

Anjiyografi Hasta Plazmalarında, Paraoxonase 1, Arylesterase ve Total Thiol İncelemesi

Paraoxonase1, Arylesterase and Total Thiol Investigation in Angiography Patient Plasmas

¹Hayrullah YAZAR, ²Güler Kuşçu GÜNAY, ³Mustafa Baran İNCİ,
⁴Süleyman KALELİ, ⁵Mehmet Akif ÇAKAR

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Sakarya, Türkiye
²Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, Türkiye
³Sağlık Bakanlığı, İstanbul Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı, İstanbul, Türkiye
⁴Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye
⁵Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Hayrullah Yazar: <https://orcid.org/0000-0001-9447-6322>
Güler Kuşçu Günay: <https://orcid.org/0000-0002-5529-3061>
Mustafa Baran İnci: <https://orcid.org/0000-0003-1893-5368>
Süleyman Kaleli: <https://orcid.org/0000-0002-6043-2521>
Mehmet Akif Çakar: <https://orcid.org/0000-0003-3216-4205>

ÖZ

Amaç: Radyal koroner anjiyografi uygulanan erişkin hastalarda; Paraoxonase-1 (PON 1), Arylesteraz (ARE) ve Total tiyol (TTL) değerlerinin, kan plazmasında tespit edilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmanın katılımcı sayısı, birisi kontrol diğeri hasta grubu olmak üzere, iki grupta toplam 68 oldu. Kontrol grubu 34 sağlıklı bireyden oluşurken, hasta grubu ise 34 radyal koroner anjiyografi hastasından oluştu. Kan numuneleri lityum heparinli tüplere alındıktan sonra laboratuvara transfer edildi ve burada santrifüj işleminden sonra ayrılan plazmaları, çalışma gününe kadar kapaklı eppendorf tüplerde -80°C de saklandı. Test parametreleri tam otomatik analizörde spektrofotometrik metot ile incelendi. Çalışmada elde edilen veriler SPSS 23 paket programı ile istatistiksel olarak analiz edildi. Anlamlılık düzeyi, p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Hasta grubundaki ortalama TTL değerleri (360,29 µmol/L) kontrol grubuna göre (482,25 µmol/L) anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001). Benzer şekilde hastaların ortalama ARE değerleri (11,30 U/L) kontrol grubuna göre (14,28 U/L) anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001). Hasta grubu PON 1 (U/L) değerleri sırasıyla (medyan, Q1, Q3): 140,78; 100,06; 322,12 olarak bulundu. Kontrol grubu PON 1 (U/L) değerleri ise, sırasıyla: 153,65; 104,9Q8; 454,13 şeklinde bulundu. Bu değerler arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,30).

Sonuç: Anjiyografi hastaları plazma değerleri, lipofilik antioksidan özelliklerde azalma olduğunu gösterdi. PON 1 değerleri, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen bu görüşü destekledi. Öte yandan; hasta grubunda tespit edilen anlamlı TTL düşüklüğü, üzerinde daha geniş araştırmalar gerektiren bir sonuç olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Arylesteraz, paraoxonase 1, renal anjiyografi, total tiyol

ABSTRACT

Objective: In adult patients undergoing radial coronary angiography; It was aimed to determine the values of paraoxonase-1, Arylesterase and Total thiol in blood plasma.

Materials and Methods: The number of participants in the study was 68 in two groups, one for the control group and the other for the patient group. While the control group consisted of 34 healthy individuals, the patient group consisted of 34 radial coronary angiography patients. After blood samples were taken into lithium heparin tubes, they were transferred to the laboratory and the plasma separated after centrifugation was stored at -80 °C in capped eppendorf tubes until the working day. Test parameters were analyzed by spectrophotometry method on a fully automated analyzer. The data obtained in the study were statistically analyzed with the SPSS 23 package program. Significance level was accepted as p<0.05.

Results: The mean TTL values in the patient group (360.29 µmol/L) were found to be significantly lower than the control group (482.25 µmol/L) (p <0.001). Similarly, the mean ARE values of the patients (11.30 U/L) were found to be significantly lower than the control group (14.28 U/L) (p<0.001). Patient group PON 1 (U/L) values, respectively (median, Q1, Q3): 140.78; 100.06; 322.12 were found. Control group PON 1 (U/L) values: 153.65; 104.9Q8; 454.13 were found. There was no significant difference between these values (p=0.30).

Conclusion: Angiography patients showed a decrease in plasma values, lipophilic antioxidant properties. PON 1 values supported this view, although it was not statistically significant. On the other hand; Significant low TTL detected in the patient group was determined as a result that requires further studies.

Keywords: Arylesterase, paraoxonase 1, renal angiography, total thiol

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Hayrullah Yazar
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Sakarya,
Türkiye
Tel: 05323179702
E-mail: drhyazar@hotmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 29/03/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 13/01/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/03/2022

GİRİŞ

Paraoksonaz (Pon) enzimi ile ilgili en geniş kapsamlı araştırma hiç kuşkusuz Diepgen TL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır.¹ Çalışma ile oldukça farklı ülkelerden toplanan insan serum örneklerinde Pon aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmaya; Avrupa, Afrika ve Asya ülkeleri dahil edilmiştir.¹ İlave olarak belirtmeliyiz ki; paraoksonaz 1 (PON 1) araştırmaları, özellikle, Macaristan'da gerçekleştirilen "Paraoksonazlar Konferansı" ile artmıştır.² Konferansta Pon birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş, bunlar arasında; kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, romatizma, alzheimer yer almıştır.² Günümüzde ise PON 1 araştırmaları, oldukça geniş bir yelpazede artarak devam etmektedir.³⁻⁷

Arilesteraz (ARE) enzimi ile ilgili yapılan ilk çalışmalar içerisinde koyun plazmasında yapılan çalışma dikkat çekicidir.⁸ Yapılan araştırmada, "nişasta jel elektroforez" yoluyla farklı ırkların koyunlarında kan plazma esterazları incelenmiş olup, esterazın en az üç enzimden oluşan bir "poli-enzim sistemi" olduğu gösterilmiştir. Bu enzimler; arilesteraz, karboksilesteraz ve kolin esteraz olarak ifade edilmiştir.⁸ Günümüzde yapılan araştırmalarda ARE ve PON 1 aktivitesi, lipid profilleri ile birlikte incelenmektedir.⁹

İnsan plazma Total tiyol (TTL) havuzunda miktar olarak en fazla albümin ve diğer proteinler vardır. Plazma TTL havuzunun küçük bir kısmında sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller bulunmaktadır.¹⁰ Öte yandan; son yapılan araştırmalarda tiyollerin oksidatif stres ile ilişkileri tespit edilmiş olup, bu çalışmalar; çocuklardan hamile kadınlara kadar oldukça geniş bir yelpazede dikkat çekici sonuçlar ortaya koymuştur.¹¹⁻¹³

Yapılan pek çok çalışmada gösterildiği gibi, koroner arter hastalığına (KAH) yol açan en önemli etken aterosklerozdur. Öte yandan; lipid profili bozukluğunun ateroskleroz ile ilişkisi de bilinen bir gerçektir. Dolayısıyla KAH riskinin teşhisi konusunda yapılan çalışmaların büyük kısmı kan lipidlerin düzeyi ile ilişkilidir. Ateroskleroza karşı korunmada rol oynayan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili olan esteraz ise, PON 1 dir.¹⁴ PON 1 ve HDL kolesterol seviyesi ile KAH ilişkisi arasındaki son araştırmalar, PON 1 in daha iyi bir indikatör olduğunu göstermiştir.¹⁵ Bizim çalışmamızda, erişkinlerde, PON 1, ARE, TTL kan plazma değerleri; renal anjiyo yapılması gerekli görülen hastalar ile sağlıklı bireylerde karşılaştırılacaktır. Tespitlerimize göre çalışmamız literatürde ilk olma özelliğindedir; şöyle ki; PON 1, ARE ve TTL parametreleri, aynı anda anjiyo hastalarında ilk defa birlikte çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Etik Durum: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan izin alınan (Tarih:14.3.2018, karar no: 64) bu çalışma, SAÜ BAP (no: 12017-08-06-003) birimi tarafından desteklenmiştir. Çalışmamız Uluslararası bildirgelerde ön görülen kriterlere göre yapılmıştır.

Yaklaşık 7 ay süren bu çalışmada, dahil edilen gönüllülerden aydınlatılmış onamlar alındı. Çalışmada kontrol grubu, gönüllü sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Dahil edilme kriterleri: daha önceden dökümanite koroner arter hastalığı öyküsü olmaması, kronik böbrek ya da karaciğer yetersizliği olmaması, son 1 yıl içerisinde serebrovasküler olay geçirmemesi, ciddi periferik arter hastalığı bulunmaması olarak belirlendi. Ayrıca; kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon ile, klinik hipertroidi ve erektil disfonksiyon, dışlama kriteri olarak belirlendi. Çalışmada 34 kontrol ve 34 anjiyografi hasta plazması; TTL, PON 1, ARE, tam otomatik analizörde incelendi (Beckman Coulter marka AU 680, seri no: 2016024580, Koutou-ku, Tokyo, Made In Japan). Kanlar tüm hastalardan yeşil kapaklı (lityum heparinli 4,5 cc, yeşil kapaklı BD) tüplere alındı ve numuneler derhal soğuk zincire uyularak transfer edildi. Laboratuvara gelen numuneler hemen santrifüj işlemine tabi tutularak (soğutmaltı, 1500 g 10 dakika), kapaklı eppendorf tüplerde (isolab centrifuge tubes 2.0 ml) -80 de saklandı. Çalışmada, Rel Assay Diagnostics marka kit kullanıldı. Çalışma gününden 24 saat önce -80 deki numuneler -20 ye yerleştirildi, çalışmadan 1 saat önce -20 den çıkarılan numuneler mikro-santrifüj işlemine tabi tutuldu.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen tüm verilere SPSS 23 paket programı uygulandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde; One Sample Kolmogorov Smirnov testi, Spearman korelasyon analizi, Independent Samples T Testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Yapılan bu çalışmada; One Sample Kolmogorov Smirnov testine göre, ARE ve TTL değerleri normal dağılım gösterirken PON 1 değerleri normal dağılım göstermedi. Tanımlayıcı istatistikler sonucunda hasta (n=34) ve kontrol grubundaki (n=34) TTL değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla 360,29±75,50 μ mol/L ve 482,25±39,65 μ mol/L olarak hesaplandı. Gruplarda, TTL ve ARE değerleri anlamlı bir fark gösterdi (*: $p<0,05$) (Tablo1).

Hasta ve kontrol grubundaki PON 1 değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla 225,89 ± 163,09 U/L ve 271,39 ± 199,40 U/L olarak hesaplanırken, medyan değerleri sırasıyla

140,78 U/L ve 153,65 U/L olarak hesaplandı (Şekil 1).

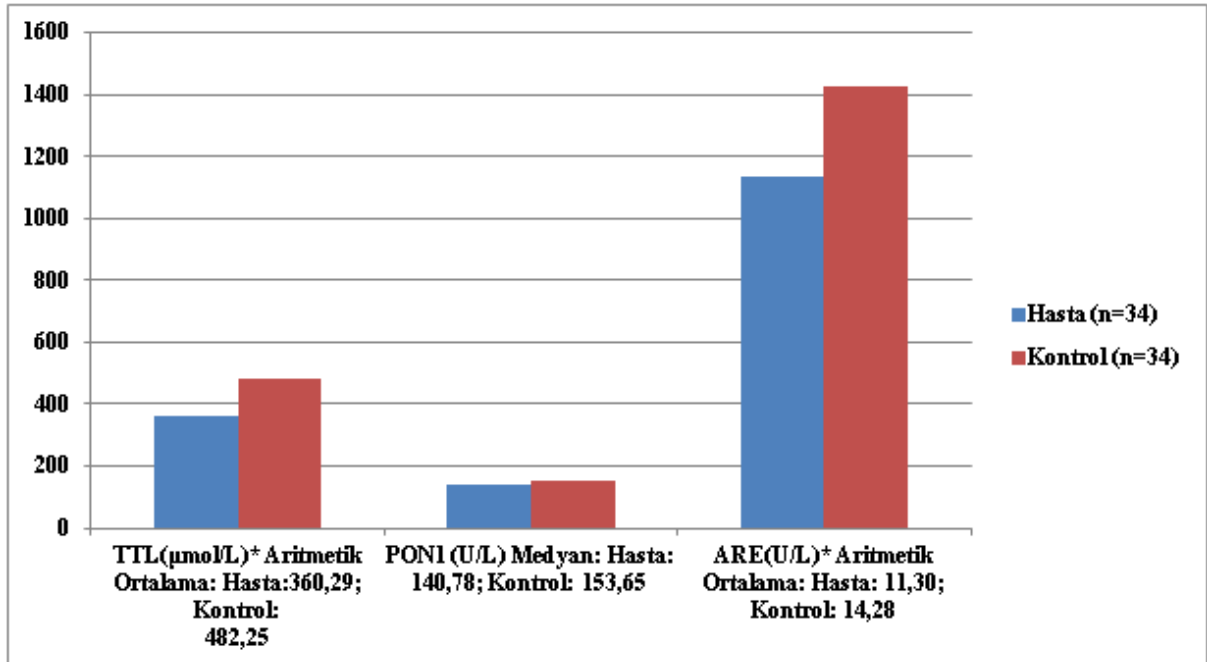
Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterildiği gibi; hasta ve kontrol grubundaki ARE değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla $11,30 \pm 2,88$ U/L ve $14,28 \pm 2,49$ U/L olarak hesaplandı. Spearman korelasyon analizinde TTL ile PON 1 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken PON 1 ile ARE değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($n=68$, $r=0,42$, $p<0,001$). Ayrıca, TTL ile ARE değerleri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($n=68$, $r=0,53$, $p<0,001$). Hasta ve kontrol grubunun ARE ile TTL değerlerine Independent Samples T Testi uygulandı. Yapılan Independent Samples T testinde, hasta grubundaki TTL değerleri (Ortalama \pm Standart

Sapma = $360,29 \pm 75,50$ $\mu\text{mol/L}$) kontrol grubuna göre (Ortalama \pm Standart Sapma = $482,25 \pm 39,65$ $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). ARE değerleri, istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Hasta grubu Ortalama \pm Standart Sapma = $11,30 \pm 2,88$ U/L iken, kontrol grubu Ortalama \pm Standart Sapma = $14,28 \pm 2,49$ U/L şeklinde oldu ($p<0,001$). Hasta ve kontrol gruplarının normal dağılım göstermeyen PON 1 değerleri Mann-Whitney U testine göre değerlendirildi. Hasta grubu PON 1 (U/L) değerleri sırasıyla (median, Q1, Q3): 140,78; 100,06; 322,12 olarak bulundu. Kontrol grubu PON 1 (U/L) değerleri ise, sırasıyla: 153,65; 104,98; 454,13 şeklinde bulundu. Hasta grubundaki PON 1 değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunsada, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,30$).

Tablo 1. TTL, ARE ve PON 1 değerlerinin karşılaştırması.

	Hasta (n=34)		Kontrol (n=34)	p
TTL ($\mu\text{mol/L}$)	360,29 \pm 75,50		482,25 \pm 39,65	<0,001*
PON 1 (U/L)	Medyan	140,78	153,65	0,30**
	Q1	100,06	104,98	
	Q3	322,12	454,13	
ARE (U/L)	11,30 \pm 2,88		14,28 \pm 2,49	<0,001*

*: Independent Samples T testi uygulanmıştır. **: Hasta ve kontrol grupları normal dağılım göstermeyen PON 1 için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.



Şekil 1. TTL, ARE ve PON 1 değerlerinin grafik üzerinde karşılaştırılması.

TARTIŞMA VE SONUÇ

PON 1'in, ilaçlar ve bitki ekstraktları ile fizyolojik rolünü ve modülasyonunu anlamak için yapılan en yeni çalışmalar gözden geçirilmiştir.¹⁶Yapılan incelemede; aterosklerozun Batı ülkelerinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olduğu vurgulanırken, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu engellemede HDL'nin önemli bir koruyucu rolü olduğu ifade edilmiştir. Yine aynı incelemede; HDL parçacıklarını oluşturan proteinlerden olan ARE ve PON 1'in, kardiyovasküler hastalıklardan muzdarip kişilerde önemli bir parametre olabileceği ve tedavi düzenlenmesine katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir.¹⁶ Bizim çalışmamızda anjiyo hastalarında tespit edilen ARE sonuçlarındaki ciddi düşüklük ($p<0,001$) bu yaklaşım ile uyumluluk göstermektedir. Öte yandan; çalışmamızda PON 1 düşüklüğü her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ifade edilen bilimsel tespitler ile örtüşmektedir.

Pon enziminin insan vücudunda antioksidan savunmanın evrensel faktörü olduğunu ifade edilmiştir.¹⁷ Pon'un gen ailesinin tandem olarak hizalandığı ve üç üyesinin tespit edildiği, bunların; PON 1, Pon2 ve Pon3 olduğu belirtilmiştir. Reaktif oksijen türlerindeki artan üretimin, ateroskleroz dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalığın gelişiminde rol oynadığı çalışmalarda bildirilmektedir.¹⁷⁻¹⁸ PON 1 ve Pon3 proteinlerinin; lipoproteinler, makrofajlar ve aterosklerotik lezyonlardaki bazı oksitlenmiş lipidleri hidrolize ederek, oksidatif strese karşı koruma sağlayabilecekleri ifade edilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki sağlıklı bireylerde yüksek çıkan PON 1 değerleri de bu bakış açısı ile benzerlikler göstermektedir.

Stabil koroner arter hastalığı tanısı konulan hastalarda yapılan bir başka çalışma ise, tıpkı bizim çalışmamız gibi, "anjiyo öncesinde göğüs ağrısı ve akut stres dönemi geçirilmiş olması" belirtecini kullanmıştır.¹⁸ Ayrıca çalışmada, diyabet olmayan hastaların seçilmesi, bizim çalışmamızda da kontrolsüz diyabeti olan hastaların dışlanması ile örtüşmektedir.¹⁸ Çalışmanın ortaya çıkardığı ARE ve PON 1 aktivitesi düşüklüğü, bizim çalışmamız ile benzer nitelikte olup ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir. İlaveten, çalışmamızda tespit ettiğimiz ARE düşüklüğü, bu ilişkiyi oldukça güçlü bir veri olarak desteklemektedir.

Koroner anjiyografi hastalarında doğal tiol/disülfid oranı ile koroner aterosklerozun şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır.¹⁹ Yapılan çalışmada, koroner anjiyografi hastalarında spektrofotometrik tiyol ölçümünün %73 hassasiyet ve %68 özgüllük gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁹ Öte yandan bizim çalışmamızda, anjiyografi hastalarında sadece tiyol ölçümü yapılmış, ilaveten ARE ve PON 1 değerlerine de bakılmıştır. Ancak çalışmamızda oksidatif stres belirteçlerinin daha geniş kapsamlı test parametreleri

ile birlikte incelenmemiş olması, hiç kuşkusuz sınırlılık oluşturmaktadır.

Sonuç olarak yapılan çalışmamızda; ARE plazma değerlerinin hasta grubunda anlamlı derecede düşük çıkması, anjiyo hastalarında lipofilik antioksidan özelliklerde azalma olduğunu göstermektedir. Nitekim, her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da PON 1 düşüklüğü, bu görüşümüzü desteklemektedir. Yine çalışmanın bir başka sonucu olan hasta grubu TTL düşüklüğü, özellikle tiol/disülfid dengesinin içinde bulunduğu, daha geniş kapsamlı araştırmalara konu olacak nitelikte görülmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışmanın etik onayı, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden alınmıştır (Tarih:14.3.2018, karar no: 64).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir - HY, GK.G.; Tasarım - HY, GK.G, MBİ, MAÇ; Denetleme -HY, SK.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - HY, GK.G, MBİ, MAÇ; Analiz ve/veya HY, MBİ, SK.; Literatür Taraması - HY, GK.G, SK.; Yazıyı Yazan - HY, GK.G, MBİ, SK.; Eleştirel İnceleme - HY, SK, MAÇ.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Finansal Destek: Bu makale Güler Kuşçu GÜNAY'ın yüksek lisans tezinden hazırlanmış olup, SAÜ BAP (no: 12017-08-06-003) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Diepgen TL, Geldmacher MM. Interethnic differences in the detoxification of organophosphates: the human serum paraoxonase polymorphism. Arch Toxicol Suppl. 1986;9:154-158. doi:10.1007/978-3-642-71248-7_18
2. Bharti M, Mike M, Michael A, Gyorgy P. The paraoxonases: Their role in disease development and xenobiotic metabolism, proteins and cell regulation. Volume 6, Chapter 15: Springer Press; 2008:241-242.
3. Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E. Chronic kidney disease and disproportionately increased cardiovascular damage: Does oxidative stress explain the burden? Oxid Med Cell Longev. 2017;23(3):9036450. doi:10.1155/2017/9036450
4. Bacchetti T, Ferretti G, Sahebkar A. The role of paraoxonase in cancer. Semin Cancer Biol. Semin Cancer Biol. 2019;56:72-86. doi:10.1016/j.semcancer.2017.11.013
5. Samouilidou E, Bountou E, Papandroulaki F, Papamanolis M, Papakostas D, Grapsa E. Serum endocan levels are associated with paraoxonase 1

- concentration in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2018;22(4):325-331. doi:10.1111/1744-9987.12654
6. Pavál D, Nemeş B, Rusu RL, Dronca E. Genotype-phenotype analysis of paraoxonase 1 in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(1):32-38. doi:10.9758/cpn.2018.16.1.32
 7. Yeo KK, Armstrong EJ, López JE, et.al. Aspirin and clopidogrel high on-treatment platelet reactivity and genetic predictors in peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018; 91(7):1308–1317. doi:10.1002/ccd.27453
 8. Glazko VI, Serov OL, Korochkin LI. Genetic control of the substrate specificity of sheep plasma arylesterase. Article in Russian. *Genetika.* 1975;11(2):79-86.
 9. Cervellati C, Bonaccorsi G, Trentini A, et.al. Paraoxonase, arylesterase and lactonase activities of paraoxonase-1 (PON1) in obese and severely obese women. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(1-2):18-24. doi:10.1080/00365513.2017.1405274
 10. Yazar H, Halis F, Nasir Y, Guzel D, Akdogan M, Gokce A. Effect of the oxidant-antioxidant system in seminal plasma on varicocele and idiopathic infertility in male humans. *Clin Lab.* 2017;63(5):935-940. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.161111
 11. Yuvaci HU, Akdemir N, Bostanci MS, et.al. Evaluation of the level of thiol-disulphide homeostasis in patients with mild and severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(4):394-399. doi:10.1016/j.preghy.2016.09.003
 12. Elmas B, Yildiz T, Yazar H, et.al. New oxidative stress markers useful in the diagnosis of acute appendicitis in children: thiol/disulfide homeostasis and the asymmetric dimethylarginine level. *Pediatr Emerg Care.* 2020;36(8):362-367. doi:10.1097/PEC.0000000000001339
 13. Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, Kösecik M, İşgüven ŞP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(5):361-369. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7740
 14. Connelly PW1, Draganov D, Maguire GF. Paraoxonase-1 does not reduce or modify oxidation of phospholipids by peroxy nitrite. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(2):164-74. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.10.010
 15. Singh K, Singh R, Chandra S, Tyagi S. Paraoxonase-1 is a better indicator than HDL of Atherosclerosis-A pilot study in North Indian population. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(3):275-278. doi:10.1016/j.dsx.2017.12.006
 16. Moya C, Mániz S. Paraoxonases: metabolic role and pharmacological projection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018;391(4):349-359. doi:10.1007/s00210-018-1473-9
 17. Borovkova EI, Antipova NV, Komeenko TV, Shakhparonov MI, Borovkov IM. Paraoxonase: The universal factor of antioxidant defense in human body. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2017;72(1):5-10. doi:10.15690/vramn764
 18. Ding J, Chen Q, Zhuang X, Feng Z, Xu L, Chen F. Low paraoxonase 1 arylesterase activity and high von Willebrand factor levels are associated with severe coronary atherosclerosis in patients with non-diabetic stable coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2014;20:2421-2429. doi:10.12659/msm.890911
 19. Kundi H, Erel Ö, Balun A, et.al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J.* 2015;49(2):95-100. doi:10.3109/14017431.2015.1013153