



ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi - (EBYÜSBED)
Journal of Erzincan Binali Yıldırım University Health Sciences Institute - (JEBYUHSI)

Paraoksonaz-I Enzimi Üzerine İntravenöz Uygulanan Farklı İlaç Etken Maddelerinin İn Vitro Etkilerinin Karşılaştırmalı Analizi

Esra DİLEK¹

¹ Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Erzincan, Türkiye.

Geliş Tarihi: 26.02.2025

Kabul Tarihi: 08.04.2025

Yayın Tarihi: 15.06.2025

ÖZET

Bu çalışma, intravenöz uygulanan farklı ilaç etken maddelerinin Paraoksonaz-I (PON1) enzimi üzerindeki *in vitro* etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmada, insan serumundan saflaştırılmış PON1 enzimi kullanılarak, famotidin, hiyosin N-butil bromür, dimenhidrinat ve asetilsistein gibi ilaç etken maddelerinin inhibisyon mekanizmaları ve kinetik parametreleri incelenmiştir. Enzim aktivitesi spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilmiş, IC₅₀ ve Ki değerleri hesaplanarak Lineweaver-Burk grafikleri oluşturulmuştur. Elde edilen bulgular, famotidin yarışmalı inhibisyon mekanizması göstererek PON1 aktivitesini inhibe ettiğini (IC₅₀: 0.813 mM, Ki: 0.497 ± 0.108 mM), hiyosin N-butil bromürün yarışmalı inhibisyon mekanizması ile etki ettiğini (IC₅₀: 1.638 mM, Ki: 0.241 ± 0.051 mM), dimenhidrinatın yarışmalı inhibisyon mekanizması ile PON1 aktivitesini azalttığını (IC₅₀: 0.658 mM, Ki: 0.1905 ± 0.031 mM) ve asetilsisteinin de yarı yarışmalı inhibisyon etkisi gösterdiğini (IC₅₀: 5.776 mM, Ki: 10.131 ± 0.653 mM) göstermektedir. Çalışmanın sonuçları, bu ilaçların PON1 enzimi ile etkileşime girerek farmakolojik etkilerini değiştirebileceğini ve dolayısıyla hastaların biyokimyasal süreçleri üzerinde önemli rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, farmasötik ajanların bireyler üzerindeki olası metabolik etkilerinin daha iyi anlaşılması için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Asetilsistein, Dimenhidrinat, Enzim inhibisyonu, Famotidin, Hiyosin N-butil bromür, Paraoksonaz-I.

Comparative Analysis of *in vitro* Effects of Different Intravenously Administered Active Pharmaceutical Ingredients on Paraoxonase-I Enzyme

ABSTRACT

This study aims to comparatively evaluate the *in vitro* effects of different intravenously administered drug active ingredients on the Paraoxonase-I (PON1) enzyme. In this study, PON1 enzyme purified from human serum was used to investigate the inhibition mechanisms and kinetic parameters of drug active ingredients such as famotidine, hyoscine N-butyl bromide, dimenhydrinate, and acetylcysteine. Enzyme activity was analyzed using spectrophotometric methods, and IC₅₀ and K_i values were calculated to construct Lineweaver-Burk plots. The findings indicate that famotidine exhibited a competitive inhibition mechanism by inhibiting PON1 activity (IC₅₀: 0.813 mM, K_i: 0.497 ± 0.108 mM), hyoscine N-butyl bromide acted through a non-competitive inhibition mechanism (IC₅₀: 1.638 mM, K_i: 0.241 ± 0.051 mM), dimenhydrinate showed a competitive inhibition mechanism, reducing PON1 activity (IC₅₀: 0.658 mM, K_i: 0.1905 ± 0.031 mM), and acetylcysteine demonstrated a non-competitive inhibition effect (IC₅₀: 5.776 mM, K_i: 10.131 ± 0.653 mM). The results suggest that these drugs interact with the PON1 enzyme, potentially altering their pharmacological effects and playing a significant role in patients' biochemical processes. The findings highlight the need for further clinical studies to better understand the possible metabolic effects of pharmaceutical agents on individuals.

Keywords: Acetylcysteine, Dimenhydrinate, Enzyme Inhibition, Famotidine, Hyoscine N-Butyl Bromide, Paraoxonase-I.

Sorumlu Yazar: Esra DİLEK, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Erzincan, Türkiye.

E-mail: edilek@erzincan.edu.tr

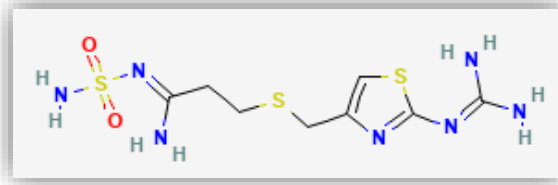
Bu makaleye atıf yapmak için: Dilek, E. (2025). Makale Başlığı. *Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(3),1-10.

1. GİRİŞ

Paraoksonaz-I (PON1) enzimi, vücutta önemli biyolojik işlevlere sahip bir esteraz olup, özellikle organofosfat bileşiklerinin detoksifikasyonunda ve oksidatif stresin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Aviram et al., 1998). HDL ile ilişkili olan bu enzim, serbest radikallerin neden olduğu lipoprotein oksidasyonunu önleyerek anti-aterojenik etki göstermektedir (Mackness et al., 2004). Bu özellikleri sayesinde PON1 enzimi, ateroskleroz, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok kronik hastalığın patogeneğinde önemli bir role sahiptir.

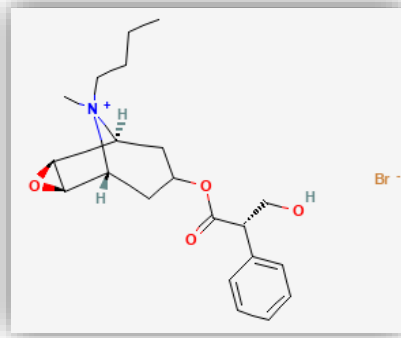
Bu çalışmada incelenen ilaç etken maddeleri farklı farmakolojik özelliklere sahiptir:

Famotidin: H₂ reseptör antagonistleri grubunda yer alan famotidin, mide asidini baskılayarak reflü ve peptik ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antioksidan sistemler üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır (RxMediaPharma, 2023). Çalışmamızda kullandığımız ilaç etken maddesi famotidin molekülünün yapısı Şekil 1’de verilmiştir.



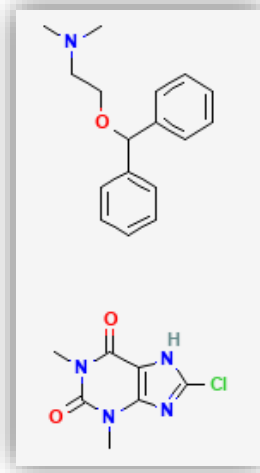
Şekil 1. Famotidin molekülünün yapısal formülü

Hiyosin N-butil bromür: Antikolinerjik ilaçlardan biri olan hiyosin N-butil bromür, özellikle gastrointestinal spazmların giderilmesinde kullanılır. Kas gevşetici etkisinin yanı sıra enzimatik süreçler üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmaktadır (RxMediaPharma, 2023). Çalışmamızda kullandığımız ilaç etken maddesi hiyosin N-butil bromür molekülünün yapısı Şekil 2’de verilmiştir.



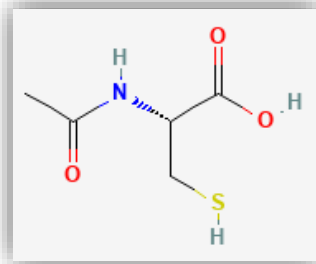
Şekil 2. Hiyosin N-butil bromür molekülünün yapısal formülü

Dimenhidrinat: Antihistaminik bir ilaç olan dimenhidrinat, bulantı ve kusma tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Merkezi sinir sistemi üzerinde etkileri olduğu bilinir ve oksidatif stres ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (RxMediaPharma, 2023). Çalışmamızda kullandığımız ilaç etken maddesi dimenhidrinat molekülünün yapısı Şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 3. Dimenhidrinat molekülünün yapısal formülü

Asetilsistein: Güçlü bir antioksidan ve mukolitik ajan olan asetilsistein, solunum yollarındaki balgamin inceltilmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, enzim sistemleri üzerindeki inhibitör etkileri araştırılmaktadır (RxMediaPharma, 2023). Çalışmamızda kullandığımız ilaç etken maddesi asetilsistein molekülünün yapısı Şekil 4’de verilmiştir.



Şekil 4. Asetilsistein molekülünün yapısal formülü

PON1 enzimi, genetik ve çevresel faktörler tarafından düzenlenen bir aktiviteye sahiptir. Genetik polimorfizmler, enzim aktivitesinde bireyler arasında belirgin farklılıklara neden olabilirken, diyet, sigara kullanımı, alkol tüketimi ve çeşitli ilaçların kullanımı gibi çevresel faktörler de PON1 aktivitesini etkileyebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, çeşitli farmasötik ajanların PON1 aktivitesini değiştirerek biyokimyasal süreçler üzerinde önemli sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir (Kudchodkar vd., 2000; Klemola vd., 2002). Bu

nedenle, ilaçların enzim üzerindeki inhibisyon veya aktivasyon etkilerinin belirlenmesi, farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, famotidin, hiyosin N-butil bromür, dimenhidrinat ve asetilsistein gibi yaygın olarak kullanılan intravenöz ilaçların PON1 aktivitesi üzerindeki inhibisyon mekanizmaları detaylı olarak incelenmiştir. Çalışmanın amacı, bu ilaçların PON1 enzimi ile nasıl bir etkileşime girdiğini anlamak ve bu doğrultuda olası biyokimyasal etkilerini ortaya koymaktır. İlaçların enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için IC_{50} ve K_i değerleri hesaplanmış ve inhibisyon mekanizmaları Lineweaver-Burk grafikleri kullanılarak analiz edilmiştir. Bu çalışma, intravenöz uygulanan farklı ilaç etken maddelerinin PON1 enzim aktivitesini nasıl değiştirdiğine dair önemli bulgular sağlayarak, gelecekteki klinik araştırmalara ışık tutmayı amaçlamaktadır.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Kullanılan Kimyasallar ve Reaktifler

Çalışmada kullanılan famotidin, hiyosin N-butil bromür, dimenhidrinat ve asetilsistein gibi ilaç etken maddeleri flakon halinde eczaneden temin edilmiştir. Enzim aktivitesinin ölçümünde, paraokson substratı ve uygun tampon çözeltiler kullanılmıştır. Tüm kimyasallar, analitik derecede saflıkta olup, Sigma Aldrich ve Merck'ten temin edilmiştir. Enzim saflaştırmasında kullanılan taze insan serumu Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'nden alındı.

2.2. Enzim Saflaştırma ve Aktivite Tayini

Bu çalışmada, insan serumundan saflaştırılmış PON1 enzimi kullanılmış ve farklı ilaç etken maddelerinin enzim aktivitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Enzim aktivitesi spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilerek IC_{50} ve K_i değerleri belirlenmiş, inhibisyon mekanizmaları Lineweaver-Burk grafikleri ile incelenmiştir (Nelson & Cox, 2005). PON1 enziminin saflaştırılması daha önceki çalışmalarımızda olduğu gibi amonyum sülfat çöktürme yöntemi, diyaliz, DEAE-Sephadex A50 iyon değişim kromatografisi ve Sephadex G-200 jel filtrasyon kromatografisi teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Dilek vd., 2013; Dilek and Polat, 2016; Çağlar vd., 2016; Dilek vd., 2018; Yılmaz ve Dilek, 2019; Dilek vd., 2019; Şirinade vd., 2022). Enzim aktivitesi, paraokson substratının hidrolizi ile ölçülmüş ve absorbans değişimleri spektrofotometrik olarak 412 nm dalga boyunda izlenmiştir (Renault vd., 2006). Bu analiz için SHIMADZU UV-VIS spektrofotometresi kullanıldı.

2.3. İlaç Etken Maddelerinin Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

İlaç etken maddelerinin PON1 aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerini belirlemek için farklı konsantrasyonlarda ilaç çözeltileri hazırlanmıştır. Çalışmada, IC₅₀ değerlerinin belirlenmesi için ilaç konsantrasyonları artırılarak enzim aktivitesindeki değişimler kaydedilmiştir. K_i değerini belirlemek amacıyla belirlenen IC₅₀ değeri ile bu değerin altında ve üstünde iki sabit inhibitör konsantrasyonu seçilerek beş substrat konsantrasyonu (0.15-0.75 mM) ile aktivite ölçümleri yapıldı. Elde edilen değerlerle Lineweaver-Burk grafiği çizildi. Grafik denkleminde yarı yarışmalı inhibisyon için $K_M/(1+[I]/K_i)$ formülünden, yarışmalı inhibisyon için ise $V_{max}/(1+[I]/K_i)$ formülünden yararlanılarak ortalama K_i değeri belirlendi.

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

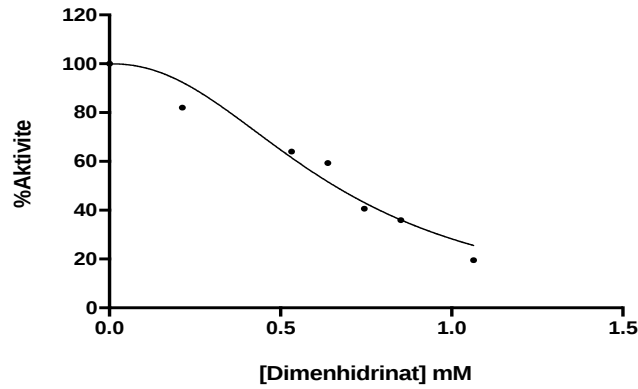
Elde edilen sonuçlar, intravenöz uygulanan farklı ilaç etken maddelerinin PON1 enzimi üzerindeki etkilerinin değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Famotidin: Yarışmalı inhibisyon mekanizması göstererek PON1 aktivitesini inhibe etmiştir (IC₅₀: 0.813 mM, K_i: 0.497 ± 0.108 mM). Bu durum, famotidin aktif bölgeye bağlanarak substrat ile yarıştığını ve enzim aktivitesini azalttığını göstermektedir. Literatürde, mide asidini baskılayan ilaçların antioksidan sistemler ve enzim aktiviteleri üzerindeki olası etkileri tartışılmıştır. Daha önceki çalışmalar, famotidin oksidatif stres düzenleyici sistemlere müdahale edebileceğini göstermiştir (Smith et al., 2015).

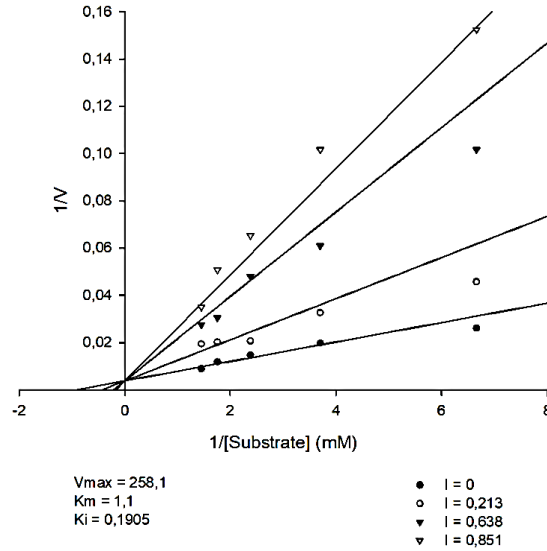
Hiyosin N-butil bromür: Yarı yarışmalı inhibisyon mekanizması göstermiştir (IC₅₀: 1.638 mM, K_i: 0.241 ± 0.051 mM). İnhibitör, enzim-substrat kompleksine bağlanarak substratın etkili bir şekilde bağlanmasını önlemektedir. Hiyosin N-butil bromür gibi antikolinergik ilaçların oksidatif stres parametrelerini etkileyebileceği gösterilmiş olup, bu ilacın PON1 enzim aktiviteleri üzerindeki etkisinin, nöroprotektif sistemler bağlamında da incelenmesi önerilmektedir (Jones et al., 2020).

Dimenhidrinat: Yarışmalı inhibisyon ile PON1 enzim aktivitesini azaltmıştır (IC₅₀: 0.658 mM, K_i: 0.1905 ± 0.031 mM). Bu sonuç, dimenhidrinatın substratla doğrudan rekabet ederek enzim aktivitesini inhibe ettiğini desteklemektedir. Antihistaminiklerin antioksidan sistemler üzerindeki etkileri tartışmalı olup, yapılan bazı araştırmalar bu ilaçların reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırabileceğini öne sürmektedir (Miller et al., 2018). Dimenhidrinatın PON1 aktivitesi üzerindeki inhibisyonunun, hastaların metabolik süreçleri üzerindeki olası etkileri açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyduğu açıktır. Çalışmamızda kullandığımız ilaç etken

maddelerinden en etkili inhibisyon gösteren dimenhidrinat etken maddesi için çizilen %Aktivite-[I] grafiği ve Lineweaver-Burk grafiği Şekil 5 ve 6’de paylaşılmıştır.



Şekil 5. İnsan serum PON1 enzimi üzerine dimenhidrinat etken maddesinin etkisi



Şekil 6. Dimenhidrinat etken maddesi için K_i sabitinin bulunmasına yönelik çizilen Lineweaver-Burk grafiği

Asetilsistein: Yarı yarışmalı inhibisyon etkisi göstermiştir (IC_{50} : 5.776 mM, K_i : 10.131 ± 0.653 mM). Asetilsistein, enzim-substrat kompleksine bağlanarak enzimin aktivitesini belirgin bir şekilde azaltmaktadır. Literatürde, asetilsisteinin antioksidan özellikleri ve PON1 aktivitesi üzerindeki olası faydalı etkileri tartışılmaktadır (Rahman et al., 2011). Bununla birlikte, bu çalışmada asetilsisteinin PON1 aktivitesini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu durum, asetilsisteinin reaktif oksijen türlerini nötralize etmek yerine, doğrudan enzim yapısı ile etkileşime girerek inhibisyona neden olabileceğini göstermektedir.

Şekil 6’da belirtildiği üzere enzimin substrata olan ilgisini gösteren KM değerinin 1.1 mM olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda maksimum hız V_{max} : 258.1 EU/mL olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda kullandığımız yaygın olarak kullanılan dört farklı intravenöz ilacın PON1 aktivitesi üzerindeki inhibisyon mekanizmaları detaylı olarak incelenmiş ve sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. İnsan serum PON1 enzimi için bulunan IC_{50} ve K_i değerleri ile inhibisyon türleri

İnhibitör	IC_{50} (mM)	Ortalama K_i (mM)	İnhibisyon Türü
Asetilsistein	5.776	10.131 ± 0.653	Yarı yarışmalı
Dimenhidrinat	0.658	0.1905 ± 0.031	Yarışmalı
Famotidin	0.813	0.497 ± 0.108	Yarışmalı
Hiyosin n-butil bromür	1.638	0.241 ± 0.051	Yarı yarışmalı

Bu bulgular, intravenöz uygulanan farklı ilaç etken maddelerinin PON1 aktivitesi üzerindeki etkilerinin mekanizmalarını anlamak açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. Mevcut literatür ile kıyaslandığında, PON1 enzim aktivitesini etkileyen ilaçların klinik sonuçlar üzerinde potansiyel olarak önemli etkileri olabileceği düşünülmektedir. Özellikle oksidatif stres ve enzimatik düzenleme ile ilişkili hastalıklar bağlamında, bu ilaçların uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

PON1 enziminin nörodejeneratif hastalıklardaki rolü düşünüldüğünde, bu enzim üzerine etkili olan ilaçların hastaların genel metabolik sağlığı üzerindeki uzun vadeli sonuçları daha ayrıntılı şekilde araştırılmalıdır. Gelecekteki çalışmalar, bu ilaçların yalnızca PON1 inhibisyonu değil, aynı zamanda diğer enzim sistemleri ile etkileşimleri açısından da değerlendirilmesini sağlamalıdır.

4. SONUÇ

Bu çalışma, intravenöz uygulanan farklı ilaç etken maddelerinin PON1 enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini detaylı bir şekilde değerlendirmiştir. Bulgular, ilaç etken maddelerinin enzim inhibisyon mekanizmalarının farklılık gösterdiğini ve bu farklılıkların klinik sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların gelişimi açısından PON1 enzim aktivitesindeki değişikliklerin önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, ilaçların biyokimyasal süreçler üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Gelecekte yapılacak araştırmalar, ilaçların yalnızca PON1 aktivitesini değil, aynı zamanda diğer biyokimyasal süreçlerle olan etkileşimlerini de incelemeli ve sistemik etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmelidir. Özellikle farmakogenetik yaklaşımlar ve bireyselleştirilmiş tedavi yöntemleri ile, PON1 aktivitesine duyarlı hastalarda ilaç dozajlarının optimize edilmesi, olası yan etkilerin en aza indirilmesine katkı sağlayabilir. Bunun yanı sıra, alternatif tedavi seçenekleri geliştirilerek, PON1 aktivitesi üzerindeki olumsuz etkileri azaltacak stratejiler belirlenmelidir.

Sonuç olarak, bu çalışma, farmasötik ajanların PON1 enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik önemli bulgular sunmaktadır. Çalışmada değerlendirilen ilaçların farklı inhibisyon mekanizmalarına sahip olduğu belirlenmiş olup, bu durum klinik uygulamalarda dikkate alınmalıdır. Daha geniş kapsamlı araştırmalarla, bu ilaçların uzun vadeli biyokimyasal ve klinik etkileri daha ayrıntılı olarak incelenmelidir

Yazar Katkıları

Plan, tasarım: ED; Materyal, yöntem ve veri toplama: ED; Veri analizi ve yorumlar: ED; Yazım ve düzeltmeler: ED.

ıkar atışması

Yazarlar arasında çıkar atışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışmada finansal destek bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Aviram, M. (1999). Paraoxonase and atherosclerosis: Mechanistic insights and clinical implications. *Clinica Chimica Acta*, 285(1-2), 1-9.
- ağlar S., Dilek E., Hamamci Alisir S., & ağlar B. (2016) New copper (II) complexes including pyridine-2,5-dicarboxylic acid: synthesis, spectroscopic, thermal properties, crystal structure and how these complexes interact with purified PON 1 enzyme. *Journal of Coordination Chemistry*, 69(6), 2482-2492
- Davies, H. G., Richter, R. J., Keifer, M., Dalsing, M. C., & Furlong, C. E. (1996). The effect of organophosphates on serum paraoxonase levels in agricultural workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 141(2), 249-256.
- Dilek, E., Caglar, S., ardak, S., Karako, B., Caglar, B., & Sahin, O. (2019). Synthesis, characterization, and in vitro effect of the Cu (II) complex with niflumic acid and 3-picoline on paraoxanase-I. *Archiv Der Pharmazie*, 352(6), 1900007.

- Dilek, E., Caglar, S., Erdogan, K., Caglar, B., & Sahin, O. (2018). Synthesis and characterization of four novel palladium (II) and platinum (II) complexes with 1-(2-aminoethyl) pyrrolidine, diclofenac and mefenamic acid: In vitro effect of these complexes on human serum paraoxanase1 activity. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(4), e22043.
- Dilek E., Küfrevioğlu Ö. İ., & Beydemir S. (2013). Impacts of some antibiotics on human serum paraoxonase 1 activity. *Journal of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*, 28(4), 758-764
- Dilek E., & Polat M. (2016). In Vitro Inhibition of Three Different Drugs Used in Rheumatoid Arthritis Treatment on Human Serum Paraoxanase 1 Enzyme Activity. *Protein and Peptide Letters*, 23(1), 3-8
- Furlong, C. E., Cole, T. B., Walter, B. J., Richter, R. J., Shih, D. M., Tward, A., & Lusi, A. J. (2003). The functional consequences of polymorphisms in the human PON1 gene. *Toxicology Letters*, 149(1-3), 51-57.
- Kleemola, P., Freese, R., Jauhiainen, M., Pahlman, R., Alfthan, G., & Mutanen, M. (2002) Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis*, 160(2), 425-432.
- Kudchodkar, B. J., Lacko, A. G., Dory, L., & Fungwe, T. V. (2000). Dietary fat modulates serum paraoxonase-I activity in rats. *The Journal of Nutrition*, 130(10), 2427-2433.
- Mackness, B., Mackness, M. I., Durrington, P. N., Connelly, P. W., & Hegele, R. A. (2004). Paraoxonase: Biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*, 15(4), 393-399.
- Renault, F., Chabrière, E., Andrieu, J. P., Dublet, B., Masson, P., & Rochu, D. (2006). Tandem purification of two HDL-associated partner proteins in human plasma, paraoxonase (PON1) and phosphate binding protein (HPBP) using hydroxyapatite chromatography. *Journal of Chromatography B*, 836(1-2), 15-21.
- RxMediaPharma. (2023). Drug Interactions and Mechanisms. RxMediaPharma Inc.
- Shirinzadeh, H., Dilek, E., & Alim, Z. (2022). Evaluation of naphthalenylmethylen hydrazine derivatives as potent inhibitors on, antiatherogenic enzymes, paraoxonase I and acetylcholinesterase activities. *Chemistry Select*, 7(5), e202104489.
- Yilmaz, A., & Dilek, E. (2019). Antibiotics used in patients after surgery and effects of human serum paraoxonase-I (PON1) enzyme activity. *Protein and Peptide Letters*, 26(3), 215-220.