

# Paraoksonaz ve Ateroskleroz

## Paraoxonase and Atherosclerosis: Review

Özlem KARAKURT,<sup>a</sup>  
Göksel ÇAĞIRCI,<sup>a</sup>  
Ramazan AKDEMİR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kardiyoloji Kliniği,  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 17.01.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.05.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Özlem KARAKURT  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Kardiyoloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozlemkarakurt55@yahoo.com

**ÖZET** Paraoksonaz [arildialkilfosfataz (PON)], ilk olarak toksikolojik araştırmalar esnasında bulunmuş bir enzimdir. İnsektisit ve sinir gazı olarak yaygın kullanıma sahip olan organofosfat bileşiklerinin hidrolizinde rol aldığı ve bunların toksitelerinin önlenmesinde kritik öneme sahip olduğunun anlaşılması üzerine PON üzerinde çalışmalar artmıştır. Başlıca karaciğerde detoksifiye edilen organofosfatların bu detoksifikasyondan kaçan bileşikleri serumda PON 1 tarafından parçalanır ve nörotoksiteleri önlenir. Enzime bu adın verilmesinin nedeni, bir insektisit olan paratyonun bir metaboliti olan paraoksanın bu enzimin aktivitesini ölçmede kullanılan en yaygın substrat olmasıdır. PON glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. İnsanlarda PON gen ailesinin başlıca 3 üyesi vardır. Paraoksonaz 1, karaciğerde sentezlenip kana salınır, yüksek yoğunluklu lipoprotein (YLL) ile yakından ilişkilidir. YLL'nin antioksidan ve antiaterojenik rolünde, PON'un çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. PON serum ve dokulardaki oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler koruma sağlamaktadır. PON kardiyovasküler sistemdeki koruyucu etkisini düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL)'in oksidasyonunu önleyerek ve okside olmuş DYL üzerindeki okside lipidleri yıkarak yapmaktadır. Bunun yanı sıra PON1, makrofajların lipid peroksit içeriğini azaltmakta, makrofajların okside olmuş DYL'yi fagosite etmesi ve köpük hücrelerine dönüşmesini engellemekte ve ateroskleroz sürecinin temel basamaklarından birini inhibe etmektedir. Serum PON 1 aktivitesinin aterosklerotik hastalıklarda, miyokard infarktüsünde, yavaş koroner akımda, kardiyak sendrom X'de, hiperkolesterolemide, diyabette azaldığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. PON geninin polimorfizmiyle koroner arter hastalığı arasındaki ilişki konusunda birbiriyle çelişkili sonuçlar vardır. Bunun yanında PON diyet, ilaçlar ve çevresel faktörler tarafından da etkilenabilmektedir. PON gen ailesinin diğer iki üyesi; PON2 ve PON3 daha az araştırılmış olmakla birlikte bunların da antiaterojenik görevi olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalığı; arildialkilfosfataz; arterioskleroz; çok biçimlilik, genetik

**ABSTRACT** Paraoxonase [aryldialkylphosphatase (PON)] is an enzyme, that was first discovered during toxicologic researches. After it was realized that, it takes part in hydrolysis of organophosphat compounds that is widely used as insecticide and nerve gas and, has a critical significance in preventing their toxicity, studies on PON have increased. Organophosphats are mainly detoxified in the liver, organophosphat compounds that escape from the detoxification are destroyed by PON1 in serum and their neurotoxicity is prevented. The reason of the nomenclature of this enzyme is that, paraoxon which is a metabolite of the insecticide parathion is the most widely used substrate for measuring this enzyme's activity. PON is a calcium dependent ester hydrolase with glycoprotein structure. In humans there are three main members of PON gene family. PON 1 is synthesized in liver and released into the blood and closely related to the high density lipoprotein (HDL). PON has a significant effect on HDL's antioxidant and antiatherogenic function. PON shows cardiovascular protection via decreasing the oxidative stress in serum and tissues. PON performs this protective effect on cardiovascular system both preventing low density lipoprotein (LDL) from oxidation and metabolizing the oxidized lipids on the oxidized LDL. Also, PON1 decreases macrophages' lipid peroxide content and prevents phagocytosis of oxidized LDL via macrophages' and thus foam cell formation of macrophages and inhibits one of the fundamental steps of atherosclerosis process. Many studies demonstrated that serum PON1 activity has decreased in atherosclerotic diseases, myocardial infarction, slow coronary flow, cardiac syndrome X, hypercholesterolemia and diabetes mellitus. There are many conflicting results about the relationship of PON polymorphism and coronary artery disease. Furthermore, PON activity may be affected by diet, environmental factors and drugs. Although other two members of PON gene family; PON2 and PON3 has been searched less, it has been suggested that these have antiatherogenic function too.

**Key Words:** Coronary artery disease; arylalkylphosphatase; arteriosclerosis; polymorphism, genetic

**P**araoksonaz [arildialkilfosfataz (PON)], ilk olarak toksikolojide adı geçmiş ve geniş ölçüde araştırılmış bir enzimdir. PON, hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır.

İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur, hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidrolize eden bir enzimin varlığını bildirmiştir.<sup>1</sup> Aldridge, 1953 yılında PON'un p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidrolize eden A-esteraz olduğunu göstermiştir.<sup>2</sup> 1961 yılında Uriel tarafından ilk kez yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL) ile PON 1 ilişkisi gösterilmiştir. Mackness ve ark., 1985'te PON'un YYL üzerinde bulunduğunu, 1988'de PON'un YYL üzerinde apo-A1'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.<sup>3</sup>

PON geni (HUMPONA) insanda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında yerleşmiştir. PON gen ailesinin başlıca 3 üyesi bulunmaktadır; PON1, PON2 ve PON3. Belirli bir memeli türünde PON1, PON2 ve PON3 genleri aminoasit seviyesinde %60, nükleotid seviyesindeyse yaklaşık %70 benzerlik göstermektedir. Çeşitli memeli türleri arasındaysa bu üç gen aminoasit seviyesinde %79-90, nükleotid seviyesindeyse %81-91 benzerlik göstermektedir.<sup>4</sup>

## ■ PON 1

Paraoksonaz 1,355 aminoasit içeren 43 kDa ağırlığında bir glikoproteindir ve karaciğerde sentezlenip kana salınır, YYL ile yakından ilişkilidir.<sup>5</sup> PON1 YYL üzerinde ApoA-I ve klasterinle (Apo J) birlikte bulunur. PON 1 şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL)'de de düşük miktarda bulunmaktadır.<sup>6</sup> PON 1, YYL'nin lipid peroksidlerini metabolize etme ve bunların DYL üzerinde birikmesini önleyen antiaterojenik özelliğinde büyük ölçüde rol oynuyor gibi görünmektedir. Safılaştırılmış PON1'in DYL oksidasyonunu önlemede apolipoprotein A1 ve lesitin kolesterol açıltransferazdan daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>7</sup> Kontush ve ark. yaptığı bir çalışmada küçük, yoğun YYL subfraksiyonunun (YYL3) DYL'yi oksidasyondan korumada daha etkili olduğunu ve bunda içerdiği fazla PON aktivi-

tesinin de önemi olduğunu göstermişlerdir.<sup>8</sup> Serum PON1 aktivitesi ile lipid peroksidasyonu arasında ters ilişki olduğu kanıtlanmıştır. PON serum ve dokulardaki oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler koruma sağlamaktadır. PON1 geni silinmiş farelerde hızlanmış ateroskleroz izlenmiştir. PON 1 geni olmayan farelerden elde edilen YYL'nin, arteriyel hücre kültürlerinde DYL oksidasyonunu önleyemediği kanıtlanmıştır.<sup>9</sup> PON 1 geninin normalden daha fazla eksprese ettirildiği transgenik farelerde YYL'nin normal farelerden elde edilen YYL'ye göre 3 kat daha fazla PON1 aktivitesi gösterdiği, bu hayvanlarda YYL'nin DYL'yi oksidatif hasardan korumada daha etkili olduğu ayrıca YYL'nin bütünlük ve stabilitesinin de arttığı anlaşılmıştır.<sup>10</sup> PON1 hem DYL'nin oksidasyonunu azaltmakta hem de okside olmuş DYL'nin üzerindeki okside lipidleri yıkarak bunların makrofajlar tarafından alınmasını önlemektedir.<sup>11</sup> PON1 makrofajları da oksidatif stresten korumakta önemli rol oynamaktadır. PON1 geni ile transfekte edilmiş makrofajların içerdiği süperoksit anyon miktarı azalırken, antioksidan özelliğe sahip glutatyon içeriğinin arttığı gözlenmiştir. PON1 makrofajların kolesterol biyosentezini de azaltmaktadır.<sup>12</sup> Ayrıca makrofajda bulunan kolesterolün de, YYL'ye bir membran taşıyıcı aracılığıyla taşınmasını yani makrofajlardaki fazla kolesterol içeriğinin karaciğere dönüşünü artırmaktadır. PON1, makrofajların lipid peroksid içeriğini azaltarak; makrofajların CD36 ekspresyonunun artmasını ve okside DYL'nin hücre içine alımını önlemektedir.<sup>13</sup> Aterosklerozun temel basamaklarından biri olan, makrofajların çöpçü reseptörleri aracılığıyla [CD36, çöpçü reseptörü A (ÇR-A)] okside olmuş DYL'yi fagosite etmesi ve köpük hücresine dönüşmesi PON1 tarafından engellenmekte ve bu yolla da antiaterojenik etkisi ortaya çıkmaktadır. Mackness ve ark., arter duvarındaki aterom plakları ilerledikçe PON1 immümoreaktivitesinin de arttığını göstermiştir.<sup>14</sup> Bunun kompensatuar ve koruyucu bir artış olduğu ve in vitro olarak PON1'in koroner aterom lezyonları ve karotis lezyonlarındaki lipid peroksidlerini hidrolize edebildiği öne sürülmüştür.<sup>15</sup>

Bunun yanında PON1 proinflamatuvar bir madde olan platelet aktive edici faktörü de hidro-

lize ederek ateroskleroza önlenmesinde diğer bir yolla da rol almaktadır.<sup>16</sup> PON1'in fosfolipaz A2 benzeri aktiviteye sahip olduğu da Ahmed ve ark tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.<sup>17</sup> Lipid peroksitleri PON1'in paraoksonaz, arilesteraz ve antioksidan aktivitelerini inhibe etmektedir.

Serum PON 1 aktivitesinin aterosklerotik hastalıklarda, miyokard infarktüsü (Mİ)'nde, yavaş koroner akımda, kardiyak sendrom X'de, hiperkolesterolemide, diyabette azaldığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>18-22</sup> Caerphilly çalışmasının verilerine göre başlangıçta serum PON aktivitesi düşük olan erkeklerde 15 yıllık takip boyunca Mİ görülme riski daha fazladır.<sup>23</sup> Bunun yanı sıra Mİ'den sonra 2. saatten başlayarak 40 güne kadar PON aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup> Kalp yetersizliğinde de PON aktivitesinin azaldığı ve tedaviyle PON aktivitesinin tekrar yükseldiği izlenmiştir. Ayrıca kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan bu çalışmada PON aktivitesi tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa seviyesiyle ters korele bulunmuştur.<sup>25</sup>

Mackness ve ark. serum PON1 aktivitesini diyabetiklerde ve diyabeti olmayan koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulmuştur. Bu çalışmada serum PON1 aktivitesinin düşük olduğu hastalarda serum CRP seviyesi yüksek olarak bulunmuştur. En yüksek CRP/PON1 aktivitesi diyabetik olmayan koroner arter hastalarında gözlenmiştir. Ayrıca diyabetik hastalarda serum CRP/PON1 oranı diyabetik komplikasyonların varlığında artmaktadır.<sup>26</sup> Bu çalışmayı destekler şekilde Tsuzura ve ark. da diyabette azalan PON1 seviyesini, aynı zamanda serum okside DYL seviyesi ve vasküler komplikasyonlarla ilişkili bulmuştur.<sup>27</sup> Buna karşın PRIME çalışmasının hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, orta yaşlı erkek hastalarda PON aktivitesiyle kardiyovasküler risk arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.<sup>28</sup>

PON1 geninin kodlayan bölgesinde görülen en sık iki polimorfizm; 55. aminoasitte lösin (L)/metiyonin (M) gelmesi ve 192. aminoasitte glutamine (Q)/ arjinin (R) gelmesi şeklindedir. PON1 55M/L polimorfizmi inme, koroner arter hastalığıyla, 192 Q/R polimorfizmiyse koroner arter hastalığı, inme, Tip 2 diabetes mellitus (DM), hiperlipidemiyeye iliş-

kili bulunmuştur.<sup>29,30</sup> Bazı çalışmalarda 192R alleli aterosklerozla bağlantılı bulunmuş ve bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Buna karşın Finliler, Çinliler, İtalyanlarla yapılan çalışmalarda 192R alleli ile koroner arter hastalığı arasında bağlantı bulunmazken, Hintlilerde bulunmuş ve etnik farklılıkların da önemli olabileceği öne sürülmüştür.<sup>31,32</sup> Durrington ve ark.nın yayınladığı bir meta-analize göre ise R alleli koroner kalp hastalığı görülme riskini artırmaktadır.<sup>33</sup> Yapılan in vitro çalışmalarda da PON1 Q, PON1R'ye ve PON1 M, PON1 L'ye kıyasla DYL'yi oksidasyondan daha iyi korumaktadır.<sup>34</sup> Garin ve ark. diyabet hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada PON1 55 L alleli homozigotluğuyla kardiyovasküler hastalıkları ilişkilendirmişlerdir. PON1 55 L allelini homozigot olarak taşıyan hastalarda kardiyovasküler hastalık riski yaklaşık 2 kat daha fazladır.<sup>35</sup> Buna karşın REGRESS çalışmasının hastalarıyla yapılan bir araştırmada 55M ve 192Q allelinin kardiyovasküler riskin artmasına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>36</sup> Diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada PON1 gen polimorfizmiyle karotis intima medya kalınlığı arasında ilişki bulunamamıştır.<sup>37</sup> Bütün bu çelişkili sonuçların ışığında bir çok araştırmacı, genotipten bağımsız olarak, düşük PON1 aktivitesinin koroner kalp hastalığı, DM, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.<sup>38</sup>

Hastalıkların ve genetik değişikliklerin yanında çevresel faktörler, ilaçlar ve diyet de PON aktivitesi üzerinde etkilidir. Karaciğer hücreleri olan HepG2 hücreleriyle yapılan araştırmalarda, bu hücrelerin interlökin (IL)-1 beta ya da TNF-alfa ile inkübasyonunun PON1 ekspresyonunu inhibe ettiği IL-6'nın ise indüklediği gösterilmiştir.<sup>39</sup> İnsanlarda sigara içme, trans yağlar, degrade olmuş kızartma yağı PON aktivitesini azaltan faktörlerdendir.<sup>40,41</sup> Buna karşın polifenoller (şarap, çay ve meyve suyunda bulunur), nar suyu, C ve E vitamini, ortalama alkol tüketimi, egzersiz, simvastatin, fibratlar PON aktivitesini artırmaktadır.<sup>42,43</sup> Birkaç çalışmada atorvastatin tedavisinin plazma YYL3 düzeyini ve PON aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>44</sup> Fakat atorvastatinin PON aktivitesi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Nitekim Berghuanu

ve ark. yaptıkları çalışmada atorvastatin tedavisiyle PON aktivitesinin değişmediğini fakat rosuvastatin tedavisiyle arttığını göstermişlerdir.<sup>45</sup>

## PON 2

PON 2 diğer PON'lardan daha yaygın olarak eksprese edilmektedir, özellikle karaciğer, beyin, böbrek, kalp, dalak, mide ve testis yoğun olarak görüldüğü organlardır. PON2 özellikle endotelde ve aortik düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. PON2'nin YYL ile birlikteliği gösterilememiş olup hücre içi yerleştiği düşünülmektedir. Makrofajlarda da PON2 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. PON2 geninin fazla eksprese ettirildiği hücrelerin modifiye olmuş DYL'nin oksidatif hasarını geri çevirebildiği gösterilmiştir.<sup>46</sup> Artmış oksidatif stres durumunda makrofajların PON2 ekspresyonu artmakta, bu da oksidatif yükün azaltılması ve köpük hücre oluşumunun engellenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu bulgular PON2'nin hücrel oksidatif stresi azaltarak antiaterojenik rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

PON2'de rastlanan en sık iki polimorfizm 148. aminoasitte alanin/glisin, 311. aminoasitte sistein/serin değişimi şeklindedir. Hegele ve ark. 148 G allelinin DM'li hastalarda daha yüksek açlık plazma glukoz düzeyi görülmesiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır.<sup>47</sup> Aynı araştırmacılar, 148 A alleli için homozigot olan bireylerde total kolesterol, DYL ve Apo B düzeyinin daha yüksek olduğunu da ortaya çıkarmışlardır.<sup>48</sup>

311 sistein alleli varlığında geç başlangıçlı iskemik inme riski artarken serin alleli varlığında koroner arter hastalığı riski artmaktadır.<sup>49</sup> Lazaros ve

ark., 311 sistein allelinin inmenin daha ciddi komplikasyonlarla seyrettiği hastalarda daha çok görüldüğünü bulmuşlardır.<sup>50</sup>

## PON 3

PON 3 böbrek, karaciğer ve serumda bulunmaktadır ve YYL ile ilişkilidir. PON 1'in aksine PON3 sınırlı bir arilesteraz aktivitesine sahiptir ve hiç paraoksonaz aktivitesi göstermemektedir. Laktonları hızlı bir şekilde hidrolize eder.<sup>51,52</sup> Tıpkı PON 1 gibi PON 3'te DYL oksidasyonunu önlemekte, bunun yanında okside olması durumunda da, PON 1 gibi, DYL'nin monosit kemoatraktan özelliğini engellemektedir.

## SONUÇ

Yapılan çalışmalar, PON'un ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. PON hem DYL'nin proaterojenik özelliklerini inhibe etmekte hem de YYL'nin antiaterojenik özelliklerini güçlendirmekte ve ateroskleroz sürecinin temel basamaklarından birini engellemektedir. Bunun yanı sıra makrofajların oksidatif stresini azaltıp, köpük hücre oluşumunu önlemekte ve kardiyovasküler sistemi aterosklerozdan korumaktadır. PON polimorfizmiyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmakla beraber çoğu araştırmacı genotipten bağımsız olarak, düşük PON1 aktivitesinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. PON 2 ve 3 daha az aydınlatılmış olmakla beraber bu enzimlerin de antiaterojenik özellikler sergilediği çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Serum PON aktivitesini etkileyen faktörler ve ilaçlar konusunda daha fazla araştırma yapılarak aterosklerozun önlenmesinde yeni tedavi seçeneklerine ulaşılabilir.

## KAYNAKLAR

- Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolysing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946;164:271-89.
- Aldridge WN. Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953;53(1):110-7.
- Mackness MI, Walker CH. Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein. *Biochem J* 1988;250(2):539-45.
- Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996;33(3):498-507.
- Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ, et al. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry* 1991;30(42):10141-9.
- Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is present in postprandial chylomicrons. *Atherosclerosis* 2005;180(1):55-61.
- Arrol S, Mackness MI, Durrington PN. High-density lipoprotein associated enzymes and the prevention of low-density lipoprotein oxidation. *Eur J Lab Med* 1996;4(1):33-8.

8. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(10): 1881-8.
9. Shih DM, Xia YR, Wang XP, Miller E, Castellani LW, Subbanagounder G, et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000;275(23):17527-35.
10. Oda MN, Bielicki JK, Ho TT, Berger T, Rubin EM, Forte TM. Paraoxonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290(3):921-7.
11. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003;34(6):774-84.
12. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(3):461-7.
13. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Oxidative stress increases the expression of the CD36 scavenger receptor and the cellular uptake of oxidized low-density lipoprotein in macrophages from atherosclerotic mice: protective role of antioxidants and of paraoxonase. *Atherosclerosis* 2002;161(2):307-16.
14. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(7):1233-8.
15. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation* 2000;101(21):2510-7.
16. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001;354(Pt 1):1-7.
17. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolyzed by paraoxonase (PON-1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxynitrite donor. *J Biol Chem* 2001;276(27):24473-81.
18. Yildiz A, Sezen Y, Gur M, Yilmaz R, Demirbag R, Erel O. Association of paraoxonase activity and coronary collateral flow. *Coron Artery Dis* 2008;19(7):441-7.
19. Gur M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Aslan M, Ozdogru I, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers. *Coron Artery Dis* 2007;18(2): 89-95.
20. Azarsiz E, Kayikcioglu M, Payzin S, Yildirim Sözmen E. PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003;91(1):43-51.
21. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(2):330-5.
22. Cagirci G, Cay S, Karakurt O, Yazihan N, Aydin C, Acikel S, et al. Association between paraoxonase activity and late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary artery bypass grafting. *Kardiol Pol* 2009;67(10): 1063-8.
23. Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003;107(22):2775-9.
24. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(2):330-5.
25. Xie XM, Zhao SP. [Congestive heart failure and paraoxonase]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2002;27(2):157-8.
26. Mackness B, Hine D, McElduff P, Mackness M. High C-reactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2006;186(2): 396-401.
27. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, Arai K, et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004;53(3):297-302.
28. Troughton JA, Woodside JV, Yarnell JW, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, et al.; the PRIME study. Paraoxonase activity and coronary heart disease risk in healthy middle-aged males: the PRIME study. *Atherosclerosis* 2008;197(2):556-63.
29. Fortunato G, Rubba P, Panico S, Trono D, Tinto N, Mazzaccara C, et al. A paraoxonase gene polymorphism, PON 1 (55), as an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in middle-aged women. *Atherosclerosis* 2003;167(1):141-8.
30. Voetsch B, Benke KS, Damasceno BP, Siqueira LH, Loscalzo J. Paraoxonase 192 Gln->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke* 2002;33(6):1459-64.
31. Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(6):1067-73.
32. Antikainen M, Murtomäki S, Syväne M, Pahlman R, Tahvanainen E, Jauhiainen M, et al. The Gln-Arg191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUMPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. *J Clin Invest* 1996;98(4):883-5.
33. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):473-80.
34. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett* 1998;423(1):57-60.
35. Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanché H, Passa P, Froguel P, et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997;99(1):62-6.
36. Regieli JJ, Jukema JW, Doevendans PA, Zwiderman AH, Kastelein JJ, Grobbee DE, et al. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(14):1238-45.
37. Cao H, Girard-Globa A, Serusclat A, Bernard S, Bondon P, Picard S, et al. Lack of association between carotid intima-media thickness and paraoxonase gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1998;138(2):361-6.
38. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arai K, et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47(5):598-602.
39. Kumon Y, Suehiro T, Ikeda Y, Hashimoto K. Human paraoxonase-1 gene expression by HepG2 cells is downregulated by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but is upregulated by interleukin-6. *Life Sci* 2003; 73(22):2807-15.
40. de Roos NM, Schouten EG, Scheek LM, van Tol A, Katan MB. Replacement of dietary saturated fat with trans fat reduces serum paraoxonase activity in healthy men and women. *Metabolism* 2002;51(12):1534-7.
41. Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, van Rij AM, Phillips V, Walker HL. Reduced post-prandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(5):1340-7.

42. Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ, et al. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(8):1329-33.
43. Tomás M, Sentí M, García-Faría F, Vila J, Torrents A, Covas M, et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9):2113-9.
44. Harangi M, Mirdamadi HZ, Seres I, Sztanek F, Molnár M, Kassai A, et al. Atorvastatin effect on the distribution of high-density lipoprotein subfractions and human paraoxonase activity. *Transl Res* 2009;153(4):190-8.
45. Bergheanu SC, Van Tol A, Dallinga-Thie GM, Liem A, Dunselman PH, Van der Bom JG. Effect of rosuvastatin versus atorvastatin treatment on paraoxonase-1 activity in men with established cardiovascular disease and a low HDL-cholesterol. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(9):2235-40.
46. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2001;276(48):44444-9.
47. Hegele RA, Connelly PW, Scherer SW, Hanley AJ, Harris SB, Tsui LC, et al. Paraoxonase-2 gene (PON2) G148 variant associated with elevated fasting plasma glucose in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10): 3373-7.
48. Hegele RA, Harris SB, Connelly PW, Hanley AJ, Tsui LC, Zinman B, et al. Genetic variation in paraoxonase-2 is associated with variation in plasma lipoproteins in Canadian Oji-Cree. *Clin Genet* 1998;54(5):394-9.
49. Wang XY, Xue YM, Wen SJ, Zhang NL, Ji Z, Pan SY. [The association of paraoxonase 2 gene C311S variant with ischemic stroke in Chinese type 2 diabetes mellitus patients]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2003;20(3):215-9.
50. Lazaros L, Markoula S, Kyritsis A, Georgiou I. Paraoxonase gene polymorphisms and stroke severity. *Eur J Neurol* 2010;17(5):757-9.
51. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000; 275(43):33435-42.
52. Hergenç G. [Physiology of lipoproteins]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(20):1-11.