

AKUT CİVA ZEHİRLENMESİ İLE BAŞVURAN  
ÇOCUKLARDA BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE  
LİPOPROTEİN İLİŞKİLİ FOSFOLİPAZ A2 (LP-PLA2)  
DÜZEYLERİ

BIOCHEMICAL PARAMETERS AND LIPOPROTEIN  
ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 (LP-PLA2) LEVELS  
IN CHILDREN WITH ACUTE MERCURY POISONING

Dr.Engin TUTKUN\*  
Dr.Hınc YILMAZ\*  
Dr.Fatma Meriç YILMAZ\*\*,\*\*\*  
Dr. Kürşat Bora ÇARMAN\*\*\*\*  
Dr.Nihal BOĞDAYCIOĞLU\*\*\*  
Dr.Tahir SOYDAL\*\*\*\*\*

\* Ankara Meslek Hastalıkları  
Hastanesi

\*\* Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Biyokimya ABD

\*\*\* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Biyokimya Kliniği

\*\*\*\* Gaziantep Üniversitesi Pediatrik  
Nöroloji Bölümü

\*\*\*\*\* T.C. Sağlık Bakanlığı

**Yazışma Adresi/Correspondence**

**Dr.Hınc YILMAZ**

Meslek Hastalıkları Hastanesi - Ankara  
E-mail: hincyilmaz@yahoo.com

**ÖZET**

**Amaç:** Çalışmada, akut civa toksisitesi saptanan çocuklarda biyokimyasal parametrelerin ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya okul laboratuvarında gerçekleşen bir kaza nedeniyle akut elemental civa maruziyeti olmuş 27 çocuk ve maruziyet hikayesi olmayan 24 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. ALT, AST, GGT, amilaz, üre, kreatinin, magnezyum, fosfor, kalsiyum düzeyi gibi biyokimyasal parametreler ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 seviyeleri saptanarak iki grup arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

**Bulgular:** Yapılan istatistiksel analizlerde çalışılan parametreler açısından iki grup arasında farklılığa rastlanmamıştır.

**Sonuç:** Çalışılan parametrelerin civa zehirlenmesi olan çocuklarda akut dönemde etkilenmediği ve çalışma sonuçlarının örneklem zamanı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Akut maruziyetin kronik dönemdeki etkilerinin monitörize edilmesi, farklı zamanlarda alınan örneklerde yapılacak ileri çalışmalarla aydınlığa kavuşabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Civa toksisitesi, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonu, kalsiyum

**ABSTRACT**

**Purpose:** In our study, our aim is to detect the lipoprotein associated phospholipase A2 and biochemical parameters in children with acute mercury toxicity.

**Material and Method:** 27 children, who have been exposed to elemental mercury due to an accident in school laboratory and 24 healthy controls were included in the study. The difference between the two groups was investigated with analysis of biochemical parameters, including ALT, AST, GGT, amilase, urea, creatinine, magnesium, phosphorus, calcium and lipoprotein associated phospholipase A2.

**Findings:** No difference between groups was demonstrated statistically.

**Results:** It has been concluded that; the analyzed parameters were not affected in acute period and results of analysis were related to the sampling time. Biomonitoring of chronic effects of acute exposure needs further studies including periodical analysis of parameters in different sampling times.

**Key Words:** Mercury toxicity, lipoprotein associated phospholipase A2, hepatic enzymes, renal function, calcium

## GİRİŞ

Civa doğada yaygın olarak bulunan ve elemental, inorganik ve organik olmak üzere 3 formu bulunan bir metaldir<sup>1</sup>. Bu formların tümünün toksik olduğu bilinmektedir. İnsanlar civaya; hava yoluyla (örneğin kaza yoluyla ya da işyerinde), gıdalarla (balık tüketimi), içeceklerle ve amalgam dolgular nedeniyle maruz kalabilirler<sup>2</sup>. Okul laboratuvarlarında deney amacıyla bulunan civanın kazayla yere dökülmesi, çocuklarda sağlığı tehdit edecek düzeyde etkilenmelere yol açabilir<sup>3</sup>. Civa zehirlenmesinin kalp ve damar sistemi, nörolojik sistem, üreme sistemi ve immün sistem üzerindeki etkileri gösterilmiştir ama karsinogenitesi konusu halen daha tartışmalıdır<sup>2</sup>.

Civa sülfidril gruplarına yüksek afinite gösteren, birçok enzimatik reaksiyonu bloke ederek oksidatif savunma sisteminde zayıflamaya neden olan, bunun sonucunda oksidatif strese artış, glutatyonda azalma ve lipid peroksidasyonda artışa neden olan bir maddedir. Oksidatif strese artma ve oksidatif savunma kapasitesinde azalma, civa zehirlenmesi olan hastalarda sık görülen bir durumdur<sup>1</sup>. Antioksidan sistem kapasitesi düşük olduğunda, civa toksisitesinin neden olduğu hücre hasarı artış gösterir. Subletal dozda, kısa dönem inorganik civa maruziyetinin oksidatif stresin potent bir indükleyicisi olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres, hücre homeostazisinin devamında önemli olan membranın fonksiyonlarını bozar. HgCl<sub>2</sub> maruziyeti sonucunda, antioksidan savunma sistemi ROS hasarına yeterli yanıtı sağlayamamaktadır<sup>4</sup>. Buna ek olarak, katekolamin-O-metil transferazi inaktive ederken, adrenalın, noradrenalın ve dopamin seviyelerini de artırır. Bu etki, kan basıncının artmasına neden olurken, civanın vasküler biyolojik etkilerine de aracılık eder. Hipertansiyonu, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve diğer damar patolojileri bulunan hastalarda civa etkilenmesi de etyolojide düşünülmelidir<sup>1</sup>. Birçok çalışmada civanın, selenyum azaltıp, lipid peroksidasyonu artırarak, antioksidan sisteminin inhibisyonu yoluyla, kardiyovasküler hastalıklarda risk artışına yol açtığı gösterilmiştir<sup>5</sup>.

Kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde endotelial fonksiyon bozukluğu, inflamasyon, oksidatif stres, insülin direnci ve dislipidemi önemli rol oynar<sup>6</sup>. Oksidatif stres, inflamasyon ve biyoaktif lipid oluşumu ile yakından ilişkilidir. LP-PLA<sub>2</sub> lizofosfatidilkolin ve es-

terleşmemiş yağ asitleri gibi inflamatuvar moleküllerin salgılanması ile roaterojenik bir mediatör gibi davranış sergiler ve artmış kardiyovasküler risk göstergesi olarak kabul edilir<sup>8</sup>.

Bu çalışma ile akut civa toksikasyonu ile başvuran çocuklarda temel biyokimyasal parametreler ve LP-PLA<sub>2</sub> düzeylerinin etkilenme derecesini araştırmak amaçlanmaktadır.

## MATERYAL ve METOD

### Hasta Grubu

Çalışmaya katılan hasta grubu örnekleri, Konya Cihanbeyli Bölgesinde bir okul laboratuvarında bulunan elemental civa dolu bir kavanozun kırılmasını takiben Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne başvuran çocuklardan toplanmıştır. Maruziyet grubu 27 çocuktan oluşmaktadır (11 erkek, 16 kız). Benzer yaş ve cinsiyet özelliğine sahip zehirlenme hikayesi olmayan 24 sağlıklı çocuk (10 erkek, 13 kız) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kan örnekleri pıhtı aktivatörlü jelli biyokimya tüplerine alındıktan ve pıhtılaşma tamamlandıktan sonra, 10 dakika 1300 g'de santrifüj edilmiş ve serumları ayrılarak çalışma gününe kadar -80 C° de muhafaza edilmiş, tüm parametreler aynı gün analiz edilmiştir.

### Metodlar

Örnekler en az 12 saatlik açlığı takiben toplandı. Lp-PLA<sub>2</sub> ve biyokimyasal parametrelerin analizi Roche Moduler PP analizöründe orijinal kitler kullanılarak gerçekleştirildi (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Kan civa düzeyleri tam kan örneklerinde Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi ile tespit edildi (Varian AAS).

### 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. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uymayanları ise median (minimum-maximum) şeklinde belirtildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

farkın olup olmadığı Student's t testi ile, normal dağılmayan sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi.  $p < 0.05$  tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya katılan çocuklara ait demografik özellikler ve çalışılan parametrelerin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmektedir. Yapılan istatistiksel analizde, zehirlenme grubunda kan civa düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer biyokimyasal parametreler ve LP-PLA2 düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Tablo 1. Çalışmaya katılan çocuklara ait demografik özellikler ve çalışılan parametrelerin karşılaştırılması			
	Kontrol	Hasta	P
Yaş	13,08±1,44	12,33±1,27	0,059
Kan civa	0,23(0,11-1,85)	95(2,3-2152)	<0,001
AST(IU/L)	21(15-34)	22(13-41)	0,854
ALT(IU/L)	13(8-24)	12(8-34)	0,320
GGT(IU/L)	12(10-20)	12(6-28)	0,637
Üre ( mg/dL)	16(12-30,6)	14(9,8-31,1)	0,463
Mg( mg/dL)	2,1(1,8-2,5)	2,1(1,8-3)	0,145
Ca( mg/dL)	9,62±0,41	9,6±0,42	0,838
Fosfor ( mg/dL)	4,32±0,71	4,22±0,75	0,633
Amilaz(IU/L)	69,28±24,99	67,62±16,90	0,783
Cre (mg/dL)	1,42±0,65	1,54±0,53	0,487
LP-PLA2(IU/L)	145,14±18,94	140,32±23,99	0,243

## TARTIŞMA

Ağır metallerin toksik etkilerine ve bu toksisitenin birçok akut ve kronik hastalığın etyolojisinde rol oynadığına dair çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Civa; periyodik tabloda geçiş metalleri arasında bulunan, sülfidril gruplarına yüksek afinite gösteren, birçok enzimatik reaksiyonu, aminoasit ve sülfidril içerikli antioksidanları (N-asetil-L-sistein,  $\alpha$ -lipoik asit, L-glutatyon) bloke ederek oksidatif stresi artıran bir ağır metaldir. Bu etkilerin; oksidatif savunmasının bozulmasında, tromboziste, vasküler düz kas fonksiyon bozukluğunda, endotel fonksiyon bozukluğunda rol oynadığı gösterilmiştir.

LP-PLA2, 9sn-2 pozisyonunda, serbest ansatüre yağ asitlerini ve lizofosfolipidleri hidrolizleyen önemli bir membran enzimidir<sup>7</sup>. Bu işleviyle, membran bütünlüğünün korunması ve devamlılığının sağlanmasında önemli rol oynar<sup>8</sup>. Kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde; LP-PLA2 ve araşidonik asit metabolitlerinin rolü, son zamanlarda üzerinde yoğunlaşılacak bir konudur. Civa; FA2'yi aktive ederek; vasküler endotel hücrelerdeki total prostaglandinlerin, tromboksan B2 ve 8-izoprostan gibi araşidonik asit metabolitlerinin oluşumunu hızlandırır<sup>9,10</sup>.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; civa maruziyeti ile karotis intima-media kalınlığı<sup>11</sup>, azalmış kalp hızı değişkenliği, artmış kan basıncı ve hipertansiyon<sup>12</sup> ve miyokard infarktüs sıklığında artış<sup>13</sup> arasında doğrudan ilişki saptanmıştır.

Eldeki veriler, civanın metabolizmasının insan ve hayvanda aynı olduğunu işaret etmektedir. Vücuda girdikten sonra metalik ve inorganik civa oksidasyon-reduksiyon döngüsüne girer. Metalik civa, eritrositlerde ve akciğerlerde divalan inorganik katyona okside olur. Hayvanlardaki çalışmalarda oksidasyon bölgesinin karaciğer olduğu düşünülmektedir. Oksidasyonun kısmen beyin ve akciğerlerde olduğunu düşündüren bulgular da bulunmaktadır<sup>14</sup>.

Ülkemizde ilk ve ortaokullarda, laboratuvar dersleri sırasında kaza sonucu ya da eve habersizce getirilme ile civaya maruz kalınması örneklerine geçmişte de rastlanmıştır. Bir kaza sonrası, maruziyetten 2-4 ay sonra tanısı konmuş 3 olgunun bildirildiği bir çalışmada, olguların üçünde de hipertansiyonun bulunduğu, ancak hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin normal olduğu dikkat çekmektedir<sup>15</sup>.

Bizim çalışmamızda da, kan civa düzeyleri zehirlenme grubunda çok yüksek düzeylerde iken, biyokimyasal parametreler ve LP-PLA2 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İki grup arasında anlamlı farklılığa rastlanmamış olması örneklem zamanı ile ilişkili olabilir. Çalışmadaki bulgularımız, civa toksisitesinin akut safhasında böbrek ve karaciğer hastalıklarının göstergesi olarak biyokimyasal parametrelerin, kardiyak etkilenmeye yol açabilen oksidatif etkilenme göstergesi olarak LP-PLA2 düzeylerinin anlamlı farklılık göstermediğini ortaya çıkarmaktadır. Akut civa toksisitesinin

yol açabileceği kronik hastalıklar açısından bireylerin takip edilmesi ve civa etkisinin zamana bağlı olarak ileri araştırmalarla incelenmesinin önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Houston MC. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *J Clin Hypertens* 2011; 13(8): 621-7.
2. Hong YS, Kim YM, Lee KE. Methylmercury exposure and health effects. *J Prev Med Public Health* 2012; 45(6): 353-63.
3. Tezer H, et al. Household poisoning cases from mercury brought from school. *Eur J Pediatr* 2011; 170(3): 397-400.
4. Monteiro DA, Rantin FT, Kalinin AL. Inorganic mercury exposure: toxicological effects, oxidative stress biomarkers and bioaccumulation in the tropical freshwater fish *matrinxa*, *Brycon amazonicus* (Spix and Agassiz, 1829). *Ecotoxicology* 2010; 19: 105-23.
5. Virtanen JK, Rissanen TH, Voutilainen S, Tuomainen TP. Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 75-85.
6. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J* 1999; 338 : 479-87.
7. Dennis E, Rhee S, Billah M, Hannun YS. Role of phospholipases in generating lipid second messengers in signal transduction. *FASEB* 1991; 5: 2068-2077 .
8. Divecha N, Irvine R. Phospholipid signaling. *Cell* 1995; 80:269–278.
9. Balsinde J, Winstead MV, Dennis EA. Phospholipase A2 regulation of arachidonic acid mobilization. *FEBS Lett* 2000; 531: 2–6
10. Mazerik JN, Hagele T, Sherwani S, Ciapala V, Butler S, Kuppusamy ML et al. Phospholipase A 2 activation regulates cytotoxicity of methylmercury in vascular endothelial cells. *Int J Toxicol* 2007; 26:553–569.
11. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:93–111.
12. Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Kameo S, et al. Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 2009; 32:240–245.
13. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, et al. 2002. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 347:1747–1754.
14. Clarkson TW. Mercury. *J Am Coll Toxicol* 1989; 8(7):1291-1296.
15. Koyun M, Akman S, Güven AG. Mercury intoxication resulting from school barometers in three unrelated adolescents. *Eur J Pediatr* 2004; 163(3):131-4.