

Retina Ven Tıkanıklığı Olan Hastalarda Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzim Etkinlikleri

Osman Ahmet POLAT*, Ali KURT**, Raşit KILIÇ*, Rukiye NAR**, Özkan KOCAMIŞ*

ÖZET

Amaç: Paraoksonaz enziminin retina ven tıkanıklığı ve kontrol gruplarında arilester ve paraoksonaz etkinliklerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 38 retina ven tıkanıklığı hastası ve 38 cinsiyet ve yaş eşleştirilmiş gönüllü dahil edildi. Hastalardan alınan kan örneklerinin serumları santrifüj edilerek ayrıldı ve ticari kitler kullanılarak serumda paraoksonaz enziminin paraoksonaz ve arilesteraz etkinlikleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Retina ven tıkanıklığı hastalarında ve kontrol grubu etkinlikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Cinsiyet, yaş ve beden kitle indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında paraoksonaz ve arilesteraz etkinlikleri bakımından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,543$ ve $p=0,477$). Her iki grupta da paraoksonaz ve arilesteraz etkinlikleri arasında anlamlı bağlantı mevcuttu (retina ven tıkanıklığı grubunda $p=0,001$, $r=0,507$ ve kontrol grubunda $p<0,001$, $r=0,543$).

Sonuç: Bu çalışmada, retina ven tıkanıklığı ve kontrol grupları arasında, paraoksonaz enziminin paraoksonaz ve arilesteraz enzim etkinlikleri arasında anlamlı fark yoktu.

Anahtar Kelimeler: Paraoksonaz, Arilesteraz, PON-1, Retinal ven tıkanıklığı

Paraoxonase and Arylesterase Enzymatic Activities in Retinal Vein Occlusion Patients

ABSTRACT

Objective: To compare the paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase enzyme between retinal vein occlusion and control groups.

Material and Method: Thirtyeight retinal vein occlusion patients and age-gender matched 38 control subjects were included in the study. The blood samples were obtained from all of the participants and serum was separated by centrifuge. Spectrophotometric paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase enzyme were measured by commercially available kits. The enzyme activities were compared between retinal vein occlusion and control groups statistically.

Results: There wasn't any statistical difference between groups with respect to age, gender and body mass index. Paraoxonase and arylesterase activities were not statistically different between the groups ($p=0.543$ and $p=0.477$, respectively). Significant correlations were found between paraoxonase and arylesterase activities in both group (in RVO group $p=0.001$, $r=0.507$ and in control group $p<0.001$, $r=0.543$).

Conclusion: In this study, there were not any significant differences between the retinal vein occlusion and the control groups in terms of paraoxonase and arylesterase activities

Keywords: Paraoxonase, Arylesterase, PON-1 enzyme, Retinal vein occlusion

*Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırşehir. ** Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kırşehir
Yazışma Adresi: Osman Ahmet Polat, Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği, Kırşehir.

e-posta: osmanahmet@gmail.com

Geliş Tarihi: 23.03.2018 Kabul Tarihi: 06.04.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Polat OA, Kurt A, Kılıç R, Nar R, Kocamış Ö. Retina Ven Tıkanıklığı Olan Hastalarda Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzim Etkinlikleri. MN Oftalmoloji 2018;25(3):174-177

Giriş

Retinal ven tıkanıklığı (RVT) retinanın en sık görülen vasküler hastalıklarından ve görme kaybı ile sonuçlanabilen patolojilerinden birisidir.¹ RVT'de kardiyovasküler riskin arttığı ve kardiyovasküler riskle yakın ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir.²

RVT'de hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus (DM) gibi tipik ateroskleroz için risk faktörlerinin önemli olduğu bilinmektedir.³ Oksidatif stres ve bunun sonucunda oluşan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu ateroskleroz gelişiminde etkilidir.⁴

Oksidatif stres ve LDL oksidasyonuna karşı etkili bir koruma sistemi HDL ilişkili bir enzim olan paraoksonaz-1 (PON-1) enzimidir.⁵ PON-1 karaciğerde sentezlenip, seruma salınır ve HDL'ye bağlanır.⁶ PON-1 paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksinaz aktiviteleri olan, LDL ve hücre oksidasyonuna karşı organizmayı koruduğu düşünülen bir enzimdir.⁷ Bunun yanında PON-1 enziminin detoksifikasyonda da etkili olduğu bilinmektedir ve fare retina pigment epitelinde toksik etkiden koruyucu etkisi gösterilmiştir.^{8,9} Düşük PON-1 aktiviteleri ve artmış oksidatif stres, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla yakından ilişkilidir.^{6,7}

Bu çalışmada vasküler bir patoloji olan RVT'de oksidatif stres, toksik hasar ve aterosklerozun da etkili olabileceği düşünülerek, PON-1 enziminin paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı ve hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kurallarına uygun şekilde yürütüldü.

Hastalar ve gönüllüler

Çalışmaya 38 RVT hastası ve 38 cinsiyet ve yaş eşleştirilmiş gönüllü dahil edildi. Katılımcıların demografik verileri tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışılan enzim düzeyleri etkilenebileceğinden, DM ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Gruplar arasında vücut kitle indeksi arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir: 3 haftayı geçmeyen semptomlar ve RVT hikayesi, RVT dışında göz hastalığının olmaması, daha önce göz cerrahisi ya da lazer yapılmamış olması, daha önce RVT için vitre içi enjeksiyon veya herhangi bir tedavi yapılmamış olması ve hipertansiyon dışında başka sistemik hastalık öyküsü olmaması. Tüm katılımcılara, görme keskinliği, pnömotik tonometre ile göz içi basınç ölçümü ve genişletilmiş fundus muayenesini içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı. RVT hastalarına, ilave olarak optik koherans tomografi (OKT) ve fundus floresin anjiyografi (FFA) ile görüntüleme yapıldı. RVT tanısı, retina muayenesinde tutulan ven bölgesinde hemorajiler, ödem ve retina venlerinde genişleme izlenmesi, FFA'da hemoraji ve iske mi bölgelerinde hipofloresans görülmesi ile konuldu.

Kan örnekleri ve paraoksonaz ve arilesteraz enzim etkinliklerinin ölçümü

Tüm hastalardan 5 mL kadar venöz kan örneği alındı ve ayırı-

cı jel içeren vakum tüplere konuldu. Kan örneklerinden santrifüj ile (1500 g, 10 dakika) serum ayrıldı. Serum örnekleri -80 °C'de test tarihine kadar saklandı.

Enzim aktivitelerinin ölçümü

Paraoksonaz ve arilesteraz etkinlikleri ticari olarak mevcut olan kitler ile ölçüldü (Relassay, Gaziantep, Türkiye). Paraokson hidroliz hızı (dietil-p-nitrofenilfosfat), 412 nm'de 37 °C'de absorpsiyon artışı izlenerek ölçüldü. Üretilen p-nitrophenol miktarı pH 8,5'te 18,290 M⁻¹ cm⁻¹ olan molar absorpsiyon sabiti kullanılarak hesaplandı. Paraoksonaz etkinliği serumda ünite/litre (U/L) olarak verildi. Arilesteraz etkinliğinin ölçümünde fenilasetat substrat olarak kullanıldı. Enzimatik olmayan fenilasetat hidrolizi toplam fenilasetat hidrolizinden çıkarıldı.

Bir ünite arilesteraz etkinliği 37°C'de dakikada 1 litrede hidrolize edilen 1 mmol fenilasetata eşit olarak kabul edildi ve renkli kompleksin molar absorpsiyonu 4000 M⁻¹ cm⁻¹ idi.

İstatiksel Analiz

İstatistik analizde SPSS 18.0 yazılımı kullanıldı. Gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi student t test ile karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı (Exact 2-sided). Enzim etkinlikleri Mann Whitney- U testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon değerlendirmesinde Spearman testi kullanıldı. P değeri 0,05 altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 38 retinal ven tıkanıklığı ve 38 kontrol grubu olmak üzere 76 gönüllü dahil edilmiştir. RVT grubunda 32 hasta retina ven dal tıkanıklığı ve 6 hasta santral retina ven tıkanıklığı tanısı almıştı. Katılımcıların demografik özellikler tablo 1'de özetlenmiştir. Gruplar arasında ortalama yaş, beden kitle indeksi (BKİ) ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Her iki grupta analiz sonrasında elde edilen paraoksonaz aktivitesi ve arilesteraz etkinlikleri tablo 2'de özetlenmiştir. Gruplar arasında paraoksonaz ve arilesteraz etkinlikleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Her iki grupta da paraoksonaz ve arilesteraz etkinlikleri ve yaş arasında anlamlı bağlantı yoktu (RVT grubunda sırasıyla $p=0,513$ ve $p=0,126$; kontrol grubunda sırasıyla $p=0,991$ ve $p=0,174$). Her

Tablo 1: Retinal ven tıkanıklığı ve kontrol grubunda demografik veriler

	RVT grubu (n=38)	Kontrol grubu (n=38)	p
Ortalama yaş (yıl)	60,57 (44-84)	63,55 (44-85)	0,139
BKİ (kg/m ²)	27,2	27,6	0,297
Cinsiyet			
Kadın	20 (%52,6)	16 (%42,1)	0,358
Erkek	18 (%47,4)	22 (%57,9)	

RVT: Retinal ven tıkanıklığı, BKİ: Beden kitle indeksi

Tablo 2: Retinal ven tıkanıklığı ve kontrol grubunda ortalama paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri

	RVT grubu	Kontrol grubu	p
	Ortalama (min-max)	Ortalama (min-max)	
Paraoksonaz aktivitesi U/L	340,2 (55,7 -1046,7)	381 (56,5 - 928,4)	0,543
Arilesteraz aktivitesi U/L	381,3 (119,1 - 508,1)	372,2 (167,8 -558,9)	0,477

RVT: Retinal ven tıkanıklığı

iki grupta paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ve BKİ arasında da anlamlı bağıntı yoktu (RVT grubunda sırasıyla $p=0,817$ ve $p=0,631$; kontrol grubunda sırasıyla $p=0,996$ ve $p=0,973$).

Her iki grupta da paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri arasında anlamlı bağıntı mevcuttu (RVT grubunda $p=0,001$, $r=0,507$ ve kontrol grubunda $p<0,001$, $r=0,543$).

Tartışma

Çalışmamızda RVT ve kontrol grupları arasında, PON-1 enziminin paraoksonaz ve arilesteraz etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Angayarkanni ve ark.¹⁰ santral RVT olan 10 genç hastada PON enziminin arilesteraz etkinliklerinin ve homosistein düzeylerini anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. Başka bir çalışmada yine santral RVT olan genç hastalarda total antioksidan kapasite, oksidatif hasarı düşündürecek şekilde düşük bulunmuştur.¹¹ Literatürdeki bahsedilen çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki hasta grubunun yaş aralığı daha geniş ve ortalama yaş belirgin olarak daha yüksektir ve katılımcı sayısı daha fazladır. Buna ilave olarak çalışmamıza retina ven dal tıkanıklığı olan hastalar da dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki santral RVT hasta sayısının az olması sebebiyle, istatistiksel olarak alt-grup analizi yapılamamıştır. Santral retina ven ve retina ven dal tıkanıklıklarında ortak olarak enflamasyon, vazospazm ve baskı yer alır, bununla birlikte RVT daha çok arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerinde sertleşmiş arteriyollerin venlere baskı yapması sonucu oluşmaktadır.¹² Çalışmalar arasındaki bahsedilen bu farklılıklar nedeniyle, çalışma sonuçları farklı bulunmuş olabilir. Santral RVT'da sistemik vasküler faktörler daha ön plandayken, vel dal tıkanıklığında arter baskısı gibi lokal faktörlerin ön planda olması bu farklılığı açıklayabilir.¹² Santral RVT ve retina ven dal tıkanıklığı arasında istatistiksel analizle karşılaştırma yapabilmek için, yeterli sayıda gönüllü içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pek çok kardiyovasküler hastalıkta, aterom plak oluşumunda ve bir vasküler hastalık olarak safen ven tıkanıklığında PON-1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir.^{6-8,13-16} PON enziminin oksidatif strese, vasküler hasara ve sonunda tromboza karşı koruyucu olabileceği konusundaki bu çalışmalara rağmen, çalışmamızda RVT ve kontrol grubu arasında enzim aktivitesi açısından fark olmaması, çalışmamızda retina ven dal tıkanıklığı hastalarının daha fazla olması ve patogenezinde sistemik vasküler hasardan çok lokal faktörlerin etkili olmasından kaynaklanmış olabilir.

Fare gözlerinde yapılan deneysel bir çalışmada azalmış PON-1 aktivitesiyle fare retinasında fosfolipidlerin azaldığı ve bunun gözde azalmış antioksidan etkinlik gösterebileceği belirtilmiştir.¹⁷ Başka bir fare deneyinde dokudaki PON aktivitesi inhibe edildiğinde, hücrelerin oksidatif strese karşı olan dayanıklılığının azaldığı gösterilmiştir.⁹ Postmortem bir insan gözü çalışmasında dokudaki PON enzimi etkinlikleri incelenmiş ve oksidatif strese daha çok maruz kalan retina ve lenste en fazla PON-1 aktivitesinin olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Mevcut literatür bilgileri göz önüne alındığında, PON-1 etkinliğinin lokal oküler dokularda oksidatif strese karşı koruyucu olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda serum PON-1 aktiviteleri değerlendirilmiş olup, bu sistemik değerler doğrudan gözdeki doku etkinliği göstermemektedir. Bu da retina ven tıkanıklarında oküler dokularda PON enzimi aktivitesi bozulmuş olsa bile, serum aktivitelerinin farklı bulunmamış olmasını açıklayabilir.

Sonuç

Bu çalışmada, RVT olan hastalar ve kontrol grubu arasında PON-1 enziminin paraoksonaz ve arilesteraz enzim etkinlikleri arasında anlamlı fark yoktu.

Kaynaklar

- Jonas JB, Mones J, Glacet-Bernard A, Coscas G. Retinal Vein Occlusions. Dev Ophthalmol 2017;58:139-67.
- Martin SC, Butcher A, Martin N, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2002;86:774-6.
- O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. Arch Ophthalmol 2008;126:692-9.
- Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. Metabolism 2004;53:297-302.
- Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. J Clin Invest 1998;101(8):1581-90.

6. Chawhan SS, Mogarekar MR, Wagh RV, et al. Relation of Paraoxonase1, Arylesterase and Lipid Profile in Ischemic Stroke Patients. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11):BC01-03.
7. Gur M, Yildiz A, Demirbag R, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers. *Coron Artery Dis* 2007;18(2):89-95.
8. Hammadah M, Kalogeropoulos AP, Georgiopolou VV, et al. High-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 activity for prediction of adverse outcomes in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19(6):748-55.
9. Jasna JM, Anandbabu K, Bharathi SR, Angayarkanni N. Paraoxonase enzyme protects retinal pigment epithelium from chlorpyrifos insult. *PLoS One* 2014;9(6):e101380.
10. Angayarkanni N, Barathi S, Seethalakshmi T, et al. Serum PON1 arylesterase activity in relation to hyperhomocysteinaemia and oxidative stress in young adult central retinal venous occlusion patients. *Eye (Lond)* 2008;22(7):969-74.
11. Bharathi Devi SR, Suganeswari G, Sharma T, Thennarasu M, Angayarkanni N. Homocysteine induces oxidative stress in young adult central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1122-6.
12. Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(1):40-45.
13. Abello D, Sancho E, Camps J, Joven J. Exploring the role of paraoxonases in the pathogenesis of coronary artery disease: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2014;15(11):20997-21010.
14. Cagirci G, Cay S, Karakurt O, et al. Association between paraoxonase activity and late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary artery bypass grafting. *Kardiol Pol* 2009;67:1063-8.
15. Lioudaki S, Verikokos C, Kouraklis G, et al. Paraoxonase-1: Characteristics and role in atherosclerosis and carotid artery disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2017 Nov 29. doi: 10.2174/1570161115666171129212359. (Epub ahead of print)
16. Yildiz A, Gur M, Demirbag R, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in untreated dipper and non-dipper hypertensive patients. *Clin Biochem* 2008;41(10-11):779-84.
17. Oczos J, Sutter I, Kloeckener-Gruissem B, et al. Lack of paraoxonase 1 alters phospholipid composition, but not morphology and function of the mouse retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):4714-27.
18. Bharathidevi SR, Babu KA, Jain N, et al. Ocular distribution of antioxidant enzyme paraoxonase & its alteration in cataractous lens & diabetic retina. *Indian J Med Res* 2017;145:513-20.