

## Arsenik maruziyeti olan kişilerde serum gama glutamil transferaz ve ürik asit düzeylerinin değerlendirilmesi

### *Evaluation of gamma glutamyl transferase and uric acid levels in arsenic exposed subject*

Ceylan Bal<sup>1</sup>, Oya Torun Güngör<sup>2</sup>, Mehmet Erdem Alagüney<sup>3</sup>, Asım Hoccoğlu<sup>4</sup>, Müjgan Ercan<sup>5</sup>, Ayşe Böke<sup>6</sup>, Lütfiye Tutkun<sup>7</sup>, Ömer Hınç Yılmaz<sup>8</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Arsenik endüstride oldukça yaygın kullanılan ve oksidatif strese neden olduğu bilinen bir metaldir. Serum ürik asit ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerinin oksidatif stres durumunda arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı arsenik maruziyetinin serum ürik asit ve GGT düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.

**Yöntemler:** 2010-2014 yılları arasında Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine periyodik muayene amaçlı başvuran idrar arsenik, serum ürik asit ve GGT düzeylerine bakılmış 500 kişi çalışmaya dahil edildi. İdrar arsenik düzeyi 35µg/L'nin üzerinde çıkan 268 kişi arsenik maruz grup, 35µg/L'nin altında çıkan 232 kişi ise kontrol grubu olarak kullanıldı.

**Bulgular:** Arsenik maruz grubun median serum ürik asit değerleri 5,4 (2,60-7,20) median serum GGT değerleri 27 (10-51) idi. Normal idrar arsenik düzeyleri olan diğer grupta ise median serum ürik asit değerleri 4,9 (2,5-7) median serum GGT değerleri 22 (10-52) idi. İki grup arasındaki fark ürik asit ve GGT için anlamlı idi (p değerleri sırasıyla; 0,002, <0,001).

**Sonuç:** Arsenik maruziyeti hiperürisemi ve yüksek GGT düzeyleri ile ilişkili olabilir. Prospektif çalışmalarla, arsenik maruziyeti ile hiperürisemi, yüksek GGT düzeyleri ve klinik sonuçlar arasındaki nedensel ilişki ortaya çıkarılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Arsenik maruziyeti, hiperürisemi, gama glutamil transferaz.

#### ABSTRACT

**Objective:** Arsenic is a metal with a widespread industrial usage and causing oxidative stress. Studies shows serum uric acid and gamma glutamyl transferase (GGT) levels are increasing in oxidative stress. The aim of this study is to evaluate the effect of arsenic exposure on serum uric acid and GGT levels.

**Methods:** 500 patients who refer to Ankara Occupational Disease Hospital between 2010 to 2014 for periodic examination and urinary arsenic, serum uric acid and serum GGT levels assessed are included in this study. 268 patients with urinary arsenic levels over 35µg/L are defined as exposed and below 35µg/L are controls.

**Results:** Data of 500 patients were analysed. 268 of them had high urine arsenic levels and 232 had normal urine arsenic levels. In the high urine arsenic level group the median serum uric acid level was 5.4 (2.60-7.20) and median serum GGT level was 27 (10-51) in the other group with normal urine arsenic levels the median serum uric acid level was 4.9 (2.5-7) and median serum GGT level was 22 (10-52). The difference between two groups was statistically significant (p value: 0.002 and <0.001 respectively)

**Conclusion:** Arsenic exposure may be associated with hyperuricemia and high levels of GGT and with prospective studies the causal relationship between arsenic exposure and hyperuricemia and GGT can be revealed.

**Key words:** Arsenic exposure, hyperuricemia, gamma glutamyl transferase

<sup>1</sup> Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Toksikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>5</sup> Aydın Halk Sağlığı Laboratuvarı, Biyokimya Bölümü, Aydın, Türkiye

<sup>6</sup> Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>7</sup> Hacettepe Üniversitesi, Biyomühendisliği Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>8</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Ceylan Bal,

Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye Email: ceylandemirbal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11.05.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 19.06.2015

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2015, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Arsenik doğal olarak oluşabilen bir element olup, gıda, toprak, hava ve suda bulunabilir. Endüstriyel kullanım alanlarının başında alaşım, cam, pigment, tekstil, kağıt, metal yapışkanı, ahşap koruyucu ve askeri teçhizat üretimi gelir. Arsenik ayrıca deri tabaklama işleminde, pestisidlerde, yem katkı maddelerinde ve ilaçlarda da kullanılır. Arsenik maruziyetinde en önemli kaynak arsenikle kontamine su ve besinlerin kullanılması olmakla birlikte endüstriyel maruziyetlerde oldukça siktir [1].

Arsenik inorganik ve organik formlarda bulunur. Organik arsenik bileşikleri sağlığa daha az zararlıyken, inorganik arsenik bileşikleri yüksek oranda toksiktir. Arsenik maruziyeti sonucu oluşan reaktif oksijen türleri özellikle DNA, protein ve yağ asitleri başta olmak üzere hücresel komponentlerde oksidatif hasara neden olur. Arsenik pro/antioksidan dengeli bozup çeşitli hücresel yollarla değişiklikler meydana getirerek karsinojenite, genotoksisite, diabet, kardiyovasküler ve sinir sistemi hastalıklarına neden olur. Vücuda alınan inorganik arseniğin nonenzimatik olarak pentavalan formdan trivalan forma indirgenmesinde glutatyonun elektron vericisi olarak kullanılması, inorganik arseniği direkt olarak glutatyonla bağlanması veya glutatyonun arseniğin oluşturduğu reaktif oksijen türleri ile okside olması gibi nedenlerden dolayı inorganik arsenik hücresel glutatyon seviyesini değiştirir [1-3].

Ürik asit insan pürin metabolizmasının son ürünüdür ve oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidan olarak kabul edilir. Ürik asidin normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu rapor edilmektedir. Organizmada oksidatif stres durumunda ürik asit düzeyleri artmaktadır. Ancak normal düzeylerden 1/3 kat veya daha fazla artacak olursa bir pro-oksidan olarak rol oynadığı rapor edilmektedir. Serum ürik asit konsantrasyonları bugüne kadar pek çok yönüyle araştırılmış ve diyabet, hipertansiyon, pek çok kardiyovasküler bozukluk, inme ve metabolik sendrom gibi bir grup kronik hastalık ile ilişkilendirilmiştir [4-6].

Serum gama glutamil transferaz (GGT), alkol alımının ve karaciğer hastalıklarının sensitif bir indikatörü olarak kullanılan enzimatik bir karaciğer fonksiyon testidir. Primer rolü ekstraselüler redükte glutatyonu (GSH) metabolize etmektir. Son za-

manlarda oksidatif stres markırı olarak kullanılması önerilmektedir. Oksidatif stres durumunda GGT, düşen GSH'ı kompanse etmek için artabilir [7-10].

Bu çalışmanın amacı yüksek arsenik düzeyinin serum ürik asit ve GGT düzeyine etkisinin araştırılmasıdır.

## YÖNTEMLER

### Çalışmaya dahil edilen bireyler

Bu kesitsel çalışma 2010-2014 yılları arasındaki hastane veri kayıtları kullanılarak yapıldı. Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi veri bazında 2010-2014 yılları arasındaki hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Veri taraması için hastane veri bazı programı FONET kullanıldı. Arsenik, ürik asit ve GGT için idrar ve kanları alınan 3000 hastanın verisi toplandı.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) maruziyet değerlerine göre [11] idrar arsenik konsantrasyonları 35 µg/L'den yüksek olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi (n:268). İdrar arsenik konsantrasyonları 35 µg/L'nin altında olan hastalardan rastgele 232 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Çalışmaya dahil edilen 500 kişiden 120'si kadın 380'ni erkekti. İdrar arsenik konsantrasyonları bağımsız değişkenler, kan ürik asit ve GGT değerleri bağımlı değişkenlerdi. Çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alındı.

### Metotlar

İdrar arsenik konsantrasyonları Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi Toksikoloji laboratuvarında JP11080909 seri nolu Agilent ICP-MS (Agilent, Tokyo, Japonya) cihazı ile belirlendi. Serum ürik asit ve GGT ölçümleri 22410 seri nolu Konelab Prime60i (Thermo Scientific, Finlandiya) cihazı ile yapıldı.

### İstatistik

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak "The Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS v18)" programı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler

içinse median ve minimum-maksimum değerler verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken normal dağılım gösteren veriler için Student t testi kullanılırken, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0,05$  tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

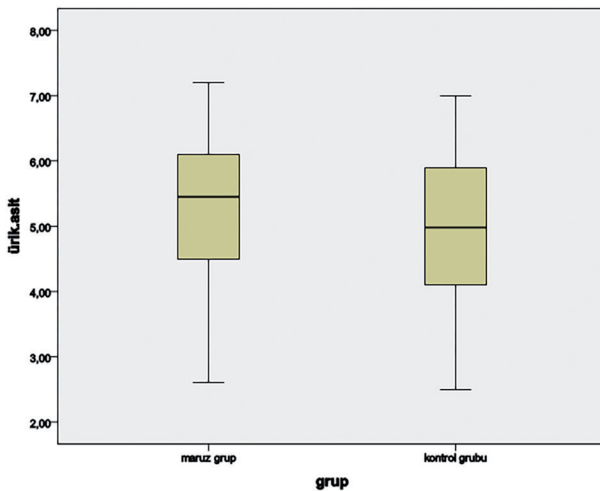
## BULGULAR

Arsenik maruz grubun median arsenik düzeyi 56,15  $\mu\text{g/L}$  (35-618) iken, maruz olmayan grubun 2,6  $\mu\text{g/L}$  (0,20-3,80) idi. Arsenik maruz grubun median serum ürik asit değerleri 5,4 (2,60-7,20), median serum GGT değerleri 27 (10-51) idi. Normal idrar arsenik düzeyleri olan diğer grupta ise median serum ürik asit değerleri 4,9 (2,5-7) median serum GGT değerleri 22 (10-52) idi (Tablo 1). Arsenik maruz grubun ürik asit düzeyi (Şekil 1) ve GGT düzeyi (Şekil 2) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ( $p=0,002$  ve  $p<0,001$ ).

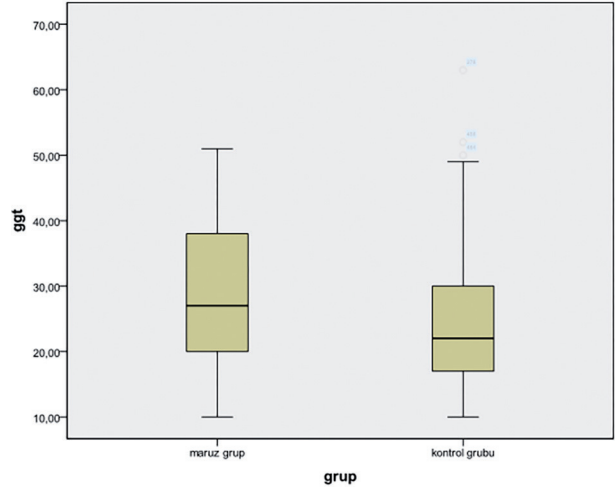
**Tablo 1.** Maruz grup ve kontrol grubuna ait parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Arsenik maruz grup (n=268)	Kontrol grubu (n=232)	p değerleri
Arsenik ( $\mu\text{g/L}$ )	56,15 (35-618)	2,6 (0,20-3,80)	<0,001*
Ürik asit (mg/dL)	5,4 (2,60-7,20)	4,9 (2,5-7)	0,002*
GGT (U/L)	27 (10-51)	22 (10-52)	<0,001*
Yaş (yıl)	41,1 $\pm$ 5,4	40,2 $\pm$ 6,2	0,493

Veriler median (minimum-maksimum) veya ortalama  $\pm$  Standart sapma şeklinde verilmiştir



**Şekil 1.** Serum ürik asit düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması



**Şekil 2.** Serum gama glutamil transferaz düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Arsenik sanayide oldukça yaygın kullanılan bir metal olup, kontamine su ve besinlerle maruziyet oldukça sıktır. Arsenik maruziyeti sonucu oluşan reaktif oksijen türleri hücresel komponentlerde oksidatif hasara neden olarak karsinojenite, genotoksisite, diabet, kardiyovasküler ve sinir sistemi hastalıklarına neden olur [1].

Serum ürik asit ve GGT düzeyleri bugüne kadar pek çok yönüyle araştırılmıştır. Her iki markırın da oksidatif stres durumunda arttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Fakat arsenik maruziyetinde ürik asit ve GGT düzeylerini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmada arseniğe maruz kalmış kişilerde, idrar arsenik düzeyleri ile serum ürik asit ve GGT düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Ürik asidin normal düzeylerde oksidatif strese karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir. Ancak normal düzeylerden 1/3 kat veya daha fazla artacak olursa bir pro-oksidan olarak rol oynadığı rapor edilmektedir [4-6]. Arsenik maruziyetinin ürik asit seviyesine etkisini araştıran çalışmaların bir kısmında arsenik düzeyleri artmış ürik seviyeleri ile ilişkili bulunurken bir kısmında bu ilişki bulunmamıştır [12-14]. Mershiba ve arkadaşları çalışmalarında, arsenik entoksikasyonunun serum bilirubin, üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerini arttırdığını ayrıca süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve

glutasyon-S-transferaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitetlerini düşürdüğünü bulmuşlardır [15].

Oksidatif stres durumunda GGT, düşen GSH'ı kompanse etmek için artabilir [9-10]. Yapılan hayvan deneylerinde arsenik maruziyetinin GGT düzeyini etkilediği gösterilmiştir [16]. Casale ve arkadaşları, arsenik maruziyetinin karaciğer enzimlerinde (AST, ALT, GGT) değişiklik yapıp yapmadığını araştırdıkları çalışmalarında, AST ve ALT değerlerini üriner arsenik düzeyleri ile ilişkili bulmuşlardır [17].

Bizim çalışmamızda ise arsenik maruziyeti olan grupta serum ürik asit ve GGT düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla;  $p=0,002$  ve  $<0,001$ ).

Yapılan birçok çalışmada serum ürik asit ve GGT düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında yetişkinlerde ürik asit ve GGT düzeyleri 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur [18,19]. Kong ve arkadaşları ürik asit ve GGT'nin çocuklarda ve adolesanlarda, obezite ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkide kombine etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır [20]. Long ve arkadaşları yaptıkları derlemede GGT'nin fizyolojik düzeylerde bile tüm mortalite nedenleri ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [21].

Çalışmamız sonucunda arsenik maruziyetinin hiperürisemi ve yüksek GGT düzeyleri ile ilişkili olduğunu bulduk. Dolayısıyla arsenik maruziyeti, serum ürik asit ve GGT yüksekliğinin ilişkili olduğu diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı, oksidatif stres, insulin rezistansı, karaciğer enzim yüksekliği, karaciğer hastalığı progresyonu ve siroz gibi bir çok durumla sonuçlanabilir. Ayrıca yüksek GGT düzeyleri nedeniyle kardiyovasküler mortalite ve kansere bağlı mortalite ile ilişkili olabilir.

Retrospektif bir çalışma yaptığımız için vaka grubunun ürik asit ve GGT düzeylerini etkileyecek beslenme durumu, sigara kullanımı, alkol alımı, ilaç kullanımı, ürik asit ve GGT düzeylerini etkileyen hastalıkların varlığı gibi diğer risk faktörlerini değerlendiremedik. Bu nedenle prospektif çalışmalarla ve daha fazla sayıda vakayla, arseniğin oksidatif stress, GGT ve ürik asit düzeylerine etkisi

değerlendirilmeli, GGT ve ürik asidin arsenik maruziyeti olan kişilerde ortaya çıkan hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olup olmayacağı araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. *Talanta* 2002;58:201-235.
2. Flora SJ. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility. *Free Radic Biol Med* 2011;15:257-281.
3. Bhattacharjee S, Sarkar C, Pal S. Additive beneficial effect of folic acid and vitamin b12 co-administration on arsenic-induced oxidative damage in cardiac tissue in vivo. *Asian J Pharm Clin Res* 2013;6:64-69.
4. Nan H, Dong Y, Gao W, et al. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:68-74.
5. Yıldırım A, Altinkaynak K, Aksoy H, et al. Plasma xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and uric acid levels in severe and mild pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct* 2004;22:213-217.
6. Akbaş ME, Özçiçek A, Özçiçek F. Metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı obez hastalarda ürik asit seviyeleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2014;41:676-680.
7. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:263-355.
8. Jones DP, Carlson JL, Mody VC, et al. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:625-635.
9. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res* 2004;38:535-539.
10. Abdul-Rasheed OF, Al-Shamma GA, Zillo BH. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase as Oxidative Stress Marker in Pre-and Postmenopausal Iraqi Women. *Oman Med J* 2010;25:286-288.
11. ACGIH Monograph. TLVs and BEIs, threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: Signature Publications, 2011:122.
12. Casale T, Rosati MV, Ciarrocca M, et al. Assessment of liver function in two groups of outdoor workers exposed to arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;87:745-752.
13. Kuo CC, Weaver V, Fadrowski JJ, et al. Arsenic exposure, hyperuricemia, and gout in US adults. *Environ Int* 2015;76:32-34.
14. Robles-Osorio ML, Pérez-Maldonado IN, Martín del Campo D, et al. Urinary arsenic levels and risk of renal injury in a cross-sectional study in open population. *Rev Invest Clin* 2012;64:609-614.
15. Mershiba SD, Dassprakash MV, Saraswathy SD. Protective effect of naringenin on hepatic and renal dysfunction and oxidative stress in arsenic intoxicated rats. *Mol Biol Rep* 2013;40:3681-3691.

16. Yao ML, Zhang AH, Yu C, et al. The establishment of the arsenic poisoning rats model caused by corn flour baked by high-arsenic coal. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2013;47:799-805.
17. Casale T, Rosati MV, Ciarrocca M, et al. Assessment of liver function in two groups of outdoor workers exposed to arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;87:745-752.
18. Lee DJ, Choi JS, Kim KM, et al. Combined effect of serum gamma-glutamyl transferase and uric acid on Framingham risk score. *Arch Med Res* 2014;45:337-342.
19. Kim KM, Kim BT, Lee DJ, et al. Serum gamma-glutamyl-transferase as a risk factor for general cardiovascular disease prediction in Koreans. *J Investig Med* 2012;60:1199-1203.
20. Kong AP, Choi KC, Ho CS, et al. Associations of uric acid and gamma-glutamyltransferase (GGT) with obesity and components of metabolic syndrome in children and adolescents. *Pediatr Obes* 2013;8:351-357.
21. Long Y, Zeng F, Shi J, et al. Gamma-glutamyltransferase predicts increased risk of mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Free Radic Res* 2014;48:716-728.