T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Eray ÖZGÜN

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM PARAOKSONAZ-1 VE PARAOKSONAZ-3 ENZİMLERİNİN, HEMOGLOBİN A1C, AÇLIK KAN ŞEKERİ, LİPİD PROFİLİ VE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yağmur UÇAR YAĞCI

EDİRNE – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleri ile yanımda olan değerli danışman hocam Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyesi Doç. Dr. Eray ÖZGÜN'e, Tıbbi Biyokimya AD Başkanı Prof. Dr. Hakan ERBAŞ'a, Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyeleri Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'e, Prof. Dr. İlker DIBIRDIK'a ve Doç. Dr. Gülben SAYILAN ÖZGÜN'e, Tıbbi Biyokimya AD emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Sevgi ESKİOCAK'a, İç Hastalıkları AD öğretim üyesi Dr. Öğretim Üyesi Buket YILMAZ BÜLBÜL'e, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD öğretim üyesi Prof. Dr. Necdet SÜT'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Destekleyen Kurum: Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (TÜBAP 2021/79).

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **DİABETES MELLİTUS** 3
- **OKSİDATİF STRES** 5
- **PARAOKSONAZ ENZİMLERİ** 6

GEREÇ VE YÖNTEMLER 10

BULGULAR 15

TARTIŞMA 27

SONUÇLAR 32

ÖZET 34

SUMMARY 36

KAYNAKLAR 38

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AKŞ : Açlık kan şekeri

BMI : Beden kitle indeksi

CMPAaz : 4-(klorometil)fenil asetat hidrolizi

DM : Diabetes Mellitus

HbA1c : Hemoglobin A1c

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HDL-C : Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LDL-C : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

OSİ : Oksidatif stres indeksi

PON1 : Paraoksonaz-1

PON3 : Paraoksonaz-3

ROS : Reaktif oksijen türleri

SNP : Tek nükleotid polimorfizmi

TAS : Total antioksidan durum

TOS : Total oksidan durum

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) kan şekeri yüksekliği ile karakterize olup, prevalansı ve insidansı giderek artan kronik metabolik bir bozukluktur (1,2). Glukozun hemoglobinin amino gruplarına enzimatik olmayan bağlanmasıyla meydana gelen hemoglobin A1c (HbA1c), önceki 8-12 hafta boyunca entegre kan glukoz konsantrasyonu hakkında bilgi verir (3,4). 2021 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin yayınladığı kılavuzda belirgin hipoglisemi olmaksızın hamile olmayan diyabetik yetişkinler için tedavi hedefi HbA1c düzeyinin %7'den daha düşük olması olarak belirlenmiştir (5). Hem tip 2 diyabet hem de majör kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olan metabolik sendrom; bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi ve santral obeziteden meydana gelir (6). Vücuttaki hücre tiplerinin uygun fizyolojik işleyişini sağlamak için normal hücresel reaktif oksijen türleri (ROS)'nin konsantrasyonlarını korumak önemlidir. Aşırı ROS oluşumu hücre hasarı ve/veya hücrelerin ölümüyle sonuçlanabileceğinden dolayı hücreler genellikle aşırı üretilen ROS'un temizlenmesini sağlayan antioksidanlara sahiptir (7). Oksidatif stresin insülin direncini indükleyen hücre içi sinyal yollarını değiştirmeden sorumlu olduğu ve tip 2 DM gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (8). Hiperglisemi oksidatif stres kaynaklı DNA hasar belirteçleri, lipid peroksidasyon ürünleri ve protein oksidasyon ürünlerinde artışa yol açar ve antioksidan enzimlerin aktivitesini düşürür. Diyabette, mitokondriyal membrandaki değişikliklerin elektron taşıma zincirindeki komplekslerin aktivasyonuna yol açtığı ve böylece oksijen radikallerinin üretimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (9). Bununla birlikte diyabetik komplikasyonların gelişmesinde de oksidatif stres önemli bir rol oynar (10,11). Diyabetin komplikasyonlarının ROS ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, non-enzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yolu aktivitesinde artış, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (12).

Paraoksonaz-1 (PON1) ve PON-3 (PON3) esas olarak karaciğerde sentez edilen ve dolaşımda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterole (HDL-C) bağlı olarak taşınan antioksidan, anti-inflamatuar ve ateroskleroz gelişimini engelleyen enzimlerdir (13). PON1 ve PON3 enzimleri farklı substratlar için farklı affinitelere sahiptir (14,15). Arilesteraz aktivitesi esas olarak PON1 enzimine ait olmakla birlikte PON3 enziminin çok az miktarda arilesteraz aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. Hem PON1 hem de PON3 laktonaz aktivitesine sahiptir (16,17). Diyabette PON1'in azaldığı bildirilmiştir (18-21). PON3'ün ise azalmış diyabet riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (22). PON1 geninde rapor edilen tekli nükleotid polimorfizmlerin (SNP) analiz edilmesi, hastalığa maruz kalma veya hastalığa yatkınlık riski sağlamak için önemli parametre olmasına rağmen bireyin plazma/serum PON1 seviyesinin kesin olarak tahmin edilmesi için aynı zamanda plazma PON1 proteininin gerçek düzeyinin ve işlevselliğinin de dikkate alınması gerekmektedir (23). Spesifik substratları hidrolize etmek için PON1'in katalitik etkinliğini etkileyen tek yaygın polimorfizm $PON1_{Q192R}$'dir (23-25). Aynı $PON1_{192}$ fonksiyonel genotipine sahip bireyler arasında farklı PON1 aktiviteleri değişkenlik gösterebilmektedir (23).

Bu çalışmanın amacı tip 2 DM'li hastalarda; serum PON1 ve PON3 düzeylerinin ve aktivitelerinin, hemoglobin A1c, serum açlık kan şekeri (AKŞ), lipid profili ve oksidatif stres ile ilişkisini araştırmak ve ayrıca bu hastalarda PON1 ve PON3 düzeylerini ve aktivitelerini diyabet tedavisinde hedeflenen HbA1c ve $PON1_{192}$ fenotipleri bakımından incelemektir.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda defekt, insülin etkisine direnç veya her iki nedene de bağlı olarak gelişen hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir bozukluktur (1). İnsanların yaşam tarzındaki değişiklikler nedeniyle prevelansı ve insidansı giderek artmakta olan DM, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur (2). DM, glisemik kontrolün ötesinde çok faktörlü risk azaltma stratejileri ile sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir hastalıktır (5). Poliüri, polidipsi ve polifaji diyabetin klasik semptomları olup diyabette yaygın olarak görülür (26).

Tip 1 ve Tip 2 diyabet klinik görünümün ve hastalık ilerlemesinin önemli ölçüde değişebileceği heterojen hastalıklardır. Sınıflandırılma, tedaviyi belirlemek için önemlidir, ancak bazı kişiler tanı anında tip 1 veya tip 2 diyabetli olarak açıkça sınıflandırılamaz (Tablo 1). DM tanısında HbA1c ve plazma glukozu ölçümleri kullanılmaktadır (Tablo 2) (5).

Tablo 1. Diyabetin genel sınıflandırması (5)

1. Tip 1 diabetes mellitus (Otoimmun beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği)
2. Tip 2 diabetes mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon kusuru ile karakterize)
3. Gestasyonel diabetes mellitus (Diyabet teşhisi gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterında teşhis edilen, gebeliğin öncesinde açıkça aşikar olmayan diyabet)
4. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri: Pankreasın beta hücrelerinde genetik defekte bağlı diyabet, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ve kimyasal maddelere bağlı diyabet.

Tablo 2. Diabetes mellitus tanı kriterleri (5)

1. HbA1c ≥ %6.5 veya
2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya
3. OGTT' de 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl veya
4. Hiperglisemi klasik semptomları veya hiperglisemi krizi olan hastalarda rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

HbA1c: Hemoglobin A1c**; OGTT:** Oral glukoz tolerans testi.

Kandaki HbA1c analizi, bir kişinin önceki iki ila üç aydaki ortalama kan glukoz düzeyleri hakkında bilgi verir (3). HbA1c düzeyi ölçümü özellikle tip 2 DM'li hastalar olmak üzere diyabetik hastaların tanı ve takibi için kullanılmaktadır (5). Hemoglobindeki glikasyon yani hemoglobinin N-terminal ucundaki beta zincir ile glukoz arasında tersinir Schiff bazı oluşumu non-enzimatik olarak gerçekleşir (4). Schiff bazı yeniden düzenleme sırasında en iyi bilineni HbA1c olan Amadori yan ürünlerine dönüştürülür (27). Normal erişkin hemoglobini yaklaşık %97 oranında HbA (α2β2), %2.5 oranında HbA2 (α2δ2), %0.5 oranında HbF (α2γ2)'den oluşur. Total HbA'nın yaklaşık %6'sı HbA1'den oluşur. HbA1 de elektroforetik ve kromatografik özelliklerine göre tanımlanan HbA1a1, HbA1a2, HbA1b ve HbA1c fraksiyonlarından oluşur. HbA1c bu fraksiyonlardan en çok bulunanıdır ve HbA'nın yaklaşık %5'ini oluşturur (4). Bununla birlikte, ortalama plazma glukozu arttıkça, plazmadaki glikolize hemoglobin miktarı da artar (28). Ulusal glikohemoglobin standardizasyon programı, HbA1c seviyesini standardize etmiştir ve HbA1c bu nedenle oldukça güvenilir bir test haline gelmiştir (29). 2021 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin yayınladığı kılavuzda belirgin hipoglisemi olmaksızın hamile olmayan diyabetik yetişkinler için hedef HbA1c düzeyi <%7 olarak bildirilmiştir (5).

Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM; insülin direnci ve göreceli insülin sekresyonu eksikliği ile karakterize, plazma insülin konsantrasyonunun normal glukoz homeostazını sürdürmek için yetersiz olduğu multifaktöryel bir hastalıktır (1,5). Lifli gıda tüketiminin azalması, basit şeker içeren gıda tüketiminde artma obeziteye ve glukoz tolerans testinin bozulmasına neden olur (7). Diyabette vasküler yapı hiperglisemiye bağlı olarak etkilenmektedir. Tip 2 DM hastalığının yarattığı morbidite ve mortalitenin esas nedeni hipergliseminin vasküler etkileri kaynaklıdır (30). Diyabetin yarattığı zararlı etkilere bağlı oluşan komplikasyonlar akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Kronik komplikasyonlar vasküler ve non-vasküler olarak sınıflandırılır. Vasküler

komplikasyonları içinde yer alan nefropati, retinopati, nöropati mikrovasküler komplikasyonları oluştururken, serebrovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalıkları makrovasküler komplikasyonlar içerisinde yer almaktadır. Deri hastalıkları ve gastroparezi ve cinsel disfonksiyon gibi komplikasyonlar ise diyabetin non-vasküler kronik komplikasyonlarındandır (5,7,12).

Metabolik sendrom obeziteyle, özellikle de insülin direnciyle ilişkili abdominal obeziteyle ilgili fiziksel ve biyokimyasal özelliklerin bir araya gelmesiyle tanınan ve giderek yaygınlaşan bir hastalıktır. Baskın özellikler; santral obezite, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve aterojenik dislipidemidir (6). Metabolik sendromda altta yatan kusurun genellikle, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve aterojenik dislipidemi (yüksek düzeyde trigliserid, düşük düzeyde HDL-C ve küçük yapıda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol (LDL-C)) olarak ortaya çıkan periferik dokularda insülinin etkilerine karşı bir direnç olduğu kabul edilir (31). Metabolik sendrom hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalıklar açısından riski artırmaktadır (6).

OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanabilir (32). Oksidatif stres genellikle lipidlerde, deoksiribonükleik asidlerde ve proteinlerde potansiyel hasara neden olabilen ROS hücre içi seviyelerindeki artışla ilişkilidir (33). Oksidatif stres ROS'un ortadan kaldırılması veya üretilmesindeki dengesizlik nedeniyle ortaya çıkar (34).

Vücutta meydana gelen metabolik olaylar sonucu açığa çıkan ROS seviyelerinin düzenlenmesi, hastalık ve sağlık üzerinde önemli bir etki yaratır. ROS'un reaktivitesi yüksektir. Vücuttaki hücre tiplerinin uygun fizyolojik işleyişini sağlamak için normal hücresel ROS konsantrasyonlarını korumak önemlidir (7). Aşırı ROS oluşumu hücre hasarı ve/veya hücrelerin ölümüyle sonuçlanabilir (7,34,35). Bu nedenle, hücreler genellikle aşırı üretilen ROS'un temizlenmesini sağlayan antioksidanlara sahiptir. Aşırı ROS üretimi dışında, oksidatif strese katkıda bulunan faktörler, bozulmuş antioksidan sistem ve mitokondriyal disfonksiyondur (36).

Oksidatif stres, insülin direnci ile ilişkilidir ve tip 2 DM gelişimine katkıda bulunur. Aynı zamanda oksidatif stresin ayrıca insülin direncini indükleyen hücre içi sinyal yollarını değiştirmeden sorumlu olduğu da bildirilmiştir (8). Glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi çeşitli enzimler potansiyel olarak oksidatif strese karşı hücresel korumaya katkıda bulunur ve antioksidan savunma ayrıca ROS'un zararlı etkilerini ortadan kaldırmaya yardımcı olur (7).

Bununla birlikte oksidatif stres diyabetik komplikasyonların gelişmesinde de önemli rol oynar (11). Diyabette görülen nefropati, retinopati, nöropati, serebrovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gibi komplikasyonlar yaşam kalitesini ve süresini azaltmaktadır (37). Diyabetik hastalardaki mortalite ve morbiditenin çoğundan uzun dönem içerisinde gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonlar sorumludur (38). Diyabetin komplikasyonlarının ROS ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, non-enzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yolu aktivitesinde artış, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (12).

Antioksidan durum ve oksidatif stresin değerlendirilmesi için farklı birçok ölçüm yöntemi ve belirteç bulunmasına rağmen bu ölçümlerin ayrı ayrı yapılması hem maliyetli hem de zaman alıcı olduğu için son dönemlerde total oksidan durum (TOS) ve total antioksidan durum (TAS) ölçülmekte ve bunların birbirine oranından oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmaktadır (39,40).

PARAOKSONAZ ENZİMLERİ

Paraoksonaz enzim ailesi, PON1, paraoksonaz-2 ve PON3 olmak üzere üç enzimden oluşur. Her üçü de antioksidan olan paraoksonaz enzimleri esas olarak karaciğerde sentezlenir fakat sadece PON1 ve PON3 HDL ile ilişkili olarak serumda bulunur (41). Paraoksonaz enzim ailesi adını, paraoksonu metaboliti olan p-nitrofenole hidrolize etme yeteneğinden almıştır (42). Paraoksonaz ailesi, lakton bileşikleri, arilesterler, aromatik karboksilik asit ve doymamış alifatik esterler, siklik karbonat, sinir gazları ve bazı karbamat insektisit sınıfları gibi diğer bileşikleri de metabolize edebilme yeteneğine sahiptir (43). Ayrıca PON1 LDL'nin oksidasyon türevlerini de inaktive eder (44,45).

Laktonların doğal substrat olmaları ve yapısal olarak çoklu doymamış yağ asitlerinin okside metabolitlerine benzemesi nedeniyle paraoksonaz enzimlerinin aslında bir laktonaz olduğu bildirilmiştir (17). Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksitlenmiş metabolitlerinin çoğunun yapısı laktonlarınkine benzer olduğundan, paraoksonaz enzimlerinin fizyolojik substratları olabilir. Saflaştırılmış PON1, hafif okside LDL'deki biyolojik olarak aktif lipidleri yok edebilir. Diğer deneyler, PON1'in oksitlenmiş HDL'de lipid peroksitlerin %19'unun ve kolesteril linoleat hidroperoksitlerin %90'ının hidrolizine aracılık edebildiğini göstermiştir. Hem HDL ile ilişkili PON1 hem de saflaştırılmış paraoksonazlar hidrojen peroksiti önemli ölçüde hidrolize edebilmiştir (46). Üç paraoksonaz enziminin katalitik spektrumu karakterize edildiğinde üç paraoksonaz enziminin de laktonları hidroliz edici enzimler olduğu fikri

desteklenmiştir. Üç paraoksonaz enziminin bazı substratları örtüşmektedir (örneğin aromatik laktonlar), ancak aynı zamanda farklı substrat spesifikliklerine sahiptir (17). Bununla birlikte, lakton veya siklik karbonat parçaları içeren bazı ilaçlar da paraoksonazlar tarafından metabolize edilebilir. Örneğin, doymamış siklik karbonat ön ilacı prulifloksasin, PON1 tarafından aktif kinolon antibiyotik NM394'e hidrolize edilebilir (47). PON3, bazı statin lakton ilaçlarını (lovastatin ve simvastatin) ve diüretik spironolaktonu hidrolize edebilir (14). Ancak bu kimyasalların hiçbiri normal insan vücudunda bulunmaz; bu nedenle hiçbiri PON3'ün fizyolojik substratı olamaz (46).

Paraoksonaz-1

Paraoksonaz 1 moleküler ağırlığı 43-47 kDa olan, 7. Kromozomun 7q213-221 bölgesinde kodlanan esas olarak karaciğerde, az miktarda da ince barsak ve böbrekte sentezlenen kalsiyum bağımlı 354 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir (48,49). PON1 paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine sahiptir (50).

PON1'in kan dolaşımında HDL'ye bağlı bulunması PON1'in enzim aktivitelerini stabil tutar (16). PON1 HDL'den çok düşük dansiteli lipoproteine aktarılabildiği gibi dolaşımda HDL ile temas halindeki endotel hücreleri, makrofaj hücreleri gibi hücrelere de transfer edilebildiği bildirilmektedir (49). Enzimin iki adet kalsiyum bağlama bölgesi vardır; biri enzimin stabilitesi için, diğeri ise enzimin hidrolitik aktivitesi içindir. PON1 353, 42 ve 284. bölgede olmak üzere 3 sistein kalıntısı içerir. 353 ve 42. bölge birbirleriyle disülfit köprüsü oluşturur. 284. Bölgedeki sistein kalıntısı ise optimal paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri için gereklidir (14,49). PON1, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. PON1, reaktif oksijen ya da nitrojen türevlerinin metabolizmasını düzenler, nitrik oksit üretimini uyarır ve makrofaj köpük hücre oluşumunu azaltır (51).

Ters kolesterol taşınması karaciğer ve barsak tarafından ortaya çıkan HDL oluşumu ile başlar. Bu küçük HDL parçacıkları daha sonra hücrelerden kolesterol ve fosfolipidleri toplayarak olgun HDL haline gelir. HDL kolesterolü karaciğere ya doğrudan ya da çok düşük yoğunluklu lipoprotein ya da LDL'ye aktararak taşır. Makrofajlardan HDL'ye kolesterol akışı ateroskleroz gelişiminden korunmada önemli rol oynar (52). PON1 arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri, hem hücrelerde hem de dokularda HDL'nin fizyolojik fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur. PON1 aktivitelerinde ve HDL fonksiyonundaki değişiklikler, gebelik ve yaşlanma gibi fizyolojik koşulların yanı sıra ateroskleroz, diyabet, serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, aşırı demir yüklenmesi, böbrek hastalığı, ilaç metabolizması ve organofosfat bileşiklerinin detoksifikasyonu gibi patofizyolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir

(16,20). Meyve ve sebzeler, zeytinyağları, polifenoller ve quercetin gibi flavonoidler açısından zengin diyet, dejenerasyon sürecinde oksidatif stresin azalmasına katkıda bulunan PON1 enziminin aktivitesini arttırır (53).

Paraoksonaz-1, şimdiye kadar tanımlanmış 400'den fazla SNP ile oldukça polimorfik bir gendir. Bununla birlikte, üçü promotör bölgesinde (G-909C, A-164C ve C-108T) ve ikisi translated bölgesinde (L55M ve Q192R) olmak üzere yalnızca beş yaygın SNP'nin klinik önemi var gibi görünmektedir. Bu polimorfizmlerin PON1 aktiviteleri ve konsantrasyonları üzerinde etkisi vardır (16). PON1 konsantrasyonu 13 kata kadar değişirken, PON1 aktivitesi 40 kata kadar değişebilir (54). PON1 promotör bölgesinin SNP'leri, PON1 geninin ekspresyonunun düzenlenmesinde en önemli rolü oynuyor gibi görünmektedir (16).

Paraoksonaz-1 geninde rapor edilen SNP'lerin analiz edilmesi, hastalığa maruz kalma veya hastalığa yatkınlık riski sağlamak için önemli parametre olmasına rağmen bireyin plazma/serum PON1 seviyesinin kesin olarak tahmin edilmesi için aynı zamanda plazma PON1 proteininin gerçek düzeyinin ve işlevselliğinin de dikkate alınması gerekmektedir. Bu yüzden hem $PON1_{192}$ fenotipini (fonksiyonel genotip) hem de plazma PON1 aktivite seviyelerini aynı anda belirleyen, PON1 durumu olarak adlandırılan iki substratlı bir aktivite tahlili geliştirilmiştir. Test hem $PON1_{192}$ fenotiplerini hem de PON1 aktivite seviyelerini karşıladığı için testin fonksiyonel genotipleri ortaya çıkardığı belirtilmektedir (23).

Paraoksonaz-1_{192} polimorfizmi aktif fonksiyonel bölgede bulunur ve enzim stabilitesini ve fonksiyonunu etkileyebilir. Bu polimorfizm, amino asit dizisinde 192. pozisyonda glutaminin arginin ile yer değiştirmesi sonucu meydana gelir. Bu polimorfizmde paraokson ve klorpirifosokson gibi bazı organofosfat bileşiklerinin hidrolizinin artmasıyla sonuçlanır (55). Ayrıca, allozim Q'ya sahip bireylerin, R allozimi olan bireylere kıyasla okside LDL'nin neden olduğu doku hasarına karşı daha fazla koruyucu etkinliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. Öte yandan, Q allozimi olan bireylerde PON1 ile HDL arasındaki bağlanma kapasitesi R allozimi ile karşılaştırıldığında (yaklaşık üç kat) daha düşüktür (20,56).

Paraoksonaz-3

Paraoksonaz-3 karaciğerde sentezlenen 40kDa'luk bir enzimdir. PON3 plazmada HDL'ye bağlanır (57). PON3 düşük seviyelerde böbrekte de tespit edilmiştir (14). PON3 paraoksonaz enzim ailesinde son tanımlanan enzimdir ve işlevi ve fizyolojik özellikleri hakkında diğer iki paraoksonaz enzimine göre daha az şey bilinmektedir. PON3 yapısı ve hidrolaz aktivitesi açısından PON1'e benzemektedir. PON3 siklik karbonat esterleri ve laktonları hızla hidrolize edebilir. PON3'ün arilesteraz aktivitesi PON1 ile karşılaştırıldığında

neredeyse tespit edilemez (16). PON3, diğer paraoksonaz enzimleri gibi oksidatif strese karşı doku homeostazına katılır. In-vitro PON3, okside LDL'deki hem oksitlenmiş fosfolipidler hem de lipid hidroperoksitler gibi oksidasyon sürecinde ortaya çıkan bazı ürünleri hidrolize eder ve diğer lipidler ve fosfolipidlerde oksidasyonun ilerlemesini engeller (58). Tavşan PON3'ü, LDL'yi bakır kaynaklı oksidasyondan korumada tavşan PON1'inden daha etkili bulunmuştur (15,46). PON1 mesajcı ribonükleik asit ekspresyonu HepG2 hücrelerinde ve aterojenik diyetle beslenen farelerin karaciğerlerinde okside lipidler tarafından baskılanmasına rağmen PON3 mesajcı ribonükleik asit ekspresyonunun PON1'in aksine HepG2 hücrelerinde okside lipitlerden etkilenmediği gösterilmiştir (46,57). İnsan PON3'ünü aşırı eksprese eden farelerden alınan serumun önemli ölçüde daha düşük lipid hidroperoksit seviyeleri içerdiği ve bu farelerin LDL'sinin oksidasyona daha az duyarlı olduğu ve HDL'lerinin LDL oksidasyonuna karşı daha iyi koruma sağladığı gösterilmiştir (58). İnsan PON3 transgenik farelerinin monosit kemoatraktan protein-1'in aort ekspresyonu kontrole kıyasla azalmış ve transgenik olmayan farelere kıyasla insan PON3 transgenik farelerinin her iki hattında da azalmış yağlanma ve daha düşük dolaşımdaki leptin seviyeleri gözlenmiştir. Bu sonuçlar PON3'ün sadece aterosklerozdan değil, obeziteden de korunmada önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (59). Obez hayvanların perirenal ve subkutan yağ dokularında da PON3 mesajcı ribonükleik asit seviyeleri obez olmayan hayvanlara göre daha yüksek bulunmuştur (13).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.03.2021 tarihinde TÜTF-BAEK 2021/109 protokol kodu ve 07/27 karar no ile onaylandı (Ek 1).

Çalışmamıza Ağustos 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Obezite ve Diyabet Polikliniklerine başvuran 30-60 yaş aralığındaki çalışma için yazılı ve sözlü onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, tip 2 DM tanılı 141 gönüllü birey (92 kadın, 49 erkek) dahil edildi. Bilinen kalp veya damar hastalığı bulunan, bilinen karaciğer ve böbrek hastalığı bulunan, bilinen herhangi bir malignitesi olan ve hemoglobinopati ile seyreden hastalığı olan bireyler; gebe, emziren veya doğum kontrol hapı kullanan kadınlar ve şahsen olur veremeyecek olan veya acil hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden bireylerin sigara kullanımı sorgulandı. Bireylerin boy ve kilosu ölçülerek beden kitle indeksi (BMI) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$BMI=\text{kilo (kg)} / [\text{boy (m)}]^2$$

Gönüllülerden sarı kapaklı jelli antikoagülansız tüplere kan alındı. Alınan numuneler pıhtılaşma sonrası Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi-Merkezi Laboratuvar Biyokimya Birimi'ne ait santrifüj cihazında 3000 rpm'de 4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminden serum ayrılarak analiz gününe kadar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan -80°C'lik soğutucuda saklandı. Ayrıca gönüllü bireylerin hekimi tarafından rutinde istenmiş ve kan numunelerinin

alındığı güne ait olan serum AKŞ, total kolesterol, trigliserid, LDL-C ve HDL-C düzeyleri ile tam kan HbA1c (%) düzeyleri kullanıldı.

ANALİZLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Trolox (Santa Cruz)
2,2′-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt (Sigma)
Xylenol Orange tetrasodium salt (Santa Cruz)
o-Dianisidine dihydrochloride (Santa Cruz)
Ferröz amonyum sülfat (Sigma)
Sodyum asetat (Merck)
Asetik asit (Merck)
Sülfürik asit (Merck)
Sodyum klorid (Sigma)
Hidrojen peroksit (Merck)
Tris (Santa Cruz)
Dihydrocoumarin (Sigma)
Fenilasetat (Sigma)
4-(Chloromethyl) phenyl acetate (Sigma)
Eserine (Sigma)

ANALİZLERDE KULLANILAN CAM VE LABORATUAR MALZEMELERİ

Santrifüj (Rotofix-32, Hettich)
Otomatik pipetler (Eppendorf)
Hassas terazi (KERN ALT 100-5AM)
Vorteks (VELP SCIENTIFICA 2x3)
Manyetik karıştırıcı (IKA Yellow line MSH basic)
Mikroplaka okuyucu spektrofotometre (Biotek μquant)
96 kuyucuklu mikroplakalar (standart ve ultraviyole uyumlu)
Mikrosantrifüj ve deney tüpleri
Balon jojeler
Beherler
Puar
Portüp
Sıvı aktarım kabı

Pipet uçları

Cryo tüp kutusu

AÇLIK KAN ŞEKERİ DÜZEYLERİ VE LİPİD PROFİLİ ÖLÇÜMLERİ

Serum AKŞ, total kolesterol, trigliserid, LDL-C ve HDL-C düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi-Merkezi Laboratuvar Biyokimya Birimi'nde Roche Cobas c702 markalı otoanalizör ile orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.

HEMOGLOBİN A1c ÖLÇÜMÜ

Hemoglobin A1c, Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi-Merkezi Laboratuvar Biyokimya Birimi'nde Tosoh Bioscience G8 markalı cihaz ile orijinal solüsyonları kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar % olarak verildi.

PARAOKSONAZ-1 VE PARAOKSONAZ-3 DÜZEYLERİ ÖLÇÜMÜ

Serum PON1 düzeyleri Elabscience® Human PON1 (Paraoxonase 1) ELISA Kit (Katolog numarası E-EL-H2298, Lot:DVMFUTZLH6) ((Elabscience, ABD) adlı ticari kit kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

Serum PON3 düzeyleri Elabscience® Human PON3 (Paraoxonase 3) ELISA Kit (Katolog numarası E-EL-H2374, Lot:YQ8YX3DYQD) (Elabscience, ABD) adlı ticari kit kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

ARİLESTERAZ VE LAKTONAZ AKTİVİTELERİ ÖLÇÜMLERİ

Tüm ölçümler öncesi serum örnekleri, diyabette arttığı ve ölçümlerde interferansa yol açtığı gösterilen bütirilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonu için Abbott ve ark. (21) tarafından tanımlandığı şekilde $5x10^{-6}$ mol/L eserin ile 25 °C'de 10 dakika inkübe edildi.

Serum arilesteraz aktivitesi, 20 µL 1/40 dilüe serum üzerine, 180 µL 6.52 mM fenilasetat ve 1 mM $CaCl_2$ içeren 20 mM pH:8 Tris-HCl tamponu eklenerek 25 °C'de 270 nm dalga boyunda dakikadaki absorbans değişimi kinetik olarak ölçüldü. Arilesteraz enzim aktivitelerinin hesaplanmasında oluşan ürün için molar ekstinksiyon katsayısı olarak 1310 M^{-1} cm^{-1} kullanıldı. Enzim ünitesi, 1 dakikada 1 µmol ürün oluşturan enzim miktarı olarak kabul edildi ve sonuçlar U/L olarak verildi (23).

Serum laktonaz aktiviteleri, 20 µL 1/10 dilüe serum üzerine, 180 µL 1 mM dihidrokumarin ve 1 mM $CaCl_2$ içeren 20 mM pH:8 Tris-HCl tamponu eklenerek 25 °C'de 270

nm dalga boyunda dakikadaki absorbans değişimi kinetik olarak ölçüldü. Laktonaz enzim aktivitelerinin hesaplanmasında oluşan ürün için molar ekstinksiyon katsayısı olarak 1295 M^{-1} cm^{-1} kullanıldı. Enzim ünitesi, 1 dakikada 1 µmol ürün oluşturan enzim miktarı olarak kabul edildi ve sonuçlar U/L olarak verildi (15).

PARAOKSONAZ-1 DURUM FENOTİPLEME ANALİZİ

Paraoksonaz durum fenotipleme analizleri, Richter ve ark. (60) tarafından tanımlanan organofosfat dışı bileşikler olan fenilasetat ve 4-(klorometil)fenil asetat kullanılarak, sırasıyla yüksek tuzlu arilesteraz ve 4-(klorometil)fenil asetat hidrolizi (CMPAaz) aktiviteleri aşağıda belirtilen şekilde ölçülerek belirlendi. Yüksek tuzlu arilesteraz aktivitesi grafiğin Y eksenine, CMPAaz aktivitesi grafiğin X eksenine konularak elde edilen grafikteki ayrışma oluşturan üç gruptan, grafiğin sol üst köşesini temsil edilen aktivite değerleri $PON1_{Q192Q}$, orta gruptaki aktivite değerleri $PON1_{Q192R}$ ve sağ alt gruptaki aktivite değerleri $PON1_{R192R}$ olarak belirlendi.

Serum yüksek tuzlu arilesteraz aktivitesi, 20 µL 1/40 dilüe serum üzerine, 180 µL 6.52 mM fenilasetat, 1 mM $CaCl_2$ ve 2 M NaCl içeren 20 mM pH:8 Tris-HCl tamponu eklenerek 25 °C'de 270 nm dalga boyunda dakikadaki absorbans değişimi kinetik olarak ölçüldü. Yüksek tuz konsantrasyonundaki arilesteraz enzim aktivitelerinin hesaplanmasında oluşan ürün için molar ekstinksiyon katsayısı olarak 1310 M^{-1} cm^{-1} kullanıldı. Enzim ünitesi, 1 dakikada 1 µmol ürün oluşturan enzim miktarı olarak kabul edildi ve sonuçlar U/L olarak verildi. Serum CMPAaz aktivitesi, 20 µL 1/40 dilüe serum üzerine, 180 µL 3 mM 4-(klorometil)fenil asetat ve 1 mM $CaCl_2$ içeren 20 mM pH:8 Tris-HCl tamponu eklenerek 25 °C'de 280 nm dalga boyunda dakikadaki absorbans değişimi kinetik olarak ölçüldü. CMPAaz enzim aktivitelerinin hesaplanmasında oluşan ürün için molar ekstinksiyon katsayısı olarak 1300 M^{-1} cm^{-1} kullanıldı. Enzim ünitesi, 1 dakikada 1 µmol ürün oluşturan enzim miktarı olarak kabul edildi ve sonuçlar U/L olarak verildi (23).

TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DURUM ÖLÇÜMÜ VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ HESAPLANMASI

Total oksidan durum Erel'in metodu kullanılarak ölçüldü (61). Sonuçlar µmol H_2O_2 Eq/L olarak verildi.

Total antioksidan durum Erel'in metodu kullanılarak ölçüldü (62). Sonuçlar mmol Trolox Eq/L olarak verildi.

Oksidatif stres indeksinin hesaplanması için total antioksidan durumun birimi µmol Trolox ekivalan/L'ye çevrildi ve aşağıdaki formül kullanıldı (63).

$$\text{Oksidatif stres indeksi} = \frac{\text{TOS (}\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ ekivalan/L) x100}}{\text{TAS (}\mu\text{mol Trolox ekivalan/L)}}$$

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 programı (Lisans no: 10240642) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmasında parametrik olan veriler için Independent-samples T testi, parametrik olmayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Parametreler arası doğrusal ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tip 2 DM'li hastalara ait tüm veriler Tablo 3 ve 4'te verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %67.4'ü sigara kullanmamaktaydı.

Çalışmamızda diyabetik hastaların AKŞ düzeyleri ile HbA1c değeri (p=0.000, r=0.705) ve trigliserid düzeyleri arasında (p=0.028, r=0.185) pozitif doğrusal ilişki olduğu saptandı. Total kolesterol düzeyleri ile LDL-C (p=0.000, r=0.942), HDL-C (p=0.002, r=0.257) ve trigliserid (p=0.000, r=0.314) düzeyleri arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı. Diyabetik hastaların trigliserid düzeyleri ile LDL-C düzeyleri arasında pozitif (p=0.000, r=0.329), HDL-C düzeyleri arasında negatif (p=0.000, r=-0.447) doğrusal ilişki vardı. Diyabetik hastaların TOS değeri ile LDL-C (p=0.046, r=0.169) ve trigliserid (p=0.008, r=0.224) arasında pozitif, TAS (p=0.044, r=-0.170) ve HDL-C (p=0.003, r=-0.248) düzeyleri arasında negatif doğrusal ilişki vardı. OSİ değeri ile HDL-C arasında negatif doğrusal ilişki vardı (p=0.001, r=-0.266).

Paraoksonaz-3 protein düzeyleri ile PON1 protein düzeyleri arasında pozitif doğrusal ilişki vardı (p=0.021, r=0.195). Arilesteraz ile laktonaz aktiviteleri arasında pozitif doğrusal ilişki vardı (p=0.000, r=0.534). HDL-C düzeyleri ile arilesteraz (p=0.000, r=0.341) ve laktonaz (p=0.011, r=0.213) aktiviteleri arasında pozitif doğrusal ilişki vardı. Diyabetik hastaların TAS düzeyleri ile laktonaz aktivitesi arasında pozitif (p=0.038, r=0.175), PON1 protein düzeyleri arasında ise negatif (p=0.021, r=-0.195) doğrusal ilişki vardı.

Çalışmamızdaki diyabetik hastalar kan HbA1c düzeylerine göre kan glukozu regüle olan (HbA1c: <%7) grup 1 (n=62, 18 erkek, 44 kadın) ve regüle olmayan (HbA1c: ≥%7) grup 2 (n=79, 31 erkek, 48 kadın) olmak üzere iki gruba ayrılarak hastalara ait tüm parametreler gruplar arası da karşılaştırıldı. Grup 1'de ölçülen en düşük HbA1c düzeyi %5.3, en yüksek %6.9

olup bu grubun HbA1c düzeyi ortancası %6.4 idi. Grup 2'de ölçülen en düşük HbA1c düzeyi %7.0, en yüksek %15.8 olup bu grubun HbA1c düzeyi ortancası %8.6 idi.

Tablo 3. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, açlık kan şekeri, hemoglobin A1c düzeyleri ve lipid profili

GÖNÜLLÜ HASTA SIRA NO	YAŞ	CİNSİYET	BMI (kg/m^2)	SİGARA KULLANIM DURUMU	AKŞ (mg/dL)	HBA1C (%)	T-KOL (mg/dL)	TG (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)
1	56	ERKEK	24,80	EVET	106	6,8	154	184	97	33
2	51	ERKEK	28,67	EVET	141	8	401	192	330	41
3	47	KADIN	35,25	HAYIR	194	9,2	164	266	88	43
4	47	ERKEK	24,54	EVET	93	5,4	181	221	113	37
5	59	ERKEK	25,35	HAYIR	181	7,6	104	154	61	26
6	42	KADIN	25,65	EVET	250	9,5	177	89	116	49
7	50	KADIN	36,00	EVET	166	7,8	209	125	146	55
8	30	KADIN	22,66	HAYIR	91	6,2	236	142	158	71
9	51	ERKEK	28,63	HAYIR	113	6,7	175	108	125	37
10	41	ERKEK	24,24	EVET	146	8	241	175	178	38
11	55	KADIN	41,02	HAYIR	221	8,8	160	213	88	48
12	56	KADIN	28,58	HAYIR	201	8,4	205	139	136	53
13	40	ERKEK	35,71	EVET	135	7,3	290	324	226	37
14	53	KADIN	29,14	EVET	129	7,6	170	200	111	32
15	45	ERKEK	28,13	EVET	118	6,2	175	111	111	59
16	50	KADIN	21,21	EVET	380	15,8	186	163	120	48
17	54	ERKEK	29,30	HAYIR	159	9,2	147	104	95	45
18	51	KADIN	32,44	HAYIR	89	7,4	146	93	96	42
19	30	ERKEK	29,09	EVET	139	10,2	159	224	103	37
20	31	KADIN	34,67	EVET	88	6,7	219	102	157	55
21	40	KADIN	47,63	EVET	105	6,4	194	290	124	49
22	30	KADIN	32,83	HAYIR	98	6,1	233	158	165	63
23	58	KADIN	29,30	EVET	125	9,7	173	101	99	61
24	39	KADIN	26,93	EVET	94	6	203	119	157	39
25	32	KADIN	28,55	EVET	347	13,3	301	219	226	52
26	60	KADIN	37,46	HAYIR	108	6,8	193	292	133	48
27	51	ERKEK	33,46	HAYIR	132	7,8	187	266	120	35
28	58	ERKEK	29,04	HAYIR	148	9,1	255	95	194	61
29	48	KADIN	45,17	HAYIR	136	7,5	323	203	260	45
30	60	KADIN	32,03	HAYIR	152	8,6	136	127	79	39
31	60	ERKEK	22,95	EVET	143	6,4	195	168	129	53
32	60	ERKEK	31,41	HAYIR	171	8,8	110	101	65	36
33	50	KADIN	24,61	EVET	94	12,7	219	148	151	57
34	52	KADIN	32,03	EVET	90	6,1	144	164	66	56
35	52	ERKEK	33,06	HAYIR	79	6,6	223	133	135	96
36	44	KADIN	23,71	HAYIR	211	13,6	206	176	137	48
37	56	ERKEK	30,85	HAYIR	97	6,1	293	133	229	62
38	49	KADIN	29,14	HAYIR	122	6,3	209	148	146	51
39	51	ERKEK	39,10	EVET	107	6,1	192	127	143	35
40	56	ERKEK	34,29	HAYIR	179	8,4	110	72	68	30
41	55	KADIN	28,25	HAYIR	337	14,8	236	153	183	47
42	57	KADIN	27,59	HAYIR	93	7,9	222	134	127	74
43	56	KADIN	35,75	HAYIR	110	6,3	149	208	85	43
44	45	ERKEK	27,34	EVET	108	6,5	221	208	167	28
45	52	KADIN	31,64	HAYIR	83	6,4	319	121	239	67
46	58	KADIN	26,06	HAYIR	97	6	246	141	185	51
47	48	KADIN	48,07	HAYIR	112	6,4	225	114	151	72
48	60	ERKEK	28,37	HAYIR	112	6,4	142	164	90	38

BMI: Vücut kitle indeksi; **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri; **HbA1c:** Hemoglobin A1c; **T-KOL:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **LDL-C:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

Tablo 3. (devamı) Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, açlık kan şekeri, hemoglobin A1c düzeyleri ve lipid profili

GÖNÜLLÜ HASTA SIRA NO	YAŞ	CİNSİYET	BMI (kg/m^2)	SİGARA KULLANIM DURUMU	AKŞ (mg/dL)	HBA1C (%)	T-KOL (mg/dL)	TG (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)
49	52	ERKEK	32,49	HAYIR	161	8	246	294	188	39
50	58	KADIN	39,54	HAYIR	115	6,3	140	87	79	49
51	53	KADIN	25,22	HAYIR	144	8,7	255	220	189	49
52	57	KADIN	26,64	HAYIR	113	6,9	186	94	127	47
53	36	KADIN	21,88	EVET	89	5,7	187	126	131	43
54	57	ERKEK	34,53	HAYIR	112	5,8	186	117	121	57
55	54	KADIN	34,53	HAYIR	90	5,9	201	79	134	66
56	59	ERKEK	55,25	HAYIR	235	11,6	118	206	58	43
57	56	ERKEK	29,32	HAYIR	105	5,3	139	91	94	41
58	60	KADIN	27,78	HAYIR	115	6,1	157	55	83	72
59	44	ERKEK	27,77	EVET	129	7,7	185	91	138	39
60	53	KADIN	28,40	HAYIR	104	6,9	204	90	133	65
61	56	KADIN	29,78	HAYIR	234	10,4	269	221	167	76
62	46	KADIN	37,11	EVET	143	8,8	163	97	113	47
63	35	KADIN	25,56	HAYIR	130	9,8	208	96	137	64
64	59	KADIN	30,86	HAYIR	157	7,7	212	320	144	35
65	35	ERKEK	37,47	HAYIR	132	8,5	190	117	130	55
66	44	ERKEK	25,78	EVET	108	6,3	206	148	148	43
67	50	KADIN	32,56	HAYIR	94	6,4	173	97	90	75
68	55	ERKEK	27,40	EVET	91	9,6	117	94	79	27
69	47	KADIN	37,42	EVET	106	6,5	209	164	153	45
70	59	KADIN	27,36	HAYIR	96	6,6	209	125	146	48
71	60	KADIN	27,04	HAYIR	116	6,5	163	134	102	37
72	58	ERKEK	35,43	HAYIR	129	9,3	145	148	86	36
73	58	KADIN	22,27	HAYIR	334	12,1	191	110	113	66
74	50	ERKEK	44,64	HAYIR	98	6,8	150	65	88	58
75	52	KADIN	35,76	HAYIR	93	6,1	208	83	116	81
76	55	KADIN	29,38	HAYIR	119	6,7	187	144	103	68
77	57	ERKEK	23,89	EVET	127	7,4	317	281	253	39
78	52	KADIN	32,85	EVET	90	6,2	180	135	125	44
79	45	ERKEK	31,58	EVET	134	7	166	268	93	33
80	57	KADIN	29,69	HAYIR	103	6,3	185	136	115	64
81	57	KADIN	34,89	HAYIR	110	6,4	232	137	158	72
82	45	ERKEK	30,11	EVET	89	6,5	167	254	108	22
83	47	ERKEK	34,09	HAYIR	158	9,6	229	181	175	46
84	60	KADIN	26,71	HAYIR	128	7,6	240	146	194	48
85	53	KADIN	30,13	HAYIR	102	6,4	197	215	131	48
86	60	KADIN	23,51	HAYIR	104	6,7	144	113	67	70
87	57	KADIN	30,10	HAYIR	102	5,8	192	135	116	68
88	60	KADIN	41,62	EVET	208	9,9	157	159	80	54
89	60	KADIN	25,24	HAYIR	140	7,9	199	78	108	89
90	47	KADIN	32,47	HAYIR	103	6,7	239	209	175	41
91	59	KADIN	32,47	HAYIR	177	9,4	228	307	163	30
92	41	KADIN	27,78	HAYIR	135	10,2	201	87	101	91
93	45	KADIN	44,08	EVET	102	6,5	154	120	96	39
94	34	KADIN	39,79	EVET	131	7,1	189	118	105	66
95	37	ERKEK	25,26	EVET	96	6,3	206	192	146	37
96	59	KADIN	33,33	HAYIR	341	12,7	184	88	118	65
97	51	KADIN	32,47	HAYIR	134	8,5	178	99	113	45
98	51	KADIN	53,40	HAYIR	156	7,4	191	226	111	51
99	57	KADIN	32,89	EVET	122	8,5	240	166	166	43
100	60	ERKEK	25,95	HAYIR	125	7,3	216	171	145	51
101	51	ERKEK	25,95	HAYIR	87	10,1	172	98	121	41

BMI: Vücut kitle indeksi; **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri; **HbA1c:** Hemoglobin A1c; **T-KOL:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **LDL-C:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

Tablo 3. (devamı) Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, açlık kan şekeri, hemoglobin A1c düzeyleri ve lipid profili

GÖNÜLLÜ HASTA SIRA NO	YAŞ	CİNSİYET	BMI (kg/m^2)	SİGARA KULLANIM DURUMU	AKŞ (mg/dL)	HBA1C (%)	T-KOL (mg/dL)	TG (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)
102	55	KADIN	28,31	HAYIR	79	6,4	183	96	108	62
103	59	ERKEK	24,49	HAYIR	135	7	139	123	76	47
104	41	KADIN	27,78	HAYIR	133	6,7	285	261	198	46
105	53	KADIN	34,72	HAYIR	108	6,4	146	81	84	50
106	41	KADIN	38,57	HAYIR	136	8	191	223	83	81
107	41	ERKEK	24,82	EVET	123	7,4	156	81	103	41
108	47	KADIN	37,25	HAYIR	94	6,4	217	233	135	63
109	58	ERKEK	26,23	HAYIR	278	10,1	148	67	77	55
110	55	ERKEK	28,98	HAYIR	167	10	146	134	82	37
111	56	KADIN	24,46	EVET	118	7,8	162	177	101	30
112	42	KADIN	26,04	EVET	93	5,6	244	104	161	57
113	56	KADIN	32,00	HAYIR	141	7,1	209	122	129	50
114	59	KADIN	22,04	HAYIR	172	8,6	195	77	97	81
115	30	KADIN	38,14	EVET	123	6,6	184	89	110	57
116	46	ERKEK	35,67	HAYIR	199	9,9	149	65	100	43
117	47	KADIN	41,79	HAYIR	197	12,6	191	62	106	71
118	56	ERKEK	23,51	EVET	120	6,8	260	176	188	35
119	48	KADIN	32,77	HAYIR	148	8,2	265	391	180	38
120	46	KADIN	41,10	EVET	91	7,1	145	111	89	40
121	53	KADIN	23,73	HAYIR	114	7,8	158	85	68	76
122	55	KADIN	29,36	HAYIR	173	13,1	170	140	108	50
123	45	KADIN	52,60	EVET	125	7,7	151	98	93	45
124	57	ERKEK	31,14	HAYIR	97	11,9	159	169	95	37
125	41	KADIN	29,76	HAYIR	116	6,2	248	160	170	54
126	54	ERKEK	34,75	HAYIR	128	7,2	148	257	82	30
127	57	KADIN	33,12	HAYIR	100	6,6	196	147	137	41
128	50	ERKEK	28,38	HAYIR	111	6,7	151	141	86	49
129	59	ERKEK	28,73	EVET	178	9,4	185	280	135	24
130	54	KADIN	38,54	HAYIR	110	8,5	179	63	102	72
131	51	KADIN	29,02	HAYIR	146	8,6	203	136	145	46
132	44	KADIN	33,79	EVET	228	10,6	205	377	130	43
133	58	KADIN	35,88	HAYIR	114	7	169	159	100	51
134	44	ERKEK	32,85	HAYIR	94	8	170	214	121	33
135	35	KADIN	42,58	HAYIR	132	6,4	261	171	180	47
136	60	KADIN	29,07	HAYIR	295	11,8	240	228	167	49
137	56	KADIN	26,35	EVET	100	6,8	232	133	163	53
138	34	KADIN	52,73	HAYIR	154	6,7	202	120	137	45
139	60	KADIN	35,21	HAYIR	154	7,6	235	195	169	40
140	35	ERKEK	37,00	HAYIR	178	9,8	144	236	85	29
141	52	KADIN	30,39	HAYIR	90	6,5	209	70	126	75

BMI: Vücut kitle indeksi; **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri; **HbA1c:** Hemoglobin A1c; **T-KOL:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **LDL-C:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

Tablo 4. Hastalara ait paraoksonaz enzim düzeyleri ve aktiviteleri, oksidatif stres parametreleri

GÖNÜLLÜ HASTA SIRA NO	PON1 (ng/ml)	PON3 (ng/ml)	TOS (μmol H_2O_2 Eq/L)	TAS (mmol Trolox Eq/L)	OSİ	AE (U/L)	CMPAaz (U/L)	HS-AE (U/L)	LAK (U/L)	$PON1_{192}$ FENOTİP
1	2,15	0,67	6,74	0,41	1,63	116,68	13,38	69,82	8,36	QQ
2	0,71	8,97	8,81	0,68	1,29	123,33	14,17	74,82	11,37	QQ
3	0,17	1,48	5,70	0,50	1,14	138,29	31,73	34,15	6,55	RR
4	1,91	3,87	6,22	0,61	1,01	123,52	23,43	48,72	7,29	QR
5	1,68	4,29	5,39	0,65	0,82	67,99	17,54	36,05	5,44	QR
6	5,53	2,53	5,39	0,41	1,30	121,81	15,00	92,70	12,18	QQ
7	0,43	0,89	6,32	0,77	0,82	110,65	16,06	78,14	14,16	QQ
8	0,61	1,99	8,60	0,38	2,29	181,29	19,74	109,36	20,20	QQ
9	0,75	1,33	8,19	0,59	1,40	116,67	23,80	55,79	14,46	QR
10	0,48	2,12	6,94	0,60	1,17	124,89	12,68	63,60	13,72	QQ
11	0,57	1,75	6,22	0,75	0,83	168,32	39,80	74,00	15,07	QR
12	0,82	5,24	7,05	0,63	1,12	150,53	44,11	41,36	10,83	RR
13	0,34	4,11	8,19	0,48	1,71	140,64	16,42	99,01	13,24	QQ
14	0,99	5,64	7,88	0,42	1,89	155,34	18,10	94,67	7,08	QQ
15	1,19	2,83	7,25	0,63	1,14	200,98	28,80	69,33	17,76	QR
16	0,84	2,65	4,87	0,44	1,10	184,45	36,01	92,89	14,77	QR
17	2,64	1,95	6,42	0,68	0,95	91,86	9,82	52,40	7,35	QQ
18	0,37	4,89	5,80	0,49	1,19	116,46	23,64	43,69	8,82	QR
19	0,68	3,74	6,84	0,85	0,81	156,76	16,39	87,24	13,48	QQ
20	0,20	3,49	5,18	0,69	0,76	125,71	12,50	97,85	12,49	QQ
21	1,12	5,03	5,60	0,59	0,95	103,28	17,33	44,08	9,57	QR
22	0,57	0,13	8,19	0,36	2,30	146,86	41,61	64,84	14,13	QR
23	0,28	1,12	5,60	0,67	0,84	109,56	29,51	63,58	12,51	QR
24	0,34	0,86	6,53	0,45	1,46	113,01	14,03	68,29	14,87	QQ
25	0,29	2,45	5,49	0,32	1,71	120,20	24,95	73,50	9,92	QR
26	1,25	2,98	6,22	0,56	1,11	103,73	35,51	33,33	8,15	RR
27	0,34	1,53	5,70	0,64	0,90	138,85	18,59	88,58	14,38	QQ
28	2,49	4,17	5,39	0,57	0,94	186,54	19,90	112,70	11,52	QQ
29	0,88	3,07	6,22	0,57	1,09	176,15	41,61	59,16	8,68	QR
30	0,63	1,90	6,84	0,44	1,56	138,82	20,22	100,66	8,27	QQ
31	0,40	1,81	5,08	0,61	0,83	115,39	15,37	62,52	10,83	QQ
32	1,73	1,93	5,60	0,77	0,73	67,06	15,56	26,93	6,17	QR
33	0,16	1,31	4,97	0,70	0,72	91,32	13,05	63,40	13,78	QQ
34	3,11	2,38	6,11	0,58	1,06	141,54	30,87	70,98	14,47	QR
35	3,47	8,03	6,11	0,41	1,49	154,36	21,56	97,26	19,49	QQ
36	1,23	10,64	5,91	0,48	1,24	129,01	28,43	65,29	9,23	QR
37	0,46	3,85	6,63	0,68	0,98	165,24	31,34	125,32	5,08	QQ
38	0,23	4,14	6,11	0,57	1,08	149,80	21,61	93,51	10,48	QQ
39	0,93	1,86	6,94	0,65	1,07	111,55	50,01	31,47	8,60	RR
40	0,20	2,06	5,70	0,48	1,19	78,22	13,94	56,21	8,42	QQ
41	0,07	2,20	6,53	0,64	1,02	114,18	28,23	46,09	10,34	QR
42	1,16	9,02	6,01	0,56	1,08	88,54	26,14	25,29	5,38	RR
43	0,15	0,62	5,91	0,62	0,95	144,19	55,66	35,47	11,45	RR
44	0,39	6,39	9,43	0,50	1,88	100,82	14,39	60,89	13,18	QQ
45	0,39	0,77	5,18	0,57	0,91	178,37	49,15	105,07	14,17	QR
46	0,56	0,57	5,08	0,57	0,89	135,77	21,01	79,75	13,60	QQ
47	0,34	1,14	5,60	0,43	1,29	169,31	65,39	54,89	13,73	RR
48	7,71	3,87	5,91	0,59	1,01	67,11	9,11	50,65	7,21	QQ
49	0,68	2,82	5,28	0,44	1,19	126,34	18,10	86,47	13,27	QQ
50	0,50	5,70	4,46	0,61	0,72	154,74	28,65	119,35	16,85	QQ
51	0,22	4,99	6,84	0,70	0,97	155,29	38,18	71,87	14,65	QR
52	1,76	5,99	8,39	0,55	1,53	97,10	19,33	50,33	16,00	QR
53	2,70	3,31	6,32	0,56	1,13	150,99	32,46	66,36	12,59	QR

PON1: Paraoksonaz-1; **PON3:** Paraoksonaz-3; **TOS:** Total oksidan durum; **TAS:** Total antioksidan durum; **OSİ**: Oksidatif stres indeksi; **AE:** Arilesteraz**; CMPAaz:** 4-(klorometil)fenil asetat hidrolizi; **HS-AE:** Yüksek tuzlu arilesteraz; **LAK:** Laktonaz.

Tablo 4. (devamı) Hastalara ait paraoksonaz enzim düzeyleri ve aktiviteleri, oksidatif stres parametreleri

GÖNÜLLÜ HASTA SIRA NO	PON1 (ng/ml)	PON3 (ng/ml)	TOS (μmol H_2O_2 Eq/L)	TAS (mmol Trolox Eq/L)	OSİ	AE (U/L)	CMPAaz (U/L)	HS-AE (U/L)	LAK (U/L)	$PON1_{192}$ FENOTİP
54	0,50	5,16	6,32	0,73	0,87	148,53	20,34	96,89	13,78	QQ
55	1,21	5,87	6,22	0,68	0,91	127,46	33,21	48,43	12,26	QR
56	0,34	2,29	5,28	0,66	0,80	167,29	21,56	106,37	13,47	QQ
57	0,26	1,13	5,91	0,78	0,76	119,80	13,12	79,73	14,19	QQ
58	3,70	0,91	4,97	0,57	0,87	152,17	32,61	89,99	16,71	QR
59	0,37	5,78	5,80	0,64	0,91	93,58	29,65	28,85	6,79	RR
60	0,78	2,04	7,36	0,35	2,08	169,47	21,16	107,77	11,97	QQ
61	0,51	5,35	8,19	0,57	1,45	220,97	23,03	139,43	4,69	QQ
62	0,76	2,22	6,01	0,70	0,86	142,89	17,82	79,03	14,83	QQ
63	0,34	0,46	6,42	0,75	0,86	228,73	25,94	100,28	16,05	QQ
64	0,93	5,45	6,63	0,65	1,01	117,88	11,16	69,44	12,45	QQ
65	0,19	6,27	5,91	0,96	0,62	137,31	32,24	58,89	11,92	QR
66	3,07	6,38	6,01	0,62	0,97	163,85	20,58	76,84	15,76	QQ
67	0,96	2,97	5,08	0,57	0,90	152,64	42,76	40,24	11,07	RR
68	0,10	4,81	6,74	0,50	1,35	129,67	39,33	35,51	10,43	RR
69	2,00	3,94	5,80	0,67	0,87	185,99	21,63	101,52	15,81	QQ
70	0,88	3,45	5,08	0,51	0,99	145,07	15,23	58,59	12,84	QQ
71	0,58	7,41	5,60	0,67	0,83	116,75	35,02	30,02	7,57	RR
72	0,45	5,49	5,60	0,76	0,74	86,12	20,08	39,90	5,46	QR
73	0,50	4,98	5,49	0,57	0,96	136,10	24,43	63,04	10,55	QR
74	2,43	7,69	5,91	0,65	0,91	130,90	32,95	70,60	16,44	QR
75	2,62	8,19	5,18	0,64	0,81	186,26	61,33	43,78	13,53	RR
76	0,49	2,26	6,01	0,63	0,95	201,18	20,53	90,57	19,22	QQ
77	0,52	4,60	6,11	0,67	0,91	169,70	18,19	93,81	19,03	QQ
78	1,02	1,02	6,94	0,58	1,21	132,91	26,73	63,37	13,84	QR
79	0,73	5,11	6,63	0,60	1,10	106,64	47,74	29,95	9,12	RR
80	4,13	4,10	5,60	0,61	0,91	160,22	20,57	98,18	14,14	QQ
81	0,25	5,39	6,22	0,78	0,80	116,91	15,28	70,38	11,76	QQ
82	0,25	1,08	5,60	0,62	0,90	109,39	23,84	53,90	10,63	QR
83	2,10	3,48	5,91	0,51	1,15	160,12	17,86	84,18	17,22	QQ
84	1,67	1,46	6,01	0,44	1,38	122,71	31,67	48,01	13,24	QR
85	2,60	1,36	6,63	0,49	1,35	142,52	21,31	65,39	8,10	QR
86	3,36	5,37	5,60	0,58	0,96	129,11	13,71	62,07	8,87	QQ
87	1,81	3,20	4,87	0,65	0,75	119,53	19,07	56,87	11,82	QR
88	0,80	3,81	6,94	0,55	1,26	190,75	20,86	90,25	14,31	QQ
89	3,80	5,90	5,18	0,64	0,81	194,72	41,27	77,21	15,72	QR
90	1,31	4,60	6,53	0,54	1,21	142,66	36,32	35,22	11,57	RR
91	2,94	5,10	6,74	0,48	1,41	119,75	22,48	50,55	11,65	QR
92	2,72	3,91	7,05	0,78	0,90	146,01	37,47	52,54	7,80	QR
93	1,02	8,47	5,60	0,40	1,38	125,26	7,63	70,71	7,61	QQ
94	1,60	5,28	7,15	0,41	1,72	216,29	34,09	97,82	13,91	QR
95	4,02	11,04	6,63	0,52	1,27	156,18	14,99	131,73	20,24	QQ
96	1,36	5,70	5,18	0,39	1,34	166,70	45,13	44,31	10,28	RR
97	4,69	5,68	5,70	0,54	1,06	154,44	14,95	112,89	15,00	QQ
98	4,59	4,29	5,80	0,66	0,87	179,18	20,16	109,53	15,59	QQ
99	0,69	1,89	6,84	0,58	1,17	203,57	18,34	115,08	13,37	QQ
100	5,81	4,44	5,70	0,75	0,76	86,63	10,80	49,66	8,26	QQ
101	2,18	4,94	5,60	0,55	1,02	148,85	14,86	71,90	10,21	QQ
102	1,07	2,03	7,36	0,49	1,49	106,08	17,35	42,97	8,95	QR
103	2,61	10,13	6,84	0,57	1,20	85,19	16,09	33,43	6,57	QR
104	1,14	2,47	6,63	0,80	0,82	150,01	33,04	61,51	12,33	QR
105	0,17	2,88	6,53	0,61	1,07	128,40	19,65	57,36	11,14	QR
106	1,80	2,32	5,80	0,71	0,82	199,39	33,43	87,14	17,85	QR
107	2,71	4,82	4,46	0,32	1,39	141,66	13,66	89,14	13,56	QQ

PON1: Paraoksonaz-1; **PON3:** Paraoksonaz-3; **TOS:** Total oksidan durum; **TAS:** Total antioksidan durum; **OSİ**: Oksidatif stres indeksi; **AE:** Arilesteraz**; CMPAaz:** 4-(klorometil)fenil asetat hidrolizi; **HS-AE:** Yüksek tuzlu arilesteraz; **LAK:** Laktonaz.

Tablo 4. (devamı) Hastalara ait paraoksonaz enzim düzeyleri ve aktiviteleri, oksidatif stres parametreleri

GÖNÜLLÜ HASTA SIRA NO	PON1 (ng/ml)	PON3 (ng/ml)	TOS (μmol H_2O_2 Eq/L)	TAS (mmol Trolox Eq/L)	OSİ	AE (U/L)	CMPAaz (U/L)	HS-AE (U/L)	LAK (U/L)	$PON1_{192}$ FENOTİP
108	3,39	0,95	6,22	0,52	1,20	131,07	19,82	63,08	10,61	QR
109	6,88	2,75	6,11	0,42	1,46	182,80	31,92	72,89	10,43	QR
110	1,63	5,45	7,05	0,29	2,43	137,23	19,47	60,66	12,79	QR
111	3,48	3,10	5,80	0,41	1,40	116,61	22,40	46,02	11,22	QR
112	9,73	1,84	6,42	0,40	1,63	117,20	12,29	63,02	12,94	QQ
113	4,12	3,35	5,39	0,56	0,96	117,80	21,37	46,78	9,87	QR
114	0,72	2,53	5,91	0,41	1,42	129,65	21,00	67,14	8,06	QR
115	0,62	4,24	6,32	0,58	1,10	122,17	39,25	29,06	7,75	RR
116	0,13	3,91	6,63	0,40	1,67	159,11	17,53	71,95	8,22	QQ
117	1,38	2,68	7,05	0,47	1,49	126,37	11,29	65,95	5,59	QQ
118	1,49	2,66	9,02	0,39	2,32	143,84	28,96	27,46	7,60	RR
119	0,80	2,09	7,25	0,46	1,57	176,98	33,63	94,65	14,82	QR
120	5,26	4,77	7,77	0,59	1,31	177,79	18,04	98,21	12,09	QQ
121	4,76	1,45	4,56	0,66	0,70	175,98	33,78	83,71	15,11	QR
122	0,70	4,86	8,39	0,45	1,88	187,82	25,25	124,73	12,93	QQ
123	2,33	7,65	4,87	0,44	1,10	135,56	23,47	64,88	9,66	QR
124	2,99	2,79	7,77	0,35	2,24	39,78	3,97	22,75	4,79	QQ
125	0,80	4,38	7,15	0,60	1,20	153,18	14,16	104,14	12,05	QQ
126	3,50	3,68	8,08	0,33	2,47	163,61	12,85	88,84	11,16	QQ
127	4,09	2,67	7,98	0,47	1,70	142,92	18,43	79,27	9,99	QQ
128	4,09	2,80	4,04	0,73	0,55	173,57	25,38	67,72	8,94	QR
129	3,36	1,06	7,56	0,58	1,30	84,01	6,61	41,69	9,76	QQ
130	0,50	2,37	5,91	0,61	0,97	143,18	14,26	98,19	16,59	QQ
131	2,10	3,03	6,63	0,40	1,64	70,67	16,67	35,89	5,98	QR
132	0,69	4,10	7,05	0,35	2,04	128,83	12,43	72,39	12,84	QQ
133	1,56	3,00	5,39	0,52	1,03	92,74	18,42	42,20	8,45	QR
134	1,48	2,21	8,29	0,54	1,54	129,23	22,10	52,04	9,60	QR
135	2,15	2,13	5,18	0,47	1,11	122,53	21,38	51,56	9,29	QR
136	9,22	2,82	5,28	0,49	1,09	87,68	26,16	22,77	4,71	RR
137	0,71	1,13	5,91	0,44	1,33	114,99	20,24	46,52	6,66	QR
138	0,45	0,53	6,22	0,43	1,45	112,01	10,69	62,13	7,57	QQ
139	3,09	1,16	5,18	0,44	1,17	94,93	26,58	26,68	5,19	RR
140	0,90	2,29	5,91	0,34	1,76	123,10	12,13	75,30	11,06	QQ
141	0,22	0,81	4,77	0,60	0,79	114,77	11,26	62,05	8,31	QQ

PON1: Paraoksonaz-1; **PON3:** Paraoksonaz-3; **TOS:** Total oksidan durum; **TAS:** Total antioksidan durum; **OSİ**: Oksidatif stres indeksi; **AE:** Arilesteraz**; CMPAaz:** 4-(klorometil)fenil asetat hidrolizi; **HS-AE:** Yüksek tuzlu arilesteraz; **LAK:** Laktonaz.

Grup 1 ve grup 2 arasında yaş ve BMI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 5. Hemoglobin A1c tedavi hedefine göre gruplara ayrılan hastaların yaş ve vücut kitle indeksleri

	Grup 1 (HbA1c <%7) (n=62)	Grup 2 (HbA1c ≥%7) (n=79)
Yaş	52 (30-60)	53 (30-60)
BMI	30.11 (21.88-52.73)	30.86 (21.21-55.25)

BMI: Vücut kitle indeksi**; HbA1c:** Hemoglobin A1c.
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.
İstatistiksel analiz Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi (her ikisi için p>0.05).

Grup 1'in AKŞ düzeyleri grup 2'ye göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.000). Grup 1'in HDL-C düzeyleri grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.021). Grup 1 ve grup 2 arasında trigliserid, total kolesterol, LDL-C düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Hemoglobin A1c tedavi hedefine göre gruplara ayrılan hastaların serum açlık kan şekeri düzeyleri ve lipid profilleri

	Grup 1 (HbA1c<%7) (n=62)	**Grup 2 (HbA1c ≥%7) (n=79)**
Açlık kan şekeri (mg/dL)	104 (79-154)*	144 (87-380)
Total kolesterol (mg/dL)	196 (139-319)	186 (104-401)
Trigliserid (mg/dL)	135 (55-292)	148 (62-391)
LDL-C (mg/dL)	131 (66-239)	113 (58-330)
HDL-C (mg/dL)	51 (22-96)*	45 (24-91)

HbA1c: Hemoglobin A1c**; HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol**; LDL-C:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.
İstatistiksel analiz Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.
*: p<0.05

Grup 1 ile grup 2 ile arasında TOS, TAS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Hemoglobin A1c tedavi hedefine göre gruplara ayrılan hastaların serum oksidatif stres parametreleri

	Grup 1 (HbA1c<%7) (n=62)	**Grup 2 (HbA1c ≥%7) (n=79)**
TOS (μmol H_2O_2 Eq/L)	6.17 (4.04-9.43)	6.01 (4.46-8.81)
TAS (mmol Trolox Eq/L)	0.57 ± 0.11	0.55 ± 0.14
OSİ	1.07 (0.55-2.32)	1.14 (0.62-2.47)

HbA1c: Hemoglobin A1c**; OSİ**:Oksidatif stres indeksi**; TAS:** Total antioksidan durum**; TOS:** Total oksidan durum.
TOS ve OSİ sonuçlar ortanca (minimum-maksimum), TAS sonuçları ortalama±standart sapma olarak verildi.
TOS ve OSİ sonuçlarının istatistiksel analizinde Mann-Whitney U testi ve TAS sonuçlarının istatistiksel analizinde ise Independent samples T Testi kullanıldı (tümü için p>0.05).

Grup 1 ile grup 2 arasında PON1 ve PON3 protein düzeyleri, arilesteraz ve laktonaz enzim aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8. Hemoglobin A1c tedavi hedefine göre gruplara ayrılan hastaların serum paraoksonaz enzim düzeyleri ve aktiviteleri

	Grup 1 (HbA1c<%7) (n=62)	**Grup 2 (HbA1c ≥%7) (n=79)**
PON1 (ng/ml)	1.02 (0.15-9.73)	0.90 (0.07-9.22)
PON3 (ng/ml)	2.86 (0.13-11.04)	3.48 (0.46-10.64)
Arilesteraz aktivitesi (U/L)	137.67 ± 26.80	136.78 ± 39.20
Laktonaz aktivitesi (U/L)	12.08 ± 3.59	11.02 ± 3.51

HbA1c: Hemoglobin A1c**; PON1:** Paraoksonaz-1**; PON3:** Paraoksonaz-3.
PON1 ve PON3 sonuçları ortanca (minimum-maksimum), arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri sonuçları ortalama±standart sapma olarak verildi.
PON1 ve PON3 sonuçlarının istatistiksel analizinde Mann-Whitney U testi, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri sonuçlarının istatistiksel analizinde ise Independent samples T Testi kullanıldı (tümü için p>0.05).

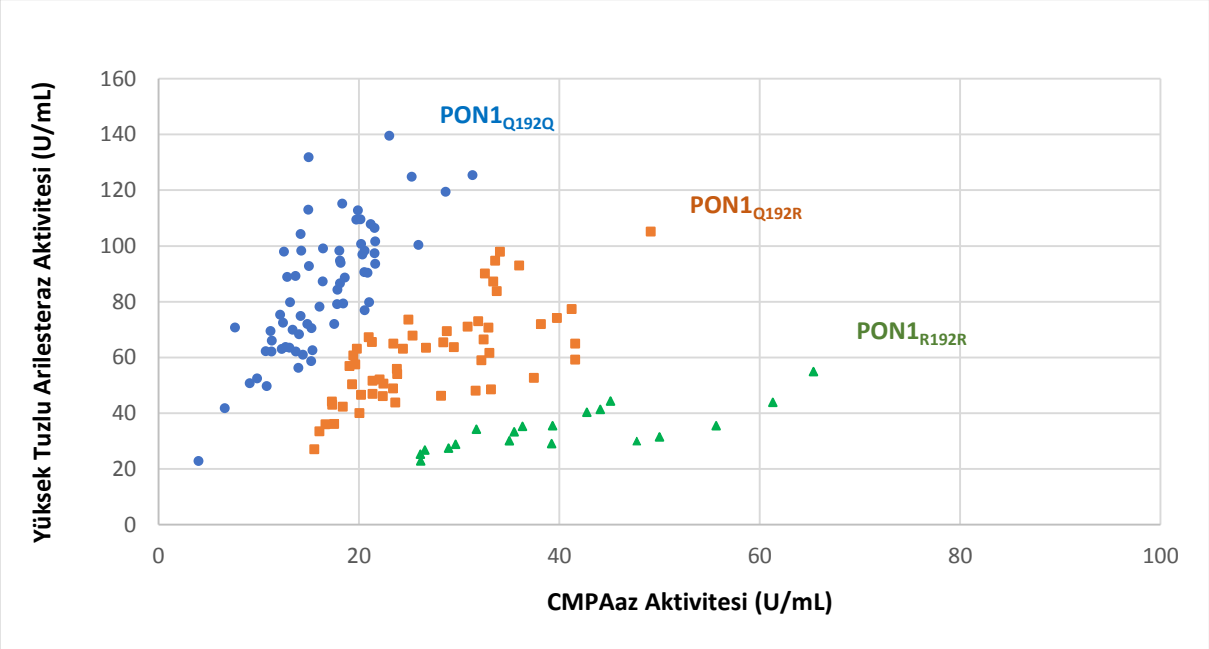
Grup 1'in PON3/HDL-C değerleri grup 2'ye göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.013). Grup 1 ile grup 2 arasında PON1/HDL-C, arilesteraz aktivitesi/HDL-C, laktonaz aktivitesi/HDL-C oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. Hemoglobin A1c tedavi hedefine göre gruplara ayrılan hastaların serum paraoksonaz enzim düzeyleri ve aktivitelerinin yüksek dansiteli lipoprotein kolesterole oranı

	Grup 1 (HbA1c<%7) (n=62)	**Grup 2 (HbA1c ≥%7) (n=79)**
PON1/HDL-C	0.0202 (0.0029-0.2029)	0.0209 (0.0015-0.1882)
PON3/HDL-C	0.0574 (0.0021-0.2984)*	0.0706 (0.0072-0.2217)
Arilesteraz/HDL-C	2.6347 (1.5303-4.9723)	3.0402 (1.0751-5.4537)
Laktonaz/HDL-C	0.2230 (0.0819-0.5470)	0.2304 (0.0617-0.4879)

HbA1c: Hemoglobin A1c**; HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol**; PON1:** Paraoksonaz-1**; PON3:** Paraoksonaz-3.
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.
İstatistiksel analiz Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.
*: p<0.05.

Çalışmaya katılan diyabet hastalarının yüksek tuzlu arilesteraz aktivitesi grafiğin Y eksenine, CMPAaz aktivitesi grafiğin X eksenine konularak elde edilen grafikteki ayrışma oluşturan üç gruptan, grafiğin sol üst köşesini temsil edilen aktivite değerleri $PON1_{Q192Q}$, orta gruptaki aktivite değerleri $PON1_{Q192R}$ ve sağ alt gruptaki aktivite değerleri $PON1_{R192R}$ olarak belirlendi ve sırasıyla grup 1, grup 2 ve grup 3 olmak üzere üç gruba ayrıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Paraoksonaz-1_{192} fenotipinin belirlenmesi

PON1: Paraoksonaz; **CMPAaz:** 4-(klorometil)fenil asetat hidrolizi

$PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında yaş, BMI değerleri bakımından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (her ikisi için $p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Paraoksonaz-1_{192} fenotipine göre gruplara ayrılan hastaların yaş ve vücut kitle indeksleri

	Grup 1 ($PON1_{Q192Q}$) (n=67)	**Grup 2 ($PON1_{Q192R}$) (n=55)**	**Grup 3 ($PON1_{R192R}$) (n=19)**
Yaş	52 (30-60)	52 (30-60)	55 (30-60)
BMI	29.78 (22.66-55.25)	29.30 (21.21-52.60)	32.56 (23.51-48.07)

BMI: Vücut kitle indeksi**; PON1:** Paraoksonaz-1.
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.
İstatistiksel analiz Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi (her ikisi için $p>0.05$).

$PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında AKŞ, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL-C ve HDL-C kolesterol düzeyleri bakımından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Paraoksonaz-1_{192} fenotipine göre gruplara ayrılan hastaların serum açlık kan şekeri düzeyleri ve lipid profilleri

	Grup 1 ($PON1_{Q192Q}$) (n=67)	**Grup 2 ($PON1_{Q192R}$) (n=55)**	**Grup 3 ($PON1_{R192R}$) (n=19)**
AKŞ (mg/dL)	123 (79-250)	125 (79-380)	116 (91-341)
HbA1c (%)	7.4 (5.3-13.1)	7.4 (5.4- 15.8)	6.8 (6.1- 12.7)
Total Kolesterol (mg/dL)	196 (110-401)	187 (104-323)	192 (117-260)
Trigliserid (mg/dL)	142 (62-377)	135 (55-391)	134 (83-292)
LDL-C (mg/dL)	130 (58-330)	113 (61-260)	127 (79-188)
HDL-C (mg/dL)	45 (24-96)	49 (22-91)	43 (27-81)

AKŞ: Açlık kan şekeri; **HbA1c:** Hemoglobin A1c; **HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; **LDL-C:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol**; PON1:** Paraoksonaz-1
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.
İstatistiksel analiz Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi (tümü için p>0.05).

$PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında TOS, TAS ve OSİ değerleri bakımından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. Paraoksonaz-1_{192} fenotipine göre gruplara ayrılan hastaların serum oksidatif stres parametreleri

	Grup 1 ($PON1_{Q192Q}$) (n=67)	**Grup 2 ($PON1_{Q192R}$) (n=55)**	**Grup 3 ($PON1_{R192R}$) (n=19)**
TOS (μmol H_2O_2 Eq/L)	6.22 (4.46-9.43)	6.01 (4.04-8.39)	5.91 (5.08-9.02)
TAS (mmol Trolox Eq/L)	0.57 (0.32-0.85)	0.57 (0.29-0.96)	0.56 (0.39-0.67)
OSİ	1.15 (0.72-2.47)	1.09 (0.55-2.43)	1.10 (0.81-2.32)

OSİ: Oksidatif stres indeksi; **PON1:** Paraoksonaz-1; **TAS:** Total antioksidan durum; **TOS:** Total oksidan durum.
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.
İstatistiksel analiz Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi (tümü için p>0.05).

$PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında $PON1_{R192R}$ fenotipine sahip hastaların laktonaz aktiviteleri $PON1_{Q192Q}$ fenotipine sahip hastalara (p=0.000) ve $PON1_{Q192R}$ fenotipine sahip hastalara (p=0.008) göre anlamlı olarak düşük iken $PON1_{Q192Q}$ fenotipine sahip hastalar ile $PON1_{Q192R}$ fenotipine sahip hastalar arasında laktonaz aktiviteleri

bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). $PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında PON1 ve PON3 düzeyleri ve arilesteraz aktiviteleri bakımından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için p>0.05) (Tablo 13).

Tablo 13. Paraoksonaz-1_{192} fenotipine göre gruplara ayrılan hastaların serum paraoksonaz enzim düzeyleri ve aktiviteleri

	Grup 1 ($PON1_{Q192Q}$) (n=67)	**Grup 2 ($PON1_{Q192R}$) (n=55)**	**Grup 3 ($PON1_{R192R}$) (n=19)**
PON1 (ng/ml)	0.71 (0.13-9.73)	1.56 (0.07-6.88)	0.93 (0.10-9.22)
PON3 (ng/ml)	3.68 (0.46-11.04)	2.83 (0.13-10.64)	4.24 (0.62-9.02)
Arilesteraz aktivitesi (U/L)	142.89 (39.78-228.73)	129.65 (67.06-216.29)	129.67 (87.68-186.26)
Laktonaz aktivitesi (U/L)	12.84 (4.69-20.24)*	11.14 (5.44-17.85)*	8.60(4.71-13.73)

PON1: Paraoksonaz-1; **PON3:** Paraoksonaz-3.
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.
İstatistiksel analiz Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi.
*: Grup 3 ($PON1_{R192R}$)ile karşılaştırıldığında p<0.05.

$PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında $PON1_{Q192R}$ ve $PON1_{R192R}$ fenotiplerine sahip hastaların laktonaz/HDL-C düzeyleri $PON1_{Q192Q}$ fenotipine sahip hastalara göre anlamlı olarak düşük (sırasıyla p=0.014 ve p=0.001) iken $PON1_{Q192R}$ ile $PON1_{R192R}$ fenotiplerine sahip hastaların laktonaz/HDL-C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). $PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında gruplar arasında PON1/HDL-C, PON3/HDL-C, arilesteraz/HDL-C oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü p>0.05) (Tablo 14).

Tablo 14. Paraoksonaz-1_{192} fenotipine göre gruplara ayrılan hastaların serum paraoksonaz enzim düzeyleri ve aktivitelerinin yüksek dansiteli lipoprotein kolesterole oranı

	Grup 1 ($PON1_{Q192Q}$) (n=67)	**Grup 2 ($PON1_{Q192R}$) (n=55)**	**Grup 3 ($PON1_{R192R}$) (n=19)**
PON1/HDL-C	0.0162 (0.0028-0.2029)	0.0256 (0.0015-0.1251)	0.0157 (0.0035-0.1882)
PON3/HDL-C	0.0719 (0.0072-0.2984)	0.0552 (0.0021-0.2217)	0.0760 (0.0144-0.2003)
Arilesteraz /HDL-C	3.0402 (1.0751-5.4537)	2.5565 (1.5363-4.9723)	2.5646(1.1965-4.8026)
Laktonaz /HDL-C	0.2586 (0.0617-0.5470)*	0.2100 (0.0857-0.4832)	0.1741 (0.0727-0.3863)

HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, **PON1:** Paraoksonaz-1; **PON3:** Paraoksonaz-3.
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.
İstatistiksel analiz Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi.
*: Grup 2 ($PON1_{Q192R}$) ve Grup 3 ($PON1_{R192R}$) ile karşılaştırıldığında p<0.05.

TARTIŞMA

Diabetes mellitus insülin salgılanmasında defekt, insülinin etkisine direnç veya her iki nedenden dolayı gelişen kan şekeri yüksekliği ile karakterize kronik metabolik bir bozukluktur ve prevalansı ve insidansı giderek artmaktadır (1,2). HbA1c, glukozun hemoglobinin amino gruplarına enzimatik olmayan bağlanmasıyla meydana gelir ve önceki 8-12 hafta boyunca entegre kan glukoz konsantrasyonu hakkında bilgi verir (3,4). 2021 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin yayınladığı kılavuzda belirgin hipoglisemi olmaksızın hamile olmayan diyabetik yetişkinler için tedavi hedefi HbA1c düzeyinin %7'den daha düşük olması olarak belirlenmiştir (5). Metabolik sendrom, santral obezite, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve aterojenik dislipidemiden oluşur ve metabolik sendrom, hem tip 2 diyabet hem de majör kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür (6). Oksidatif stresin, diyabet ve diyabetin komplikasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). PON1 ve PON3 esas olarak karaciğerde sentez edilen ve dolaşımda HDL'ye bağlı olarak taşınan antioksidan, anti-inflamatuar ve ateroskleroz gelişimini engelleyen enzimlerdir (13).

Bu çalışmada tip 2 DM'li hastalarda; serum PON1 ve PON3 düzeylerinin ve aktivitelerinin, HbA1c, serum açlık kan glukozu, lipid profili ve oksidatif stres ile ilişkisini araştırmayı ve ayrıca bu hastalarda PON1 ve PON3 düzeylerini ve aktivitelerini diyabet tedavisinde hedeflenen HbA1c ve $PON1_{192}$ fenotipleri bakımından incelemeyi amaçladık. Bu amaçlarla tip 2 DM'li hastaların serum numunelerinde PON1ve PON3 düzeyleri ve arilesteraz, CMPAaz ve laktonaz aktiviteleri, TOS ve TAS düzeyleri ölçüldü. TOS ve TAS düzeylerine göre OSİ hesaplandı. Ayrıca hastalardan bu testlerin çalışılması için kan alımı ile aynı gün içinde çalışılmış rutin tedavi ve takibinde kullanılan AKŞ, HbA1c, HDL-C, LDL-C, trigliserid, total kolesterol düzeyleri sonuçları kullanıldı.

Kandaki HbA1c analizi, bir kişinin önceki iki ila üç aydaki ortalama kan glukoz düzeyleri hakkında bilgi verir (4). Bu durumla uyumlu olarak çalışmamızda AKŞ düzeyleri ile HbA1c değeri arasında pozitif doğrusal ilişki vardı. Dislipidemi, DM'de kardiyovasküler hastalık için en önemli risk faktörlerinden biridir (64). Çalışmamızda diyabetik hastaların AKŞ düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif doğrusal ilişki vardı. Total kolesterol düzeyleri ile LDL-C, HDL-C ve trigliserid arasında pozitif doğrusal ilişki vardı. Diyabetik hastaların trigliserid düzeyleri ile LDL-C düzeyleri arasında pozitif, HDL-C düzeyleri arasında negatif doğrusal ilişki vardı. Diyabetik hastaların TOS değeri ile LDL-C ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif, TAS ve HDL-C düzeyleri arasında negatif doğrusal ilişki vardı. HDL, LDL' nin oksidatif modifikasyonunu engellemede önemli rol oynayarak antioksidan özellik gösterir (65). OSİ değeri ile HDL-C arasında negatif doğrusal ilişki vardı. Bu sonuçlarımız, HDL-C düzeyi azaldıkça oksidatif stresin arttığını doğrulamaktadır (65).

Paraoksonaz-1 ve PON3 enzimlerinin her ikisi de dolaşımda HDL yapısında bulunmakta (13) olup çalışmamızda PON3 protein düzeyleri ile PON1 protein düzeyleri arasında pozitif doğrusal ilişki vardı. PON1 ve PON3 enzimleri farklı substratlar için farklı affinitelere sahiptir (14,15). Arilesteraz aktivitesi esas olarak PON1 enzimine ait olmakla birlikte PON3 enziminin çok az miktarda arilesteraz aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. Hem PON1 hem de PON3 laktonaz aktivitesine sahiptir. (16,17). Çalışmamızda diyabetiklerde arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında pozitif doğrusal ilişki vardı, diğer yandan PON1 ve PON3 enzimleri ile arilesteraz veya laktonaz arasında ise doğrusal ilişki yoktu. Ayrıca çalışmamızda diyabetik hastaların laktonaz aktivitesi ile HDL-C düzeyleri ve TAS değeri arasında pozitif doğrusal ilişki bulduk. Literatürde paraoksonaz enzimlerinin aslında birer doğal laktonaz olduğu bildirilmiştir (17). Bu bulgumuz serum PON1 ve PON3 enzimlerinin esas aktivitesi olan laktonaz aktivitesinin HDL-C ve TAS ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diğer yandan PON1 protein düzeyleri ile TAS değeri arasında negatif doğrusal ilişki vardı. Diyabetik bireylerde PON1 düzeyi, savunma mekanizması olarak, dolaşımdaki antioksidanlardaki azalmaya bağlı olarak artıyor olabilir.

Diyabette PON1'in azaldığı bildirilmiştir (18-21). PON3'ün ise azalmış diyabet riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (22). İnsanlarda diyabette PON3 düzeyi ile ilişkili çalışma bulunmamakla birlikte streptozosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda PON3 düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (66). Literatürde HbA1c düzeyleri ile; serum laktonaz aktivitesi ve PON3 enzimlerinin protein düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya ise rastlamadık. Çalışmamızda PON1 ve PON3 protein düzeyleri veya aktiviteleri ile HbA1c düzeyleri arasında korelasyon yoktu.

Çalışmamızda hastalar Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin 2021 yılında yayınlanan kılavuzu (5) esas alınarak ve HbA1c düzeylerine göre kan şekeri regüle olan (HbA1c: <%7) ve regüle olmayan (HbA1c: ≥%7) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Glikozillenmiş hemoglobin kan glukozundaki gün içi değişikliklerden etkilenmeden geriye dönük olarak kan glukoz düzeyi hakkında fikir veren en önemli parametre (67) olup çalışmamızda da açlık kan şekeri değerleri HbA1c'nin %7'nin üzerinde olduğu grupta diğer gruba göre anlamlı olarak yüksekti. HDL-C düzeyleri HbA1c'nin %7'nin üzerinde olduğu grupta anlamlı olarak düşük bulundu. Aynı zamanda HbA1c'si yüksek olan grupta diğer gruba göre PON3 düzeyi bakımından anlamlı fark olmasa da PON3/HDL-C oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgumuz, tedavi hedefinin üzerindeki yüksekliklere sahip HbA1c'ye sahip bireylerde HDL'nin kolesterol içeriğine kıyasla PON3 düzeylerinin daha fazla olduğunu göstermekte olup PON3'ün diyabetik hastalarda bir savunma mekanizması ve/veya koruyucu olarak artabileceğini düşündürmektedir. HbA1c tedavi hedefine göre oluşturulan gruplar arasında trigliserid, total kolesterol, LDL-C, PON1, arilesteraz, laktonaz, TOS, TAS, OSİ parametreleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Paraoksonaz-1 geninde farklı SNP'ler rapor edilmekle birlikte, spesifik substratları hidrolize etmek için PON1'in katalitik etkinliğini etkileyen tek yaygın polimorfizm $PON1_{Q192R}$'dir (23-25). Çalışmamızda $PON1_{192}$ fenotipini belirlemede, PON1 durumu olarak adlandırılan, iki substratlı ve toksik olmayan substratları kullanan bir aktivite ölçümü modeli kullandık (23). Her iki $PON1_{192}$ alloformu, fenil asetatı eşit oranlarda hidrolize ederken (68), $PON1_{192}$ alloformları arasında, diğer substratların hidrolizinin katalitik verimliliği üzerinde farklılıklar vardır (23). Çalışmamızda da PON_{192} fenotiplendirilmesi sonucu oluşan üç grup arasında fenil asetatın substrat olarak kullanıldığı arilesteraz enzim aktivite düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Aynı $PON1_{192}$ fonksiyonel genotipine sahip bireyler arasında farklı PON1 aktiviteleri değişkenlik gösterebilmektedir (23). $PON1_{192}$ fenotipine göre ayrılan hastalarda laktonaz enzim aktivitesinin incelendiği bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Laktonaz enzim aktiviteleri $PON1_{Q192Q}$ ve $PON1_{Q192R}$ fenotiplerindeki hastalarda $PON1_{R192R}$ fenotipindeki hastalara göre daha yüksekti. $PON1_{192}$ fenotiplendirmesine göre hasta grupları arasında AKŞ, HbA1c, trigliserid, total kolesterol, LDL-C, HDL-C, PON1, PON3, arilesteraz, TOS, TAS, OSİ düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak çalışmamız, Tip 2 DM'li hastalarda arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri ile HDL-C arasında ve laktonaz aktivitesi ile TAS düzeyi arasında pozitif, PON1 düzeyi ile TAS düzeyi arasında negatif doğrusal ilişki bulunduğunu, diyabet tedavisinde hedeflenen HbA1c

düzeyine göre daha yüksek HbA1c düzeyine sahip hastalarda PON3/HDL düzeyinin daha yüksek olduğunu ve $PON1_{192}$ fenotipleri açısından, $PON1_{Q192Q}$ ve $PON1_{Q192R}$ fenotiplerindeki hastalarda laktonaz aktivitelerinin $PON1_{192R}$ fenotipindeki hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız öncelikle, Tip 2 DM hastalarında diyabet tanısında ve tedavi takibinde kullanılan HbA1c ve AKŞ düzeyleri ile PON1 ve PON3 enzimlerinin ve aktivitelerinin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermekte olup sonuçlarımız, Tip 2 DM'li hastalarda PON1 ve PON3 düzeyleri ve aktivitelerinin tek başına anlık veya uzun dönem kan şekeri düzeyleri ile ilişkilendirilemeyeceğini göstermektedir. Bunun yanında çalışmamızda HbA1c'si tedavi hedefinden yüksek olan hastalarda HDL düzeyleri düşük ve PON3/HDL-C oranının daha yüksek olması PON3 enziminin uzun dönem yüksek kan şekerine reaktif olarak salgılanabileceğini ve savunmada rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca $PON1_{Q192Q}$ ve $PON1_{Q192R}$ fenotipini içeren hastaların laktonaz aktivitesi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup bu veri daha önce bu konuda yapılan çalışmalardaki gibi PON1 aktivite düzeylerinin $PON1_{192}$ fenotipine göre bireyler arası farklılık gösterebileceğini desteklemektedir (23) ve gelecekteki çalışmalar ile de $PON1_{192}$ fenotipi ile laktonaz aktivitesi arasındaki ilişki daha detaylı olarak araştırılmalıdır.

SONUÇLAR

Bu çalışmanın amacı tip 2 DM'li hastalarda; serum PON1 ve PON3 düzeylerinin ve aktivitelerinin, hemoglobin A1c, AKŞ, lipid profili ve oksidatif stres ile ilişkisini araştırmak ve ayrıca bu hastalarda PON1 ve PON3 düzeylerini ve aktivitelerini diyabet tedavisinde hedeflenen HbA1c ve $PON1_{192}$ fenotipleri bakımından incelemektir. Bu amaçlarla tip 2 DM'li hastaların boy ve kilosu ölçülerek BMI değeri hesaplandı, sigara kullanımı sorgulandı, serum numunelerinde PON1ve PON3 düzeyleri ve arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri, TOS ve TAS düzeyleri ölçüldü. TOS ve TAS düzeylerine göre OSİ hesaplandı. Ayrıca hastalardan bu testlerin çalışılması için kan alımı ile aynı gün içinde çalışılmış rutin tedavi ve takibinde kullanılan HbA1c, serum AKŞ, total kolesterol, trigliserid, LDL-C, HDL-C düzeyleri sonuçları kullanıldı. Çalışmamızda diyabetik hastaların;

1. Serum AKŞ düzeyleri ile HbA1c ve serum trigliserid düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu; BMI, serum total kolesterol, LDL-C, HDL-C, TOS, TAS, OSİ, PON1 ve PON3 düzeyleri, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
2. HbA1c değeri ile BMI, serum total kolesterol, trigliserid, LDL-C, HDL-C, TOS, TAS, OSİ, PON1 ve PON3 düzeyleri, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
3. Serum total kolesterol düzeyleri ile trigliserid, LDL-C ve HDL-C düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu; BMI, TOS, TAS, OSİ, PON1 ve PON3 düzeyleri, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;

4. Serum trigliserid düzeyleri ile LDL-C düzeyleri ve TOS değeri arasında pozitif, HDL-C düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu; BMI, TAS, OSİ, PON1 ve PON3 düzeyleri, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
5. Serum LDL-C düzeyleri ile TOS değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu; BMI, TAS, OSİ, PON1 ve PON3 düzeyleri, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
6. Serum HDL-C düzeyleri ile arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında pozitif, TOS ve OSİ düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu; BMI, TAS, PON1 ve PON3 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
7. TOS düzeyi ile TAS düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu; BMI düzeyi, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
8. TAS değeri ile laktonaz aktivitesi arasında pozitif, PON1 düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu; BMI, PON3 düzeyi, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
9. OSİ düzeyi ile BMI düzeyi, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
10. PON1 düzeyleri ile PON3 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu; BMI, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
11. Arilesteraz ile laktonaz aktiviteleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu; BMI düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı;
12. HbA1c düzeyi %7'nin üzerinde olan grubun serum AKŞ düzeyinin HbA1c değeri %7'nin altında olan grubana göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu;
13. HbA1c değeri %7'nin üzerinde olan grubun serum HDL-C düzeyinin HbA1c değeri %7'nin altında olan grubana göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu;
14. HbA1c değeri %7'nin üzerinde olan grubun serum PON3/HDL-C oranının HbA1c değeri %7'nin altında olan grubana göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu;
15. HbA1c tedavi hedefine göre ayrılmış iki grupta yaş, BMI, serum total kolesterol, trigliserid, LDL-C, TOS, TAS, OSİ, PON1 ve PON3 düzeyleri, arilesteraz ve laktonaz, PON1/HDL-C, arilesteraz/HDL-C ve laktonaz/HDL-C aktiviteleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı;
16. $PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında $PON1_{R192R}$ fenotipine sahip hastaların laktonaz aktiviteleri $PON1_{Q192Q}$ ve $PON1_{Q192R}$ fenotipine sahip hastalara göre anlamlı olarak düşük iken $PON1_{Q192Q}$ fenotipine sahip hastalar ile

$PON1_{Q192R}$ fenotipine sahip hastalar arasında laktonaz aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı;

17. $PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında $PON1_{Q192R}$ ve $PON1_{R192R}$ fenotiplerine sahip hastaların laktonaz/HDL-C düzeyleri $PON1_{Q192Q}$ fenotipine sahip hastalara göre anlamlı olarak düşük iken, $PON1_{Q192R}$ ile $PON1_{R192R}$ fenotiplerine sahip hastaların laktonaz/HDL-C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı;
18. $PON1_{192}$ fenotiplerine göre ayrılan üç grup karşılaştırıldığında BMI, HbA1c, serum AKŞ, total kolesterol, trigliserid, LDL-C, HDL-C, TOS, TAS, OSİ, PON1 ve PON3 düzeyleri ve arilesteraz aktiviteleri, PON1/HDL-C, PON3/HDL-C ve arilesteraz/HDL-C oranları bakımından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda; serum paraoksonaz-1 ve paraoksonaz-3 düzeylerinin ve aktivitelerinin, hemoglobin A1c, serum açlık kan glukozu, lipid profili ve oksidatif stres ile ilişkisini araştırmak ve ayrıca bu hastalarda paraoksonaz-1 ve paraoksonaz-3 düzeylerini ve aktivitelerini diyabet tedavisinde hedeflenen hemoglobin A1c ve paraoksonaz-1_{192} fenotipleri bakımından incelemektir.

Çalışmaya tip 2 diabetes mellitus tanılı 141 gönüllü birey katıldı. Hastaların serum numunelerinde paraoksonaz-1 ve paraoksonaz-3 düzeyleri, substrat olarak fenil asetat, 4-(klorometil)fenil asetat ve dihidrokumarin kullanılarak paraoksonaz aktiviteleri ve ayrıca total oksidan durum ve total antioksidan durum düzeyleri ölçüldü. Total oksidan durum ve total antioksidan durum düzeylerine göre oksidatif stres indeksi hesaplandı. Ayrıca hastalardan bu testlerin çalışılması için kan alımı ile aynı gün içinde çalışılmış rutin tedavi ve takibinde kullanılan hemoglobin A1c, serum açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyleri sonuçları kullanıldı.

Sonuç olarak çalışmamız, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri ile yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol arasında ve laktonaz aktivitesi ile total antioksidan durum düzeyi arasında pozitif, paraoksonaz-1 düzeyi ile total antioksidan durum düzeyi arasında negatif doğrusal ilişki bulunduğunu gösterdi. Çalışmamız ayrıca hemoglobin A1c düzeyi $\geq$7% olan hastalarda paraoksonaz-3/yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyinin daha yüksek olduğunu ve ek olarak paraoksonaz-1_{192} fenotipleri açısından, paraoksonaz-1_{Q192Q} ve paraoksonaz-1_{Q192R} fenotiplerindeki hastalarda laktonaz aktivitelerinin paraoksonaz-1_{R192R} fenotipindeki hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, hemoglobin A1c, paraoksonaz-1, paraoksonaz-3, laktonaz.

THE RELATIONSHIP OF SERUM PARAOXONASE-1 AND PARAOXONASE-3 ENZYMES WITH HEMOGLOBIN A1C, FASTING BLOOD GLUCOSE, LIPID PROFILE AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

SUMMARY

This study aims to investigate the relationship between serum paraoxonase-1 and paraoxonase-3 levels and activities, hemoglobin A1c, serum fasting blood glucose, lipid profile, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. Also in these patients, we aim to examine paraoxonase-1 and paraoxonase-3 levels and activities according to hemoglobin A1c goal in diabetes treatment, and paraoxonase-1_{192} phenotypes.

141 volunteers diagnosed with type 2 diabetes mellitus participated in the study. Serum paraoxonase-1 and paraoxonase-3 levels, paraoxonase activities using phenyl acetate, 4-(chloromethyl)phenyl acetate, and dihydrocoumarin as substrates, as well as total oxidant status and total antioxidant status levels of patients, were measured. The oxidative stress index was calculated by using total oxidant status and total antioxidant status levels. In addition, the results of hemoglobin A1c, serum fasting blood sugar, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol levels were used from the routine examination which were measured on the same day with sample collection for this study.

In conclusion, our study showed that there was a positive linear relationship between arylesterase and lactonase activities and high-density lipoprotein cholesterol, between lactonase

activity and total antioxidant status, and a negative linear relationship between paraoxonase-1 level and total antioxidant status in patients with type 2 diabetes mellitus. Our study also showed that paraoxonase-3/high-density lipoprotein cholesterol ratio was higher in patients with hemoglobin A1c level ≥7% and in addition, in terms of paraoxonase-1_{192} phenotypes, lactonase activities were higher in patients with paraoxonase-1_{Q192Q} and paraoxonase-1_{Q192R} phenotypes than in patients with paraoxonase-1_{R192R} phenotypes.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, hemoglobin A1c, paraoxonase-1, paraoxonase-3, lactonase.

KAYNAKLAR

1. Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo RA., Cersosimo E. Classification of Diabetes Mellitus. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/?report=reader (Erişim tarihi:10.06.2022)

2. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Res Clin Pract 2020;162:108072.

3. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009 Apr;16(2):113-8.

4. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. Biomark Insights 2016;11:95-104.

5. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(1):S1-232.

6. Menuet R, Lavie CJ, Milani RV. Importance and management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. Am J Med Sci 2005;330(6):295-302.

7. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). Diabetes Metab Syndr 2019;13(2):1165-72.

8. Dong K, Ni H, Wu M, Tang Z, Halim M, Shi D. ROS-mediated glucose metabolic reprogram induces insulin resistance in type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun 2016;476(4):204-11.

9. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2019;11(3):45-63.

10. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. Free Radic Biol Med. 2011;50(5):567-75.

11. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res 2010;107(9):1058-70.

12. Altan N, Dincel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Turk Biyokim Derg 2006;1(31):51-6.

13. Précourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. Atherosclerosis 2011;214(1):20-36.

14. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004;369(1):78-88.

15. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. J Biol Chem 2000;275(43):33435-42.

16. Reichert CO, Levy D, Bydlowski SP. Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases. Antioxidants (Basel). 2020;10(1):11.

17. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. J Lipid Res 2005;46(6):1239-47.

18. Kota SK, Meher LK, Kota SK, Jammula S, Krishna SV, Modi KD. Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Indian J Endocrinol Metab 2013;17(3):402-12.

19. Farbstein D, Levy AP. The genetics of vascular complications in diabetes mellitus. Cardiol Clin 2010;28(3):477-96.

20. Shokri Y, Variji A, Nosrati M, Khonakdar-Tarsi A, Kianmehr A, Kashi Z, Bahar A, Bagheri A, Mahrooz A. Importance of paraoxonase 1 (PON1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation. Diabetes Res Clin Pract 2020;161:108067.

21. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(11):1812-8.

22. Molvin J, Pareek M, Jujic A, Melander O, Råstam L, Lindblad U, Daka B, Leósdóttir M, Nilsson PM, Olsen MH, Magnusson M. Using a Targeted Proteomics Chip to Explore Pathophysiological Pathways for Incident Diabetes- The Malmö Preventive Project. Sci Rep 2019 ;9(1):272.

23. Marsillach J, Richter RJ, Costa LG, Furlong CE. Paraoxonase-1 (PON1) Status Analysis Using Non-Organophosphate Substrates. Curr Protoc 2021;1(1):e25.

24. Li WF, Costa LG, Richter RJ, Hagen T, Shih DM, Tward A, Lusis AJ, Furlong CE. Catalytic efficiency determines the in-vivo efficacy of PON1 for detoxifying organophosphorus compounds. Pharmacogenetics 2000;10(9):767-79.

25. Humbert R, Adler DA, Disteche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. Nat Genet 1993;3(1):73-6.

26. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. Indian J Med Res. 2014;140(5):579-81.

27. Acharya AS, Roy RP, Dorai B. Aldimine to ketoamine isomerization (Amadori rearrangement) potential at the individual nonenzymic glycation sites of hemoglobin A: preferential inhibition of glycation by nucleophiles at sites of low isomerization potential. J Protein Chem. 1991;10(3):345–58.

28. Mahajan RD, Mishra B. Using glycated hemoglobin HbA1c for diagnosis of diabetes mellitus: an Indian perspective. Int J Biol Med Res 2011;2(2):508-12.

29. Goyal J, Das N, Kumar N, Raghav MS, Bhatia PS, Singh KP, et al. Comparative Evaluation of Fructosamine and HbA1c as a Marker of Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Hospital Based Study. Int J Health Sci Res 2019;9(9):269-74.

30. Kim JH, Kim DJ, Jang HC, Choi SH. Epidemiology of micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes in Korea. Diabetes Metab J 2011;35(6):571-577.

31. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. Prog Lipid Res 2008;47(5):307-18.

32. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J 2012;5(1):9-19.

33. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loridas S. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. Int J Environ Res Public Health 2013;10(9):3886-907.

34. Scandalios JG. Oxidative stress responses--what have genome-scale studies taught us? Genome Biol 2002;3(7):1019.

35. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. Oxid Med Cell Longev 2013;2013:956792.

36. Nita M, Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:3164734.

37. Venkataraman K, Wee HL, Leow MKS, Tai ES, Lee J, Lim SC, et al. Associations between complications and health-related quality of life in individuals with diabetes. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78(6):865-73.

38. Krishnamurti U, Steeffes MW, Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. Clin Chem 2001;47(7):1157-65.

39. Tugrul S, Koçyiğit A, Doğan R, Eren SB, Senturk E, Ozturan O, et al. Total antioxidant status and oxidative stress in recurrent aphthous stomatitis. Int J Dermatol 2016;55(3):e130-5.

40. Özgün E, Özgün GS, Eskiocak S, Yalçın Ö, Gökmen SS. Deneysel kolitte L-karnitinin serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine ve oksidatif duruma etkisi. Turk Biyokim Derg 2013;38(2):145-53.

41. Shamir R, Hartman C, Karry R, Pavlotzky E, Eliakim R, Lachter J. et al. M. Paraoxonases (PONs) 1, 2, and 3 are expressed in human and mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON1 and PON2. Free Radic Biol Med 2005;39(3):336-44.

42. Kockar F, Sinan S, Yildirim H, Arslan O. Differential effects of some antibiotics on paraoxonase enzyme activity on human hepatoma cells (HepG2) in vitro. J Enzyme Inhib Med Chem 2010;25(5):715-9.

43. Abudayyak M, Boran T, Tukel R, Oztas E, Özhan G. The Role of PON1 Variants in Disease Susceptibility in a Turkish Population. Glob Med Genet 2020;7(2):41-6.

44. Del Carmen Xotlanihua-Gervacio M, Herrera-Moreno JF, Medina-Díaz IM, Bernal-Hernández YY, Rothenberg SJ, Barrón-Vivanco BS, Rojas-García AE. Relationship between internal and external factors and the activity of PON1. Environ Sci Pollut Res Int 2019;26(24):24946-57.

45. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21(9):1451-7.

46. She ZG, Chen HZ, Yan Y, Li H, Liu DP. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. Antioxid Redox Signal 2012;16(6):597-632.

47. Tougou K, Nakamura A, Watanabe S, Okuyama Y, Morino A. Paraoxonase has a major role in the hydrolysis of prulifloxacin (NM441), a prodrug of a new antibacterial agent. Drug Metab Dispos 1998;26(4):355-9.

48. Zaragoza-García O, Guzmán-Guzmán IP, Moreno-Godínez ME, Navarro-Zarza JE, Antonio-Vejar V, Ramírez M, Parra-Rojas I. PON-1 haplotype (-108C>T, L55M, and Q192R) modulates the serum levels and activity PONase promoting an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol 2021;40(2):741-52.

49. Khalil A, Fulop T, Berrougui H. Role of Paraoxonase1 in the Regulation of High-Density Lipoprotein Functionality and in Cardiovascular Protection. Antioxid Redox Signal 2021;34(3):191-200.

50. Zhou M, Liu XH, Liu QQ, Chen M, Bai H, Jiang CY et al. Lactonase activity and status of paraoxonase 1 and oxidative stress in neonates of women with gestational diabetes mellitus. Pediatr Res 2021;89(5):1192-9.

51. Mackness B, Mackness M. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis. Adv Exp Med Biol 2010;660:143-51.

52. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/ Erişim tarihi:10.06.2022.

53. Gong M, Garige M, Varatharajalu R, Marmillot P, Gottipatti C, Leckey LC et al. Quercetin up-regulates paraoxonase 1 gene expression with concomitant protection against LDL oxidation. Biochem Biophys Res Commun 2009;379(4):1001-4.

54. Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. Biochem Med (Zagreb) 2011;21(2):122-30.

55. Androutsopoulos VP, Kanavouras K, Tsatsakis AM. Role of paraoxonase 1 (PON1) in organophosphate metabolism: implications in neurodegenerative diseases. Toxicol Appl Pharmacol 2011;256(3):418-24.

56. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. FEBS Lett 1998;423(1):57-60.

57. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay A. 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 2001;21(4):542-7.

58. Priyanka K, Singh S, Gill K. Paraoxonase 3: Structure and Its Role in Pathophysiology of Coronary Artery Disease. Biomolecules 2019;9(12):817.

59. Shih DM, Xia YR, Wang XP, Wang SS, Bourquard N, Fogelman AM, Lusis AJ, Reddy ST. Decreased obesity and atherosclerosis in human paraoxonase 3 transgenic mice. Circ Res 2007;100(8):1200-7.

60. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Determination of paraoxonase 1 status without the use of toxic organophosphate substrates. Circ Cardiovasc Genet 2008;1(2):147-52.

61. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005;38(12):1103-11.

62. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem 2004;37(4):277-85.

63. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. Swiss Med Wkly 2003;133(41-42):563-66.

64. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2009;5(3):150-9.

65. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. Front Pharmacol 2015;6:222.

66. Ozgun E, Ozgun GS, Gokmen SS, Eskıocak S, Sut N, Akıncı M et al. Effect of Lipoic Acid on Serum Paraoxonase-1 and Paraoxonase-3 Protein Levels and Activities in Diabetic Rats. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019;127(6):377-84.

67. Makris K, Spanou L. Is there a relationship between mean blood glucose and glycated hemoglobin? J Diabetes Sci Technol 2011;5(6):1572-83.

68. Furlong CE, Holland N, Richter RJ, Bradman A, Ho A, Eskenazi B. PON1 status of farmworker mothers and children as a predictor of organophosphate sensitivity. Pharmacogenet Genomics 2006;16(3):183-90.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/109	
	PROTOKOL ADI	Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Serum Paraoksonaz-1 ve Paraoksonaz-3 Enzimlerinin, Hemoglobin A1c, Açlık Kan Şkeri, Lipid Profili ve Oksidatif Stres ile İlişkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Eray ÖZGÜN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:07/27**	**Tarih:15.03.2021**	
	Fakültemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Eray ÖZGÜN'ün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Yağmur UÇAR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL