

Organik Solventler ile Çalışan İşçilerde Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri

[Paraoxonase and Arylesterase Activity Levels in Workers Exposed to Organic Solvents]

Mustafa Çelik

Funda Gülcü

Gonca Ozan

M. Ferit Gürsu

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ABD, ELAZIĞ
Tlf: 0-424-2333555 / 2253
Fax: 0-424-2388660
E-mail: fegursu@yahoo.com

Kayıt tarihi 08.12.2004; kabul tarihi 25.05.2005
[Received 08.12.2004; accepted 25.05.2005]

ÖZET

Son yıllarda petrokimya ve ilişkili endüstrilerdeki gelişmeler sonucu, yaygın kullanım alanı bulan organik uçucu maddelere karşı önlemsiz çalışma şartları sonucu meydana gelen zehirlenmeler tüm dünyada genç erişkinlerde artan bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle boyacılar boya maddelerinin çeşitli karışımlarını ihtiva eden aerosollere, solvent buharlarına, dayanıklı yapışkan maddelere, tiner ve toluene sürekli olarak maruz kalmaktadırlar. Bu çalışmada meslekleri gereği organik solventlere maruz kalan işçilerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri ile serum total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin düzeyleri araştırıldı. Çalışma grubu, meslekleri gereği organik solventlere maruz kalan 100 kişi (SM grubu) ve herhangi bir patolojik hastalığı bulunmayan 49 kişilik kontrol grubundan oluşturuldu. SM grubu kendi içerisinde obez olan (grup 7) / olmayan (grup 8), sigara içen (grup 3) / içmeyen (grup 4) ve 15 yıldan az çalışan (grup 5) / çok çalışan (grup 6) olmak üzere alt gruplara ayrıldı. SM grubu işçilerde paraoksonaz 1 aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.05$). SM grubu 15 yıldan çok çalışan bireylerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivitelerinde 15 yıldan az çalışanlara göre anlamlı olmayan ($p>0.05$) bir düşme tespit edildi. SM grubu sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre paraoksonaz 1 aktivitesinde anlamlı olmayan ($p>0.05$) azalma tespit edildi. SM grubu obez olmayan bireylerde paraoksonaz 1 aktivitesi obez olanlara göre daha düşük bulundu ama bu düşüklük de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak organik solventler ile çalışılan işyerlerinin ve çalışan işçilerin periyodik olarak takibi yapılmalı ve işçilerin aşırı sigara içimi ile doz ve süre açısından organik solvente maruz kalmalarının en aza indirilmesini sağlayacak sağlık tedbirleri alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Organik solventler, paraoksonaz, arilesteraz.

ABSTRACT

Recently, as a result of development in petrochemistry and related industries organic volatile substances have been used careless and this results in poisoning in workers of these areas in all over the world. Workers, especially those work in varnishing are exposed to aerosoles, thinner, toluene and several substances with different chemical compositions. In this study, serum levels of paraoxonase 1 and arylesterase activities and total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, VLDL, AST, ALT, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin in workers exposed to organic solvents due to their job were investigated. Study groups were consisted of 100 workers exposed to organic solvent due to their job (SM group) and a control group consisted of 49 clinically healthy subjects. SM group was divided into subgroups as; obese (group 7) / non-obese (group 8), smokers (group 3) / non-smokers (group 4) and workers with a working period less than 15 years (group 5) / more than 15 years (group 6). In SM group, paraoxonase 1 activity was significantly lower than control group ($p<0.05$). SM group subjects with a working period more than 15 years showed a statistically insignificant decrease in paraoxonase 1 and arylesterase activities compared to subjects with a working period less than 15 years ($p>0.05$). Smokers in SM group had a non significant ($p>0.05$) lower activity of paraoxonase 1 than non-smokers. Non-obese subjects in SM group also had lower paraoxonase 1 activity than obese subjects and this difference was also not statistically significant ($p>0.05$). It was concluded that workers exposed to organic solvents should be periodically controlled and smoking, dosage of exposure and duration of exposure should be minimized.

Key Words: Organic solvent, paraoxonase 1, arylesterase.

GİRİŞ

Endüstriyel olarak yoğun bir şekilde kullanılan tiner, toluen, benzen, ksilen ve benzeri çözücüler solunum yoluyla alındığında toksik reaktif oksijen bileşiklerinin aşırı üretilmesine neden olmaktadır. Bir organik solvent olan ve tinerin yapısında bulunan toluenin, lipofilik özelliğinden dolayı hücre duvarının lipid yapısını ve miyelin kılıfını etkilediği düşünülmektedir. Aşırı toluen soluma sonucu oluşan oksidatif stres; hücre membranlarında lipid peroksidasyonu yapmakta ve bu durum yüzden fazla hastalığın oluşum ve ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca toluenin serbest radikal oluşumunu artırdığı ve toluene maruz kalınma süresi ile lipid peroksidasyon ürünleri arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı da rapor edilmiştir (1-3).

Meslekleri gereği çeşitli alanlarda çalışan kişilerde; bu zararlı organik maddelere maruz kalma sonucu mortalite ve morbidite kaçınılmaz olarak artmaktadır. Uçucu maddelerin kalp-damar sistemi üzerinde ölümcül ritm bozuklukları yaptığı bilinmektedir. Özellikle toluenin endüstriyel alanda, yüksek dozlarda kullanılmasının kronik ensefalopati ve epileptik nöbetlere sebep olduğu bildirilmiştir (4,5).

Paraoksonaz (PON1, EC.3.1.8.1) kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidroliz edebilen, aril-di-alkilfosfat sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. Enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır. Paraoksonaz polimorfizm gösteren bir enzim olup; enzim aktivitesi yüksek ve düşük aktiviteli iki allelin genetik kontrolü altındadır. Enzim polimorfizmine ait bu değişkenliğin molekülün 192. pozisyonundaki amino asit farklılığından kaynaklandığı bildirilmiştir. (6-9).

PON1 ve ARE aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esterase grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetati hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (10-12).

Uçucu organik maddeler ile intoksikasyon, karaciğer fonksiyonlarını ve bunun ile bağlantılı olarak solunum yolları ve koroner kalp hastalıkları riskini arttırmaktadır (13). Öyle ki tiner üretiminde çalışan işçilerde bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehidin kanda, antioksidan enzimler olan glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazın ise eritrosit hücresi içinde arttığı bulunmuştur. Buradan tiner solumanın lipid peroksidasyonunu artırdığı ve antioksidan enzimlerin sentezlenmesini tetikle-

diği sonucuna varılmaktadır (14). Mattia ve arkadaşları, in vivo ve in vitro çalışmalarında, intraperitoneal olarak uyguladıkları toluen etkisiyle beyin ve karaciğer dokularında ROS oluşumunun hızlandığını ve lipid peroksidasyon ürünlerinin düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir (15). Aynı araştırmacılar toluen ile birlikte metabolizma ürünleri olan benzil alkol ve benzaldehidin de karaciğer mitokondri fraksiyonlarında ileri düzeyde ROS oluşumunu hızlandığını göstermişlerdir. Toluenin bu etkisini, karışık fonksiyonlu oksidaz ve aldehid dehidrogenaz tarafından katabolizmaya uğratılırken, açığa çıkan süperoksit anyonunun artışına bağlamışlardır (15).

Bu çalışmada amaç; meslekleri gereği tiner, ksilen, toluen ve benzen gibi organik solventler ile çalışan işçilerde antioksidan PON1 ve ARE aktivite düzeylerini araştırmaktır. Meslekleri gereği bu maddeleri içeren organik solvent buharına maruz kalan işçilerde PON1 aktivite düzeylerinin tespiti ile koroner arter hastalığı ve karaciğer hasarının tanı ve tedavi prosedürünün düzenlenmesinde laboratuvar yönüyle çalışanlara yardımcı olmak amaçlanmıştır. Bu çalışma; PON1 ve ARE enzim aktivitelerinin organik solvente maruz kalan işçilerdeki düzeylerini araştırmak amacı ile planlanmış ve yapılmış ilk çalışmadır. Ayrıca organik solvent buharına maruz kalan işçilerde PON1 ve ARE aktivite düzeyleri ile diğer lipid analizleri (total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve trigliserit) ve AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin düzeyleri ile sigara içilmesi, obezite varlığı ve organik solventlere maruz kalma süresi arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada; organik solvente maruz kalan grup (SM grubu) Elazığ ili sanayi sitesinde çalışan kaportacı ve boyacı-lardan oluşan 100 işçiden (yaş ortalamaları; 30.03 ± 8.11) ve kontrol grubu ise serum analizlerini etkileyebilecek herhangi bir hastalık nedeniyle ilaç kullanmayan, tamamen sağlıklı 49 kişiden (yaş ortalamaları; 31.40 ± 10.46) oluşturuldu. İstatistiksel analizler kullanılarak; obezite, sigara içimi ve organik solventli ortamda çalışma süresinin bu analiz sonuçları üzerine etkileri araştırıldı. SM grubu; sigara içen ($n=62$) ve sigara içmeyen ($n=38$); obez ($n=45$) ve obez olmayan ($n=55$); mesleklerinde organik solvente 15 yıldan az ($n=40$), ve 15 yıldan çok ($n=60$) maruz kalanlar olmak üzere 6 alt gruba ayrıldı.

Hastalardan en az 12 saat açlık sonrası sabah 8:00 ile 10:00 arasında serum analizleri (AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve trigliserit) ve PON1 ile ARE düzeyleri çalışılmak üzere kan örnekleri alındı. Serum analizleri için alınan kan örnekleri, herhangi bir materyal içermeyen düz biyokimya tüplerine alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 1800 xg'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar iki kısma bölünerek; birinci kısım serumlar bekletilmeden, Randox kitleri kullanılarak Olympus AU 600 (Oly-

mpus Optical Co., Japan) otoanalizörlerinde enzimatik "end-point" yöntemiyle biyokimyasal parametreler çalışıldı. Diğer serumlar haftalık olarak ölçülecek şekilde PON1 ve ARE aktiviteleri çalışılmak üzere -20°C'de derin dondurucuda saklandı.

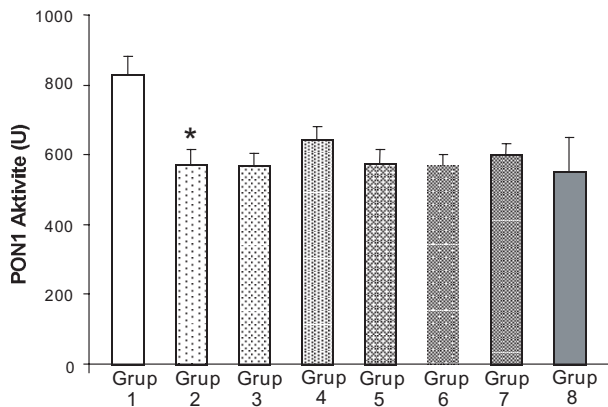
PON1 aktivitesi substrat olarak kullanılan paraoksonun (O,O-diethyl-O-p-nitrophenyl phosphate; Sigma Co, London, UK.) enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün, ARE aktivitesi ise substrat olarak kullanılan fenilasetatin (Sigma) enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan fenolün verdiği renkli ürünün Techcomp 8500 II UV/VIS spektrofotometresinde (Techcomp Ltd., China) ölçümü ile belirlenmiştir (16).

PON1 aktivitesi için bir ünite (U) 1 nmol 4-nitrofenol/L serum/dak., ARE aktivitesi için ise 1 mikromol fenol/ml serum/dak. olarak tanımlanmıştır.

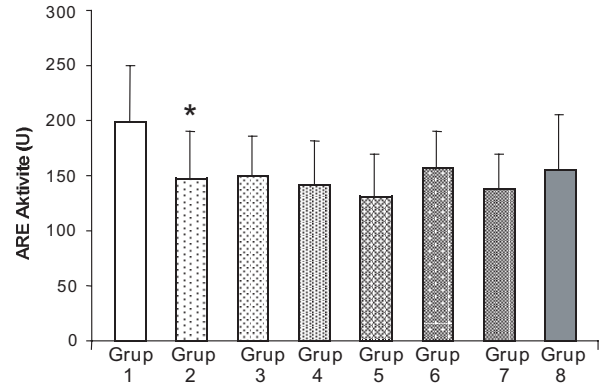
İstatistiksel Analiz: Bütün değerler, ortalama±standart hata ortalaması (mean±SEM) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmelerde Student t testi ve Pearson korelasyon-regresyon analiz yöntemi kullanıldı (SPSS 10.0 for Windows). p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

PON1 ve ARE aktiviteleri SM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (Şekil 1, 2; p<0.05). SM grubu sigara içenlerde PON1 aktivitesi, sigara içmeyenlere göre hafif düşük olmasına rağmen; bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1; p>0.05). SM grubu 15 yıldan az çalışanlarda PON1 aktivitesi, 15 yıldan çok çalışanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik göstermiştir (Tablo 1; p>0.05). SM grubu obez olmayanlarda PON1 aktivite düzeyleri, obezlere göre yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüklük göstermiştir (Tablo 1; p>0.05). SM



Şekil 1. Kontrol ve diğer gruplarda PON1 aktivite düzeyleri. Grup 1: Kontrol grubu; Grup 2: Solventlere maruz kalan grup; Grup 3: Solventlere maruz kalıp sigara içen grup; Grup 4: Solventlere maruz kalıp sigara içmeyen grup; Grup 5: Solventlere 15 yıldan az maruz kalan grup; Grup 6: Solventlere 15 yıldan çok maruz kalan grup; Grup 7: Solventlere maruz kalan obez grup; Grup 8: Solventlere maruz kalan obez olmayan grup. (*Kontrol grubuna göre anlamlı azalma; p<0.05)



Şekil 2. Kontrol ve diğer gruplarda ARE aktivite düzeyleri. Grup 1: Kontrol grubu; Grup 2: Solventlere maruz kalan grup; Grup 3: Solventlere maruz kalıp sigara içen grup; Grup 4: Solventlere maruz kalıp sigara içmeyen grup; Grup 5: Solventlere 15 yıldan az maruz kalan grup; Grup 6: Solventlere 15 yıldan çok maruz kalan grup; Grup 7: Solventlere maruz kalan obez grup; Grup 8: Solventlere maruz kalan obez olmayan grup. (*Kontrol grubuna göre anlamlı azalma; p<0.05)

alt grupları arasında ARE aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 1; p>0.05).

SM grubunda total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken (Tablo 1; p<0.05); diğer biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında ise bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

SM grubu sigara içen bireylerde HDL, AST, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri, sigara içmeyenlere göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 1; p<0.05). SM grubu 15 yıldan az çalışanlarda total kolesterol ve LDL değerleri 15 yıldan çok çalışanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir (Tablo 1; p<0.05). SM grubunda obez bireylerde total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit, AST ve ALT düzeyleri obez olmayan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken (Tablo 1; p<0.05); HDL ve direkt bilirubin düzeyleri ise istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (Tablo 1; p<0.05).

TARTIŞMA

İnhalasyon yolu ile alınan tiner, toluen, benzen, ksilen ve diğer solventler vücut metabolizması üzerinde oldukça zararlıdır (14). Bu organik solventlerin serbest radikal oluşumunu artırdığı ve toluene maruz kalınma süresi ile lipid peroksidasyon ürünleri arasında anlamlı bir ilişkinin mevcudiyeti rapor edilmiştir (2,15). Bu tür zararlı maddelerin genel olarak toksik etkisi reaktif oksijen bileşiklerinin (reactive oxygen species, ROS) aşırı oluşması şeklinde ortaya çıkmakta ve oluşan ROS'lar biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna yol açarak yüzden fazla hastalığın oluşum ve ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır (14,17,18).

PON1 organik uçucuların, halojenlerin ve zararlı insek-

Tablo I: Kontrol ve SM alt gruplarında ölçülen diğer parametreler (*: Grup 1, a: Grup 4, b: Grup 6, c: Grup 8'e göre anlamlı farklı değişim)

	Grup 1 n=49	Grup 2 n=100	Grup 3 n=62	Grup 4 n=38	Grup 5 n=40	Grup 6 n=60	Grup 7 n=45	Grup 8 n=55
PON1 Akt. (U)	831.05±74.11	572.58±25.78*	568.87±31.32	643.35±60.61	577.23±38.97	569.48±34.49	599.39±39.04	550.64±34.35
ARE Akt. (U)	198.56±13.79	147.30±7.09*	150.29±8.64	142.24±17.43	131.58±6.13	157.78±10.93	137.82±10.4	155.06±9.61
T. Kolesterol (mg/dL)	160.69 ± 5.88	180.86±4.02*	187.52±4.87	175.24±4.87	166.37±6.36 ^b	190.51±4.84	198.88±6.28 ^c	166.10±4.31
HDL-K. (mg/dL)	35.44±1.06	37.22±0.70	35.77±0.85 ^a	39.00±0.85	36.25±0.94	37.86±0.98	35.20±0.81 ^c	38.87±1.03
LDL-K. (mg/dL)	98.22±3.80	104.04±3.01	106.48±3.45	101.59±3.45	96.45±4.59 ^b	109.10±3.87	115.75±5.08 ^c	94.45±3.04
VLDL-K. (mg/dL)	23.50±1.77	23.96±1.44	24.14±1.79	21.95±1.79	21.03±1.81	25.92±2.06	30.73±2.34 ^c	18.42±1.44
Trigliserid (mg/dL)	117.53±8.85	119.83±7.24	120.72±8.96	109.76±8.96	105.17±9.05	129.60±10.33	153.66±11.7 ^c	92.14±7.20
AST (U/L)	18.81±0.66	18.90±0.74	21.08±0.78 ^a	17.61±0.78	20.27±1.35	17.98±0.84	21.26±1.48 ^c	16.96±0.49
ALT (U/L)	21.38±1.44	19.48±1.39	22.52±1.51	16.91±1.51	19.00±2.54	19.81±1.61	26.17±2.64 ^c	14.01±0.78
Total Bil. (mg/dL)	0.85±0.04	0.89±0.03	1.09±0.02 ^a	0.82±0.02	0.91±0.07	0.88±0.03	0.87±0.03	0.91±0.06
Direkt Bil. (mg/dL)	0.11±0.0008	0.10±0.005	0.13±0.004 ^a	0.09±0.004	0.11±0.01	0.09±0.005	0.08±0.004 ^c	0.11±0.009
İndirekt Bil.(mg/dL)	0.75±0.03	0.79±0.03	0.95±0.02	0.74±0.02	0.80±0.06	0.79±0.03	0.78±0.03	0.80±0.05

Grup 1: Kontrol grubu; Grup 2: Solventlere maruz kalan grup; Grup 3: Solventlere maruz kalıp sigara içen grup; Grup 4: Solventlere maruz kalıp sigara içmeyen grup; Grup 5: Solventlere 15 yıldan az maruz kalan grup, Grup 6: Solventlere 15 yıldan çok maruz kalan grup; Grup 7: Solventlere maruz kalan obez grup; Grup 8: Solventlere maruz kalan obez olmayan grup.

tisitlerin vücuda alınması sırasında nötralizasyonu sağlayan önemli bir enzimdir (10). Ayrıca, PON1 ve ARE'nin en iyi bilinen ortak özellikleri olan organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneklerine ek olarak, PON1 enziminin LDL'yi oksidasyondan koruyucu özellikte olması ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevi de bulunmaktadır (10).

Çalışmamızda SM grubunda PON1 aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme göstermiştir (Tablo 1, Şekil 1, $p<0.05$). SM grubunda PON1 aktivitesinin düşmesinin muhtemel nedeni tinerin yapısındaki toluen ya da benzen gibi organik solventlerin organik soluma yoluyla kana ulaşarak kanda PON1 enzim aktivitesini azaltması ile ilgili olabilir. Benzer olarak tinerin yapısında bulunan toluenin ratlarda antioksidan glutatyon düzeyini azalttığı tespit edilmiştir (19). Tinerin yapısında bulunan toluen ve benzenin ratlarda lipid peroksidasyon düzeylerini arttırdığı, antioksidan enzimlerin düzeylerini azalttığı (14) gösterilmiş olmasına karşın PON1 enzim aktivitelerini ne şekilde etkilediğine dair bu güne kadar yapılmış bir çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda; SM grubunda serum ARE aktiviteleri de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir (Tablo 1, Şekil 2, $p<0.05$). SM grubunda PON1 ve ARE aktivitelerindeki azalma toluen ya da benzen akut veya kronik maruz kalma ile açıklanabilir.

PON1'in okside lipidleri ve hücre-aracılı LDL oksidasyonunu inhibe ederek ve okside-LDL alınımını azaltarak makrofajları oksidatif strese koruduğu; ayrıca makrofajlarda kolesterol biyosentezini de inhibe ettiği ortaya konulmuştur (20).

HDL-bağımlı antioksidan bir enzim olan PON1, LDL ve HDL'yi lipid peroksidasyondan korumakta ve HDL'nin başlıca anti-aterosklerotik bileşeni olarak düşünülmek-

tedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda diyabet, ailesel hiperkolesterolemi ve böbrek hastalıkları gibi ateroskleroz gelişimine yatkın bireylerde PON1 aktivitesinin düşük olduğu ortaya konulmuştur (21).

Aşırı sigara içenlerde serum LDL ve diğer lipid düzeylerinin yüksek bulunması, PON1 aktivitesi ve HDL düzeylerinin düşük bulunması ve diğer majör ve minör risk faktörlerinin birlikte olması koroner arter hastalığı oluşumunu artırmaktadır (12).

SM grubu sigara içen bireylerde (grup 3) PON1 aktivitesi sigara içmeyen bireylere (grup 4) göre daha düşük olarak tespit edilmişken bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (Şekil 1; $p>0.05$). Sigaranın yapısında bulunan yüzden fazla organik ve inorganik bileşenlerin soluma yoluyla alınmasının PON1 aktivitesini inhibe ettiği daha önce bildirilmiştir (12,22). PON1, antiaterojen olan HDL'nin ana yapısında bulunan bir antioksidan olduğu için PON1 aktivitesindeki azalma; koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için de önemli bir risk faktörüdür (9,10,12).

Nishio ve arkadaşları (20) yaptıkları in vitro çalışmada, sigarada bulunan toksik maddelerin PON1'in enzimatik aktivitelerini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Aşırı düzeyde sigara içen bireylerde sigaranın bileşiminde yer alan maddelerin PON1 aktivitesini azalttığı, serum oksidan aktiviteyi ise arttırdığı Gürsu ve arkadaşları (12) tarafından da bildirilmiştir.

SM grubu sigara içen bireylerde AST, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri; sigara içmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo I; $p<0.05$). Bu sonuç sigaranın etkilerinin yalnız lipid parametreleri üzerine etkili olmayıp karaciğer üzerine de olumsuz etkileri olduğunu göstergesidir.

SM grubu 15 yıldan az çalışan bireylerde (grup 5) total kolesterol ve LDL değerleri; 15 yıldan çok çalışanlara

(grup 6) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir (Tablo I; $p<0.05$). 15 yıldan az çalışan işçilerde PON1 aktivitesi, 15 yıldan çok çalışan işçilere göre daha yüksek olarak tespit edilmiş ancak bu yükseklik ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (Tablo I; $p>0.05$).

SM grubunda obez bireylerde total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit, AST ve ALT değerleri; obez olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo I; $p<0.05$). Obez olmayan bireylerde PON1 ve ARE aktiviteleri; obez olanlara göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo I; $p>0.05$). Yine SM grubu obez bireylerde (grup 7) HDL ve direkt bilirubin değerleri; obez olmayanlara (grup 8) göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (Tablo I; $p<0.05$). Obez bireylerin PON1 aktivitesinin obez olmayanlara göre beklenenin aksine daha yüksek bulunması (Şekil 1) ise obez olmayan bireyler içerisinde daha fazla oranda sigara içen bireylerin bulunmasından kaynaklanabilir. PON1 aktivitesinin obeziteden çok sigaradan etkilenmesi; aterosklerotik kalp hastalıkları açısından sigara içmenin, obeziteden daha ciddi bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada tiner, benzen, ksilen ve toluen gibi organik solventlere maruz kalınmanın karaciğer fonksiyonları üzerine etkilerini incelemek üzere AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin analizleri yapılarak organik solventler ile karaciğer fonksiyonları araştırılmıştır. Sonuçta karaciğer fonksiyonlarında önemli bozukluklar tespit edilememiş ve PON1 aktiviteleri ile karaciğer fonksiyon testleri arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Başlangıçta karaciğer fonksiyon bozukluğu oluşmuş hastalarda, PON1 enziminin karaciğerde sentezlenip salındığı düşüncesiyle bu parametrelerin analizi yapılmıştır. Sonuçta PON1 aktiviteleri ile karaciğer fonksiyon testleri arasında ilginin bulunamamasının nedeni, belirtilen işçilerde tam bir organik solvent zehirlenmesinin olmaması ve yüksek olmayan dozlara maruz kalınma nedeni ile kanda ilk olarak oluşan radikallerin PON1 tarafından nötralizasyonunun sağlandığı ve zehirlenmenin karaciğere henüz ulaşmamış olması ile açıklanabilir. Benzer olarak lipid parametreleri ile PON1 aktiviteleri arasında da ilişkinin tespit edilememiş olması henüz bu bireylerde aterosklerotik bir oluşumun başlamadığı ve lipid metabolizmasının bozulmamış olduğu şeklinde açıklanmalıdır. SM grubu obez olan bireyler

ve 15 yıldan çok çalışan bireylerde PON1 aktivitesinde anlamlı farklılık olmasının nedeni; karşılaştırıldıkları gruplarda (SM grubu obez olmayan bireyler ve 15 yıldan az çalışan bireyler) PON1 aktivitesinde polimorfik değişiklikler gösteren bireylerin yoğun olarak bulunmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak; organik solventlere maruz kalınan işyerlerinde çalışan sanayi işçilerinin soluma yolu ile bu bileşiklere maruz kalmalarının önüne geçebilmek ve mümkün olduğunca az etkilenmelerinin sağlanması için işverenler tarafından gereken önlemlerin alınmasının yararlı olacağına inanıyoruz. Her ne kadar bu çalışmanın sonucunda, organik solvente maruz kalan işçilerden sigara içenler ile 15 yıldan daha fazla çalışanların antioksidan PON1 aktivitesinde -istatistiksel olarak önemli olmayan- bir azalma tespit edilmiş ise de, bu gibi işyerlerinde çalışan işçilerde sigara kullanımının önlenmesi ve işçilerin periyodik muayenelerini yaptırmaları konusunda eğitilmeleri gerektiğine inanıyoruz. Bizce bu çalışmanın önemli sonucu, organik solvente maruz kalmanın PON1 enzim aktivitesinde istatistiksel olarak da önemli olan bir azalmaya sebep olduğunu göstermiş olmasıdır. Bu azalmanın muhtemel nedeni ise tinerin yapısında bulunan toluen ya da diğer organik solventlerin enzim aktivitesini inhibe etmesi olarak açıklanabilir. Bu çalışmanın daha da genişletilerek SM grubu işçilerde kan toluen düzeyleri ile PON1 ve ARE düzeyleri arasındaki ilişkinin, ve bireylerin PON fenotiplerinin belirlenmesinin ya da deneysel olarak ratlarda toluen zehirlenmesi oluşturularak aynı çalışmanın yapılmasının literatüre önemli katkılar sağlayacağı kanısındayız. Yine organik solvente maruz kalınan işyerlerinde alınacak önlemlerin başında maske kullanımının zorunlu hale getirilmesi, işçilerin antioksidan vitamin ihtiyaçlarının karşılanması ve daha da önemlisi bu işyerinde çalışan kişilere önlem alınmadığı takdirde bu zararlı organik maddeleri solumanın sağlık için olumsuz etkileri olacağının anlatılması ve eğitim programları düzenlenmesi gelmelidir. Yüksek doz tiner inhalasyonunun doğurduğu önemli komplikasyonlar, peroksidatif hasarlardaki artmalar ve genel olarak vücudun antioksidan kapasitesindeki azalmalardır. Bunların diğer hayati organlarda da kalıcı ve ölümcül olabilecek hasarları ortaya çıkarabileceği düşünülerek, ülkemizde gençler arasında hızla yaygınlaşmakta olan tiner ve benzeri maddelerin uyuşturucu amaçlı kullanımının eğitici ve yasal önlemlerle engellenmesini umut etmekteyiz.

Kaynaklar

1. Mattia CJ, Ali SF, Bondy SC. (1993) Toluene-induced oxidative stress in several brain regions and other organs. *Mol Chem Neuropathol.* 18 (3), 313-328.
2. Ulakoğlu EZ, Saygı A, Gümüştaş MK, Zor E, Akkaya A, Kökoğlu E. (1998) Kronik tiner inhalasyonun sıçan akciğer karaciğer dokuları lipid peroksidasyonlarına etkisi. *Cerrahpaşa J Med.* 29, 75-78.
3. Mattia CJ, LeBel CP, Bondy SC. (1991) Effect of toluene and its

metabolites on cerebral reactive oxygen species generation. *Biochem Pharmacol.* 42, 879-882.

4. Uzun N, Karaali Savrun F, Meral E. (2001) Kronik toluen ve n-heksan intoksikasyonunda periferik sinir sistemi hasarı: elektrofizyolojik inceleme. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi.* 32, 142-150.

5. King MD, Day RE, Oliver JS, Lush M, Watson JM. (1981) Solvent encephalopathy. *Br Med J.* 283, 663-665.

6. Azarsız E, Sönmez EY. (2000) Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi*. 25, 109-119.
7. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA. (1996) Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Cur Opin Lipit*. 69-76.
8. Çelik M, Gürsu M.F. (2004) Meslekleri gereği organik solventlere maruz kalan işçilerde paraoksonaz ve aril esteraz aktivite düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ.
9. Mackness MI, Arrol SI, Mackness B, Durrington PN. (1997) Allo-enzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *The Lancet*. 349, 22.
10. Özdin M, Gürsu M.F. (2003) Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ.
11. Li WF, Costa LG, Furlong CE. (1993) Serum paraoxonase status: A major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol Environ Health*. 40, 337-346.
12. Gürsu M.F, Özdin M. (2002) Sigara içenlerde serum paraoksonaz (PON1) aktiviteleri ile malondialdehit düzeylerinin araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi*. 7, 732-737.
13. Uzun N, Karaali Savrun F, Meral E. Kronik tolue ve n-heksan intoksikasyonunda periferik sinir sistemi hasarı: elektrofizyolojik inceleme. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2001; 32: 142-150.
14. Halifeoğlu İ, Karataş F, Üstündağ B, Canatan H, İlhan N. (1999) Tiner ile çalışan kişilerde tiner solumanın antioksidan vitaminler üzerine etkisi. *Biyokimya Dergisi*. 24, 29-32.
15. Mattia CJ., Adams JD, Bondy SC. Free radical induction in the brain and liver by products of toluene catabolism. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 103-110.
16. Juretic D, Tadijanovic M, Rekic B, Simeon-Rudolf V, REiner E, Baricic M. (2001) Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J*. 42(2), 146-150.
17. Ulakoglu EZ, Saygı A, Gumustas MK, Oztek I, Kokoglu E. (1998) Alterations in superoxide dismutase activities, lipid peroxidation and glutathione levels in thinner inhaled rat lung: relationship between histopathological properties. *Pharmacol Res*. 38 (3), 209-214.
18. Suleiman SA. (1987) Petroleum hydrocarbon toxicity in vitro: Effect of n-alkanes, benzene and toluene on pulmonary alveolar macrophages and lysosomal enzymes of the lung. *Arch Toxicol*. 59, 402-407.
19. Ilgazlı A, Sengul C, Maral H, Ozden M, Ercin C. (2004) The effect of thinner inhalation on superoxide dismutase activities, malondialdehyde and glutathione levels in rat lungs. *Clin Chim Acta*. 343 (1-2), 141-144.
20. Aviram M, Rosenblat M. (2004) Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med*. 37, 1304-1316.
21. Mackness M, Mackness B. (2004) Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important? *Free Radic Biol Med*. 37, 1317-1323.
22. Nishio E, Watanabe Y. (1997) Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun*. 236 (2), 289-293.