

Ülseratif kolitli hastalarda paraoksonaz 1 ve arilesteraz seviyeleri ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkileri

Paraoxonase 1 and arylesterase levels in patients with ulcerative colitis and their relationship with disease activity

● Volkan GÖKBULUT¹, ● Hakan DURSUN², ● Mustafa KAPLAN³, ● Erkin ÖZTAŞ⁴

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Erzurum

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, ³Gastroenteroloji Kliniği, Kırşehir

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ⁴Gastroenteroloji Bilim Dalı, Eskişehir

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada ülseratif kolitli hastalarda serum paraoksonaz 1 ve arilesteraz düzeyleri ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkileri araştırıldı. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 38 aktif dönemde ülseratif kolit hastası ve 38 sağlıklı kontrol grubu hastası dahil edildi. Çalışma grubu hastalarından hem aktif dönemde hem de remisyon sağlanınca paraoksonaz 1 ve arilesteraz enzim aktiviteleri çalışıldı. Paraoksonaz 1 ve arilesteraz enzim aktiviteleri aktif dönem, remisyon dönemi ve kontrol grubu arasında kıyaslandı. **Bulgular:** Çalışma grubu hastalarının yaş ortalaması 40.3±14.6 yıl (19-78) olup hastaların 20'si erkek (%52.6) ve 18'i kadın (%47.4) idi. Kontrol grubu hastalarının demografik özellikleri çalışma grubuna benzerdi. Aktif dönemdeki ülseratif kolit hastalarının ortalama serum paraoksonaz 1 değeri 65.8±15.0 U/L, ortalama serum arilesteraz değeri ise 151.0±236.6 U/mL olarak tespit edildi. Remisyon dönemindeki hastalarda ortalama serum paraoksonaz 1 değeri 82.4±58.4 U/L, ortalama serum arilesteraz değeri ise 94.1±134.6 U/mL olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki hastalarda ortalama serum paraoksonaz 1 değeri 131.7±63.5 U/L, ortalama serum arilesteraz değeri ise 287.3±295.6 U/mL olarak tespit edildi. Ülseratif kolitli hastalarda ortalama paraoksonaz 1 ve arilesteraz düzeyleri aktif ve remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$). Aktif ve remisyon dönemindeki ülseratif kolitli hastalarda ortalama paraoksonaz 1 ve arilesteraz değerleri kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$). **Sonuç:** Ülseratif kolitli hastalarda paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ancak hastalık aktivitesi ile paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktiviteleri arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Paraoksonaz 1, inflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK) primer olarak kolonu tutan, mukozaya ve submukozaya sınırlı, idiyopatik kronik bir hastalıktır (1). İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) patogenezinde en çok genetik, immünolojik, mikrobiyolojik ve çevresel fak-

Background and Aims: In this study, we studied serum paraoxonase 1 and arylesterase levels in patients with ulcerative colitis and their relationship with disease activity. **Material and Methods:** Thirty-eight patients with active ulcerative colitis and 38 healthy controls were included in this study. Paraoxonase 1 and arylesterase enzyme activities in both active and remission phases were studied. Paraoxonase 1 and arylesterase enzyme activities in the active disease phase, the remission phase, and the control group were compared. **Results:** The mean patient age in the study group was 40.3±14.6 years (19-78); 20 patients were male (52.6%) and 18 were female (47.4%). The demographic characteristics of the patients in the control group were similar to those of the study group. The mean serum paraoxonase 1 level was 65.8±15.0 U/L, and the mean serum arylesterase level was 151.0±236.6 U/mL in patients in the active phase. The mean serum paraoxonase 1 level was 82.4±58.4 U/L, and the mean serum arylesterase level was 94.1±134.6 U/mL in patients in the remission phase. The mean serum paraoxonase 1 level was 131.7±63.5 U/L, and the mean serum arylesterase level was 287.3±295.6 U/mL in the control group. There was no statistically significant difference in mean paraoxonase 1 and arylesterase levels between patients in the active and remission phases ($p > 0.05$). The mean levels of paraoxonase 1 and arylesterase in patients in the active and remission phases were significantly lower than those in healthy controls ($p < 0.05$). **Conclusion:** In patients with ulcerative colitis, paraoxonase 1 and arylesterase enzyme activities were found to be significantly lower than those in the control group, but there was no relationship between disease activity and paraoxonase 1 and arylesterase enzyme activities.

Keywords: Paraoxonase 1, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis

törler suçlanmaktadır (2-4). ÜK 100 yıldan daha uzun bir süredir bilinen bir inflamatuvar barsak hastalığı olmasına rağmen etiyojisi ve patogenezi hala tam olarak aydınlatılmamıştır.

İletişim: Mustafa KAPLAN

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kırşehir

Faks: +90 386 312 41 20

E-mail: mustafakaplandr@yahoo.com

Gökbulut V, Dursun H, Kaplan M, et al. Paraoxonase 1 and arylesterase levels in patients with ulcerative colitis and their relationship with disease activity. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18(3):33-37. DOI: 10.17941/agd.543505

Geliş Tarihi: 30.06.2018 • Kabul Tarihi: 27.10.2018

İnsanda 7. kromozomun q21-22 bölgesinde lokalize paraoksonaz (PON) multigen ailesi, PON1, PON2 ve PON3 diye adlandırılan üç üyeden oluşmaktadır (5). Paraoksonaz enzimi karaciğerde sentezlenen bir ester hidrolazdır (6). PON1'in düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidatif modifikasyonuna karşı koruyucu bir rol oynayarak lipit peroksidasyonunu engellediği, antioksidan ve anti-inflamatuvar özellik gösterdiği belirtilmektedir (7-9). Paraoksonaz ve arilesteraz (ARE) iki ayrı enzim olarak adlandırılrsa da yapılan araştırmalarda insan serumunda tek gen ürünü olan enzimin hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (10).

Plazma PON1 ve ARE aktiviteleri patolojik şartlarda özellikle malign hastalıklarda ve kronik sistemik hastalıklarda azalmış olarak bulunmuştur (11-13). Bu çalışmalarda artmış oksidasyon ve inflamasyonun etkisi ile PON1 ve ARE değerlerinin azaldığı belirtilmiştir. ÜK'nin etiyolojisinde de daha önceki çalışmalarda inflamasyon ve oksidasyonun önemli rolü gösterilmesine rağmen ÜK'da PON1 ve ARE düzeyleri ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisini kıyaslayan literatürde az sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada ülseratif kolitli hastalarda serum PON1 ve ARE düzeylerini ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine kanlı ishal şikayeti ile başvuran ve yeni tanı konulmuş veya remisyonda iken nüks hastalık tanısıyla hospitalize edilen 38 aktif dönemde ÜK hastası ve 38 sağlıklı kontrol grubu hastası dahil edildi. Hastalık aktivite değerlendirmesi Truelove-Witts skorlamasına göre yapıldı (14). Bu skora göre şiddetli hastalığı olanlar aktif ÜK olarak alındı.

Çalışmaya böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı, İBH dışında sistemik inflamatuvar veya sistemik enfeksiyöz hastalığı olanlar ve herhangi bir malignite tanısı olan hastalar dahil edilmedi. Aktif dönemdeki tüm hastalarımız yatırılarak tedavi edildi. Hastalara 1 mg/kg dozunda metilprednisolon ve remisyona sağlanamadığı durumlarda anti-tümör nekrozis faktör (TNF) tedavi verilerek remisyona sağlandı. Hastalar remisyona girdikten üçer aylık sürelerle kontrole çağrıldı. Kontrole gelen hastaların remisyonda oldukları Truelove-Witts kriterleri ile teyit edildi.

ÜK'li hastalarda aktif ve remisyona döneminde PON1 ve ARE düzeyleri ölçüldü. Sağlıklı kontrol grubunun da PON1 ve ARE düzeyleri ilk başvuru anında ölçüldü. Çalışmada aktif dönemdeki hastaların PON1 ve ARE düzeyleri re-

misyona dönemiyle karşılaştırıldı. Aynı zamanda hem aktif hem remisyona dönemindeki hastaların PON1 ve ARE düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

ÜK hastalarından tedaviye başlamadan önceki aktif dönemlerinde ve tedaviyle remisyona dönemine girdikten sonraki zamanda 10 ml venöz kan alındı. Aynı şekilde sağlıklı gönüllülerden de kan alındı. PON1 ve ARE düzeyleri için alınmış olan venöz kanlar en fazla 30 dakika oda sıcaklığında dik pozisyonda bekletildikten sonra, biyokimya laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dakika soğutmalı santrifüj edildi. Ayrılan serum iki eşit parçaya bölünerek -80 derecede depolanıp saklandı. Çalışmanın yapılacağı gün tüm numunelerin +4 °C'de 12 saat bekletilerek çözümleri sağlandı ve biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

PON1 enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson, ARE ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanıldı. Kullanılan bütün kimyasallar analitik saflıkta olup Merck ve Sigma'dan sağlandı. Serum havuzunda paraoksonaz aktivite ölçümlerinde farklı konsantrasyonlarda CaCl₂ ve yine farklı konsantrasyonlarda paraokson (O,O-diethyl-O-p-nitrophenylphosphate; Sigma Co, London, UK) ihtiva eden glisin ve Tris-HCl tamponları kullanılarak; farklı pH ve sıcaklıklarda (37 °C ve 25 °C'de) ölçümler yapılarak bazal paraoksonaz aktiviteleri incelendi. Aynı solüsyonlara 0.5 mol/L ve 1 mol/L NaCl ilaveleri yapılarak da NaCl-stimüle paraoksonaz aktiviteleri tespit edildi. Arilesteraz aktivitesi ölçümleri ise Tris-HCl ve glisin tamponlarına substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 1 mmol/L ve 2 mmol/L olacak şekilde fenilasetat ilave edildi. PON1'in enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitro-fenol ile ARE'nin enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol spektrofotometrik olarak ölçüldü. PON1 aktivitesi 412 nm'de, ARE enzim aktivitesi 270 nm'de ölçüldü.

Veriler sayı, yüzde ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin analizinde SPSS 18 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Nümerik veriler parametrik şartlarda kontrol grubu ile T testi ile, nonparametrik şartlarda Mann-Whitney U Test ile analiz edildi. p<0.05 olması durumunda gruplar arası fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubu hastalarının yaş ortalaması 40.3±14.6 yıl (19-78) olup hastaların 20'si erkek (%52.6) ve 18'i kadın (%47.4) idi. Kontrol grubu hastalarının ise yaş ortalaması 40.5±9.9 (18-60) olup hastaların 21'i erkek (%55.2) ve 17'si kadın (%44.8) idi. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının demografik özellikleri benzerdi. Çalışma grubu hastalarının 18'inde pankolit, 15'inde sol tip kolit ve 5'inde ise ülseratif proktit mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik özellikler

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş	40.3±14.6 yıl (19-78)	40.5±9.9 (18-60)	0.78
Cinsiyet: E/K	20 (%52.6)/18 (%47.4)	21 (%55.2)/17 (%44.8)	0.69
Hastalık tutulumu			
Pankolit	18 (%47)		
Sol tip	15 (%39)	-	
Ülseratif proktit	5 (%17)		

Tablo 2. Hastalık dönemlerine göre PON1 ve ARE değerleri ve gruplar arasında kıyaslama

	PON1		ARE	
Aktif dönem	65.8±15.0 U/L	p>0.05	151.0±236.6 U/mL	p>0.05
Remisyon dönemi	82.4±58.4 U/L		94.1±134.6 U/mL	
Aktif dönem	65.8±15.0 U/L	p<0.005	151.0±236.6 U/mL	p<0.05
Kontrol	131.7±63.5 U/L		287.3±295.6 U/mL	
Remisyon dönemi	82.4±58.4 U/L	p<0.005	94.1±134.6 U/mL	p<0.005
Kontrol	131.7±63.5 U/L		287.3±295.6 U/mL	

PON1: Paraoksanaz 1, ARE: Arilesteraz

Hastalık dönemlerine göre PON1 ve ARE değerleri ve gruplar arasında kıyaslama Tablo 2'de özetlenmiştir. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama serum PON1 değeri 65.8±15.0 U/L, ortalama serum ARE değeri ise 151.0±236.6 U/mL olarak tespit edildi. Remisyon dönemindeki hastalarda ortalama serum PON1 değeri 82.4±58.4 U/L, ortalama serum ARE değeri ise 94.1±134.6 U/mL olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki hastalarda ortalama serum PON1 değeri 131.7±63.5 U/L, ortalama serum ARE değeri ise 287.3±295.6 U/mL olarak tespit edildi.

ÜK'lı hastaların PON1 ve ARE düzeyleri kıyaslandığında aktivasyon ve remisyon dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Aktivasyon dönemindeki ÜK'lı hastalarda ortalama PON1 ve ARE değerleri kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (PON1 p<0.05, ARE p<0.5). Yine remisyon dönemindeki ÜK'lı hastalarda ortalama PON1 ve ARE değerleri kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (p<0.05).

TARTIŞMA

Bu çalışmada PON1 ve ARE seviyelerinin aktif ve remisyon dönemindeki ÜK hastalarında kontrol grubu hastalarına göre azaldığı ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Hem aktif dönemde hem de

remisyon döneminde kontrol grubuna göre daha düşük PON1 ve ARE değerlerinin bulunması hastalığın etyopatogenizinde serumda bu moleküllerin seviyelerinin azalmasının rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Daha önceki çalışmalarda malignite, travma ve romatoid artrit gibi artmış oksidatif stres altındaki hastalıklarda azalmış PON1 ve ARE aktiviteleri saptanmıştır (15-17). Akçay ve ark. yapmış oldukları çalışmada mide ve pankreas kanserli hastalarda azalmış serum PON1 aktivitesi saptamışlardır (18,19). Yine Elkiran ve ark. yeni tanı akciğer kanserli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada PON1 ve ARE aktivitesini anlamlı oranda azalmış bulmuşlardır (20). Ancak literatürde ÜK ile bu parametreler arasındaki ilişkiyi ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve etyopatogenezdeki rolünü araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır.

ÜK'nın etyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Serbest radikalleri içeren oksidan moleküllerin İBH'nın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (21). Kolon göreceli olarak mukozasındaki düşük orandaki antioksidanlara bağlı olarak oksidatif hasara zaten duyarlıdır. Ayrıca ÜK'da azalmış antioksidan defans mekanizmaları aşırı inflamasyonun gelişimine neden olabilir (22,23). Antioksidan defans mekanizmasının azalmasında ise PON1 gibi antioksidan moleküllerinde azalmanın rolü olduğu düşünülmektedir. PON1'in lipoproteinler üzerinde serbest radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etki gösterdiği gözlenmiştir (24). Bizim

çalışmamızda da ÜK hastalarında serumda PON1 seviyesinin kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunması ÜK etyopatogenezinde azalmış PON1 seviyelerine bağlı gelişen oksidatif hasarın etkili olabileceği fikrini desteklemektedir. Benzer şekilde Rothem ve ark. yaptığı çalışmada kolon ve ileumdan alınan biyopsi örneklerinde PON1 eksikliği gözlenmiş ve bu parametrelerin hastalığın patogenezinde rol alabileceği söylenmiştir (25).

Baskol ve ark.'nın yaptığı çalışmada PON1 aktivitesi bizim çalışmamıza benzer olarak ÜK'lı grupta kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur (21). Baskol ve ark. çıkan bu sonuçları "Preoksidan bir çevrede inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak artan sitokinler azalmış PON1 aktivitesine sebep olabilir." şeklinde açıklamışlardır. Ayrıca bu çalışmada serum PON1 aktivitesi ile hastalık aktivitesi arasında hiçbir korelasyon bulunamamışlardır. Daha önce değişik hasta grupları ile yapılan çalışmalarda PON1 ve ARE'nin hastalık aktivitesi ile de ilişkili olabileceği gösterilmesine rağmen bizim çalışmamız ve yukarıda bahsedilen çalışmada tam tersi sonuçlar bulunmuştur. Bunun olası nedenlerinden biri ise hastaların aktif ve remisyon döneminde kullandığı immünsupresif ilaçlara bağlı sonuçların yanlış değerlendirilmesi olabilir. Diğer bir sebebi ise PON1'in gerçekten C-reaktif protein (CRP) gibi sık kullanılan parametrelere göre hastalık aktivitesini değerlendirmek için yetersiz kalması olabilir. Nitekim Boehm ve ark. yaptıkları çalışmada Crohn hastalığı ve ÜK varlığında azalan PON1 enzim aktivitesini CRP yüksekliği ile karşılaştırmış ve zayıf bir belirteç olarak saptamışlardır. PON1 enzim aktivitelerinin düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olması nedeniyle hastalık aktivitesini değerlendirme gücü

klirik uygulamalar için yeterince güvenilir bulunamamıştır (26).

ÜK'li hastalarda serum PON1 ve ARE aktivitesindeki azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. ÜK'da inflamme mukozadaki azalmış antioksidan seviyeleri sonucunda, artan serbest oksijen radikalleri ile oluşan oksidatif stres doku hasarına neden olur. Serum PON1 ekspresyonunun oksidatif stresle azaldığı ve yapılan çalışmalarda oksidatif stres durumlarında PON1'in inaktive olduğu gösterilmiştir (27,28). Ayrıca inflamatuvar bir hastalık olan ÜK'da inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak TNF- α ve interleukin (IL)-1'in arttığı (29-31) ve bunun sonucunda da IL-1 ve TNF- α 'nın serum PON1 aktivitesini azalttığı belirtilmiştir (32). PON1 dominant olarak karaciğerde üretilir ve IL-1, TNF- α gibi sitokinler karaciğer hücrelerine direkt etki ederek PON1 mRNA'nın azalmasına neden olurlar. Bu tezi destekler nitelikte Van Lenden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut faz cevabı sırasında TNF- α ve IL-1 gibi salınan mediyatörlerin serum PON aktivitesini azalttığı bulunmuş ve PON negatif akut faz proteini olarak kabul edilmiştir (33).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Ancak literatürde PON1 ve ARE ile yapılmış çalışmalarda bizim hasta sayımıza benzer hasta örneklemi kullanılmıştır ve hasta sayımız istatistiksel değerlendirme için yeterlidir.

Sonuç olarak bu çalışmada ÜK'lı hastalarda PON1 ve ARE aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ancak bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre PON1 ve ARE'nin hastalığın etyopatogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Çavuşoğlu H, İliçin G, Ünal S, Biberöğlu K, Süleymanlar G. İnflamatuvar barsak hastalığı. İç Hastalıkları. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1577-90.
2. Tezel A. Etiopathogenesis of ulcerative colitis. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2009;2:7-12.
3. Fiocchi C. Future of IBD pathogenesis: How much work is left to do? Inflamm Bowel Dis 2008;14(Suppl 2):S145-7.
4. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. In; Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York; McGraw-Hill. 2005;1776-89.
5. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, et al. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. J Lipid Res 2005;46:1239-47.
6. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharmacol 1998;31:329-36.
7. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. Biochem Pharmacol 2005;69:541-50.
8. 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.
9. Baum L, Ng HK, Woo KS, et al. Paraoxonase 1 gene Q192R polymorphism affects stroke and myocardial infarction risk. Clin Biochem 2006;39:191-5.
10. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocki P. RP-HPLC determination of paraoxonase activity in human blood serum. J Pharm Biomed Anal 2006;42:113-9.
11. Gokdemir MT, Karakilcik AZ, Gokdemir GS. Prognostic importance of paraoxonase, arylesterase and mean platelet volume efficiency in acute ischaemic stroke. J Pak Med Assoc 2017;67:1679-83.
12. Utanğaç MM, Yeni E, Savaş M, et al. Paraoxonase and arylesterase activity in bladder cancer. Turk J Urol 2017;43:147-51.
13. Kul A, Uzkeser H, Ozturk N. Paraoxonase and arylesterase levels in Behcet's Disease and their relations with the disease activity. Biochem Genet 2017;55:335-44.

14. Trulove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954;2:375-8.
15. Isik A, Koca SS, Ustundag B, et al. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:342-8.
16. Kafadar AM, Ergen A, Zeybek U, et al. Paraoxonase 192 gene polymorphism and serum para-oxonase activity in high grade gliomas and meningiomas. *Cell Biochem Funct* 2006;24:455-60.
17. Yıldırım A, Aslan Ş, Ocak T, Yıldırım S, Kara F, Şahin YN. Serum paraoxonase/arylesterase activities and malondialdehyde levels in trauma patients. *Eurasian J Med* 2007;39:85-8.
18. Akçay MN, Yılmaz I, Polat MF, Akçay G. Serum paraox-onase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50(Suppl 2):cclxxiii-cclxxv.
19. Akçay MN, Polat MF, Yılmaz I, Akçay G. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50(Suppl 2):ccxxv-ccxxvii.
20. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer* 2007;15:48.
21. Başkol G, Başkol M, Yurci A, et al. Serum paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with ulcerative colitis. *Cell Biochem Funct* 2006;24:283-6.
22. D'Inca R, Cardin R, Benazzato L, et al. Oxidative DNA damage in the mucosa of ulcerative colitis increases with disease duration and dysplasia. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:23-7.
23. Sturniolo GC, Mestriner C, Lecis PE, et al. Altered plasma and mucosal concentrations of trace elements and antioxidants in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:644-9.
24. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, et al. Copper-induced oxidative damage on astrocytes: protective effect exerted by human high density lipoproteins. *Biochimica Biophysica Acta* 2003;1635:48-54.
25. Rothem L, Hartman C, Dahan A, et al. Paraoxonases are associated with intestinal inflammatory diseases and intracellularly localized to the endoplasmic reticulum. *Free Radic Biol Med* 2007;43:730-9.
26. Boehm D, Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, et al. Paraoxonase-1 status in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:93-9.
27. 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.
28. Mackness B, Durrington P, McElduff P, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003;107:2775-9.
29. Nakamura M, Saito H, Kasanuki J, et al. Cytokine production in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992;33:933-7.
30. Olson AD, Ayass M, Chensue S. Tumor necrosis factor and IL-1 beta expression in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:241-6.
31. Funakoshi K, Sugimura K, Sasakawa T, et al. Study of cytokines in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995;30(Suppl 8):61-3.
32. Kumon Y, Nakauchi Y, Suehiro T, et al. Proinflammatory cytokines but not acute phase serum amyloid A or C-reactive protein, down-regulate paraoxonase 1 (PON1) expression by Hep G2 cells. *Amyloid* 2002;9:160-4.
33. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995;96:2758-67.