

HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA ATORVASTATİN TEDAVİSİNİN SERUM PARAOKSONAZ-1 DÜZEYİNE ETKİSİ

Yusuf ÖZKAN^{a,1}, Süleyman Serdar KOCA², Ferit GÜRSU³, Ertuğrul SONKAYA²,
Orhan Kürşad POYRAZOĞLU², Emir DÖNDER²

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

² İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve,

³ Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Giriş: Koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, inme gibi ateroskleroz temelli hastalıklar önde gelen morbidite ve mortalite sebepleridir. Hiperlipidemi aterosklerotik hastalıkların major risk faktörlerindedir ve hızlanmış ateroskleroz ile sonuçlanmaktadır. Antioksidan bir enzim olan Paraoksonaz-1'in (PON1), HDL'nin koruyucu etkisine katkıda bulunarak ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir role sahip olduğu bildirilmektedir. Potent lipid düşürücülerden statinlerin bir üyesi olan atorvastatin hiperlipidemide yaygın olarak kullanılmaktadır. PON1 düzeyinin, dislipidemide azaldığı ortaya konmuş ve çeşitli lipid düşürücü ajanların PON1 düzeylerine etkileri araştırılmıştır. Bu araştırmalarda çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Bu çalışmada atorvastatin tedavisinin serum PON1 düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** 60 hiperlipidemik hasta 10 mg/gün atorvastatin ile 12 hafta süreyle tedavi edildi. Tedavinin başlangıcında, birinci ve üçüncü aylarında serum lipitleri ve PON1 düzeylerine bakıldı ve karşılaştırıldı. Bulgular: 12 haftalık atorvastatin tedavisi; lipid profilinde literatüre uygun olarak olumlu değişikliklere yol açtı. Ayrıca PON1 bazal değeri 186.94±40.13 (ünite/L) iken birinci ayda 205.60±44.79 (ünite/L) ve üçüncü ayda 226.00±40.15 (ünite/L) olarak saptandı. Serum PON1 düzeyinin üçüncü ayda bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi.

Sonuç: Atorvastatin tedavisi lipit profilinde olumlu değişikliklere ilaveten aterosklerozda protektif rol üstlendiği bildirilen PON1 düzeylerinde artışa yol açmaktadır. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: ateroskleroz, hiperlipidemi, Paraoksonaz-1 ve atorvastatin

ABSTRACT

Effect of Atorvastatin Treatment on Serum Paraoxonase-1 Level in Hyperlipidemic Patients

Introduction: Atherosclerosis-based diseases like coronary artery disease, myocardial infarction and stroke are leading causes of morbidity and mortality. Hyperlipidemia is among the major risk factors of atherosclerotic diseases and results in accelerated atherosclerosis. Paraoxonase-1 (PON1), an antioxidant enzyme, is reported to have a protective role in the atherosclerotic process, by contributing to the protective effect of HDL and preventing the oxidation of LDL cholesterol. Atorvastatin, a member of the class of statins, which are potent lipid-reducers, is widely used in hyperlipidemia. It was shown that PON1 level decreased in dyslipidemia. The studies on the effects of various lipid-reducing agents on PON1 levels produced conflicting results. In the present study we aimed to examine the effect of atorvastatin treatment on serum PON1 level.

Material and Methods: Sixty hyperlipidemic patients were treated with 10mg/day atorvastatin for 12 weeks. Serum lipids and PON1 levels were examined at the beginning of the study, in the first and third months and then, compared. Results: Twelve-week atorvastatin treatment brought about favorable changes in lipid profile, in consistency with the literature. Basal PON1 value was 186.94±40.13 (unit/L), whereas PON1 values were 205.60±44.79 (unit/L) in the first month and 226.00±40.15 (unit/L) in the third month. Serum PON1 value was observed to have statistically significantly increased in the third month, when compared to basal values.

Conclusion: Atorvastatin treatment increases levels of PON1, which is reported to assume a protective role in atherosclerosis, in addition to producing positive changes in the lipid profile. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Atherosclerosis, hyperlipidemia, Paraoxonase-1 and atorvastatin

Aterosklerozun, mortalite ve morbiditenin artışı önemli bir role sahip olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (1-5). Ateroskleroz tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkinlerde başta gelen mortalite ve morbidite nedenidir (5). AS' un eskiden zannedildiği gibi yaşla ortaya çıkan kaçınılmaz bir fenomen olmadığı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi bazı risk faktörlerinin tetiklediği, çocukluk yaşlar da başlayan kompleks inflamatuvar bir süreç olduğu tespit edilmiştir (1-5).

DeneySEL ve klinik çalışmalar, AS' un önde gelen nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu göstermektedir (5). AS' un ortaya çıkmasında en önemli basamak oksidasyonla değişime uğrayan düşük yoğunluklu lipoproteindir (LDL). Damar duvarına girip oksidize olan LDL, sitokinlerin salınımının stimülasyonu ve nitrik oksit inhibisyonu yoluyla endotelial hasar oluşturup aterosklerozu hızlandırır (2,5). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) arasında ters orantı vardır.

^a Yazışma Adresi: Dr. Yusuf Özkan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 237 00 00 / 1662 e-mail: yozkan@firat.edu.tr

HDL kolesterolün 1 mg/dl'lik artışının koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 azalttığı ortaya konulmuştur (6).

Paraoksonaz-1 (PON1); gerek HDL'nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir role sahip olduğu düşünülen antioksidan bir enzimdir (7-10). PON1 düzeyinin; KVH olanlarda, sigara içenlerde, hiperkolesterolemide, ileri yaşta, obezitede, menopozda ve böbrek yetmezliklerinde azaldığı ortaya konulmuştur (7-10).

LDL kolesterolü düşürmenin KVH insidansını azaltmaya yönelik etkisi son üç dekattır araştırılmaktadır. Potent lipid düşürücülerden statinlerin bir üyesi olan atorvastatin hiperlipidemide primer ve sekonder koruma amacıyla kullanılmakta ve KVH'lara bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (11). Statinlerin aterosklerozda protektif etkilerinin lipid düşürücü etkilerine ilaveten anti-inflamatuvar sitokinlerin ve adhezyon moleküllerin sekresyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltıcı etkilerine bağlı olduğu ortaya konmuştur (2,11,12).

Lipid düşürücü tedavilerin LDL oksidasyonunu azaltan güçlü antioksidan olduğu bildirilen PON1 (7-10) üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar da çelişkili sonuçlar ortaya konulmuştur. Biz bu çalışmada, hiperlipidemik hastalarda atorvastatin (10 mg/gün) tedavisinin PON1 düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine müracaat eden 60 hiperlipidemik hasta üzerinde yapıldı. Total kolesterol (TK) ve trigliserid (TG) seviyeleri 200 mg/dl ve üzerindeki asemptomatik hastalar çalışmaya alındı. Seçilen hasta gruplarında yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadı. Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözel olarak izinleri alındı. Anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Sekonder lipid bozukluklarına sebep olabilecek patolojiye sahip; KVH, diabetes mellitus (DM) ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar 10 mg/gün atorvastatinle 12 hafta süre ile tedavi edildi.

Kan örneklerinin alınması

Hastalardan tedavi öncesi, tedavinin birinci ve üçüncü ayında 12 saat açlığı takiben sabah saat 08-09 arasında kan örnekleri alındı. Kan örneklerinden sırası ile; üre, kreatinin, TK, TG, HDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), LDL ve PON1 seviyeleri çalışıldı. TK, TG, HDL, ve LDL düzeyleri Randox kitleri kullanılarak Olympus AU 600 otoanalizöründe (Olympus Optical Co., Japan) çalışıldı.

PON1 analizi

PON1 aktivitesi substrat olarak kullanılan paraoksonun (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate; Sigma Co, London, UK) enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün verdiği renkli ürünün absorbansının Techcomp 8500 II UV/VIS spektrofotometresinde (Techcomp Ltd., China) ölçümü ile belirlendi. Paraoksonaz aktivitesi için 1 ml serumdaki enzimin 1 nmol paraoksonu 1 dakikada 4-nitrofenole dönüştüren enzim aktivitesi Ünite olarak tanımlanmıştır (13).

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler SPSS-11 bilgisayar paket programına yüklendi. Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı, p değeri <0.05 olan veriler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Atorvastatin ile tedavi edilen hiperlipidemik hastalarda; TK, TG ve VLDL kolesterol düzeylerinde tedavi öncesine göre düşüşün birinci ayda başladığı ve üçüncü ayda da devam ettiği gözlemlendi (tablo-1, şekil-1). Aynı zamanda TK ve TG düzeylerinin üçüncü ayda tedavinin birinci ayına göre anlamlı bir şekilde azaldığı (p<0.05) tespit edildi. Tedavinin başlangıcına göre üçüncü ayda LDL ve HDL kolesterol düzeylerindeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) olduğu saptandı.

Tablo 1. Atorvastatin tedavisinin lipid profili ve PON1 üzerine etkileri.

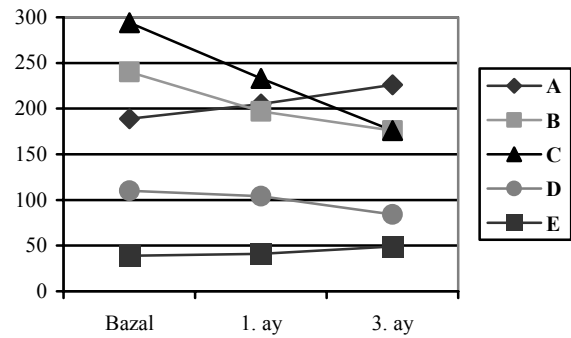
Parametreler	Bazal	1. ay	3. ay
TK	240.5±36.84	197.90±22.70	176.65±3♦
TG*	314.60±82.30	233.45±55.88	176.65±65.87♦
LDL*	110.25±32.28	104.75±31.40	84.25±34.60¶
VLDL*	66.95±27.01	44.40±14.99¶	46.40±14.83¶
HDL*	39.10±8.94	41.35±8.65	49.65±10.24¶
AST	29.05±6.31	28.75±9.86	27.60±6.57
ALT	29.75±10.06	33.20±15.37	30.60±11.59
Üre	29.55±6.80	28.10±8.41	27.85±6.99
Kreatinin	0.92±0.13	0.96±0.21	0.81±0.10¶
PON1 (ünite/L)	186.94±40.13	205.60±44.79	226.00±40.15♦

* Tekrarlı ölçümlerde Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA), P<0.0001

¶ Tukey HSD 0. Aya karşı P<0.05

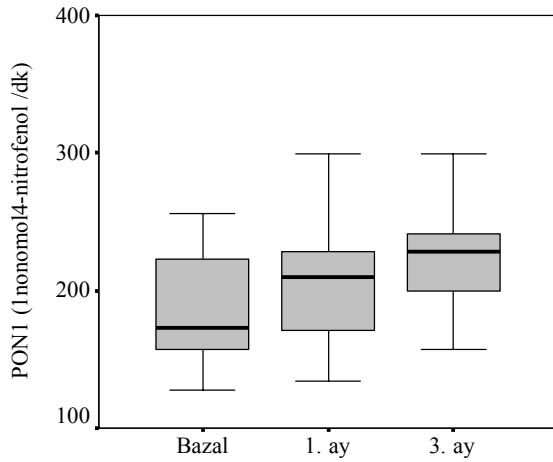
♦ Tukey HSD 1. Aya karşı P<0.05

Paraoksonaz Konsantrasyonu (ünite/L): 1 nonomol 4-nitrofenol /dk



Şekil 1. Atorvastatin tedavisi ile total kolesterol (B), Trigliserid (C) ve LDL kolesterol (D) anlamlı olarak gerilemekte ve paraoksonaz-1 (A) ve HDL kolesterol (E) düzeyleri artmaktadır.

Serum PON1 düzeyi (tablo-1, şekil-2); tedavi öncesi 186.94±40.13 (ünite/L) iken, birinci ayın sonunda 205.60±44.79 ünite/L'ye ve üçüncü ayın sonunda da 226.00±40.15 ünite/L'ye progresif olarak arttığı görüldü. Üçüncü ayda görülen artışın, bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0.05).



Şekil 2. Atorvastatin tedavisinin başlangıcı, birinci ve üçüncü ayında PON1 aktivitesi.

TARTIŞMA

PON1; karaciğerden sentezlenen, 43-45 kilo-dalton moleküler ağırlıklı, 354 amino asit içeren glikoprotein yapıda, Ca^{2+} bağımlı bir esteraz enzimidir (7-10). Özellikle memelilerin, en fazla kan ve karaciğerinde olmak üzere hemen tüm organ ve dokularında bulunmaktadır (14). Enzim aktivitesi fetüs karaciğeri ve dalağı ile erişkin karaciğerinde gösterilmiştir (15). Akciğer, beyin, böbrek, pankreas ve plesanta da bulunduğu yolunda kanıtlar varsa da henüz izole edilememiştir (16).

Serum PON1 düzeyleri diyet, akut faz proteinleri, gebelik, apo A1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenmektedir (16). Paraoxon gibi organofosfatları, fenil asetat gibi aromatik esterleri hidrolize ettiği gibi lipid peroksidasyon ürünlerini de hidrolize eder, birikimini azaltır. Bu özelliği ile PON1; AS' un akselerasyonunu önler ve antiaterojenik özellik kazanır (7-10). HDL kolesterolün bir parçası olan PON1, gerek HDL'nin AS'dan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu role sahip bir enzimidir (7-10). Bu grubun diğer üyeleri olan PON2 ve PON3 hakkında yeterli veriler yoktur çünkü klinik ve deneysel çalışmalar genel olarak PON1 üzerine odaklanmıştır (9).

Diyabetiklerde, KVH olanlarda, sigara içenlerde, hiperkolesterolemide, ileri yaşta, obezitede, menopozda ve böbrek yetmezliklerinde PON1 düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (7-10). Ailesel hiperkolesterolemilerde PON1 aktivitesinin, kontrol grubundan daha düşük olduğu gösterilmiştir (17).

KVH'lı olguların plazmalarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı gösterilmiştir (18). DM ve KVH'lı olgulardan izole edilen LDL kolesterolün normalden daha fazla oksidasyona yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir (19). Watson (20) ve Navab (21) PON1'in, LDL kolesterolün oksidasyonunu

KAYNAKLAR

1. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1791-1796.
2. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 1-12.
3. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001; 37: 1053-1059.

önleyerek inflamatuvar cevabı bloke ettiğini göstermişlerdir. PON1, lipid peroksidatiflerin yanı sıra, hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Hidrojen peroksit ateroskleroz sırasında arter duvar hücrelerinde üretilen majör toksik oksijen metabolitidir. Makrofaj oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL kolesterol oksidasyonuna neden olmaktadır (22).

Fuhrman ve arkadaşları (23) hiperkolesterolemik hastalar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada; atorvastatin tedavisinin ox-LDL kolesterolün degradasyonunu ve monosit makrofaj değişimindeki reseptör ekspresyonlarını baskıladığını, tedavi sonrasında serbest radikaller ile indüklenmiş lipid peroksidasyonunda %35'lik azalma, total antioksidan durumunda %30'luk artış ve serum PON aktivitesinde %53'lük artış tespit etmişlerdir.

Tomas ve arkadaşlarının (24), 20 mg/gün simvastatin tedavisinin serum PON1 aktivitesinde belirgin artış sağladığını saptamışlardır. Ayrıca PON1 artışının HDL kolesterol değişiminden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Aynı hiperkolesterolemik hastalar, simvastatin tedavisi öncesi alınan normolipidemik kontrol grubu ile kıyaslandığında PON1 aktivitesinin anlamlı bir şekilde düşük olduğu simvastatin tedavisinden sonra bu farkın kaybolduğu görülmüştür (24). Balogh ve arkadaşları (25) tip 2 diyabetli hipertrigliseridemi olan hastalarda gemfibrozil tedavisinin PON1 aktivitesini artırdığını ortaya koymuşlardır. Harangi ve arkadaşları (26) altı ay süren 10 mg atorvastatin tedavisinin PON1 düzeyini anlamlı olarak yükselttiğini bildirmişlerdir. Paragh ve arkadaşları (27) 20 mg simvastatin ve 10 mg atorvastatin ile yaptıkları klinik çalışmada her iki ajanın; TG, TK ve LDL düzeylerini azalttığını, HDL üzerine anlamlı etkisinin olmadığını ve atorvastatinin simvastatinden farklı olarak TK ve LDL düzeylerini daha fazla düşürdüğünü, serum PON1 aktivitesini anlamlı olarak artırdığını ortaya koymuşlardır.

Farklı olarak Beltowski ve arkadaşları (28) normal lipid profiline sahip ratlarda fluvastatin uygulamasının PON1 düzeylerini azalttığını, pravastatinin ise etkilemediğini bildirmişlerdir. Durrington ve arkadaşları (29) gemfibrozil ve bezofibrat ile hiperlipidemi tedavisinin; HDL düzeylerinde anlamlı artış sağlamasına rağmen serum PON1 düzeyini etkilemediğini bildirmişlerdir.

Biz üç aylık atorvastatin tedavisi ile TK, TG, VLDL kolesterol, LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı azalmanın olduğunu gözledik. Ayrıca bu tedavi ile paraoksonaz aktivitesi ve HDL kolesterol seviyesinde anlamlı artış olduğunu gözlemledik. Bu sonuçlar Fuhrman (23), Paragh (27) ile Tomas ve arkadaşlarının (24) yapmış oldukları çalışmanın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Yalnız Paragh ile Tomas ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadan farklı olarak VLDL kolesterol ile HDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir artışın olduğunu gözledik.

Sonuç olarak; hiperlipidemiklerin atorvastatin ile tedavisi lipid profilinde olumlu değişikliklere yol açmakta ve AS' da protektif rol üstlendiği bildirilen PON1 düzeyini artırmaktadır.

4. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *Intern Med.* 2001; 250: 105-120.
5. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163.
6. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American study. *Circulation* 1989; 37: 47-53.
7. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol.* 1998; 31: 329-336.
8. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473-80.
9. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl.* 2002; 3: 49-55.
10. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today.* 1999; 5: 381-386.
11. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmun Rev.* 2003; 2: 332-338.
12. Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. *Am. Heart J.* 2000; 139: 577-583.
13. Kudchodkar BJ, Lacko AG, Dory L, Fungwe TV. Dietary fat modulates serum paraoxonase 1 activity in rats. *J Nutr.* 2000; 130: 2427-33.
14. Williams FM, Elaine N, Blain PG. Paraoxonase distribution in Caucasian males. *Clin Biol Interactions* 1993; 87: 155-160.
15. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7: 69-76.
16. Sutherland WHF, Walker RJ, Jong SA, Van Rij AM. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1340-1347.
17. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 1991; 86:193-199.
18. Mackness MI, Arrol S, Abbot CA, Durrington PN. Is paraoxonase related to atherosclerosis? *Chem Biol Interactions* 1993; 87: 161-171.
19. Rengström J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. Susceptibility to LDL oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339:1183-1186.
20. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of HDL associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized LDL. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2882-2891.
21. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, et al. Oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/PON ratio. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2005-19.
22. Aviram M, Rosenblot M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1581-1590.
23. Fuhrman B, Koren L, Volkona N, Keidar S. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 164: 179-185.
24. Tomas M, Senti M, Faria GF, Vila J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2113-2119.
25. Balogh Z, Seres I, Harangi M, et al. Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? *Diabetes Metab.* 2001; 27: 604-610.
26. Harangi M, Seres I, Varga Z, et al. Atorvastatin effect on high-density lipoprotein-associated paraoxonase activity and oxidative DNA damage. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60:685-691.
27. Paragh G, Torocsik D, Seres I, et al. Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hyperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1321-1327.
28. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz A. Differential effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on plasma paraoxonase 1 activity in the rat. *Pol J Pharmacol.* 2002; 54: 661-671.
29. Durrington PN, Mackness MI, Bhatnagar D, et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis.* 1998; 138: 217-25.

Kabul Tarihi: 29.12.2004