



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI



KARS'TA YAŞAYAN ATEROSKLEROZLU BİREYLERDE PARAOKSONAZ
ENZİM AKTİVİTESİ ve TİROİD STİMÜLE EDİCİ HORMON
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Müslüm HÜSEYİNOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ




Danışman

Doç. Dr. İnan KAYA

2018- KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Müslüm HÜSEYİNOĞLU'nun Doç. Dr. İnan KAYA danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Kars'ta Yaşayan Aterosklerozlu Bireylerde Paraoksonaz Enzim Aktivitesi ve Tiroid Stimüle Edici Hormon Düzeylerinin Araştırılması" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy .birliği... ile kabul edilmiştir.

11.10.2018

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Mehmet AÇI KIRPIK	
Üye	: Doç. Dr. İnan KAYA	
Üye	: Yrd-Doç. Dr. Mehmet ARSLAN	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun ... / ... / 2018 gün ve ... /... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Fikret AKDENİZ

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Müslüm HÜSEYİNOĞLU

11.01.2018

ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

KARS'TA YAŞAYAN ATEROSKLEROZLU BİREYLERDE PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTESİ ve TİROİD STİMÜLE EDİCİ HORMON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Müslüm HÜSEYİNOĞLU

Kafkas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İnan KAYA

Ateroskleroz, büyük ve orta boy atardamarların daralmasına veya tıkanmasına yol açan yaygın bir hastalıktır. Yapılan araştırmalarda paraoksonaz 1 (PON1) aktivitesinin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu azaltarak ateroskleroz üzerinde önleyici etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının ise düşük dansiteli LDL reseptörleri için gen aktifliğini artırarak LDL kolesterol parçalanmasını uyardığı bilinmektedir. Bu çalışmada, Kars'ta yaşayan aterosklerozlu bireylerde serum PON1 aktivitesi ile hipotiroidide düzeyleri artan tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada ateroskleroz tanısı konmuş ve aterosklerozlu olmayan sağlıklı bayan bireylerden alınan kan örnekleri ile 2 grup oluşturuldu. Sigara ve alkol kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Aterosklerozlu bireylerde sağlıklı bireylere göre serum PON1 düzeylerinin önemli oranda azaldığı tespit edilirken ($P < 0.05$) serum TSH düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak önemli değildi. Sonuç olarak, Kars'ta yaşayan aterosklerozlu bireylerde azalmış serum PON1 aktivitesinin damar tıkanıklıklarında bir risk faktörü olarak önemli olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kars, Ateroskleroz, Paraoksonaz, Tiroid

ABSTRACT

Atherosclerosis is a common disease that causes narrowing or obstruction of large and medium arteries. Studies have shown that paraoxonase 1 (PON1) activity may have a protective effect on atherosclerosis by reducing oxidation of low-density lipoprotein (LDL). Thyroid hormones are known to stimulate LDL cholesterol degradation by increasing gene activity for low-density LDL receptors. In this study, in atherosclerotic individuals living in Kars was aimed to investigate of serum PON1 activity and thyroid stimulating hormone (TSH) levels which increase its levels during hypothyroidism.

In study, two groups were formed with blood samples obtained from healthy female people not atherosclerosis and who were diagnosed with atherosclerosis. Smoking and alcohol users were not included to the study. serum PON1 levels were found to decrease significantly ($P < 0.05$) in patients with atherosclerosis compared to healthy subjects, but the change in serum TSH levels was not statistically significant. As a result, it was concluded that decreased serum PON1 activity in atherosclerotic individuals living in Kars may be important as a risk factor for vascular obstructions.

Key words: Kars, Atherosclerosis, Paraoxonase, Thyroid

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Kars İli'nde yaşayan bireylerde lipit metabolizmasında koruyucu rolü olan paraoksonaz enzimi aktivitesinin ve bazal metabolizmanın düzenlenmesinde fonksiyonu olan tiroid stimüle edici hormon düzeylerinin ateroskleroz durumunda değerlendirilmesi için dizayn edildi.

Yüksek lisans eğitimim süresince karşılaştığım her güçlükte yanımda olan ve tez aşamasında benden bilgi, birikim ve tecrübesini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. İnan KAYA'ya, laboratuvar olanaklarından yararlanmamı sağlayan ve yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Fatih KARA'ya, maddi ve manevi her türlü desteği ile yanımda olan aileme, bana her zaman inandığını gösteren ve her daim yanımda olan sevgili eşim Sevda HÜSEYİNOĞLU'na teşekkür ederim.

Kars-2018

Müslüm HÜSEYİNOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖZET	III
ABSTRACT	IV
ÖNSÖZ	V
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
SİMGELER ve KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ	1
1.1 Ateroskleroz	2
1.1.1 Ateroskleroz Oluşumu.....	2
1.1.2 Aterosklerozda Risk Faktörleri.....	4
1.2 Paraoksonaz	6
1.2.1 Paraoksonaz Enziminin Yapısı ve Etkileri	7
1.2.2 Serum PON1 Aktivitesinin Ölçümü.....	8
1.2.3. Paraoksonaz Enziminin Gen Yapısı	10
1.2.4 Paraoksonaz Enziminin Polimorfizmi.....	11
1.2.5 PON1 Aktivitesi ve Ateroskleroz Arasındaki İlişki	13
1.3 Tiroid Hormonları	16
1.3.1 Tiroid Stümüle Hormonu Etki Mekanizması	16
2. MATERYAL VE METOD	21
2.1 Materyal.....	21
2.1.1 Kullanılan Araç ve Gereçler	21
2.1.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	21
2.1.1.2 Kullanılan Cihazlar.....	21
2.1.1.3 Analizlerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları	22
2.1.2 Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması	22
2.2 Metod.....	22
2.2.1 TSH Analizi.....	22
2.2.2 PON1 Aktivitesinin Analizi	22

2.3 İstatistiksel Analiz	23
3.BULGULAR	24
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	26
5. KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ.....	38



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Normal atardamar ve ateroskleroz hastalıklı atardamar arasındaki fark	3
Şekil 1.2. Ateroskleroza etki eden etmenler	4
Şekil 1.3. Paraoksonazın yapısı	7
Şekil 1.4. Paraoksonaz enzim reaksiyonu.....	8
Şekil 1.5. PON1 geninin yapısı.	10
Şekil 1.6. Yapay sinir ağları (YSA) ve koroner arter hastalığı risk faktörleri.....	14
Şekil 1.7. Hipofiz ve tiroid bezi	16
Şekil 1.8. Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) sentezi.....	17
Şekil 1.9. Tiroid hormonlarının biyosentezi	18
Şekil 1.10. Subklinik hipotiroidinin algoritması.....	19
Şekil 1.11. Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) normal değerleri	20

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1 Sağlıklı ve aterosklerozlu bireylerde serum PON1 aktivitesi seviyeleri.....	24
Tablo 3.2 Sağlıklı ve aterosklerozlu bireylerde serum TSH seviyeleri.....	24
Tablo 3.3 Sağlıklı ve aterosklerozlu bireylerde serum PON1 aktivitesi ve TSH seviyeleri arasında korelasyon ilişkisi.....	25



SİMGELER ve KISALTMALAR

apo A-1	: Apolipoprotein A1
A/G	: Adenin/Guanin
A/T	: Adenozin/Tirozin
C/G	: Sitozin/Guanin
Ca	: Kalsiyum
CAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein
CRP	: C- reaktif protein
cDNA	: Klon Deoksiribonükleik Asit
DİT	: Diiyodotironin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
Gln	: Glisin
HCl	: Hidroklorik
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
ICAM	: İntersellüler Adezyon Molekülü
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kDa	: Kilo Dalton
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoproteinler

Leu- Met	: L6sın- Metiyonin
MİT	: Monoiyodotironin
mRNA	: Haberci Ribon6kleik Asit
nm	: Nanometre
NO	: Nitrik Oksit
PON	: Paraoksonaz
SNP	: Tek N6kcleotid Değişimleri
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tirozin Bağlayıcı Globulin
TNF	: T6m6r Nekrozis Fakt6r
TH	: Tiroid Hormonu
TRE	: Tiroid D6zenleyici Element
TRH	: Tirotroponin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid St6m6le Hormonu
VCAM	: Vask6ler H6cre Adezyon Molek6l6

1. GİRİŞ

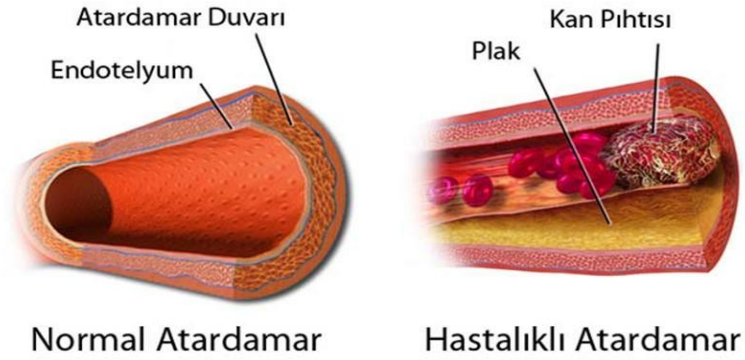
Ateroskleroz hastalığı, günümüzde yaygın olarak karşılaşılan ve birçok risk faktörü içeren önemli bir sağlık sorunudur. Yüksek tansiyon, şeker hastalığı, yüksek kolesterol düzeyleri, sigara kullanımı ve yaşlılık gibi durumlar ateroskleroz için belirgin risk faktörleri olarak nitelendirilmektedir (Demirkırkan, 2003). Son yıllarda iskemik beyin damar hastalığı, Alzheimer hastalığı ve depresyonunda yer aldığı rahatsızlıkların görüldüğü değişik nörolojik sorunların birbirlerini etkiledikleri belirtilmektedir (Koç ve Akar, 2007). Aterosklerozun fetal gelişme aşamasında özellikle yüksek kolesterol düzeyine sahip olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir. O nedenle bu hastalığın ve olumsuz sonuçlarını önleyebilmek için ömür boyunca devam eden bir emek göstermek gerekmektedir. Ateroskleroza genetik yatkınlık olduğunun bilinmesinin yanında aterosklerozla ilişkili hastalıkların büyük çoğunluğu sonradan edinilmektedir. Bu nedenle aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan klinik sonuçlarının önlenmesi mümkün olabilmektedir. Ateroskleroz arter damarının iç katmanının da akyuvar ve alyuvarların içinde bulunduğu sıvıdan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif cevaptır. Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin, temel olarak intima tabakasında gelişen, kesintisiz bir süreçtir. Kan akımını durduracak boyutlara vardığında klinik sonuçlar vermeye başlayan bu sürecin nedeni henüz bilinmese de koroner arterleri, karotis arterleri, özellikle abdominal aortayı ve alt ekstremitte arterlerini daha çok tuttuğu görülmektedir. Nedeni bilinmese de brakial arter, internal meme arteri hatta intramiyokardiyal koroner arterler ateroskleroza çok dirençlidirler (Lopez ve Murray, 1997; Fuster, 1999; Yalçın, 2007).

Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde bulunan ve Kars'ta yaşayan bireyler sert iklim koşulları sebebiyle genellikle kapalı ortamda bulunmakta olup, geleneksel beslenme şeklinin de yüksek kalorili gıdalarla sağlanmasına bağlı olarak ateroskleroz hastalığı bakımından oldukça önemli risk faktörleri ile karşı karşıyadır. Kolesterolün zararlı etkilerinin azaltılmasında önemli olan paraoksonaz enzimi aktivitesinin ve bazal metabolizmanın kontrolünde rolü olan tiroid stimüle edici hormonun düzeylerinin araştırılması kalp damar sistemi veya ateroskleroz hastalığının tedavisi gibi sağlık ile ilgili uygulamalara katkı sağlayacaktır.

1.1 Ateroskleroz

1.1.1 Ateroskleroz Oluşumu

Lipoprotein birikmesi ve değişimi ile başlayan aterosklerozun başlangıç lezyonu çizgi halinde olan yağlı oluşumlardır. Bu erken damar içi bozukluklarının oluşumu en fazla arter duvarının iç tabakasındaki lipoprotein miktarında ki artıştan kaynaklanmaktadır. Bu lipit ve proteinden oluşan karmaşık yapı, lipitçe fazla yapılarının arter duvarında kalmasını uzatan ekstrasellüler matriks (ECM) yapılarına bağlandıkları ve böylece damarın iç kısmında biriktikleri yapılan araştırmalar sonucu düşülmektedir. İntimanın ekstrasellüler boşluğunda bulunan ayrıca matriks makromoleküllerine bağlı olan lipoprotein partikülleri kimyasal değişimlere uğrayabilirler. Lipoproteinlerin bu şekilde değişime uğramasının ateroskleroz oluşumunda önemli bir yerinin olduğu düşünülmektedir (Cully, 1969; Yalçın, 2007). İntimanın ekstrasellüler boşluğunda plazma yağlarının yavaşlatıcı etkilerinden ayrılmış bulunan lipoproteinler lipitlerin oksitlenmiş halindeki değişimlere diğerlerine göre daha duyarlıdır. Kötü kolesterolün (LDL) oksitlenmesi sonucu, lipit ve protein yapıları oksidatif değişime uğrarlar. Lipitlerin oksidasyonu ile hidroperoksitler, lizofosfolipitler, oksisteroller ve yağ asitlerinin aldehidik yıkım ürünleri oluşur. Apoprotein yapılarının değişimi ile peptid iskeletinde yıkım ve bazı aminoasit kalıntıları oluşur. Diyabetik hastalarda hiperglisemi sonucu lipoproteinlerin non-enzimatik glikasyonunun da aterogeneze etki gösterdiği düşünülmektedir. Normal atardamar ile hastalıkla atardamar arasındaki fark Şekil 1.1'de gösterilmiştir. Normal atardamarda lipit ve benzeri maddelerin birikimine rastlanamazken hastalıklı atardamarda plak oluşumu kan pıhtısı, lipit ve benzeri maddelerin biriktiği görülür (Yalçın, 2007).

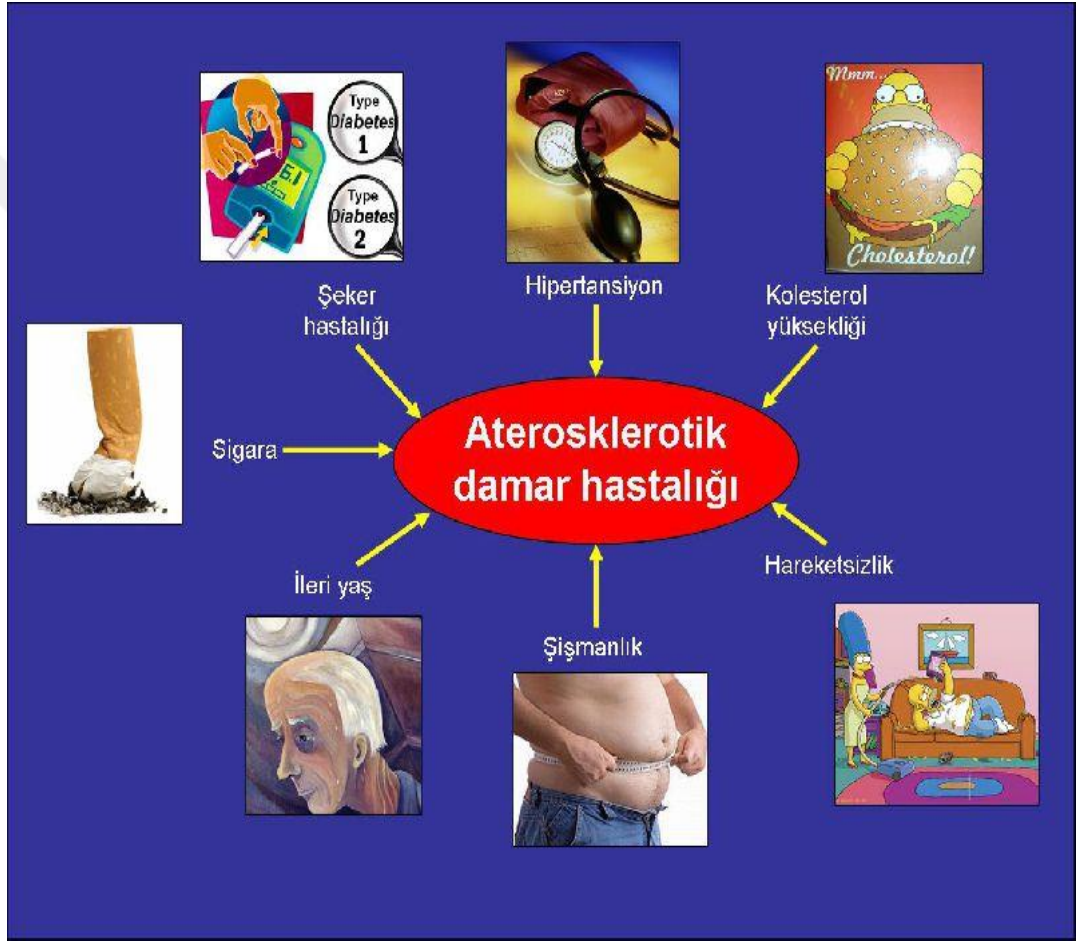


Şekil 1.1. Normal atardamar ve ateroskleroz hastalıklı atardamar arasındaki fark

Ekstrasellüler lipit birikiminden sonra lökositlerin (monosit ve lenfositler) bölgeye toplanması yağlı çizgilenme oluşumunun ikinci evresidir. Arter endotel hücrelerinin üst kısmında bulunan lökositler için adezyon molekülleri bu toplanmadan sorumludurlar. Bu moleküller; vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) 1, intersellüler adezyon molekülü (ICAM) 1 ve P-selektindir. Lizofosfatidilkolin (LDL oksidasyon ürünü) VCAM 14 ekspresyonunu çoğaltabilir. Laminer akım güçleri VCAM 1'i baskırlar, aynı zamanda endotel tarafından üretilen nitrik oksiti (NO) artırırklar. NO düşük düzeylerde lokal antiinflamatuvar etki göstererek lokal VCAM 1 ekspresyonunu sınırlar. Arter ayırım noktalarında genel olarak laminar akım bozuklukları olmaktadır, bu durum aterosklerozun ayırım noktalarında daha fazla görülmesini açıklayabilir. Lökositler arter endoteline yapıştıktan sonra endotel katmanına penetre olur ve intimaya yerleşirler. İnterlökin (IL) 1 ve tümör nekrozis faktör (TNF) α gibi sitokinler endotel hücrelerindeki VCAM 1 ve ICAM 1'i artırırklar. Modifiye lipoproteinler damar duvar hücrelerinden sitokin salınımını indükledikleri için, bu olay lipoproteinlerin birikmesi ve değişimi ile lökosit birikmesi arasında bir bağlantı kurulmasını sağlayabilir. Ayrıca okside LDL lökositlerin kemotaksisini de artırabilir (Cully, 1969; Yalçın, 2007).

1.1.2 Aterosklerozda Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımının yapılması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner hastalıkların önlenmesi ve bu hastalığı belirlenmiş olan bireyler de tekrar eden durumların önlenmesi için gereklidir. Ateroskleroza etki eden etmenler Şekil 1.2’de gösterildi (Demirkırkan, 2003).



Şekil 1.2. Ateroskleroza etki eden etmenler

Bu risk faktörleri değiştirilebilen risk faktörleri; yüksek kolesterol, yüksek tansiyon, sigara tüketimi, şeker hastalığı, obezite ve düşük HDL seviyesi ve değiştirilemeyen kişisel özellikler olan; cinsiyet, yaş, ailesel veya kişisel olarak erken dönemde kardiyovasküler hastalığı (KVH) görülmesi olarak sayılabilir. Üst kısımda saymış olduğumuz risk faktörlerine ek olarak günümüzde koroner arter hastalığına yol açtığı

bilinen bazı faktörler de mevcuttur. Bu faktörler sol ventrikül hipertrofisi, artmış fibrinojen seviyesi, infeksiyöz ajanlar, inflamasyon belirteçleri, homosistein, oksidatif stres düzeyleri olarak tanımlanabilir (Demirkırkan, 2003; Yalçın, 2007). Multivitamin kullanan bireyler de kullanmayanlara göre koroner arter hastalığı olasılığı düşmektedir. Rimm ve Willet 80820 kadın hastada yaptıkları 14 yıl takipli prospektif çalışmada, haftada 4-7 kez multivitamin kullanan kadınlarda kullanmayanlara kıyasla ölümcül ve ölümcül olmayan koroner arter hastalığı riskinin azaldığı bildirilmektedir (Beresford ve ark.,1995). Bazen ateroskleroz tanısıyla gelen kişilerin bir bölümünde genel olarak rastlanan risk durumları görülmediğinden dikkatler alternatif risk faktörlerine odaklanmaktadır. Koroner arter hastalığı ile ilişkisi tesbit edilen alternatif risk faktörlerinden biri de hiperhomosisteinemi'dir. Akyuvar ve alyuvarların bulunduğu sıvıda homosistein düzeyi fazla miktarda ve homosistinürisi olan iki çocuğun otopsisinde yaygın arteriyel tromboz saptanmasıyla "aterosklerozda homosistein teorisi" öne sürülmüş ve homosisteinin damar hastalıklarına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Daha sonra yapılan vaka-kontrollü ve prospektif çalışmaların sonuçları incelendiğinde homosistein düzeyi kardiyovasküler risk arasında bağımsız ve güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (Temel ve Özerol, 2002; Aktaş ve Özçelik, 2007). Toplam homosistein seviyesi birden fazla durumdan etkilenmektedir. Hiperhomosisteinemi'yi etkileyen faktörler; kalıtsal ve fiziksel olabileceği gibi yaşam şekli, geçirdiği hastalıklar veya kullanılan ilaçlardan kaynaklandığı belirtildi (Koç ve Akar, 2007).

Renal fonksiyon: Yüksek homosistein düzeyinin en belirgin görüldüğü yer olan renal sistemde renal metabolik faaliyetler bu düzeylerin artmasında oldukça etkili olabilir. Renal işlevlerde fiziksel düşüş yaşı ile de ilişkili olabilir (Temel ve Özerol, 2002).

Yaş ve cinsiyet: Erkekler kadınlardan daha yüksek homosistein seviyesinde olmaktadır. Bu seviye de yaşla azalmaktadır. Bu, tamamıyla olmasada vitamin düzeyi ile ilişkilidir; ancak cinsiyet hormonlarının rolünden de ileri gelebilir. Plazma homosistein düzeyleri menapozdan sonra artış gösterir. Bu da erkeklere kıyasla kadınlarda yaşa bağlı yükselişi açıklayabilir (Temel ve Özerol, 2002).

Genetik faktörler: Homosistein metabolizmasında sülfür taşınması ve remetilasyonda enzimlerle ilgili bozukluklar kalıtsal veya edinsel olabilir. Böylesi durumlarda hiperhomosisteinemi oluşabilir (Temel ve Özerol, 2002).

Yaşam tarzı: Diyetle alımı yapılan B6, B12 ve folat seviyeleri ile homosistein seviyesi ters orantılıdır. Yüksek oranda sigara, kafeinli kahve ve alkol içen kişilerde homosistein seviyesi yükselirken fiziksel aktivite ile bu seviye düşer. Bu tür yaşam şekli bu durumlarında etkisiyle kadınlarda erkeklerden daha belirgin bir şekilde fark edildiği belirtildi. Genel görülen alkoliklerde, etanolün vitamin durumuna etki göstermesi sonucu homosistein seviyesi artarken; orta halli bir şekilde etanol tüketenlerde homosistein seviyesi düşmektedir (Temel ve Özerol, 2002).

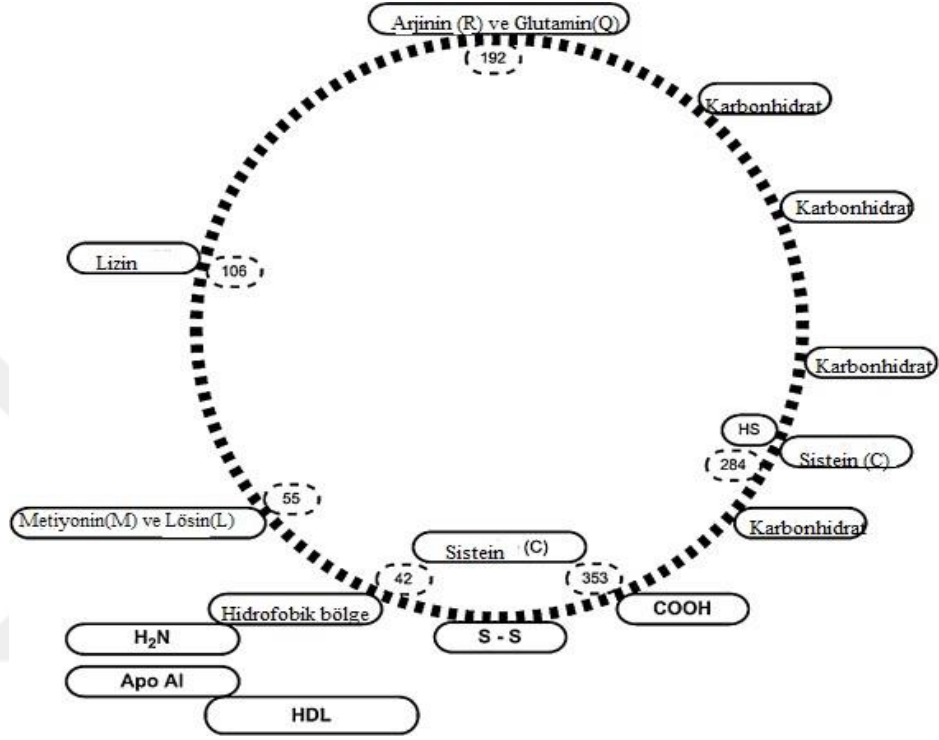
Klinik Hastalıklar ve Kullanılan İlaçlar: B9 ve B12 noksanlığı artmış homosistein düzeylerinin asıl nedenlerindedir. Artmış homosistein düzeyleri renal yetersizlik gibi diğer durumlarda da saptanmaktadır. Hiperhomosisteineminin belirli ilaç takviyeleri ile özellikle homosisteinin dahil olduğu metabolik reaksiyonlarda önemli vitaminlerin takviyesi ile iyileştirilebileceği bildirilmektedir (Temel ve Özerol, 2002; Koç ve Akar, 2007).

1.2 Paraoksonaz

İlk defa organofosfor zehirlenmesi ile alakalı olarak paraoksonaz enzimi koruyucu bir enzim olarak bildirildi. Paraoksonaz enzimi ile ilgili birçok araştırma yapılmış olup elde edilen bilgiler doğrultusunda sahip olduğu özellik ve ilgili olduğu hastalıklar üzerinde ki rolü hakkında fazlaca bilgi edinildi ve ilerleme kaydedildi. Paraoksonaz enziminin bir çeşiti olan Paraoksonaz 1 (PON1) enzimi, laktonaz ve esteraz özelliği gösteren çok yoğun lipoprotein (HDL) ile alakalı bir enzimdir (Durrington ve ark., 2001; Uysal ve ark., 2011). Rastgele bir özellik baz alınarak bir insan popülasyonunda serum PON1 aktifliği minimum 40 kat olarak değişkenlik gösterebilir. Belirtilen değişkenliğin bir çoğu PON1 geninin kodlama (Q192R, L55M) yerinde ve promotor (T-108C) yerindeki genetik polimorfizm ile açıklanabilir. Birden fazla hastalığın patogeneziyle alakalı olan başta da kardiyovasküler ve kanser gibi hastalıklarda oksidatif strese karşı güçlü bir antioksidan olarak PON1 enzimi görev yapar. Bu enzimin transkripsiyon ve translasyon başta olmak üzere düzeltici tarafıyla birlikte moleküler tarafında daha iyi

anlamak için ve enzimin antioksidan etkilerini potansiyelize etmek için agonistlerden yararlanmada araştırmacılara yardımcı olacağı bildirildi (Uysal ve ark., 2011).

1.2.1 Paraoksonaz Enziminin Yapısı ve Etkileri

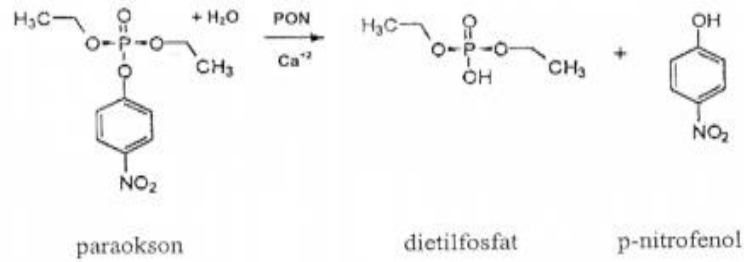


Şekil 1.3. Paraoksonazın yapısı

Paraoksonaz kalsiyum bağlı ester hidrolaz ve glikoprotein formundadır. Paraoksonazın yapısı Şekil 1.3'de gösterildi. Bu enzim arilesteraz ve de paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir (Durrington ve ark., 2001). İlk defa 1946 senesinde Abraham Mazur tarafından bulunan bu enzim, daha sonraki senelerde insan serum paraoksonazı (PON1) olarak tanımlanmış ve ileri derecede zehirli organofosfatlı tarım ilacının hidrolizlenmesi nedeni ile bu adı almıştır (Van Himbergen ve ark., 2006). Paraoksonaz gen familyası, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle alakalı olarak PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyeden meydana gelmektedir. İnsanda karaciğerde sentezi yapılarak kana gönderilen PON1 43 kDa moleküler ağırlıkta olup, 354 aminoasitten meydana gelen bir proteindir. Serumda çoğu zaman HDL ile lokalizedir (Humbert ve ark., 1993). PON1 gibi büyük miktarda karaciğerde bulunan PON3, az

miktarda böbreklerde bulunur ve HDL ile alakalıdır. Serumda tespiti yapılamayan fakat; karaciğer, böbrek, beyin, testis gibi birden fazla dokuda bulunan PON2'nin birçok mRNA şekli bulunduğu belirtildi (Wadleigh ve ark., 2001). Geri dönüşümlü bir şekilde hidrolize olan organofosfat substratlarına PON1 enzimi bağlanır. PON1, dolaşıma karışan organofosfatların nörolojik zehir etkisine karşı sinir sistemini koruyan bir ajandır. İn vitro çalışmalar, PON1 ve PON3'ün LDL oksidasyonunu engellediğini, bu şekilde ateroskleroza uyarıcı ve devamını sağlayan okside lipid miktarının azaldığı bildirildi (Durrington ve ark., 2001). PON1, makrofaj kolesterol biyosentezini engeller ve kolesterolün makrofajlara girişini uyarır. PON1 aynı anda kolesterol esterlerinin peroksitlerini metabolize eder (Özkan ve ark., 2004). PON'ların ateroskleroz aktivitesini engelleyici HDL partikülleri üstündeki lokalizasyonları ile yakından alakalı olup; aterosklerotik boşluklarda köpük hücrelerinden gidişine yardım eder ve LDL'nin lipid oksidasyonunda sınır koyma yetkisine sahiptir. PON1 HDL'nin homosisteinilasyon ve glikasyon yatkinlığında önemli fonksiyona sahip olduğu belirtildi. PON1'in LDL oksidasyonunu inhibe etmesinin, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ve Apo A1 aracılığı ile olduğu ileri sürüldü (Durrington ve ark., 2001).

1.2.2 Serum PON1 Aktivitesinin Ölçümü



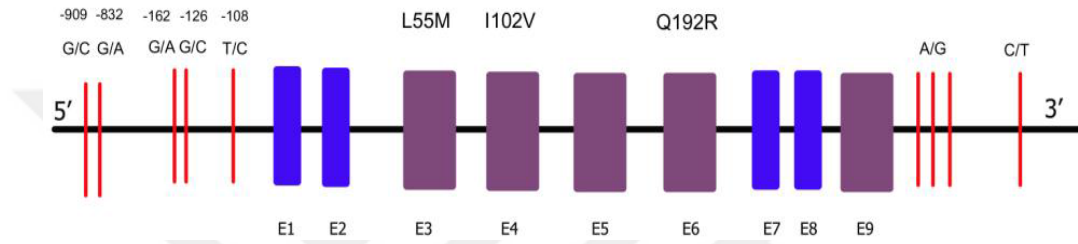
Şekil 1.4. Paraoksonaz enzim reaksiyonu

Eckerson ve ark. (1983) tarafından ileriye sürülen bir yöntemde paraokson'un, PON1 sayesinde hidrolizi ile meydana gelen sarı renkte paranitrofenolün sebep olduğu absorbans yükselişi spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (Şekil 1.4). Örnek olarak

verilen PON1 enzimi reaksiyon olan yerde paraokson substratını hidroliz eder ve ortaya çıkan ürünün absorpsiyonunu 412 nm’ de kinetik durumda incelenir. Son senelerde PON1 ölçümü otoanalizöre de uyarlanmakta olup, ölçümler serum veya heparinli plazmada yapılmakta ve kalsiyum bağlayan EDTA’lı örnek tercih edilmemektedir (Gülcü ve ark., 2003). Aslında genetik etkenler sebebi ile paraoksonazın insanlar arasında varyasyonu fazla ise de, lipit metabolizması ile alakalı etkenler; yaş, sigara içimi, diyet bu farklılıkta etki göstermektedir (Tuncel ve ark., 2009). Bazı ilaçlar özellikle de hipolipemik, antidiyabetik, statinler, antioksidanlar ve polifenol gibi ilaçlar yaşama şekli, PON1 aktifliğine etki eden nedenler arasında gösterilmektedir (Costa ve ark., 2011). Sonuçta; Son yirmi senede, paraoksonaz ve bu enzimin yapısının öğrenilmesinde çok ilerleme kaydedildi. Kolesterolü periferel dokulardan karaciğere taşıyan HDL’ nin aynı anda PON1 yardımı ile antioksidan gücü olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlandı. Farklı in vivo ve in vitro araştırmalar paraoksonazın HDL’ nin bu yeteneğine yardımcı olarak gösterilmesi, kardiyovasküler rahatsızlıklarda etyopatogenezi ortaya çıkarmak için paraoksonaz konusundaki araştırmalara olan merakı artırdığı belirtildi. Yapılan çalışmalarda bazı bireylerde görülen polimorfizmlerin koruyucu bir fenotip meydana getirdikleri tespit edildi; şeker hastalığı, kanser, konnektif doku hastalıkları, renal patolojiler ve hepatik benzeri diğer hastalıklarda da enzimin etkisi araştırıldı. Bulunan sonuçlar oldukça merak uyandırıcı bulunmuş ve paraoksonazın, metabolik sendromdan otizme kadar uzanan spektrumda birden fazla hastalıkta etkisi olduğu ileri sürüldü. Bu durum da paraoksonazı, bu hastalıklarla uğraşan bilim adamları için ideal bir biyomolekül ve indikatör yaptı (Durrington ve ark., 2001; Uysal ve ark., 2011). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda yapılacak yorumlarda olabildikçe dikkatli olmak gereklidir; çünkü birbirinden farklı etnik kökenli katılımcıları içeren birden fazla çalışmada değişim gösteren polimorfizm paternleri ve risk durumları sebebiyle paraoksonazın etkisi gerçekçi bir şekilde değerlendirilmeli, hatalı hasta tercihinine bağlı birbirini tutmayan sonuçlardan kaçınmak için yol gösterici olmalıdır. Hastalık genetik ve çevresel etkiler içeren karışık bir durumdur. Oksidatif stres ilgili mekanizmalardan birisi ise de, bu girift patojenik düzeneğin daha iyi bilinmesi için her biri ile alakalı daha fazla bilgiye gerek olduğu kesindir (Uysal ve ark., 2011).

1.2.3.Paraoksonaz Enziminin Gen Yapısı

Paraoksonaz enzimi için ilgili insan geni HUMPONA'dır (Marian ve Serrato, 1995). İnsanda 7. Kromozom bölümünde uzun kısmında olan paraoksonaz gen ailesi % 60 oranında sekans benzerliği olduğundan PON1, PON2, PON3 genlerinden meydana gelmektedir (Durrington ve ark., 2001; Koç ve ark. 2012). PON1 genin yapısı Şekil 1.5'de gösterildi (Koç ve ark. 2012).



Şekil 1.5. PON1 geninin yapısı. 5' promotor bölgede 5, kodlanan bölgede 3, 3' translyasyona uğramayan bölgede 4 polimorfizm gösterildi. Mavi ve mor renkli kutucuklar dokuz ekzonu (E1-9) simgelemektedir. (Koç ve ark. 2012)

PON1 geninin iki polimorfik bölge içeren kodlama bölgesi; pozisyon 55'de lösin (L) ve metiyonin (M) (55 L>M) transizyonu ve pozisyon 192'de glutamin (Q) ve arginin (R) (192 Q>R) transizyonu vardır. Kodlama yerindeki bu polimorfizme ek olarak, özellikle yeri 107/108'de olduğu gibi promotor yerdeki önemli değişiklikler olduğu da bildirildi. PON1 promotor kısmındaki polimorfizm bağlantısı nedeniyle, 55 L>M polimorfizmi enzim konsantrasyonunu etkiler (Durrington ve ark., 2001; Uysal ve ark., 2011). 55 L>M polimorfizmi, PON1'in HDL ile ilişkisinde etken olan N-terminal yerinde lokalizedir. 192 Q>R polimorfizmi, enzimin hidrolitik aktifliğinde substrat farkından sorumlu olmaktadır. 192 Q/R polimorfizminde, Q aleli olan bireyler, R aleli olan bireylere göre daha az PON1 enzim aktifliği görülürken, 55 L/M polimorfizminde, MM homozigot insanlarda, LL homozigot kişilere göre paraoksona karşı daha az PON1 aktifliği görülmektedir. Q izoform soman, sarin, diazokson gibi kimyasal zehirleri hidrolize ederken 192 R formu paraoksonu hidrolize eder. Kandaki paraokson aktifliği çoğunlukla PON1 enzim aktifliğinin bir indikatörü olarak kullanılmaktadır. Bu enzimaktifliği 192 Q>R polimorfizmi ile PON1 enzim konsantrasyonundaki farkı

gösterir. 192 (QR) konumundaki amino asit dağılımları iki alloenzime sebep olur. Q alloenzimi, R alloenzimine kıyasla LDL üstündeki lipid peroksidlerin miktarına daha fazla engel olur (Gupta ve ark., 2009; Uysal ve ark., 2011). PON1 geninin ikinci ekzonik polimorfizmi 55 (L/M) konumunda oluşur. Oluşan polimorfizm 192 polimorfizme kıyasla PON1 aktifliğine daha az miktarda etki gösterir. PON1 gen polimorfizmleri, enzimin koruyucu işlevini engelleyerek ateroskleroz hastalığı riskini artırır (Garin ve ark., 1997; Uysal ve ark., 2011).

1.2.4 Paraoksonaz Enziminin Polimorfizmi

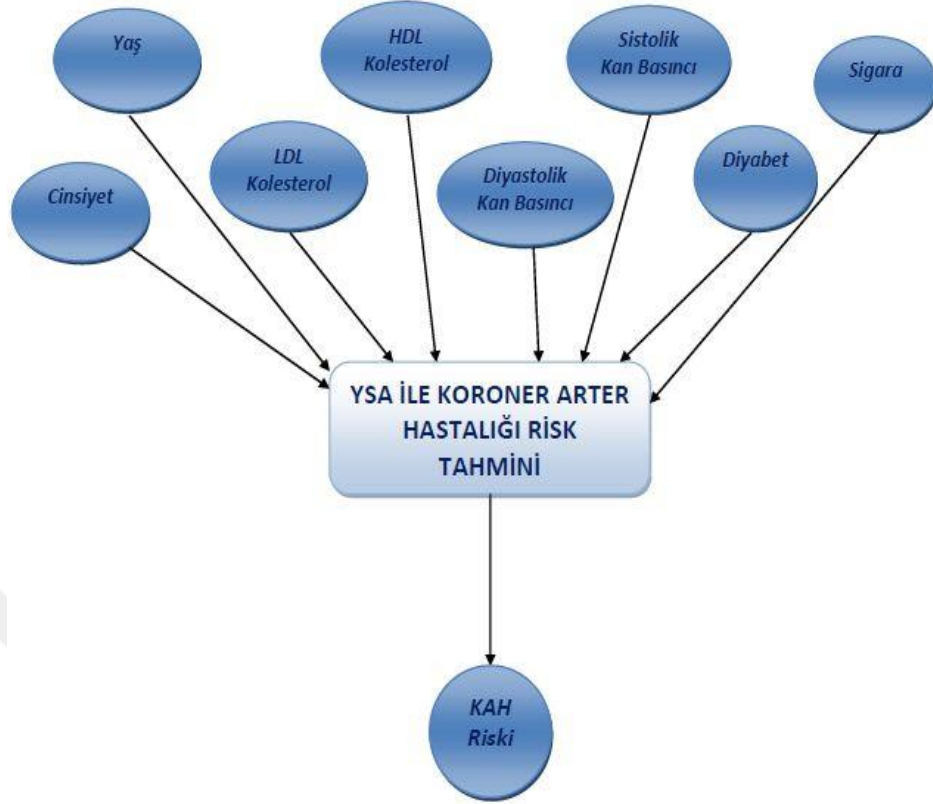
Yapılan çalışmalarda, aynı bölgedeki nüfusta bulunan verilerde bile farklılıklar olduğu tespit edildi; bu farklılık nedeniyle, genin çevreyle yada genin genle iletişimi PON1 polimorfizmi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi etkilediği ileri sürüldü (Durrington ve ark., 2001).Yapılan diğer bir çalışmada ise paraoksonaz aktifliğinin birbirinden farklı iki fenotipin kontrolünü yapan aynı otozomal lokusta yer alan iki allel olduğu tespit edildi (Bullen ve ark., 1976; Koç ve ark., 2012).1983 yılında paraksonazın üç farklı aktifliğe etki edebildiği bildirildi. Avrupalı insanlarda % 72 oranında düşük aktiviteli enzim sentezine sebep olan allellere daha fazla rastlandı (Anderson ve ark., 1983). DNA' da nükleotit oranında çalışmalar yapılması sonucunda kistik fibröz geni ile birlikte rastlantı olarak aynı lokusta bulunan paraoksonazı kodlayan PON geninin dizisi görüldü (Mohr ve ark., 1985). Bu araştırmalardan sonra Hasset ve arkadaşları insan serumu ve tavşan paraoksonaz cDNA klonlarının tanımını yaptı (Hasset ve ark., 1991). Daha sonraki çalışmalarda Humbert ve arkadaşları insan serum paraoksonaz polimorfizmlerinin moleküler sığınağını enzim aktifliği ile birlikte bulmuşlardır (Humbert ve ark., 1993; Koç ve ark., 2012). İzole edilen birbirinden bağımsız üç tane cDNA klonlarında 55. ve 192. aminoasit kodonlarında farklılıklar görüldü. PON1 genin genelde görülen bu iki polimorfizminden birisi 3. ekzonda 55. pozisyonda amino asit dizisini lösinden metiyonine (L55M) değiştiren C/G nükleotit farklılığı ve sonraki 6. ekzonda 192. yerde aminoasit dizilimini glutaminden arjinine (Q192R) değiştiren A/T nükleotit dizilimi olduğu tespit edildi (Pasdar ve ark., 2006). Gen bölgesi yerinde bulunan PON1'e özel üçüncü bir polimorfizm ise 4. Ekzonun 102. yerinde A/G yazılımının, amino asit dizilimini izolösinden valine değişimini gösterdi (Marchesani ve ark., 2003). Enzim düzeyini etkileyen diğer bir önemli polimorfik yerlerde PON1 geni

promotor yerinde PON 162, PON 108 bölgesinde bulunmaktadır (Holland ve ark., 2011). PON1'in Q192R polimorfizminin enzim aktifliği üstündeki etkisi görüldü. 192. yerinde Gln bulunan insanların serum paraoksonaz enzim aktifliği Arg bulunan insanlarınkine nazaran daha az bulunmuştur. Arg bulunanlar yüksek aktiflik içeren paraoksonaza sahipken Gln polimorfizmi taşıyanlar daha az aktifliği bulunan paraoksonaz bulundurmaktadır. Bu polimorfizm, substrat şeklinde kullanıldığında 192. yeri için Q alleli düşük aktiviteli (A allozimi) ve R alleli yüksek aktiviteli alloenzimleri (B allozimi) şeklinde bildirildi (Humbert ve ark., 1993). Fakat genotiplemenin bir tek enzim aktifliği tayininde doğru sonuç alınamayacağı, alloenzim bulma çalışmalarında yapılan substrat değiştirildiğinde enzim aktifliğinde değişiklikler görülmesi, polimorfizmlerin tespit edilmesinde SNP genotipleme yöntemlerinin kullanılması zorunlu bir hal almıştır. Sarin, diaoksozon, sinir gazı gibi substratlar kullanıldığında A alloziminin B allozimine nazaran bunları daha çabuk hidrolize yaptığı görülmüştür. Fenilasetat substrat şeklinde kullanıldığında iki alloenzim arasında aktiflik farklılığı tespit edilmedi (Pasdar ve ark., 2006). PON1'in 55. yerinde Leu- Met farklılığı paroksonaz aktifliği bakımından bir değişiklik göstermediği ve bu yer için alloenzim şekli olmadığını gösteren çalışmaların dışında, insüline bağımlı olmayan şeker hastalarında bu polimorfizmin PON aktifliğini yönettiği gösterildi (Marchesani ve ark.,2003). Diğer memeli hayvanlarda da insana benzerlik gösteren PON genlerinin (PON1, PON2, PON3) aynı kromozom yerinde bulunan birbirine yakın yerde bulunduğu gösterildi. Paraoksonaz proteinlerinin aminoasit dizilimleri içinde % 60 benzerlik durumu bilinmekle birlikte dokulardaki ifadeleri ve dağılımları değişiklik göstermektedir (Hasset ve ark., 1991; Humbert ve ark., 1993). İnsanda paraoksonazı kodlayanPON1 geninin dışında PON2, PON3 genleri de 7. Kromozomun q21.3-22 üstünde, birlikte 120 kb'lık uzaklıkta bulunduğu ve diğerlerinin PON1 ile % 65 aminoasit homolojisi ve arilesteraz aktifliği bulundurduğu tespit edildi (Broomfield ve ark., 1996; Holland ve ark., 2011). Lipoprotein ve lipid metabolizması ile alakası bulunan ve antioksidan durumu yoğun bir şekilde araştırılan PON1 geni polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı, inme, şeker hastalığı, serebral enfarktüs, alzhemier benzeri hastalıklarla olan ilişkisi araştırıldı. Koroner arter hastalığı bulunan Türk hastalarda PON1 Q192R polimorfizminin hastalık ile alakası araştırılmış R allel sıklığının hasta insanlarda daha fazla olduğu, fakat genotip ve allel dağılımları

durumundan sağlıklı ve hasta insanlar arasında istatistiksel olarak kayıt edilecek kadar önemli farklar tespit edilmedi (Aston ve ark., 1997). Türkiye de yapılan diğer bir çalışmada koroner arter hastalığı ile birlikte PON1 Q192R ve L55M polimorfizmleri ile arasındaki ilişki araştırılmış, koroner arter hastalığı olan insanlarda M allel frekansı fazla iken R alleli için değişiklik gözlenmedi. Türk popülasyonu için PON1 L55M polimorfizminin koroner arter hastalığı ilerlemesinde risk faktörü olarak görülebileceği bildirildi (James ve ark., 1995).

1.2.5 PON1 Aktivitesi ve Ateroskleroz Arasındaki İlişki

Ateroskleroz rahatsızlığının koroner arterde olmasıyla meydana gelen rahatsızlığa koroner arter hastalığı (KAH) adı verilmektedir (Saydam ve Değirmenci 2014). Son senelerde yapılan araştırmalar çoğunlukla, HDL'nin üstünde bulunan kalsiyuma bağlı paraoksonazın, oksitlenmiş lipidlerin metabolizması ve ateroskleroz hastalığından uzak tutma da önemli fizyolojik etkiye sahip olduğu kanısındadır. PON1 ile aterosklerozun birbirleriyle olan bağlantısı HDL'nin anti- aterojenik durumu ile ilişkilendirilmektedir. Aktif olan LDL'yi biyolojik olarak hidrolizleyen PON1, lipid peroksidin meydana gelmesinde anlamlı olarak azaltarak yağlı çizgi oluşmasını önlemede koruyucu bir rol üstlenir. HDL üstünde amino ucundaki hidrofobik yerde apo A-I ile bağlantılı PON1, LDL oksidasyonu ile meydana gelen proinflamatuvar molekülleri ayırıp vasküler rahatsızlık olasılığını azaltabilir (Altıparmak ve ark., 2012). İn vitro şeklinde histidin ve glutamin seviyelerinin, konumu 20 ve 21'de alanin ile yerinin değişmesi PON ekspresyonuna neden olur. Bu paraoksonazın lipoproteinlerle bir araya gelmesi için N terminal hidrofobik sinyal sekansına ihtiyaç olup olmadığı araştırıldı; PON ile HDL'nin bir araya gelmesi yapıda N-terminal hidrofobik sinyal peptidine ihtiyaç olduğu saptandı. Apoli-protein yokluğunda N-terminal hidrofobik peptid direk fosfolipidlere bağlandığından, PON'un dolaşımında HDL üstündeki fosfolipidlere bağlanmış şekilde gözlenildi (Blatter ve ark., 1993; Uysal ve ark., 2011).

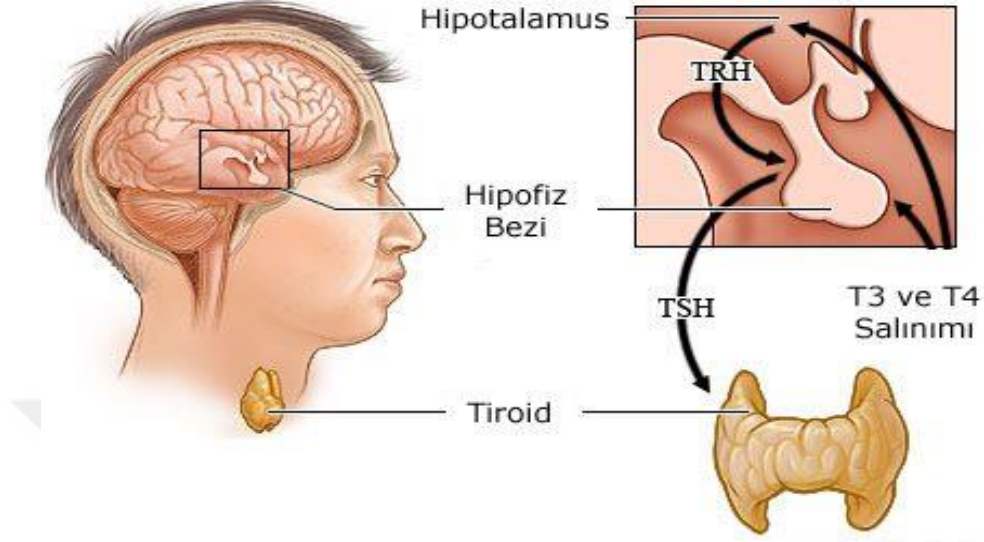


Şekil 1.6. Yapay sinir ağları (YSA) ve koroner arter hastalığı risk faktörleri

Serum PON1 aktivitesi, kalp krizi, ailesel yüksek kolesterol ve şeker hastalarında, sağlıklı bireylere göre daha az tespit edildi. Yapay sinir ağları ve koroner risk faktörleri Şekil 1.6’da belirtildi (Harty ve ark., 1991; Uysal ve ark., 2011). HDL oksidasyonu üstünde saflaştırılmış PON’un, konsantrasyon bağımlı durdurucu etkisi tespit edildi, serumda PON seviyesinin artması HDL’nin oksidasyona karşı gücünü artırdı. PON inhibitörlerinin serum PON aktifliğini azalttığı ve HDL’nin oksidasyonunu arttırdığı görüldü. Saflaştırılmış PON’un LDL oksidasyonu işleminde, başlangıç, yayılma ve ayrışma hallerinde etki gücü araştırıldı ve HDL’ nin LDL oksidasyonu üzerinde durdurucu etkisinin, metal iyon şelasyonu yada peroksidaz benzeri aktifliğinden kaynaklandığı bildirildi (Uysal ve ark., 2011). Knockout ve transgenik fare çalışmalarında PON1’in vasküler hastalıklarda önemli bir yeri olduğu idda edildi; serum PON1 miktarı az olan farelerde ateroskleroza yatkınlığın ve stenoz oranının arttığı gösterildi (Rozenberg ve ark., 2003; Uysal ve ark., 2011). PON1 Q192R polimorfizmiyle koroner kalp rahatsızlığı arasındaki bağlantıyı inceleyen araştırmalarda

tutarsız sonuçlar elde edildi. Bazı yapılan araştırmalarda PON1 192 RR genotipinin koroner arter hastalığında daha fazla bir oranda mevcut olduğu gösterildi, PON1 Q192R gen polimorfizminin aterosklerozda bir risk faktörü olabileceği ileri sürüldü (Yüksel ve ark., 2012). Türk toplumu içinde yapılan ve bununla ilgili bazı çalışmalar varsa da, bazı araştırmalarda böyle bir ilişkiye rastlanılmadı (Taşkıran ve ark., 2009; Uysal ve ark., 2011). Son senelerde elde edilen bilgilerde, aterosklerozun oluşumunda oksidatif stresin ne kadar önemli bir yer aldığı gösterildi. Kanda serum da elde edilebilen LDL, oksidasyondan etkilenerek aterojenik duruma gelebilen LDL formuna dönüşümü olmakta ve okside olmuş ürünlerin makrofajlara gelerek burada birikmesiyle köpük hücreleri adı verilen yapılar oluşmakta ve damarın iç katmanında yağ oluşumlarını meydana getirmektedir. Bu oluşumun ilk seviyesinde serum PON aktivitesinin önemli bir yeri olduğu yapılan araştırmalarda bildirildi. Bu sebeple LDL'nin oksidatif değişiminin engellenmesi ateroskleroza karşı korunmada birincil görevdir. PON1 aktivitesi yalnızca lipoproteinlerle alakalı peroksitlerin değil H₂O₂ molekülleri üzerinde de etki göstermektedir. H₂O₂ aterosklerozun meydana geldiği sırada damarın iç kısmında ki hücreler tarafından oluşturulan reaktif oksijen metaboliti olmakta ve oksidatif oluşumu anında daha güçlü ve özel formlara dönüşerek LDL oksitlenmesine sebep olmaktadır. HDL ile alakalı olan PON1 aktivitesinin H₂O₂ molekülünü parçalama özelliği ateroskleroz oluşumu sırasında oksidanların yok edilmesinde önemli bir yerinin olduğu düşünölmektedir (Başkol ve Köse, 2004). PON1 enziminin karaciğerde sentezi yapılmaktadır. Organik fosforlu bir yapıda olan parationun aktif formu olan paraokzonu hidrolize edebilme özelliğine sahiptir. İnsanlarda PON1 ince bağırsak, böbrekler, akciğer, kalp ve beyinde de bulunmaktadır (Adkins ve ark., 1993; Reiner ve ark., 2001). Paraoksonaz enziminin başlıca iki görevinden ilki bir peptisid olan paraokzon gibi organofosfatlı moleküllerin detoksifikasyonunda yer almak, diğerisi ise lipit peroksit yapılarını hidrolize ederek LDL oksidasyonunu önlemektedir (Durrington ve Mackness, 1995).

1.3 Tiroid Hormonları



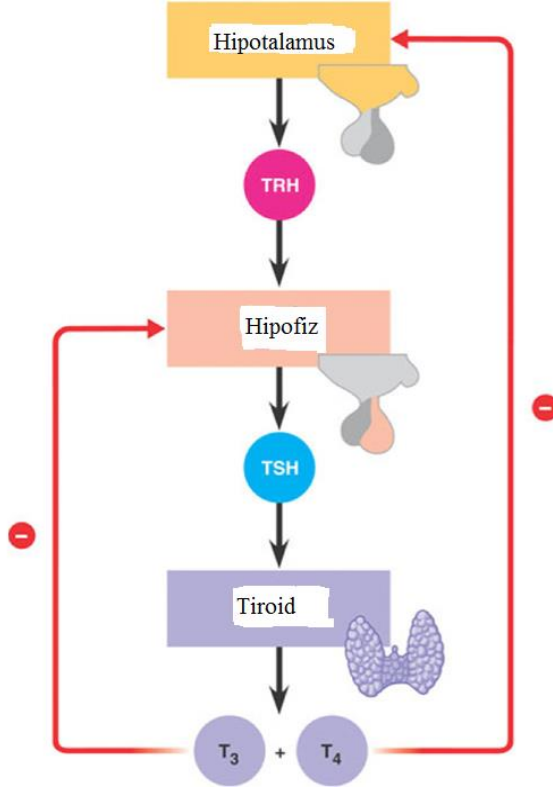
Şekil 1.7. Hipofiz ve tiroid bezi

Tiroid hormonları eter bağları vasıtasıyla birleşmiş iki tirozinden meydana gelmiş iyodine tironinlerdir. Hipofiz ve tiroid bezi Şekil 1.7’de gösterildi. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) vücutta aktif olarak görev alırken tiroid stümüle hormonu (TSH) beyinde bulunan hipofizden salgılanmaktadır. T3 ve T4’ün aktif çalışmasına bağlı olarak TSH hormonu salgılanmaktadır. Yani T3 ve T4 ne kadar çok çalışırsa TSH hormonu da o kadar az salgılanacaktır. T3 ve T4 kanda fazla miktarda plazma proteinlerine bağımlı olarak bulunmaktadır. Tiroid hormonları genel olarak; doku büyümesi, gelişimi ve farklılaşması, oksijen kullanılması ve sıcaklık üretiminde görevlidir. Bunların yanısıra düşük dansiteli lipoprotein (LDL) almaçlarında gen aktifliğini arttırarak LDL kolesterol parçalanmasını arttırır (Köseoğlu ve Karakoç, 2011).

1.3.1 Tiroid Stümüle Hormonu Etki Mekanizması

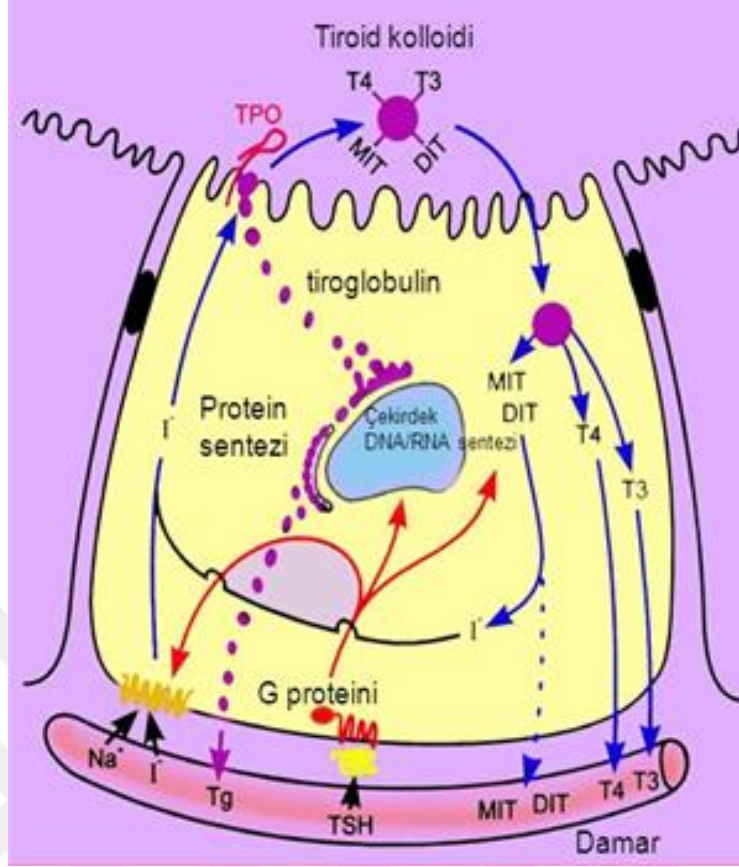
Kandaki tiroid hormonlarının seviyesinde azalma meydana geldiğinde hipotalamus tirotroponin salgılatıcı hormon (TRH) salgısı ile hipofizden tiroid stimüle edici hormonu (TSH) salgılatılır. Tiroid hormonlarının kendine ait reseptörleri bulunur. Bu

reseptörler hücre içinde ki reseptörlere bağlanır. TSH hipofizden salgılanır. Tiroid stümüle edici hormon sentezi Şekil 1.8 de gösterildi (Üstün ve Ongun, 2015; Güngüneş ve ark., 2016)



Şekil 1.8. Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) sentezi

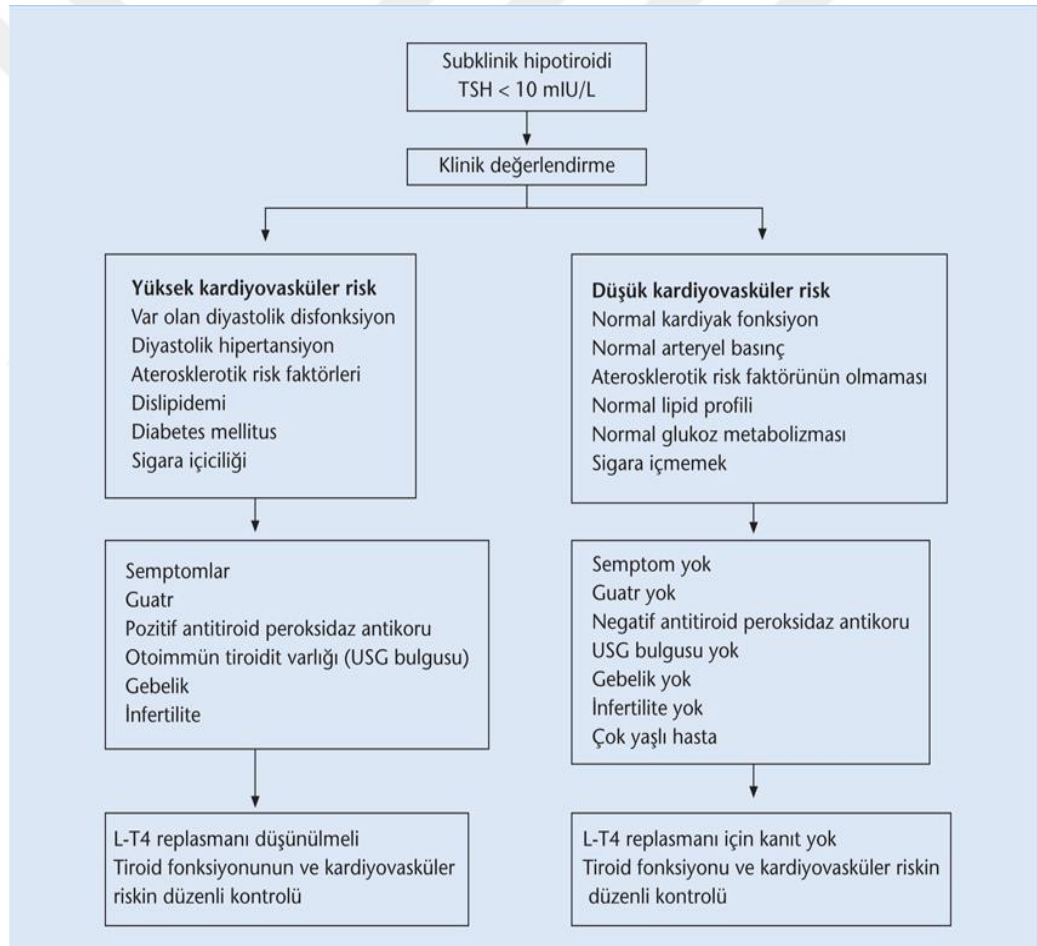
TSH, T3 ve T4'ün aktifliğine bağlı olarak salgılanır. Tiroid hormonları, kanda yüksek oranda plazma proteinlerine bağımlı haldedir. En çok tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) olmak üzere tiroksin bağlayıcı prealbümine ve bu taşıyıcı mekanizma doymuş hale geldiğinde albumine bağlanması gerçekleşir. T4, plazma proteinlerine T3 hormonuna nazaran daha çabuk bağlanır. Tiroid hormonları diğer steroid formda bulunan hormonlar gibi hücre çekirdeğinde görülen reseptörlere bağlanır. T4 reseptörlere T3 hormonuna göre daha az ilgi ile bağlandığı için hücre içine giren T4 hormonları T3'e dönüşür (Üstün ve Ongun, 2015)



Şekil 1.9. Tiroid hormonlarının biyosentezi

Tiroid hormonlarının sentezi T3 ve T4 hormonları foliküllerde yer alan epitel hücrelerde yapılır. Tiroid hormonlarının üretilmesinde temel düzenleyiciler hipotalamus ve hipofiz bezleridir. Tiroid hormonun hücre içindeki sentezi Şekil 1.9'da gösterildi. TSH'ın uyarı yapması ile dolaşımda bulunan iyot tiroid bezine geçer ve tiroid hormonlarının sentezindeki ilk aşama meydana gelir. Hücre içine giren iyot, peroksidaz enzimi yardımıyla oksitlenir ve follikül hücresindeki tiroglobuline bağlanması gerçekleşir. Bu bağlanma sonucunda tiroglobulin tirozil grupları iyodinize olması meydana gelir. İyodotirozinden geriye kalanlar eter bağları ile bir olarak monoiyodotironin (MIT) ve diiyodotironin (DIT) moleküllerini meydana getirir. Tiroid hormonlarının sentezinden sorumlu mekanizma geri bildirim (feed back) mekanizmasıdır. T3 ve T4 hormon seviyesindeki artış TSH salınımını azaltır ama tamamen engelleyemez. Kandaki iyotta azalma görüldüğünde T3 ve T4 hormonlarının salınımı azalır bu da TSH seviyesinde yükselmeye sebep olur. Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistemde görülen etkisi genel olarak T3 hormonu ile gerçekleşir (Üstün ve Ongun, 2015).

T3 hormonu, sistolik kasılma ve diyastolik gevşemede artış meydana getirir. Vasküler dirençte azalma ve koroner arteriyogenezde artma görülür. Hücre membranında özel transport proteini bulunur. T3 hormonunun duyarlı genleri, kalbin yapısal proteinlerini kodlar. Hücre içinde cAMP seviyelerinde artma görülür. Bu durumda Ca^{2+} düzeyinde ve L tipi Ca^{2+} kanal dansitesinde artışa neden olur (Üstün ve Ongun, 2015; Güven ve ark., 2015). Tiroid hormonlarının eksikliğinde birçok rahatsızlığın meydana geldiği bilinmektedir. Bunlardan biride (KVH) kardiyovasküler hastalıklardır. Yapılan muayenelerde tiroid eksiklerinde, serum tiroid stümüle hormonu seviyesindeki normal yükselişle birlikte serum serbest tiroid hormon seviyelerinin normal görüldüğü hafif orta tiroid eksikliği durumudur (Güngüneş ve ark., 2016).



Şekil 1.10. Subklinik hipotiroidinin algoritması

Tiroid hormonlarının hedef dokularından biride kardiyovasküler sistemlerdir. Hipotiroid durumunda artma göstermiş ateroskleroz riskinin olması yapılan otopsiler ve

ateroskleroz tanısı olan hasta çalışmalarında gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidinin algoritması Şekil 1.10'de gösterildi. Bu oluşumun bir parçası yüksek kolesterole özellikle de LDL yükselişi sebebiyle olabilir. En önemlisi de sistemik vasküler rezitans yükselişiyle birlikte diyastolik yüksek tansiyon, artmış arter sertliği, kaogülasyon değerlerinde ki farklılaşma ve C- reaktif protein (CRP) yükselmiş değerleri aşikar ve olması muhtemel subklinik tiroid yetersizliğinde kardiyovasküler hastası olma artışı ile alakalı olan diğer nedenlerdir. Fibrinojen karmaşık yapıda bir glikoproteindir. Fibrinojen ve KVH riski arasında kuvvetli ve bağımsız bir bağlantı vardır. Tiroid yetersizliğinde fibrinojen ve diğer koagülasyon değerlerinde bazı farklılıkların olduğu bundan önce yapılan araştırmalarda da rapor edilmiştir. Yapılan bu çalışmanın sebebi, subklinik hipotiroidi teşhisi konmuş ve daha tedavisi yapılmamış hastalar ile sağlıklı insanlardan oluşan kontrol grubunu, kardiyovasküler hastalık oluşumunda neden olabilecek fibrinojen, yüksek duyarlılıklı CRP ve lipid değerleri açısından karşılaştırmak ve gruplar arasında değişim olup olmadığını görmektir (Güngüneş ve ark., 2016).



Şekil 1.11. Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) normal değerleri

Tiroid stümüle hormonunun bireyin durumuna göre normal kabul edilen değerleri Şekil 1.11'de gösterildi. Hipotiroid hastalarında T3 ve T4'ün yavaş çalışmasına bağlı olarak TSH değeri yükselmekte bu da kalp atımını arttırmakta hatta damar tıkanıklarına yol açmaktadır. (Güngüneş ve ark., 2016).

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul Başkanlığı'nın 11.01.2017 tarihli 99/12 sayılı etik kurul izni alınarak yapılmıştır. 11.01.2017 ile 28.10.2017 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesin de takip altında olan ateroskleroz tanısı konmuş yaş aralığı 20 ile 87 arası değişen 54 bayan hasta ile Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Acil Servisi'ne çeşitli şikayetlerle gelen yaş aralığı 20 ile 87 arası değişen 83 bayan bireyden alınan kan örnekleri ile yapılmıştır. Acil servise başvuru yapan bireylerin sonuçları Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyokimya Laboratuvarı'nın otomasyon sisteminden alınmış ve herhangi bir hastalık bulgusu olmayan bireylerin seçilmesine özen gösterilmiştir.

2.1 Materyal

2.1.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

2.1.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Hidroklorik asit (Merck)

Paraokson (Supelco)

Kalsiyum klorür (Sigma)

Tris (Merck)

Aseton (Merck)

2.1.1.2 Kullanılan Cihazlar

Ayarlanabilir otomatik pipetler (Axygen 5-1000 µl)

Spektrofotometre (Tecan spektra III, A 5082, Uniequip, Austria)

Sogutmalı santrifüj (Nüve)

Otoanalizör (Beckman Coulter)

Buzdolabı (-20°C) (Arçelik)

Hassas terazi (Preciso)

Vorteks (Labinco)

Etüv (Nüve)

2.1.1.3 Analizlerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

-HCl çözeltisi (0,1 M) (a): 10 mL 1 M HCl çözeltisi distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

-Tris çözeltisi (0,1 M) (b): 1,21 g tris distile su ile çözülerek 100 mL'ye tamamlandı.

-Tris-HCl tamponu (20 mM, pH 8): 29 mL a çözeltisi ile 50 mL b çözeltisi karıştırılarak pH'sı 8.5'e ayarlandı ve 100 mL'ye distile su ile tamamlandı.

-Çalışma ayıracı [Ca klorür (2 mM)-paraokson (2 mM)]: 29,4 mg kalsiyum klorür ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) bir miktar tris-HCl tamponu ile çözüldü ve bu karışıma 1,5 mL asetonda çözülen 44 µL paraokson eklenerek tris-HCl tamponu ile 100 mL'ye tamamlandı.

2.1.2 Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Venöz kan örnekleri sol koldan alındıktan sonra hemoliz olmamasına dikkat edilerek sarı kapaklı biyokimya tüplerine konuldu. Alınan bu örnekler 15 dk süreyle pıhtılaşması beklendikten sonra 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumuna ayrılmıştır. Daha sonra araştırma yapılacak güne kadar -80°C 'de bekletilmiştir.

2.2 Metod

2.2.1 TSH Analizi

Belirlenen hastalardan alınan kan numuneleri 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri Unicel DxI 600 Access hormon cihazında (Beckman Coulter, Almanya) Access TSH (3rd IS) reaktifi kullanılarak immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

2.2.2 PON1 Aktivitesinin Analizi

Glikoprotein formunda olan PON1 43-45 kDa ağırlığında ve karaciğer tarafından sentezlenen enzim çeşitlerinden biridir. Serum PON1 aktiviteleri, spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. PON1 aktivitesinin ölçümünde; substrat şeklinde kullanılan

paraokson (0,0-dietil-0-p-nitrofenilfosfat) kullanılmıştır. Numunelerin absorbansındaki yükselişler köre karşı, 37°C'de 2 dk süre ile 412 nm'de ölçümü yapılarak dakikadaki absorbans farklılıkları bulunur. Her bir numune için paraoksonaz aktivitesi, p-nitrofenol için tespit edilmiş olan molar absorpsiyon katsayısı kullanılarak dilüsyonlara da dikkat edilerek (U/L olarak) hesaplanmıştır (Eckerson ve ark., 1983; Çakırca ve ark., 2013).

$$U/L (\mu\text{mol/dk/L}) = \frac{\Delta A/dk \times SF \times 10^6}{\varepsilon \times 0,6}$$

$\Delta A/dk$: Bir dakikadaki absorbans değişimi

ε : p-nitrofenolün molar absorpsiyon katsayısı, mevcut deney şartları için 18290

SF : Seyreltme faktörü (Total hacim/Numune hacmi)

10^6 : μmol 'e çevirme faktörü

$1/0,6$: Plate ışık yolunun uzunluğu

2.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri bilgisayarda istatistiksel paket programı (SPSS 20.0 for Windows, IBM) kullanılarak yapıldı. Gruplara ait verilerde anlamlı bir değişiklik olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile belirlendi. Gruplarda araştırılan parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$) olarak gösterildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Sağlıklı ve aterosklerozlu bireylerde serum PON1 aktivitesi ve TSH düzeyleri Tablo 3.1 ve 3.2’de gösterildi. Serum PON1 aktivitesinin kontrol grubu ile kıyaslandığında aterosklerozlu bireylerde istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşük seviyede olduğu tespit edildi ($P < 0.05$). Serum TSH seviyelerindeki değişimler ile ilgili istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı. Sağlıklı ve aterosklerozlu bireylerde serum PON1 aktivitesi ve TSH seviyeleri arasındaki korelasyon ilişkisi Tablo 3.3’te gösterildi. Serum PON1 aktivitesi ve TSH seviyeleri arasında negatif bir korelasyon ilişkisi olabileceği anlaşılırken çalışmada bu durumun istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi.

Tablo 3.1 Sağlıklı ve aterosklerozlu bireylerde serum PON1 aktivitesi seviyeleri

	Gruplar		
	Kontrol (n= 40)	Ateroskleroz (n= 37)	P
PON1 (U/L)	157,40 ± 49,62	123,96± 45,44	0,04

Tablo 3.2 Sağlıklı ve aterosklerozlu bireylerde serum TSH seviyeleri

	Gruplar		
	Kontrol (n= 83)	Ateroskleroz (n= 54)	P
TSH (µU/mL)	1,82 ± 1,11	1,97 ± 1,13	0,43

Tablo 3.3 Sağlıklı ve aterosklerozlu bireylerde serum PON1 aktivitesi ve TSH seviyeleri arasında korelasyon ilişkisi

	r	P
PON1/TSH	-0,63	0,71



4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Ateroskleroz hastalığının, çevre ve genetik etkilerin etkisiyle oluşan karmaşık bir hastalık olduğu ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı için birçok risk faktörü tespit edildiği bildirilmektedir (Vaisse ve ark. 1995). Meydana gelen risk faktörlerinden ön plana çıkan düşük HDL-kolesterol düzeyi olduğu kaydedilmektedir. Antioksidan aktifliği olan serum PON1 enzimi HDL'ye bağlı bir enzim olduğundan HDL'nin antioksidan özelliğinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Guxens ve ark., 2008).

Düşük paraoksonaz aktivitesinin lipid peroksidasyon oluşumuna yatkınlığı artırarak ateroskleroz oluşumuna ve bu durumda da kardiyovasküler hastalıklara sebep olduğu kaydedilmektedir (Koç ve ark., 2009). HDL düzeyindeki her % 1'lik azalmanın ateroskleroz düzeyinde % 2-3 artışa neden olduğu ifade edilmektedir. Bu sebeple HDL'nin koruyucu etkisinin ortaya çıktığı yapılan araştırmalar sonucu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada HDL ve trigliserid düzeyleri bakımından koroner arter hastalığı ve kontrol grupları arasında önemli bir fark olmadığı rapor edilmektedir (Jalilian ve ark., 2008). İn vitro çalışmalarda HDL kolesterol ile ilgili ise HDL-bağımlı PON1 enziminin LDL oksidasyonunu engellediği ve okside LDL'deki biyolojik olarak aktif olan lipidleri parçalarına ayırdığı kaydedilmektedir. Bununla birlikte, normal arter duvarında da olmakta ve aterosklerotik durumda ilgileri giderek artış gösterdiği kaydedilmektedir. HDL seviyesindeki değişimlerle alakalı olarak PON1 enzim affinitesi ve stabilitesinde değişme meydana gelmekte ve antioksidatif kapasite olarak sonuçlandığı belirtilmektedir (Durrington ve ark., 2001). HDL kolesterole bağlı olan PON1 aterosklerozun akselerasyonunu engellediği ve antiaterojenik bir özellik ortaya koyduğu yapılan araştırmalar sonucu ifade edilmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda, sigara kullanımında, yüksek kolesterol, yaşlılık, obezite ve menapoz da PON1 düzeyinin ciddi seviyelerde azaldığı bildirilmektedir. Aileden gelen yüksek kolesterol durumları araştırıldığında PON1 aktivitesinin kontrol grubundan daha düşük seviyede olduğu bildirilmektedir (Demirkırkan, 2003). Yapılan başka bir araştırmada paraoksonaz enziminin in vitro ve in vivo LDL oksidasyonunu engellemesi, aterosklerotik boşluklarda okside edilmesi, lipid seviyelerini düşürme kapasitesi ve serum aktifliğine olan etkisi sebebiyle, PON1 enziminin koroner arter hastalığını

meydana getiren bağımsız risk faktörü olduğu iddaa edilmektedir (Özkan ve ark., 2004). Paraoksonaz polimorfizmi ve koroner arter hastalığı ile alakalı ilişki üzerine yapılan araştırmalarda aynı etnik nüfusta olan bireylerden elde edilen sonuçlarda bile fark olduğu tespit edilmiş, bu fark oluşumu nedeniyle genin çevreyle ve genin genle alakasının PON1 polimorfizmi ve koroner arter hastalığı ile alakalı olduğunu araştırmacılara düşündürmektedir (Saha ve ark., 1991; Imai ve ark., 2000). Yapılan bir çalışmada tiroid hormonu yetersizliğinde, serum total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerinde yükselme saptanabilmekte ve tiroid hormon replasman tedavisi sayesinde ölçülen LDL ve TG seviyelerinde istatistiksel olarak önemli bir değişim tespit edilmediği bildirilmektedir. Fakat yapılan çalışmada hasta sayısının az olması LDL kolesterol seviyesinde önemli bir değişim oluşmamasına sebep olma ihtimalinin olduğu da ifade edilmektedir. Bu hastaların ötiroid durumda olmalarında sürenin uzamasına ve LDL kolesterol seviyesinin daha çok düşmesine neden olduğu bildirilmektedir (Köseoğlu ve Karakoç, 2011).

Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre tiroid hormonunun yetersiz olduğu durumlarda kardiyovasküler hastalığa yakalanma olasılığının arttığı kaydedilmektedir (Güngüneş ve ark., 2016). Yüksek kolesterol, yüksek tansiyon, artmış metabolik sendrom prevalansı bu durumlar kardiyovasküler risk artışının muhtemel sebeplerinden olduğu bildirilmektedir. Tiroid hormonları LDL almaçlarını aktif hale getirerek LDL degradasyonunu stümüle olmasını sağlamaktadır. Bilinen hipotiroidizm LDL almaç sayısında azalmakla beraber karaciğerde LDL klirensini düşürür yüksek kolesterol ve LDL düzeylerinde belli bir yükseliş meydana geldiği ifade edilmektedir. Ayrıca, tiroid hormonunda ki yetersizlik kolesterol ester transfer protein (CETP) ve hepatik lipaz aktifliğinde düşüş görüldüğü bildirilmektedir. Hipotiroidizm plazma kolesterollerinin oksidasyon seviyesini artırmaktadır. Subklinik hipotiroidi hastalarda tiroid hormon seviyeleri normal iken sadece TSH seviyesinde artış olduğu araştırmacılar tarafından gözlenmektedir. Bu da araştırmacılara TSH artışı ile kolesterol düzeylerinin artması arasında korelasyon olduğunu düşündürmektedir (Güngüneş ve ark., 2016). Tiroid bezi sorunlarında PON1 aktivitesinde değişimler olduğu ve buna bağlı olarak ateroskleroz ile karşılaşma ihtimalinin artmasıyla ilgili birçok kayıt bulunmaktadır (Ateş ve ark.,2016). Beta talasemili bireylerde uygulanan bir araştırmada serum PON1 aktivitesi ve TSH düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon ilişkisi bulunduğu kaydedilmektedir

(Kurtoğlu ve ark., 2017). Hipertroidi tanısı konulmuş bireylerde serum PON1 aktivitesinin azalmış olduğu, TSH'nin baskılanması ile oksidan/antioksidan balansı bozukluğu ve okside LDL düzeyleri artışının meydana geldiği ifade edilmektedir (Raiszadeh ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada 40 yaş üzeri 247 postmenapozal periyoddaki bayan bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada çoklu doğrusal regresyon analizinde serum TSH serum trigliserid (TG) düzeyleri arasında pozitif ($r= 0.146$, $P = 0.023$) korelasyon ilişkisi bulunduğu kaydedilmektedir (Chon ve ark., 2016). Artan yaş ve serum TSH oranlarının ötiroidide postmenapozal periyoddaki kadınlarda koroner ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu ve TSH düzeylerinin koroner ateroskleroz riski için biyokimyasal bir marker olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca serum TSH ve HDL düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon ilişkisi olduğu kaydedilmektedir (Chon ve ark., 2016).

Hipotiroidi görülen hastalarda hiperlipidemi ile karşılaşılabilmesi bilinmekte olup, lipid bozuklukları göz önüne alınarak ateroskleroz ve hipotiroidizm arasında güçlü bir bağ olduğu belirtilmektedir. Subklinik hipotiroidizm bir laboratuvar tanısıdır. Hipotiroidi olan hastalarda T3 ve T4 normal değerlerin altında seyrederken TSH düzeyleri olması gereken değer aralığının üstünde seyretmektedir. Ancak Güngüneş ve arkadaşlarının yaptığı şimdiki çalışmada elde edilen sonuçlara göre aterosklerozlu bireyler ile sağlıklı bireyler arasında ki TSH seviyesinde anlamlı bir fark gözlemlenmedi (Güngüneş ve ark., 2016). Ateroskleroza neden olan yaş, cinsiyet ve genetik faktörlerin yanısıra beslenme alışkanlığında önemli olabileceği bildirilmektedir (Demirkırkan, 2003). Özellikle kış aylarında Kars ili gibi doğu bölgelerinde aşırı yağlı ve yüksek kalorili gıda tüketiminden dolayı hiperlipidemi oluşup ateroskleroza neden olabilir. Bu da çalışma yapılan bireylerde genel olarak yüksek kolesterole bağlı olarak ateroskleroz gelişebileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar PON1 enziminin gerek inhibe etme özelliğinden gerekse ateroskleroz oluşumunun temel basamaklarında engelleyici olmasından dolayı önemli bir yere sahip olduğu ifade edilmektedir (Demirkırkan, 2003; Yalçın, 2007). Bu çalışmada serum PON1 aktivitesi düzeyleri ile ilgili elde edilen bulgular daha önce yapılmış olan çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Sonuç olarak, aterosklerozlu bireylerde sağlıklı bireylere göre serum PON1 aktivitesi seviyeleri bakımından

istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Aterosklerozlu bireylerde serum PON1 aktivitesinin hastalığın seyri için önemli bir belirteç olabileceği kanısına varıldı.



5. KAYNAKLAR

- Adkins, S., Mody, M., Gan, K. N., La-Du, B. N., (1993). Molecular Basis for the Polymorphic Forms of Human Serum Paraoxonase Arylesterase, Glutamine or Arginine at Position 191, for the Respective A or B Allozymes. *The American Journal Human Genetics*, 152(3), 598-608.
- Aktaş, Z., Özçelik, F., (2007). Koroner Arter Hastalarında Serum Homosistein Düzeyi ile Koroner Kollateral Dolaşım Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne.
- Altıparmak, İ. H., Kaya, Z., Sezen, H., Aydın, S. M., Demirbağ, R., Aksoy, N., (2012). Serum PON1 Aktivitesinin İzole Koroner Arter Ekstazisi ile İlişkisi, Gözlemsel Çalışma. Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 12(4), 307-312.
- Anderson, J., Hornung, S., Furlong, C. E., Giblett, E. R., Mueller, R. F., Motulsky, A. G., (1983). Plasma Paraoxonase Polymorphism, a New Enzyme Assay, Population, Family, Biochemical and Linkage Studies. *The American Journal Human Genetics*, 35, 393-408.
- Aston, C. E., Saha, N., Kamboh, M. I., Sanghera, D. K., (1997). Genetic Polymorphism of Paraoxonase and the Risk of Coronary Heart Disease, *Arterioscler Thrombosis Vascular Biology Journal*, 17, 1067-1073.
- Ates, I., Altay, M., Yılmaz, F. M., (2016). The Impact of Levothyroxine Sodium Treatment on Oxidative Stress in Hashimoto's Thyroiditis. *European Journal Endocrinology*, 174, 727-734.
- Başkol, G., Köse, K., (2004). Paraoksonaz Biyokimyasal Özellikleri, Fonksiyonları ve Klinik Önemi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 26(2), 75-80.
- Beresford, S. A., Omenn, G. S., Boushey, C. J., Motulsky, A. G. A., (1995). Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease, Probable Benefits Ofincreasing Folic Acid Intakes. *The Journal of the American Medical Association*, 274, 1049-1057.

- Blatter, M. C., James, R. W., Messmer, S., Barja, F., Pometta, D., (1993). Identification of High Density Lipoprotein Subspecies Defined by a Lipoprotein Associated Protein, k-45. *European Journal Biochemistry*, 211(3), 871-879.
- Broomfield, C. A., Richter, R. J., Davies, H. G., Keifer, M., Sowalla, J., Furlong, C. E., (1996). The Effect of The Human Serum Paraoxonase Polymorphism is Reversed With Diazoxon, Soman and Sarin. *Nature Genetics*, 14, 334-336.
- Bullen, M. F., Evans, D. A. P., Playfer, J. R., Eze, L. C., (1976). Genetic Polymorphism and Interethnic Variability of Plasma Paraoxonase Activity. *Journal of Medicine Genetics*, 13, 337-342.
- Chon, S. J., Heo, J. Y., Yun, B. H., Jung, Y. S., Seo, S. K., (2016). Serum Thyroid Stimulating Hormone Levels are Associated With the Presence of Coronary Atherosclerosis in Healthy Postmenopausal Women. *Journal of Menopausal Medicine*, 22(3), 146-153.
- Costa, L. G., Giordano, G., Furlong, C. E., (2011). Pharmacological and Dietary Modulators of Paraoxonase 1 (PON1) Activity and Expression, the Hunt Goes on. *Biochemical Pharmacology*, 81(3), 337-344.
- Cully, M. C., (1969). Vascular Pathology of Homocysteinemia, Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. *American Journal of Pathology*, 56, 111-128.
- Çakırca, G., Evliyaoğlu, O., Polat, C., Işık, B. F., Mete, N., (2013). Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümünde Manuel Yöntemin Standardizasyonu ve Performans Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 40 (2), 216-219.
- Demirkırkan, M. K., (2003). Homosistein ve Serebral Vasküler Hastalıklar, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 1, 9-14.
- Durrington, P. N., Mackness, B., Mackness, M. I., (2001). Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 21, 473-480.

- Durrington, P. N., Mackness, M. I., (1995). HDL, It is Enzymes and It's Potential to Influence Lipid Peroxidation. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasculer Biology*, 115, 243-253.
- Eckerson, H. W., Romson, J., Wyte, C., La-Du, B. N., (1983). The Human Serum Paraoxonase Polymorphism, Identification of Phenotypes by their Response to Salts. *The American Journal of Human Genetics*, 35, 214-227.
- Fuster, V., (1999). Epidemic of Cardiovascular Disease and Stroke, the Three Main Challenges. Presented at the 71st Scientific Sessions of the American Heart Association Dallas, Texas, 99, 1132-1137.
- Garin, M. C., Passa, P., Dussoix, P., James, R. W., Blanche, H., Froguel, P., (1997). Paraoxonase Polymorphism Met-Leu54 is Associated With Modified Serum Concentrations of the Enzyme, a Possible Link Between the Paraoxonase Gene and Increased Risk of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Journal Clinical Investigation*, 99(1), 62-66.
- Gupta, N., Gill, K., Singh, S., (2009). Paraoxonases, Structure, Gene Polymorphism Role in Coronary Artery Disease. *Indian Journal Medicine Research*, 130(4), 361-368.
- Guxens, M., Elosua, R., Aldasoro, E., Tomas, M., Segura, A., Sala, J., Fiol, M., Vila, J., Fullana, M. M., Vega, G., Roca, M., Marrugat, J., (2008). Between Paraoxonase-1 and Paraoxonase-2 Polymorphisms and the Risk of Acute Myocardial Infarction. The Iberica Study Research Group, Association, *Revista Espanola de Cardiologia*, 61(3), 269-275.
- Gülcü, F., Gürsu, M. F., (2003). Paraoksonaz ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi*, 28(2), 45-49.
- Güngüneş, A., Çelik, K., Şahin, M., Özbek, M., Çakal, E., Çakır, E., Yıldırım, İ. S., Delibaşı, T., (2016). Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Fibrinojen, Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein ve Lipid Parametrelerinin Subklinik Hipotiroidili Hastalardaki Düzeyi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 7(3), 65-71.

- Güven, A., Altinkaynak, M., Dolu, N., Ünlühızarıcı, K., (2015). Advanced Analysis of Auditory Evoked Potentials in Hyperthyroid Patients, the Effect of Filtering, Transactional Processing Systems. *Journal of Medicine Systems*, 39, 13.
- Harty, D., Winocour, P. H., Mackness, M. I., Bhatnagar, D., Arrol, S., Ishola, M., (1991). Serum Paraoxonase Activity in Familial Hypercholesterolaemia and Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasculer Biology*, 86(2), 193-199.
- Hassett, C., Chapline, C., Richter, J., Crabb, W., Humbert, R., Omiecinski, C. J., Furlong, C. E., (1991). Characterization of cDNA Clones Encoding Rabbit and Human Serum Paraoxonase, The Mature Protein Retains It's Signal Sequence. *Biochemistry*, 30 (42), 10141-10149.
- Holland, L., Rose, S., Beckman, K., Huen, K., Eskenazi, B., Barcellos, L., (2011). Effects of PON Polymorphisms and Haplotypes on Molecular Phenotype in Mexican American Mothers and Children. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 52(2), 105-116.
- Humbert, R., Disteche, C. M., Haset, C., Adler, D. A., Omiecinski, C. J., Furlong, C. E., (1993). The Molecular Basis of the Human Serum Paraoxonase Activity Polymorphism. *Nature Genetics*, 3, 73-76.
- Imai, Y., Marita, H., Kurihara, H., Sugiyama, T., Kato, N., Ebihara, A., (2000). Evidence for Association Between Paraoxonase Gene Polymorphisms and Atherosclerotic Diseases. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasculer Biology*, 149(2), 435-442.
- Jalilian, A., Javadi, E., Akrami M., Fakhrzadeh, H., Heshmat, R., Rahmani, M., Bandarian, F., (2008). Association of Cys 311 Ser Polymorphism of Paraoxonase-2 Gene with the Risk of Coronary Artery Disease. *Archives of Iranian Medicine*, 11(5), 544-549.

- James, R. W., Vaisse, C., Ruiz, J., Garin, M. C., Blanche, H., Charpentier, G., (1995). Gln Arg192 Polymorphism of Paraoxonase and Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes. *Lancet*, 346, 869-872.
- Koç, A., Çakmak, A., Erel, O., Söker, M., (2009). Paraoxonase and Arylesterase Activity With Oxidative Status in Children With Thalassemia Major. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31(8), 583-587.
- Koç, Y., Akar, N., (2007). Homosistein Metabolizmasında Rol Oynayabilecek Gen Değişimlerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.
- Koç-Bige, H., Kaçar, Y., (2012). Paraoksonaz1 Enzimi ve Polimorfizmleri, Sağlık Bakanlığı Mersin İl Sağlık Müdürlüğü Sıtma Savaş Dispanseri, Mersin Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 21(1), 27-41.
- Köseoğlu, H., Karakoç, M. A., (2011). Hipotiroidli Hastalarda Tiroid Hormonu Replasman Tedavisi Sonrası Ambulatuvar Kan Basıncı Profilindeki Değişiklikler. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Kurtoğlu, A. U., Karakuş, V., Kurtoğlu, E., (2017). Beta Talasemi Hastalarında Serum Paraoksonaz Aktivitesi ile Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Hematoloji Kliniği, Muğla, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Araştırma, Genel Tıp Dergisi, 27(1), 6-9.
- Lopez, A. D., Murray, C. J., (1997). Mortality by Cause for Eight Regions of the World, Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1269-1276.
- Marchesani, M., Tuomainen, T. P., Pukkala, E., Kaikkonen, J., Hakkarainen, A., Uimari, P., Seppala, E., Matikainen, M., Kallioniemi, O. P., Schleutker, J., Lehtimaki, T., Salonen, J. T., (2003). New Paraoxonase 1 Polymorphism I102V and the Risk of Prostate Cancer in Finnish Men. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(11), 812-818.

- Marian, A. J., Serrato, M., (1995). A Variant of Human Paraoxonase and Arylesterase Gene is a Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Journal Clinical Investigation*, 96, 3005-3008.
- Mohr, J., Williamson, R., Eiberg, H., Schmiegelow, K., Nielsen, L. S., (1985). Linkage Relationships of Paraoxonase With Other Markers, Indication of PON Cystic Fibrosis Synteny. *Clinical Genetics*, 28, 265-271.
- Özkan, Y., Koca, S., Gürsu, F., Sonkaya, E., Poyrazoğlu, K. O., Dönder, E., (2004). Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin Tedavisinin Serum PON1 Düzeyine Etkisi. *Fırat Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Klinik Araştırma, Fırat Tıp Dergisi*, 9(4), 123-126.
- Pasdar, A., Cumming, A., Cheung, J., Whalley, L., Adams, H. R., Clair, D., MacLeod, M. J., (2006). Paraoxonase Gene Polymorphisms and Haplotype Analysis in a Stroke Population. *BMC Medical Genetics*, 7(28), 1-6.
- Raiszadeh, F, Solati, M, Etemadi, A, (2004). Serum Paraoxonase Activity Before and After Treatment of Thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 60, 75-80.
- Reiner, E., Simeon-Rudolf, V., Rekić, B., Tadijanović, M., Juretić, D., Baricic, M., (2001). Serum Paraoxonase Activities in Hemodialyzed Uremic Patients, Cohort Study. *Croatian Medical Journal*, 42, 146-150.
- Rozenberg, O., Rosenblat, M., Coelman, R., (2003). Paraoxonase Deficiency is Associated With Increased Macrophage Oxidative Stres, Studies in PON1 Knockout Mice. *Free Radical Biology Medical*, 34, 774-784.
- Saha, N., Roy, A. C., Teo, S. H., Tay, J. S., Ratnam, S. S., (1991). Influence of Serum Paraoxonase Polymorphism on Serum Lipids and Apolipoproteins. *The Journal of Clinical Genetics*, 40, 277-282.

- Saydam, F., Değirmenci, İ., (2014). Perkütan Koroner Girişim Sonrası Klopidoğrel Direncinin, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6, ABCB1, ITGB3 ve PON1 Genlerindeki Varyasyonlar ile İlişkisi. Doktora Tezi, T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Taşkıran, P., Tüzün, N., Cam, S. F., Sekuri, C., Alioğlu, E., Altıntaş, N., (2009). The Relation Between Paraoxonase Gene Leu-Met (55) and Gln-Arg (192) Polymorphisms and Coronary Artery Disease. Original Investigations, The Anatolian Journal of Cardiology, 37(7), 473-478.
- Temel, İ., Özerol, E., (2002). Homosistein Metabolizma Bozuklukları ve Vasküler Hastalıklarla İlişkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 9(2), 149-157.
- Tuncel, P., Örmən, M., Şişman, A. R., (2009). Paraoksonazın Biyolojik Varyasyonu ve HDL Kolesterol ile İlişkisi. Türkiye Klinik Biyokimya Dergisi, 7(1), 17-22.
- Uysal, S., Akyol, S., Hasgöl, R., Armutçu, F., Yiğitoğlu, R. M., (2011). Çok Yönlü Bir Enzim, Paraoksonaz. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Yeni Tıp Dergisi, 28(3), 136-141.
- Üstün, E. E., Ongun, A., (2015). Serum Tiroid Stimulan Hormon (TSH) Düzeyinin Koroner Kollateral Arter Gelişimine Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Vaisse, C., Blanche, H., Ruiz, J., James, R. W., Garin, M. C., Charpentier, G., (1995). Gln-Arg192 Polymorphism of Paraoxonase and Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes. Lancet, 346, 869-872.
- Van-Himbergen, T. M., Van-Tits, L. J. H., Roest, M., Stalenhoef, A. F. H., (2006). The story of PON1, How an Organophosphate Hydrolyzing Enzyme is Becoming a Player in Cardiovascular Medicine. Netherlands Journal Medicine, 64(2), 34-38.

Wadleigh, D. J., Gangopadhyay, A. Ng, C. J, Hama, S., Grijalva, V. R, Navab, M., (2001). Paraoxonase-2 is a Ubiquitously Expressed Protein With Antioxidant Properties and is Capable of Preventing Cell Mediated Oxidative Modification of Low Density Lipoprotein. *Journal Biology Chemistry*, 276(48), 44444-44449.

Yalçın, M., (2007). Koroner Risk Faktörlerinin ve Kardiyovasküler Risk Skorlama Sistemlerinin Koroner Aterosklerozlu Öngörmedeki Yeri ve Ateroskleroz Ciddiyeti ile İlişkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul.

Yüksel, Ö., Sütçü, R., Ersoy, İ. H., Orhan, H., (2012). Hiperlipidemili Hastalarda PON 55 Gen Polimorfizm Sıklığının Araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Özgün Araştırma, 2(3), 79-84.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Müslüm HÜSEYİNOĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi : Susuz/ 27.11.1989

Yabancı Dili : İngilizce

İletişim (e-posta) : muslum-36@hotmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Kars Cumhuriyet Lisesi 2007

Lisans : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü 2014

Yüksek lisans : Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Bilim Dalı 2018

Çalıştığı Kurum

Kafkas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyokimya Laboratuvarı 2014-