The Relationship Between Oxidative Stress, Paraoxanase and Injury Severity in Blunt Trauma Patients

Künt Travma Hastalarında Oksidatif Stres ve Paraoksanaz Düzeyleri ile Travma Şiddetinin Karşılaştırılması

İlhan Korkmaz[1], Hüseyin Aydın[2], Şevki Hakan Eren[3], Fatma Mutlu Kukul Güven[4], Birdal Yıldırım[5], İnan Beydilli[6], Mehmet Eren[7],
[1]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.D., [2]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuarı,
[3]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.D., [4]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.D., Sivas,
[5]Muğla Devlet Hastanesi Acil Servis, Muğla, [6]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servis, Antalya,
[7]Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Travma hastalarının prognozunun takibinde şok indeksi ve glaskow koma skalası (GKS) kullanılan parametrelerdir. Travma durumunda artan reaktif oksijen türlerine ve oksidatif strese bağlı olarak hücrelerde lipid peroksidasyonunda artma ve hücre duvar yapısındaki bozulmalara bağlı olarak hücre ve doku hasarı görülür. Bu çalışmada hastaların başvuru anındaki oksidatif stres düzeyleri ile antioksidan olan paraoksanazın prognozla ilişkisini araştırdık. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Temmuz-Eylül 2011 tarihlerinde başvuran 71 travma hastası dahil edildi. Hastalar GKS'una göre hafif(61), orta(6) ve ağır olarak(3) sınıflandırıldı. Paraoksanaz, oksidatif stres indeksi (OSİ), total antioksidan kapasite (TAS) ve toplam oksidatif stres (TOS) ile şok indeksi ve GKS ile karşılaştırıldı. Bulgular: Çalışma sonunda paraoksanaz, TAS, TOS, OSİ, ile GKS yönünden gruplar arası farklılık görülmedi (p>0.05). Şok indeksi ile paraoksanaz, TAS, TOS, OSİ arasında korelasyon analiz yapıldığında bir korelasyon gözlenmedi. Sonuç: Yaptığımız çalışma sonunda başvuru anındaki oksidatif stres parametreleri ile antioksidan olan paraoksanazın hastaların travma şiddeti ile korelasyonunun olmadığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler

Oksidatif Stres; Şok İndeksi; Paraoksanaz; Glaskow Koma Skalası; Çoklu Travma

Abstract

Aim: Shock index and Glascow coma scale(GCS) are the parameters used for the follow-up of trauma patient's prognosis. In case of trauma increased reactive oxygen species and oxidative stres induced increase in lipid peroxidation causes deterioration of the cell wall structure, and an increase of cell and tissue damage can be seen. We aimed to investigate the relationship between oxidative stress and paraoxonase, as an antioxidant, and prognosis of the trauma patients. Material and Method: Seventyone trauma patients who were admitted between July - September 2011 were included. Patients were classified according to GCS; Mild (61), moderate (6), and severe (3). Paraoxonase, oxidative stress index (OSI), total antioxidant capacity (TAC) and total oxidative stress (TOS) were compared with the shock index and the GCS. Results: We didn't found any difference between GCS groups and paraoxonase, TAS, TOS, OSI (p> 0.05). Also there wasn't any correlation between shock index and paraoxonase, TAC, TOS, OSI. Discussion: We make inferences that the admission levels of paraoxonase, TAC, TOS, OSI can't be used for determination of the trauma patients prognosis.

Keywords

Oxidative Stress; Shock Index; Paroxanase; Glascow Coma Scale; Multiple Trauma

DOI: 10.4328/JCAM.970 Received: 18.04.2012 Accepted: 04.05.2012 Printed: 01.05.2013 J Clin Anal Med 2013;4(3): 193-196
Corresponding Author: İlhan Korkmaz, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis, Sivas, Türkiye.
GSM: +905055375462 E-Mail: ilhankorkmaz100@hotmail.com

Giriş

Reaktif oksijen türleri vücutta fizyolojik düzeyde salınmaktadır. Bunların oksidan etkisi antioksidanlar tarafından bloke edilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu oksidatif stres ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidatif stres lehine bozulması durumunda lipid peroksidasyonu sonrası hücrelerde DNA yapısında bozulmalar ve hücre ölümleri görülebilir. Oksidatif stres travma dışında sepsis, şok, multiorgan disfonksiyonunda, akut respiratuar distres sendromunda, dissemine intravaskuler koagulasyonda ve sadece akut faz reaktanı olarak bile artış gösterebilir [1-3].

Paraoksanaz (PON1) 43-45kDa büyüklüğünde bir glikoprotein olup ilk kez 1953 yılında Aldridge ve ark.[4] tarafından tanımlanmıştır.Organofosfatları hidrolize eden Paraoksanaz ve Diisopropilfosfatazı A-esterazlar, organofosfatlar tarafından inhibe edilen karboksilesteraz ve asetilkolinesterazı ise B-esterazlar olarak sınıflamışlardır.

Paraoksanaz aktif hale gelebilmek için Ca^{+} bağımlı olup vücutta özellikle karaciğer, böbrek, incebarsak ve serum olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır. Enzim aktivitesinin ölçümünde paraoksanın kullanılması nedeniyle paraoksanaz adı verilmiştir [5]. Paraoksanaz yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanır. Bu şekilde serbest radikaller ve metaller tarafından lipid peroksi¬dasyonun ve sonrasında hücre duvar yapısında ortaya çıkan bo¬zulmaların ve hücre ölümlerinin önüne geçer [6]. Sonuçta serum paraoksanaz seviyesindeki düşme artmış bir oksidatif hasarın göstergesidir [7].

Bu çalışmada oksidatif stresin arttığı travma hastalarında paraoksanaz, oksidatif stres indeksi(OSİ), total antioksidan kapasite(TAS) ve toplam oksidatif stres (TOS) ile şok indeksi ve glaskow koma skalası(GKS) arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kesitsel olup, Temmuz-Eylül 2011 tarihleri arasında acil servise künt travma nedeniyle başvuran 71 hasta incelenerek yapıldı. Başvuran hastalar GKS'sına göre hafif (13-15), orta(8-12) ve ağır (<8) olarak sınıflandırıldı. Hastalardan başvuru anında alınan 3ml venöz kan ile TAS, TOS, OSİ ve paraoksanaz düzeyleri ölçülerek, GKS ve Şok indeksi ile korelasyonuna bakıldı.

Enzimatik Değerlendirme:

Paraoksanaz:

Başvuru anında alınan kan örneği spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum paraoksanaz aktivitesi Eckerson, Furlang, Juretic, ve Mackness metoduna uygun olarak değerlendirildi. Ölçüm 25°C oda ısısında ve p-nitrofenolün 1 dakika içindeki absorbansı ölçülerek yapıldı [8].

Total antioksidan durum:

TAS düzeyleri Erel ve ark yöntemine uygun olarak 2,2'-Azinobis(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonik asit) kullanılarak otomatik ölçüm yöntemiyle yapılmıştır [9].

Total oksidatif stres:

TOS düzeyleri; kullanılan kitlerle örneklemlerin içerisinde bulunan oksidanların Fe+2'yi Fe+3'e yükseltgenmesi sonrasında ortaya çıkan renk değişikliğinin, oksidan maddelerin miktarının spektrofotometrik yöntemlerle ölçümü ile yapılmıştır [10].

Oksidatif stres indeksi:

Oksidatif stres indeksi TOS(μmol H2O2 equivalent/L)/TAS(μmol Trolox equivalent/L) formülü ile hesaplanmıştır [11].

İstatistiksel Analiz:

Çalışma verileri SPSS16'ya yüklenerek istatistiksel değerlendirme yapıldı. Hastaların GKS yönünden 3 gruba ayrılan hastaların verileri (Paraoksanaz, oksidatif stres indeksi ve toplam oksidatif stres) Kolmogorov-Smirnov Testine göre dağılımları incelendiğinde normal dağılım olarak bulundu ve grup ortalamalarının karşılaştırılması için Anova testi kullanıldı. TAS için normal dağılıma uymadığından Kruskal-Wallis testi uygulandı. Korelasyon analizi için Pearson ve Sperman korelasyon testleri kullanıldı. $p< 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular

Başvuran 71 hastanın 22'si(%31) bayan 49'u(%69) erkek, yaş ortalaması 39.2±20.6 yıl idi. Hastalar travma sonrası pozitif bulgularına göre sınıflandırıldığında yaralanmaların sistemik dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Şok indeksi Nabız/Sistolik kan basıncı ile hesaplanarak, paraoksanaz, TOS, TAS, OSİ ile korelasyonuna bakıldı. Değerlendirme sonucundan şok indeksi ile parametreler arasında bir korelasyon gözlenmedi.

Ayrıca OSİ-TOS (r=0.961 p=0.001) ve yaş-TOS (r=0.275 p=0.35) arasında anlamlı korelasyon tespit edildi.

Tablo1. Pozitif yaralanma bulgularına göre travmaların dağılımı

Batın yaralanma	7
Kafa yaralanması	11
Toraks yaralanması	23
Ekstremite	24
Vertebra yaralanması	6
Toplam	71

Tablo2. Hastaların GKS yönünden karşılaştırılması

Glaskow Koma Skalası (n)	Paraoksanaz	Toplam antioksidan durum	Total oksidatif stres	Oksidatif stres indeksi
Hafif(61)	75.03±44.8	2.46±8.7	9.79±7.2	7.75±4.9
Orta (6)	82.43±11.8	1.33±0.3	13.63±10.6	10.3±7.9
Ağır (3)	57.43±41.1	1.21±1	7.49±2.0	6.3±2.2
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tartışma

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerindeki artışa bağlı olarak meydana gelen doku zedelenmesinin göstergesidir. Paraoksanaz artmış olan oksidatif süreç esnasında salınan, lipid metabolizması yoluyla reaktif oksijen türlerinin hücre hasarı etkisini engelleyerek hücre ve doku hasarını önler. Travma hastalarında fiziksel travma sonrasında serbest oksijen radikallerinin salınımı uyarılır. Bu reaksiyon zincirleme olarak devam edip başlangıç gününden itibaren oksidatif stresin artmasına neden olarak farklı şekillerde hücre ölümüne neden olur [12].

Reaktif oksijen türlerinden özellikle nitrik oksidin bir ürünü olan

peroksinitrat kuvvetli bir sitotoksik ajandır. Crimi ve ark.[13] yaptıkları derlemede oksidatif stresin sepsisli hastalarda, dolaşım yetmezliğine bağlı şokta, akut respiratuar akciğer hastalığında, sepsis ve yoğun bakım hastalarında arttığını gösteren çalışmalar tespit etmişlerdir.

Sepsisli hastalarda oksidan ajanlarda artma ve antioksidanlarda ise azalma tespit edilmiştir [14]. Yine sepsisli hastalarda oksidatif ajanların miktarında artma ile beraber bu hastalardaki çoklu organ yetmezliği oranının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir [15]. Cowley ve ark.[16] da sepsisin başlangıç aşamasında antioksidan seviyenin düşük olduğunu ve bu seviyenin normale dönmediği hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Oldham ve ark. [17] travma ile başvuran hastaları travma şiddet skoruna (ISS) göre hafif ve ağır olarak sınıflandırarak 1,2,3,4,6 ve 8. günlerde antioksidan düzeylerine bakmışlar. Hastaların %9.9-34.3%'ünde antioksidanların azaldığını ve bu azalmanın 7 günlük süreç boyunca devamlılık gösterdiğini bulmuşlar. Yine bu çalışmada hafif grupta yer alanlarda, kolesterole göre düzenlenen antioksidan düzeylerinde ilk 2 günde anlamlı bir değişiklik görülmezken, ağır ISS skoru olanlarda ise γ-tokoferol ve likopen düzeylerinde anlamlı olarak azalma olduğu görülmüştür. Rael ve ark.[18] ISS 30.7 ± 2.4 olan travmalı hastalarda oksidasyon-redüksiyon potansiyellerini (ORP) ilk günden taburcu edilene kadar günlük olarak ölçmüş, en fazla artışı 1. günde tespit etmişler ve ORP 6. günde maksimum seviyesine ulaşmıştır. Ratlarda oksidatif stres ile travmatik beyin hasarı arasındaki korelasyonu inceleyen bir deneysel çalışmada ratlar 4 gruba ayrılmış ve ciddi düzeyde travmatik beyin hasarı-hipotansiyon ve hipoksiye maruz kalanlarda antioksidan durum en düşük, oksidatif stres ise en yüksek düzeyde bulunmuştur [19]. Lilios ve ark.[20] multi travma nedeniyle başvuran çocuk hastalarda antioksidan özellikte olan glutatyon peroksidaz incelemişler, çalışmada ilk 3 günde antioksidan seviyelerinin anlamlı olarak azaldığını, 7. günden itibaren yükselmeye başladığını göstermişlerdir.

Yaptığımız çalışmada GKS yönünden ile TAS, TOS ve OSİ açısından gruplar arası farklılık bulunmadı. Yine Şok indeksi ile TAS, TOS ve OSİ yönünden incelendiğinde bir korelasyon görülmedi. Çalışmanın kesitsel olması nedeniyle gruplar arasında ortaya çıkan denek sayılarındaki ciddi farklılık bu sonuçların elde edilmesinde önemli bir etken olabilir.

Paraoksanazın en iyi bilinen fonksiyonu organofosfatların, aromatik karboksilikasit esterlerin ve insektisitlerin hidrolizindeki önemidir [21]. Eren ve ark. [22] yapmış olduğu çalışmada mantar zehirlenmesi ile başvuran hastalarda başvuru ve taburculuk anında kan paraoksanaz düzeylerine bakılmış ve başvuru anındaki değerler anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Karaküçük ve ark. [23] Behçet hastalarının akut atak döneminde malondialdehit ve paraoksanaz düzeylerini ölçüp sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlar, çalışma sonunda akut atak döneminde endotel hasarının, polimorfonükler lökositlerin sayısındaki ve serbest oksijen radikallerindeki artmaya bağlı olarak oksidatif stres artarken, lipid peroksidasyonun göstergesi olan malondialdehit seviyesinde artma antioksidan olan paraoksanaz seviyesinde ise anlamlı bir azalma görmüşlerdir.

Novak ve ark. yaptığı bir başka çalışmada yoğun bakımda tedavi gören sepsisli hastalarda PON1 aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğu ve C-reaktif protein ile negative korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Salınımında artma olan serbest oksijen radikallerinin PON1 ile bağlanarak dolaşımdaki PON1 aktivitesinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca PON1 düzeyinin sepsisli hastaların takip ve tedavisinde yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [24].

Travma hastalarında paraoksanaz düzeyi ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Rael ve ark. multi travmalı 39 hastada plazma oksidasyon-redüksiyon potansiyeli, PON-1 ve ARE aktivitelerinin seri ölçümlerini yapmışlar, ve sağlıklı 10 kişinin plazma değerleriyle karşılaştırmışlar. Hastalarda travma sonrası oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin en yüksek düzeye ulaştığı 5. günde, PON-1 ve ARE aktivitelerinde başvuru anındaki ölçüm değerlerine göre anlamlı düzeyde düşme olduğu görülmüştür. Çalışma sonunda travma ile başvuran hastalarda Oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin ve bunun göstergesi olan paraoksanaz düzeyinin takibi ile, hastalardaki travma şiddetinin belirlenebileceği ve tedavi etkinliğinin takibinde bu parametrelerden yararlanılabileceği sonucuna varılmıştır [18]. Yıldırım ve ark.[25] yapmış olduğu çalışmada travma ve kontrol hastalarında bazal ve sonrasında NaCl ile uyarılmış olarak kan paraoksanaz düzeyleri ölçülmüş, travma hastalarında kontrol grubuna göre bazal ve stimulasyon sonrası değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda şok indeksi ve GKS ile paraoksanaz arasında bir korelasyon bulunmadı. Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle, başvuran hastaların büyük bir kısmının GKS'una göre hafif grup içerisinde olduğu görülmektedir. Ayrıca ilk başvuru değerleri ile travma şiddetinin analizinin yapılmış olması çalışmayı kısıtlayan diğer bir faktör olup sonuçların literatür ile uyumlu olmamasının nedeni olarak ifade edilebilir.

Kaynaklar

1. Winterbourn CC, Buss IH, Chan TP, Plank LD, Clark MA, Windsor JA. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. Crit. Care Med. 2000;28:143–9.
2. Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2004;7:161–8.
3. Oldham KM, Wise SR, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Burns J, Bowen PE. A longitudinal evaluation of oxidative stress in trauma patients. J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(3):189-97.
4. Aldridge WN. Serum esterases. I. two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate propionate and butyrate and a method for their determination. Biochem. J. 1953;53(1):110–7.
5. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharmacol. 1998;31(3):329-36.
6. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Vignini A, Curatola G. Copper-induced oxidative damage on astrocytes: protective effect exerted by human high density lipoproteins. Biochim Biophys Acta. 2003;1635(1):48-54.
7. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89:2957–62.
8. Juretic D, Tadijanovic M, Rekic B. Serum Paraoxonase Activities in Hemodialyzed Uremic Patients: Cohort Study. Croat. Med. J. 2001;42:146-50.
9. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radicalcation. Clin Biochem 2004;37:277-85.
10. Erel O. A new automated colorimetric method for measuringtotal oxidant status. Clin Biochem 2005;38:1103-11.
11. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Aug 31;33(6):1070-4.
12. Rana SV, Kashinath D, Singh G, Pal R, Singh R. Study on oxidative stress in patients with abdominal trauma. Mol Cell Biochem. 2006 Oct;291(1-2):161-6.
13. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care. Free Radic Biol Med. 2006 Feb 1;40(3):398-406.
14. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. Crit Care Med. 1995 Apr;23(4):646-51.
15. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J, Suter PM.

Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. Crit Care Med. 1996 Mar;24(3):392-7.
16. Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF, Webster NR, Jones JG, Menon DK. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors. Crit Care Med. 1996 Jul;24(7):1179-83.
17. Oldham KM, Wise SR, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Burns J, Bowen PE. A longitudinal evaluation of oxidative stress in trauma patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002 May-Jun;26(3):189-97.
18. Rael LT, Bar-Or R, Aumann RM, Slone DS, Mains CW, Bar-Or D. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Sep 21;361(2):561-5.
19. Tavazzi B, Signoretti S, Lazzarino G, Amorini AM, Delfini R, Cimatti M, Marmarou A, Vagnozzi R. Cerebral oxidative stress and depression of energy metabolism correlate with severity of diffuse brain injury in rats. Neurosurgery. 2005 Mar;56(3):582-9
20. Lilios G, Pasare R, Malcea L, Radulescu N. The evaluatıon of oxidative stress in traumatic shock. Cercetări Experimentale & Medico-Chirurgicale. 2006;2(1):127-30.
21. Mackness B, Mackness MI, Arrol S. Paraoxonase:biochemistry,genetics and relationship to plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol. 1996;7:69-76.
22. Eren SH, Korkmaz I, Kukul Guven FM, Aydin H, Karadayi S. Paraoxonase levels in acute mushroom poisoning cases treated in emergency department. J. Med. Plant. Res. 2011; 5(1):141-3.
23. Karakucuk S, Baskol G, Oner AO, Baskol M, Mirza E, Ustdal M. Serum paraoxonase activity is decreased in the active stage of Behcet's disease. Br J Ophthalmol 2004;88:1256–8.
24. Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, Novak F Sr, Hynkova M, Zak A, Novakova O. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. Clin Exp Med. 2010;10(1):21-5.
25. Yıldırım A, Aslan Ş, Ocak T, Yıldırım S, Kara F, Şahin YN. Travmalı Hastalarda Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktiviteleri ve Malondialdehit Düzeyleri. The Eurasian Journal of Medicine. 2007;39(2):85-8