

# Travmalı Hastalarda Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktiviteleri ve Malondialdehit Düzeyleri

## *Serum Paraoxonase/Arylesterase Activities and Malondialdehyde Levels in Trauma Patients*

Abdulkadir Yıldırım<sup>1</sup>, Şahin Aslan<sup>2</sup>, Tarık Ocak<sup>2</sup>, Serap Yıldırım<sup>3</sup>, Fatih Kara<sup>1</sup>, Yaşar Nuri Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, Erzurum

<sup>3</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Abdulkadir Yıldırım, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 25240, Erzurum.  
Tel: 0.442.2316610, Faks: 0.442.2361054, e-posta: akadiryildirim@gmail.com, kadir@atauni.edu.tr

### Özet

**Amaç:** Paraoksonaz (PON) enzimi, kalsiyum bağımlı bir aromatik hidrolazdır. LDL ve HDL'nin oksidasyondan korunmasında, hücre membranlarında lipit peroksidasyonuna karşı antioksidan etkide ve antiinflamatuvar süreçte önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Bu çalışmada, travma şikayeti ile acil servise başvuran hastalarda, serum paraoksonaz-1 (PON-1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri ve malondialdehit (MDA) düzeyi ile ilgili olası değişikliklerin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, 64 multi travmalı hasta ve 21 sağlıklı kontrol üzerinde yürütüldü. Serum örneklerinde bazal ve NaCl ile uyarılan PON-1 aktiviteleri, ARE aktivitesi, MDA, LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

**Bulgular:** Serum bazal ve uyarılmış PON-1 aktiviteleri ve ARE aktivitesi, sağlıklı kontrollere göre travmalı hastalarda daha düşüktü. Ortalama serum MDA düzeyi, kontrol grubuna göre travmalı hastalarda daha yüksek iken, sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığında LDL, HDL ve total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

**Sonuç:** Fiziksel travmalardan sonra azalan PON-1 ve ARE aktiviteleri, travmalı hastalardaki artmış oksidatif stresin bir neticesi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Arilesteraz, Malondialdehit, Paraoksonaz, Travma

### Abstract

**Objective:** Paraoxonase (PON) is an aromatic esterase that requires calcium for activity. Paraoxonase is believed to play an important role in protection of LDL and HDL particles from oxidation, in antioxidant effect against lipid peroxidation on cellular membranes, and in anti-inflammatory process. The aim of this study was to investigate possible alterations associated with serum paraoxonase-1 (PON-1) and arylesterase (ARE) activities and malondialdehyde (MDA) levels in trauma patients.

**Materials and Methods:** Sixty-four patients with multiple traumas and twenty-one healthy subjects were included in the study. Serum basal/NaCl-stimulated PON-1 and ARE activities, and MDA, LDL, HDL and total cholesterol levels in serum samples were measured spectrophotometrically.

**Results:** Serum basal and NaCl-stimulated PON-1 activities and ARE activity were lower in the patients with trauma than in the healthy controls. The mean serum MDA level in the patient group was higher than the mean serum MDA level in the control group. LDL, HDL and total cholesterol levels of the study groups were not significantly different.

**Conclusion:** Lower PON-1 and ARE activities in patients with physical trauma may result from increased oxidative stress after the trauma.

**Keywords:** Arylesterase, Malondialdehyde, Paraoxonase, Trauma

## Giriş

**i**nsanda 7. kromozomun q21-22 bölgesinde lokalize paraoksonaz (PON) multigen ailesi, PON-1, PON-2 ve PON-3 diye adlandırılan üç üyeden oluşmaktadır [1]. PON-1, hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. Başlıca karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınan serum paraoksonaz-1 (PON-1) enzimi, organofosfatlar, arilesterler ve laktonlar dahil bir çok substrat üzerine hidrolitik etkiye sahip bir proteindir [2]. PON-1'in, primer fizyolojik rolü hala tam olarak bilinmemesine rağmen, son çalışmalarda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu ve LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonuna karşı koruyucu bir rol oynayarak lipit peroksidasyonunu engellediği, antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği belirtilmektedir [3-5]. PON-1'in, hücre membranları ve lipoproteinler üzerine serbest radikallerin yol açtığı lipit peroksidasyonuna karşı antioksidan etki gösterdiği gözlenmiştir [6]. Ayrıca, oksidatif hasarda artışla karakterize hastalıkların etkilediği hastalarda HDL'nin peroksidasyona daha yatkın oluşu, azalmış PON-1 aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur [7, 8].

Tanı ve tedavi olanaklarındaki ilerlemelerin yanı sıra trafik ve iş güvenliğindeki iyileşmelere rağmen, ciddi travmalar, 40 yaş altı ölümlerin en sık nedenini oluşturmaktadır [9, 10]. Travmanın neden olduğu ani ve erken ölümler, primer beyin hasarı ya da aşırı kan kaybına (hemorajik şok) bağlı gelişirken geç mortalite, sekonder beyin hasarı, immün sistemde yetersizlik gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Travmalı hastalarda, enfeksiyon, multi organ yetmezliği gibi çeşitli komplikasyonların etyolojisinde serbest oksijen radikallerinin rol oynayabileceği belirtilmektedir [10]. Ciddi travmalı hastalarda, oksidan / antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulduğu ve bunun neticesi olarak da oksidatif stresin görüldüğü rapor edilmiştir [11].

Bu çalışmada, travma şikayeti ile acil servise başvuran hastalarda, serum PON-1 ve ARE aktiviteleri ve malondialdehit (MDA) düzeyi ile ilgili olası değişikliklerin araştırılması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma 64 travmalı hasta ve 21 sağlıklı kontrol üzerinde yürütüldü. Hastalar trafik kazası veya yüksekten düşme şikâyetiyle acil servise getirilen ekstremiteler, toraks veya multi kırıkları olan travmalı kişiler arasından seçildi. Acil müdahale ve tetkikleri yapılan hastalar daha sonra doku ve organ yaralanmalarının durumuna göre ilgili kliniklere yönlendirildi. Hastalardan PON-1, ARE, MDA ve kolesterol ölçümleri için, herhangi bir cerrahi operasyon yapılmadan önce, ilk 24 saat içerisinde kan örnekleri alındı. Kontrol grubu olarak 21 sağlıklı gönüllü kişiden venöz kan örnekleri alındı. Jelli biyokimya tüplerine alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 3500 x g'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz edilinceye kadar - 80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Serum MDA düzeyi, tiyobarbütirik asit yöntemi ile [12], LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri ise Roche Cobas biyokimya otoanalizörü kullanılarak ölçüldü (Roche Diagnostics, Mannheim,

Almanya). Serum bazal ve NaCl ile uyarılmış paraoksonaz aktiviteleri, dietil-p-nitrofenilfosfatın (Sigma Co, UK) substrat olarak kullanıldığı spektrofotometrik metotla ölçüldü [13]. ARE aktivitesi ölçümü için fenilasetat (Sigma Co, UK) substrat olarak kullanıldı ve oluşan fenolün 270 nm'deki absorpsiyonunun ölçülmesiyle ARE aktivitesi belirlendi [13]. PON-1 ve ARE aktivitelerinin hesaplanmasında molar absorbtivite katsayıları kullanıldı (sırasıyla 17100 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> ve 1310 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, sırasıyla). PON1 aktivitesi için bir ünite; 1 nmol 4-nitrofenol/mL serum/dak., ARE aktivitesi için ise 1 mol fenol/mL serum/dak. olarak tanımlandı.

## İstatistiksel Analiz

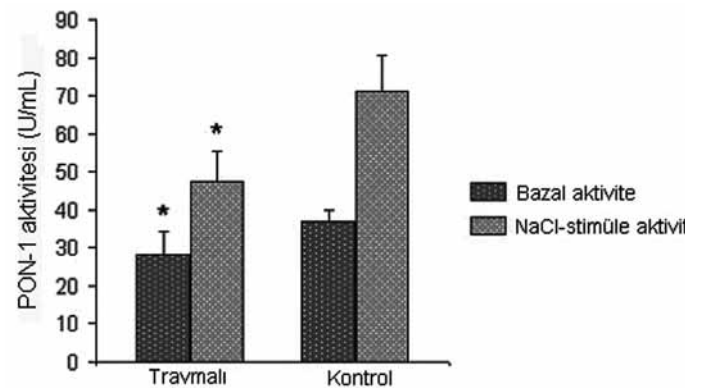
Çalışmada elde edilen bulguların analizi için SPSS 11.5 istatistik bilgisayar programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Ölçülen parametrelerin dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmelerde Student t testi kullanıldı ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilen vakaların tümü multi travmatize idi ve trafik kazası ya da yüksekten düşmeyi takiben acil servise getirilen hastalardı. Çalışmaya alınan 64 multi travmalı hastanın 50'si (% 78) erkek, 14'ü (% 22) kadındı ve yaşları 17 ila 85 arasında değişmekteydi (ortalama yaş: 40,3 ± 18,7 yıl).

Travmalı hastalardan alınan serum örneklerinde, sağlıklı kişilerden alınan serum örnekleriyle karşılaştırıldığında hem bazal hem de NaCl ile uyarılan PON-1 aktiviteleri istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha düşüktü (her ikisi için P<0,001, şekil 1). Serum bazal PON-1 aktivitesi, travmalı hastalarda ortalama 28,4±5,7 U/mL, sağlıklı kontrollerde 36,8±3,1 U/mL idi. Uyarılmış PON-1 aktivitesi ise hastalarda 47,6±7,7 U/mL, kontrollerde 71,3±9,4 U/mL olarak ölçüldü. Benzer şekilde sağlıklı kontrollere göre ARE aktivitesi travmalı hastalarda daha düşük bulundu (P<0,05, şekil 2). Serum ARE aktivitesi hasta grubunda ortalama 14,8±6,1 U/mL iken kontrol grubunda 21,4 ± 4,3 U/mL idi.

Travmalı hastaların serum MDA düzeyleri sağlıklı kişilerle



**Şekil 1** — Çalışma gruplarındaki bazal ve NaCl ile uyarılmış paraoksonaz aktivitesi sonuçları

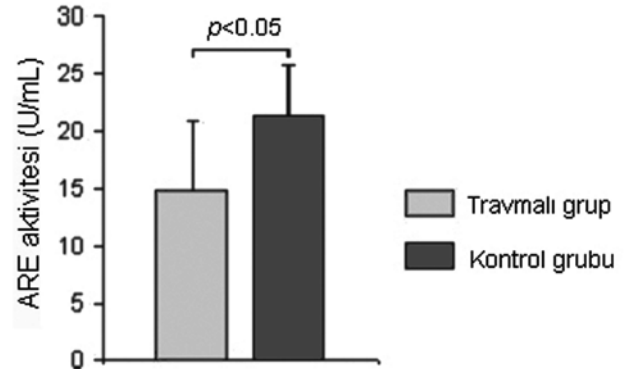
karşılaştırıldığında, gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0,05$ , tablo 1). Bununla birlikte, total kolesterol, LDL ve HDL açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ , tablo 1).

## Tartışma

Oksidatif hücre hasarı, sıklıkla hücre ölümüne yol açan reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücrel makromoleküllerdeki birtakım değişikliklerle ilişkilidir [14]. Pro-inflamatuar sitokinler, araşidonik asit metabolitleri ve kompleman sistemi gibi çeşitli faktörler tarafından aktive edilebilen NADPH-oksidadaz sistemi, hücrede önemli bir reaktif oksijen türü kaynağıdır [15]. Reaktif oksijen türleri, lipit peroksidasyonu, hücre membran bütünlüğünün bozulması ve endotelial ve parankimal hücrelerde DNA hasarı gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Bunlara ilave olarak, travmanın yol açtığı doku hasarının patogeneğinde reaktif oksijen türlerinin rol aldığı ifade edilmektedir [16].

Travmanın neden olduğu doku yaralanması sonrası gelişen sepsis gibi kontrol edilemeyen infeksiyonlar, multi organ yetmezliği ve ölümün önemli bir nedenidir [17]. Birçok çalışma, travmalı hastalarda enfeksiyonlara yatkınlığın alta yatan nedenleri üzerine yoğunlaşmıştır ve bu araştırmalar, travmanın neden olduğu immun sistemdeki değişikliklerin serbest radikallerle ilişkili olabileceğini göstermektedir [18, 19]. Serbest radikallerin artışı ve oksidatif stresin, travmatik beyin hasarının patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği çeşitli araştırmalarda ifade edilmiştir [20, 21]. Paolin ve ark. [22] yaptıkları bir çalışmada, serbest radikallerin arışı üretiminin yol açtığı lipit peroksidasyonunun, insanlarda posttravmatik nöronal hasarın oluşmasında çok önemli bir rol oynadığını belirlemişlerdir. Bundan çalışmamızda, travmalı hastalarda oksidatif stresle ilişkili bazı parametrelerin araştırılmasını amaçladık ve bu amaçla serum PON/ARE aktivitelerini ve MDA düzeylerini ölçtük.

Bir lipit peroksidasyonu son ürünü olan MDA, biyolojik sistemlerde oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılır [23]. Mevcut çalışmada serum MDA konsantrasyonu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında travmalı hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu sonuç daha önce yayınlana deneysel ve klinik çalışmaların sonuçlarını doğrulamaktadır [24-26]. Paraoksonaz, LDL kolesterolü bakır ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyona karşı koruyarak antioksidan etki gösterdiği belirtilmektedir [27]. Serum PON aktivitesinin, özellikle de aterosklerozla ilişkisini değerlendiren birçok çalışma yayınlanmıştır.



Şekil 2 — Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarındaki serum arylesteraz aktivitesi sonuçları.

Miyokard enfarktüsü, diyabet ve kronik renal yetmezlikte PON aktivitesinin azaldığı ifade edilmiştir [27-29]. Bununla birlikte yaptığımız literatür taraması neticesinde travmalı hastalarda serum PON-1 ve ARE aktivitesindeki muhtemel değişiklikleri araştıran sadece bir çalışma bulabildik. Rael ve ark. [30] yapmış olduğu söz konusu çalışmada, 39 multi travmalı hastada plazma oksidasyon-reduksiyon potansiyeli, PON-1 ve ARE aktiviteleri ölçülmüş ve sağlıklı 10 kişinin plazma değerleriyle karşılaştırılmıştır. PON-1 ve ARE aktiviteleri, multi travmalı hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş ve travmanın şiddetini ve tedavinin potansiyel etkinliğini değerlendirmede faydalı olabileceği belirtilmiştir [30]. Bizim çalışmamızda da serum PON-1 ve ARE aktiviteleri, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında travmalı hastalarda daha düşük olduğu ki bu da, Rael ve ark. [30] nın yapmış oldukları çalışmanın sonuçlarıyla uyumluydu. Oksidatif stres, PON-1 ekspresyonu ve aktivitesini etkilemektedir [31]. Serum PON-1 ekspresyonunun, oksidatif stres ile azaldığı [32] ve hatta başka bir araştırmada oksidatif stres durumlarında PON-1'in inaktive olduğu gösterilmiştir [33].

Paraoksonaz aktivitesi, NaCl ile uyarılabilmektedir ve bu amaçla ölçüm tamponuna NaCl katmadan (bazal aktivite) ve NaCl katarak (uyarılmış aktivite) enzim aktivitesi belirlenmektedir [12]. Ancak NaCl-stimüle PON aktivitesinin klinik önemi tam olarak açık olmamakla birlikte, PON-1 fenotipinin belirlenmesinde kullanılmaktadır [34]. Paraoksonaz enziminin, farklı pH ve tuz konsantrasyonlarında PON-1 ve ARE aktivitelerinin değiştiğinin anlaşılması üzerine yapılan çalışmalar sonucu A ve B şeklinde iki PON fenotipi tanımlanmıştır. NaCl stimülasyonuna yanıt veren B fenotipi paraoksone karşı daha yüksek enzim aktivitesine sahipken, tuz uyarılmasıyla ARE aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir [34]. PON fenotipinin, kardiyovasküler hastalıklar

**Tablo 1.** Travmalı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda serum örneklerinde ölçülen malondialdehit (MDA), total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol analitlerine ait ortalama ve standart sapma değerleri

Analitler	Kontrol Grubu (n=21)	Hasta Grubu (n=64)	P
MDA (ng/mL)	3,6±0,6	4,2±1,1	<0,05
Total Kolesterol (mg/dL)	168,2±40,6	166,3±41,2	>0,05
LDL (mg/dL)	97,8±25,9	97,1±27,6	>0,05
HDL (mg/dL)	41,6±11,4	40,9±8,9	>0,05

açısından önem arz ettiği ve ARE aktivitesinin, PON-1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir [35]. Bununla birlikte bizim çalışmamızda, bazal değerlerle karşılaştırıldığında NaCl ile uyarma, sağlıklı kontrol grubunda serum PON aktivitesini % 93,7 artırırken, travmalı hastalarda bu oran % 67,6 düzeyinde olmuştur. Bu da PON-1 fenotipinin travmalı hastalar açısından da

önemli olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmanın sonucuna göre, fiziksel travmalardan sonra hem bazal hem de NaCl ile uyarılan serum PON-1 ve ARE aktivite-leri azalmakta ve buna karşın serum MDA düzeyleri artış göstermektedir. Değişen PON-1 aktivitesi, travmalı hastalardaki artmış oksidatif stresin bir neticesi olabilir.

## Kaynaklar

1. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res* 2005; 46: 1239-47.
2. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 187: 74-81.
3. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 541-50.
4. Mackness B, McElduff P, Mackness MI. The paraoxonase-2-310 polymorphism is associated with the presence of microvascular complications in diabetes mellitus. *J Intern Med* 2005; 258: 363-8.
5. Baum L, Ng HK, Woo KS ve ark. Paraoxonase 1 gene Q192R polymorphism affects stroke and myocardial infarction risk. *Clin Biochem* 2006; 39: 191-5.
6. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Vignini A, Curatola G. Copper-induced oxidative damage on astrocytes: protective effect exerted by human high density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1635: 48-54.
7. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2957-62.
8. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C ve ark. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1728-33.
9. Peng R, Chang C, Gilmore D, Bongard F. Epidemiology of immediate and early trauma deaths at an urban Level I trauma center. *Am Surg* 1998; 4: 950-4.
10. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36: 691-709.
11. Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 161-8.
12. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8.
13. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126-38.
14. Kazzaz JA, Xu J, Palaiya TA, Mantell L, Fein AM, Horowitz S. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. *J Biol Chem* 1996; 271: 15182-6.
15. Grote K, Flach I, Luchtfeld M ve ark. Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) via NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species. *Circ Res* 2003; 92: e80-6.
16. Laroux FS, Pavlick KP, Hines IN ve ark. Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 113-8.
17. Bone RC. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 1996; 17: 175-81.
18. McCarter MD, Mack VE, Daly JM, Naama HA, Calvano SE. Trauma-induced alterations in macrophage function. *Surgery* 1998; 123: 96-101.
19. Ochoa JB, Bernard AC, O'Brien WE ve ark. Arginase I expression and activity in human mononuclear cells after injury. *Ann Surg* 2001; 233: 393-9.
20. Kontos HA, Povlishock JT. Oxygen radicals in brain injury. *Cent Nerv Syst Trauma* 1986; 3: 257-63.
21. Braughler JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 289-301.
22. Paolin A, Nardin L, Gaetani P, Rodriguez YBR, Pansarasa O, Marzatico F. Oxidative damage after severe head injury and its relationship to neurological outcome. *Neurosurgery* 2002; 51: 949-954; discussion 945-54.
23. Garg N, Singh R, Dixit J, Jain A, Tewari V. Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers. *J Periodontol Res* 2006; 41: 405-10.
24. Scholpp J, Schubert JK, Miekisch W, Noeldge-Schomburg GF. Lipid peroxidation early after brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21: 667-77.
25. Kekec Z, Sozuer EM, Yıldırım C, İkizceli I, Muhtaroglu S. The correlation between the TRISS trauma score and plasma levels of NO and TBARS in multiply traumatized patients following traffic accident. *Ulus Travma Derg* 2002; 8: 112-7.
26. Yeler H, Tahtabas F, Candan F. Investigation of oxidative stress during fracture healing in the rats. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 137-9.
27. Aviram M, Hardak E, Vaya J ve ark. 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: 2510-7.
28. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJ, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clin Sci* 2000; 98: 355-63.
29. James RW, Deakin SR. The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1986-94.
30. Rael LT, Bar-Or R, Aumann RM, Slone DS, Mains CW, Bar-Or D. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 561-5.
31. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S ve ark. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892-904.
32. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1304-16.
33. Mackness B, Durrington P, McElduff P ve ark. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003; 107: 2775-9.
34. La Du BN, Eckerson HW. The polymorphic paraoxonase/arylesterase isozymes of human serum. *Fed Proc* 1984; 43: 2338-41.
35. Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high-density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997; 349: 851-2.