

بررسی نسبت فعالیت های پاراکسونازی به آریل استرازی آنزیم پاراکسوناز سرم (PON1) و نسبت این فعالیت ها به HDL در بیماران غیر دیابتی مبتلا به استروک ایسکمیک

قربان گوهری^۱
عبدالکریم مهروز^۲
حدیث موسوی^۳
مهربار زرگری^۲
سیدمحمدباقر هاشمی^۲
محمود عابدینی^۴
احد علیزاده^۵

چکیده

سابقه و هدف: بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، استروک به یکی از مشکلات اساسی در منطقه خاورمیانه تبدیل شده است. با توجه به نقش آنزیم پاراکسوناز سرم (PON1) در استروک، مطالعه حاضر جهت ارزیابی اهمیت پروگنوستیک نسبت فعالیت های پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl) و نسبت این فعالیت ها به HDL طراحی گردید.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۸۵ بیمار مبتلا به استروک ایسکمیک (۴۶ مرد و ۳۹ زن) و ۷۱ نفر کنترل (۳۸ مرد و ۳۳ زن) وارد مطالعه شدند. فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم PON1 با روش اسپکتروفتومتری مورد سنجش قرار گرفت. پروفایل لیپیدی با کیت های آزمایشگاهی اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از آزمون های آماری آنالیز شد.

یافته ها: در مقایسه، مقادیر apoA1 در بیماران به طور معنی داری از گروه کنترل پایین تر بود ($p=0/000$). در مقایسه بین گروه های بیماران و کنترل، بیشترین اختلاف از نظر آماری به نسبت Para/Aryl تعلق داشت ($p=0/16$). نسبت های Para/HDL ($p=0/097$) و Aryl/HDL ($p=0/57$) در بیماران از گروه کنترل بالاتر بودند. در بیماران، بین فعالیت آریل استرازی و apoA1 ارتباط مثبت معنی دار وجود داشت ($r=0/268$ و $p=0/015$).

استنتاج: در ارزیابی وضعیت PON1 در بیماران غیردیابتی مبتلا به استروک ایسکمیک سنجش نسبت های Para/Aryl و Para/HDL از اندازه گیری فعالیت های آریل استرازی یا پاراکسونازی به تنهایی، شاخص های مناسب تری هستند. مقادیر افزایش یافته Para/Aryl، Para/HDL و Aryl/HDL و مقادیر کاهش یافته Aryl را می توان در بیماران مورد مطالعه به عنوان بیومارکرهای پروگنوستیک در نظر گرفت.

واژه های کلیدی: پاراکسوناز سرم، استروک ایسکمیک، پروفایل لیپیدی، Para/Aryl، Para/HDL، Aryl/HDL

مقدمه

آنزیم پاراکسوناز سرم انسانی (PON1) یک استراز / لاکتوناز است که می تواند طیف وسیعی از سوبستراهای مختلف از جمله ارگانوفسفات هایی مانند پاراکسون و استرهای بی نظیر فنیل استات را هیدرولیز کند (۱، ۲).

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۷۲-۸۹ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مؤلف مسئول: عبدالکریم مهروز- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی E-mail: kmahrooz@yahoo.com

۱. گروه بیوشیمی بالینی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه بیوشیمی بالینی و ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه رازی کرمانشاه

۴. نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۱۲/۲۲ تاریخ تصویب: ۹۱/۴/۲۱

نمی‌تواند به طور کامل نشان دهنده وضعیت PON1 در یک اختلال باشد (۱۶). بنابراین، به نظر می‌رسد در طراحی تحقیقاتی که به ارزیابی وضعیت PON1 در یک بیماری می‌پردازند باید معیارهای خروج از مطالعه و جور کردن گروه‌های مورد مطالعه از نظر سن و جنس به دقت مورد بررسی قرار گیرند. با وجود این، برخی مطالعات بدون توجه به این موارد و با سنجش فقط یک فعالیت PON1، ارزیابی فعالیت این آنزیم را دارای ارزش پروگنوستیک در بیماری استروک ایسکمیک معرفی کرده‌اند (۱۷، ۱۸). مطالعه حاضر با هدف حذف عامل مداخله گر مهم دیابت (در برخی مطالعات مشابه قبلی حذف نشده بود) و سنجش فعالیت‌های آریل استرازی (Aryl) و پاراکسونازی (Para) آنزیم PON1 تا حدودی این واقعیت که آیا در نظر گرفتن نسبت فعالیت‌های پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl) و نسبت این فعالیت‌ها به HDL (با در نظر گرفتن محل استقرار آنزیم روی این لیپوپروتئین) از اندازه‌گیری این فعالیت‌ها به تنهایی، بیومارکرهای مناسب‌تری هستند؟ مورد ارزیابی قرار گیرد. بنابراین، سؤال اصلی که مطالعه حاضر در پی پاسخ دادن به آن خواهد بود این است که در ارزیابی وضعیت آنزیم PON1 در بیماران غیردیابتی مبتلا به استروک ایسکمیک آیا نسبت فعالیت‌های پاراکسونازی به آریل استرازی و نسبت این فعالیت‌ها به HDL دارای ارزش پروگنوستیک خواهند بود و آیا ارزیابی این نسبت‌ها از سنجش فعالیت پاراکسونازی یا آریل استرازی به تنهایی، شاخص‌های بهتری هستند؟ به علاوه، با توجه به تعامل آپو A1 (apo A1) و PON1 که پروتئین‌های متصل به HDL هستند (۱۹)، ارتباط فعالیت این آنزیم با آپو A1 در بیماران مورد مطالعه، ارزیابی می‌شود.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

مطالعه حاضر از نوع مورد-شاهدی است که در

PON1 از آنزیم‌های اصلی لیپوپروتئین پرچگال (High Density Lipoprotein: HDL) است که می‌تواند نقش مهمی در خواص آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آتروژنیک این لیپوپروتئین ایفاء کند (۳-۵). غلظت سرمی HDL با ایجاد و توسعه آترواسکلروز ارتباط معکوس دارد (۶). HDL می‌تواند لیپوپروتئین کم چگال (Low Density Lipoprotein: LDL) را در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت کرده از ایجاد LDL اکسید شده (ox-LDL) که در تشکیل پلاک‌های آترومی نقش مهمی دارد، جلوگیری نماید (۳، ۵). آنزیم‌های HDL به ویژه PON1 در این عمل آنتی‌اکسیدانی نقش اساسی ایفاء می‌کنند (۷، ۵). همچنین، این آنزیم در فعال کردن و غیرفعال کردن داروهای مختلف نیز دخالت دارد (۹، ۸).

نقش و اهمیت آنزیم PON1 در پاتوژنز بیماری‌های مختلفی نظیر دیابت، نقص مزمن کلیوی، چاقی، سندرم متابولیک و سرطان در مطالعات مختلف تأیید شده است (۱۰، ۱۱). از جمله بیماری‌های دیگری که نقش و اهمیت PON1 در آن مورد توجه قرار گرفته است استروک می‌باشد. استروک یکی از مرگ‌بارترین بیماری‌های عروق مغزی است که هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی در بروز آن نقش دارند (۱۲، ۱۳). استروک می‌تواند اثرات رفتاری، اقتصادی و اجتماعی روی بیماران و خانواده‌های آن‌ها و همچنین سلامت عمومی جامعه داشته باشد (۱۴). براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی این بیماری دومین علت مرگ و میر در سراسر دنیا تا سال ۱۹۹۰ و سومین علت مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته است (۱۴). استروک ایسکمیک ناشی از کاهش خون‌رسانی به مغز و تخریب برگشت ناپذیر این بافت است که بیش از ۸۰ درصد از موارد استروک را شامل می‌شود (۱۲).

مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت آنزیم PON1

تحت تأثیر عوامل مختلفی نظیر بیماری دیابت، سن و جنس قرار می‌گیرد (۱۵، ۱۶). همچنین برخی یافته‌ها نشان داده‌اند که سنجش فعالیت آنزیم با یک سوبسترا

آن ۸۵ بیمار مبتلا به استروک ایسکمیک شامل ۴۶ مرد و ۳۹ زن از افراد مراجعه کننده به بخش مغز و اعصاب بیمارستان بوعلی ساری انتخاب شدند. در این مطالعه، بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک با آترواسکلروز شریان های بزرگ (LAA)، کاردیومبولیسم (CE) و انسداد عروق کوچک (SVO) وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک ابتدا به کمک معاینات بالینی توسط پزشک متخصص نورولوژیست بود و سپس تأیید نهایی با CT Scan یا MRI انجام گرفت. اطلاعات مورد نیاز افراد مورد مطالعه با دریافت شرح حال و پر کردن پرسشنامه ثبت شد. افرادی که قبلاً دچار استروک شده بودند، افرادی که طی یک ماه اخیر سکنه قلبی داشتند، بیمارانی که دچار استروک هموراژیک شده بودند، افراد دیابتی، زنان باردار و افراد مبتلا به سرطان از این مطالعه حذف شدند. افراد گروه کنترل (۷۱ نفر شامل ۳۸ مرد و ۳۳ زن) از افراد مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب انتخاب شدند که به صورت سرپایی مورد مداوا قرار گرفتند. افراد کنترل فاقد بیماری های قلبی و عروقی بوده پروفایل لیپیدی آنان در محدوده نرمال قرار داشت. این افراد از لحاظ سن و جنس با گروه بیمار مشابه سازی گردیدند. از تمام بیماران در شروع مطالعه رضایت نامه کتبی اخذ گردید. نمونه گیری از بیماران در حالت ناشتا و از خون وریدی انجام شد. نمونه های سرم پس از جداسازی (از طریق سانتریفوژ با دور پایین) تا زمان انجام تست های آزمایشگاهی در فریزر 70°C - نگهداری شد.

۴۱۲ nm (UV 1800 Shimadzu, Japan) در طول موج تعیین گردید. واحد فعالیت آنزیم به صورت nmol/min/ml محاسبه و گزارش گردید. فعالیت آریل استرازی آنزیم با فنیل استات به عنوان سوبسترا مورد سنجش قرار گرفت. مقدار ۱۰ میکرولیتر از سرم به مخلوط واکنش اضافه شده سرعت اولیه هیدرولیز فنیل استات در طول موج ۲۷۰ nm تعیین گردید. واحد فعالیت آنزیم به صورت $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ محاسبه و گزارش شد (۲۰).

سنجش پروفایل لیپیدی

کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL-C و آپو A1 با کیت های شرکت پارس آزمون (تهران) اندازه گیری شدند. LDL-C نیز از فرمول فریدوالد محاسبه گردید (۲۲).

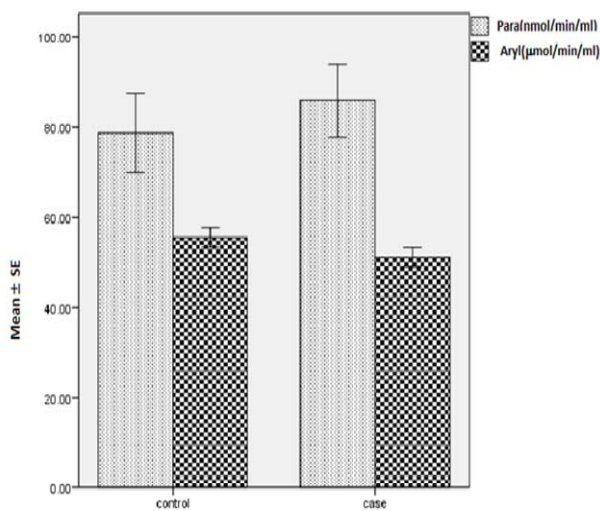
آنالیز آماری

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 16 آنالیز شدند. توزیع نرمال داده ها با استفاده از تست Kolmogorov-Smirnov بررسی گردید. برای مقایسه پارامترهای مورد مطالعه در دو گروه از آزمون های Student's t-test و Chi-square استفاده شد. برای نشان دادن ارتباطها از آزمون همبستگی پیرسون استفاده گردید. مقادیر $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شدند.

یافته ها

اطلاعات مربوط به مشخصات عمومی و پارامترهای بالینی افراد مورد مطالعه در جدول شماره ارائه شده است. درصد افراد سیگاری در بیماران استروکی (۱۶ درصد) از گروه کنترل (۸/۲ درصد) بالاتر بود ($p=0.06$). همچنان که انتظار داشتیم، هم فشارخون سیستولی و هم فشارخون دیاستولی در بیماران از افراد کنترل بیشتر بود ($p=0.013$) برای سیستولی. مقادیر آپو A1 در بیماران به طور معنی داری از گروه کنترل پایین تر بود ($p=0.001$).

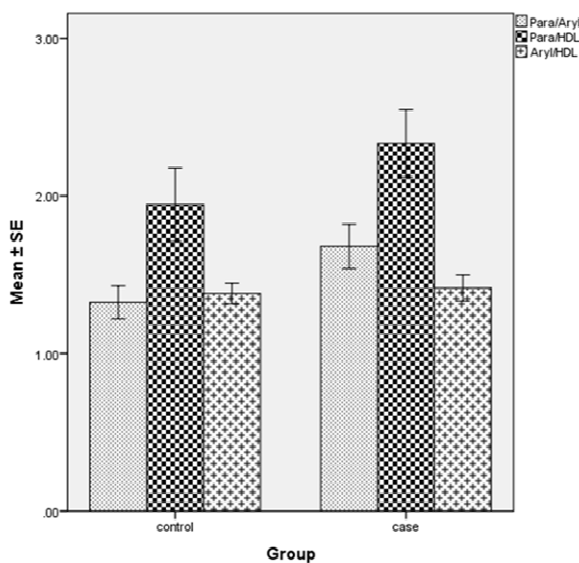
سنجش فعالیت های آریل استرازی و پاراکسونازی *PON1* فعالیت پاراکسونازی آنزیم PON1 با پاراکسون به عنوان سوبسترا مورد سنجش قرار گرفت (۲۱،۲۰). مقدار ۲۰ میکرولیتر از سرم به مخلوط واکنش افزوده شد. سرعت اولیه هیدرولیز پاراکسون پس از اضافه کردن ۲۰ میکرولیتر سرم به مخلوط واکنش از طریق آزاد شدن پارانیتروفنیل با دستگاه اسپکتروفتومتر



نمودار شماره ۱: مقایسه فعالیت های آریل استرازی (Aryl) و پاراکسونازی (Para) آنزیم PON1 در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک و گروه کنترل

برای فعالیت آریل استرازی (Aryl) $p=0/15$

برای فعالیت پاراکسونازی (Para) $p=0/28$



نمودار شماره ۲: ارزیابی نسبت فعالیت پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl)، نسبت فعالیت پاراکسونازی به HDL (Para/HDL) و نسبت فعالیت آریل استرازی به HDL (Aryl/HDL) در بیماران مبتلا به استروک و گروه کنترل

برای نسبت فعالیت پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl) $p=0/16$

برای نسبت فعالیت پاراکسونازی به HDL (Para/HDL) $p=0/97$

برای نسبت فعالیت آریل استرازی به HDL (Aryl/HDL) $p=0/57$

مقادیر HDL-C در بیماران نسبت به گروه کنترل کمتر بود (بدون اختلاف معنی دار از نظر آماری).

جدول شماره ۱: مقایسه ویژگی های جمعیت شناختی و پارامترهای بالینی بین بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک و گروه کنترل

پارامترها	بیماران استروک (تعداد=۸۵)	گروه کنترل (تعداد=۷۱)	معنی داری
سن (سال)	۱۳/۳۹±۶۹	۱۳/۸۳±۶۳	۰/۶
جنس (مرد/زن)	۳۹/۴۶	۳۳/۳۸	۰/۹۴
سیگاری، تعداد (/)	۱۶(۱۹)	۵(۸/۲)	۰/۰۶
فشار خون سیستولی (mm Hg)	۲۷/۴۶±۱۵۰/۴۹	۳۴/۵۵±۱۳۵/۲۱	۰/۰۱۳
فشار خون دیاستولی (mm Hg)	۱۸/۹۴±۸۷/۶۵	۲۲/۶۵±۸۰	۰/۱۲
TG (mg/dL)	۲۴۹/۱±۱۶۸/۷	۹۴/۲±۱۵۳/۷	۰/۴۶
HDL-C (mg/dL)	۱۳/۱۶±۴۰/۲۸	۱۰/۲۹±۴۲/۳۵	۰/۳
LDL-C (mg/dL)	۴۵/۵۵±۱۱۶/۰۶	۳۱/۶۵±۱۱۰/۴	۰/۳۶
Total Cholesterol	۵۹/۹۳±۱۸۸/۴۶	۳۶/۲۲±۱۸۳/۵	۰/۵۲
apoA1 (mg/dl)	۷۵/۶۱±۱۷۳/۴	۴۷/۹۴±۲۱۲/۴	۰/۰۰۱

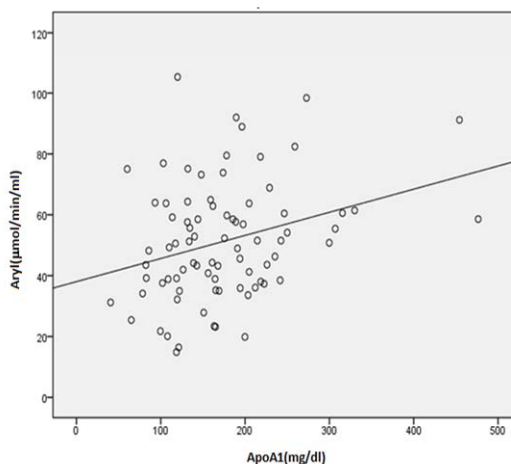
داده ها به صورت mean ± SD ارائه شده اند.

همان طور که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده، بین گروه بیمار و کنترل بر حسب فعالیت های آریل استرازی ($p=0/15$) و پاراکسونازی ($p=0/28$) اختلاف معنی داری وجود نداشت. در نمودار شماره ۲ نسبت های Para/Aryl، Para/HDL و Aryl/HDL در دو گروه بیمار و کنترل مقایسه شده است. هر سه نسبت در بیماران استروکی از کنترل ها بیشتر بودند. از بین این نسبت ها، Para/Aryl بیشترین اختلاف از نظر آماری را نشان داد ($p=0/16$). گروه های بیمار و کنترل بر حسب نسبت Para/HDL اختلاف نسبتاً خوبی با یکدیگر داشتند که البته این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/97$). نسبت Aryl/HDL نیز در بیماران از گروه کنترل بیشتر بود (بدون معنی داری).

ارتباط بین فعالیت آریل استرازی و آپو A1 در نمودار شماره ۳ آورده شده است. همان طور که این شکل نشان می دهد بین این فعالیت آنزیم و آپو A1 یک ارتباط قوی و معنی دار وجود داشت ($p=0/15$) و $r=0/268$. ارتباط فعالیت پاراکسونازی PON1 با آپو A1 نیز بررسی گردید. اگرچه ضریب همبستگی ($r=0/173$) بین این دو پارامتر نسبتاً خوب بود ولی ارتباط آن ها از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/123$).

HDL و جلوگیری از تشکیل هیدروپراکسیدهای لیپیدی و فسفولیپیدهای اکسید شده، هم آپو A1 و هم PON1 نقش مهمی دارند (۲۹).

در مطالعه حاضر هم فعالیت پاراکسونازی و آریل استراز آنزیم PON1 و هم نسبت آن‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. زمانی که فعالیت پاراکسونازی و آریل استراز به تنهایی مورد ارزیابی قرار گرفت اختلاف معنی داری بین کنترل‌ها و بیماران مشاهده نشد ولی نسبت فعالیت پاراکسونازی به آریل استراز (Para/Aryl) به طور معنی داری در بیماران استروکی بالاتر بود. از لحاظ فعالیت پاراکسونازی و آریل استراز یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج Can Demirdogen و همکاران (۲۰۰۸) هماهنگ بود زیرا آن‌ها نیز نتوانسته بودند اختلاف معنی داری را بین بیماران استروکی و کنترل پیدا کنند (۳۰). البته برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که فعالیت PON1 در بیماران مبتلا به استروک به طور معنی داری از گروه کنترل پایین‌تر است (۱۷). علت این تناقض‌ها شاید به عوامل مختلف تأثیرگذار بر فعالیت PON1 نظیر سن، جنس، تعداد نمونه و رژیم غذایی مربوط باشد. Kim و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که فعالیت PON1 در بیماران استروکی کاهش می‌یابد (۱۷). البته در مطالعه آن‌ها عوامل مداخله‌گری مانند دیابت حذف نشده بود. همچنین در مطالعه Aydin و همکاران (۲۰۰۶) که فعالیت کاهش یافته PON را در بیماران مبتلا به استروک گزارش کردند، عامل مهم دیابت لحاظ نشده است (۱۸). ولی در مطالعه Can Demirdogen و همکاران (۲۰۰۸) که نتایج آن‌ها با مطالعه حاضر هماهنگی نزدیکی داشت، مانند مطالعه حاضر بیماران و گروه کنترل از نظر جنس و سن همسان‌سازی گردیده بیماران دیابتی نیز از مطالعه حذف شده بودند (۳۰). یکی دیگر از شاخص‌های مرتبط با فعالیت آنزیم که در این مطالعه مورد سنجش قرار گرفت نسبت‌های Para/HDL و Aryl/HDL بود. نسبت Para/HDL و نسبت Aryl/HDL در بیماران استروکی بیشتر از گروه کنترل بود.



نمودار شماره ۳: ارتباط بین فعالیت آریل استراز (Aryl) و مقادیر apoA1 در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک.

$$r=0.268, p=0.015$$

بحث

در مطالعه حاضر به وضعیت یکی از عوامل مؤثر در جلوگیری از استروک یعنی آنزیم PON1 پرداخته شد. بررسی پروفایل لیپیدی بین بیماران و گروه کنترل نشان داد که بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری وجود ندارد. این نتایج با یافته‌های مطالعات دیگران از جمله Schiavon و همکاران (۲۰۰۷) و Kim و همکاران (۲۰۰۷) مطابقت دارد (۲۵، ۱۷). نتایج مطالعه حاضر از نظر پایین بودن مقادیر آپو A1 در بیماران استروکی با مطالعات انجام شده توسط Kostaspanos و همکاران (۲۰۱۰) و Sabino و همکاران (۲۰۰۸) هماهنگی داشت (۲۶، ۲۷). از مطالعات ارتباطی بین آپو A1 و فعالیت‌های آنزیم مشخص می‌شود که بین فعالیت آریل استراز با آپو A1 ارتباطی مثبت و قوی وجود دارد. این یافته با گزارش‌های بیان شده در مطالعات قبلی مورد تأیید قرار می‌گیرد (۲۹، ۲۸). با توجه به نقش‌های این دو پروتئین متصل به HDL، وجود این ارتباط منطقی به نظر می‌رسد. Viktorinova و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که تغییر ارتباط بین فعالیت PON1 و مقادیر آپو A1 می‌تواند بر عملکرد مفید HDL در بدن تأثیرگذار باشد (۲۸). Ansell و همکاران (۲۰۰۵) در یک مقاله مروری اعلام کردند که در عملکرد آنتی‌اکسیدانی

PON1 در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک سنجش نسبت‌های Para/HDL و Para/Aryl از اندازه‌گیری فعالیت‌های آریل استرازی و پاراکسونازی به تنهایی، در بیماران غیردیابتی مبتلا به استروک ایسکمیک شاخص‌های مناسب‌تری هستند. به طور کلی، نسبت‌های افزایش یافته Para/Aryl، Para/HDL و Aryl/HDL و مقادیر کاهش یافته Aryl (نه Para) را می‌توان به عنوان بیومارکرهای پروگنوستیک در ارزیابی بیماران مورد مطالعه در نظر گرفت. همچنین وجود ارتباط بین فعالیت آپو A1 و آریل استرازی می‌تواند تعامل این دو جزء مهم متصل به HDL را مورد تأیید قرار دهد.

سپاسگزاری

از تمامی افراد شرکت‌کننده در مطالعه حاضر و پرسنل آزمایشگاه و بخش نورولوژی بیمارستان بوعلی و آزمایشگاه کلینیک طبوبی (همکاری در انجام سنجش پروفایل لیپیدی بیماران) که در این طرح همکاری خوبی با ما داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود. این مقاله بخشی از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد آقای قربان گوهری می‌باشد.

بر اساس یافته‌های Rainwater و همکاران (۲۰۰۹) داده‌های حاصل از اندازه‌گیری فعالیت PON1 با یک سوبسترا نمی‌تواند اطلاعات کاملی از وضعیت PON1 در یک بیماری ارائه دهند (۱۶). همچنین بر طبق یافته‌های مطالعات قبلی، فعالیت آریل استرازی PON1 می‌تواند شاخصی از غلظت این آنزیم باشد (۳۱). بنابراین، برای ارزیابی بهتر وضعیت آنزیم PON1 در یک بیماری باید فعالیت آن را با بیش از یک سوبسترا سنجید که یکی از آن‌ها نیز فنیل استات (برای فعالیت آریل استرازی) می‌باشد. یافته‌های مطالعه حاضر نتایج گزارش شده توسط مطالعاتی که فعالیت کاهش یافته آنزیم PON1 را به تنهایی دارای ارزش پروگنوستیک در بیماران استروک ایسکمیک معرفی می‌کنند، تأیید نمی‌کند؛ بلکه نسبت فعالیت‌های پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl) را به عنوان شاخص پروگنوستیک بهتر معرفی می‌نماید. به علاوه، با توجه به این که آنزیم PON1 روی HDL قرار دارد، سنجش نسبت فعالیت‌های این آنزیم به HDL نیز می‌تواند در ارزیابی بهتر وضعیت PON1 در بیماران استروک ایسکمیک مفید باشد. از داده‌های مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که در ارزیابی آنزیم

References

1. Kanamori-Kataoka M, Seto Y. Paraoxonase activity against nerve gases measured by capillary electrophoresis and characterization of human serum paraoxonase (PON1) polymorphism in the coding region (Q192R). *Anal Biochem* 2009; 385(1): 94-100.
2. Soran H, Yousin NN, Charlton-Menys V, Durrington PN. Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20(4): 265-74.
3. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002; 3(4): 49-55.
4. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(2): 330-335.
5. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002; 3(4): 49-55.
6. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: Are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(9): 1451-1457.

7. Superko HR. Cardiovascular event risk: high-density lipoprotein and paraoxonase. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(14): 1246-1248.
8. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Paraoxonase 1 (PON1) status and substrate hydrolysis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 235(1): 1-9.
9. Mahrooz A, Rashidi M-R, Nouri M. Naringenin is an inhibitor of human serum paraoxonase (PON1): an in vitro study. *J Clin Lab Anal* 2011; 25(6): 395-401.
10. Goswami B, Tayal D, Gupta N, Mallika V. Paraoxonases: a multifaced biomolecule. *Clin Chim Acta* 2009; 410(1-2): 1-12.
11. Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46(2): 83-106.
12. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hausper SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: MC Graw-Hill; 2008.
13. Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, Bairaktari ET, Goudevenos JA, Elisaf MS, et al. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Stroke Cerebro Dis* 2010; 19(6): 497-502.
14. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurol* 2003; 2(1): 43-53.
15. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(4): 393-399.
16. Rainwater DL, Rutherford S, Dyer TD, Rainwater ED, Cole SA, VandeBerg JL, et al. Determinants of variation in human serum paraoxonase activity. *Heredity* 2009; 102(2): 147-154.
17. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang B-J, Moon J, Kang BK, et al. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364(1): 157-162.
18. Aydin M, Gencer M, Cetinkaya Y, Ozkok E, Ozbek Z, Kilic G, et al. PON1 55/192 polymorphism, oxidative stress, type, prognosis and severity of stroke. *IUBMB Life* 2006; 58(3): 165-172.
19. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(9): 2214-2225.
20. Mirdamadi HZ, Sztanek F, Derdak Z, Seres I, Harangi M, Paragh G. The paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(3): 366-374.
21. Gencer N, Arslan O. Purification human PON1Q192 and PON1R192 isoenzymes by hydrophobic interaction chromatography and investigation of the inhibition by metals. *J Chromatography B* 2009; 877(3): 134-140.
22. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
23. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th

- century. *The Lancet Neurol* 2003; 2(1): 43-53.
24. Tran J, Mirzaei M, Anderson L, Leeder SR. The epidemiology of stroke in the Middle East and North Africa. *J Neurol Sci* 2010; 295(1-2): 38-40.
25. Schiavon R, Turazzini M, De Fanti E, Battaglia P, Targa L, Del Colle R, et al. PON1 activity and genotype in patients with arterial ischemic stroke and in healthy individuals. *Acta Neurol Scand* 2007; 116(1): 26-30.
26. Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, Bairaktari ET, Goudevenos JA, Elisaf MS, et al. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Stroke Cerebro Dis* 2010; 19(6): 497-502.
27. Sabino AP, De Oliveira Sousa M, Moreira Lima LM, Sabino AP, De Oliveira Sousa M, Moreira Lima L, et al. ApoB/ApoA-I ratio in young patients with ischemic cerebral stroke or peripheral arterial disease. *Transl Res* 2008; 152(3): 113-118.
28. Viktorinova A, Kinova S. Comment on: HDL dysfunctionality (paraoxonase) is worse in nondiabetic, postmenopausal African American than in white women. *Diabetes Care* 2011; 34: e19.
29. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function: recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10): 1792-1798.
30. Can Demirdogen BC, Turkanoglu A, Bek S, Sanisoğlu Y, Demirkaya S, Vural O, et al. Paraoxonase/arylesterase ratio, PON1 192Q/R polymorphism and PON1 status are associated with increased risk of ischemic stroke. *Clinical Biochemistry* 2008; 41(1-2): 1-9.
31. Huen K, Richter R, Furlong C, Eskenazi B, Holland N. Validation of PON1 enzyme activity assays for longitudinal studies. *Clin Chim Acta* 2009; 402(1-2): 67-74.