromlu ve MS olmayan bireylerde lipid yüklemesi yaptıkları bireylerde yükleme öncesi ve sonrası antioksidan enzim aktivitelerinin araştırılması ile ilgili bir makalede, yükleme sonrası GST aktivitesinde anlamlı bir düşmenin olduğunu, bu düşüşünde lipid peroksidasyonu ürünlerinin baskılamasından kaynaklanacağını ileri sürmüşlerdir.<sup>166</sup>

Yukarıdaki bilgiler ışığında hiperlipidemili bireylerde artmış lipid peroksidasyonu ve/veya reaktif oksijen türlerinin veya ürünlerinin PON1 ve GST enzimlerinde inaktivasyona sebep olduğu görülebilmektedir.<sup>147,148</sup> Ayrıca gerek beslenme gerekse yaşam tarzlarına bağlı olarak total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış ve obeziteye eğilim artışı, buna paralel olarakta HMG CoA Red aktivitesinde artış meydana gelmektedir. Artmış lipid peroksidasyonunun PON1 ve serbest radikal metabolize eden enzim aktivitelerinde inhibisyona sebep oldukları düşünülürse<sup>149,150</sup> bizim sonuçların literatürlerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalar daha çok deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilmiş, ayrıca hiperlipidemi ile ilgili insan çalışmalarının büyük bir çoğunluğu da statin grubu, veya diğer lipid düşürücü ajanların etkilerini araştırmak amacı ile yapılmıştır. Bu sebeple tartışmamız kısmen benzer olan çalışmalar seçilerek karşılaştırmaları yapılmıştır.

Bu bilgiler ışığında hiperlipideminin lipid peroksidasyonuna sebep olduğu ve diğer antioksidan enzimlerde olduğu gibi özellikle HDL-K ve LDL-K yi oksidasyona karşı korumada en önemli enzim olan PON1 aktivitesinde de baskılanmaya sebep olduğu görülmektedir.<sup>109</sup> Bununla birlikte kontrolsüz bir diyet ve artmış HMG CoA Redüktaz aktivitesi ile

hiperlipidemik obez bireylerde oksidatif strese bağlı olarak atherogenezis komplikasyonlarının hızlanacağı öngörülebilir. Bu sebeple hiperlipidemili bireylerin, özellikle genetik bir yatkınlık söz konusu ise, yaşam tarzlarını ve beslenme alışkanlıklarını tekrar gözden geçirerek, ideal bir kiloya sahip olmaları yanı sıra sedanter yaşam tarzından da uzaklaşmaları gerekmektedir.



## 6. ÖZET

Antioksidan savunma ve reaktif oksijen türleri arasındaki dengesizlik, hücresel hasarlara ve atherosklerozise sebep olan oksidatif stres ile sonuçlanmaktadır. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar, hücreleri oksidatif strese karşı korumada ve oksidatif strese bağlı bozuklukların gelişimini engellemede önemli role sahiptirler.

Bu çalışma, Ankara İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Yenimahalle Şentepe 2 No'lu Sağlık Ocağına sağlık problemleri sebebi ile gelen bireylerden oluşturulmuştur. Muayene ve laboratuvar tetkikleri sonrası hiperlipidemili yaş aralığı  $51.4 \pm 12.7$  olan {n:41 (21 kadın, 20 erkek)} çalışma grubu ile herhangi bir problemi olmayan yaş aralığı  $46.8 \pm 10.6$  olan sağlıklı {n:40 (20 kadın, 20 erkek)} kişi kontrol grubu olarak kabul edildi.

Çalışma ve kontrol gruplarında HMG-CoA Redüktaz, paraoksanaz 1 (PON 1) ve glutatyon s-transferaz (GST) aktiviteleri ile lipid peroksidasyonu göstergesi olarak TBARS seviyeleri çalışıldı.

Çalışma ve kontrol grupları demografik veriler ve cinsiyet açısından incelendiğinde; yaş, kilo, ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı, ancak boy açısından her iki grupta da anlamlı fark ( $p < 0.05$ ) görülmektedir.

Çalışma rutin biyokimya parametreleri açısından (anlamlı olanlar) incelendiğinde; çalışma grubuna ait total kolesterol ( $313.7 \pm 98.4$  mg/dL) kontrol grubuna göre ( $129.6 \pm 38.1$  mg/dL), LDL-C ve Trigliserit seviyeleri (sırası ile  $181.2 \pm 36.3$  ve  $264.0 \pm 73.6$  mg/dL), kontrol grubuna (sırası ile  $64.1 \pm 30.2$  ve  $113.4 \pm 42.5$  mg/dL) göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ( $p < 0.05$ ).

Çalışma ve kontrol grupları enzim aktiviteleri açısından incelendiğinde; hem PON 1 (aril esteraz) hem de PON 1 (paroksanaz) aktiviteleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede baskılanmış olarak bulundu, sırası ile  $p=0.003$  ve  $p=0.001$ . Buna karşılık kolesterol biyosentezinde kontrol edici basamak olan HMG-CoA Redüktaz aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görülmektedir  $p=0.04$ . Antioksidan olarak etki eden enzimlerden GST aktivitesinde ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede bir baskılanma görülmüştür  $p=0.0025$ . Lipid peroksidasyonu göstergesi olarak bilinen TBARS seviyelerinde ise anlamlı bir artış ( $p<0.05$ ) görülmüştür.

Yağ oranı yüksek diyetle beslenmenin hem karaciğer hem de serum lipid seviyelerinde de (kolesterol ve trigliserid) yükselmelere sebep olması yanı sıra, aynı zamanda HMG-CoA Red aktivitesi ve mRNA ekspresyonunda da artışlara sebep olmaktadır. Bu etkiler, Sp1 (specific protein 1 (Sp1) aracılıklı sterol regulatory element binding protein (SREBP)-2 aktivasyonunun yüksek yağ diyetine bağlı olarak HMG-CoA aktivasyonunu indüklemesi ve kolesterol biyosentezinde de artışa sebep olması şeklinde açıklanmaktadır.

Ayrıca kolesterol yüksekliğinin lipid peroksidasyonunu artırarak, antioksidan enzim aktivitelerini baskıladığı, buna bağlı olarak oksidatif stres artışı ve sonuç olarak membran ve hücre hasarlarının gelişmesine paralel olarak uzun vadede ateroskleroz gelişmektedir. Kilo kontrolü ve LDL kolesterol'ün aşırı yükselmesini engellemek oksidatif strese maruziyeti azaltacağı gibi ateroskleroz gelişimini de engellemiş olur.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperlipidemi, Ateroskleroz, HMG CoA Redüktaz, Paraoxonaz, MDA, Glutasyon S-Transferaz (GST), Lipid Peroksidasyonu , LDL Kolesterol, Trigliserid.

## 7. SUMMARY

The imbalance between antioxidant defense and reactive oxygen species, which cause cellular damage and atherosclerosis, is the result of oxidative stress. Enzymatic and non-enzymatic antioxidants have important role in protecting cells against oxidative stress and preventing the development of oxidative stress related disorders.

This study was formed from people who have attended Health Center due to health problems, at Yenimahalle Şentepe No. 2, Ankara Provincial Health Directorate. After examination and laboratory tests, hyperlipidemia age range is  $51.4 \pm 12.7$  years {n: 41 (21 female, 20 male)} and the study group which have not any problem, age range were  $46.8 \pm 10.6$  years healthy {n = 40 (20 female, 20 male )} accepted as the control group.

At study and control groups the activities of HMG-CoA Reductase, paraoxonase 1 (PON 1), glutatyon s-transferase (GST) and as a lipid peroxidation marker TBARS levels were studied.

When Study and control groups analysed in terms of demographic data and gender; age, weight, and BMI difference is not statistically significant, but height difference between the two groups were found significant ( $p < 0.05$ ).

When the study analysed according to routine biochemical parameters (significant ones), total cholesterol ( $313.7 \pm 98.4$ mg/dL) in the study group were found significantly high ( $p < 0.05$ ) versus in the control group ( $129.6 \pm 38.1$ mg/dL). LDL-C and triglyceride levels were significantly high in the study group than that of control groups (respectively  $181.2 \pm$

36.3 mg / dL and  $264.0 \pm 73.6$  mg / dL) (respectively  $64.1 \pm 30.2$  mg / dL,  $113.4 \pm 42.5$  mg / dL) ( $p < 0.05$ ).

The study and control groups were examined according to enzyme activities, both PON 1 (aryl esterase) and PON1 (paraoxonase) activities were found significantly decreased in study group than control group, respectively  $p=0.003$  and  $p=0.001$ . However, at the control step in cholesterol biosynthesis, a significant increase is seen in the activity of the HMG-CoA Reductase than control group  $p = 0.04$ . As a result of this, both total cholesterol and LDL cholesterol levels can be shown to be significantly higher in the study group than the control group. Acting as an antioxidant enzyme, GST activity was significantly lower compared to the control group  $p = 0.0025$ . There was no significant change at the levels of TBARS which is known as the marker of lipid peroxidation ( $p < 0,05$ ).

Diet high in fat diet and serum lipid levels in liver and also (cholesterol and triglyceride) to cause elevations in addition, the HMG-CoA Red also leads to an improvement in the activity and mRNA expression. These effects, Sp1 (specific protein 1 (SP1) mediated sterol regulatory element binding protein (SREBP) -2 activation depending on high fat diet to induce or promote activation of the HMG-CoA to cause an increase in cholesterol biosynthesis in the form disclosed. Weight control and prevent the excess rise of LDL cholesterol could reduce oxidative stress exposure and prevent the progression of atherosclerosis.

**Key Words:** Hyperlipidemia, Atherosclerosis, HMG CoA Reductase, Paraoxonase, MDA, Glutathione S-Transferase (GST ), Lipid Peroxidation, LDL, Cholesterol, Triglyceride.

## 8 – KAYNAKLAR

1. Brian P. Griffin, Eric J. Topol editors Matthew A Kaminski , MD: Manual of Cardiovascular Medicine: Cleveland: 2010
2. Michael B. Clearfield: Altering the Pathophysiology of Atherosclerosis: The Multidimensional Role of Statins: DO :2010
3. Y. Baykal,K.Sağlam, B.Koç, MT. Ünal, İ.H.Koçar: Hiperlipidemiler ve tedavisi: GATA Basımevi: Şubat 2002
4. Chen Z, Peto R, Collins R, et al: Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations: BMJ 1991; 303: 276-82.
5. Ira J. Goldberg, Robert H. Eckel, Ruth McPherson Arterioscler Thromb Vasc Biol:Triglycerides and Heart Disease, Still a Hypothesis? Author manuscript: available in PMC 2011: August 1. Published in final edited form as: Arterioscler Thromb Vasc Biol: August2011
6. Sameer Ansar, Juraj Koska, and Peter D Reaven: Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins July 7, 2011.
7. Richard A Harvey PhD Denise R Ferrier PhD Champe, Pamela C. Biochemistry/Pamela C. Champe. Richard A. Harvey (Lippincott's Illustrated Reviews): Jul 12, 2010
8. Avramoglu RK, Adeli K: Hepatic regulation of apolipoprotein B. Rev Endocr Metab: Disord::5(4):293-301.Dec. 2004

9. Van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW, et al: "Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing": Eur. Heart J: 27 (18): 2240 – 6: doi:10.1093 /eurheartj/ ehl 113 . PMID 16825289 :2006
10. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH "Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment": J. Clin. Invest. 111 (12): 1795–803. doi:10.1172/JCI18925: PMC 161432: PMID 12813012: 2003
11. I. García-Álvarez, S. Castillo, P. Mozas, D. Tejedor, G.Reyes, M. Artieda, A. Cenarro, R. Alonso, P. Mata, M. Pocovi and F. Civeira Rev Cardiol:Differences in clinical presentation between subjects with a phenotype of familial hypercholesterolemia determined by defects in the LDL receptor and defects in Apo B-100;56:769-74: - Vol.56 no. 08Esp:2003
12. Klop B, Wouter Jukema J, Rabelink TJ, Castro Cabezas M: A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: the etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy: Panminerva Med::54(2):91-103:Jun2012
13. Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, D'Audiffret AC, Frisbee JC: Differential impact of familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia on vascular wall and network remodeling in mice::17(1):47-58:Jan2010
14. Geva Vashitz PhD, Joachim Meyer PhD, Yisrael Parmet PhD, Yaakov Henkin MD, Roni Peleg MD, Nicky Liebermann MD and Harel Gilutz MD: Adherence by Primary Care Physicians to Guidelines for the Clinical Management of Dyslipidemia: VOL 13: november 2011

15. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N: Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. *J Atheroscler Thromb: Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia*: 2012;19(1):1-12: Epub: Dec 1.2011
16. Kang NH, Lee WK, Yi BR, Park MA, Lee HR, Park SK, Hwang KA, Park HK, Choi KC: Modulation of lipid metabolism by mixtures of protamine and chitooligosaccharide through pancreatic lipase inhibitory activity in a rat model: 2012 Mar;28(1):31-8: Epub: Mar 21 2012
17. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency .Authors Brunzell JD. Editors In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors: *Source GeneReviews™* [Internet]: Seattle (WA): University of Washington: Seattle: 1993-. 1999 Oct 12 [updated Dec 15 2011].
18. Solanas-Barca M, Mateo-Gallego R, Calmarza P, Jarauta E, Bea AM, Cenarro A, Civeira F: Mutations in HFE causing hemochromatosis are associated with primary hypertriglyceridemia: 2009 Nov;94(11):4391-7: Epub : Oct 92009
19. Sharma S, Merchant J, Fleming SE. Lp(a)-cholesterol is associated with HDL Cholesterol in overweight and obese African American children and is not an independent risk factor for CVD: *Cardiovasc Diabetol*: 27:11:10.:Jan2012
20. Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, McKeigue PM, Betteridge DJ, Durrington PN, Fuller JH, Livingstone S, Charlton-Menys V, Neil A, Poulter N, Sever P, Shields DC, Stanton AV,

Chatterjee A, Hyde C, Calle RA, Demicco DA, Trompet S, Postmus I, Ford I, Jukema JW, Caulfield M, Hitman GA: J Lipid Res: 2012 May;53(5):1000-1011: Epub 24: Genome-wide association study of genetic determinants of LDL response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a): on behalf of the CARDS, Feb.2012

21. Harrison's Principles of Internal Medicine: Vol:1: McGraw-Hill Comp: p:58-64New-York: 1998.

22. Braunwald E: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Vol:1: W.B. Saunders Comp. : P:4-7: Philadelphia:1997

23. Appels A, Mulder P: Excess fatigue as a precursor Myocardial Infarction: Eur: Heart.J: 9:758:1988.

24. Winter AF: Relationship between corneal arcus and hyperlipidemia is clarified by studies in familial hypercholesterolemia: Br. J. Ophthalmol: 67:789: 1983

25. Yenigün M. Diabetes Mellitus fizyopatolojisi. İn: Yenigün M, Altuntaş Y(eds) Her Yönüyle Diabetes Mellitus: Nobel Tıp Kitabevi: 85-129, İstanbul :2001

26. Tranchesı, B, Barbosa V, Abluquerque CP: Diagonal earlobe crease as a marker of the presence and extend of coronary atherosclerosis: A.J. Cardiol: 70.1417: 1992

27. Sharma P, Boyers D, Boachie C, Stewart F, Miedzybrodzka Z, Simpson W, Kilonzo M, McNamee P, Mowatt G. :Elucigene FH20 and LIPOchip for the diagnosis of familial hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation:;16(17):1-266: Mar: 2012



28. C Fahed and Georges M Nemer: Familial Hypercholesterolemia: The Lipids or the Genes:Received January 17, 2011: Accepted: April 22, 2011
29. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ.: Discriminative Ability of LDL Cholesterol to Identify Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Cross-Sectional Study in 26, 406 Individuals Tested for Genetic FH: May 2: 2012
30. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED: Longterm survival in patients with coronary artery disease: Importance of peripheral vascular disease: J.Am.Coll.Cardiol 23-1091: 1994.
31. Schofield PM, Whorwell PJ, Jones PE: Differentiation of esophageal and cardiac chest pain: Am. J. Cardiol: 62.315: 1988.
32. Packard CJ: Triacylglycerol- rich lipoproteins and the generation of small, dense low - density lipoprotein: Biochemical Society Transactions:31(5):1066-1069 : 2003
33. Deric M: Pathophysiology and Clinical Significance of Atherogenic Lipoprotein Phenotype and Small Dense LDL Particles: Jugoslav Med Biochem:22:101-107.:2003
34. Roheim PS, Asztalos BF: Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis: Clin Chem:41:147-152.:1995
35. Krauss RM : Dense Low density lipoproteins and coronary artery disease: American Journal of Cardiology:23:75(6):53B-57B.:1995
36. Cardiology, (Crawford, DiMarco): MOSBY Yayınları.:2001

37. Bente Halvorsen, Torgun Wæhre Hanne Scholz Ole Petter Clausen, Jan H. von der Thüsen, Fredrik Müller, Hilde Heimli, Serena Tonstad, Christian Hall, Stig S. Frøland, Erik A. Biessen, Jan Kristian Damås and Pål Aukrust Interleukin:10 enhances the oxidized LDL-K-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms: 16 Nov 2004
38. Y. Baykal, F. Kocabalkan: İç Hastalıkları Günleri 2 . GATA Basımevi: 2000
39. C. ÇAVDAR, A. SİFİL, T. ÇAMSARI: Reactive Oxygen Particles And Antioxidants In The Pathogenesis And Treatment Of Diseases Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology: Association; 3-4: 96-101: 1997
40. B. Kitz, M. Kavutcu, S. Devay, N. Uçankus, S. Omeroglu, O. Canbolat: Relation Between Free Radical Metabolism And CCl4 Usage In Kidney: Effect Of Stobadine: 2009
41. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: Circulation: 101: 2510-17, 2000.
42. Nelson DL, Cox MM. Lipid Biosynthesis. ch 21. In: Lehninger principles of Biochemistry 3rd edn. Worth Publishers: New York: 770-817: 2000.
43. Steinberg D: Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance: J. Biol. Chem.: 272: 20963-66: 1997.

44. Comportl, M: Lipid Peroxidation: Biopathological Significance, Mol. Aspect Med: 14, 199-207, 1993.
45. Murray R.K: Harper Biyokimya: 169: 2004.
46. Clin Chim Acta: 2010 Dec 14:411(23-24):1875-82: Epub Sep 9.:2010
47. Dogonadze SI, Ninua NG, Gordeziani MG, Kavlashvili MS, Sanikidze TVThe role of oxidative stress in pathogenesis of GBS: [Article in Russian] Georgian Med News: (140):43-7Nov:2006.
48. Stocker R, Keaney JF Jr Role of oxidative modifications in atherosclerosis: Physiol Rev: Oct:84(4):1381-478.2004
49. Asmis R, Begley JG, Jelk J, Everson WV Lipoprotein aggregation protects human monocyte-derived macrophages from OxLDL-induced cytotoxicity: J Lipid Res::46(6):1124-32.Jun: 2005
50. Heinecke JW Is the emperor wearing clothes: Clinical trials of vitamin E and the LDL oxidation hypothesis:Arterioscler Thromb Vasc Biol::21(8):1261-4.:Aug2001
51. Karabinos IK, Koulouris S, Melpidou A, Makris G, Kranidis A et al: increased Serum Titers of Autoantibodies Against Oxidized LDL in Young Healthy Adults: An evidence of Protective Effect of These Antibodies: Hellenic J Cardiol::44:374-384.:2003
52. Binder CJ, Chang M, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K et al: Innate and acquired immunity in atherogenesis: Nature Medicine: Vol 8: Number 11:1218-1226.:2002

53. Szmitko PE, Wang CH, Wiesel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S: New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation: *Circulation*,:1917-1923: 2003.
54. Jessup W, Kritharides L, Stocker R: Lipid oxidation in atherogenesis: An overview: *Biochemical Society Transactions*:: Vol ,32: part 1:134-138.:2004
55. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJL et al: Apolipoprotein(a) Size and Lipoprotein (a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study: *Clin Chem*: 50:1364-1371.:2004
56. Deb A, Caplice N: Lipoprotein(a): New Insights into Mechanisms of Atherogenesis and Thrombosis: *Clin Cardiol*:27:258-264.: 2004
57. Naito HK : Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism: *Clinical Chemistry*, Editörler: Lawrence Kaplan , Amadeo J.Pesce , Steven C.Kazmierczak, Mosby, 4.baskı, pp.603-638:2003.
58. Fortmann SP, Maron DJ: Disorders of Lipid Metabolism. *Scientific American Medicine*::9:II:1-24. :1993
59. Li YJ, Chen Y, You Y, Weng XG, Yang Q, Ruan CX, Zhu XX: Effects of shenlian extracts on atherosclerosis by inhibition of the inflammatory response. 2007
60. T.Sabuncu, H.Vural, M.Harma, et al: Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of

cardiovascular disease: *Clinical Biochemistry* 34: 407-413  
Sanliurfa: 2001

61. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease: *Mol Med Today*; 5: 381-386: 1999.

62. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American study. *Circulation*: 37: 47-53. : 1989

63. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI: Human serum paraoxonase: *Gen Pharmacol*: 31: 329-336: 1998

64. Merck and The Merck Manuals Robert S. Porter, MD, Editor-in-chief, Justin L. Kaplan, MD, Senior Assistant Editor: 2012

65. Nauck M, Warnick GR, Rifai N: Methods for Measurement of LDL-Cholesterol: A Critical Assessment of Direct Measurement by Homogeneous Assays versus Calculation: *Clin Chem* 48(2):236-254.:2002:

66. Babulova A., Buran L. And Benes L.: The influence of some pyridoindole derivatives on epinephrine arrhythmia in guinea-pigs after oral administration (in Slovak): *Farm. Obzor* 54,15-20, 1985.

67. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radical in Biology and Medicine*: Third ed. Oxford: Oxford University Press: Oxford 160-165,: 2000

68. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH.: Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction: *Clin: Chem*: 32: 671-3: 1986.

69. McNally JS, Davis ME, Giddens DP, Saha A, Hwang J, Dikalov S, Jo H, Harrison DG: Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *Am J Physiol Circ Physiol*: 285, 2290-2297: 2003.
70. Evans MD, Cooke MS: Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioassays*: 26 5:533-42: 2004.
71. Marklund S.L: Extracellular Superoxide Dismutase in Human Tissue and Human Cell Lines, *J.Clin. Invest*: vol. 74, 1398-1403: 1984
72. Thomas H, Schladt L, Knehr M, Oesch F: Effect of diabetes and starvation on the activity of rat liver epoxide hydrolases glutathione-S-Transferases and peroxisomal  $\beta$ -oxidation: *Biochem Pharmacol*: 38:4291-4297: 1989
73. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J Effect of Simvastatin Therapy on Paraoxonase Activity and Related Lipoproteins in Familial Hypercholesterolemic Patients: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*: 20:2113-2119: 2000.
74. Basaga, H.S. :Biochemical aspect of free radicals: *Biochem Cell Biol*: 68, 989-998:1990.
75. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS.: Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition: *Proc Natl Acad Sci*; 76:333-7.: 1979

76. Clement E, Richter R, Seidel S, Costa L, Motulsky A: Spectrophotometric assays for the enzymatic hydrolysis of the active metabolites of chlorpyrifos and parathion by plasma paraoxonase/arylesterase: *Analytical Biochemistry*: 180(2): 242-47: 1989.
77. Harel M, Brumshtein B, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, McCarthy A, et al: 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability: *Arh Hig Rada Toksikol*:58(3):347-53.:2007
78. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase: *Biochem J*;354(1):1-7.: 2001
79. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al: Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolyzed by paraoxonase (PON-1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxynitrite donor: *J Biol Chem*;276 24473-81.2001
80. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase: A protective mechanism against protein Nhomocysteinylation: *J Biol Chem*:275(6):3957-62.: 2000
81. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M: 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):461-7.:2003

82. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M: Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-K mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL-K binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine: *Atherosclerosis*:179(1):69-77.: 2005
83. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN: Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein and preserves its functions: *J Clin Invest*::101(8):1581-90.:1998
84. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al: Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females: *J Clin Endocrinol Metabol*:90(3):1728-33.: 2005
85. Lucas D, Menez JF, Berthou F, Pennec Y , Floch HH: Determination of Free Liquid Chromatography, *J. Chromatogr*: 382, 57-66: 1986
86. Bauer V., Stolc S. And Benes L. New antiarrhythmic drug with pyridoindole structure: II. In Symposium on the Pharmacology of the Cardiovascular System: 30 August- 1 September, Abstract book, p.5. Tatranske Mlynceky, Czechoslovak Pharma: Soc: Bratislava: 1982.
87. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginin: A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem. Pharmacol.* 38:1709-15, 1989.
88. Stefek M. and Benes L. Hydrogen peroxide-dependent liver microsomal N-demethylation and N-oxygenation of stobadine: a gamma-carboline antiarrhythmic and cardioprotective agent: *Xenobiotica* 19, 627-634: 1989.



89. Drabikova K, Pecivova J, Nosal R: Effect of stobadine on stimulated isolated mast cells: *Agent Actions*: 23(3-4): 188-90: 1988.
90. Kagan VE, Tsuchiya M, Serbinova E, Packer L, Sies H. Interaction of the pyridoindole stobadine with peroxy, superoxide and chromanoxyl radicals: *Biochem: Pharmacol*: 26; 45(2): 393-400: 1993.
91. Stolc S, Vikolinsky R, Pavlasek J. Neuroprotection by the pyridoindole stobadine: a minireview: *Brain Res: Bull*. 42(5): 335-40: 1997.
92. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE: The molecular basis of the human paraoxonase activity polymorphism: *Nat Genet*:3(1):73-6.: 1993
93. Tuncel P, Örmən M, Şişman AR. Paraoksonazın biyolojik varyasyonu ve HD: Kolesterol ile ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*:7(1):17-22.:2009
94. Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D: Identification of high density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein associated protein, k-45: *Eur J Biochem*:211(3):871-9.:1993
95. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al: Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus: *Atherosclerosis*:86(2):193-9.:1991
96. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins

in a genetic isolate: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*:15(1):89-95.:1995

97. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M: Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med*:34(6):774-84.:2003

98. Odawara M, Tachi Y, Yamashita K: Paraoxonase polymorphism (Gln192-Arg) is associated with coronary heart disease in Japanese noninsulin-dependent diabetes mellitus: *J Clin Endocrinol Metab*:82 (7):2257-60.: 1997

99. Imai Y, Marita H, Kurihara H, Sugiyama T, Kato N, Ebihara A, et al: Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases: *Atherosclerosis*:149(2):435-42.:2000

100. Taşkıran P, Cam SF, Sekuri C, Tüzün N, Alioğlu E, Altıntaş N, et al: The relation between paraoxonase gene Leu-Met (55) and Gln-Arg (192) polymorphisms and coronary artery disease: *Turk Kardiyol Dern Ars*::37(7):473-8.2009

101. Ombres D, Pannitteri G, Moutali A, Candelero A, Seccareccia F, Campagna F, et al: The Gln-Arg 192 polymorphism of the human S. Uysal ve ark: *Yeni Tıp Dergisi* 2011:28(3):136-141 paraoxonase gene is not associated with coronary artery disease in Italian patients: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*:18(10):1611-6.:1998

102. Ko YL, Ko YS, Wang SM, Hsu LA, Chang CJ, Chu PH, et al: The Gln-Arg 191 polymorphism of the human paraoxonase gene is not associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan: *Atherosclerosis*:141(2):259-64: 1998

103. Pugazhenth S, Khandelwal RL, Angel JF: Insulin-like effect of vanadate on malic enzyme and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in streptozotocin-induced diabetic rat liver. *Biochim. Biophys: Acta*: 1083(3): 310-2: 1991.
104. Wang PH, Lou 1, Chairners TC: Meta-analysis of effects af intensive blood glucose can trol on late corn plications of type 1 diabetes: *Lancet*: 341: 1306-1309: 1993.
105. Cheeseman, K. H. , Stater, T. F. An Introduction to Free Radical Biochemistry, *Brit: Med: Bulletin*: 149 : 481-93: 1993.
106. Jang YY, Song JH, Shin YK, Han ES, Lee CS: Protective effect of bolding on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats: *Pharmacol Res*: 42(4):361-371: 2000.
107. Horakova L, Stolc S: Antioxidant and pharmacodynamic effects of pyridoindole stobadine. *Gen Pharmacol*: 30 5:627-38: 1998.
108. Kobayashi N, Hata N, Takahashi Y, Shinada T, Tomita K, Mizuno K. *J Nihon Med Sch*:A case of myocardial infarction caused by coronary vasospasm: efficacy of soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 for distinguishing between vasospasm and plaque rupture::76(5):268-71Oct2009
109. Haris E.D: Regulation of antioxidant enzymes, *Faseb. J*: vol:6, 2675-2683: 1992.
110. Arda Çetinkaya, Engin Yılmaz: Çöpçü reseptörler: özellikleri ve hastalık ilişkileri *Hacettepe Tıp Dergisi*; 40:145-1502009

111. Soufi M, Ruppert V, Kurt B, Schaefer JR: The impact of severe LDL receptor mutations on SREBP-pathway regulation in homozygous familial hypercholesterolemia (FH): *Gene*: 2012 May 10:499(1):218 – 22: Epub Mar 9.2012
112. Esterbauer H, Wag G, Phul H: Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis: *Br. Med. Bull*: 493:566-76: 1993.
113. Cheeseman, K. H. , Stater, T. F. An Introduction to Free Radical Biochemistry, *Brit. Med: Bulletin*: 149 : 481-93: 1993.
114. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage: *Clin: Chem*: 41: 1819-1828: 1995.
115. Bhagavan NV: Plasma Lipoproteins. *Medical Biochemistry*: 4th edition, Harcourt Academic Press: pp.429-452: 2002.
116. West JB: Regulation of Lipid and Lipoprotein Metabolism: *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*: Editör: John B. West, Williams and Wilkins: Baltimore: 11. baskı, pp. 805-817: 1985.
117. Steinberg D: Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime: *Nature Medicine*: Vol 8 Number: 11:1211-1217. : 2002
118. Shunji Takahashi, Tomohisa Kuzuyama, and Haruo Seto: Purification, Characterization, and Cloning of a Eubacterial 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase, a Key Enzyme Involved in Biosynthesis of Terpenoids: *Journal of Bacteriology*,181(4): 1256–1263: 1999.

119. Franco M, Cooper RS, Bilal U, Fuster V. Challenges and opportunities for cardiovascular disease prevention: *Am J Med*::124:95–102.: 2011
120. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment: *QJM*:: 99:1–14. 2006
121. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR: Lipoproteins, Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Study: *Arch Intern Med*:141:1128-1130.1981
122. Smets EML, Pequeriaux NCV, Blaton V, Goldschmidt HMJ: Analytical Performance of a Direct Assay for LDL-Cholesterol: *Clin Chem Lab Med*:39(3):270-280. 2001
123. Rifai N, Ianotti E, DeAngelis K, Law T: Analytical and clinical performance of a homogeneous enzymatic LDL-cholesterol assay compared with ultracentrifugation-dextran sulfate-Mg method: *Clin Chem*:44:1242-1250.1998
124. Parthasarathy S, Litvinov D, Selvarajan K, Garelnabi M: Lipid peroxidation and decomposition conflicting roles in plaque vulnerability and stability: *Biochim Biophys Acta*:1781:221–31.2008
125. Stocker R, Keaney JF Role of oxidative modifications in atherosclerosis: *Physiol Rev* 84:1381–1478: 2004
126. Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M: Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials: *QJM*.;104:109–124.:2011
127. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection EaToHBCiAATPI: Third Report of the National

Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report: *Circulation*:: 106:3143–3421.2002

128. Pascale A, Pais R, Ratziu V. An overview of nonalcoholic steatohepatitis: past, present and future directions: *J Gastrointest Liver Dis*::19:415–423.2010

129. Durrington P.N., Mackness (B., Mackness M.I: Paraoxonase and atherosclerosis: *Arterioscler: Thromb. Vasc. Biol*:: 21, 473–480.2001

130. Billecke S., Draganov D., Counsell R., Stetson P., Watson C., Hsu C., La Du B.N.: Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters: *Drug: Metab: Dispos*:: 28, 1335–1342.2000

131. Jakubowski H: Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase: *J. Biol: Chem*: 275, 3957–3962.: 2000

132. Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, and Durrington PN: Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase: *Atherosclerosis*:: 104: 129–135.1993

133. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI: Paraoxonase and atherosclerosis: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*:: 21: 473–480.: 2001

134. Aviram M, Fuhrman B. LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoprotein and

in the cells: role of prooxidants vs. antioxidants: *Mol Cell Biochem*;188: 149–59.1998

135. Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, van Rij AM, Phillips V, Walker HL. Reduced ostprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*:: 19: 1340–1347: 1999

136. Sutherland WH, Manning PJ, de Jong SA, Allum AR, Jones SD, Williams SM: Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women.*Metabolism*: 50: 319–324.: 2001

137. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J: Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*: 20: 2113–2119.: 2000

138. Arca M, Vega GL, Grundy SM. Hypercholesterolemia in postmenopausal women: metabolic defects and response to low-dose lovastatin: *JAMA*;271:453–459: 1994

139. Gail P Karvik et al: Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*::22:1329-1333):2002

140. Costa TG, Cole LG, Furlong CE, Polymorphisms of paraoxonase (PON1) and their significance in clinical toxicology of organophosphates: *J Toxicol Clin Toxicol*;41(1):37-45.: 2003

141. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: *Lancet*, , 344, 1383–1389.)1994

142. Essential of Medical Biochemistry with Clinical Cases 2011, p 216-217. Hobbs HH, Brown M., Goldstein JL: Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolaemia: Hum Mutat: 1 445–466: 1992.
143. The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease is registered in the trade register of the canton Zürich in Switzerland: (registration number CH-660.0.264.990-3, 19.07.2000).
144. Singer R. Serum LDL-K Tayininde iki direkt yöntem ile Friedewald formülü karşılaştırması ve küçük yoğun LDL-K ölçüm yöntemi İstanbul: 2006
145. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation: Atherosclerosis:138:271–280. : 1998
146. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, Hazen SL Statins promote potent antioxidant effects through specific inflammatory pathways: Circulation 108:426–431. : 2003
147. Tomá's M, Sentí' M, Garcí'a-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients: Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:2113–2119. :2000
148. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, LaDu BN 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* 19:2214–2225.: 1999

149. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay A, et al: Human paraoxonase-3 is an HDL associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*:21:542–7.: 2001

150. Rosenblat M, Draganov D, Watson CE, Bisgaier CL, La Du BN, Aviram M: Mouse macrophage paraoxonase 2 activity is increased whereas cellular paraoxonase 3 activity is decreased under oxidative stress: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*:23:468–74.2003

151. Meigs TE, Roseman DS, Simoni RD "Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase degradation by the nonsterol mevalonate metabolite farnesol in vivo": *J. Biol. Chem*: 271 7916–22. doi:10.1074/jbc.271.14.7916: PMID 8626470.: April 1996

152. Meigs TE, Simoni RD: "Farnesol as a regulator of HMG CoA Reductase degradation: characterization and role of farnesyl pyrophosphatase": *Arch. Biochem. Biophys.*345 (1): 1–9. doi:10.1006/abbi.1997.0200: PMID 9281305.: September 1997

153. Keller RK, Zhao Z, Chambers C, Ness GC "Farnesol is not the nonsterol regulator mediating degradation of HMG CoA Reductase in rat liver": *Arch: Biochem: Biophys.*328 (2): 324–30. doi:10.1006/abbi.1996:0180: PMID 8645011. April 1996.

154. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER: "Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system": *FEBS*

Lett: 546 (1): 113–20. doi:10.1016/S0014-5793(03)00560-X: PMID 12829246 July 2003

155. Warnholtz A, Mollnau H, Oelze M, et al: Antioxidant and endothelial dysfunction in hyperlipidemia: *Curr Hypertens Rep* 3:53-60:2001

156. Mashima R, Witting PK, Stocker R. Oxidants and antioxidants in atherosclerosis: *Curr Opin Lipid* 12:411-418:2001.

157. Esteban-Salan M, Guimon-Bardesi A, De La Vuida-Unzueta J, Azcarate-Ania MN et al: Analytical and Clinical Evaluation of Two Homogenous Assays for LDL-cholesterol in Hyperlipidemic Patients: *Clin Chem*:46:1121-1131.:2000

158. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M: On the physical role(s) of the paraoxonases: *Chem: Biol: Inter*: 119-120: 379-88: 1999.

159. Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, Henderson J Jr, Johnson CP, Adams MB. Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage. Source Department of Transplant Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee 53226 *J Surg Res*. 55(5):553-8. Nov; 1993

160. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB: Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*.;249(22):7130-9: 25 Nov 1974

161. Wu N, Sarna LK, Hwang SY, Zhu Q, Wang P, Siow YL, O K. Activation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase during high fat diet feeding. *May* 4;1832(10):1560-1568. *Biochim Biophys Acta*. 2013

162. P. Puri, R.A. Baillie, M.M. Wiest, F. Mirshahi, J. Choudhury, O. Cheung, C. Sargeant, M.J.Contos, A.J. Sanyal, A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatology* 46 (2007) 1081–1090.
163. F. Caballero, A. Fernandez, A.M. De Lacy, J.C. Fernandez-Checa, J. Caballeria, C.Garcia-Ruiz, Enhanced free cholesterol, SREBP-2 and StAR expression in human NASH, *J. Hepatol.* 50 789–796.: 2009
164. P. Simonen, A. Kotronen, M. Hallikainen, K. Sevastianova, J. Makkonen, A. Hakkarainen, N. Lundbom, T.A. Miettinen, H. Gylling, H. Yki-Jarvinen, Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity 153–159. *J. Hepatol.* 54 (2011)
165. Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M, Sultana S. Antidiabetic effect of Punica granatum flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes.;47(1):50-4 *Food Chem Toxicol.* Jan 2009
166. Cardona F, Tunez I, Tasset I, Murri M, Tinahones FJ. Similar increase in oxidative stress after fat overload in persons with baseline hypertriglyceridemia with or without the metabolic syndrome. *Clin Biochem.*;41(9):701-5. : Jun 2008

## **9–EKLER**

### **9.1 Etik Kurul Onayı:**

Bu çalışma, T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29 Eylül 2010 tarih ve 162 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.



T.C  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KURUMSAL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU  
GAZİ UNİVERSITY MEDICAL FACULTY INSTITUTIONAL REVIEW BOARD  
ANKARA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	*Lipid profili yüksek bireylerde HMG-CoA Redüktaz (HMG CoA Red), Paraoksodaz 1 (PON1), Arilesteraz, Glutatyon-s-Trasferaz (GST), Malondialdehit (MDA) enzim aktiviteleri ile lipid peroksidasyonu seviyelerinin araştırılması*	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI	Prof.Dr.Mustafa Kavutçu	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / değişiklik No.su	Dili Türkçe
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Tarih: 29 Eylül 2010	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:162		
KURUMSAL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (2010 Versiyonu), BİYOTİK SÖZLEŞMESİ, KLİNİK ARAŞTIRMALAR HAKKINDA YÖNETMELİKTE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR YÖNETMELİK(11 Mart 2010 tarih ve 27518 sayılı)		

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Aynur OĞUZ BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları- Çocuk Onkoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	E x H	xx E H	
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN YRD.	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E x H	xx E H	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D.	E	E x H	xx E H	
Prof.Dr.Çağatay ÇİFTER ÜYE	Genel Cerrahi	G.Ü.T.F Genel Cerrahi A.D.	E	E x H	xx E H	
Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	E	x E H	xx E H	Oylamaya Katılmadı
Prof.Dr.Öznur L. BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT ÜYE	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları - Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hast A.D-Nefroloji B.D.	E	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik	G.Ü.T.F Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D.	K	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x E H	xx E H	
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşaviri	G.Ü.Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	x E H	xx E H	

\* Araştırma İle İlişki

\*\* Toplantıda Bulunma

## 9.2. Teşekkür:

Doktora eğitimim süresince sürekli destek olan, bilgi ve deneyimlerini aktararak beni teşvik eden ve geliştiren, bana gösterdiği üstün sabır ve anlayışından dolayı Sayın Danışmanım Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU'ya, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU'na, danıştığım her konuda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Aysel ARICIOĞLU ve Sayın Prof Dr. Orhan CANBOLAT'a, tüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tez çalışmam sırasında emek, katkı ve teşviklerinden dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof Dr. H. Serdar ÖZTÜRK Hocama saygı ve minnetlerimi sunarım.

Beni doktora yapmam için teşvik eden değerli Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Akif ÇÜRÜK'e ve altı ay özel öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. N.Nuray ULUSU Hocalarıma saygılarımı sunarım.

Eğitimimin her aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm, birlikte ders aldığım sevgili doktora arkadaşlarım: Dr. Vet. Hekim Ahmet HÜSEYİN, Dr. Hasan KARAGEÇİLİ, Uzm. Bio. Seçil ŞAHYAR, Dr. Duygu ŞAHİN, Uz. Dr. Aslıhan C. BAYRAKTAR, Yrd. Doç Dr. Cengiz KARAKAYA'ya, desteklerini esirgemeyen Dr. Fatih BAKIR'ave çevirilerimde yardım eden Elif YILDIZ'a ayrıca teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Şentepe 2 No'lu Sağlık Ocağı personeline ve çalışma arkadaşlarımdan Dr. Betül UYAR YILDIZ, Dr. Şule IŞIK, Ebe Raziye COŞKUN, Ebe Nurşen DİLEK, Hem. Sondem SÜMENGEN, Ebe Gülümser KÖROĞLU, Ebe Saadet ÖZTÜRK, Taşkın Furkan ÇETİN'e, maddi – manevi katkılarından dolayı

değerli arkadaşlarım Süreyya TEMİZ ve Ahu ALPER KILIÇ'a çok teşekkür ederim.

Tüm ömrümü adadığım evladım Doğa'ma, Hayatımın her alanında arkamda olduklarını bilmenin güveni ile yaşadığım değerli Annem Ferdane GÜMÜŞTAŞ, Babam Barlas GÜMÜŞTAŞ, Kardeşim Dr. Selda ÇAKMAK'ave tüm aileme sonsuz sevgi ve teşekkürler.

**Dr. Selçuk GÜMÜŞTAŞ**

Ankara 2013

### **9.3. Özgeçmiş**

**Adı:** Selçuk

**Soyadı:** Gümüştaş

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Şavşat 23.07.1973

#### **Eğitimi**

- 1- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi: 1990-1996
- 2- Hopa Lisesi: 1987 – 1990
- 3- Hopa Atatürk Ortaokulu: 1984 – 1987
- 4- Maden İlkokulu: 1979 – 1984

**Yabancı Dili:** İngilizce

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:** Türk Biyokimya Derneği

#### **Bilimsel Etkinlikleri:**

- 1- Hemoglobinopati Kontrol Programı Ulusal Program Koordinatörlüğü: 2004 – 2006
- 2- Yenidoğan Tarama Programının Kurucusu ve Ulusal Koordinatörü: 2003 – 2006
- 3- Neonatal Resusitasyon Programı (Yenidoğan Canlandırma Programı) Kurs Sorumluluğu ve Kitap Yazarlığı: 2003 – (devam etmektedir)
- 4- Ulusal Tarama Programları Bilim Kurulu Sekreterliği 2003 – 2006
- 5- Genetik Hastalıklar Programı Bilim Kurulu Üyeliği 2005 – 2006