



**T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBEZ KEDİLERİN KAN SERUMLARINDAKİ PARAOKSONAZ
VE TELOMERAZ ENZİMLERİ İLE HDL (HIGH DENSITY
LIPOPROTEIN) DEĞERLERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE
BİRBİRLERİYLE OLASI İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Tuğçe DAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR-2020

**T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBEZ KEDİLERİN KAN SERUMLARINDAKİ PARAOKSONAZ
VE TELOMERAZ ENZİMLERİ İLE HDL (HIGH DENSITY
LIPOPROTEIN) DEĞERLERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE
BİRBİRLERİYLE OLASI İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Tuğçe DAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0626-YL-20 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2020

TEŞEKKÜR

Lisanüstü eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan başta danışman hocam Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN'a ve İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki bütün değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışma esnasında her zaman yanımda olan ve yardımlarını hiç esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Vet. Hek. Büşra Nur YILDIZ, Vet. Hek. Süleyman ŞENSOY, Vet. Hek. Yiğit TAN, Vet. Hek. Büşra GÜLBENLİ ve Vet. Hek. Mehmet YILDIZ'a teşekkürü borç bilirim. Öğrenim hayatım boyunca her zaman yanımda olan başta annem, babam ve ablam olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	xii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Evcil Hayvanlarda Obezite	2
2.1.1.Evcil Hayvanlarda Beslemenin Obezite ile İlişkisi	4
2.2. Paraoksonaz	7
2.2.1. Paraoksonazın Tarihçesi	7
2.2.2. Paraoksonazın İsimlendirilmesi	9
2.2.3. Gen Ailesi ve Fonksiyonları	9
2.3. Telomer ve Telomeraz Enzimi	15
2.3.1. Telomer	15
2.3.2. Telomeraz Enzimi	19
2.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-Density Lipoprotein: HDL)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hayvan Materyali	25
3.1.1. Aranan klinik belirtiler	25
3.2. Yöntem	27
3.3. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	41

KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	53



ŞEKİLLER

Şekil 3. 1. 1. Göğüs kafesi değerinin ölçülmesi	26
Şekil 3. 1. 2. Bacak indeksi değerinin ölçülmesi	26
Şekil 3. 2. Kan serumunda ELISA yöntemiyle paraoksonaz enzimi ölçülmesi	27



TABLÖLAR

Tablo 4.1. Obez ve kontrol gruplarında paraoksonaz, telomeraz ve HDL bulguları

29



SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
±	Artı-eksi
AE	Arilesteraz
Apo A1	Apolipoprotein A1
Apo J	Klusterin
APP	Akut faz protein
ATP	Adenozin tri fosfat
BLV	Sığır lösemi virüsü
CRP	C reaktif protein
D- döngü	Yer değiştirme döngüsü
DEXA	Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FIP	Feline Infeksiyöz Peritonitis
g	Gram
HDL	High Density Lipoprotein
HDL3	High Density Lipoprotein 3
HL	Hepatik lipaz
hTER	İnsan telomeraz RNA'sı
HTERT	İnsan telomeraz ters transkriptazı
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein
IGF1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
kbp	Kilobaz çifti

kg	Kilogram
LCAT	Kolestrol açıl tranferaz
LDL	Low density lipoprotein
LEF	Lenfoid çoğaltıcı faktör
LPL	Lipoprotein lipaz
ME	Metabolize edilebilir enerji
mg/dl	Miligram/ desilitre
ml	Mililitre
NEFA	Esterleşmemiş yağ asitleri
ng/ml	Nanogram/ mililitre
°C	Santigrat derece
OH	Hidroksil grubu
OP	Organik fosforular
OVE	Ovariectomi
OVH	Ovaryohisterektomi
PON	Paraoksonaz
PON1	Paraoksonaz 1
PON2	Paraoksonaz 2
PON3	Paraoksonaz 3
POT1	Telomer Korunması 1
RAP1	Baskılayıcı / Aktive Edici Protein 1
RNA	Ribo Nükleik asit
SAA	Serum amiloid A
T- döngü	Telomerik döngü
TERT	Telomeraz revers transkriptaz
TIN2	TRF1- ve TRF2- Etkileşimli Nükleer Protein 2
TRF	Telomer kısıtlama fragmanı

TRF1	Telomer Tekrar Faktörü 1
TRF2	Telomer Tekrar Faktörü 2
vb.	Ve benzeri
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri



ÖZET

OBEZ KEDİLERİN KAN SERUMLARINDAKİ PARAOKSONAZ VE TELOMERAZ ENZİMLERİ İLE HDL (HIGH DENSITY LIPOPROTEIN) DEĞERLERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE BİRBİRLERİYLE OLASI İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Obezite, vücuttaki yağ oranının metabolik ve fizyolojik fonksiyonlarını bozacak şekilde artışıdır. Günümüzde obezite, evcil kedilerde ciddi bir sağlık sorunu olarak görülmekte ve giderek yaygınlaşmaktadır. Obezitenin, endokrin ve metabolik bozukluklar, hiperadrenokortisizm, hipotiroidizm gibi birçok hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Paraoksonaz tip 1 (PON1), anti-inflamatuar özelliklere sahiptir ve negatif bir akut faz proteindir. Karaciğerden PON sentezini diyet, yaşam biçimi karaciğer fonksiyonları ve herhangi bir hastalık görülme durumunun etkilediği bildirilmiştir. PON1, kanda HDL'nin (High Density Lipoprotein) farklı bölgelerine bağlantı yaparak taşınmaktadır ve oksidasyona karşı HDL'yi koruyucu özelliği bulunmaktadır. İnsanlarda obezite olgularında kanda PON1 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Plazma lipoproteinlerinden biri olan HDL, kolesterolün depolanması, boşaltımı veya yeniden dağıtılması için karaciğere geri taşınmasında rol oynamaktadır. Kediler için HDL başlıca kolestrol taşıyan lipoproteinlerdir. Telomeraz, telomerleri sentezleyen ve koruyan bir ters transkriptaz enzimidir. Telomer uzunluğu stres, obezite, egzersiz eksikliği, kötü beslenme alışkanlıkları sebebiyle daha da kısalmaktadır. Telomeraz enzimi yeterli bulunmadığında telomerler uzatılamaz ve böylece hücre döngüsünün durması, apoptoz veya ölümle sonuçlanacak bir DNA hasarı oluşabilmektedir. Bu çalışmada obez ve obez olmayan kedilerin kan serumlarındaki paraoksonaz, telomeraz enzimleri ve HDL değerleri ölçüldü ve birbiriyle ilişkileri değerlendirildi. Çalışmaya obez (n=15) ve kontrol grubu (n=10) olmak üzere toplam 25 kedi dahil edildi. Kedilerde vücut yağ ölçüm sistemiyle % vücut yağ oranı, %30'un üzerinde olanlar obez (n=15) olarak değerlendirildi, %30'un altında olanlar ise kontrol grubu (n=10) olarak değerlendirilip kan örnekleri toplandı. Her iki grupta olan kedilerde serum paraoksonaz, telomeraz enzim aktiviteleri ve HDL değerleri ölçülerek değerlendirildi. Paraoksonaz enzimi ($p<0.001$), telomeraz enzimi ($p<0.001$) ve HDL ($p<0.008$) değerleri obez ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi ve obez grupta kontrol grubuna göre düşük saptandı. Sonuç olarak; oksidatif stres parametresi olan ve inflamasyonlarda düştüğü bilinen paraoksonaz ve telomeraz enzimlerinin obez kedilerde de düştüğü görüldü. HDL değerlerinin kontrol grubundan düşük olması da obezite ile birlikte ortaya çıkan hastalıkların olduğunun bir göstergesidir.

Anahtar kelimeler; HDL, Obezite, Paraoksonaz, Telomeraz

ABSTRACT

MEASUREMENT OF PARAOXONASE AND TELOMERASE ENZYMES AND HDL (HIGH DENSITY LIPOPROTEIN) VALUES AND RESEARCH OF THEIR POSSIBLE RELATIONSHIPS WITH EACH OTHER IN BLOOD SERUM OF OBESE CATS

Obesity is the increase in body fat in a way that disrupts metabolic and physiological functions. Today, obesity is seen as a serious health problem in domestic cats and is becoming increasingly common. Obesity is known to be associated with many diseases such as endocrine and metabolic disorders, hyperadrenocorticism and hypothyroidism. Paraoxonase type 1 (PON1) has anti-inflammatory properties and is a negative acute phase protein. It has been reported that diet, lifestyle, liver functions and any disease prevalence affect PON synthesis from the liver. PON1 is transported by linking to different parts of HDL (High Density Lipoprotein) in the blood and has a protective feature of HDL against oxidation. It has been reported that PON1 levels in the blood are decreased in obese cases in humans. HDL, one of the plasma lipoproteins, plays a role in transporting cholesterol back to the liver for storage, excretion or redistribution. For cats, HDL are mainly cholesterol-carrying lipoproteins. Telomerase is a reverse transcriptase enzyme that synthesizes and protects telomeres. Telomere length becomes shorter due to stress, obesity, lack of exercise, and bad eating habits. When telomerase enzyme is not found to be sufficient, telomeres cannot be elongated and thus DNA damage can occur that will result in cell cycle arrest, apoptosis or death. In this study, paraoxonase, telomerase enzymes and HDL values in blood serum of obese and non-obese cats were measured and their relationships with each other were evaluated. A total of 25 cats as obese (n = 15) and control group (n = 10) were included in the study. The body fat ratio of the cats was evaluated with the body fat measurement system, those above 30% were evaluated as obese (n = 15), those below 30% were evaluated as the control group (n = 10) and blood samples were collected. Serum paraoxonase, telomerase enzyme activities and HDL values were measured and evaluated in cats in both groups. Paraoxonase enzyme ($p < 0.001$), telomerase enzyme ($p < 0.001$) and HDL ($p < 0.008$) values showed a statistically significant difference between the obese and control groups, and it was found to be lower in the obese group compared to the control group. As a result; Paraoxonase and telomerase enzymes, which are parameters of oxidative stress and are known to decrease in inflammation, were also found to be decreased in obese cats. The fact that HDL values are lower than the control group is an indicator that there are diseases that occur together with obesity.

Key words; HDL, Obesity, Paraoxonase, Telomerase

1.GİRİŞ

Metabolik bozukluklar için risk oluşturan aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan obezite şu anda dünyadaki evcil kedilerin karşılaştığı en büyük sağlık ve refah sorunlarından biridir. Köpeklerde ve kedilerde obezite prevalansı son yıllarda insanlarda olduğu gibi artmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan birçok çalışma, gelişmiş ülkelerde, evcil kedilerin %11,5- 63'ünün fazla kilolu veya obez olduğunu göstermektedir. Kediler, glikoz ve lipid metabolizmasındaki benzersiz özelliklerinden dolayı köpeklere göre obez olmaya daha yatkındır. Obezitede iç organlarda yağ birikiminin eşlik etmesi insülin direncine neden olur, ayrıca metabolik sendrom, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi ve bazı kanser türleri için bir risk faktörü oluşturabilmektedir. Bu nedenle obez hayvanlar için vücut ağırlığının azaltılması gerekir (Kobayashi ve ark., 2020; Wall ve ark., 2019).

Bu çalışmada obez ve obez olmayan kedilerin kan serumlarındaki paraoksonaz, telomeraz enzimleri ve HDL (High Density Lipoprotein) değerleri ölçüldü ve birbiriyle ilişkileri değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Evcil Hayvanlarda Obezite

Obezite evcil kedilerde çok yaygın bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Obezite, hücresel hipertrofiye (hücre boyutunun genişlemesi) veya hiperplaziye (hücre sayısında artış) bağlı olabilen aşırı miktarda yağ dokusunun biriktiği patolojik bir durum olarak tanımlanır. Obezite adipositlerin hipertrofisine, adipokinlerin üretiminde değişime neden olarak kronik, düşük dereceli inflamasyona neden olmaktadır. Yağ dokusunun, steroid hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler, eikosanoidler ve benzerleri dâhil olmak üzere birçok maddeyi salgıladığı bilinmektedir (García-Guasch, 2015).

Son yıllardaki raporlar, evcil kedilerde obezitenin büyüyen bir problem olduğunu, evcil kedilerin yaklaşık %25 ile %40'ının aşırı kilolu veya obez olduğunu göstermektedir (Witzel ve ark., 2014).

Obezite, kedilerdeki bazı hastalıklarla (örneğin; diabetes mellitus, hepatik lipidoz, osteoartrit vb.) ilişkili olduğu için, risk altındaki popülasyonu tanımlamak çok önemli bir adımdır. Literatürlerde kedilerde obezite için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır; bunlar cinsiyet, kısırlaştırma durumu, orta ve ileri yaş, tek veya iki kedili bir evde yaşamak, kapalı mekânda hareketsizlik, taze et veya balık ile besleme, birinci sınıf veya terapötik bir yiyecek ile besleme, serbest bir seçim veya ad libitum temelinde yiyecek vermek ve kedilerinin vücut ağırlığının veya vücut durumunun sahipleri tarafından hafife alınmasıdır (Corbee, 2014).

Obezitenin nedenleri çok faktörlü olup birçok genetik ve çevresel faktör obezite oluşumunda etkilidir. Esas olarak, obezitede çok fazla kalori tüketimi veya çok az kalori yakılması gibi enerji dengesizliğinden söz edilebilir. Bununla birlikte, obezite gelişiminde dış faktörlerin önemli bir rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (Zoran, 2010).

Obezite sadece büyük miktarda yağ dokusu birikmesi değildir, aynı zamanda vücuttaki önemli metabolik ve hormonal değişikliklerle ilişkili bir problemdir. Bu metabolik ve hormonal değişiklikler osteoartrit, glikoz intoleransı ve diabetes mellitus, hipertansiyon, distosi, azalmış ısı toleransı, bazı kanser türleri ve artmış anestezi risk ve cerrahi komplikasyonlar dahil olmak üzere çeşitli durumlarla ilişkilidir (Zoran, 2010).

Köpek ve kedilerin, uzun ömürlü olması ve aynı zamanda insan obezitesi ile ilişkili çeşitli bozuklukların gelişimi de dahil olmak üzere aynı zararlı etkilere karşı hassas olduğu bilinmektedir. Obezite ile ilişkili bozukluklar; ortopedik hastalıklar, kireçlenme, kırıklar (öncelikle humerus kondilleri), çapraz bağ yırtığı, kopması, intervertebral disk hastalığı, eklem bozuklukları, endokrin ve metabolik bozukluklar, hiperadrenokortisizm, hipotiroidi, şeker hastalığı, hipopitüiterizm, hiperlipidemi, glikoz intoleransı, karaciğer lipidozu (kediler), kardiyak ve solunum bozuklukları, pickwick sendromu, trakeal kollaps, laringeal felç, brakisefali hava yolu sendromu, düşük hava yolu uyumluluğu, ürogenital bozukluklar, ürolitiazis (kalsiyum oksalat), üretral sfinkter mekanizması yetersizliği, karsinom, meme tümörü, güç doğum, idiyopatik sistit, ısı intoleransı, egzersiz intoleransı, anestezi maddelere karşı oluşan komplikasyon riskinin artması, yaşam süresinin kısa olması olarak sıralanabilmektedir (Zoran, 2010).

Obezitenin köpeklerde veya kedilerde solunum fonksiyonu üzerindeki etkilerini ele alan benzer durumlara dair çok az rapor ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, trakea daralması, laringeal felç ve astımı olan kediler için daha fazla sıkıntı yaratan ve olası bir ilişki olduğunu gösteren yaygın anekdotal obezite raporları bulunmaktadır. Obezitenin solunum sistemi üzerindeki zararlı etkilerine dair daha fazla kanıt, son zamanlarda, obezitenin köpeklerde ekspiratuar hava yolu işlev bozukluğuna neden olduğu gözlemleriyle ortaya çıkmaya başlamıştır (Bach ve ark., 2007).

2.1.1.Evcil Hayvanlarda Beslenmenin Obezite ile İlişkisi

Yetişkin kedilerin bakımı için minimum ham protein gereksinimi, metabolize edilebilir enerjinin (ME) %16'sı olarak bildirilmiştir (N.R.C., 2006). Aksine, omnivorlar için protein gereksinimi, sıçan için ME'nin yaklaşık %5'i (N.R.C., 1995) ile köpek için ME'nin %8'i arasında değişmektedir (N.R.C., 2006).

Kedilere verilen diyetlerin çoğu karbonhidrat, protein, lif, yağ ve çeşitli mikrobeyinler olmak üzere 4 ana makro besin kategorisinden oluşur. Her makro besin kategorisinin kan metaboliti konsantrasyonlarını ne derece etkileyebileceği veya katkıda bulunabileceği konusu ile ilgili çok araştırma yapılmaktadır. Aslında, kediler katı etobur olmasına ve karbonhidratları etkin bir şekilde metabolize edememelerine rağmen, ticari olarak temin edilebilen çoğu kuru kedi maması, kısmen iki sebepten dolayı orta ve yüksek karbonhidrat içeriğine (>% 25-55 metabolize edilebilir enerji) sahiptir: a) karbonhidrat bakımından düşük olan ekstrüde, kuru diyetlerin formüle edilmesindeki zorluk, b) tahılın nispeten ucuz bir içerik olması ve evcil hayvan gıda pazarında daha düşük maliyetli diyetlere talep olmasıdır (Thatcher ve ark., 2010). Son teoriler, yüksek karbonhidratlı diyetlerin kedigillerde DM'ye yol açabileceğini düşündürmektedir, çünkü etoburlar büyük miktarda glikozu enerji kaynağı olarak verimli bir şekilde metabolize edecek şekilde adapte edilmemişlerdir. Ayrıca, kediler tükürük amilazından yoksundur. Bağırsak amilazı ve disakkaridazlar gibi karbonhidrat parçalanmasında yaygın olarak görev alan bağırsak enzimleride düşük aktivite göstermektedir (Mimura ve ark., 2013). Son çalışmalar, karbonhidrat ve protein içeriği düşük bir diyetin yağ oranı düşük kedilerde düşük karbonhidrat ve yüksek protein diyeti ile karşılaştırıldığında postprandiyal daha yüksek glikoz ve insülin konsantrasyonlarına neden olduğunu göstermiştir (Coradini ve ark., 2011).

Obez kedilerde yapılan çalışmalarda, kronik inflamasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (Lusby ve ark., 2009). Obez insanlarda (Monteiro ve Azevedo, 2010) ve köpeklerde (German ve ark., 2010) düşük dereceli kronik inflamatuvar bir durum bildirilmiştir. Obezite ile ilişkili birçok özellik, aralarındaki bağlantı hala tam olarak aydınlatılmamış olsa bile, inflamatuvar bir durumun gelişiminde yer alabilir. Her şeyden önce, yağ dokusunun genişlemesi nedeniyle, adipositler kan damarlarından

uzaklaşır ve bu nedenle sitokinlerin salınması ve daha düşük bir insülin duyarlılığına yol açan insülin sinyal yollarının değiştirilmesi ile ilişkili hipoksiden muzdarip olabilmektedir. Makrofajların yağ dokusuna çekilmesi ve aktivasyonu lokal inflamasyonun artmasına neden olabilmektedir. T hücrelerinin toplanması, adipoz doku iltihabının başlatılmasında ve yayılmasında temel bir rol oynadığı ve insülin direnci ile ilişkili sistemik bir iltihaplanmaya yol açtığı şeklinde tanımlanmıştır (Leray ve ark., 2011).

Lipoproteinlerin, enerji ve lipid metabolizmasında önemli rol oynamaları sebebiyle hayvanlarda metabolik değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle hayvanlar lipoproteine eğilimli iki gruba ayrılmaktadır. Kediler, köpekler, atlar, fareler ve sıçanlardan oluşan yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein: HDL); memeliler ve hamster, insanlar, kobaylar, domuzlar ve tavşanları içeren düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density lipoprotein: LDL) baskın gruplarıdır (Chapman, 1986).

Uzun süreli obezite elde etmek için beslenen kedilerde yapılan bir çalışmada, plazma lipidlerinde obez insanlardakine benzer değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Obez kedilerde esterleşmemiş yağ asitlerinin (NEFA) ve trigliseritlerinin arttığı, HDL'nin azaldığı, LDL'nin arttığı ve total kolesterolde genel artışlar gösterdiği ve bu değişikliklerin diyetten bağımsız olarak meydana gelmiş olduğu gözlenmiştir (Jordan ve ark., 2008). Hem köpeklerde hem de kedilerde, obezite; lipid ve lipoprotein metabolizmasında, obezite ile ilişkili diğer hastalıkların gelişiminde önemli olabilecek değişikliklere neden gibi görünmektedir (Zoran, 2010).

Obez hayvanların dokularında birikmiş lipidlerdeki yağ asitleri bileşimleri, metabolik bozuklukların başlaması ile ilgili süreçte ve mekanizmalarda önemli rollere sahip olabilir; bununla birlikte yağ asitleri bileşimleri az da olsa obez hayvanların dokularında analiz edilmiştir. Yağ asitleri metabolizması ve doku iltihabı üzerindeki etkilerindeki farklılıklar nedeniyle doymuş yağ asitleri ve doymamış yağ asitleri dengesi önemlidir. Örneğin, doymuş yağ asitleri metabolik bozuklukları indüklerken, doymamış yağ asitleri ters etkiye sahiptir. Bununla birlikte, plazmada doymuş yağ asitlerinin artması ergenlikteki fazla kilolu hastalarda düşük dereceli inflamasyon ile

ilişkili iken, doymamış yağ asitleri hücre ve dokularda proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe etmektedir. Kedi ve insan yağ asitleri metabolizması arasında birçok benzerlik olduğu bilinmektedir. Her iki türde de yağ asitleri ince bağırsaktan emilmekte ve daha sonra şilomikronlar olarak kana taşınmaktadır. Tersine, endojen olarak sentezlenmiş trigliseritler ve kolesterol çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri (VLDL'ler) içerir ve periferel dokuya verilir ve gerektiğinde lipoprotein lipaz ile esterleştirilmemiş yağ asitlerine ayrılmaktadır. Fazla yağ asitleri yeniden esterlenir ve karaciğer veya yağ dokusunda depolanır. Diyet ile yağ asidi alımı, vücudun birikmiş lipitlerindeki yağ asidi bileşimlerini etkileyebilmektedir. Yağ asidi dengesizliği, doku ve kandaki inflamasyon araçlarını artırabilir. Doymuş yağ asitleri açısından zengin bir diyetin tüketilmesinin, lenfosit reseptör sinyalini düzenleyerek yağ dokusunda iltihaplanma ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca, doymuş yağ asitleri açısından zengin bir diyetin doymamış yağ asitleri açısından zengin diyetle değiştirilmesi, insanlarda plazma inflamatuvar araçlarını azaltabildiği bildirilmiştir. Kediler ve insanlar arasında obezite ve diyabet sonrası metabolik değişikliklerde bazı benzerlikler görüldüğü bildirilmiştir (Fujiwara ve ark., 2015).

Obez kedilerde adiponektin konsantrasyonları azalmaktadır ve bunların sonraki kilo kaybında arttığı bildirilmiştir (Ishioka ve ark., 2009). Son zamanlarda yapılan bir köpek çalışması, adiponektini negatif bir akut faz proteini (APP) olarak tanımlamıştır ve bu adipokin ile inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (Tvarijonaviciute ve ark., 2011). İnsülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1), karın yağ kütlesi ile ilişkili bir hormondur (Tvarijonaviciute ve ark., 2012). İnsülin direncine sahip insanlarda (Janssen ve Lamberts, 2002) ve kedilerde (Reusch ve ark., 2006) azalmış IGF-1 konsantrasyonları kaydedilmiştir, ancak nedensel bir bağlantı kesin olarak belirlenmemiştir. Beslenme IGF-1'in düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır, hem kalorik (protein sabit tutulur) hem de protein kısıtlamasının insanlarda IGF-1 konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Smith ve ark., 1995). Adiponektinde olduğu gibi IGF-1'de köpekte negatif bir akut faz proteindir, ancak kedilerdeki önemi henüz bilinmemektedir (Tvarijonaviciute ve ark., 2012).

2.2.Paraoksonaz

Paraoksonaz (PON), arilesteraz ve aynı zamanda arildialkil fosfataz (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip olan bir esterazdır. Karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu (OP) bir insektisit olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir (Juretic ve ark., 2001; Li ve ark., 1993). Enzimin, paration dışında diizopropil florofosfat gibi organik fosforlu insektisitlerle aynı kimyasal grupta olan sarin, tabun gibi sinir gazlarının ve çeşitli karbamatların, birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize edebildiği bildirilmiştir (Öztürk, 2008). Paraoksonaz tip 1 (PON1), anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (Dullaart ve ark., 2009) ve dolaşım konsantrasyonunun insan obezitesi olgularında azaldığı bildirilmiştir (Kotani ve ark., 2009).

2.2.1.Paraoksonazın Tarihçesi

Hayvan dokularında organofosfat hidrolizi yapan bir enzimin var olduğu ilk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından bildirilmiştir (Mazur, 1946). 1953 yılında Aldridge, esterazları A ve B tipi olmak üzere ikiye ayırmış ve organofosfat hidrolizi yapabilen paraoksonaz gibi enzimleri A tipi, organofosfatlar ile inhibe olan serin karboksilesterazlar ve kolinesterazlar gibi enzimleri B tipi esteraz olarak sınıflandırmıştır. Aldridge'in A-esterazın hem fenilasetatı hem de paraoksonu hidrolize ettiği önerisi, rekombinant paraoksonaz/arilesterazın her iki aktiviteyi katalize ettiği gösterildiğinde kesin olarak kanıtlanmıştır (Özgün, 2013).

Jose Uriel (1961), insan serumunda elektroforez yapıldıktan sonra yüksek yoğunluklu lipoprotein immünopresipitatlarında PON'un var olduğunu bildirmiştir. Geldmacher-Von Mallinckrodt ve ark. (1973) yaptıkları çalışmada insan serumunda PON'un genetik olarak bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Daha sonraki yıllarda paraoksonazın çeşitli polimorfizmlerinin bulunduğu saptanmıştır (Eckerson ve ark., 1983). 1983'te PON aktivitesinin Ca^{+2} bağımlı olduğu bildirilmiştir (Mackness ve Walker., 1983). Mackness ve arkadaşları (1985), koyunlarda ve insanlarda PON'un, HDL'nin farklı bölgelerine bağlantı yaptığını tespit etmişlerdir. Daha sonra PON'un HDL üzerinde apolipoprotein A1 (Apo A1) aracılığıyla taşındığı gözlenmiştir

(Mackness ve Walker., 1988). Bu gelişmeden sonra HDL'nin, düşük yoğunluklu lipoproteini bakır iyonları tarafından indüklenen oksidasyona karşı HDL'nin yapısındaki lipoproteinler ve taşıdığı enzimlerden biri olan PON aracılığıyla koruyabileceği bildirilmiştir (Mackness ve ark., 1991.a). Ayrıca PON'un lipid metabolizmasında ve aterosklerozde de rolü olabileceği varsayılmıştır (Mackness ve ark., 1991.b). Daha sonra HDL'nin güçlü antioksidan etkisinin varlığı yağda eriyen vitaminlerle karşılaştırılmasıyla ortaya çıkarılmıştır (Mackness ve ark., 1993). HDL'nin antioksidan etkisinde PON'un yeri, son zamanlarda çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisindeki rolünün belirlenebilmesi için önemli araştırmaların yapılmasına zemin hazırlamıştır. 1970'lerin sonlarında ve 1980'lerin başında yapılan çalışmalar, paraoksona doğru, plazma hidrolitik aktivitenin insan popülasyonlarında polimorfik olarak dağıldığını göstermiştir, bu da organikfosforların toksisitesine genetik temelli bir diferansiyel duyarlılık oluştuğunu göstermiştir. Böylece paraoksonaz aktivite polimorfizmlerinin moleküler temeli ve OP bileşiklerinin toksisitesindeki rolü açıklanmıştır (Costa ve ark.,2015).

Gan ve arkadaşlarının (1991), yaptıkları bir çalışmada insan serumundan paraoksonazı saflaştırarak, enzimin hem PON hem de arilesteraz (AE) aktivitesini göstermişlerdir. PON, 1993'te Gil ve arkadaşları tarafından sıçan karaciğerinden kısmen saflaştırılmıştır. 1997'de Rodrigo ve arkadaşları tarafından tamamen saflaştırılmıştır. PON'un diizopropilflorofosfat, 4-nitrofenilasetat, soman, 2-nitrofenilasetat, sarin, 2-naftilasetat ve feniltiyoasetatı da içeren pek çok substratı hidroliz edebildiği yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (Davies ve ark., 1996; Gan ve ark., 1991). Primo-Parmo ve ark. (1996), paraoksonaz/arilesteraz (PON/AE) enzim ailesinin üç farklı formdan (paraoksonaz-1: PON1, paraoksonaz-2: PON2 ve paraoksonaz-3: PON3) oluştuğunu keşfetmişlerdir. HDL'de klustrein (Apo J) ve Apo A1 ile taşınan (Mackness ve ark., 1997) PON'un, klinik ve deneysel çalışmalarında plazma kullanılmasının hatalı sonuçlar doğuracağı Mackness ve arkadaşları (1998) tarafından bildirilmiştir. PON3, önce tavşan karaciğer mikrozomlarında bulunmuş, daha sonra tavşan serumundan izole edilmiş ve en son sıçan karaciğer mikrozomlarından saflaştırılarak biyokimyasal özellikleri incelenmiştir. PON1'in

lipid peroksidleri hidroliz etmesinin HDL'nin bu yöndeki etkisine katkı yaptığı ve trombosit aktive edici faktörün aktivitesini sınırlayabildiği bildirilmiştir (Şahin, 2009).

2.2.2. Paroksonazın İsimlendirilmesi

Paraoksonaz literatürde: A-esteraz-1, Serum arildialkilfosfataz-1, Paraokson hidrolaz, Aromatik esteraz-1, Esteraz B1, Esteraz E4, Fosforil esteraz, Organofosfat asit anhidraz (OPA), Organofosfat esteraz, Organofosforöz asit anhidraz, Organofosforöz hidrolaz, Organofosfat hidrolaz, Paraoksonesteraz, Primifosfometilokson esteraz, Organofosfat paraokson gibi pek çok isim ile ifade edilmiştir. Ancak substrat olarak genellikle paraoksonu (O, O-dietil, O-pnitrofenil fosfat) kullanması sebebiyle bu enzim ailesinin “paraoksonaz” olarak adlandırılması yaygın olarak kabul edilmiştir (Şahin,2009).

2.2.3. Gen Ailesi ve Fonksiyonları

Paraoksonaz gen ailesi PON1, PON2 ve PON3 olarak üç enzimden oluşmaktadır. İnsanlarda bu enzimlerin genleri 7. kromozomun q21-q22 bantlarında, farelerde ise 6. kromozomda bulunduğu bildirilmiştir. Tüm türlerde üç PON geninde de aynı uzunlukta dokuz ekzon bulunduğu bilinmektedir. İnsan, fare ve tavşanlarda PON1 proteinlerinin aminoasit kalıntısı %80 benzerlik göstermektedir. Ve aynı tür içinde PON1, PON2 ve PON3 proteinlerinin aminoasit kalıntısı arasında en az %60 benzerlik bulunduğu bildirilmektedir. Üç enzimin de dolaşımdaki oksidatif dengenin korunmasında önemli bir rol oynamakta olduğu ve ateroskleroz gelişimini önlediği yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkarılmıştır. PON1 üzerine yapılan çalışmalar diğer iki enzime göre daha fazladır fakat son zamanlarda PON2 ve PON3 ile ilgili yapılan çalışmalarda artmaktadır (Özgün, 2013).

PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına rağmen PON2'nin böbrek, karaciğer, kalp, testis, beyin dokularında özellikle endotel tabakasında ve aortik düz kas hücrelerinde yer aldığı immünohistokimyasal yöntemler sonucunda gösterilmiştir (Hong- Liang ve ark., 2003). Serumda daha az seviyelerde bulunduğu bildirilen PON3; PON1 ile karşılaştırıldığında paraokson ve fenilasetat substratları için

düşük spesifik aktiviteye sahip olmasına rağmen dihidrokumarin substratı için özel bir spesifik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla serumda PON1 dominant PON enzimi olsada, PON3'ün önemli bir düzeyde PON1 aktivitesine sahip olduğu belirtilmiştir (Rainwater ve ark., 2009).

PON1 başlangıçta, paraokson, sarin, soman, sinir gazı, klorpirifos okson, diazokson ve diğer ilgili toksik bileşikler gibi organofosfat ksenobiyotiklerini nötralize etme kapasitesi üzerine çalışılmıştır. Tüm bu bileşikler fizyolojik olmayan substratlar olması nedeniyle, PON1'in fizyolojik rolü henüz incelenmemiştir. PON1, yalnızca karaciğerde sentezlenen ve HDL ile ilişkili kan dolaşımında bulunan kalsiyuma bağımlı bir serum esteraz olduğu bildirilmiştir. PON1 üzerine yapılan araştırmalar, kardiyovasküler korumada rol oynadığını gösteren birkaç çalışmanın ardından sonra büyük ilgi görmüştür. PON1'den yoksun farelerin, ateroskleroza daha duyarlı olduğu bilinmekteyken, farelerde PON1'in aşırı ekspresyonu, kardiyovasküler hastalıklara dirençlerini arttırdığı bildirilmiştir. PON1'in ayrıca LDL içinde oksitlenmiş lipidlerin birikmesini de önlediği bildirilmiştir (Khalil ve ark., 2017).

PON1'in, 6 yapraklı beta tabakalı bir yapı içerdiği bildirilmiştir (Harel ve ark., 2004). Her bir yaprak 4 beta tabakası içermekte ve enzimin merkezi olan kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu bulunmaktadır. Bunlardan biri yapısal kalsiyum iyonu olup, yapıdan uzaklaştırılmasının irreversibl denatürasyona neden olduğu (Mackness ve ark., 1991.a), diğerinin ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyum iyonu olduğu bildirilmiştir. Bu kalsiyum iyonu, bir su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşime girmektedir. PON1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir. Parokson (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat), paroksonazın hem aril esteraz aktivitesini hem paraoksonaz aktivitesini ölçmede en çok kullanılan substrattır. Fenil asetatsa sadece arilesteraz aktivitesini ölçmede substrat olarak kullanılmaktadır. PON1'in polimorfik dağılımı sebebiyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterebileceği bildirilmiştir (İrtegün, 2014).

PON1 karaciğerde üretilmekte ve kana verilmektedir. Kanda HDL ile birlikte bulunmaktadır. Hidrofobik N-terminal bölgesi sayesinde HDL lipidlerine kolaylıkla bağlanabilirliği ve bu bağlanma ilgisindeki etkinin HDL içerisinde şekil ve büyüklük değişimine neden olabildiği bildirilmiştir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apo A1 ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiği için, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği bildirilmiştir (Li ve ark., 2000; Deakin ve James, 2004). Lipoproteinler olmadığında az miktarda PON1 salgılanabilmektedir. Fosfolipid miçeller ve HDL sekresyonunun uyarılması sonucu hücrelerden salgılanan PON1'in, LDL ve Apo A1 üzerinde bir etkisi görülmemektedir. PON1, HDL ile fosfolipidlerden ayrılabilir. Membrana bağlı olan PON1 fenilasetata etki göstermektedir. HDL'nin ortaya çıkmasıyla bu etkinin kaybolduğu gözlenmiştir. Bu da HDL'nin PON1'i hücre membranından ayırabildiğini göstermektedir. PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu bilinmekte ve HDL yaklaşıncaya lipoproteinler aracılığı ile HDL'ye geçebildiği belirtilmiştir (Başkol ve Köse., 2004).

PON1 karaciğer tarafından üretilip kana verilmesi nedeni ile, serumdaki PON1 seviyesini belirleyen en önemli faktör karaciğer fonksiyonlarıdır. Serumdaki PON1 seviyesi ve aktivitesi bireyler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Bunun sebebi enzim aktivitesini ve peptit konsantrasyonunu etkilemekte olan PON1 geninin kodlanma ve promotor bölgesinde çok sayıda polimorfizm göstermesi olduğu bildirilmiştir. PON1'in serumdaki aktivitesini ve konsantrasyonunu belirleyen promotor bölgesi üzerinde en önemli polimorfizm -107 pozisyonunda bulunmaktadır (Deakin ve ark., 2003). PON1 sentezinde önemli olan diğer bir faktör karaciğer hücrelerinde bulunan kolesterol dengesidir. Ayrıca PON1' in karaciğerden sentezini diyet, yaşam biçimi ve herhangi bir hastalık görülme durumunun da etkilediği bildirilmiştir (Cabana ve ark., 2003).

PON1'in plazmadaki konsantrasyonu ve aktivitesinin, düşük hepatik ekspresyon ve oksidanlar tarafından inhibisyonuna bağlı olarak inflamasyonda azalmakta olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle PON1, negatif bir APP olarak kabul edilebilmektedir (Rossi ve ark., 2013).

PON1'in negatif akut faz tepkisi değişiklikleriyle eşzamanlı APP'lerin pozitif yükselmesi, insanlarda sepsis ve hayvanlarda şiddetli paraziter enfeksiyonların görüldüğü durumlarda ölçülmüştür. Enfeksiyon sırasında kritik durumda olan kişilerde PON1 aktivitesi ve pozitif akut faz proteini olan C reaktif protein (CRP)'nin azaldığı gözlenmiştir (Novak ve ark. 2010). *Dirofilaria immitis* (amikrofilaremik, mikrofilaremik) ile enfekte olmuş köpeklerde, PON1 aktivitesinde ve albümin konsantrasyonunda azalma (APP negatif) ve serumdaki CRP konsantrasyonları ile negatif korelasyonlarının olduğu gözlenmiştir (Mendez ve ark. 2014).

PON1'in inflamasyonda konsantrasyonu azalmaktadır. Akut faz yanıt sırasında insanlarda ve tavşanlarda, Apo A1 seviyeleri ve PON1 aktiviteleri aynı anda tükenmektedir (Van Lenten ve ark., 1995). İnflamatuvar koşullar altında, HDL'de pozitif akut faz proteini olan serum amiloid A (SAA) ile Apo A1'in yer değiştirmesi meydana gelebilir ve bu da PON1 aktivitesinde azalmaya neden olabilir. Bununla birlikte, akut enfeksiyon geçiren farelerde PON1 ve platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz aktivitelerinde bir azalma görülürken, aynı zamanda Apo A1 seviyelerinin değişmediği görülmüştür (Van Lenten ve ark., 2001). Ayrıca, Tümör Nekroz Faktörü ve interlökin gibi aracılardan da benzer şekilde PON1 aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (Feingold ve ark., 1998).

PON1' in, HDL'nin oksidasyonunu önlerken aynı zamanda fonksiyonlarını yerine getirebilmesi içinde koruma sağlamaktadır. HDL'nin, LDL'deki lipid peroksidasyonunu engellediği ve bu antioksidan etkisinde yapısında birincil olarak taşıdığı PON1 enziminin etkili olduğu bilinmektedir. PON1, makrofajların okside LDL alınmasını önlemekte, kolesterol biyosentezini azaltmakta ve makrofajlardan HDL ile birlikte kolesterolün taşınmasını arttırmaktadır. Oksidatif stresin yüksek olduğu zamanlarda PON1'in inaktive olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebinin, enzimin oksidatif stresi arttıran durumlarda tampon etkisi göstermesi olduğu düşünülmektedir. Ancak oksidatif stresin artması, PON1'in diğer aktivitelerini azaltırken peroksidaz aktivitesini değiştirmedeği gözlenmiştir (Özgün, 2013).

Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısında bulunan lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksidasyonunun aterosklerotik etkilerini nötralize etmekte ve hücre membranlarını koruyucu etki göstermektedir. LDL oksidasyonu sırasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterler ve lizofosfatidilkolinler, PON1 enzimindeki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girmekte ve enzimin inaktive olmasına yol açmaktadırlar. LDL oksidasyonu sırasında PON1'in inaktive olduğuna dair görüşler çalışmalarca desteklenmiştir. PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı bildirilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu sırasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabileceği de bildirilmiştir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesterol araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Ekmekçi ve ark., 2004).

PON1 aktivitesi tavşanlarda ve sıçanlarda domuz, inek ve atlara göre daha yüksektir (Carr ve ark., 2015). Memelilerde hepatik detoksifikasyon mekanizmasından herhangi bir nedenle kaçan oksonun, serum paraoksonaz tarafından çok hızlı metabolize edilerek beyine ulaşmasının engellendiği bildirilmiştir. Paraoksonazın memelilerde bulunmasına karşın böceklerde ve kuşlarda bulunmaması bu grup canlıların organofosfat zehirlenmelerine daha hassas olmalarını da açıklamaktadır (Brealey ve ark., 1980).

Obez hastalarda daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskinin, lipoprotein seviyelerindeki ve bileşimlerindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Tarçın., 2011). Obez kişilerde oksidatif stresin kontrol gruplarına göre arttığı çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir (Mutlu-Turoğlu ve ark., 2003).

PON1 aktivitesinin, diabetes mellituslu hastalarda (tip 1 ve tip 2), SAA düzeylerinin aksine azaldığı bildirilmiştir. Daha yüksek HDL lipid hidroperoksid konsantrasyonuna sahip DM tip 1 hastalarında PON1 aktivitesinde azalma gözlemlendiği

bildirilmiş ve DM tip 2 deneklerinde yüksek oksid-LDL seviyeleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu veriler, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında düşük yoğunluklu HDL3'ün (en yüksek PON1 aktivitesine sahip fraksiyon) lipoproteinleri oksidasyona karşı koruma kabiliyetinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Kulka, 2016).

Süt ineklerinde gebelik ve orta laktasyon döneminin sakkaroz ve lipid metabolik değişiklikleri üzerinde büyük etkisinin olduğu belirlenmiştir. PON1'in paraoksona yönelik serum aktivitesinin, gebe olmayan Holstein ineklerde postpartum 8-12 hafta boyunca azaldığı görülmüştür (Antoncic-Svetina ve ark., 2011). Bu süre zarfında büyük yağ mobilizasyonunun gerçekleştiği ve kan dolaşımındaki esterleşmemiş yağ asitlerinin ve reaktif oksijen türlerinin konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (Bionaz ve ark., 2007). Böylece, oksidatif strese, gelişmiş peroksidasyona ve akut faz tepkisine yol açarak (Steinberg, 1997, Khovidhunkit ve ark., 2000), PON1 aktivitesini ve lipid peroksidlerin hidrolizini düşürdüğü bildirilmiştir. (Roche ve ark., 2000, Antoncic-Svetina ve ark., 2011).

Sağlıklı sığırlarda gebeliğin sonlarına doğru (Turk ve ark., 2004) ve erken laktasyon döneminde (Turk ve ark., 2005) sırasıyla geç laktasyon dönemi ve kuru dönemlere göre PON aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir. Turk ve ark. (2007), gebeliğin ilk ve ikinci trimesterine ve orta laktasyon dönemine göre, geç gebelik ve erken doğum sonrası PON1 aktivitesinin azaldığını bulmuşlardır. Bionaz ve ark. (2007) geçiş dönemindeki ineklerde daha düşük PON1 aktivitesi bulduklarını bildirmişlerdir. Postpartum erken dönemde (erken laktasyon) azalmış PON1 aktivitelerinin artmış oksidatif strese (Turk ve ark., 2007) ve inflamatuvar durumların etkisine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (Bionaz ve ark., 2007).

Birçok çalışma, insanlarda normal gebelikte PON aktivitesinin arttığını bildirmektedir. Ayrıca preeklampsili insanlarda serum PON aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Preeklampside azalmış PON aktivitesinin nedeninin aşırı serbest radikal üretimine bağlı olabileceği düşünülmektedir (Kumru ve ark., 2004; Uzun ve ark., 2005).

PON1 aktivitesinin yaşıli kiřilerde daha dūřuk olduđu bildirilmiřtir. Ancak bu azalma, plazma konsantrasyonundaki bir azalma veya HDL konsantrasyonlarındaki bir azalma ile açıklanamamaktadır. Yařlanma sūrecini karakterize eden oksidatif stres kořulları, yařlılarda PON1 aktivitesindeki azalmayı açıklayabilir. HDL'nin lipid peroksidasyonuna duyarlılıđı da yařla birlikte artar. PON1'in yalnızca HDL ile iliřkili olması ve antioksidan aktivite sergilemesi, yařlanmayla birlikte HDL'nin lipid peroksidasyonuna yatkınlıđının artmasının būyūk ōlūde PON1 aktivitesindeki bir deđiřikliđe bađlı olduđunu gōstermektedir. PON1 aktivitesindeki dūřūřūn HDL'nin iřlevselliđi üzerinde etkisi vardır ve yařlanma, diabet, obezite ve bōbrek yetmezliđi gibi kardiyovaskūler risk faktōrlerinin varlıđında ateroskleroz sūrecinin geliřimini kısmen açıklayabilmektedir (Khalil ve ark., 2017).

2.3. Telomer ve Telomeraz Enzimi

2.3.1. Telomer

Telomerler, ōkaryotik lineer kromozomların u bōlgelerinde bulunan, protein kodu içermeyen, çok sayıda heksonūkleotid DNA (Deoksiribo nūkleik asit) tekrar dizinlerinden (TTAGGG) oluřmaktadır (Gilley ve ark., 2005).

Telomer kavramı, 1930'lu yıllarda ortaya çıkarılmıřtır. 1938 yılında Hermann J. Muller *Drosophila melanogaster* (sirke sineđi) ve Barbara Mc Clintock *Zea mays* (mısır) kromozomları üzerinde çalıřmalar yapmıřlardır. Muller, X radyasyonuna maruz bıraktıktan sonra kromozomların u bōlgelerinde parça kayıpları ve ters dōnmeler meydana gelmediđini keřfetmiřtir. Radyasyonun zararlı etkilerine karřı kromozomların u bōlgelerini koruyan ve būtūnlūđūnū sađlayan ōzel genler olduđunu gōrmūř ve bunlar için telomer ismini kullanmıřtır. Barbara Mc Clintock kırılmıř kromozom uçlarının birbirleri ile u uca birleřtiđini gōzlemlemiřtir ve telomerlerin kromozom būtūnlūđūnūn korunması için gerekli yapılar olduđunu bildirmiřtir (McClintock, 1941; Blasco, 2005).

Telomerik tekrar dizisinin yapısı oldukça korunmuř olmasına rađmen, telomerlerin içindeki tekrarların sayısı būyūk ōlūde deđiřmektedir; ōrneđin, kōpek

telomerlerinin farelerde bulunan 10 ila 60 kbp'ye (kilobaz çifti) göre 10 ila 23 kbp aralığında olduğu bildirilmiştir. Bu türler arası varyasyonun yanı sıra, telomer uzunluklarının aynı tür içinde de büyük ölçüde farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu değişiklik, ilgili bireylerin yaşı ile ilişkilendirilebilmektedir; örneğin, Harley ve ark. (1990) artan yaş ile birlikte insan fibroblast telomerlerinin ortalama uzunluğunda bir azalma görüldüğünü bildirmiştir. Telomer uzunluğundaki farklılıklar, tek bir bireyden alınan hücre hatlarında ve hatta tek bir hücrenin kromozomları arasında da görülebilmektedir. İn vitro çalışmalar, insanlarda yaşla birlikte telomerik tekrarların kaybını gösteren in vivo çalışmalarla paralellik göstermektedir (McKevitt ve ark., 2002).

Hayflick ve Moorhead (1961), orjinal olarak normal somatik hücrelerin sınırlı proliferatif kapasiteye sahip olduğunu ve kültürde sonsuza kadar büyüemeyeceğini gözlemlemişlerdir. Sınırlı sayıda bölünmeden sonra, hücreler çoğalma sınırlarına ulaşmakta ve "replikatif yaşlanmaya" girmektedir. Bu hücreler fenotipik olarak bir biyobelirteç olan "yaşlanma ile ilişkili β -galaktosidaz" ekspresyonu ile karakterizedir. Yaşlanan hücreler, hücre döngüsünün G1 fazında büyümeyi durdururlar, DNA (deoksiribo nükleik asit) sentezleyemezler ve büyüme faktörlerine yanıt vermezler, ancak yine de metabolik olarak aktif olurlar. Daha sonraki çalışmalar, telomerlerin kritik derecede kısalığa ulaşana ve replikatif yaşlanmayı indükleyene kadar her popülasyonun iki katına çıkmasıyla giderek kısaldığını göstermektedir. Sonuç olarak, telomerler, bir hücrenin ömrünü belirleyen moleküler saatler olarak tanımlanmıştır. Telomerlerin, her ökaryotik kromozomun ucunu kromozomal füzyon, rekombinasyon ve terminal DNA bozulmasına karşı koruyan, özel nükleoprotein kompleksler olduğu bildirilmiştir (Pang ve Argyle., 2009).

DNA sentezi ve hücre bölünmesi esnasında, DNA polimerazın kromozomlarda aşırı 5' ucunu kopyalayamaması sebebiyle telomerler kısalır ve buna son replikasyon sorunu ismi verilmektedir. Progresif telomer kısalması, bir tümör baskılayıcı mekanizmayı temsil etmekte ve kritik derecede kısa telomerler replikatif yaşlanmayı ve hücre canlılığı kaybını tetiklediği için yaşlanmanın altında yatan moleküler mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmektedir. Çoğu somatik hücre sınırlı sayıda hücre bölünmesine sahip olmasına rağmen, bazı hücreler telomerik yıpranmayı

önlemek için mekanizmalar geliştirmiş ve bu sebeple sürekli çoğalmaya izin vermiştir (Pang ve Argyle, 2009).

Telomer uzunluğu, hücre popülasyonundaki telomer kısıtlama fragmanlarının (TRF) uzunluğu ölçülerek değerlendirilebilmektedir. TRF'ler, telomerik DNA'nın bir ölçüsü olarak bildirilmiş ve yüksek moleküler ağırlıklı genomik DNA'nın, telomer sekansında tanıma bölgelerine sahip olmayan restriksiyon enzimleriyle sindirilmesinden kaynaklanan küçük bir subtelomerik DNA kısmı içermektedir (Mehle ve ark., 1994).

Telomerler, doğal kromozomal uçların çift sarmallı kırılma uçları olarak tanımlanmasını önlemekte, böylece hücre döngüsünün durmasını, apoptoz veya ölümle sonuçlanacak bir DNA hasarı tepkisini ortadan kaldırmaktadır. Aynı zamanda de novo telomer eklenmesi için yeterli telomerase aktivitesi bulunmadığında veya son replikasyon problemine karşı koymak için alternatif bir telomer bakım mekanizması bulunmadığında, telomerler her replikasyon döngüsünde kısalmaktadır. Delesyonlar ve oksidatif stres dahil diğer faktörler de telomer kısalmasına katkıda bulunmaktadır (Quimby ve ark., 2013).

Telomerler kritik derecede kısalmış bir duruma ulaştığında, artık kromozomun sonunu etkili bir şekilde kapatamazlar ve bu nedenle kendileri DNA hasarı olarak tespit edilir ve hücresel yaşlanma olarak bilinen kalıcı hücre döngüsünün durmasına neden olan bir yanıtı tetiklemektedirler. Çoğu insan dokusunun yaşla birlikte telomer kısalması yaşadığı ve kısalan telomerlerin çeşitli hastalık durumlarıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Telomerler, kısmen yüksek guanin kalıntıları içermesi ve aynı zamanda telomerlerin reaktif oksijen türlerinin neden olduğu DNA hasarının onarımında yetersiz kalmaları sebebiyle oksidatif strese akut olarak duyarlı oldukları bildirilmiştir. Oksidatif stres, telomer kısalması ve inflamasyon arasındaki ilişkiler de öne sürülmüştür, bu da telomer bakımının özellikle inflamatuvar hastalık durumları için uygun olmasını sağlamaktadır (Quimby ve ark., 2013).

Memeli hücrelerinde telomerler, altı çekirdekli proteinden oluşan shelterin kompleksi ile ilişkilidir: TRF1 (TERF1 olarak da bilinen telomerik tekrar bağlayıcı

protein 1), TRF2 (TERF2 olarak da bilinir), TIN2 (TERF1-interacting nükleer faktör 2), POT1 (telomerlerin korunması 1), TPP1 (POT-1- ve TIN2 ile etkileşen protein) ve RAP1 (transkripsiyonel baskılayıcı / aktivatör protein) (Salamati ve ark., 2020).

Telomer, kromozomun sonunda bulunan, kodlanmayan, çift sarmallı bir yapıdır, ancak 3' terminalinde, tamamlayıcı bir DNA sarmalına sahip olmayan tek sarmallı bir çıkıntı haline gelmektedir. Shelterin protein kompleksleri ile ilişkili olan telomerler, protein bağlanma bölgeleri aracılığıyla bağlanırlar ve bu, telomerik yapıları eksonükleaz aktivitelere karşı daha fazla korumak için D-döngü (yer değiştirme döngüsü) ve T-döngü (telomerik döngü) yapılarının oluşumuna yol açmaktadır. Shelterin kompleksi, telomer uzunluğunun düzenlenmesinde ve kromozom uçlarının uygun olmayan DNA onarımından korunmasında temel bir rol oynamaktadır. Çift sarmallı TTAGGG bölgesine bağlandığı bilinen TRF1, telomerik DNA'nın replikasyonunu kontrol etmekte ve helikazlarla birlikte çalışmaktadır ve Tankyrase inhibitörleri ile etkileşime girerek telomer uzatma sürecini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. TRF2, DNA hasarı tepkilerinin aktivasyonu ve T-döngülerinin oluşumunu önlemede rol oynamaktadır. RAP1, TRF2'ye bağlanmaktadır. POT1 ise TPP1 ile ilişkili 3' tek sarmallı TTAGGG tekrarlarına bağlanmaktadır. TIN2 hem TRF1 hem de TRF2 ile etkileşime girmekte ve ardından TPP1'e bağlanmaktadır, bu da sırasıyla POT'a bağlanır ve karmaşık stabilizasyonu iyileştirdiği bildirilmiştir. DNA polimeraz en son Okazaki fragmanlarını sentezleyemediğinden ve son replikasyon sorunu olarak bilinmekte olan kromozomun 3' ucunu tamamen kopyalayamadığından ve eksonükleaz aktivitesi nedenleriyle kromozomun sonunu bozar. Her replikasyonda telomer kısalmaktadır. Azalan telomer uzunluğu, inhibitör etkisini azaltmakta ve komşu genlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Telomer uzunluğunun kısaltılması ve koruyucu rollerinin yitilmesi, tümör baskılayıcı görevi görmektedir ve sonuç olarak, hücreler yaşlanma ve kriz aşamasına girmektedirler böylece hücre döngüsü durur ve hücre ölümüne neden olur. Tersine, telomeraz enzimi ise hücrenin kaderini değiştirebilir. Hücreleri ölümsüzlüğe götürebileceği ve telomer senteziyle maligniteye neden olabileceği bildirilmiştir (Salamati ve ark., 2020).

2.3.2. Telomeraz Enzimi

Telomeraz, kendi RNA'sını (Ribo Nükleik asit) kalıp olarak kullanarak kendini sentezleme yeteneği bulunan ve heksomerik parçaları [(TTAGGG)_n] kromozomal uçlara ilave ederek telomerik DNA'nın uzatılması, kromozomal uçlardaki kaybın dengelemesi ve korunması görevi olan ribonükleoprotein yapısı olan bir enzim olarak bildirilmiştir. Kanser vakalarında, hücrenin telomeraz aktivitesi ve telomer uzunluğu incelendiğinde in vivo ortamda tümör oluşumu ve telomeraz aktivitesinin birbiri ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Son yıllarda yapılan araştırmalarla telomerazın bu işlevlerinden farklı olarak hücre proliferasyonu ile ilgili olan işlevleri ortaya çıkarılmıştır. Bu işlevler TERT (telomeraz revers transkriptaz) olarak adlandırılan telomerazın protein alt birimi olan ve telomerazın enzim aktivitesine bağlı olmadan çalışan yapı ile ilişkilendirilmiştir. TERT; β -Katenin/LEF (lenfoid çoğaltıcı faktör) transkripsiyon faktör kompleksine kofaktör olarak etki gösterir ve Wnt arayolunda sinyal artırıcı etki göstermektedir. Böylece hücre, DNA hasarını onarma, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz fonksiyonlarıyla ilişkili apoptoza karşı koyma ve hücre proliferasyonu özellikleri kazanmaktadır. TERT'in bu özellikleri telomeraz bölgesi dışında kromozomlar boyunca birçok bölgede kromatinlerle ilişkili olarak bulunabilmektedir (Tiryakioğlu ve ark., 2016).

İlk olarak Tetrahymena'da Greider ve Blackburn tarafından tanımlanan telomeraz enzimi, daha sonraları insanlarda Morin tarafından HeLa hücrelerinde görüldüğü bildirilmiştir. Embriyonik hücreler ve erişkin kök hücrelerinde aktif olarak bulunan telomeraz enzimi, normal somatik hücrelerde saptanmamış, immortal kanser hücrelerinde ise yeniden aktive olduğu bildirilmiştir (Gorham ve ark., 1997).

Telomeraz, RNA ve proteinler olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Telomeraz aktivitesi, yapısındaki RNA alt birimine bağlıdır. Bu RNA'ların hepsi protein kısmında bulunan ve yaklaşık olarak 1.5 telomer tekrarına komplementer olan bir diziyi içermektedir. Telomeraz proteinleri ise TERT, TEP1 (telomeraz ile ilişkili protein1), hsp90, dyskerin, L22, p23, La autoantigen, hnRNPs olarak bildirilmiştir. Yapısı yarı açık sağ el şekline benzetilmektedir. Enzim kompleksinin taşıdığı RNA'nın avuç içine benzer kısmında yer alan 1.5 telomerik tekrar tamamlayıcı olan

kısmı DNA'nın 3' ucunun uzamasında görev almaktayken; RNA'nın kalan kısımlarının görevleri tam olarak bilinmemektedir. İn vitro çalışmalarda telomeraz aktivitesi bulunmayan insan hücrelerinde, HERT (insan telomeraz ters transkriptazı) proteininin sentezlenmesinin, telomerazı tekrar aktif hale getirdiği bildirilmiştir. Telomeraz enzimi bu yapıların hepsini kullanarak telomerin uzamasını sağlamaktadır (Koku, 2014).

DNA polimeraz replikasyon esnasında DNA sentezine direkt olarak başlayamamaktadır. DNA replikasyonu 5' – 3' yönünde olmaktadır ve 8- 12 bazlık bir ön RNA parçasına ihtiyaç duymaktadır. Bu RNA parçasına, RNA primer'i ismi verilir. DNA polimeraz, RNA primerinin taşıdığı 3'-OH (hidroksil) grubu sayesinde primere bağlanır. Böylece DNA polimeraz hem kesikli sentezlenen iplikte hem de kesintisiz iplikte okunmasını sağlamaktadır. Yeni DNA 3' yönünde yapılabildiği için RNA primerinin uzaklaştırılmasından sonra çift iplikli yeni bir DNA molekülünün 5' ucunda doldurulmamış bir boşluk oluşmaktadır. Bu boşluk DNA polimeraz tarafından tamir edilemez ve bu nedenle her sentez sonrasında kromozom RNA primerinin boyu kadar kısalmaktadır. Bu noktada telomeraz enzimi devreye girer ve reverz transkriptaz işlevi gören bu enzim tarafından her replikasyon sonrasında kromozom uçlarına tekrarlayan diziler eklenerek kromozom kısalmasının önüne geçilmektedir. Telomeraz kendi RNA şablonu olması sebebiyle diğer reverz transkriptazlardan ayrılmaktadır. Yeni sentezlenen zincir uzunluğunca telomeraz kompleksinin translokasyonu ve telomerik DNA'nın 3' ucunun uzatılması 5' – 3' yönünde devam ettiği bildirilmiştir (Özçeltik, 2015).

Telomeraz embriyogenez için esastır, fakat gelişim sırasında doku farklılaşması üzerine baskılanır ve çoğu somatik dokuda doğumdan itibaren görülmemektedir. Germ hücreleri ve kök hücreler gibi yaşam boyunca bölünmeye devam eden hücre popülasyonları, kendini yenileme kapasitesini korumak için telomerazı azaltılmış seviyelerde bulundurmaya devam etmektedirler. Aslında, hematopoietik kök hücreler ve bazal kriptlerdeki bağırsak kök ve progenitor hücreler dahil olmak üzere bazı yetişkin insan kök hücrelerinde düşük telomeraz aktivitesi seviyeleri bulunmuştur. Muhtemelen hızlı hücre bölünmesi dönemlerinde telomer kaybı oranını düşürmek ve erken telomer kısalmasını önlemek için, artmış hücresel

proliferasiyona sahip bağlı hematopoietik progenitör hücrelerde telomeraz aktivitesinin geçici yukarı regülasyonu gözlenmiştir (Pang ve Argyle., 2009).

Telomeraz enziminin son zamanlarda idiyopatik pulmoner fibrozis, diskeratozis kongenita ve kemik iliği yetmezliği sendromlarında, telomerazın komponenti olan hTERT ve hTER (insan telomeraz RNA'sı) genlerindeki heterozigot mutasyonları olarak bulunduğu bildirilmiştir. Kısalmış telomerlerin varlığı ile karakterize olan bu hastalıklarda, telomerik kısıklık hastalığın erken başlaması ve ciddiyeti ile ilişki göstermektedir. Ayrıca çeşitli kanser çeşitlerinde yapılan araştırmalar sonucunda, kanserli dokularda telomeraz enzim aktivitesinin normal dokulardaki enzim aktivitesine kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (G zelg l ve Aksoy., 2011). İnsanlar gibi köpeklerde de telomeraz aktivitesi kanserlerin çoğunda yukarı regüle edilir ve normal yetişkin dokularda bulunmadığı bildirilmiştir (Pang ve Argyle., 2009). Telomeraz enzimi ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi belirginleştirmek amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda; T ve B lenfositlerde enzim düzeylerinin düşük olduğu bulunmuş, daha detaylı olarak yapılan incelemelerde bademciklerde ve timusta enzim aktivitesinin varlığı bildirilmiştir. Ancak yaş ilerledikçe telomer kaybıyla beraber bağışıklık sisteminin de zayıfladığı belirlenmiştir (G zelg l ve Aksoy, 2011).

2.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-density lipoprotein: HDL)

Plazma lipoproteinleri, suda     nmeyen lipidleri, yani trigliseridleri ve kolesteril esterleri dolaşım yoluyla taşımaya hizmet etmektedir. İnsanlarda ve çoğu hayvan türünde dört farklı lipoprotein sınıfı tanımlanmaktadır. Her biri ayrı işlevlere hizmet eder ve ayrı fiziksel ve kimyasal özelliklere göre tanımlanabilmektedir. şilomikronlar en büyük ve yüzer partiküllerdir ve diyet trigliseritlerinin ince bağırsaktan yağ ve iskelet / kalp kasına ve diyet kolesterolünün karaciğere transferinden sorumludur. Bu lipoproteinler, yağ içeren bir öğünün yutulmasından sonra dolaşımda bulunmakta ve genellikle a  olan kişilerden alınan numunelerde bulunmamaktadır. Diğer üç sınıf, endojen lipoproteinler olarak isimlendirilir ve açlık sırasında alınan plazmada bulunur; göreceli yoğunluklarına göre tanımlanırlar. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), karaciğerden endojen olarak sentezlenmiş

trigliseritleri ve kolesterolü çıkarmak için kullanılır ve trigliseridlerin adipoz ve kas dokularına iletilmesinden sorumludur. Bu lipoproteinler, kolesterolü periferik dokulara ve ayrıca karaciğere aktaran düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) öncüleridir. Üçüncü sınıf, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), doku gereksinimlerini aşan kolesterolün depolanması, boşaltımı veya yeniden dağıtımı için karaciğere geri taşınmasında rol oynamaktadırlar. Bu lipoproteinlerden hedef dokulara lipidlerin transferi, çeşitli intravasküler enzimler ve hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimleri yoluyla gerçekleştirilmektedir. Lipoprotein lipaz (LPL) enzimi, şilomikronlarda ve VLDL'de trigliseritleri hidrolize eder. İkinci bir lipaz; hepatik lipaz, (HL), LDL ve HDL'deki trigliseridlere etki eder ve bu lipoproteinlerin intravasküler olarak yeniden şekillenmesinden sorumludur. Ters kolesterol taşınmasında diğer iki enzim rol oynar: Lesitin, kolesterol açıl transferaz (LCAT), HDL tarafından periferik dokulardan alınan serbest kolesterolü esterleştirir, böylece daha fazla kolesterolün dokulardan HDL'ye geçebileceği bir konsantrasyon gradyanı oluşturur. Kolesterol ester transfer proteini, kolesterol esterleri daha düşük yoğunluklu lipoproteine aktarır, böylelikle karaciğere verilebilir, böylece ters kolesterol taşınması tamamlanır (Watson., 1996).

İnsanlarda ve hayvan türlerinde plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarının, genotip, yaş, cinsiyet, yağlanma, diyet ve egzersiz gibi faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir (Butterwick ve ark., 2001). Lipoproteinlerin enerji ve lipid metabolizmasında önemli roller oynadıkları için hayvanlardaki metabolik değişiklikleri yansıttığı bildirilmektedir. Bu nedenle, hayvanlar genellikle iki ana lipoprotein grubunda sınıflandırılır: HDL: kediler, köpekler, atlar, fareler ve sıçanlardan oluşan memeliler ve LDL: hamster, insanlar, kobaylar, domuzlar ve tavşanları içeren baskın gruplar (Muranaka ve ark., 2011).

HDL, yüksek protein içeriği nedeniyle lipoproteinlerin en küçüğü ve en yoğunu olarak bilinmektedir. Proteinler kütesinin yaklaşık %50'sini oluşturur ve Apo A1 bu protein bileşeninin %70'ini oluşturmaktadır. Apo A1, karaciğerde (%70) ve bağırsakta (%30) sentezlenen ve lipitsiz bir durumda seruma salgılanan 243 amino asitli bir proteindir. Bireysel Apo A1 molekülleri, lipitten fakir pre-HDL oluşturmak için diğer Apo A1 molekülleri, membran fosfolipidleri ve kolesterol ile birleşir. Lipitten fakir

HDL, olgunlaşma ve kolesterol ilavesiyle küresel hale gelen çift kuşak benzeri bir yapıya sahiptir. Lipidden fakir HDL, ATP (adenosin tri fosfat) bağlayıcı kaset A-1 reseptörü aracılığıyla arter duvarı makrofajlarından kolesterolü alabilmektedir. Kolesterol, lipit açısından fakir HDL'ye aktarılır ve daha sonra lesitin-kolesterol asiltransferaz enzimi tarafından esterlenir. Kolesterol esterleştikçe, HDL'nin çekirdeğine paketlenir ve olgun küresel lipoprotein oluşumunu sağlar. Olgun küresel HDL daha sonra kolesterolünü 2 ana mekanizma ile boşaltabilir. Kolesterolün karaciğere geri transferi, hepatositler üzerindeki çöpçü reseptör-B1 reseptörü ile etkileşimle kolaylaştırılmakta ve safra oluşumuna ve bağırsakta salgılanmasına yol açmaktadır (Sanossian ve ark., 2007).

Obez bireylerde görülen lipid ve lipoprotein değişiklikleri, yüksek kolesterol, trigliseritler ve apolipoprotein B konsantrasyonlarının yanı sıra daha yüksek VLDL, LDL ve daha düşük HDL kolesterol seviyelerini bulundurmaktadır. Birçok çalışma, bir lipoproteinin toplam konsantrasyonunun değil, lipoprotein alt sınıf konsantrasyonunun ve partikül boyutunun, obezitenin komorbiditelerinin gelişimi ile yüksek oranda ilişkili olduğu göstermiştir. Büyük VLDL'deki artışlar koroner arter hastalığı ile ilişkilendirilmiştir ve insülin duyarlılığı ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir. HDL'ye trigliserid eklenmesi, hepatik trigliserid lipazın etkisini artırır ve bu da küçük yoğun HDL oluşumuna ve HDL'nin dolaşımdan hızlı temizlenmesine neden olmaktadır. Bu da periferden karaciğere geri kolesterol taşınmasının azalmasına ve kardiyovasküler hastalıkların ve insülin direncinin geliştirme riskinin artmasına neden olmaktadır (Jordan ve ark., 2008).

Köpekler ve kediler için HDL insanlardan önemli ölçüde farklıdır. HDL, LDL'nin baskın olduğu insanların aksine, başlıca kolesterol taşıyan lipoproteinlerdir (Watson., 1996).

Anormal serum kolesterol konsantrasyonu genellikle bir hastalık göstergesi olarak kabul edilir ve küçük hayvan biyokimyası panellerine dahil edilmektedir, ancak köpeklerde ve kedilerde yaygın olarak bir prognostik belirteç olarak kabul edilmez. Hipokolesteroleminin küçük hayvanlarda karaciğer ve gastrointestinal hastalık, hipoadrenokortisizm ve daha yakın zamanda sepsis ve neoplazi ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir. Hipokolesterolemi insidansı küçük hayvanlarda bilinmemekle birlikte bazı spesifik hastalık süreçlerinde prevalansı bildirilmiştir (Tan ve ark., 2020).

Kedilerle ilgili bir rapor, plazma kolesterol konsantrasyonlarının yetişkinlikte zirve yaptığını ve yaşlılık yıllarında azaldığını, ancak her iki durumda da popülasyon ortalamalarının normal aralıkla sınırlı olduğunu göstermiştir (Butterwick ve ark. 1995). Bununla birlikte, plazma kolesterol konsantrasyonları, emzirme döneminde (0-8 haftalık) yavru kedilerde önemli ölçüde arttığı ve sütten kesildikten sonra 16-20 haftalık yetişkin değerlerine düştüğü bildirilmiştir. Hem LDL hem de HDL kolesterol konsantrasyonlarındaki artışlar (Butterwick ve ark. 1994), emziren yavru kedilerin yüksek yağ alımına bağlı olabileceği veya özellikle tiroid hormonlarıyla ilgili olarak olgunlaşmamış hormonal durumu yansıtabileceği bildirilmiştir (Watson., 1996).

Östrus döngüsünün etkisi kedilerde araştırılmamış olsada, gebelik ve postpartum laktasyonun etkileri üzerine yapılan bir çalışma, plazma kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarının laktasyon sırasında önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir (Watson ve ark., 1995).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Araştırma materyalini Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine getirilen 1 yaşından büyük her iki cinsiyette ve farklı ırklarda kediler oluşturdu. Bu çalışmada çalışma grubunu oluşturan hayvanlarda aşağıda belirtilen kriterler göz önünde bulundurularak kan örnekleri toplandı.

Belirtilen kriterlere göre toplam 25 hayvandan kan örneği toplandı. Bu örneklerin 15'i vücut yağ ölçüm sistemine göre %vücut yağ oranı %30'un üstünde olan obez kedilerden ve 10'u %vücut yağ oranı %30'un altında olan obez olmayan (kontrol) kedilerden toplanmıştır. Obez grubunun 8'i erkek, 7'si dişi, yaşları ise 1 yaş ile 12 yaşa kadar değişmekteydi. 11'i kısırlaştırılmış, 2'si kısırlaştırılmamış, 2'si ise bilinmemekteydi. Kontrol grubu ise 1 yaşından büyük ideal kiloya sahip 4 dişi, 6 erkek toplam 10 kediden oluşturuldu.

3.1.1. Aranan Klinik Belirtiler

Vücut Yağ Ölçüm Sistemi

$$\%Vücut\ Yağ = \left[\frac{\left(\frac{Göğüs\ Kafesi}{0,7067} - Bacak\ indeks\ ölçümü \right)}{0,9156} \right] - Bacak\ indeks\ ölçümü$$

Göğüs kafesi değeri: 9. Kostanın üzerinden geçerek göğüs kafesinin çevre uzunluğu (Şekil 3.1.1).

Bacak indeksi değeri: Patella ile kalkaneal yumru arasındaki mesafe (Şekil 3.1.2).

-İdeal kiloya sahip kedilerin vücut yağ oranı %15-%30 arasında,

-Aşırı zayıf kabul edilenler %20'den az yağ oranına sahip olanlar,

-Aşırı kilolu yani obez olanlar ise %30 ve üzeri vücut yağına sahip olan kediler olarak değerlendirildi (Hawthorne ve ark. 2005).



Şekil 3.1.1. Göğüs kafesi değerinin ölçülmesi.

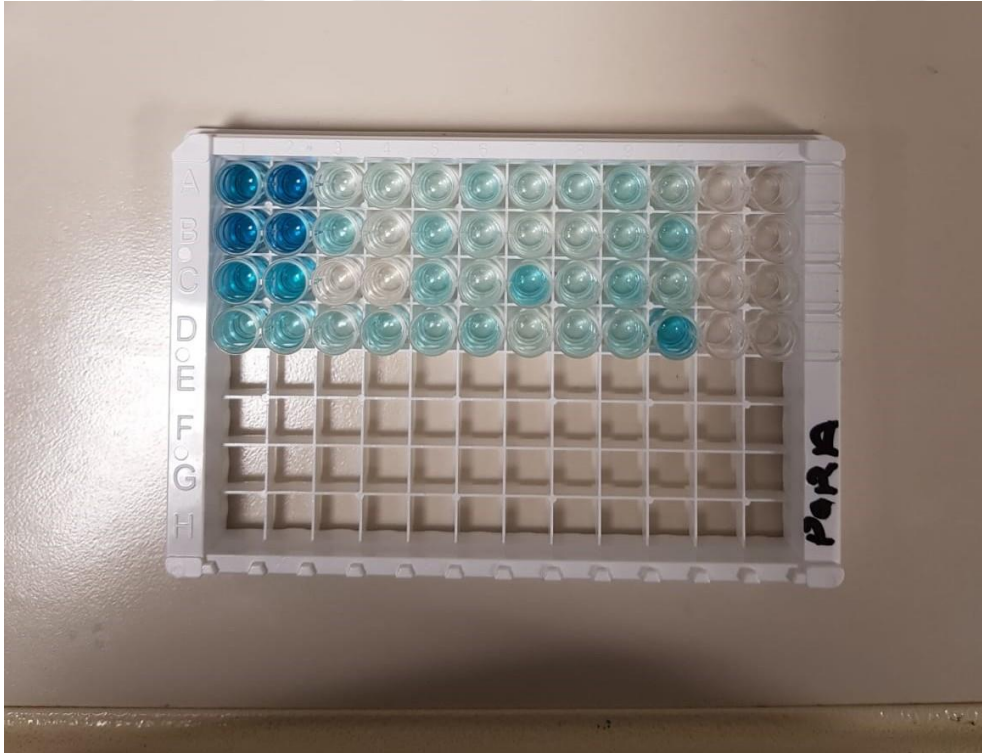


Şekil 3.1.2. Bacak indeksi değerinin ölçülmesi.

3.2. Yöntem

Bütün kedilerden kan örnekleri vena *Cephalica antebrachii*'den tek kullanımlık steril enjektör kullanılarak negatif basınçlı tüplere alındı. Serum örnekleri için pıhtı aktivatörlü silikon tabanlı plastik tüpler (5 ml) kullanıldı. Toplanan kan örnekleri önce 30 dakika portüpte bekletilerek kanın pıhtılaşması sağlandı. Ardından santrifüj cihazında 4000 devirde 10 dk'da serumları çıkarıldı. Çıkan serum örnekleri otomatik pipet yardımı ile eppendorf tüplere (1.5 ml) aktarıldı. Üzerine numune numaraları yazılarak kayıt altına alınan tüpler -20°C'de serolojik analizleri yapılana kadar saklandı.

Kan serumunda paraoksonaz ve telomeraz enzimleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü (Şekil 3.2). Araştırmada Cat Telomerase ELISA Kit ve Cat Paraoksonaz ELISA Kitleri (BTLAB, ÇİN) kullanıldı. Biyokimyasal analizlerde HDL değerleri Gesan Chem 200-1102422 (İtalia) otoanalizör cihazı ile ölçüldü.



Şekil 3.2. Kan serumunda ELISA yöntemiyle paraoksonaz enzimi ölçülmesi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen bulgular IBM SPSS 22.0 for Windows paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin Normal dağılıma uygunluğunda Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Verilerin normal dağılması nedeniyle ikili grup karşılaştırmaları Independent-Samples T-test (Student's t-test) ile belirlendi.



4. BULGULAR

Grup 1 (kontrol) ve Grup 2’de (obez) paraoksonaz değerinin ölçümünün gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel ($p<0,001$) farklılık bulunmuştur.

Grup 1 ve Grup 2’de telomeraz değerinin ölçümünün gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel ($p<0.001$) farklılık bulunmuştur.

Grup 1 ve Grup 2’de HDL değerinin ölçümünün gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel ($p<0,008$) farklılık bulunmuştur. (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Obez ve kontrol gruplarında paraoksonaz, telomeraz ve HDL bulguları

GRUP	GRUP 1 ($n=10$)	GRUP 2 ($n=15$)	P
Parametre	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	
Paraoksonaz	15.07 ± 3.44^a	$9,754 \pm 2.05^b$	0.001
Telomeraz	2.14 ± 1.32^a	0.52 ± 0.41^b	0.001
HDL	135.30 ± 45.01^a	$85,73 \pm 29.12^b$	0.008

Farklı harf içeren sütunlar arasında istatistiksel fark vardır ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Yetişkin evcil kedi popülasyonunun çoğu fazla kilolu veya obezdir. Kedilerde obezitenin alt üriner sistem hastalığı, topallık, hepatik lipidoz, alerjik olmayan deri hastalıkları ve diabetes mellitus gibi hastalıklara daha yatkın hale getirdiği kabul edilmektedir. Hayvanlarda tek tek adipozitenin objektif olarak anlaşılması ve miktarının belirlenmesi, beslenme müdahale programlarının başarısını ölçmek ve obezite ile ilgili araştırmalarda güvenilir sonuçlar elde etmek için önemlidir (Bjornvad ve ark., 2011).

Obezitenin potansiyel araştırma teknikleri arasında kimyasal analiz, dansitometri, toplam vücuttaki su ölçümü, absorpsiyometri (çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA)), vücut kondisyon skoru (5 noktalı ölçek, 6 noktalı ölçek, 9 noktalı ölçek), ultrasonografi, elektriksel iletkenlik ve gelişmiş görüntüleme teknikleri (bilgisayarlı tomografi ve MRI) gibi belirteçler yer alır. En yaygın olarak benimsenen kantitatif prosedürler, vücut ağırlığı ve morfometri ölçümünü içermektedir (German, 2006). DEXA, kedilerde vücut durumunun değerlendirilmesi için referans yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, rutin kullanım için pahalı ve pratik değildir. Hayvanın silüetinin palpasyonu ve görsel değerlendirmesi temelinde vücut durumunun değerlendirilmesi için çeşitli sayısal vücut kondisyon skoru sistemleri geliştirilmiştir. Vücut kondisyon skorları, normal ila hafif fazla kilolu hayvanlar için toplam vücut ağırlığının (yani vücut yağ yüzdesi) bir yüzdesi olarak vücut yağına oldukça iyi karşılık gelir, ancak en obez kediler için yağ oranını olduğundan az tahmin edebilir (Witzel ve ark., 2014). Biz çalışmamızda Hawthorne ve ark. (2005) vücut yağ yüzdesindeki en fazla varyasyonu tanımlayan ve biyolojik olarak anlamlı olan formülü kullanarak kedilerde % yağ oranlarını hesapladık.

Paraoksonaz 1 (PON1), düşük yoğunluklu lipoproteinleri ve HDL'yi peroksidasyondan koruyan yüksek yoğunluklu lipoproteinlerle ilişkili bir enzimdir. Ayrıca PON1, proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini azalttığı için antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. PON1, esas olarak karaciğerde eksprese edilir ve HDL'ye bağlı plazma içerisinde taşınır. Spesifik olarak PON1, HDL'de apolipoprotein A1 ile sıkı bir şekilde ilişkilidir ve koruyucu işlevini, oksitlenmiş lipidleri hidrolize eden bir

arilesteraz aktivitesi yoluyla uygular (Rossi ve ark., 2013). Son yapılan çalışmalarda PON1'in kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli bir rol oynadığı ve tanısında kullanılabileceği de bildirilmiştir (Meazzi ve ark., 2018).

Tecles ve ark., (2015) yaptıkları çalışmada FIP (Feline Infeksiyöz Peritonitis)'li kedilerde PON1 sağlıklı kedilerle karşılaştırıldığında, FIP'li kedilerde veya diğer yangılı hastalıkları olan kedilerde önemli ölçüde daha düşük bir PON1 aktivitesi gözlenmiştir. Düşük PON1 aktivitesinin nedeninin bu kedilerdeki düşük total antioksidan kapasite konsantrasyonu ile desteklenen oksidatif stres olabileceğini bildirmişlerdir.

Leptospirozisli kedilerde yapılan bir çalışmada DNA pozitif grubun, seropozitif ve leptospirozis olmayan gruptaki kedilerden daha düşük serum PON1 aktivitesine sahip olduğunu görmüşlerdir. Bununda DNA pozitif kedilerde bir akut faz tepkisine işaret edebileceğini bildirmişlerdir (Picco ve ark., 2020).

Tvarijonaviciute ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada obez kedilerde kilo kaybından önce ve sonra dolaşımdaki çeşitli enflamatuar ve metabolik biyokimyasal analizleri değerlendirmişlerdir. Kilo kaybından önce ve sonra PON-1 aktivitesinde hiçbir farklılık gözlenmemiştir, ancak başlangıçtaki daha düşük PON-1 aktivitesi kilo verme programının başarısızlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kedi obezitesinin patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılmasını, bunların inflamasyon ile bağlantısını ve insülin direnci gibi komorbiditelerle ilişkilerini geliştirmek için yaptıkları çalışma sonucunda kilo kaybından önce PON-1 aktivitesi, adiponektin konsantrasyonu ve IGF-1 konsantrasyonu kilo vermeyi tamamlayamayan kedilerde kilo kaybeden kedilerden daha düşükken, glikoz konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Ovariektomi (OVE) ve ovaryohistektomi (OVH) yapılan köpeklerde serum PON1 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada postoperatif dördüncü gün serum PON-1 aktivitesi, her iki çalışma grubunda da preoperatif düzeylerden farklı bulunmamıştır fakat OVE'ye kıyasla OVH'den sonra daha yüksek PON-1 aktivitesi gözlenmiştir. Bununda OVE grubunda postoperatif akut faz yanıtın şiddetinin OVH grubuna göre daha düşük olmasına bağlı olduğunu bildirilmişlerdir (Baştan ve ark., 2015).

Nasiri ve ark. (2014)'te içme sularında yüksek nitrat bulunan akkaraman koyunlarda serum seruloplazmin, paraoksonaz ve nitrik oksit düzeylerini araştırdıkları çalışmada deneme grubu paraoksonaz düzeyleri kontrole göre düşük olmakla birlikte, gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Çalışmadaki paraoksonaz aktivitelerindeki düşüklük, içme sularındaki yüksek nitratin oluşturacağı oksidatif strese karşı kullanılmış olmalarından dolayı olabileceği ileri sürülmüştür.

Kovačić ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada, subklinik mastit ve klinik mastit olan ineklerde oksidatif stres yanıtını değerlendirmek için PON1 aktivitesini incelemişlerdir. Serum PON1 aktivitesinin subklinik mastitisli ve klinik mastitisli inek gruplarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Yapılan bu çalışmada hem subklinik hem de klinik mastitte azalmış PON1 aktivitesinin mastitisin erken teşhisi için varsayılan bir işaret olabilen oksidatif stres ve hastalığın subklinik formunda olan inflamatuvar yanıtı gösterebileceği bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada süt ineklerinde yağlı karaciğer hastalığının tanısında tek başına ve standart karaciğer fonksiyon testleri ile kombinasyon halinde serum PON1 aktivitesinin tanısal gücünü değerlendirmişlerdir. Serum PON1 aktivitesi, yağlı karaciğer vakalarında kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştır. Azalmanın sebebi ilk olarak karaciğer tarafından PON1 sentezinin değişmesi sonucunda PON1 aktivitesi azalabilmesi veya muhtemelen yağlı karaciğeri olan ineklerde artmış hepatik ve serum proinflamatuvar sitokin olabileceği ikinci olarak, HDL yapısı ve kompozisyonundaki değişikliklerden kaynaklı olabileceği bildirilmiştir. Süt ineklerinde biyokimyasal profile serum PON1 aktivite ölçümünün eklenmesinin yağlı karaciğer tanısını kolaylaştırabileceğini bildirmişlerdir (Farid ve ark., 2013).

Göçmen ve ark., (2014) yaptıkları çalışmada insanlarda hipertansiyonda PON1 aktivitesini değerlendirmişlerdir. Serum PON1 aktivitesinin hiper tansif gruplarda azaldığını gözlemlemişlerdir. Yapılan bu çalışmada, serum PON1 aktivitesinin, farklı hipertansiyon modellerinde beyindeki elektrofizyolojik değişikliklerin yanı sıra beyin ve serum lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Pestisitlere maruz kalan bireylerde paraoksonaz polimorfizminin ve paraoksonaz enzim aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada PON1 ve asetilkolinesteraz aktivite sonuçları kronik olarak organik fosforlara maruz kalan grupta maruziyeti olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (Sunay, 2010).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada PON1 değeri obez ve ciddi derecede obez, orta derece obez, fazla kilolu ve normal kilolu kadın hastaların kan serumlarında değerlendirilmiştir. Obez ve ciddi derecede obez grubundaki hastaların PON1 düzeyleri, kontrol grubu, fazla kilolu ve orta derecede obezitesi olan hastaların değerlerinden anlamlı olarak farklı bulunmuştur. En şiddetli obeziteye sahip hastalarda, PON1 aktivitesinin kontrollere ve diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yüksek PON1 aktivitesi olan bireylere göre düşük PON1 aktivitesine sahip olanlarda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun sebep olduğu hastalık geliştirme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Cervellati ve ark., 2018).

Oksidatif stresin fazla olduğu durumlarda PON1'in inaktif olduğu bildirilmiştir (Özgün, 2013). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre obez kediler ve kontrol grubundaki obez olmayan kedilerin serum paraoksonaz enzim değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunarak obez kedilerin paraoksonaz değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu. Çalışmamızın sonucu Cervellati ve ark. (2018) yaptığı obez insanlardaki çalışmaya benzerlik göstermekte olup PON1 seviyesinin obez kedilerde düşük olma sebebinin lipid peroksidasyon, PON1 sentezinin değişmesi sonucundan PON1 aktivitesinin azalması veya HDL yapısı ve kompozisyonundaki değişikliklerden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Yüksek oranda korunmuş bir enzim olan telomeraz, kendi şablonu ile telomerik DNA'nın sentezini ve genişlemesini katalize eden özel bir hücresel ters transkriptazdır. Telomeraz, son çoğaltma sorunları nedeniyle telomer kaybını telafi eder. İnsanlara benzer şekilde tümör hücrelerinde telomeraz aktivasyonu bazı hayvanlarda (domuz, köpek ve kedi) gözlemlenmiştir. Telomeraz aktivitesi, bu memelilerde bir tümör belirteci olarak önerilmiştir. Hücredeki telomeraz aktivasyonunun ölümsüzleşmeyle eşzamanlı olarak meydana geldiği gösterilmiştir. Kısaltılmış telomerler ve yüksek

telomerez aktivitesi hemen hemen her zaman nükseden lösemi ve yüksek dereceli lenfomalar gibi hematolojik neoplazilerde hastalık şiddeti ile ilişkilidir, bu da telomer uzunluğu ve telomerez aktivitesinin ölçümünün hastalık durumunu izlemek için yararlı olabileceğini göstermiştir. Telomerez aktivitesi, kedi dokularındaki malignitelerde belirlenmiştir ve sonuçlar, telomerezın yetişkin kedi dokularında maligniteyi tespit etmek için etkili bir yöntem olabileceğini göstermiştir (Szcotka ve ark., 2011). Köpeklerdeki tümörlerle yapılan deneyler, test edilen tümör örneklerinin hemen hemen hepsinde telomerez aktivitesinin tespit edildiğini, ancak normal somatik dokularda tespit edilemez veya düşük olduğunu göstermiştir (Yazawa ve ark., 1999).

Kronik böbrek yetmezliği bulunan kedilerde yapılan bir çalışmada böbrek dokusundaki telomerez aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Böbrek dokusunun tersine, tüm karaciğer örnekleri histopatolojik olarak normal olmasına ve hiçbir kedinin karaciğer enzimlerinde veya serum biyokimyasal parametrelerinde yükselme olmamasına rağmen, kronik böbrek yetmezliği olan kedilerinin karaciğer dokusundaki telomerez aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde gözlenen sistemik oksidatif stresin karaciğerdeki antioksidan mekanizmaları modüle ederek karaciğer telomerez seviyelerinin yükselmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Quimby ve ark., 2013).

Yapılan başka bir çalışmada sığır lösemi virüsü (BLV) enfeksiyonu bulunan BLV pozitif ineklerdeki telomerez enzim aktivitesi incelenmiş ve yaşa uygun BLV negatif ineklerinki ile karşılaştırılmıştır. Genel olarak, BLV pozitif hayvanların, BLV negatif olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek telomerez aktivitesi gösterdiği görülmüştür. Her numunedeki telomerez aktivitesi hem pozitif hem de negatif hayvanlarda yaş aralığı üzerinden karşılaştırılmıştır. Bu analizin sonuçlarına göre genç hayvanların daha yüksek telomerez aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Hemmatzadeh ve ark., 2015).

Bozkus ve ark. (2017) maraş otu kullanan ve sigara içenlerde telomerez aktivitesine baktıkları çalışmada serum telomerez konsantrasyonları sigara içen grup ve Maraş tozu kullananlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Ortalama serum telomerez seviyeleri kontrol grubunda en düşük, Maraş

tozu kullanıcıları grubunda en yüksek bulunmuştur. Maraş tozu kullanıcılarının sigara içen gruba göre daha yüksek serum telomeraz seviyesi sergilemesi nedeniyle Maraş otu kullanımının potansiyel olarak sigaradan daha zararlı olduğu belirlenmiştir.

Özdemir ve ark., (2004) kronik lenfositik ve akut myeloblastik lösemili hastalarda telomeraz enzim aktivitelerine baktıkları çalışmada kronik lenfositik anemili grubun telomeraz aktivitesinin, kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir. Aynı şekilde akut myeloblastik lösemili hastalarında telomeraz aktivitesinin, kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir.

Mesane kanserli hastaların idrar örneklerinde telomeraz enzim aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, sağlıklı kişilere oranla, mesane kanserli hastalarda telomeraz aktivitesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Dolayısı ile telomeraz aktivitesinin diğer birçok kanserde olduğu gibi mesane kanserinin tanımlanmasında da kullanılabilir bir marker olabileceği bildirilmiştir (Bayramoğlu, 2006).

Canoruç ve ark. (2010) *Helicobacter pylori* pozitif gastritli insanlarda yaptıkları bir çalışmada telomeraz aktivitesi, *H. pylori* pozitif olan grupta negatif örneklerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Bulunan veriler sonucunda, spesifik olmayan gastrit, bağırsak metaplazisi ve glandüler atrofiye neden olan onkojenik bir bakteri olan *H. pylori*'nin telomeraz aktivitesi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.

Tattan (2020) yaptığı çalışmada bronşektazi hastalığının serum telomeraz düzeyleri üzerine etkisini araştırmış ve çalışmasında telomeraz düzeylerini kontrollere göre anlamlı olarak azalmış bulmuştur. Telomeraz düzeylerindeki azalış sebebiyle kısalan yerleri uzatma görevi yapılamadığı ve telomerlerin kısa olduğu anlaşılmaktadır. Çalışma sonucunda telomerazdaki bu azalışın bronşektaziye neden olabileceği gibi kontrol grubunun daha genç olmasının da bu farka neden olmuş olabileceği bildirilmiştir.

Koroner arter hastalığında telomeraz aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada serum telomeraz enzim konsantrasyonu anlamlı olmasa da sırasıyla akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalığında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Cinsiyete, diabetes mellitus varlığına, sigara kullanımına ve yaş gruplarına göre yapılan telomeraz enzim konsantrasyonu ölçümlerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha kısa telomerlerin gözlenmiş olması, kritik telomer kısalmasının ve telomeraz aktivitesinin azalmasının erken biyolojik yaşlanmaya ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunabileceğini düşündürdüğü bildirilmiştir (Kılınç, 2019).

Pehlivan (2017), yaptığı çalışmada obez insanlarda telomeraz aktivitesini değerlendirmiştir. Obezite grubu ve kontrol grubu arasında telomeraz aktivitesinin obez grupta azalmış olduğunu bulmuştur. Obezitenin beraberinde getirmiş olduğu komorbiditelerin yaşlanma için bir risk oluşturduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre obez kediler ve kontrol grubundaki obez olmayan kedilerin serum telomeraz enzim aktivitesi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş belirlenmiştir. Bu sonuç, Pehlivan (2017)'nin insanlar üzerinde yaptığı çalışma ile benzerlik göstermekte olup, telomeraz enzimindeki azalma, PON1 seviyesindeki düşüklüğün lipit peroksidasyon kaynaklı olabileceği de düşünüldüğünde obezitenin doku yaşlanma riskini arttırabileceği fikrini destekler niteliktedir.

Lipoproteinlerin ana işlevi, suyla karışmayan lipidleri kanın sulu ortamında ve hücre zarları boyunca taşımaktır. Lipoproteinlerin yoğunluk sınıfları biyolojik işlevleri ile ilişkilidir. HDL, kolesterolü periferik hücrelerden ve makrofajlardan karaciğere çıkarmaya hizmet etmektedir. Ters kolesterol taşınması süreci insanlarda antiaterojenik olarak kabul edilmektedir (Minamoto, 2018). Sağlıklı kedilerde HDL'nin, başlıca lipoprotein sınıfı olduğu ve kolesterolün parçalanıp atıldığı periferik dokulardan karaciğere kadar en önemli taşıyıcıları olduğu bildirilmiştir (Wisselink ve ark., 1994).

Freitas ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada obez ve fazla kilolu kediler arasında kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL değerleri incelenmiştir. Kolesterol, trigliserit, LDL

ve HDL değişkenleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Kontrol ve obez gruplar arasında kolesterol, trigliserit ve LDL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, insan verilerine göre obez ve fazla kilolu gruplarda seviyeleri beklenenden daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, insanlarda olduğu gibi bu hayvanlarda HDL seviyelerinin düşmemesi dikkat çekmiştir, ancak değerlendirilen kedilerin obezite süresinin ölçülmesi olasılıksız olduğu için bu analiz doğrulanamamıştır.

Jordan ve ark. (2008) yaptığı bir çalışmada 12 zayıf ve 12 obez kedide açlık ve tokluk durumlarında uzun süreli obezite ve farklı diyet uygulamasının plazma lipidleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir. HDL konsantrasyonu, obez grupta daha düşük gözlenmiş ve esas olarak küçük boyutta partiküllerden oluşmuştur. Obez grupta, daha yüksek plazma esterlenmemiş yağ asitlerine ve trigliseridlere ve ayrıca esas olarak orta büyüklükte partiküllerden oluşan VLDL'lere sahip olduğu görülmüştür. Uzun süreli obez kedilerin insanlara benzer lipoprotein değişiklikleri geliştirdiğini ancak obez kedilerde hipertansiyon ve ateroskleroz tanımlanmadığını bildirmişlerdir. Çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızdaki HDL sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Hızlı kilo kaybı yaşayan obez kedilerde diyetteki protein kalitesi ve yağ asidi kompozisyonunun plazma lipoprotein konsantrasyonları üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada diyet yağının HDL kolesterol konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisi olduğunu tespit edilmiştir. Yağ harmanı ile desteklenen diyetler alan kediler, mısır yağı ile diyet alan kedilerden daha yüksek plazma HDL kolesterol konsantrasyonlarına sahip olduğu bulunmuştur. Hızlı kilo kaybını takiben VLDL, IDL (orta yoğunluklu lipoprotein) ve LDL kolesterol konsantrasyonları başlangıç değerlerine geri dönmüştür, ancak HDL kolesterol konsantrasyonu kilo kaybından sonra daha da artmıştır. Yağ harmanı gruplarındaki HDL kolesterol konsantrasyonu, mısır yağı gruplarından önemli ölçüde daha yüksek olduğu için, lipid kaynağı olarak yağ harmanı içeren bir kilo azaltma diyetinin, mısır yağı içeren bir diyetten daha faydalı olabileceği bildirilmiştir. İnsanlar ve diğer hayvanlar için tek lipit kaynağı olarak mısır yağı içeren beslenme diyetleri, HDL konsantrasyonunda bir düşüşe neden olabileceği bildirmiştir (İbrahim ve ark., 2000).

Çift taraflı üveit ve çoklu ksantomalar (derideki yağ birikintileri) bulunan 3.5 yaşında kısırlaştırılmış dişi İran kedisinde yapılan bir çalışmada, VLDL ve LDL fraksiyonlarının kuvvetli bir şekilde yükseldiğini ve HDL fraksiyonunun azalmış konsantrasyonunu gösterdiğini bildirmişlerdir (Wisselink ve ark., 1994).

Minamoto ve ark. (2019) hepatik lipidozlu kedilerde değişen lipoprotein profillerini araştırdıkları çalışmada HDL'lerde bir azalma ile birlikte hepatik lipidozlu kedilerin lipoprotein profillerinde büyük LDL'ler farklı bir özellik olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmada artmış LDL'ler ve azalmış HDL'ler ile karakterize karmaşık bir dislipidemi tanımlanmıştır. Bu dislipidemi, sağlıklı kontrol kedileri ve hepatik lipidozlu kediler arasında benzer serum kolesterol konsantrasyonlarına rağmen meydana gelmiştir. Hepatik lipidozlu kedilerde azalmış HDL'lerin mekanizması hala bilinmemektedir. Bu çalışmada obezitenin, kedi hepatik lipidozisini geliştirmeye yatkın faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalığı veya hepatik hastalığı olan köpek ve kedilerde lipoprotein profillerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan başka bir çalışmada ise, ekzokrin pankreas yetmezliği, kronik enteropati (örn. İdiyopatik inflamatuvar bağırsak hastalığı) gibi çeşitli gastrointestinal hastalıkları olan köpek ve kedilerde sürekli lipoprotein yoğunluk profili yöntemi ile lipoprotein profilini değerlendirilmiştir. Gastrointestinal hastalıkları olan hastaların, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, LDL ve HDL'den oluşan serum lipid konsantrasyonlarının azaldığını bildirmişlerdir (Minamoto, 2018).

Sağlıklı alman çoban köpeği, labrodor retriever ve pointer köpeklerinde total kolesterol, trigliserid, HDL – C, LDL – C değerlerini araştırmak ve işemik kalp hastalıkları riskini tespit etmek için yapılan bir çalışmada pointerlerdeki plazma total kolesterol seviyesi alman çoban köpekleri ve Labrodor retrieverlerden önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Serum HDL –C miktarı alman çoban köpeği ve labrodor retriever'larda pointer'den önemli düzeyde daha yüksek bildirilmiştir. Diğer ırklarla karşılaştırıldığında total kolesterol: HDL – C oranlarının Labrodor retriever'larda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada lipoprotein metabolizması bozuklarının ve korener arter hastalıklarının prevalansı pointer ırkı köpeklerde alman

oban köpeği ve labrodor retriever’lardan daha düşük olabileceği kanısına varılmıştır (şentürk ve ark., 2002).

Ferretti ve ark (2005), sağlıklı ve obez kişiler arasında lipoprotein, oksidatif stres ve HDL-PON aktivitesini araştırdıkları bir çalışmada; obez kişilerde HDL-PON aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. HDL içeriğindeki değişimlerin HDL yüzeyine paraoksonaz bağlanması etkileyerek enzim aktivitesini azalttığını ne sürmüşlerdir.

İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada obez hastalarda HDL-PON aktivitesinin azaldığı bulunmuştur. Farklı obezite derecelerinde hastalarda PON1 aktivitesinin azalmasının ve HDL’nin bileşimsel ve fonksiyonel değişikliklerinin arter duvarındaki hücrelerin oksidasyonunun artmasına, damar duvarındaki inflamasyonun artmasına ve aterosklerozun artmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Ferretti ve ark., 2010).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre obez kediler ve kontrol grubundaki obez olmayan kedilerin serum HDL değerleri arasında istatistiksel fark tespit edildi. Obez kedilerin HDL değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü. Çalışmamızın sonuçları Ferretti ve ark. 2005 ve 2010’da obez insanlarda yaptığı çalışmalara benzerlik göstermiştir. Ferretti ve ark (2010), çalışmasında bulduğu sonuçlara göre HDL’nin koruyucu etkisinin daha az olması, obezitede hücresel oksidatif hasarın ve arteriyosklerozun hızlanmasında etkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, obez kedilerde serum HDL seviyesinin düşük olması HDL’nin dokulardan kolesterolü karaciğere taşımasından da kaynaklanabilir.

Bu çalışmada ise obez ve obez olmayan kediler arasında paraoksonaz, telomeraz enzimleri ve serum HDL düzeyleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarımıza göre paraoksonaz enzimi (ng/ml) obez grupta ($9,754 \pm 2.05$), kontrol grubunda (15.07 ± 3.44) olarak ($p < 0.001$) bulundu. Telomeraz enzimi (ng/ml) obez grupta (0.52 ± 0.41), kontrol grubunda (2.14 ± 1.32) olarak ($p < 0.001$) bulundu. Serum HDL değerleri (mg/ dl) obez grupta ($85,73 \pm 29.12$), kontrol grubunda (135.30 ± 45.01) olarak ($p < 0.008$) tespit edildi. İki grup arasında üç parametrede kendi aralarında

karşılaştırıldığında ortaya çıkan farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulundu. Üç parametrede de obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş görüldü.



6. SONUÇ

Obezite, vücutta fazla miktarda yağ birikmesiyle ortaya çıkan bir patolojik bir durumdur. Besinlerle alınan enerji miktarının fiziksel aktivite ve metabolizmayla tüketilen enerjiden daha fazla olması sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Günümüzde tüm evcil hayvanlarda büyük bir problem haline gelmiştir. Evde bakılan kedilerde yüksek karbonhidratlı mamalar ile besleme, yeterli hareket ile enerji kaybının olmaması da obezite sebeplerinin başında gelmektedir. Obezite beraberinde birçok metabolik hastalığa da zemin hazırlamaktadır. Hastalıklar beraberinde yaşam süresinde kısalma, uzun ve zorlu tedavileri getirmektedir. Ortaya çıkan hastalıklar çoğu hayvanda inflamasyon ve oksidatif strese sebep olmaktadır. Bu bilgilerden yola çıkarak obez olan kediler ve normal vücut yağ oranına sahip kedilerde serum paraoksonaz, telomeraz enzimi ve HDL değerleri ölçülüp birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Elde etmiş olduğumuz bulgulara göre önemli bir oksidatif stres parametresi olan ve inflamasyonlarda düştüğü bilinen paraoksonaz ve telomeraz enzimlerinin obez kedilerde de düştüğü görüldü. Evcil hayvanlarda anormal serum kolesterol konsantrasyonu genellikle bir hastalık belirtici olarak kabul edilmekte ve HDL değerlerinin kontrol grubundan düşük olması da obezite ile birlikte ortaya çıkabilen hastalıkların olduğunun bir göstergesidir.

KAYNAKLAR

- Aldridge, W.N., (1953).** Serum esterases I. Two types of esterase (A and B) hydrolyzing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate and a method for their determination. *Biochem. J.* **53**, 110–117.
- Antončić-Svetina M, Turk R, Svetina A, Geres D, Rekić B, Juretić D (2011).** Lipid status, paraoxonase-1 activity and metabolic parameters in serum of heifers and lactating cows related to oxidative stress. *Res Vet Sci.* **90**: 298-300.
- Bach, J. F., Rozanski, E. A., Bedenice, D., Chan, D. L., Freeman, L. M., Lofgren, J. L., Hoffman, A. M. (2007).** Association of expiratory airway dysfunction with marked obesity in healthy adult dogs. *Am J Vet Res*, **68**(6), 670-675.
- Başkol G, Köse G. (2004).** Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Dergisi.* **26** (2) 75-80.
- Baştan, A., Kanca, H., Baştan, İ., Salar, S., Karakaş, K., Alkan, H., & Tevhide, S. E. L. (2015).** Serum ceruloplasmin and paraoxonase-1 levels in ovariectomized and ovari hysterectomized dogs. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, **62**(3), 211-215.
- Bayramoğlu, A. (2006).** Mesane Kanseri Hastalarının İdrar Örneklerinde Telomeraz Enzim Aktivitesi. *F.Ü.Sağlık Bilimleri Dergisi.*, **20** (6), 423-426.
- Bionaz M, Travisi E, Calamari L, Librandi F, Ferrari A, Bretoni G. (2007).** Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions, and liver function in transition dairy cows. *J Dairy Sci.*; **90**: 1740–1750.
- Bjornvad, C. R., Nielsen, D. H., Armstrong, P. J., McEvoy, F., Hoelmkjaer, K. M., Jensen, K. S., Kristensen, A. T. (2011).** Evaluation of a nine-point body condition scoring system in physically inactive pet cats. *American Journal of Veterinary Research*, **72**(4), 433-437.
- Blackburn E. H. (1991).** Structure and function of telomeres, *Nature* **350** (6319), 569–573.
- Blasco, M.A., (2005)** Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics.* **6**(8): p. 611.
- Bozkus, F., Atilla, N., Simsek, S., Kurutas, E., Samur, A., Arpag, H., Kahraman, H. (2017).** Maras otu kullanan ve sigara içenlerde serum telomeraz düzeyleri. *Tuberk Toraks*, 186-192.
- Brealey, C.J., Walker, C.H., Baldwin, B.C. (1980).** A-esterase activities in relations to the differential toxicity of primiphos-methyl to birds and mammals., *Pestic. Sci.*; **11**: 546-554.
- Butterwick RF, Watson TDG, McConnell M. (1994).** Effects of age and physiological status on plasma lipoproteins in the domestic cat. Paper Synopses and

Clinical Research Abstracts of British Small Animal Veterinary Association Congress, p. 158

Butterwick RF, Watson TDG, McConnell Met. (1995). The effects of age and sex on plasma lipids, lipoproteins and associated enzyme activities in the domestic cat. Paper Synopses and Clinical Research Abstracts of British Small Animal Veterinary Association Congress, p. 199.

Butterwick RF., McConnell M., Markwell PJ., Watson TD. (2001). Influence of age and sex on plasma lipid and lipoprotein concentrations and associated enzyme activities in cats. *Am J Vet Res*, **62(3)**, 331-336.

Cabana V.G., Reardon C.A., Feng N., Neath S., Lukens J., Getz G. S. (2003). Serum paraoxonase: Effect of the apolipoprotein composition of HDL and the acute phase response. *J. Lipid Res.*, **44(4)**: 780-92

Canoruc N., Kale E., Yılmaz Ş., Bayan K., Dursun M., Batun S., Kaplan A. (2010). The distribution of telomerase activity in patients with Helicobacter pylori positive gastritis. *Turk J Med Sci*, **40(5)**, 745-750.

Carr RL., Dail MB., Chambers HW, Chambers JE (2015). Species differences in paraoxonase mediated hydrolysis of several organophosphorus insecticide metabolites. *J Toxicol.*, 2015: 470189.

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.

Chapman MJ., (1986). Comparative analysis of mammalian lipoprotein. In: Segrent, J.J., Alberts, J.J. (Eds.), *Methods in Enzymology*, vol. 128. Academic Press, New York, pp. 70–143.

Coradini M., Rand, JS., Morton JM., Rawlings JM. (2011). Effects of two commercially available feline diets on glucose and insulin concentrations, insulin sensitivity and energetic efficiency of weight gain. *Br. J. Nutr.* **106**: S64–S77.

Corbee, RJ. (2014). Obesity in show cats. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, **98(6)**, 1075-1080.

Costa LG., Cole TB., Furlong CE. (2015). Paraoxonase (PON1) and Detoxication of Nerve Agents. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, 1089–1098.

Davies, H.G., Richter, R.J., Keifer, M., Broomfield, C.A., Sowalla, J., Furlong, C.E., (1996), The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin, *Nat. Genet.*, **14**, 3, 334-336.

Deakin S., Leviev I., Brulhart-Meynet M.C., James R.W. (2003). Paraoxonase 1 promoter haplotypes and serum paraoxonase: A predominant role for polymorphic

position -107, implicating the SP1 transcription factor. *Biochem. J.*, **372(Pt 2)**: 643-49.

Deakin S, James R. W. (2004). Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I., *Clinical Science.*, **107**, 435-447

Dullaart RP, Vries R, Sluiter WJ, Voorbij HA., (2009): High plasma C-reactive protein (CRP) is related to low paraoxonase-I (PON-I) activity independently of high leptin and low adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol*, **70**, 221–226.

Eckerson HW., Wyte, CM., La Du BN., (1983), The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism, *Am. J. Hum. Genet.*, **35, 6**, 1126-1138.

Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. (2004). Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Derg* **35(2)**.

Farid AS., Honkawa K., Fath EM., Nonaka N., Horii Y. (2013). Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *BMC Vet Res*, **9(1)**, 73.

Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C (1998). Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response., *Atherosclerosis*; **139 (2)**: 307-315.

Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F and Bicchiega V. (2005). Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab*; **90**:1728-33.

Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S., Bicchiega V. (2010). HDL-paraoxonase and membrane lipid peroxidation: a comparison between healthy and obese subjects. *Obesity*; **18(6)**, 1079-1084.

Freitas VDD., Castilho AR., Conceição LAVD., Sousa VRF., Mendonça AJ., Silva FGD., Almeida ADBPFD. (2018). Metabolic evaluation in overweight and obese cats and association with blood pressure. *Ciência Rural*, **48(1)**.

Fujiwara Megumi; Mori Nobuko; Sato Touko; Tazaki Hiroyuki; Ishikawa Shingo; Yamamoto Ichiro; Arai Toshiro (2015). Changes in fatty acid composition in tissue and serum of obese cats fed a high fat diet. *BMC Vet Res*, **11(1)**, 200

Gan KN., Smolen A., Eckerson, HW., La Du BN., (1991). Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities, *Drug Metab. Dispos.*, **19, 1**, 100-106.

García-Guasch, Laín, et al. (2015). "Pulmonary function in obese vs non-obese cats." *Journal of feline medicine and surgery* **17.6**: 494-499.

Geldmacher-von Mallinck, Lindorf H.H., Petenyi M., Flügel M., Fischer T., Hiller T., (1973), Genetically determined polymorphism of human serum paraoxonase (EC 3.1.1.2), *Humangenetik*, **17**, 4, 331-335.

German A. J. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr*, **136**(7), 1940S-1946S.

German A. J.; Ryan V. H.; German A. C.; Wood I. S.; Trayhurn P., (2010): Obesity and its associated disorders; the role of inflammatory adipokines in companion animals. *J Nutr*; **185**, 4–9.

Gil F., Pla A., Gonzalvo M.C., Hernández A.F., Villanueva E., (1993), Partial purification of paraoxonase from rat liver, *Chem. Biol. Interact.*, **87**, 1-3, 69-75.

Gilley D, Tanaka H, Herbert BS., (2005). Telomere dysfunction in aging and cancer. *Int J Biochem Cell Biol.*: **37**: 1000-13.

Gorham H., Yoshida K., Sugino T., (1997). Telomerase activity in human gynaecological malignancies. *J Clin. Pathol.*; **50**:501-4.

Göçmen A. Y., Çelikkilek A., Hacıoğlu G., Tanık N., Ağar A., Yargıçoğlu P., Gümüslü S. (2014). The relationship between oxidative stress markers and visual evoked potentials in different hypertension models. *Anadolu Kardiyol Derg*, **14**(6), 498-504.

Güzelgül F., Aksoy K., (2011). Telomeraz Enziminin Tanı ve Tedavide Kullanım Alanı. *Archives Medical Review Journal*, **20** (2), 69-88.

Harel M, Aharoni A, Gaidukov L., (2004). Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol.*: **11**, 412–419

Harley, C. B., Futcher, A. B. & Greider, C. W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature (London)* **345**: 458–460.

Hawthorne AJ., Bradley R., Butterwick RF. (2005). Body Fat Measurement System. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. U.S. Patent No. 6,969,350.

Hayflick L, Moorhead P.S. (1961)., The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp. Cell. Res.* **25**: 585–621.

Hemmatzadeh F., Keyvanfar H., Hasan N. H., Niap F., Hassan E. B., Hematzade A., Ignjatovic J. (2015). Interaction between Bovine leukemia virus (BLV) infection and age on telomerase misregulation. *Vet Res Comm*, **39**(2), 97-103.

Hong-Liang L., De-Pei L., Chih-Chuan L. (2003). Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J. Mol. Med.*, **81**(12): 766-79.

Ibrahim, W. H., Szabo, J., Sunvold, G. D., Kelleher, J. K., & Bruckner, G. G. (2000). Effect of dietary protein quality and fatty acid composition on plasma lipoprotein concentrations and hepatic triglyceride fatty acid synthesis in obese cats undergoing rapid weight loss. *Am J Vet Res*, **61**(5), 566-572.

Ishioka K, Omachi A, Sasaki N, Kimura K, Saito M. (2009). Feline adiponectin: molecular structures and plasma concentrations in obese cats. *J Vet Med Sci*; **71**:189 – 94.

İrtegin T. (2014). Fruktöz Diyeti ile Metabolik Sendrom Oluşturulan Ratların Serum Paraoksanaz ve Arilesteraz Aktiviteleri ve Bazı Serum Parametreleri Üzerine Oleuropein'in Etkileri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Türkiye

Janssen JA, Lamberts SW. (2002) The role of IGF-I in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible. *Eur J Endocrinol*; **146**:467–77.

Jordan, E., Kley, S., Le, N. A., Waldron, M., & Hoenig, M. (2008). Dyslipidemia in obese cats. *Domest Anim Endocrin*, **35**(3), 290-299.

Juretic D, Tadijanovic M, Rekic B, Simean-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. (2001). Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clin Sci*; **42**: 146-150.

Khalil Abdelouahed; Kamtchueng Simo Olivier; Ikhlef Souade; Berrougui Hicham (2017). The role of paraoxonase 1 in regulating HDL functionality during aging. *Can J Physiol Pharmacol*, 0117.

Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C., (2000) Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* **181** (Suppl 3): S462-S472.

Kılınç M (2019). Koroner Arter Hastalığında Htert Gen Ekspresyonu ve Telomeraz Aktivitesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli/ Türkiye

Kobayashi M., Okada Y., Ueno H., Mizorogi T., Ohara, K., Kawasumi K., Arai T. (2020). Effects of Supplementation with Anti-Inflammatory Compound Extracted from Herbs in Healthy and Obese Cats. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, **11**, 39.

Koku F.E. (2014). Futbolcularda ve Sedanter Bireylerde Actn3 R577x Gen Polimorfizm Dağılımı ile Telomeraz Aktivitesi Arasındaki İlişki. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı. İZMİR

Kotani K, Sakane N, Sano Y, et al: (2009). Changes on the physiological lactonase activity of serum paraoxonase 1 by a diet intervention for weight loss in healthy overweight and obese women. *J Clin Biochem Nutr*; **45**: 329–334.

Kovačić M., Samardžija M., Đuričić D., Vince S., Flegar-Meštrić Z., Perković S., Turk R. (2019). Paraoxonase-1 activity and lipid profile in dairy cows with subclinical and clinical mastitis. *J Appl Anim Res*, **47**(1), 1-4.

Kulka M, Kolodziejska-Lesisz J, Klucinski W (2016). Serum paraoxonase 1 (PON1) activity and lipid metabolism parameters changes in different production cycle periods of Holstein-Friesian, Polish Red and Norwegian breeds. *Pol J Vet Sci* **19**: 165-173.

Kumru S., S. Aydin M.F. Gursu Z. Ozcan., 2004. Changes of serum paraoxonase and HDL-cholesterol-associated lipophilic antioxidant and arylesterase activities in severe preeclamptic women. *Europ. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.*, **114**: 177-181.

Leray V., Freuchet B., Le Bloc'h J., Jeusette I., Torre C., Nguyen P. (2011). Turunçgil polifenol ve kurkumin takviyeli diyetin obez kedilerde enflamatuvar duruma etkisi. *Brit J Nutr*, **106** (S1), S198 – S201.

Li W.F., Costa L.G., Richter R.J., Hagen T., Shih D.M., Tward A., Lusis A.J., Furlong C.E. (2000). Catalytic efficiency determines the in vivo efficacy of PON1 for detoxifying organophosphorus compounds. *Pharmacogenetics*, **10**(9): 767–79.

Li WF, Costa LG, Furlong CE. (1993). Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*; **40**: 337-346.

Lusby AL, Kirk CA & Bartges JW (2009). The role of key adipokines in obesity and insulin resistance in cats. *J Am Vet Med Assoc*; **235**, 518–522.

Mackness B., Durrington P.N. Mackness M.I., (1998), Human serum Paraoxonase, *Gen. Pharm.*, **31**, 3, 329-336.

Mackness B., Hunt, R., Durrington P.N., Mackness M.I., (1997), Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **17**, 7, 1233-1238.

Mackness M.I., Walker C.H., (1983), Partial purification and properties of sheep serum "A"-esterases, *Biochem Pharmacol.*, **32**, 15, 2291-2296.

Mackness M.I., Walker C.H., (1988), Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein, *Biochem. J.*, **250**, 2, 539-545.

Mackness M.I., Abbott C., Arrol S., Durrington P.N., (1993), The role of high-density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation, *Biochem. J.*, **294**, Pt 3, 829-834.

Mackness M.I., Arrol S., Durrington P.N., (1991a), Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein, *FEBS Lett.*, **286**, 1-2, 152-154.

Mackness M.I., Hallam S.D., Peard T., Warner S., Walker C.H., (1985), The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation, *Comp Biochem Physiol. B.*, **82**, 4, 675-677.

Mackness M.I., Harty D., Bhatnagar D., Winocour P.H., Arrol S., Ishola M., Durrington P.N., (1991b), Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus, *Atherosclerosis*, **86**, 2-3, 193-199.

Mazur A., (1946). An enzyme in animal tissue capable of hydrolyzing the phosphorus- fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J. Biol. Chem.* **164**, 271–289.

McClintock B., (1941). The stability of broken ends of chromosomes in *Zea mays*. *Genetics*. **26**(2): p. 234-282.

McKevitt T. P., Nasir L., Devlin P., Argyle D. J. (2002). Telomere lengths in dogs decrease with increasing donor age. *J Nutr*, **132**(6), 1604S-1606S.

Meazzi S, Ferriani R, Paltrinieri S, Giordano A (2018). Preliminary data about Paraoxonase-1 (PON-1) as a maker for Feline Infectious Peritonitis (FIP). *Int. J of Health, Anim. Sci & Food Safety*, **5**(1), 1-5.

Mehle C., Ljungberg B. Roos G. (1994). Telomere shortening in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* **54**: 236–241.

Mendez JC, Carretón E, Martinez S, Tvarijonaviciute A, Cerón JJ, Montoya-Alonso JA (2014) Acute phase response in dogs with *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol*; **204**: 420-425.

Mimura K., Mori A., Lee P., Ueda K., Oda H., Saeki K., Sak, T. (2013). Impact of Commercially Available Diabetic Prescription Diets on Short-Term Post-Prandial Serum Glucose, Insulin, Triglyceride and Free Fatty Acid Concentrations of Obese Cats. *J Vet Med Sci.* 12-0310.

Minamoto T. (2018). Lipoprotein Profiling in Dogs and Cats with Gastrointestinal Disease or Hepatic Disease. Doctoral dissertation, Texas A & M University.

Minamoto T., Walzem R. L., Hamilton A. J., Hill S. L., Payne H. R., Lidbury J. A., Steiner J. M. (2019). Altered lipoprotein profiles in cats with hepatic lipidosis. *J Feline Med Surg*, **21**(4), 363-372.

Monteiro R., Azevedo I. (2010). Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*, 289645–289655.

Muranaka S., Mori N., Hatano Y., Saito T. R., Lee P., Kojima M., Arai T. (2011). Obesity induced changes to plasma adiponectin concentration and cholesterol lipoprotein composition profile in cats. *Res Vet Sci*, **91**(3), 358-361.

Mutlu-Turkoglu U, Oztezcan S, Telci A, Orhan Y, Aykac-Toker G, Sivas A and Uysal M. (2003). An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin Exp Med*; **2**:171-4.

N.R.C., (1995): Nutrient Requirements of Laboratory Animals. National Academies Press, Washington, DC.

N.R.C., (2006): Nutrient Requirements of Dogs and Cats. National Academies Press, Washington, DC.

Nasırı F., Güneş V., Meral Ö., & Pekcan M. (2014). İçme Sularında Yüksek Nitrat Bulunan Akkaraman Koyunlarda Serum Seruloplazmin, Paraoksanaz ve Nitrik Oksit Düzeyleri. *Kafkas Univ Vet Fak*, **20**(2).

Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, Novak F Sr, Hynkova M, Zak A, Novakova O (2010) Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med*. **10**: 21-25.

Özçeltik G., (2015). Preeklampsi İle Ve Preeklampsi Ve İntrauterin Gelişme Geriliği İle Komplike Olan Gebeliklere Ait Plasentalarda İnsan Telomeraz Reverz Transkriptaz (Htert) Gen Ekspresyonunun Değerlendirilmesi Ve Normal Gebeliklere Ait Plasentalarla Karşılaştırılması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. İZMİR/ TÜRKİYE

Özdemir M., Güneş H. V., Başaran A., Değirmenci İ., Coşan M. S. D. (2004). Kronik lenfositik ve akut myeloblastik lösemili hastalarda telomeraz enzim aktivitesi tayininin önemi; İlk sonuçlarımız. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **5**(1).

Özgün, E. (2013). İsopteranol ile deneysel miyokart infarktüsü oluşturulan sıçanlarda melatoninin serum paraoksanaz aktivitesine etkisi. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne/ Türkiye.

Öztürk H. (2008). Diabetes Mellitus’da Paraoksanaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, Tez Yöneticisi: Eren E, İstanbul.

Pang L. Y., Argyle D. J. (2009). Using naturally occurring tumours in dogs and cats to study telomerase and cancer stem cell biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Basis of Disease*, **1792**(4), 380–391

Pehlivan E. (2017). Obez Hastalarda Klotho ve Telomeraz İlişkisinin Değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi / Tıp Fakültesi / İç Hastalıkları Anabilim Dalı. İzmir/ Türkiye

Picco A. M., Cuenca R., Serrano E., Tvarijonaviciute A., Cerón J., Marga G., Pastor J. (2020). Acute Phase Proteins and Total Antioxidant Capacity in Free-Roaming Cats Infected by Pathogenic Leptospire.

Primo-Parmo S.L., Sorenson R.C., Teiber J., La Du B.N., (1996), The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family, *Genomics*, **33**, 3, 498-507.

Quimby J. M., Maranon D. G., Battaglia C. L., McLeland S. M., Brock W. T., Bailey S. M. (2013). Feline chronic kidney disease is associated with shortened telomeres and increased cellular senescence. *Am J Physiol Ren Physiol*, **305(3)**, F295-F303.

Rainwater D.L., Rutherford S., Dyer T.D., Rainwater E.D., Cole S.A., Vandeberg J.L., Almasy L., Blangero J., Maccluer J.W., Mahaney M.C. (2009). Determinants of variation in human serum paraoxonase activity. *Heredity*, **102(2)**: 147–54.

Reusch CE, Kley S, Casella M, Nelson RW, Mol J, Zapf J. (2006). Measurements of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in cats with diabetes mellitus. ; **158**:195–200.

Roche JF, Mackey D, Diskin MD (2000). Reproductive management of postpartum cows. *Anim Reprod Sci.* **60-61**: 703-712.

Rodrigo, L., Gil, F., Hernandez, A.F., Marina, A., Vazquez, J. and Pla, A., (1997), Purification and characterization of paraoxon hydrolase from rat liver, *Biochem. J.*, **321**, Pt 3, 595-601.

Rossi G., Giordano A., Pezzia F., Kjølgaard-Hansen M., Paltrinieri S. (2013). Serum paraoxonase 1 activity in dogs: preanalytical and analytical factors and correlation with C-reactive protein and alpha-2-globulin. *Veterinary clinical pathology*, **42(3)**, 329-341.

Salamati A., Majidinia M., Asemi Z., Sadeghpour A., Oskoi M. A., Shanebandi D., Hoseini F. (2020). Modulation of telomerase expression and function by miRNAs: Anti-cancer potential. *Life Sciences*, 118387.

Sanossian N., Saver J. L., Navab M., Ovbiagele B. (2007). High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke*, **38(3)**, 1104-1109.

Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR. (1995). Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*; **80**:443–9.

Steinberg D (1997). Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*; **95**: 1062-1071.

Sunay, S. (2010). Paraoksonaz polimorfizminin ve paraoksonaz enzim aktivitesinin pestisitlere maruz kalan bireylerde araştırılması Doctoral dissertation, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 80-85.

Szczotka, M., Kuźmak, J. A. C. E. K., Kostro, K., & Iwan, E. (2011). Telomerase activity in cattle infected with bovine leukaemia virus. *Bull Vet Inst Pulawy*, **55**, 587-592.

Şahin, İ. (2009). Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda ghrelinin organ dağılım haritalarıyla birlikte serum ghrelin, paraoksonaz ve arilesteraz düzeylerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ/ Türkiye.

Şentürk S., Yılmaz Z., Kennerman E. (2002). The Comparison Of Total Cholesterol, Triglyceride, High Density Lipoprotein Cholesterol, Low Density Lipoprotein Cholesterol And Total Cholesterol: High Density Lipoprotein Cholesterol Ratios In Breeds Of Labrodor Retriever Dogs, German Shepherd Dogs, Pointer Dogs. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med*, **21**, 9-12.

Tan A. W. K., Epstein S. E., Hopper K. (2020). Period prevalence and mortality rates associated with hypocholesterolaemia in dogs and cats: 1,375 cases. *Journal of Small Animal Practice*.

Tarçın Ö. (2011). Paraoksonaz-1 Enzimi ve Koroner Kalp Hastalıkları ile İlişkisi Marmara medical journal ;**24**: 59-63

Tattan A (2020). Bronşektazi Hastalığının Serum Telomeraz ve Deubiquitinaz Düzeylerine Etkisinin Araştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas/ Türkiye.

Tecles F., Caldín M., Tvarijonaviciute A., Escibano D., Martínez-Subiel, S., Cerón J. J. (2015). Serum biomarkers of oxidative stress in cats with feline infectious peritonitis. *RES VET SCI*, **100**, 12-17.

Thatcher C. D., Hand M. S., Remillard R. L. (2010). Small animal clinical nutrition: an iterative process. In: Small Animal Clinical Nutrition, 5th ed. (Hand, M. S., Thatcher, C. D., Remillard, R. L., Roudebush, P. and Novotnu, B. J. eds.). Walsworth Publishing Co., Marceline, Missouri.

Tiryakioğlu A, Özkan M, Kayım S, Bağcı Ö, Çeviker K, Tatar B, Yazkan R, Erdemoglu E. (2016). Kanser Tanı ve Tedavisinde Dna'ya Yönelik Güncel Yaklaşımlar: Telomeraz / Tert. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, **4 (2)**, 125-131.

Turk R., D Juretic, D Geres A., Svetina N., Turk Z., Flegar-Mestric, (2007). Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows. *Anim. Reprod. Sci*.

Turk R., D Juretic, D Geres, N Turk, B Rekic, V Simeon-Rudolf, A Svetina, (2004). Serum paraoxonase activity and lipid parameters in the early postpartum period of dairy cows. *Res. Vet. Sci.*, **76**: 57-61.

Turk R., D. Juretic, D. Geres, N. Turk, B. Rekic, V. Simeon-Rudolf, M. Robic and A. Svetina, (2005). Serum paraoxonase activity in dairy cows during pregnancy. *Res. Vet. Sci.*, **79**: 15-18.

Tvarijonaviciute A, Eralp O, Kocaturk M, Yilmaz Z, Ceron JJ. (2011). Adiponectin and IGF-1 are negative acute phase proteins in a dog model of acute endotoxaemia. *Vet Immunol Immunopathol*; **140**:147–51.

Tvarijonaviciute A., Ceron J. J., Holden S. L., Morris P. J., Biourge, V., German A. J. (2012). Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis. *Domest Anim Endocrin*, **42(3)**, 129–141.

Uriel, J., (1961). Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum, *Ann. Inst. Pasteur (Paris)*, **101**, 104-119.

Uzun H., A. Benian R. Madazli M.A. Topcuoglu S. Aydin, M Albayrak, (2005). Circulating oxidized low-density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gynecol. Obstet. Invest.*, **60**: 195-200.

Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M (1995). Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*; **96**: 2758-2767.

Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM (2001). High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation* **103**: 2283-2288.

Wall M., Cave N. J., Vallee E. (2019). Owner and cat-related risk factors for feline overweight or obesity. *Frontiers in veterinary science*, **6**, 266.

Watson TDG, Butterwick RF, McConnell Met al. (1995). Development of methods for analysing plasma lipoprotein concentrations and associated enzyme activities in the cat and their use to measure the effect of pregnancy and lactation. *Am J Vet Res* **56**:289-296

Watson T. D. G. (1996). Lipoprotein metabolism in dogs and cats. *Comparative Haematology International*, **6(1)**, 17-23.

Wisselink M. A., Koeman J. P., Wensing T., De Bruijne J., Willemse T. (1994). Hyperlipoproteinaemia associated with atherosclerosis and cutaneous xanthomatosis in a cat. *Veterinary Quarterly*, **16(4)**, 199-202.

Witzel A. L., Kirk C. A., Henry G. A., Toll P. W., Brejda J. J., Paetau-Robinson I. (2014). Use of a morphometric method and body fat index system for estimation of body composition in overweight and obese cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **244(11)**, 1285-1290.

Yazawa M., Okuda M., Setoguchi A., Nishimura R., Sasaki N., Hasegawa A., Watari T., Tsujimoto H. (1999): Measurement of telomerase activity in dog tumors. *J Vet Med Sci*, **61**, 1125-1129.

Zoran D.L. (2010). Köpeklerde ve Kedilerde Obezite: Metabolik ve Endokrin Bozukluk. Kuzey Amerika Veteriner Klinikleri: Küçük Hayvan Uygulamaları, **40 (2)**, 221-239.

