

Kolorektal Kanserli Hastalarda Serum Paraoksonaz (PON) Seviyesi

İsmayil Yılmaz *, Müfide Nuran Akçay **, Muhammet Fevzi Polat ***, İsmail Demiryılmaz *, Şenol Biçer ****
* Erzinan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ** Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, *** Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, **** Erzinan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZ

Amaç: Kolorektal kanserli hastalarda ve kontrol grubunda serum paraoksonaz seviyesini ölçerek, kolorektal kanser ile serum paraoksonaz seviyesi arasındaki ilişkiyi belirlemek.

Gereç ve Yöntemler: Kırk kolorektal kanserli hasta ve herhangi bir yakınması bulunmayan 40 sağlıklı bireyden alınan serumlardan trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein ve çok düşük dansiteli lipoprotein ve paraoksonaz ölçümleri yapıldı. Elde edilen değerler arasındaki istatistiksel fark incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen kolorektal kanserli hastaların ortalama yaşı $54,85 \pm 12,45$, kontrol grubunun ortalama yaşı $49,30 \pm 15,39$ idi. Yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grupları arasında trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,5$). Yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein ve paraoksonaz değerleri arasında çok anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,01$). Hasta grubundaki değerlerin korelasyon analizinde, paraoksonaz ile trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein arasında anlamlı ($p < 0,05$), paraoksonaz ile çok düşük dansiteli lipoprotein arasında çok anlamlı ($p < 0,01$) ilişki bulundu. Kontrol grubundaki paraoksonaz değerleri ile trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein ve çok düşük dansiteli lipoprotein değerleri arasında korelasyon bulunamadı ($p > 0,5$).

Sonuç: Kolorektal kanserli hastalarda, serum paraoksonaz seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak çok anlamlı olarak çok düşük olması dikkat çekicidir. Doğayı ile serum paraoksonaz seviyesi düşük olan bireyler, kolorektal kanser gelişimi açısından yüksek risk grubunda yer almaktadırlar ve kolorektal kanser açısından sık takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, erken tanı, paraoksonaz, HDL, LDL

ABSTRACT

In Colorectal Cancer Patients, Plasma Paraoxonase (PON) Level

Aim: To determine the relationship between the serum levels of paraoxonase and colorectal cancer by measuring the levels of serum paraoxonase in patients with colorectal cancer and in control group.

Material and method: The levels of triglyceride, high density lipoproteins, low density lipoproteins, very low density lipoproteins and paraoxonase were measured in blood samples that were obtained from 40 patients with colorectal cancer and from other 40 patients that who were healthy and had no complaints. The statistical difference was evaluated between these results.

Results: The mean age of the patients with colorectal cancer was 54 ± 12.45 and the mean age of the control group was 49.30 ± 15.39 . There was no statistically significant difference between the levels of triglyceride and very low density lipoproteins obtained from the patient and control group ($p > 0.5$). The correlation analysis of the values in the patient group revealed significant ($p < 0.05$) correlation of paraoxonase with triglyceride and low density lipoprotein; very significant correlation ($p < 0.01$) between very low density lipoprotein and triglyceride. There was no correlation between the paraoxonase levels and triglyceride, high density lipoprotein, low density lipoprotein and very low density lipoprotein levels in control group ($p > 0.5$).

Conclusion: It is noteworthy that the levels of paraoxonase in patients with colorectal cancer are statistically very low as compared with the control group. So, the individuals with low paraoxonase levels are in the high risk group for developing colorectal cancer and must be followed for colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, early diagnosis, paraoxonase, HDL, LDL

GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK) gastrointestinal sistemin

en sık görülen kanserleridir. Ülkemizde ve dünyada akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır⁽¹⁻³⁾. Günümüzde kullanılan tarama yöntemleri, cerrahi

Alındığı Tarih: 17.06.2014

Kabul Tarihi: 21.07.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İsmail Demiryılmaz, Özel İbni Sina Hastanesi, Yoğunburç-Kayseri

e-posta: ismail-2007@hotmail.com

tekniklerin iyileştirilmesi ve kemo-radyoterapideki gelişmelere rağmen, kolorektal kanserli hastaların mortalite ve morbiditesinde sınırlı iyileşme sağlanmıştır. Sanayileşmiş Batı toplumlarında kolorektal kanserler ölüm nedenleri arasında halen 3. sırada yer almakta ve KRK sıklığı bu ülkelerde giderek artmaktadır^(4,5). KRK'in yüksek mortalite ve morbidite oranları KRK için tarama ve primer korunma stratejilerinde çalışılması zaruretini getirmektedir. Bu nedenle bu hastalık açısından yüksek riskli bireylerin belirlenerek sık tarama programına almak ve hastaları daha klinik bulgu vermeden belirlemek asıl hedefdir.

Kanser oluşumunda serbest oksijen radikallerinin etkisi günümüzde açık bir şekilde bilinmektedir. Glikoprotein yapısında, kalsiyum bağlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz (PON), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir antioksidan enzim olup, düşük dansiteli lipoproteini (LDL) oksidasyondan korumaktadır. PON endojen serbest radikal temizleyici sistemler arasında yer aldığından farklı kanserlerin etiyolojisi ve önlenmesindeki rolü birçok çalışmada gösterilmiştir⁽⁶⁻¹³⁾.

Çalışmamızın amacı serum PON seviyesi ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi incelemek ve bu sayede kolorektal kanser açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Fakültemiz Etik Kurulunun 09.05.2003 tarih 41 nolu oturumunda 37 protokolle alınan Etik Kurul Onayından sonra hastanemiz Genel Cerrahi Servisine 1 Mayıs 2003 ile 31 Ağustos 2003 tarihleri arasında başvurmuş histopatolojik tanısı konmuş, henüz radikal tedavisi yapılmamış 40 kolorektal kanserli hasta çalışmaya dâhil edildi. Kırk sağlıklı bireyden de kontrol grubu oluşturuldu. Bilinen koroner kalp hastalığı, kronik hastalığı ve malign hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

On iki saat açlığı takiben, hasta ve kontrol grubundaki bireylerden venöz kan alınarak oda ısısında 30 dk. bekletildikten sonra, 3500 devir/dk. hızda 4 dk. süreyle santifürasyondan sonra serumlar elde edildi. Elde edilen serumlar iki kısma ayrılarak bir kısmından total kolesterol (TK), HDL, LDL, ve VLDL ölçümleri, rutin biyokimyasal metodlar ile otoanalizörler yardımı

ile yapıldı. Geriye kalan serumlar serum PON ölçümü için deep-freeze'de -20°C'de saklandı.

Serum PON enzim aktivitesi ölçüm metodu: bazal PON aktivite ölçümü için 50 mikrolitre serum, 2 milimol/litre kalsiyum klorür (CaCl₂) ve 5.5 milimol/litre paraokson (O,O-dietil - O - p - nitrofenil fosfat. Sigma kimyasal, St.lois, Mo., USA), 1 mililitre Tris-HCL (Tris(hidroksimetil) amino metan) tamponuna (100 milimol/litre, pH:8) ilave edildi. 25°C 412 nanometrede spektrofotometrik olarak 4- nitrofenol oluşumunun ölçülmesiyle paraokson hidroliz oranları değerlendirildi, PON enzim aktivitesi molar ekstinsiyon katsayısı olarak 17, 1000 M⁻¹ . cm⁻¹ kullanıldı. Mililitre serum başına dakikada oluşacak 1 nanometre 4- nitrofenol PON miktarı bir ünite olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme: bilgisayar ortamında SPSS for Windows 10.0 paket programında yapıldı. Kolorektal kanserli ve kontrol grubundaki bireylerden elde edilen parametrelerin arasındaki farka t-testi ile bakıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için korelasyon analizi yapıldı. P<0,05 olduğunda anlamlı ve p<0,01 olduğunda çok anlamlı fark bulundu. (-) korelasyon ters ilişkiyi, (+) korelasyon doğrusal ilişkiyi göstermektedir.

BULGULAR

KRK'li hasta grubunun 19'u (% 47) kadın, 21'i (% 53) erkek; kontrol grubunun ise 20'si (% 50) kadın, 20'si (% 50) erkekti. Kolorektal kanserli hasta grubundaki en genç hasta 24 yaşında erkek; en yaşlı hasta 76 yaşında erkek olup, bu grubun yaş ortalaması 54,85, standart sapması 12,45 idi. Kontrol grubunda ise en genç birey 20 yaşında erkek, en yaşlı birey 79 yaşında kadın olup, yaş ortalaması 49,30, standart sapması 15,39 idi.

KRK'li hasta grubundaki en yüksek trigliserid değeri 288 mg/dL, en düşük trigliserid değeri 29 mg/dL olup, bu grubun trigliserid ortalaması 113,65, standart sapması 54,55 idi (Tablo 1). Kontrol grubunda ise en yüksek trigliserid değeri 209 mg/dL, en düşük trigliserid değeri 44 mg/dL olup, bu grubun trigliserid ortalaması 110,48, standart sapması 39,59 idi (Tablo 2). Yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grubundaki trigliserid değerleri arasında anlamlı fark

bulunmamıştır ($p>0,05$).

KRK'li hasta grubundaki en yüksek HDL değeri 41 mg/dL iken, en düşük HDL değeri 9 mg/dL idi. Bu grubun HDL ortalaması 23,55, standart sapması 7,71 idi (Tablo 1). Kontrol grubunda ise en yüksek HDL değeri 57 mg/dL, en düşük HDL değeri 18 mg/dL olup, bu grubun HDL ortalaması 34,98, standart sapması 7,79 idi (Tablo 2). Yapılan istatistiksel değerlendirmede hasta ve kontrol grubundaki HDL değerleri arasında çok önemli derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo 1. Kolorektal kanserli hasta grubuna ait biyokimyasal analiz sonuçlarının ortalaması.

Çalışılan Parametre	Hasta Sayısı (n)	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama	Standart Sapma
Trigliserid	40	29 mg/dl	288 mg/dl	113.65	54.55
HDL	40	9 mg/dl	41 mg/dl	23.55	7.71
LDL	40	56 mg/dl	155 mg/dl	93.35	21.45
VLDL	40	6 mg/dl	57 mg/dl	20.95	10.99
PON	40	37 U/L	92 U/L	61.98	13.32

HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, VLDL: Very Low-Density Lipoprotein, PON: Paraoxonase, mg: miligram, dl: desilitre, U: Ünite (mimilitre serum başına dk. oluşacak 1 nanometre 4-nitrofenol PON miktarı), L: litre.

Tablo 2. Kontrol grubuna ait biyokimyasal analiz sonuçlarının ortalaması.

Çalışılan Parametre	Hasta Sayısı (n)	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama	Standart Sapma
Trigliserid	40	44 mg/dl	209 mg/dl	110.48	39.59
HDL	40	18 mg/dl	57 mg/dl	34.98	7.79
LDL	40	42 mg/dl	129 mg/dl	70.83	18.97
VLDL	40	7 mg/dl	42 mg/dl	21.20	7.69
PON	40	37 U/L	103 U/L	73.03	13.47

HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, VLDL: Very Low-Density Lipoprotein, PON:Paraoxonase, mg: miligram, dl:desilitre, U: Ünite (mimilitre serum başına dakikada oluşacak 1 nanometre 4-nitrofenol PON miktarı), L: litre

KRK'li hasta grubundaki en yüksek LDL değeri 155 mg/dL, en düşük LDL değeri 56 mg/dL olup, bu hasta grubundaki LDL ortalaması 93,35, standart sapması 21,45 idi (Tablo 1). Kontrol grubunda ise en yüksek LDL değeri 129 mg/dL, en düşük LDL değeri 42 mg/dL olup, bu grubun LDL ortalaması 70,83, standart sapması 18,97 idi (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubundaki LDL değeri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede çok önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,01$).

KRK'li hasta grubundaki en yüksek VLDL değeri 57

mg/dL, en düşük VLDL değeri 6 mg/dL olup, bu grubun VLDL ortalaması 20,95, standart sapması 10,99 idi (Tablo 1). Kontrol grubunda ise en yüksek VLDL değeri 42 mg/dL, en düşük VLDL değeri 7 mg/dL olup, bu grubun VLDL ortalaması 21,20, standart sapması 7,69 idi (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubundaki trigliserid değerleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

KRK'li hasta grubundaki en yüksek PON değeri 92 U/L, en düşük PON değeri 37 U/L olup, bu grubun PON ortalaması 61,98, standart sapması 13,32 idi (Tablo 1). Kontrol grubunda ise en yüksek PON değeri ortalaması 103 U/L, en düşük PON değeri 37 U/L olup, bu grubun PON ortalaması 73,03, standart sapması 13,47 idi (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubundaki PON değerleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede çok önemli derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,01$).

Hasta grubundaki değerlerin korelasyonu neticesinde elde edilen değerler Tablo 3'te, kontrol grubundaki değerlerin korelasyonu sonucunda elde edilen değerler ise Tablo 4'te verilmiştir. Önemlilik derecesi 0,05'ten küçük olduğunda önemli ilişkiyi, 0,01'den küçük olduğunda çok önemli ilişkiyi göstermektedir.

Tablo 3. Hasta grubundaki değerlerin korelasyonu ile elde edilen sonuçlar.

		Trigliserid	HDL	LDL	VLDL	PON
Trigliserid	Korelasyon Katsayısı	1.000	0.032	0.024	0.855	0.320
	Önemlilik Derecesi	---	0.844	0.883	0.000	0.044
HDL	Korelasyon Katsayısı	0.032	1.000	0.741	0.096	-0.232
	Önemlilik Derecesi	0.844	---	0.000	0.555	0.151
LDL	Korelasyon Katsayısı	0.024	0.741	1.000	0.024	-0.369
	Önemlilik Derecesi	0.883	0.000	---	0.883	0.019
VLDL	Korelasyon Katsayısı	0.855	0.096	0.024	1.000	0.411
	Önemlilik Derecesi	0.000	0.555	0.883	---	0.009
PON	Korelasyon Katsayısı	0.320	-0.232	0.369	0.411	1.000
	Önemlilik Derecesi	0.044	0.151	0.019	0.009	---

HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, VLDL: Very Low-Density Lipoprotein, PON:Paraoxonase.

Tablo 4. Kontrol grubundaki değerlerin korelasyonu ile elde edilen sonuçlar.

		Trigliserid	HDL	LDL	VLDL	PON
Trigliserid	Korelasyon Katsayısı	1.000	0.216	0.142	0.913	0.206
	Önemlilik Derecesi	---	0.180	0.383	0.000	0.202
HDL	Korelasyon Katsayısı	0.216	1.000	0.116	0.249	-0.182
	Önemlilik Derecesi	0.180	---	0.476	0.122	0.262
LDL	Korelasyon Katsayısı	0.142	0.116	1.000	0.094	0.029
	Önemlilik Derecesi	0.383	0.476	---	0.564	0.858
VLDL	Korelasyon Katsayısı	0.913	0.249	0.094	1.000	-0.137
	Önemlilik Derecesi	0.000	0.122	0.564	---	0.399
PON	Korelasyon Katsayısı	0.206	0.182	0.029	-0.137	1.000
	Önemlilik Derecesi	0.202	0.262	0.858	0.399	---

HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, VLDL: Very Low-Density Lipoprotein, PON: Paraoxonase.

TARTIŞMA

KRK gastrointestinal sistemin en sık görülen kanserleridir. ABD’de her yıl 150.000 yeni kanser olgusu tespit edilmekte ve 60000’den fazla kişi KRK’ye bağlı ölmektedir. Ülkemizde ve dünyada sıklık sırasına göre akciğer kanserinden sonra ikinci sırada kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıklıkla görülen kanserdir (1-3).

KRK insidansının düşük olduğu bölgelerden yüksek olduğu bölgelere göç eden bireyler takip edildiğinde, bir nesil sonra hastalık insidansının belirgin olarak arttığı gözlemlenmiştir. Bu artış, kolorektal kanser gelişiminde çevrenin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörler içerisinde en önemli dikkati çeken toplumların diyet alışkanlığıdır (1,14-18). Diyetteki yüksek poliansatüre / satüre yağ oranı KRK için önemli risk faktörüdür (19-22). Berra ve ark. (23) tarafından yapılan deneysel çalışmada, diyetteki HDL miktarının artırılıp, LDL miktarının azaltılmasının, kolon karsinogenezinde inhibitör etki yaptığı ortaya konmuştur.

Akçay ve ark. (24) KRK’li 46 hastada yaptıkları pros-

pektif kontrollü bir çalışmada, KRK’li hastalarda serum total kolesterol seviyesini kontrol grubuna göre düşük bulduklarını, ancak bu hastalarda HDL düzeylerinin düşük, VLDL düzeylerinin ise yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bayerdörffer ve ark. (19) 1124 kolorektal adenomlu hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, hastaların serumundaki HDL seviyesinin kontrol grubuna göre azalmış, LDL seviyesinin ise artmış olduğu bildirilmişlerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında VLDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamazken ($p>0.05$), LDL değerleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede çok önemli farklılık bulunmuştur ($p<0.01$).

PON glikoprotein yapısında kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olup, son derece zehirli organofosfat tarım ilacı parationun toksik metaboliiti paraoksonu hidroliz edebilmesinden dolayı bu ismi almıştır (6,25). Paraoksonaz gen ailesi; insanlarda kromozom 7’nin uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında olan PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere bilinen üç üyeye sahiptir (26,27). PON1 HDL’nin yapısında taşınan, LDL’yi oksidasyondan koruyan 354 aminoasitten oluşan, aktivitesi için kalsiyum gerektiren antioksidan bir enzimdir. Serum aktivitesi yeni doğan ve prematür doğanlarda, erişkin düzeyin yarısı kadardır. Erişkin düzeye doğumdan bir yıl sonra ulaşılır ve yaşam boyu aynı seviyede kalır. İnsanlarda karaciğerden sentez ve sekrete edilir (26,28-32). PON1 enziminin aktivitesi polimorfizme bağlı olarak oldukça değişim göstermektedir. Söz konusu enzimin organizmada fizyolojik fonksiyonu tam olarak açıklanamamasına rağmen, klinik yayınlarda PON enzim aktivitesi ile çeşitli hastalıklar arasında ilişkinin belirlenmesine yönelik pek çok çalışmaya rastlanmıştır. Elkiran ve ark.’nın (7) çalışmasında serum PON1 aktivitesinin akciğer kanserli hastalarda sağlıklı kişilerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Lee ve ark.’nın (8) çalışmasında da PON1 gen Q/Q genotipini taşıyan 177 hastada akciğer kanseri gelişme riskinin anlamlı olarak artmış olduğu göstermişlerdir. Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubundaki PON değerleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede çok önemli derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,01$).

KRK’li hastalar ile aynı bölgede yaşayan kontrol grubundaki bireylerde serum PON, trigliserid, HDL, LDL ve VLDL seviyelerini karşılaştırdığımız çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde hasta ve kont-

rol grubu arasında; trigliserid ve VLDL değerleri arasında anlamlı fark bulunmuş ($p>0,05$) olup, HDL, LDL, ve PON değerleri arasında çok anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Hasta grubundaki değerlerin korelasyon analizinde; PON ile trigliserid ve LDL arasında anlamlı ($p<0,05$), PON ile VLDL arasında çok anlamlı ($p<0,01$) ilişki bulunmuştur. Kontrol grubundaki PON değerleri ile trigliserid, HDL, LDL ve VLDL değerleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızın istatistiksel analizinde; PON ile HDL arasında anlamlı ilişkinin olmaması ve PON ile LDL arasında pozitif anlamlı bir korelasyonun olması daha büyük hasta grupları ile olasılıkla PON1 polimorfizminde hesaba katıldığı yeni çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, kolorektal kanserli hastalarda kontrol grubuna göre düşük serum PON seviyesi nedeniyle LDL okside olmakta, sonucunda serbest oksijen radikalleri meydana gelmektedir. Oluşan serbest oksijen radikalleri de, kanser oluşumuna yol açmaktadır. Multifaktöryel bir hastalık olan kolorektal kanser için, serum PON seviyesi düşük olan bireyler yüksek risk grubunda yer almaktadırlar ve kolorektal kanser açısından sık takip edilmelidirler. Ayrıca, kolorektal kanserli hastalarda PON'un prognostik bir faktör olarak önemini araştırmak için uzun süreli ve geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Malazgirt Z. Kolon rektum ve anüs. İçinde: Özkan K, Özen N, Malazgirt Z. Genel cerrahi. Ankara: Feryal Matbaası, 1996:327-366.
2. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Colon, rectum and anus. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC(eds). Principles of Surgery. New York: McGraw-Hill, 1999:1328-1341.
3. Aşar E, Tözün N. Kolon kanserinde klinik belirtiler ve tanı. İçinde: Acar A, Bor S (yazarlar). Gastroenterolojiden Seçmeler. İstanbul: Adak matbaacılık, 1995:148-156.
4. Neugut AI, Jacopson JS, Sherif G, et al. Coronary artery disease and colorectal neoplasia. *Dis Colon Rectum* 1995;38(8):873-877. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02049845>
5. Nicum S, Midgley R, Kerr DJ. Colorectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42(4):263-275. <http://dx.doi.org/10.1080/02841860310000412>
6. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Para-oxanase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):473-480. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.21.4.473>
7. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoğlu A, Koca S. Serum paraoxanase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer* 2007;7:48. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-7-48>
8. Lee CH, Lee KY, Choe KH, Hong YC, Kim YD, Kang JW, et al. Effect of oxidative DNA damage induced by polycyclic aromatic hydrocarbons and genetic polymorphism of the paraoxanase-1 (PON1) gene on lung cancer. *J Prev Med Pub Health* 2005;38(3):345-350. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.03.012>
9. Krzystek-Korpacka M, Boehm D, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Gamian A. Paraoxanase 1 (PON1) status in gastroesophageal malignancies and associated paraneoplastic syndromes-connection with inflammation. *Clin Biochem* 2008;41(10-11):804-811. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.03.012>
10. Kafadar AM, Ergen A, Zeybek U, Agachan B, Kuday C, Isbir T. Paraoxanase 192 gene polymorphism and serum paraoxanase activity in high grade gliomas and meningiomas. *Cell Biochem Funct* 2005;24(5):455-460. <http://dx.doi.org/10.1002/cbf.1284>
11. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, et al. Genetic polymorphisms in the paraoxanase 1 gene and risk of ovarian epithelial carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):2070-2077. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0145>
12. Camuzcuoglu H, Arioz DT, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O. Serum paraoxanase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):481-485. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.10.031>
13. Stevens VL, Rodriguez C, Pavluck AL, Thun MJ, Calle EE. Association of polymorphisms in the paraoxanase 1 gene with breast cancer incidence in CPS-2 nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1226-1228. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0930>
14. Judith MEW, Jonathan PT. Colorectal cancer screening. *JAMA* 2003;289:1288-1296. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.10.1288>
15. Glenn DS, Rbert JM. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC (eds). Principles of Surgery. New York: McGraw-Hill, 1999:124-136.
16. Yeatman TJ, Chambers AF. Osteopontin and colon cancer progression. *Clin Exp Metastasis* 2003;20(1):85-90. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1022502805474>
17. Fung T, Hu FB, Fuchs C, Giovannucci E, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med* 2003;163:309-314. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.3.309>
18. Burnstein MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin of North America* 1993;73(1):13-29.
19. Bayerdörffer E, Mannes A, Richter WO, et al. Decreased high density lipoprotein cholesterol and increased low density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas. *Ann Int Med* 1993;118:481-487. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00001>
20. Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliovaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001;85(3):357-361. <http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2001.1906>

21. Gaard M, Tretli S, Urdal P. Blood lipid and lipoprotein levels and the risk of cancer of the colon and rectum. A prospective study of 62.173 Norwegian men and women. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(2):162-168. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529709000187>
22. Williams RR, Sorlie PD, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB, Dawber TR. Cancer incidence by levels of cholesterol. *JAMA* 1981;245:247-252. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1981.03310280023021>
23. Berra B, Colombo I, Sottocornola E, Giacosa A. Dietary sphingolipids in colorectal cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(2):193-197. <http://dx.doi.org/10.1097/00008469-200204000-00013>
24. Akçay MN, Altuntaş İ, Polat C, Kılıç A, Özcan Ö. Lipid profile in the patients with colorectal cancer. *Med J Atatürk Uni* 1997;29:460-463.
25. Van Himbergen TM, Van Tits LJH, Roest M, Stalenhoef AFH. The story of PON 1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med* 2006;64(2):34-38.
26. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Para-oxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002;3(4):49-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688\(02\)00046-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688(02)00046-6)
27. Kirsty S. Robertson, Emma Hawe, George J. Miller, Philippa J. Talmud, Steve E. Humphries. "Human Para-oxonase Gene Cluster Polymorphisms As Predictors of Coronary Heart Disease Risk in The Prospective Northwick Park Heart Study II". *Biochimica et Biophysica Acta* 2003;1639:203-212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2003.09.008>
28. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Helege RA. Para-oxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7(2):69-76. <http://dx.doi.org/10.1097/00041433-199604000-00004>
29. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000;25(3):109-119.
30. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Paro SL, La Du BN. Para-oxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. *J Clin Invest* 1998;101(8):1581-1590. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI11649>
31. Kaya H, Polat F, Çetinkaya R, Taysi S, Odabaşı AR, Suçluk Y. Serum para-oxonase activity in chronic hemodialysis patients. *J of Turkish Nephrology Association* 2000;3:176-179.
32. Serrato M, Marian AJ. A variant of human para-oxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1995;96:3005-3008. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118373>