

Akut Zehirlenme Hastalarında Serum Malondialdehid, Paraoksonaz ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Gürkan ALAGÖZ^{a1}, Polat DURUKAN², Mustafa YILDIZ³, Mustafa Kemal BAYAR⁴, Necip İLHAN⁵, Yunsur ÇEVİK⁶, Dilara SEÇKİN⁵

¹ *Osmaniye Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, OSMANİYE*

² *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, KAYSERİ*

³ *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı,*

⁴ *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,*

⁵ *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ*

⁶ *Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, ANKARA*

ÖZET

Giriş: Bu çalışmanın amacı akut zehirlenme hastalarında, serum paraoksonaz (PON), malondialdehid (MDA), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT) değerlerinin, hastaların zehirlenme maddelerini almından sonraki 6. ve 24. saatlerdeki düzeylerinin belirlenerek, hastaların takibi ve bu değerlerin hastaların tedavisindeki rollerini, aralarında korelasyon olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servise Aralık 2003 - Haziran 2004 tarihleri arasında zehirlenme nedeniyle başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 16 yaş ve üzeri 82 hasta ile prospektif olarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya 82 hasta alınmıştır. Bu hastaların MDA1 ve MDA2 değerleri sırasıyla ortalama 0.39±0.2 ve 0.45±0.3 mmol/mL olarak bulunmuştur. PON1-1 ve PON1-2 değerleri sırasıyla ortalama 153.33±77.3 ve 146.25±70.7 U/mL olarak bulunmuştur. AST1, AST2, ALT1, ALT2, GGT1 ve GGT2 değerleri sırasıyla ortalama olarak 21.53±8.1, 26.73±47.7, 20.16±9.6, 20.87±21.6, 20.75±15.3 ve 20.77±20.0 U/L bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda trisiklik antidepressan, asetaminofen, mantar, alkol ve organofosfat zehirlenmesi ile başvuran hastalarda MDA, PON1, AST, ALT ve GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Sonuç: Akut zehirlenme hastalarında 6. ve 24. saatlerde alınan MDA, PON1, AST, ALT, GGT değerlerinin ilk 24 saatteki hasta takibi ve tedavisinde yeri olmadığını düşünmekteyiz. Zehirlenme gibi önemli bir sorunun takip ve tedavisinde yeni laboratuvar parametrelerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. ©2007, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Zehirlenmeler, paraoksonaz, malondialdehid, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama-glutamil transferaz

ABSTRACT

Investigation of Relationship among Serum Malondialdehyde, Paraoxonase and Liver Function Tests in Acute Poisoning Patients

Objectives: Aim of this study is to determine serum levels of paraoxonase (PON), malondialdehyde (MDA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamil transferase (GGT) at 6th and 24th hour after the intake of poisonous substances and to investigate the role of these parameters in the follow up and treatment of the patients and the correlation between them.

Material and Methods: The study was performed in the emergency department of Fırat University Faculty of Medicine between the dates of December 2003 and June 2004 with 82 poisoning patients older than 16 years and matching inclusion criteria prospectively.

Results: Eighty-two patients were included to the study. Mean MDA1 and MDA2 levels of these patients were 0.39±0.2 and 0.45±0.3 mmol/mL respectively. Mean PON1-1 and PON1-2 levels were 153.33±77.3 and 146.25±70.7 U/mL respectively. Mean AST1, AST2, ALT1, ALT2, GGT1 and GGT2 levels were 21.53±8.1, 26.73±47.7, 20.16±9.6, 20.87±21.6, 20.75±15.3 and 20.77±20.0 U/L respectively. No statistically significant difference was found among the patients taking tricyclic antidepressants, acetaminophen, mushroom, alcohol, and organophosphates according to serum levels of MDA, PON1, AST, ALT and GGT.

Conclusion We think that the values of MDA, PON1, AST, ALT and GGT at 6th and 24th hour have no role in first 24 hour follow up and treatment of acute poisoning patients. New laboratory parameters may be investigated for the follow up and treatment of poisonings, which are important health problems. ©2007, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Poisoning, paraoxonase, malondialdehyde, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamil transferase

Zehirlenme, bir canlı organizmanın işlevlerini olumsuz etkileyecek bir kimyasal ile karşı karşıya kalması olayıdır. Zehirlenme inhalasyon, insuflasyon, oral, cilt veya muköz

membran ile temas ya da enjeksiyon yolu ile gerçekleşebilir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), 2003 yılında 2.395.582 adet zehirlenme olgusu olduğu ve 2002 yılı verilerine göre

^a Yazışma Adresi: Dr. Gürkan Alagöz, Osmaniye Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Osmaniye
Tel: +90 328 8261200 e-mail: gurkanalagoz2003@yahoo.com

zehirlenme olgularının %0.7 arttığı bildirilmiştir (1, 2).

Zehirlenmelerde klinik bulgular yanında laboratuvar parametreleri tanısal önem taşır. Karaciğer fonksiyon testleri, kanama zamanı, alkalen fosfataz, arter kan gazları, albumin, bilirubin, tam kan sayımı ile elektrokardiyografi gibi incelemeler, alınan ajana ve bu ajanın oluşturacağı kliniğe göre istenmeli ve değerlendirilmelidir (3, 4).

Lipid peroksidasyonu sırasında karbon bağlarının kopması ile aldehid yapısında yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır. Bu sitotoksik metabolitler malondialdehid (MDA) gibi alkalenler ve 4-hidroksinonenal gibi hidroksialkanellerdir (5). MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve iskemi-reperfüzyon olayında lipid peroksidasyonunun en duyarlı göstergelerindedir. Tiyobarbütirik asid ile reaksiyon veren maddeler (TBARS) methodu ile ölçülmekte ve oksidan özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir. Plazma MDA düzeyleri tespit edilmesi yüksek sensitivite ve basit-yüksek likid kromatografisi (HPLC) methodu ile yapılmaktadır (5, 6, 7, 8, 9).

Paraoksonaz (PON1, EC.3.1.8.1) Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosfataz (E.C 3.1.1.2) sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. Son imünoaffinite kromatografi çalışmaları, insan serum paraoksonazının gerçekte apo AI ve apo J içeren HDL tipleri ile ilişkili olduğunu ve paraoksonaz içeren HDL'nin, total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir (10).

PON1'in organofosfatları hidrolize ettiği düşünülmekte olup insan metabolizmasında organofosfatlar üzerine etkileri bilinmemektedir (10, 11). Organofosfatların mikrozomal oksidazlarla metabolize edilmesi ile ortaya çıkan nörotoksik metabolitler ve oksijen analogları, kolinesterazların potent inhibitörleridir. Paraoksonda asetilkolini yıkan kolinesterazların potent inhibitörüdür (11, 12).

Aminotransferazlar karaciğer hücre hasarının duyarlı göstergelerindedir. Karaciğer hastalığının tayininde aktiviteleri en çok ölçülen iki transaminaz, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)'dir. Bu enzimlerin aktivitesi virüs, ilaç, toksin, metastatik karsinomlar, kalp yetmezliği, granülatöz ve alkolik karaciğer hastalığı, kronik hepatit ve çeşitli enfeksiyonlar ile yükseklenmektedir (13, 14).

Çalışmanın amacı, AS'ye akut zehirlenme ile başvuran vakalarda, MDA düzeyleri, PON1 düzeyleri ve AST, ALT ve GGT serum düzeylerinin araştırılması, bu maddelerin zehirlenmeden sonra belli zamanlarda plazmadaki seviyelerini baz alarak zehirlenme vakalarının takip ve tedavisindeki yerinin araştırılması ile bu maddeler arasındaki korelasyonu araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) AS'ye Aralık 2003-Haziran 2004 tarihleri arasında zehirlenme nedeniyle başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 16 yaş ve üzeri 82 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların sözlü ve yazılı onayları alındı (Şuuru kapalı veya genel durumu kötü olan hastaların yakınlarından onay alındı).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

-Etanol, pestisitler, asetaminofen, ASA, mantarlar, trisiklik antidepresanlar ile olan zehirlenmeler,
-16 yaşından büyük hastalar,

-Kronik karaciğer ve başka sistemik hastalığı (tip 2 diyabet, iskemik kalp hastalığı gibi) olmayan hastalar,
-Herhangi bir sebeple karaciğer enzim yüksekliği bulunmayan hastalar,
-Bilinen kolesterol yüksekliği bulunmayan hastalar,
Çalışmadan çıkarılma kriterleri:
-Hastada bilinen, kanıtlanmış koroner arter hastalığı olması,
-Familyal hiperkolesterolemi varlığı,

Hastaların zehirlenme maddesini alımından sonraki 6 ve 24. saatlerde, MDA, PON1, AST, ALT ve GGT serum seviyelerinin ölçümü için iki defa kan örnekleri alınıp, 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve biyokimyasal analiz yapılmaya kadar -70 °C'de saklandı. Altıncı saatteki sonuçlar MDA1, PON1-1, AST1, ALT1 ve GGT1; 24. saatteki sonuçlar MDA2, PON1-2, AST2, ALT2 ve GGT2 olarak adlandırılmıştır.

Biyokimyasal incelemede malondialdehid tayini Satoh (15) ve Yagi'den (16) modifiye edilen bir yöntemle spektrofotometrik olarak yapıldı. Plazma paraoksonaz düzeyi substrat olarak kullanılan paraksonun hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile tespit edildi (17).

Verilerin analizi SPSS 12.0 for Windows bilgisayar paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve % olarak belirlendi. Hasta gruplarının 6. saat ve 24. saat ölçümlerinin karşılaştırılmasında paired-T testi kullanıldı. Hasta gruplarının aldığı maddeye göre 6. saat ve 24. saat ölçümlerinin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Aralık 2003 ve Haziran 2004 tarihleri arasında FÜTF AS'ye toplam 8772 hasta başvurmuş ve bu hastaların 292 tanesi akut zehirlenme hastası olarak değerlendirilmiştir. Bu 292 zehirlenme hastasından 82 (%28.08) tanesi zehirlenilen madde, hasta şartları, başvuru saati açısından çalışmaya katılma kriterlerine uymaktaydı.

Yirmibeş hasta (%30.5) mantar, 13 hasta (%15.9) TCA, 8 hasta (%9.8) asetaminofen, 4 hasta (%4.9) organofosfat, 3 hasta (%3.6) alkol olarak tek ilaç ya da madde ile akut zehirlenmeye maruz kalmışlardı. 17 hasta (%20.7) TCA ile birlikte başka bir ilaç olarak akut zehirlenmeye maruz kalmıştı. Dokuz hasta (%10.8) alkol ile birlikte başka bir ilaç almıştı. Üç (%3.6) hasta asetaminofen ile birlikte ek bir ilaç almıştır. Hastaların hepsinde alım GIS yoluyla idi.

Zehirlenmelerin 29'u (%35.4) kaza ile gerçekleşirken, 53 (%64.6) alımın suisid amaçlı olduğu görüldü. Zehirlenmeye neden olan maddeler tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Alınan maddeler ve hastalara göre dağılımları

Alınan madde	Hasta sayısı	%
Mantar	25	30.5
TCA	13	15.9
Asetaminofen	8	9.8
Organofosfat	4	4.9
Alkol	3	3.6
TCA ve başka ilaç	17	20.7
Alkol ve başka ilaç	9	10.8
Asetaminofen ve başka ilaç	3	3.6

Hastaların 43'ü (%52.4) hastaneye yatırılırken, 29'u (%35.4) taburcu edilmiş, 9'u (%11) başka bir kuruma sevk edilmiş, bir hasta (%1.2) kendi isteği ile AS'den ayrılmıştır. 26 hasta (%31.2) dahiliye kliniğine, 17 hasta (%20.7) anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakıma yatırılmıştır. Çalışmaya alınan tüm zehirlenme hastalarının MDA1 ve MDA2 değerleri sırasıyla ortalama 0.39±0.2 ve 0.45±0.3 mmol/mL olarak bulunmuştur. MDA1 ve MDA2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır

Tablo 2. Hastalara göre MDA, PON1, AST, ALT ve GGT değerleri

Ortalama±SD	TCA	Organofosfat	Asetaminofen	Alkol	Mantar	Tüm hastalar
MDA1(mmol/ml)	0.35±0.2	0.23±0.1	0.42±0.3	0.42±0.5	0.48±0.2	0.39±0.2
MDA2(mmol/ml)	0.34±0.2	0.34±0.07	0.38±0.2	0.38±0.5	0.63±0.3	0.45±0.3
PON1-1(U/mL)	171.01±86.81	129.41±61.2	107.00±54.7	183.02±106.8	154.72±76.5	153.33±77.3
PON1-2(U/mL)	147.95±92.2	91.81±42.5	129.97±68.5	113.21±31.2	153.32±60.8	146.25±70.7
AST1(U/L)	16.11±3.0	27.30±16.4	19.00±2.9	26.67±22.8	24.18±8.1	21.53±8.1
AST2(U/L)	15.00±4.1	23.00±7.4	18.22±4.5	161.00±244.	22.29±8.7	26.73±47.7
ALT1(U/L)	16.42±8.5	24.29±19.8	16.96±16.8	21.67±6.8	23.87±9.1	20.16±9.6
ALT2(U/L)	14.92±6.7	25.88±16.5	16.80±5.5	70.00±105.7	21.99±12.2	20.87±21.6
GGT1(U/L)	16.32±6.2	13.29±4.7	13.22±8.7	23.00±3.00	24.42±15.9	20.75±15.3
GGT2(U/L)	14.15±6.8	18.75±15.4	13.20±9.7	44.33±48.3	26.45±24.7	20.77±20.0

Çalışmamızda TCA zehirlenmesi olan hastalarda MDA1 ve MDA2 değerleri sırasıyla ortalama 0.35±0.2 ve 0.34±0.2 olarak bulunmuştur. TCA zehirlenmeleri ile 6. ve 24. saatlerdeki MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Bu hastalarda PON1-1 ve PON1-2 değerleri sırasıyla ortalama 171.01±86.8 ve 147.95±92.2 olarak bulunmuştur. TCA zehirlenmeleri ile 6. ve 24. saatlerdeki PON1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). AST, ALT ve GGT değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

Organofosfat zehirlenmelerinde MDA1, MDA2, PON1-1 ve PON1-2 değerleri sırasıyla ortalama 0.23±0.10, 0.34±0.07, 129.41±61.2 ve 91.81±42.5 olarak bulunmuştur. MDA ve PON1 değerleri ile organofosfat zehirlenmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). AST, ALT ve GGT değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

Asetaminofen zehirlenmelerinde MDA1, MDA2, PON1-1 ve PON1-2 değerleri sırasıyla ortalama 0.42±0.3, 0.38±0.2, 107.00±54.7 ve 129.97±68.5 olarak bulunmuştur. MDA ve PON1 değerleri ile asetaminofen zehirlenmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). AST, ALT ve GGT değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

Alkol zehirlenmesi olan hastalarda MDA1, MDA2, PON1-1 ve PON1-2 değerleri sırasıyla ortalama 0.42±0.5, 0.38±0.5, 183.02±106.8 ve 113.21±31.2 olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). AST, ALT ve GGT değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

Mantar zehirlenmesi olan hastalarda MDA1, MDA2, PON1-1 ve PON1-2 değerleri sırasıyla ortalama 0.48±0.2, 0.63±0.3, 154.72±76.5 ve 153.32±60.8 olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). AST, ALT ve GGT değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

(p>0.05). PON1-1 ve PON1-2 değerleri sırasıyla ortalama 153.33±77.3 ve 146.25±70.7 U/mL olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Hastaların 6. ve 24. saatlerdeki ortalama AST, ALT ve GGT değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Zehirlenmeye neden olan maddelere göre gruplandırma yapılmış ve gruplar arasında MDA, PON1, AST, ALT ve GGT değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Zehirlenmeler AS'lerin önemli başvuru nedenleri arasında olup AS hekimlerinin zehirlenmeler konusunda gerekli yeterliliğe sahip olmaları gerekmektedir.

Serum PON1 düzeyleri diyet, akut faz proteinleri, gebelik ve apo AI düzeyini etkileyen olaylardan etkilenmektedir (10). PON1'in LDL lipid peroksidasyonu ile oluşabilen oksidatif modifikasyonunu önleyerek antioksidatif ve antiaterosklerotik rol oynadığı gösterilmiştir (11, 18, 19). PON1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu; organofosfat sinir ajanlarını, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisitleri hidrolize etme yeteneğidir (10).

ABD 2003 zehirlenme verilerine göre analjezikler, stimülan ilaçlar, antidepresanlar, kardiyovasküler sistem ilaçları, sedatif-hipnotik-antipsikotik ilaçlar zehirlenmeye en sık neden olan ajanlardır. Bu ilaçlardan analjeziklerin önemli oranda mortaliteye neden olduğu belirtilmiştir Analjeziklerden asetaminofen ve ASA; antidepresanlardan ise amitriptilin bu gruplar içinde en çok zehirlenmeye neden olan ajanlardır (2). Yapılan bazı çalışmalarda ise zehirlenmenin en sık TCA'lar ile olduğu bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise en sık maruz kalınan ajan grubu mantarlar olup (%30.5), bunları (%15.9) ile TCA'lar izlemektedir. Çalışmamızda zehirlenme etkeni olarak en sık mantarların görülmesinin sebebi, çalışmanın yapıldığı dönemde mevsimsel ve bölgesel özelliklerden dolayı yabancı mantar tüketiminin fazla olması olabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda serum ve doku MDA düzeylerinin çeşitli hastalıklara ve ilaçların toksik etkilerine bağlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu hastalıklarda lipid peroksidasyonu sonucunda serum ve dokuda MDA düzeylerinde artış olmaktadır (göğüs ağrılı ve diyabetli hastalar) (21,22). PON1 düzeyleri özellikle aterosklerotik hastalık, insülin bağımlı diyabet ve ailesel hiperkolesterolemi durumlarında artabilmektedir (11). Bu nedenlerle PON1 ve MDA'yı değiştirdiğini düşündüğümüz klinik durumları çalışmaya dahil etmedik.

Cengiz ve ark.'ı (23) asetaminofen ve aspirin hepatotoksitesinde lipid peroksidasyonunun rolünü araştırmak amacıyla ratlara toksik dozda intraperitoneal (IP)

asetaminofen (500 mg/kg) ve aspirin (200 mg/kg) vermişlerdir. Daha sonra karaciğerde ve plazmada MDA düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçta asetaminofen ve aspirinin plazma ve karaciğerde MDA düzeylerinde önemli bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Oak ve ark.'ı (24) ratlara yüksek doz asetaminofen verilerek (400-600 mg/kg vücut ağırlığı), kan glutatyon (GSH) ve MDA düzeylerine bakmış, 6. ve 12. saatlerde karaciğer histolojisi incelemiştir. Asetaminofen zehirlenmesini takiben MDA seviyesinin artıp GSH'nin azaldığı ve karaciğerde masif sentrilobüler hepatosit nekrozu yaptığı gösterilmiştir. Ratlara asetaminofen enjeksiyonundan iki saat sonra glutatyon glikozit (GSH-glyc) verildiğinde MDA ve GSH değişiklikleri önlenmiş ve ratların çoğunda karaciğer nekrozunun histolojik belirtileri ya tamamen kaybolmuş ya da ciddi oranda azalmıştır. Bizim çalışmamızda asetaminofen ve diğer zehirlenmelerde, MDA1 ve MDA2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hasta grubumuzda MDA değerlerinde anlamlı bir yükselme olmamasının sebebi, asetaminofen zehirlenmesi olan hastalarımızdan toksik doz sınırını aşan grubun sayısının az olması olabilir.

Lukasiewicz ve ark. (25) organofosfat, chlorfenvinphos ve insektisit zehirlenmelerinde karaciğer SOD, katalaz (CAT) ve MDA'nın 1, 24 ve 48. saatlerde konsantrasyonlarına bakmışlardır. Chlorfenvinphos zehirlenmesinden 24 saat sonra MDA düzeyleri azalmış iken 48 saat sonra MDA düzeyleri artmıştır. Bizim çalışmamızda ise organofosfat ve diğer ajanlarla olan zehirlenmelerde MDA1 ve MDA2 düzeylerinin 6. ve 24. saat ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmemiştir.

Loguercio ve ark.'nın (7) yaptığı bir çalışmada akut ve kronik alkol kullanımı olan hastaların eritrositlerinde in vivo ve in vitro olarak MDA düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Skrzydlewska ve ark.'ı (26) metanol zehirlenmesi olan ratlarda (3 gr/kg metanol) karaciğer, serum ve eritrositlerde 6, 14 ve 24. saatler ile 2, 5 ve 7. günlerde MDA, SOD, glutatyon peroksidad (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSSG-R), GSH, askorbik asit, alfa tokoferol düzeylerine bakmışlardır. Karaciğer, eritrosit ve serumda GSH-Px ve GSSG-R aktivitesi, GSH düzeyleri ve askorbik asit konsantrasyonlarının azaldığını, MDA'nın ise arttığını göstermişlerdir. SOD ve alfa tokoferolün ise eritrositlerde azaldığı gösterilmiştir. Zentella ve ark.'ı (27) NSAİ ilaç olan piroksikamın, etanol ile akut zehirlenmiş tok ratlarda karaciğer MDA ve GSH seviyeleri ile kan triağılglicerol ve etanol düzeyleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Piroksikamın aç ratlarda rapor edildiği gibi, tok ratlarda da etanol verilmesine bağlı oluşan kandaki etanol konsantrasyonunu azalttığını, triağılglicerol ve MDA'nın hepatik artışını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise akut alkol alımını takiben MDA1 ve MDA2 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Akgür ve ark.'nın (28) akut organofosfat zehirlenmesi olan 28 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada PON1 düzeyleri ile akut zehirlenmeler arasında bir korelasyon olduğu ve bu korelasyonun kronik zehirlenmelere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Sozmen ve arkadaşlarının (29) organofosfat zehirlenmesi olan vakalar üzerine yaptıkları bir çalışmada, PON1 düzeylerinin ve alloenzimlerinin organofosfat zehirlenmelerinde önemli role sahip olduğunu ve arttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tüm hasta gruplarında PON1-1 ile PON1-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Özasar ve ark.'nın (30) 24 rat ile yaptıkları bir çalışmada, etanolün serum AST, ALT ve serum-doku MDA düzeylerini yükselttiği ve karaciğer hasarını arttırdığı, bunun da N-Asetil Sistein ile azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise etanol alan hastalarda AST1, AST2, ALT1, ALT2, MDA1 ve MDA2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Larrey ve ark.'ı (31) yaptıkları bir çalışmada ilaçların karaciğer yetmezliği etiolojisinde önemli bir role sahip olduğunu ve özellikle de asetaminofenin ilk sırayı aldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada asetaminofen zehirlenmelerinde aminotransferaz düzeylerinin ilk 3-5 saatlik dönemde normal olduğu ve zehirlenme sonrası ilerleyen saatlerde karaciğer yetmezliğinin göstergesi olarak artış gösterdiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 6. saatte ve 24. saatte aminotransferaz düzeyleri anlamlı artış göstermemiştir. Bu durumun sebebi toksik doz aralığında ilaç alan hasta grubumuzun sayısının az olması olabilir.

Kuffner ve ark.'nın (32) uzun dönem alkol ile beraberinde asetaminofen alan hastalar üzerinde retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, çalışmaya alınan 102 hastadan sadece 4'ünde AST düzeyleri yüksek olarak bulunmuş ve çalışma sonucunda günlük asetaminofen düzeyleri ve karaciğer hasarı arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da literatürle uyumlu olarak alkol ve asetoaminofeni birlikte alan hastalarda AST, GGT, ALT düzeyleri anlamlı artış göstermemiştir. James ve ark.'nın (33) adölesan ve cocuklarda yaptıkları bir çalışmada, asetaminofen zehirlenmesi sonrasında 24 ve 48. saatlerde AST, ALT ve protrombin zamanı ölçülmüş ve sonuçta hepatotoksitesisi olan hastalarda bu parametrelerin normal olduğu tespit edilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da literatürle uyumlu olarak asetoaminofen zehirlenmesi olan hastalarda AST, GGT, ALT düzeyleri anlamlı artış göstermemiştir. Gyamlani ve ark.'nın (34) yaptıkları bir çalışmada intihar amaçlı veya kazayla asetaminofen alan 93 hastanın 24-48 saatlik yoğun bakım izlemlerinde aminotransferaz düzeylerinin intihar amaçlı alımlarda, kazayla alımlara göre ilk dönemlerde artış göstermediği ancak 48 saatten sonra arttığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların 6 ve 24. saatlerde alınan kanlarında AST, ALT, GGT değerlerinde artış bulunamamıştır.

Knight ve ark.'nın (35) ratlarda yaptıkları bir çalışmada, ratlara asetaminofen ve alkol uygulayarak, bu iki maddenin rat karaciğerinde oluşturduğu patofizyolojik değişikliğe, serum MDA ve ALT düzeyindeki artışlarına bakılmıştır. Sonuçta bu iki madde ile MDA ve ALT düzeyleri artarken vitamin E tedavisi verilenlerde bu artış daha düşük düzeylerde olmuştur. Husain ve ark.'nın (36) rat plazmalarında alkol etkisi ile MDA düzeyleri arasındaki ilişkiye baktıkları bir çalışmada, yüksek doz alkol etkisi sonucunda MDA düzeylerinde yükselme olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise alkol alan hastalarda MDA düzeylerinde artış tespit edilememiştir. Li ve ark.'nın (37) yaptıkları bir çalışmada akut alkol alımı ile hepatik enzimler ve MDA arasındaki ilişkiye bakılmış, alkol verilen hastalarda MDA düzeylerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamsız bulunmuşken, ALT ve AST düzeyleri artmış olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise alkol alan hastalarda 6. ve 24. saatlerde literatür ile uyumlu olarak MDA düzeylerinde değişiklik bulunmazken, AST ve ALT düzeylerinde de değişiklik olmamıştır.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada TCA, organofosfat, asetaminofen, mantar ve alkol zehirlenmelerinde serum MDA,

PON1, AST, ALT ve GGT değerlerinde alımın 6. ve 24. saatlerinde yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bunun sebebi hasta grubumuzu oluştururken AS'ye gelen tüm zehirlenme hastalarını almamız, toksik doz sınırının altındaki hastaları da çalışmaya dahil etmemiz olabilir. Zehirlenmelerde bu maddelerde anlamlı artış tespit edilen çalışmalara bakıldığında biyokimyasal olarak bakılan parametrelerin seviyesi ilk

saatlerden itibaren 1, 2, 5. ve hatta bazı çalışmalarda 7. günde bile ölçülmüştür. Eğer bizim çalışmamızda da sadece toksik doz sınırındaki hastalar alınmış olsaydı ve hastaların 24. saatten sonraki ölçümleri de yapılabilmiş olsaydı bu parametrelerde artış olabileceği görüşündeyiz. Zehirlenme gibi önemli bir sorunun takip ve tedavisinde yeni laboratuvar parametrelerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Hack JB, Hoffman RS. General Management of Poisoned patients. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (Editors). Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 5th ed, New York: Mc Graw-Hill, 2000: 1057-1062.
- Watson WA, Litovitz TL, Klein Schwartz W, et al. 2003 annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system. Am J Emerg Med. 2004; 22: 335-404.
- Delaney AK. Hepatic Principles. In: Goldfrank LR, Flomenbom NE (Editors). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6th ed, New York: McGraw-Hill, 1998: 213-228.
- Synder WJ, Osterloh DJ. Laboratory Principles and Techniques to Evaluate the Poisoned or Overdose Patient. In: Goldfrank LR, Flomenbom NE (Editors). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6th ed, New York: McGraw-Hill, 1998: 63-75.
- Gutteridge JM. Lipid Peroxidation and antioxidant biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995; 41: 1819-1828.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95: 351-358.
- Loguercio C, Clot P, Albano E, et al. Free radicals and not acetaldehyde influence the circulating levels of glutathione after acute or chronic alcohol abuse: in vivo and invitro studies. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29: 168-173.
- Özaras R, Tahan V, Aydın S, Uzun H, Kaya S, Sentürk H. N-acetylcysteine attenuates alcohol-induced oxidative stress in the rat. World J Gastroenterol 2003; 9: 125-128.
- Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic Biol Med 1991; 11: 81-128.
- Azarsız E, Sözmen EY. Paraoksonaz ve Klinik Önemi. Türk Biyokimya Dergisi 2000; 3: 109-119.
- Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharmacol 1998; 31: 329-336.
- Akgur SA, Ozturk P, Solak I, Moral AR, Ege B. Human serum paraoxonase (PON1) activity in acute organophosphorous insecticide poisoning. Forensic Sci Int 2003; 133: 136-140.
- Musaoglu A. Karaciğer hastalıklarında laboratuvar testleri. İlçin G, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G (Editör). Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1096-1109.
- Evans RW. Hepatic disorders and hepatic failure. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. (Editors). Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide 5th ed, New York: Mc Graw Hill, 2000: 580-587.
- Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta. 1978; 90: 37-43.
- Yagi K. Assay for blood plasma or serum. Methods in enzymol.1984; 105: 328-331.
- Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum Paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. Croat Med J 2001; 42: 146-150.
- Pannbacker RG. Paraoxonase (PON1) in health and disease: basic and clinical aspects. Toxicology Letters 2003; 143: 93.
- Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. Presence of paraoxonase in human interstitial fluid. FEBS Letters 1997; 416: 377-380.
- Pekdemir M, Kavalcı C, Durukan P, Yıldız M. Acil Servisimize Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. Acil Tıp Dergisi 2002; 2: 36-40.
- Slatter DA, Bolton CH, Biley AJ. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. Diabetologia 2000; 43: 550-557.
- Kaya P, Ögüş E, Akbulut S, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde izlenen unstabil anjina pektoriste ve stabil anjina pektoriste eritrosit ve plazma malondialdehid düzeyleri. Dahili Tıp Bilimleri 2003; 9: 1-2.
- Cengiz G, Aksoy N, Aktay G, Söylemezoğlu T. Effects of paracetamol and aspirin on lipid peroxidation in plasma and liver. Ankara Ecz. Fak. Derg 1999; 28: 47-60.
- Oak S, Choi BH. The effects of glutathione glycoside in acetaminofen-induced liver cell necrosis. Exp Mol Pathol 1998; 65: 15-24.
- Lukaszewicz-Hussain A. Organophosphate insecticide chlorfenvinphos affects superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde in rat liver. Polish Journal of Environmental Studies 2001; 10: 279-282.
- Skrzydłowska E, Forbiszewski R. Lipid peroxidation and antioxidant status in the liver, erythrocytes and serum of rats after methanol intoxication. J Toxicol Environ Health A 1998; 53: 637-664.
- Zentella de PM, Corona S, Rocha-Hernandez AE, Saldana Balmori Y, Cabrera G, Pina E. Restoration by piroxicam of liver glutathione levels decreased by acute ethanol intoxication. Life Sci 1994; 54: 1433-1439.
- Akgur SA, Ozturk P, Solak I, Moral AR, Ege B. Human serum paraoxonase (PON1) activity in acute organophosphorous insecticide poisoning. Forensic Sci Int 2003; 133: 136-140.
- Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, et al. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase. Hum Exp Toxicol 2002; 21: 247-252.
- Ozaras R, Tahan V, Aydın S, Uzun H, Kaya S, Sentürk H. N-acetylcysteine attenuates alcohol-induced oxidative stress in the rat. World J Gastroenterol 2003; 9: 125-128.
- Larrey D, Pageaux GP. Drug induced acute liver failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17:141-3.
- Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Arch Intern Med 2001; 161: 2247-2252.

33. James LP, Wells E, Beard RH, Farrar HC. Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. *J Pediatr* 2002; 140: 522-526.
34. Gyamlani GG, Parikli CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs. accidental. *Crit Care* 2002; 6:155-159.
35. Knight TR, Farris MW, Farhood A, Jaeschke H. Role of lipid peroxidation as mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. *Toxicol Sci* 2003; 76: 229-236.
36. Husain K, Mejia J, Lalla J, Kazim S. Dose response of alcohol-induced changes in BP, nitric oxide and antioxidants in rat plasma. *Pharmacol Res* 2005; 51: 337-343.
37. Li YM, Chen SH, Yu CH, Zhang Y, Xu GY. Effect of acute alcoholism on hepatic enzymes and oxidation/antioxidation in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 241-244.

Kabul Tarihi: 17.04.2007