

Hemodializ Hastalarında Serum Paraoksonaz Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of the Serum Paraoxonase Activities in Hemodialyses Patients

Feray Binbaş* Nuriye Uzuncan* Dilek Aslanca*
Ertan Belten** Baysal Karaca**

*TC Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Servisi, İzmir
**Özel Hatay Diyaliz Merkezi, İzmir

ÖZET

Amaç: Serum paraoksonazı (PON1), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'e bağlı bir esterazdır ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'nin oksidasyonunu inhibe etmektedir. LDL'nin oksidatif modifikasyonu ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Hemodializ hastalarında artmış oksidatif stres LDL'nin modifikasyonuna ve bu hastalarda ateroskleroz gelişimi riskinin artmasına sebep olmaktadır. Biz de bu hipotezden yola çıkarak çalışmamızda hemodializ hastalarında paraoksonaz (PON1) aktivitesini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 52 hemodializ hastası, 42 sağlıklı kontrol grubunda PON1 aktivitesini, Apo A1, HDL, LDL, trigliserid ve kolesterol seviyelerini ölçtük.

Bulgular: Serum PON1 aktivitesi hemodializ hastalarında (95,88 U/L) kontrol grubuna (126,38 U/L) göre daha düşük bulundu ($p<0,001$). HDL ve Apo A1 seviyeleri de hemodializ hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşüktü. PON1 aktivitesinde gözlenen düşüşün HDL ve Apo A1 seviyelerindeki düşüklükten kaynaklanabileceğini düşünerek, PON1 enzim aktivitesini HDL ve Apo A1 konsantrasyonları ile standardize ettiğimizde, standardize PON1 aktiviteleri (PON1/HDL, PON1/Apo A1 oranları) hemodializ hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüklük göstermedi.

Sonuç: Bu çalışma, hemodializ tedavisi alan hastalarda PON1 aktivitesinin düşük olduğunu ve düşük PON1 aktivitesinin hemodializ hastalarında artmış ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Paraoksonaz (PON1), HDL-kolesterol, apolipoprotein A1 (apo A1), hemodializ

ABSTRACT

Objective: Serum paraoxonase (PON1) is a HDL associated esterase and inhibits LDL oxidation. The oxidative modification of LDL plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. In hemodialysis patients, the increased oxidative stress induces oxidative modification of LDL and causes an increased risk for developing atherosclerosis. In keeping with this hypothesis, we aimed to evaluate the PON1 activities in hemodialysis patients.

Material and Methods: We measured PON activity, Apo A1, HDL, LDL levels in 52 hemodialysis patients and in 42 healthy control subjects.

Results: The serum PON activities were found to be decreased in hemodialysis patients (95.88 U/L) compared to control subjects (126.38 U/L) ($p < 0.001$). The Apo A1 and HDL levels were also lower in hemodialysis patients. To assess whether the observed reduction in PON activity was due to HDL and Apo A1 level decreases, we standardized the enzyme activity for HDL and Apo A1 concentrations. The standardized serum PON1 activities in hemodialysis patients did not show a significant decrease when compared with the control group.

Conclusion: This study shows that the decreased PON1 activities may lead to a reduction in the antioxidant capacity of HDL and contribute to the accelerated development of atherosclerosis in hemodialysis patients.

Key Words: Paraoxonase (PON1), HDL-cholesterol, apolipoprotein A1 (apo A1), hemodialysis

GİRİŞ

Paraoksonaz (PON1) (arildialkil fosfataz, EC 3.1.8.1) karaciğerde sentezlenen, organofosfatların (paraokson), arilesterlerin, okside fosfolipidlerin ve lipid peroksitlerin hidrolizinde görev alan bir serum esterazdır (1). İnsan serumunda, HDL'nin Apo A1 ve klasterin içeren özel bir bölümüne bağlı bulunan PON1'in, HDL'yi oksidasyondan koruduğu ve LDL'nin oksidatif modifikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (2,3,4). Arter duvarında LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz lezyon gelişiminde önemli bir basamak olup PON1, bu okside LDL'deki aktif lipitleri yıkarak, arter duvar hücrelerindeki inflamatuvar cevabı önlemektedir (5).

Kardiovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda morbiditenin majör sebeplerindendir ve bu hasta popülasyonunda ölümlerin %50'inden sorumludur (6). Üremik hastalarda okside LDL, ateroskleroz gelişiminde majör faktör olarak gösterilmiş (7) ve koroner arter hastalığı gelişiminde abnormal lipoproteinlerinde ilişkisi olduğu saptanmıştır (8). Bunun yanında yapılan çalışmalarda üremik hastalarda PON1 aktivitesinin düştüğü tespit edilmiştir (9,10). Biz de bu veriler doğrultusunda, hemodializ hastalarında düşük PON aktivitesinin kardiovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olabileceğini göz önüne alarak, çalışmamızda hemodializ hastalarında ve sağlıklı bireylerde serum PON1 aktivitesini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Özel Hatay Hemodializ Merkezi'nde takip edilen 52 hemodializ hastası (30 erkek, 22 kadın), 42 sağlıklı birey (24 erkek, 18 kadın) alındı. Hemodializ tedavisi süresi 6 aydan kısa olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hemodializ hastaları haftada 3 kez 4-5 saat/seans süreli hemodialize giren kişilerden seçildi. Kontrol grubu ise sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Kan örnekleri, hemodializ hastalarından hemodializ ve heparin enjeksiyonu öncesi arteriovenöz fistülün arteriyel kısmından alındı ve kanlar jelli düz tüplere toplandı. Sirkadiyen değişimlerin etkisini önlemek için tüm kanlar sabah saat 8:00-9:00 arasında 12 saat açlığı takiben alındı. Kan örnekleri, oda ısısında 1 saat içerisinde 10 dakika santrifüj edildi. HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid parametreleri aynı gün DDS (Diasis Diagnostik Sistem) kitleri kullanılarak Olympus AU 5200 otoanalizöründe çalışıldı. Daha sonra serum örnekleri porsiyonize edilerek, -80°C'de paraoksonaz aktivitesi ve apolipoprotein A1 çalışılmak üzere saklandı.

Paraoksonaz aktivitesi substrat olarak kullanılan paraoksonun (O,O-dietil-O-p-nitrofenil-fosfat, Sigma Aldrich USA) enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün verdiği renkli ürünün 412 nm'de absorbansının Shimadzu UV spektrofotometresinde ölçümü ile belirlenmiştir (10). Paraoksonaz aktivitesi, 2 mmol/L CaCl₂ ve 5.5 mmol/L paraokson içeren 1 ml Tris-HCl Buffer'a (100 mmol/L,

pH:8.0), 50 µL serum eklenerek ölçüldü. 4-nitrofenolün oluşum hızı 412 nm'de 25°C'de saptandı. Enzimatik aktivite, molar ekstinksiyon katsayısı ($17000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ile hesaplandı. 1 nmol paraoksonu 1 dakikada 4-nitrofenole dönüştüren enzim aktivitesi 1 Ünite (U) olarak tanımlanmıştır.

Apo A1 seviyeleri ise Beckman Coulter kiti kullanılarak nefelometrik yöntem ile Beckman Coulter Immage® cihazında çalışıldı.

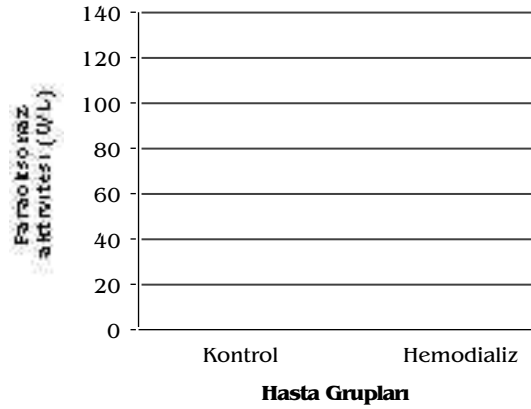
İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı. Veriler, tanımlayıcı analiz (grup sayıları, ortalama, standart sapma) kullanılarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmada Student-t testi kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hemodializ hastaları ve kontrol grubunun lipid parametrelerini içeren veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, serum kolesterol, trigliserid seviyeleri hemodializ hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). LDL-kolesterol seviyeleri de aynı şekilde hemodializ hastalarında, kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksekti ($p < 0.05$). HDL-kolesterol ve apo A1 seviyeleri ise hemodializ hastalarında

anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$), ($p < 0.05$).

Paraoksonaz aktivitelerinin hemodializ hastalarında ortalaması 95.88 ± 56.02 U/L olup, kontrol grubu (126.38 ± 64.44 U/L) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük gösterdi ($p < 0.05$) (Şekil 1). HDL-kolesterol ve apo A1 seviyeleri hemodializ hastalarında daha düşük olduğu için, PON aktivitesi HDL-kolesterol ve apo A1 seviyeleri ile standardize edildi. Standardize PON aktiviteleri (PON aktivitesi / HDL-kolesterol konsantrasyonu), (PON aktivitesi / apo A1



Şekil 1. Hemodializ hastaları ve kontrol grubunda paraoksonaz aktiviteleri.

Tablo 1. Kontrol grubu ve hemodializ hastalarının özellikleri ve lipid parametreleri.

Parametreler	Kontrol grubu	Hemodializ grubu	p
Hasta sayısı	42	52	-
Erkek	24	30	-
Kadın	18	22	-
Yaş (yıl)	50.54 ± 10.74	52.01 ± 9.54	-
Kolesterol (mmol/L)	3.83 ± 0.54	4.63 ± 1.01	<0.001
Trigliserid (mmol/L)	1.15 ± 0.32	1.79 ± 0.65	<0.001
HDL kolesterol (mmol/L)	1.38 ± 0.35	1.04 ± 0.31	<0.001
LDL kolesterol (mmol/L)	2.51 ± 0.51	2.91 ± 0.68	<0.05
Apo A1 (g/L)	11.47 ± 1.91	10.16 ± 2.04	<0.05
PON aktivitesi (U/L)	126.38 ± 64.44	95.88 ± 56.02	<0.05
PON / Apo A1 oranı (U/g)	11.27 ± 5.88	9.57 ± 5.72	>0.05
PON / HDL kolesterol oranı (U/mmol)	97.85 ± 56.85	95.73 ± 58.0	>0.05

Gruplar arası karşılaştırmalar Student-t testi ile yapıldı. Veriler, ortalama + SD şeklinde verilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

konsantrasyonu)'ne bakıldığında hemodializ hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Uzun süreli hemodializ tedavisi alan hastalarda aterosklerotik kardiovasküler hastalık riskinin normal populasyona göre 7 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (11). Ateroskleroz multifaktöriyel bir olaydır ve okside modifiye edilmiş LDL-kolesterol bunun başlangıcında ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Paraoksonaz (PON1), HDL'e bağlı olarak bulunan ve LDL oksidasyonunu inhibe eden bir enzimdir (5,12). Bu nedenle, araştırmacılar tarafından paraoksonazın hemodializ hastalarında kardiovasküler hastalık ile ilişkisi olabileceği düşünülerek, bu hasta grubunda PON1 aktivitesini çalışmışlar ve hemodializ hastalarında PON1 aktivitesinin düşük olduğunu bulmuşlardır (9,10).

Biz çalışmamızda serum kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid seviyelerinin hemodializ hastalarında yükseldiğini gözlemledik. HDL-kolesterol ve apolipoprotein A1 seviyeleri ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hemodializ hastalarında anlamlı derecede düşüktü. Benzer şekilde Paragh ve ark. (10) üremik ve böbrek transplantlı hastalarda yaptıkları çalışmada, üremik hastalarda kolesterol, LDL-kolesterol değerlerinin yükseldiğini, HDL-kolesterol ve apo A1 seviyelerinin de anlamlı olarak düşük olduğunu, böbrek transplant hastalarında ise bu parametrelerin kontrol grubu ile yakın değerlerde olduğunu gözlemlediler. Bozulmuş lipoprotein metabolizmasının üremik hastalarda sık görüldüğü ve düşük HDL kolesterol seviyesinin bu hastalarda major sorunlardan biri olduğu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir (13-17). Ayrıca yapılan çalışmalarda üremik hastalarda en sık rastlanan lipid metabolizması bozukluğunun hipertrigliseridemi olduğu rapor edilmiştir (18,19).

Bu çalışmada, PON1 aktivitesi açısından gruplar değerlendirildiğinde, hemodializ hastala-

rının kontrol grubuna göre daha düşük PON1 aktivitesine sahip olduğu gözlemlendi. Hemodializ hastalarında PON1 aktivitesi, araştırmacılar tarafından daha önce yapılmış çalışmalarda da değerlendirilmiştir. Schiavon ve ark. (9) yaptıkları çalışmada, PON1 aktivitesini hemodializ hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük buldular ve hemodializ hastalarında varolan değişmiş HDL-kolesterol alt birimlerinin düşük PON1 aktivitesinin esas sebebi olabileceğini öne sürdüler. Dantoine ve ark. (20) ise hemodializ, periton diyalizi ve diyaliz tedavisi almayan kronik böbrek yetmezlikli hastalar olmak üzere üç grupta PON1 aktivitesini araştırdıklarında, bütün gruplarda PON1 aktivitesini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük buldular ve özellikle diyaliz tedavisi alan hastalarda PON1 aktivitesindeki düşüklüğün daha belirgin olduğunu tespit ettiler. Hasselwander ve ark. (21) da hemodializ hastalarında serum PON1 aktivitesini düşük buldular ve bu hastalarda düşük PON1 aktivitesinin HDL-kolesterolün antioksidan kapasitesinde azalmaya sebep olduğu sonucuna vardılar. Paragh ve ark. (22) yaptıkları çalışmada ise hemodializ hastalarında ve böbrek transplantlı hastalarda PON1 aktivitesinin düştüğünü ve bu düşüklüğün hemodializ hastalarında daha belirgin olduğunu tespit ettiler. Itahara ve ark. (23) da hemodializ hastalarında PON1 aktivitesini araştırdıklarında hemodializ hastalarında PON1 aktivitesini daha düşük buldular. Aynı şekilde Juretic ve ark. (24) da hemodializ hastalarında düşük PON1 aktivitesi tespit ettiler.

Biz bu çalışmada grupların PON1 polimorfizm dağılımını çalışmadık. Bununla birlikte çoğu araştırmacı PON1 aktivite düşüklüğünün bu hasta gruplarında görülen farklı polimorfizm dağılımına bağlı olabileceğini düşünerek, hemodializ hastaları ve kontrol grubu arasındaki polimorfizm dağılımını araştırmıştır. Örneğin; Schiavon ve ark. (9) yaptıkları çalışmada hemodializ hastalarında B alloenzim sıklığının yüksek oluşunun koroner arter hastalığı riskini arttırabileceğini rapor ettiler.

Bunun yanında yapılan diğer çalışmaların sonucunda bir çok araştırmacı fenotip dağılımı açısından hemodializ ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığına ve bu hastalarda görülen PON1 aktivitesi düşüklüğünün farklı fenotip dağılımına bağlanamayacağına işaret ettiler (10,21-24). Biasioli ve ark. (25) yaptıkları çalışmada üremik hastalarda PON1 aktivitesi ve PON1 polimorfizm dağılımını incelediklerinde, üremik hastalarda PON1 aktivitesinin daha düşük olduğunu, polimorfizm dağılımında ise kontrol grubu ile bir fark bulunmadığını gördüler ve üremik hastalarda PON1 aktivitesindeki düşüklüğün polimorfizmden bağımsız, belki de HDL alt birimlerindeki farklı dağılımlara bağlı olabileceğini rapor ettiler.

Bu çalışmalar, üremi veya hemodializin PON1 enzim aktivitesinde, enzim konsantrasyonunda veya HDL ile bağlanmasında değişimlere neden olduğunu göstermektedir.

Daha önce yapılan araştırmalarda, uzun süreli hemodializ tedavisi alan üremik hastalarda serum PON1 aktivitesindeki değişimlerin HDL-kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları ile ilişkisi olduğu gözlenmiştir (26,27).

Biz de çalışmamızda, hemodializ hastalarında gözlenen düşük PON1 aktivitesinin, düşük HDL-kolesterol ve apoA1 seviyelerine bağlı olabileceğini düşünerek, PON1 enzim aktivitesini HDL-kolesterol ve apoA1 seviyeleri ile standardize ettik ve standardize PON1 aktivitesi açısından hemodializ hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığını gözledik.

Juretic ve ark. (24) da yaptıkları çalışmada, hemodializ hastaları ve kontrol grubu arasında standardize PON1 aktivitesi açısından anlamlı bir fark bulunmadığını rapor ettiler. Aynı şekilde Hasselwander ve ark. (21) da hemodializ hastalarında PON1 aktivitesini düşük buldukları halde, PON1/HDL oranının kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark bulunmadığını tespit ettiler.

Bununla birlikte Paragh ve ark. (22) yaptıkları çalışmada; PON1 aktivitelerini apoA1 ve HDL-kolesterol ile standardize ettiklerinde, standardize PON1 aktivitesinin hemodializ ve transplant hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gözlemlidiler. Schiavon ve ark. (9) da benzer şekilde PON1/HDL oranını hemodializ hastalarında kontrol grubuna oranla daha düşük olduğunu tespit ettiler ve hemodializ hastalarında olabilecek değişmiş HDL alt birimlerinin, PON1 aktivitesindeki düşüklüğün esas sebebi olabileceğini ifade ettiler.

Kronik böbrek yetmezlikli hemodializ hastalarında, PON1 aktivitesindeki düşüklük, bu hastalarda bulunan düşük HDL-kolesterol konsantrasyonunun bir sonucu olabilir çünkü HDL-kolesterol, PON1'in serumdaki taşıyıcısıdır. Bununla birlikte, ikinci bir olasılık ise hemodializ hastalarında bulunan üremik ortamdan dolayı PON1 aktivitesinin inhibe olmasıdır. Yapılan çalışmalarda standardize PON1 aktivitesi ile ilgili farklı sonuçların bulunması, hemodializ hastalarında PON1 aktivitesi düşüklüğünün sadece HDL konsantrasyonuna bağlı olmadığına, PON1 aktivitesini etkileyen başka faktörlerin de olabileceğine işaret etmektedir.

HDL-kolesterolün kompozisyonunun değişmiş olması da PON1 aktivitesinin ekspresyonunu etkileyebilir. PON1, serumda apoA1 içeren HDL bölümüne bağlıdır (26) ve hemodializ hastaları ve sağlıklı bireylerdeki HDL alt birimlerinin oranı farklı olabilir. Nitekim; daha önce yapılan çalışmalarda lipoprotein metabolizması bozukluğu olan hastalarda, PON1 aktivitesi ve HDL kompozisyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (28-30).

Sonuç olarak hemodializ hastalarında gözlenen düşük PON1 aktivitesi, HDL-kolesterolün antioksidan kapasitesinin azalmasına ve buna bağlı olarak artmış ateroskleroz riskine sebep olabilir. Bu yüzden hemodializ hastalarında PON1 aktivitesinin ölçülmesi prematür aterosklerozun tespiti açısından önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Para-oxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 473-480.
2. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN: Para-oxonase prevents accumulation of lipoperoxidase in low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-154.
3. Mackness MI, Abbott CA, Arrol S, Durrington PN: The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993; 294: 829-835.
4. Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995; 115: 243-253.
5. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faul KF, Fogelman AM ve ark. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase-inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882-91.
6. Collins AJ, Hanson G, Umen A, Kjellstrand C, Keshaviah P. Changing risk factor demographics in end stage-renal disease patients entering hemodialysis and impact on long-term mortality. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 422-433.
7. Lowrie EG, Lazarus JM, Mocelin AJ, Bailey GL, Hampers CL, Wilson RE, Merrill JP. Survival of patients undergoing chronic hemodialysis and renal transplantation. *N Engl J Med* 1973; 288: 863-867.
8. Witzum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-795.
9. Schiavon R, De Fanti E, Giavarina D, Biasoli S, Cavalcanti D, Guidi G. Serum paraoxonase activity is decreased in uremic patients. *Clin Chim Acta* 1996; 247: 71-80.
10. Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Zs, Karpati I, Matyus J ve ark. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998; 80: 166-170.
11. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 698.
12. Blatter Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanche H, Passa P, Froguel P, Ruiz J. Para-oxonase polymorphism Met-Leu 54 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: 62-66.
13. Apel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169-183.
14. Shoji T, Nishizawa H, Yamakawa M, Morii H. Roles of hypoalbuminemia and lipoprotein lipase on hyperlipoproteinaemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Metabolism* 1991; 40: 1002-1008.
15. Bagdade JD, Albers JJ. Plasma high density lipoprotein concentrations in chronic hemodialysis and renal transplant patients. *N Engl J Med* 1977; 296: 1436-1439.
16. Norbeck HE, Oro I, Carlson LA. Serum lipoprotein concentration in chronic uremia. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1881-1885.
17. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi K, Tabata T, Inoue T, Morii H. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Atherosclerosis* 1997; 131: 229-236.
18. Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int* 1981; 19: 625-637.
19. Heuek CC, Ritz E. Hyperlipoproteinemia in renal insufficiency. *Nephron* 1980; 25: 1-7.
20. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G, Leroux-Robert C. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2082-8.
21. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DG, Maxwell AP, Nicholls P, Young IS. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998; 44: 179-81.
22. Paragh G, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Lócsey L, Karpati I, Katona E ve ark. serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 85: 126-131.
23. Itahara T, Suehiro T, Ikeda Y, Inoue M, Nakamura T, Kumon Y, Kawada M, Hashimoto K. Serum paraoxonase and arylesterase activities in hemodialysis patients. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7(3): 152-8.
24. Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Rudolf VS, Reinec E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clinical Sciences* 2001; 42(2): 146-150.
25. Biasoli S, Schiavon R, Petrosini L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Para-oxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J* 2003; 49: 295-9.
26. Schiavon R, Battaglia P, De Fanti E, Fasolin A, Biasoli S, Targa L, Guidi G. HDL3-related decreased serum paraoxonase (PON) activity in uremic patients: comparison with the PON1 allele polymorphism. *Clin Chim Acta* 2002; 324: 39-44.
27. Dirican M, Akça R, Sarandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004; 17: 813-818.

28. Zech R, Röckseisen M, Kluge K, Dewald K, Armstrong VW, Chemnitz JM. Lipoproteins and hydrolysis of organophosphorus compounds. *Chem Biol Interactions* 1993; 87: 85-94.
29. Pavkovic E, Simeon V, Reiner E, Sucic M, Lipovac V. Serum paraoxonase and cholinesterase activities in individuals with lipid and glucose metabolism disorders. *Chem Biol Interactions* 1993; 87: 179-82.
30. Reiner E, Pavkovic E, Simeon-Rudolf V, Sucic M, Lipovac V. Activities of serum esterases in patients with hyperlipidemia. *Acta Chemica Croatica* 1996; 69: 317-25.

Yazışma adresi:

Dr. Feray Binbaş
T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Servisi,
Bozyaka, İzmir
Tel : 0.232 250 50 50 / 1715
GSM: 0.505 221 19 82
E-posta: feraybinbas@yahoo.com
