

Halotan İle Oluşan Karaciğer Toksikitesinin Belirlenmesinde Paraoksonazın (PON 1) Yeri

Ömer Lütfi ERHAN^{a,1}, A. Belin ÖZER¹, Ferit GÜRSU², Fethi YILMAZ³, Necati TİMURKAAN³,
Funda GÜLCÜ², Kenan GÜLBAYRAK¹

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,

² Biyokimya Anabilim Dalı ve

³ Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Halotanın %20'si oksidatif ve redüktif yolla karaciğerde endoplazmik retikulumda metabolize edilir. Hepatositlerdeki lipid peroksidasyonu sonucu oluşan reaktif metabolitler doku hasarına neden olurken, karaciğerdeki proteinlerin sentezi de halotan tarafından baskılanır. Rat karaciğeri ve plazmasında yüksek oranda bulunan paraoksonaz (PON1), doğal antioksidan bir enzimdir. Sentez ve salınımı karaciğer tarafından yapılan PON1'in aktivitesi ile halotanın tekrarlanan uygulamalarında karaciğere etkisi arasındaki ilişkinin biyokimyasal ve histopatolojik varlığı amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 180-200 gr ağırlığındaki 70 rat çalışmaya alındı. Ratlardan 10 tanesi kontrol grubunda yer aldı. Çalışmada 1. gün (60 rat), 3. gün (40 rat) ve 5. gün (20 rat) %1.5 oranında halotan 2 saat süreyle uygulandı. Her uygulama öncesinde 10 ve sonrasında 10 rat sakrifiye edilip, kan ve karaciğerleri alındı. Kalan 10 rat 12. günde sakrifiye edilerek kan ve karaciğerleri alındı. Alınan kan örneklerinde PON1 ve malonil dialdehit (MDA) düzeyleri ölçüldü. Karaciğer örnekleri histopatolojik olarak incelendi. Malonil dialdehit ve PON 1 enzim düzeyleri ile hasar değerlendirmeleri eş zamanlı yapıp bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuç: Çalışma grubunda PON1 düzeyi (169.63±49.07) ile histopatolojik hasar, MDA (0.583±0.059) arasında anlamlı ters bir ilişki bulundu (p<0.05). Tekrarlanan uygulamalarda histopatolojik hasar artarken PON1 (110.71±9.70) düşmekte (p<0.05), geç dönemde PON1(192.12±70.12) artarken hasar derecesi azalmaktadır (p<0.05).

Karaciğerde halotan tarafından baskılanan protein yapımının göstergesi olarak PON1 sentezi de uygulama sırasında düşmektedir. Geç dönemde PON1 düzeyi artarken histopatolojik bulgular buna ters ilişkili uyum göstermektedir. PON1'in karaciğer mikrozomlarında antioksidan sistemde özellikli rol oynadığı görülmektedir. Halotan ve PON1 ilişkisine literatürde rastlanılmamış olması nedeniyle patofizyolojik değişmelerin açıklığa kavuşturulması için başka çalışmalara gereksinim vardır. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Anestezi, halotan, hepatotoksite, paraoksonaz (PON 1)

ABSTRACT

Determination of Paraoxonase Activity in Halothane Induced Hepatotoxicity

Objective: %20 of halothane is metabolized in endoplasmic reticulum of hepatocyte by oxidation and reduction. Paraoxonase is a natural antioxidative enzyme either found in plasma and not in liver as a high level. The aim of the study is expressing of biochemical and histopathologic relation between effects of paraoxonase which synthesized and released by liver and halothane on liver.

Materials and Methods: In this study, 70 rats which ranged between 180-200 gr used. 10 of them divided as control group. In the study % 1.5 halothane applied for 2 hours in first (60 rats), third (40 rats) and fifth (20 rats) day. 10 rats sacrificed before and after for each application than blood and liver sampling performed. Paraoxonase, and malonil dialdehyde levels measured in this blood samples. This blood samples are also examined as histopathologically.

Results and Conclusions: Significant and opposite relation were found between paraoxonase levels (169.63 ± 49.07), histopathologic damage, MDA (0.583±0.059) and other enzyme levels (p<0.05) in the study groups. While histopathologic damage increases with repetitive application, paraoxonase (110.71±9.70) level decreases. In the later period paraoxonase level (192.12±70.12) will increase and degree of damage will decrease (p<0.05).

Conclusions: The indicator of suppression of protein synthesis by halothane in liver is that decreasing of paraoxonase synthesis while application. In the later period histopathologic results will show opposite relation with this enhancement. In the literature there is no relationship between halothane and paraoxonase because of this new studies are needed for expression of pathologic changes. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Anaesthesia, Halothane, Hepatotoxicity and Paraoxonase (PON 1)

Halotanın %20'si hepatositlerde monooksijenaz enzim sistemi ve sitokrom p-450 ile oksidatif ve redüktif yolla endoplazmik retikulumda günler/haftalarda metabolize edilir. Hepatositlerdeki lipid peroksidasyonu ile hiperoksidler oluşup, reaktif metabolitlere dönüşür. Oluşan metabolitler ve serbest

radikaller doku hasarına neden olurlar (1,2,3). Oksidatif biyotransformasyon ile oluşan trifluoroasetik asid karaciğerin sentrilobuler nekrozundan sorumlu olarak gösterilmektedir (4,5). Malonildialdehid (MDA) lipid peroksidasyonun göstergesi olup, miktarı toksisiteyle paraleldir. Karaciğerde

^a Yazışma Adresi: Dr. Ömer Lütfi Erhan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 237 00 00 / 1561-1195 Fax: 0 424 238 80 96 e-mail: olerhan@firat.edu.tr

sentezlenen tüm proteinlerin sentezi anestetiklerden en fazla halotan tarafından baskılanmaktadır (2,6,7,8,9).

Rat karaciğeri ve plazmasında yüksek oranda bulunan paraoksonaz (PON1, arildialkilfosfataz, EC.3.1.8.1), 43 kDa'luk ve 354 aminoasidinden oluşan glikoprotein yapısındaki doğal antioksidan enzimdir. Sentez ve salınımı karaciğer tarafından yapılmaktadır (10,11,12,13,14). Bir insektisit olan parationun toksik bir metaboliti olan paraoksonu hidrolize edebilme yeteneği nedeniyle bu isimle anılmıştır (15). Ateroskleroz oluşumunda yüksek dansiteli lipoproteinler ile PON1 arasında sıkı ve paralel ilişki olduğu belirlenmiştir. Kronik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus ve sigara içenlerde bu enzim düşük bulunmuştur (10,11,16,17,18). Halotan ile oluşan akut karaciğer hasarının belirlenmesinde ucuz, basit, kolay, hızlı ve önemli bir gösterge olması nedeniyle PON 1 aktivitesi ile halotanın karaciğere etkisi arasındaki ilişkinin biyokimyasal ve histopatolojik varlığı amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yerel Etik Kurul (F.Ü. tıp Fakültesi Etik Kurul) onayından sonra ağırlığı 180-200 gram arasında değişen 70 rat (wistar) çalışmaya alındı. Randomize ve kör çalışma olarak yapılan planlamada ratlardan rastgele seçilmiş 10 tanesi çalışmanın ilk gününde kontrol grubunu oluşturdu (Grup I). Geride kalan 60 rata 40x40x70 cm boyutlarındaki bir fanus içinde halotan ile (%1.5 oranında %100 oksijen içinde) 2 saat süreyle anestetik karışım uygulandı (Draeger Cato Edition, Lübeck, Germany). Ortamın anestetik gaz monitörizasyonu anestezi gaz monitöründen sürekli olarak izlendi. Ratlardan 10 tanesi (Grup II) anestezi den hemen sonra dekapitasyonla sakrifiye edildi. İlk halotan uygulamasından sonraki 3. ve 5. günlerde kalan ratlara aynı uygulama tekrarlandı. Böylece her uygulama öncesi ve sonrasında 10'ar rattan oluşan gruplar (Grup II, IV, V ve VI) oluşturuldu. En son kalan 10 rat (Grup VII) çalışmanın 12. gününde benzer şekilde sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen tüm ratlardan hızla ve travmatize etmeksizin karaciğerleri alınıp %10'luk formalin solusyonuna kondu. Aynı zamanda injektör ile kan örneği alındı. Serum PON 1 ve MDA ölçümü yapılmak üzere kodlanarak -20 C°'de saklandı.

Çalışmadan habersiz çalışmacılar Biyokimya laboratuvarında Olympus 600 Autoanalizer (Olympus Optical Co. LTD. Shizuoka-ken, Japan) ticari kiti ile serumda PON 1 ve MDA, düzeylerini ölçtüler. PON 1 için Ruiz ve ark (19) ile Juretic ve ark (20) tarafından belirlenmiş metota uygun yöntem kullanıldı. MDA ölçümü için ise Loeper ve ark (21) tarafından belirlenmiş metota uygun (Schimadzu UV-1201 spectrophotometer) olarak 532 nm'de spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Kan örneği ile eş zamanlı alınan

karaciğerlerin histopatolojik incelemesi grupları bilmeyen veteriner patoloğlar tarafından yapıldı. %10 formalin solüsyonu içinde saklanan organların önce makroskopik, sonra parafin bloktan yapılan 5 µ'luk kesitlerinin hematoksin eozin boyası ile boyanmasını takiben mikroskopik incelemesi yapıldı. Işık mikroskopunda 10x20x40 büyütme ile histopatolojik değerlendirme yapıldı. Karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesinde nekroz/nekrobiyoz, dejenerasyon, fokal nekroz, hücre infiltrasyonu, Kupffer hücre aktivasyonu ve sinüzoidal konjesyon varlığı göz önüne alındı. Saptanan bu lezyonların derecesi 0 (lezyon yok) 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) olarak skorlandı. Laboratuvar sonuçları ve histopatolojik sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Bulguların özeti ortalama±SD olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmede multivariate ANOVA (M-ANOVA) Wilk's Lambda testi kullanıldı. Anlamlı bulunan gruplarda parametrelerin değişiminin değerlendirilmesinde Post-hoc testlerden Tukey testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada elde edilen sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. PON 1 ve histopatolojik hasar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı (p=0.000) idi. Uygulama gruplarındaki histopatolojik hasar varlığı dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada Grup II-Grup IV için (p=0.032), Grup II-Grup V için (p=0.006), Grup II-Grup VII için (p=0.012), Grup III-Grup VI için (p=0.023) ve Grup III-Grup VII için (p=0.044) bulundu. Kontrol grubunun dışında yer alan tüm deneklerde tekrarlanan halotan uygulamalarıyla artan bir histopatolojik hasarlanma görülmüştür (Tablo 1, Tablo 2). Deneklerden uygulama öncesi gruplarda (Grup III ve Grup V) yer alanların PON 1 düzeyleri, uygulama sonrası grupların (Grup IV ve Grup VI) değerleriyle kıyaslandığında artış bulunmaktadır.

Tablo1. Grupların biyokimyasal (Ort.±SD) ve histopatolojik hasar verileri

GRUP	PON1 (U/L)	MDA (nmol/ml)	Histopatolojik hasar (denek sayısı)
I	169.63±49.07	0.583±0.059	0
II	89.04±26.14	0.602±0.081	2
III	139.52±76.83	0.437±0.053	3
IV	110.71±9.70	0.499±0.157	5
V	200.41±92.95	0.602±0.147	7
VI	162.81±31.11	0.555±0.146	9
VII	192.12±70.12	1.218±0.755	10

Tablo 2. Deneklerdeki histopatolojik bulguların dağılımı

Gruplar ve Denek no	Histopatolojik Bulgular					
	Dejenerasyon	Nekroz/ nekrobiyoz	Fokal nekroz	Hücre infiltrasyonu	Kupffer hücre aktivasyonu	Sinüzoidal konjesyon
Grup II-1	+	+	-	-	+	+
Grup II-2	-	-	-	-	-	-
Grup II-3	-	-	-	-	-	-
Grup II-4	-	-	-	-	-	-
Grup II-5	-	-	-	-	-	-
Grup II-6	-	-	-	-	-	-
Grup II-7	+	+	+	+	++	++
Grup II-8	-	-	-	-	-	-
Grup II-9	-	-	-	-	-	-

Tablo 2. Deneklerdeki histopatolojik bulguların dağılımı (Devam)

Gruplar ve Denek no	<i>Histopatolojik Bulgular</i>					
	Dejenerasyon	Nekroz/ nekrobiyoz	Fokal nekroz	Hücre infiltrasyonu	Kupffer hücre aktivasyonu	Sinüzoidal konjesyon
Grup II-10	-	-	-	-	-	-
Grup III-1	-	-	-	-	-	-
Grup III-2	-	-	-	-	-	-
Grup III-3	++	+	+	++	++	++
Grup III-4	-	-	-	-	-	-
Grup III-5	-	-	-	-	-	-
Grup III-6	++	+	++	++	+	+
Grup III-7	++	+	+	+	+	+
Grup III-8	-	-	-	-	-	-
Grup III-9	-	-	-	-	-	-
Grup III-10	-	-	-	-	-	-
Grup IV-1	-	-	-	-	-	-
Grup IV-2	+	+	++	++	+	+
Grup IV-3	++	+	++	++	++	++
Grup IV-4	++	+	+++	++	++	++
Grup IV-5	-	-	-	-	-	-
Grup IV-6	-	-	-	-	-	-
Grup IV-7	++	++	++	++	+	++
Grup IV-8	-	-	-	-	-	-
Grup IV-9	-	-	-	-	-	-
Grup IV-10	++	++	++	++	+	++
Grup V-1	++	++	++	++	+	+
Grup V-2	-	-	-	-	-	-
Grup V-3	++	++	++	++	+	+
Grup V-4	++	++	+	+	+	+
Grup V-5	++	++	++	++	+	+
Grup V-6	-	-	-	-	-	-
Grup V-7	++	++	++	++	+	+
Grup V-8	-	-	-	-	-	-
Grup V-9	++	++	++	++	+	+
Grup V-10	++	++	++	+	+	+
Grup VI-1	++	++	++	++	++	++
Grup VI-2	++	++	+	+	++	+
Grup VI-3	++	++	+	++	+	+++
Grup VI-4	++	++	++	++	++	++
Grup VI-5	++	+++	++	++	++	++
Grup VI-6	-	-	-	-	-	-
Grup VI-7	++	++	+	++	+	++
Grup VI-8	++	++	++	++	++	+++
Grup VI-9	++	+++	+	++	++	++
Grup VI-10	++	++	+	++	++	++
Grup VII-1	++	++	++	++	+	+
Grup VII-2	++	++	++	++	++	+
Grup VII-3	++	++	++	+	++	++
Grup VII-4	++	++	++	++	++	++
Grup VII-5	++	++	+	+++	+	+
Grup VII-6	++	++	+	+	+	++
Grup VII-7	++	++	++	++	++	++
Grup VII-8	++	++	+	+++	+	+
Grup VII-9	++	++	+	++	+	++
Grup VII-10	++	++	++	++	+	++

(-): Lezyon yok, (+): Hafif hasar, (++) : Orta hasar, (+++) : Şiddetli hasar

-Hücre infiltrasyonlarına genel olarak portal bölgede raslanmıştır. Bu infiltrasyonların özelliği genel olarak mononükleer lökositler (MNL) şeklinde idi.

-Dejenerasyon, nekroz/nekrobiyoz daha çok 3 (satrilobüler) bölgede, fokal nekrozlar ise genellikle 1 (periportal) bölgede lokalizasyon göstermiştir.

PON 1 ve MDA arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı (p=0.000) idi. MDA için gruplar arası istatistik değerlendirmede Grup I ve Grup VII (p=0.038), Grup II-Grup VII (p=0.048), Grup III-Grup VII (p=0.006), Grup IV-Grup

VII (p=0.014), Grup V-Grup VII (p=0.048) ve Grup VI-Grup VII (p=0.027) şeklinde olup anlamlı (p<0.05) idi. PON 1 ve MDA düzeylerinin seyri çalışılan tüm deneklerde tamamen ters gidişat göstermiştir.

Histopatolojik hasar ve MDA arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki parametrenin artış ve azalışları paralel bir seyir izlemekte olup, istatistiksel olarak da anlamlı ($p=0.000$) bulundu.

TARTIŞMA

İnhalasyon anesteziği uygulamaya girdikleri günden beri karaciğer ve böbrek gibi parenkimli organlarda toksisiteye neden olmuşlardır. Bu nedenle bir kısmı kullanımdan kalkmıştır (2,4,5,7). Karaciğer halotanın metabolize edildiği organ olması nedeniyle bu anesteziğin toksisitesinden en fazla etkilenen organ niteliğindedir. Volatil anesteziğin karaciğere olumsuz etkilerini hem fonksiyonel hem de hücresel yapıyı bozarak gösterirler (4,22). Halotan sağladığı fiyat avantajı sayesinde son 40 yılda en çok kullanılan volatil anesteziğin özelliğine sahip olurken, hepatotoksik etkisinden dolayı kullanımı gittikçe sınırlanmıştır (23,24,25).

Organofosfatların detoksifikasyonunda primer görev alan PON 1 sentezinin ve salınmasının karaciğerden olması karaciğerin disfonksiyonuyla değişebilmektedir (10,11,12,15, 26). Yüksek dansiteli lipoproteinlerle de sıkı bağı bulunan PON 1'in bu özelliği çok sayıda çalışmada ortaya konulmuştur (10,16,17,18,27). Bilinen özellikleri içinde en önemlisi karaciğerde yoğun olarak bulunduğu (12,15). Rolünün doğal antioksidan olarak gözükmeye oksidasyon olayındaki durumuyla değerlendirilmeye çalışılmıştır. Öyle ki, PON1 yüksek dansiteli lipoproteinlerin yapısında bulunarak düşük dansiteli lipoproteinlere bağlı olan lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu ve dolayısıyla sitotoksisiteyi önleyebilmektedir. Halotanın oksidatif metabolizmasıyla ortaya çıkan ürünlerin antioksidanlarla azaltılabildiği bilinmektedir (12). Ferre ve ark (28) hepatik antioksidan PON1'in aktivitesi, lipid peroksidasyonu ve karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ratlarda CCl₄ ile siroz modeli oluşturulmuştur. Bu çalışmada kontrol grubuna göre çalışma grubunda PON1 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Lipid peroksidasyonu ve PON 1 aktivitesi arasındaki ilişki, bu

KAYNAKLAR

1. Akita S, Morio M, Kawahara M, et al. Halothane induced liver injury as a consequence of enhanced microsomal lipid peroxidation in guinea pigs. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1988;61:227-243.
2. Elliot RH, Strunin L. Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. Br J Anaesth 1993;70:339-348.
3. Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anaesthetics. Anesth Analg 1995;81:51-56.
4. Ray DC, Drummond GB. Halothane hepatitis. Br J Anaesth 1991;67:84-89.
5. Ghantus HN, Fernando J, Gandolfi AJ, Brendel K. Toxicity of halotan in guinea pig liver slices. Toxicology 1990;62:59-69.
6. Sui B, Zhang GM, Yu WF, et al. Experimental research on phospholipids variation of halotane on liver mitochondria. World J Gastroenterol 1999;5:28-30.
7. Ray DC, Drummond GB. Halothane hepatitis. Br J Anaesth 1991;67:84-99.
8. Akita S, Kawahara M, Takeshita T, Morio M, Fujii K. Halothane-induced hepatic microsomal lipid peroxidation in guinea pigs and rats. J Appl Toxicol 1989;9:9-14.

enzimin karaciğer mikrozomlarında antioksidan sistemde önemli rol oynadığını göstermiştir. Ferre ve ark'nın yapmış olduğu başka bir çalışmada (29) serum PON1 aktivitesinin karaciğer hasarının belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada kronik karaciğer hastalığında PON 1 aktivitesi düşük bulunurken, hasar düzeyi artmış bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda PON 1 enzimi 2 saatlik halotan uygulamalarından sonra (birinci, ikinci ve üçüncü halotan uygulamaları) anlamlı şekilde düşmüştür. Ancak, her uygulama sonrasında iki günlük dinlenme sonucu standart koşullarda saklanan ratlarda PON 1 düzeyi tekrar artma eğilimine girmiştir. Son uygulama olan üçüncü uygulamadan bir hafta sonra yapılan değerlendirmede PON 1 düzeyinin arttığı görülmüştür. Tüm uygulamaların sonrasında alınan karaciğer örneklerinden elde edilen histopatolojik değişimlerin her uygulama sonrasında arttığı tespit edilmiştir. Dinlenme dönemlerinde histopatolojik değişimlerin biraz düştüğünü göstermiştir. Histopatolojik hasar ve PON 1 düzeyi arasında akut dönem ve geç dönemlerinde görülen bu ilişki dikkat çekici olarak bulunmuştur. Histopatolojik hasar ve MDA düzeyleri arasındaki ilişki paralel bir gidişat gösterirken, dönemsel olarak PON1 düzeyi ile ters bir gidişat göstermiştir. PON1 düzeylerinin düştüğü dönemlerde hasarlanmanın yanısıra MDA düzeylerinin de artmış olduğu anlaşılmıştır.

Literatürde halotan hepatotoksitesisi ve serum PON 1 ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışmanın olmadığı görülmüştür. Bu nedenle halotan ile oluşan akut karaciğer hasarının belirlenmesinde ucuz, basit, kolay, hızlı ve önemli bir gösterge olması nedeniyle serum PON1 aktivitesi kullanılabilir bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Bu konuda başka çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Teşekkür: Bu çalışma Münferit Çalışma Projesi olarak FÜBAP Proje No: 844 ile desteklenmiş olup, bu destekleri nedeniyle teşekkür ederiz..

9. Tiainen P, Rosenberg PH. Hepatocellular integrity during and after isoflurane and halothane anaesthesia in surgical patients. Br J Anaesth 1997;78:744-747.
10. Aviram M. Does Paraooxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease ? Molecular Medicine Today 1999;5: 381-386.
11. Hong SH, Song J, Min WK, Kim JQ. Genetic variations of the paraooxonase gene in patients with coronary artery disease. Clin Biochemistry 2001;34:475-481.
12. Rodrigo L, Hernandez AF, Lopez-Caballero JJ, Gil F, Pla A. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraooxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue implications for its physiological role. Chem-Biol Interac 2001;137:123-137.
13. Rodrigo L, Gill F, Hernandez AF, Pla A. Identification of two rat liver proteins with paraooxonase activity: biochemical evidence for the identity of paraooxonase and arylesterase. Chem-Biol Interac 1999;119-120:263-275.
14. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraooxonase and atherosclerosis (Brief Reviews) Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:473-480.

15. Costa LG, Li WF, Richter RJ, et al. The role of paraoxonase (PON1) in the detoxication of organophosphates and its human polymorphism. *Chem-Biol Interac* 1999;119-120:429-438.
16. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1812-1818.
17. Sutherland WWF, Walker RJ, De Jong SA, et al. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1340-1347.
18. Jarvik GP, Tsai NT, McKinsty LA, et al. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1329-1333.
19. Ruiz J, Blanche H, James RW, et al. Gln-Arg 192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Lancet* 1995;346:869-872.
20. Juretic D, Tadjanovic M, Rekić B, et al. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J* 2001;42:146-150.
21. Loeper J, Goy J, Rozensztajn L, Bedu O, Moisson P. Lipid peroxydation and protective enzymes during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1991;196:119-126.
22. Harris B, Moody E. Inhalational anaesthetics. In: Weinberg GL, ed. *Basic Science Review of Anaesthesiology*. Chicago, McGraw-Hill, 1997:8-15.
23. Smith G. Inhalational Anaesthetic agents. In: Aitkenhead AR, Smith G, ed. *Text Book of Anaesthesia*. Avon, Churchill Livingstone, 1994:153-173.
24. Baden JM, Rice SA. Metabolism and toxicity. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Newyork, Churchill Livingstone, 1994:157-179.
25. Elliot RH, Strunin L. Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1993;70:339-349.
26. Sogorb MA, Vilanova E. Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol Lett* 2002;128:215-228.
27. Kleemola P, Freese R, Jauhainen M, et al. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 2002;160:425-432.
28. Ferre N, Camps J, Cabre M, Paul A, Joven J. Hepatic paraoxonase activity alterations and free radical production in rats with experimental cirrhosis. *Metabolism* 2001;50:997-1000.
29. Ferre N, Camps J, Prats E, et al. Serum paraoxonase activity: A new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin Chemistry* 2002;48:261-268.

Kabul Tarihi: 20.12.2004