

established in  
2016



# MAS JOURNAL of Applied Sciences

ISSN 2757-5675

DOI: <http://dx.doi.org/10.52520/masjaps.11>

Araştırma Makalesi

## Farklı Kan Tiplerine Sahip Sağlıklı Bireylerde Lipid Profili, Paraoksonaz 1 (PON1) ve Arilesteraz Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Hatice EREN BOZKUR<sup>1\*</sup>, Nurten AKSOY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Artuklu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mardin

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa

\*Sorumlu yazar: haticeeren@artuklu.edu.tr

Geliş Tarihi: 28.01.2021

Kabul Tarihi: 02.03.2021

### Özet

Bu çalışmada amacımız, ABO/Rh kan grupları ile paraoksonaz/Arilesteraz enzim aktiviteleri ile ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan lipid düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir. ABO ve Rh kan grubu sistemine göre sekiz farklı kan grubu alındı. Her grup 20 katılımcıdan oluşuyordu. Serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum toplam kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve VLDL kolesterol seviyeleri, bir biyokimyasal otoanalizörde kolorimetrik yöntemlerle ölçüldü. ABO kan grupları paraoksonaz enzim aktivitesi açısından karşılaştırıldığında, O kan grubunda A ve B kan gruplarına göre anlamlı derecede yüksek (p: 0.036), O kan grubunda arilesteraz enzim aktiviteleri bundan anlamlı derecede yüksekti AB kan grubunun (p: 0.021). Tüm kan grupları arasında LDL kolesterol ve Toplam kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. AB kan grubunda HDL kolesterol düzeyleri, A kan grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p: 0.020). Rh kan grupları lipid parametreleri ve Arilesteraz/Paraoksonaz enzim aktiviteleri açısından karşılaştırıldığında, Rh kan grubunun Rh + kan grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek Trigliserit ve VLDL kolesterol düzeylerine sahip olduğu bulundu (p<0.05). O kan grubunda, önemli ölçüde daha yüksek paraoksonaz enzim aktiviteleri ve önemli ölçüde daha düşük trigliserit seviyeleri, bu kan grubuna sahip kişilerin koroner arter hastalığı açısından daha düşük bir risk grubunda olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu sonuçların daha kapsamlı ayrıntılı çalışmalarla doğrulanması gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** ABO, Rh, LDL, HDL, VLDL, toplam kolestraol, trigliserid, paraoksonaz, arilesteraz

## Assessment of Lipid Profile, Paraoxonase 1 (PON1) and Arylesterase Activities in Healthy Individuals with Different Blood Types

### Abstract

Our aim in this study is to determine whether there is a relationship between ABO/Rh blood groups and paraoxonase/Arylesterase enzyme activities and lipid levels which play an important role in the development of atherosclerosis. Eight different blood groups were taken regarding to ABO and Rh blood group system. Each group consisted of 20 participants. Serum paraoxonase and arylesterase activities were measured spectrophotometrically. Serum total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL and VLDL cholesterol levels were measured by the colorimetric methods in a biochemical autoanalyzer. ABO blood groups when compared in terms of paraoxonase enzyme activity, in O blood group it was significantly higher than those of the A and B blood groups (p:0.036), In O blood group arylesterase enzyme activities were significantly higher than that of the AB blood group (p:0.021). There was not significant difference found in terms of LDL cholesterol and Total cholesterol levels among the all blood groups. In AB blood group HDLcholesterol levels were significantly lower than that of the blood group A (p:0,020). When Rh blood groups were compared in terms of lipid parameters and Arylesterase/Paraoxonase enzyme activities, Rh<sup>-</sup> blood group was found to have significantly higher levels of Triglyceride and VLDL cholesterol levels than Rh<sup>+</sup> blood group (p<0.05). In blood group O, significantly higher paraoxonase enzyme activities and significantly lower triglycerid levels suggest that people with this blood group could be in a lower risk group in terms of coronary artery disease. However, these results needs to be confirmed by further comprehensive detailed studies

**Keywords:** ABORh, LDL, HDL, VLDL, total cholesterol, triglyceride, paraoxonase, arylesterase

## GİRİŞ

Kan gruplarıyla bazı hastalıkların da ilişkili olduğu inkar edilemez. İstatistiksel olarak kan gruplarıyla ilişkili bulunan bazı hastalıklar; malignansiler, peptik ülser, infeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili olanlardır (Oriol ve ark., 1986). ABO kan grupları ile plazma kolesterol konsantrasyonu düzeyi arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarla incelenmiştir (Oliver ve ark., 1969). O kan grubu hafif düşük kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Garrison ve ark., 1976). Başka bir çalışmada A kan grubu ile artmış total kolesterol ve LDL seviyeleri ilişkilendirilmiştir (George ve ark., 1987). Lipitlerin yanı sıra ABO kan grup sistemi; Faktör VIII, Von Willebrand Faktör (vWF), endotelial moleküller ve platelet moleküllerini içeren faktörlerle beraber kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi de bazı çalışmalarda araştırılmıştır vWF ve Faktör VIII normalde plazmada non kovalent kompleksler şeklinde dolaşan glikoproteinlerdir ve her ikisi de hemostazda önemli rol oynar. vWF; Faktör VIII için bir taşıyıcıdır ve inaktivasyonunu önler. Faktör VIII; trombinin koagülasyon kaskadına katılmasıyla vWF tarafından salınır. Bu nedenle damar yaralanmasında Faktör VIII ve vWF tıkaçıcı trombus oluşumunda anahtar rol oynar. vWF ve Faktör VIII plazma düzeyleri O kan grubunda, O kan grubundan olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Aktif A ve B glikoziltransferaz enzimleri golgi endotelium hücreleri üzerinde bulunmuştur. Bu enzimler A ve B antijenleri üzerinde var olan vWF H oligosakkaridinin terminal karbonhidrat modifikasyonunu yapabilmektedir bunun yanı sıra enzimatik olarak inaktif olan "O" proteini bu vWF H antijenini etkilememektedir. Epitelial hücrelerde

A ve B terminal karbonhidrat moleküllerinin vWF'e aktarılması dolaşımdaki vWF düzeyi ve fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2012). İnsan serum paraoksonaz 1 (PON1) enzimi; karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (Sorenson ve ark., 1999). Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (Biasioli ve ark., 2003). PON1'in yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) ile etkileşim için gerekmektedir. PON1 enzimi Nterminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (Sorenson wt al., 1999). PON1'in, LDL-kolesterol (LDL-K)'ü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (Kelso ve ark., 1994). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL-K'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (Aviram ve ark., 1999). PON1 enzim aktivitesinin miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (Biasioli ve ark., 2003). Paraoksonaz insanda hem Paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip tek enzim olup büyük bir kısmı Apolipoprotein AI ve ApolipoproteinJ içeren HDL'ye bağlı bulunmaktadır. Düşük HDL kolesterol düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü olması ve HDL'nin KAH'a karşı koruyucu role sahip olması, HDL ile ilişkili PON'un

KAH'da etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. PON'un HDL ve LDL oksidasyonuna karşı koruyucu rolü olduğu bildirilmektedir. İn vitro şartlarda ortama saflaştırılmış serum PON veya HDL eklendiğinde  $Cu^{+2}$  ile indüklenmiş lipoprotein oksidasyonunu inhibe etmiştir. İnflamasyon KAH için önemli bir risk faktörüdür. LDL oksidasyonunun sonucu olarak arteriyel duvarda köpük hücresi yüklü yağlı bölgelerin gelişmesinin, ateroskleroz oluşumunun başlamasına yol açtığı bildirilmektedir (Bargota ve ark., 2003). Gelişmiş ülkelerde KAH en büyük sağlık sorunlarından biridir. Ateroskleroz gelişiminde dislipidemi ve aile öyküsü (genetik) en önemli risk faktörlerindedir. Ayrıca genetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilen Paraoksonaz/Arilestraz enzimlerinin de ailesel hiperkolesterolemi ile ilişkili olduğu ve lipoproteinler üzerindeki etkisi ile Ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu son dönemlerde yapılan çalışmalarda belirtilmiştir.

Dislipidemi ve KAH riski olan kişilerin önceden tespit edilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınması koruyucu tıp açısından çok önemlidir. Bu hastalıkların tedavi süreçleri düşünüldüğünde oldukça zahmetli ve masraflı bir süreçtir. Uzun süren tedavi süreçlerine rağmen bu hastalıklar kesin olarak tedavi edilmeyebilir. Ancak bu hastalıkların seyri ve tedavi sürecinde erken tanı oldukça büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada genetik yapının ürünü olan aynı zamanda tespit edilmesi kolay olan ABORh kan gruplarıyla, Ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu düşünülen Paraoksonaz/Arilestraz enzimleri ile serum lipit düzeyleri ilişkileri araştırılmıştır.

Paraoksonaz-1, karsinojenik serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında ve oksidatif dengeyi sürdürmek için temizleme mekanizmalarında rol oynayan bir lipolaktonazdır.

PON1, öncelikle karaciğer tarafından sentezlenir ve daha az miktarlarda böbrekte ve kolonda sentezlenir ve daha sonra HDL'ye bağlı kan akışınataşır. PON1, antioksidan bir molekül olarak lipid metabolizmasında ve inflamasyonun kontrolünde önemli bir rol oynar. PON1 enzim aktivitesi, inflamasyon değişikliklerinden ve oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinden etkilenir. PON1'in aktif oksitlenmiş fosfolipidlerin hidrolizi yoluyla oksidatif strese karşı koruduğu gösterilmiştir (Arenas ve ark., 2018).

İnsan paraoksonaz-1 (PON1), memeli karaciğerinde sentezlenen ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL'ler) ile birlikte kan dolaşımında salgılanan kalsiyuma bağımlı bir esterazdır (Mackness ve Mackness, 2015; Cervellati ve ark., 2018).

## **MATERYAL ve YÖNTEM**

### **Kan örnekleri**

Çalışmamızda ABO ve Rh kan grupları sistemi baz alınarak toplam 8 farklı kan grubu oluşturuldu. Her bir kan grubu 20 kişiden oluşturuldu. Toplam 160 tane bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı donörlerden kan alındı. Alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj cihazında santrifüj edilip serumları ayrıldı. Daha sonra ayrılan serumlar godelere alınıp çalışılmak üzere Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında -80 derece derin dondurucuda depolandı.

Yeterli sayıda numune elde edildiğinde serumlar çözülerek Abott C<sup>®</sup> 16000 biyokimya otoanalizöründe Abott ticari kitleri kullanılarak Kolesterol, Trigliserit, HDL-Kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ölçüldü. Paraoksonaz ve Arilesteraz enzim aktiviteleri Erel yöntemi kullanılarak Abott C<sup>®</sup> 4000 biyokimya otoanalizöründe çalışıldı.

#### Lipit düzeylerinin ölçümü

Serum lipit düzeyleri biyokimya kitleri kullanılarak Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c 16000, USA<sup>®</sup>) ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

#### Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümü

Örneklerin paraoksonaz düzeyi, Rel<sup>®</sup> Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. HDL-kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapıli antioksidan bir enzim olan paraoksonaz; paraokson (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate), substratını hidroliz ederek renkli pnitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nm de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (Eckerson ve ark., 1983).

#### Arilesteraz enzim aktivitesi ölçümü

Örneklerin arilesteraz düzeyi, Rel<sup>®</sup> Assay marka ticari kitler

kullanılarak ölçülmüştür. Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır(140) (Haagen ve ark., 1992). Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

#### Yapılan istatistiksel analizler

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 11.5 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki dağılımın normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's t testi ile karşılaştırılmış, gruplar arasındaki karşılaştırma One-Way ANOVA ile yapılmıştır.

#### BULGULAR ve TARTIŞMA

Araştırma grubunda ABO ve Rh kan grupları sistemi baz alınarak farklı kan grubuna sahip sağlıklı kişilerden oluşan toplam 8 grup oluşturuldu. Her bir kan grubu 20 kişiden ve 20'şer kişiden oluşturulan farklı kan gruplarının Arilesteraz/Paraoksonaz, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL, ve VLDL ile olan ilişkileri Çizelge.1.'de verilmiştir.

**Çizelge 1.** Kan gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması (n=20)

Parametreler	AB Rh (-)	0 Rh (-)	A Rh (-)	B Rh (-)	AB Rh (+)	0 Rh (+)	A Rh (+)	B Rh (+)
PON1(U/L)	223.1	235.4	224.35	198.13	234.24	252.71	209.88	215.45
ARE (U/L)	146.6	172.02	171.15	152.34	161.01	177.24	172.15	169.9
T.Kolesterol (mg/dL)	203	206.2	204.8	200.35	199.45	202.9	211.7	201.15
Trigliserit (mg/dL)	247.25 <sup>***</sup>	230.05 <sup>b***</sup>	219.35 <sup>c**</sup>	159.15	189.9	137.55	164.15	189.9
VLDL (mg/dL)	49.45 <sup>a**</sup>	46.01 <sup>b***</sup>	43.87 <sup>c**</sup>	31.83	37.98	27.51	32.83	37.98
HDL (mg/dL)	43.4	41.95	47.2	44.35	38.3	46.95	48.1	43.35
LDL (mg/dL)	110.6	118.2	113.7	124.2	123.2	128.4	130.8	119.8

(\*): p<0.05, (\*\*): p<0.01, (\*\*\*) : p<0.001

Çizelge 1'de kan gruplarına ait lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim

düzeylerinin karşılaştırılması sonucu, Trigliserit enzim düzeyleri; AB Rh<sup>-</sup> (247.25) ile AB Rh<sup>+</sup> (189.9) arasında

$p < 0.01$  oranında, A Rh<sup>-</sup> (219.35) ile A Rh<sup>+</sup> (164.15) kan grupları arasında  $p < 0.01$  oranında ve 0 Rh<sup>-</sup> (230.05) ile 0 Rh<sup>+</sup> (137.55) kan grubu arasında ise istatistiksel olarak  $p < 0.001$  oranında önemli fark olduğu belirlenmiştir. VLDL enzim düzeyleri; AB Rh<sup>-</sup> (49.45) ile AB Rh<sup>+</sup> (37.98) arasında  $p < 0.01$  oranında, A Rh<sup>-</sup> (43.87) ile A Rh<sup>+</sup> (32.83) kan grupları arasında  $p < 0.01$  oranında ve 0 Rh<sup>-</sup> (46.01) ile 0 Rh<sup>+</sup> (27.51) kan grubu

arasında ise istatistiksel olarak  $p < 0.001$  oranında önemli fark olduğu belirlenmiştir.

Farklı kan gruplarının Rh faktörleri dikkate alınmadan sadece ABO gruplandırması göz önüne alınarak Arilesteraz/Paraoksonaz, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL ve VLDL ile olan ilişkileri incelendi (Çizelge 2.).

**Çizelge 2.** A, B, O, AB kan gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması (n=40)

Parametreler	AB Grubu	0 Grubu	A Grubu	B Grubu
PON1(U/L)	228.67	244.06 <sup>a</sup>	217.11	206.79 <sup>b**</sup>
ARE (U/L)	153.79 <sup>c*</sup>	174.63 <sup>d**</sup>	171.65	161.17
T.Kolesterol (mg/dL)	201.45	204.55	208.25	200.75
Trigliserit (mg/dL)	218.58 <sup>e**</sup>	183.80 <sup>d*</sup>	191.75	174.53
VLDL (mg/dL)	43.71 <sup>e**</sup>	36.76 <sup>d*</sup>	38.35	34.90
HDL (mg/dL)	40.85 <sup>e**</sup>	44.45	47.65	43.85
LDL (mg/dL)	116.88	123.34	122.25	121.99

(\*):  $p < 0.05$ , (\*\*):  $p < 0.01$ , (\*\*\*):  $p < 0.001$

Kan gruplarında Rh faktörleri dikkate alınmadan sadece A, B ve 0 gruplandırması göz önüne alınarak enzim düzeylerinin karşılaştırılmasında, PON1 düzeyi; 0 (244.06 U/L) ile A (217.11 U/L) kan grubu arasında istatistiksel olarak  $p < 0.05$  oranında, B (206,79 U/L) ile 0 (244.06 U/L) kan grupları arasında  $p < 0.01$  oranında, ARE düzeyi; AB (153.79 U/L) ile A (171.65 U/L) kan grubu arasında  $p < 0.05$  oranında, 0 (174.63) ve AB (153.79) kan grupları arasında  $p < 0.01$  oranında, VLDL düzeyi; 0 (36.76) ile AB (43.71) kan grubu arasında  $p < 0.05$  oranında, AB (43.71) ile B (34.90) kan grupları arasında  $p < 0.01$  oranında, HDL düzeyi; AB (40.85) ile A (47.65) kan grubu arasında  $p < 0.01$  oranında, Trigliserit düzeyi; AB (218.58) ile B (174.53) kan grubu arasında  $p < 0.01$  oranında, 0

(183.80) ile AB (218.58) kan grubu arasında ise  $p < 0.01$  oranında istatistiksel olarak önemli fark olduğu belirlenmiştir (Çizelge 2).

Çalışmamızda ABO kan grupları Paraoksonaz enzim düzeyi açısından karşılaştırıldığında O kan grubu; A ve B kan gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kan grupları Arilesteraz enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise O kan grubu AB kan grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ABO kan grupları Trigliserit ve VLDL Kolesterol düzeyi açısından kıyaslandığında; O ve B kan grupları AB kan grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. O kan grubunun trigliserit düzeyinin anlamlı olarak düşük bulunması KAH açısından yine düşük riskli olabileceği fikrini desteklemektedir.

**Çizelge 3.** Rh Kan Gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması (n=80)

Parametreler	Rh (+)	Rh (-)	p Değeri
PON1(U/L)	228	220	0.414
ARE (U/L)	170.1	161	0.074
T.Kolesterol	204	204	0.989
Trigliserit	170 <sup>a***</sup>	214	<0.001
VLDL	34.1 <sup>a***</sup>	42.8	<0.001
HDL	44.2	44.2	0.974
LDL	126	117	0.183

\*\*\*: p&lt;0.001,

Rh kan gruplarında enzim düzeylerinin karşılaştırılmasında, Trigliserit düzeyi; Rh<sup>+</sup> (170) ile Rh<sup>-</sup> (214) kan grupları arasında p<0.001 oranında, VLDL kolesterol düzeyi; Rh<sup>+</sup> (34.1) ile Rh<sup>-</sup> (42.8) kan grupları arasında ise p<0.001 oranında istatistiksel olarak önemli fark olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3).

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Kan gruplarının bulunması, özellikle doku ve organ nakli gibi transplantasyon çalışmalarıyla, kan grubunun genetik temellerini araştıran pek çok konuda kan grubu sistemlerinin kullanılmaya başlanması gibi farklı alanlarda çok sayıda çalışmaya konu olmuştur (Şaylı, 1982). Hastalıkların genetik temelini anlamak için toplumdaki dağılımı ve sıklığı gibi genetik çeşitlilik ve farklılığı anlamak önemlidir. Genellikle genotip ve fenotip arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (Cichon ve ark., 2002). Medikal genetiğin araştırma konularından birisi de kan gruplarıdır. Bazı hastalık ya da kondisyonların kan gruplarıyla birliktelik gösterdiğini esasen belirtilmiştir (Payzin ve ark., 1975).

Kan grupları; tedavisi çok zor ve zahmetli olan veya mümkün olmayan bazı hastalıklar için çok önemlidir. KAH bu hastalıklardan biridir; en önemli risk faktörleri arasında genetik yatkınlık ve hiperlipidemi bulunmaktadır.

Paraoksonaz/Arilesteraz enzimleri de daha önce yapılan çalışmalarda KAH ile ilişkilendirilmiştir (Azarsız ve ark., 2000; Gur ve ark., 2006; Paragh ve ark., 1999).

KAH riski olan kişilerin önceden tespit edilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınması koruyucu tıp açısından çok önemlidir. Bu nedenle genetik yapı ürünü olan ve tespit edilmesi kolay olan kan gruplarının kullanılması oldukça önemlidir.

KAH riski ve kan grubu ilişkisi incelendiğinde O kan grubu olmayan bireylerde MI riskinin artmış olduğu bazı epidemiyolojik çalışmalarda öne sürülmüştür. ABO kan grubu fenotiplerinden hangisinin daha fazla riske sahip olduğu da tartışılmıştır (Zhang ve ark., 2012).

He ve ark. (2012), koroner arter hastalığı insidansını bildirdikleri iki geniş prospektif çalışma yapmışlardır. Hemşire Sağlığı Çalışması (30-55 yaş arası 62.073 kadından oluşmakta) ve Sağlık Uzmanları Takibi Çalışması (40-75 yaş arası 27.428 erkekten oluşmakta) 2006 yılına kadar katılımcılar takip edilmiş ve her iki kohort araştırmasında 2.055 KAH vakası kayıt edilmiştir. Çalışmaya katılanlardan O kan grubu olanlar, O kan grubu olmayanlardan KAH açısından daha az riskli olduğu yaşa bağlı risk oranı 1.09 (p:0.005) olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan 6 kohort çalışmasında toplam 114.648 kişiden oluşmaktaydı ve 5.741 kişi KAH olarak kayıt edildi, O kan grubu olanlar,

O kan grubu olmayanlardan KAH açısından daha az riskli olduğu görülmüştür (p:0.001). Kohort araştırmasındaki katılımcılar arasında O kan grubu, KAH riski açısından; B ve AB kan gruplarına göre anlamlı olarak daha az riskli bulunmuş, KAH açısından en yüksek risk A kan grubunda bulunmuştur (He ve ark. (2012).

Kan grupları ve koroner arter hastalığı ilişkisi araştırılan başka bir çalışmada KAH riski O kan grubunda, O kan grubundan olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu ilişkinin; kan gruplarının vWF üzerindeki etkisine bağlı olabileceği öne sürülmüş ve şu şekilde açıklanmıştır.

vWF ve Faktör VIII normalde plazmada non kovalent kompleksler şeklinde dolaşan glikoproteinlerdir ve her ikisi de hemostazda önemli rol oynar. vWF; Faktör VIII için bir taşıyıcıdır ve inaktivasyonunu önler. Faktör VIII; trombinin koagülasyon kaskadına katılmasıyla vWF tarafından salınır. Bu nedenle damar yaralanmasında Faktör VIII ve vWF tıkaçıcı trombüs oluşumunda anahtar rol oynar. vWF ve Faktör VIII plazma düzeyleri O kan grubunda, O kan grubundan olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Aktif A ve B glikoziltransferaz enzimleri endotel hücrelerdeki golgi cisimciğinde bulunmaktadır. Bu enzimler A ve B antijenleri üzerinde var olan vWF H oligosakkaridinin terminal karbonhidrat modifikasyonunu yapabilmektedir. Bunun yanı sıra enzimatik olarak inaktif olan ‘‘O’’ proteini bu vWF H antijenini etkilememektedir. Epiteyal hücrelerde A ve B terminal karbonhidrat moleküllerinin vWF ye aktarılması dolaşımdaki vWF düzeyi ve fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2012).

Waqas ve ark. yaptığı bir başka çalışmada bu fikri desteklemektedir.

Toplam 198 vWF hastasından oluşan 25 yılı kapsayan hastane veritabanından alınan retrospektif bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada vWF hastaları arteriyel ve venöz tromboz riski açısından değerlendirilmiştir. 198 hastanın ortalama yaşı ( $44.2 \pm 17.5$ , 72%’si kadın) vWH tip 1; 170 kişi, vWH tip 2; 21 kişi ve vWH tip 3; 7 kişiden oluşmaktaydı. vWF hastaları arteriyel tromboz riski ( $p < 0.0001$ ) ve KAH riski ( $p:0.002$ ) açısından bağımsız koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur. Venöz tromboz riski açısından sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p:0.42$ ) (Qureshi ve ark., 2012).

Paraoksonazın daha önce yapılan bir çok çalışmada KAH riski ile ilişkili olabileceği ve Paraoksonazın artmış aktivitesinin KAH açısından koruyucu role sahip olduğu gösterilmiştir (Bargota ve ark., 2003).

Locsey ve ark. paraoksonaz laktonaz aktivitesinin homosisteinilasyonu önlediğini ve bunun da ateroskleroza karşı potansiyel bir koruyucu faktör olabileceğini yaptıkları çalışmada araştırmışlardır. Bu çalışma; 114 hemodiyaliz, 80 transplant hastası ve 64 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Çalışmaya katılanların bazal metabolik indeksi, serum üre, ürik asit, kreatinin, cystatin C, homosistein, glukoz, lipitler, total protein ve albümin düzeyleri ölçülmüştür. Dislipidemik hastalar hiperkolesterolemi ve yüksek LDL düzeylerine sahipti, artmış renal fonksiyonla beraber homosistein ve cystatin C düzeyleri düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). PON1 aktivitesi ve homosistein ile cystatin C arasında anlamlı derecede negatif korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Bu çalışmanın sonucuna göre de azalmış paraoksonaz laktonaz aktivitesi ile artmış CRP ve ADMA düzeyleri obez böbrek hastalarında hızlanmış ateroskleroza



yansıtmada katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Paraoksonaz ve laktonaz aktivitesinin kronik böbrek hastalığı olanlarda ateroskleroz riski için yeni belirleyici olarak önerilebileceğini belirtmiştir (Locsey ve ark., 2013).

Negrusz-Kawecka ve ark. yaptığı bir çalışmada prelinik kronik böbrek hastalığı tanısında kullanılan Cystatin C'nin koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırdıkları çalışmaya ortalama yaşı  $62.7 \pm 9.5$  olan 63 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastalar iki gruba ayrılmış ve 1. Gruptakiler ilk kez akut koroner sendrom öyküsü olan ve anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konmuş kişilerden oluşturulmuştur (n=45). 2. Gruptakiler ise klinik olarak koroner arter hastalığı tanısı olan ancak anjiyografik olarak negatif belirtiyeye sahip kişilerden oluşturulmuştur (n=18). Cystatin C düzeyleri her iki grupta anjiyografiden önce ölçülmüş, 1. Gruptakilerin Cystatin C düzeyi taburcu olduktan 6 ay sonra da ölçülmüştür. Yüksek Cystatin C düzeyi akut koroner sendrom için risk faktörü olarak bulunmuştur (p:0.02) (Negrusz-Kawecka ve ark., 2014).

Wang ve ark. diabetes mellitusu olan hastalarda Pararoksonaz ve LDL nin nefropatiyle olan ilişkisinin incelendiği bir çalışma yapmışlardır. Toplam 91 tip 2 diabet hastasının olduğu çalışmada Paraoksonaz ve vWF düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (p<0.01) (Wang ve ark., 2002).

Yaptığımız çalışmada O kan grubu Paraoksonaz enzim düzeyi açısından A ve B kan gruplarına göre, Arilesteraz enzim düzeyi açısından da O kan grubu AB kan grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Paraoksonaz enziminin yapılan bir çok literatür çalışmasına göre KAH riski açısından koruyucu olduğu belirtilmiştir. Daha önce yapılan ve yukarıda bahsi

geçen çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da O kan grubunda Pararoksonaz enzim düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması diğer kan gruplarına göre KAH açısından dahaz az riskli olduğu fikrini desteklemektedir. KAH ve kan grupları arasındaki bağlantı daha önce bahsettiğimiz bazı çalışmalarda Kan gruplarıyla vWF arasındaki ilişkiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada Paraoksonaz enzim düzeyinin vWF ile negatif korelasyon göstermesi de O kan grubunun vWF düzeyini azaltarak KAH riskini azalttığı fikrini desteklemektedir.

Kanbay ve ark. (2014), yaptıkları bir çalışmada koroner arter bypass yapılan farklı kan grubuna sahip hastalarda lipit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış, Rh (+) kan grubuna sahip kişilerde ortalama HDL kolesterol düzeyleri Rh (-) kan grubuna sahip kişilere göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Ancak sonraki yapılan çalışmada farklı ABO/Rh kan gruplarında HDL ile ilişkili sonuçlar tutarlı bulunmamıştır. Budapeşte'de Koroner arter bypass geçirmiş hastalar üzerinde yapılmış bir başka çalışmada ABO ve Rh kan grupları total kolesterol düzeyleri kıyaslandığında Rh(-) kan grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tarján ve ark., 1995).

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Koroner ateroskleroz, iskemik kalp hastalığına yol açabilir ve arteryal lezyonlara trombüs eklendiğinde iskemik kalp hastalığının en ağır formu olan miyokard infarktüsü gelişir ki bu durum tek başına Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki ölümlerin %20-25'inden



sorumludur. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir (Hennekens, 1998).

## SONUÇ ve ÖNERİLER

ABO kan gruplarının dokuya özgü fonksiyonları ve bilinen birçok glikoziltransferaz enziminin aterotrombozdaki rolleri, hücre veya doku düzeyinde bu moleküllerin etkilerinin yeniden düzenlenebilmesi açısından çok önemlidir. O dışındaki kan gruplarının enzim aktivitelerinin düşürülmesi KAH riskini azaltabilir bu nedenle bu enzim veya moleküllerle ilgili biyokimyasal mekanizmaların açığa kavuşturulması tromboz ve ateroskleroz riskinin azaltılmasına yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Bulgularımız ışığında; paroksonazın O kan grubunda daha yüksek olması, trigliserid ve VLDL'nin yüksek olması bu kan grubunun diğerlerine göre KAH açısından daha korumalı olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde daha önce rapor edilmiş olan O kan grubundan olanlarda vWF düşüklüğünden dolayı KAH riskinin düşük olduğu sonucu da bizim çalışmamızla teyit edilmektedir. Fakat biz bu çalışmamızda vWF veya Faktör VIII bakmadığımızdan paroksonaz aktivitesinin bu faktörlerle ilişkisini de saptayamadık. Daha ileri ve detaylı bir çalışma ile bu konularıda aydınlatılabilmeyi ileri bir hedef olarak planlamaktayız.

Çalışmamızda O kan grubunda Paraoksonaz enzim düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması ve trigliserit düzeyinin anlamlı olarak düşük bulunması literatüre benzer şekilde KAH açısından bu kan grubunun düşük riskli olduğu fikrini desteklemektedir. Daha sonra yapılacak çalışmalar ABO antijenleri ve KAH arasındaki temel

mekanizmanın açığa kavuşturulması açısından önemlidir. ABO kan gruplarının tromboz riski ve kardiyak olaylarla ilgili aydınlatılmış olan mekanizmalardan birisi vWF'nin glikan moleküllerle olan ilişkisidir. Belki de en önemlisidir. O kan grubundan olmayanların KAH ve trombozis açısından artmış risk oranının muhtemelen trombosit veya endotelial kaynaklı glikoprotein moleküllerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

## AÇIKLAMA

Bu Çalışma, “Farklı kan gruplarına sahip sağlıklı kişilerde lipit profili, paraoksonaz 1 (PON1) ve arilesteraz aktivitelerinin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması Biyokimya anabilim dalında yürütülmüş olup, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 13157 proje numarası ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

- Arenas, M., Rodríguez, E., Sahebkar, A., Sabater, S., Rizo, D., Pallisé, O., Hernández, M., Riu, F., Camps, J., Joven, J. 2018. Paraoxonase-1 activity in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 127: 6-14.
- Aviram, M., Rosenblat, M., Billecke, S., Erogul, J., Sorenson, R., Bisgaier, C. L., Newton, R.S., La Du, B. 1999. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(7-8): 892-904.
- Azarsız, E., Sonmez, E.Y. 2000. Paraoksonaz ve klinik onemi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 25: 109-119.
- Bargota, R.S., Akhtar, M., Biggadike, K., Gani, D., Allemann, R.K. 2003. Structure–activity relationship on human serum paraoxonase (PON1) using substrate analogues and

- inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(10): 1623-1626.
- Biasioli, S., Schiavon, R., Petrosino, L., De Fanti, E., Cavalcanti, G., Battaglia, P., Fasolin, A. 2003. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *Asaio Journal*, 49(3): 295-299.
- Cervellati, C., Bonaccorsi, G., Trentini, A., Valacchi, G., Sanz, J. M., Squerzanti, M., Parladori, R. 2018. Paraoxonase, arylesterase and lactonase activities of paraoxonase-1 (PON1) in obese and severely obese women. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 78(1-2): 18-24.
- Cichon, S., Freudenberg, J., Propping, P., Nothen, M. M. (2002). *Medizin-Variabilitat im menschlichen Genom-Bedeutung fur die Krankheitsforschung. Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 99(46): 3091-3101.
- Eckerson, H.W., Romson, J., Wyte, C., La Du, B.N. 1983. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *American journal of human genetics*, 35(2): 214-227.
- Garrison, R.J., Havlik, R.J., Harris, R.B., Feinleib, M., Kannel, W.B., Padgett, S.J. 1976. ABO blood group and cardiovascular disease the Framingham study *Atherosclerosis*, 25(2-3): 311-318.
- George, V.T., Elston, R.C., Amos, C.I., Ward, L.J., Berenson, G.S., Rao, D.C. 1987. Association between polymorphic blood markers and risk factors for cardiovascular disease in a large pedigree. *Genetic epidemiology*, 4(4): 267-275.
- Gur, M., Aslan, M., Yildiz, A., Demirbag, R., Yilmaz, R., Selek, S., Erel, O., Ozdogru, I. 2006. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *European journal of clinical investigation*, 36(11): 779-787.
- Haagen, L., Brock, A. 1992. A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1. 1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem*, 30, 391-395.
- He, M., Wolpin, B., Rexrode, K., Manson, J. E., Rimm, E., Hu, F. B., Qi, L. 2012. ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*, 32(9): 2314-2320.
- Hennekens, C.H. 1998. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*, 97(11): 1095-1102.
- Kanbay, M., Solak, Y., Unal, H.U., Kurt, Y.G., Gok, M., Cetinkaya, H., Yilmaz, M.I. 2014. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 46(8): 1619-25.
- Kelso, G.J., Stuart, W.D., Richter, R.J., Furlong, C.E., Jordan-Starck, T.C., Harmony, J.A. 1994. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry*, 33(3): 832-839.
- Locsey, L., Seres, I., Sztanek, F., Harangi, M., Padra, J., Kovacs, D., Fedor, R., Asztalos, L., Paragh, G. 2013. Relationship between serum paraoxonase and homocysteine thiolactonase activity, adipokines, and asymmetric dimethyl arginine concentrations in renal transplant patients. In *Transplantation Proceedings*, Elsevier, 45(10): 3685-87.
- Mackness, M., Mackness, B. 2015. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene*, 567(1): 12-21.

- Negrusz-Kawecka, M., Poręba, R., Hulok, A., Sciborski, K., Marczak, J., Bańkowski, T. 2014. Evaluation of the significance of cystatin C levels in patients suffering from coronary artery disease. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wrocław Medical University*, 23(4): 551-558.
- Oliver, M.F., Gumming, R.A., Geizerova, H., Heady, J.A. 1969. Serum-cholesterol and ABO and rhesus blood-groups. *The lancet* 294(7621): 605-607.
- Oriol, R., Le Pendu, J., Mollicone, R. (1986). Genetics of ABO, H, Lewis, X and related antigens. *Vox sanguinis*, 51(3): 161-171.
- Paragh, G., Asztalos, L., Seres, L., Balogh, Z., Löcsey, L., Kárpáti, L., Mátyus, J., Katona, E., Harangi, M., Kakuk, G. 1999. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney transplanted patients. *Nephron* 83(2): 126-131.
- Payzin, S., Sağlam, M., Manalp, M., Kansu, S. 1975. Influenza in Turkey. A closed epidemic and influenza in 1973 and 1974. *Mikrobiyoloji bulteni*, 9(4): 293-303.
- Qureshi, W., Hassan, S., Dabak, V., Kuriakose, P. 2012. Thrombosis in VonWillebrand disease *Thrombosis Research*, 130(5): 255-258.
- Sorenson, R.C., Bisgaier, C.L., Aviram, M., Hsu, C., Billecke, S., La Du, B.N. 1999. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein AI stabilizes activity. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology*, 19(9): 2214-2225.
- Şaylı B.S.1982. *Temel Medikal Genetik*, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, Sayı:430.
- Tarjan, Z., Tonelli, M., Duba, J., Zorandi, A. 1995. Correlation between ABO and Rh blood groups, serum cholesterol and ischemic heart disease in patients undergoing coronarography *Orvosi Hetilap* 136 (15): 767-769.
- Wang, H., Deng, H., Liu, W. 2002. The effects of paraoxonase-1 and oxidized low density lipoprotein on nephropathy in type-2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 41(3): 179-182.
- Zhang H, Mooney C.J, Reilly M.P. 2012. Abo blood groups and cardiovascular diseases. *Int J Vasc Med*:641917.