

To cite this article: Halil H, Karacan CD. Acil servise başvuran çocuk hastalarda kısa süreli açlık ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 378-382. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.487827>

■ Orijinal Makale

Acil servise başvuran çocuk hastalarda kısa süreli açlık ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

The relationship between short term fasting and oxidative stress in pediatric emergency patients

Halit Halil ^{1*} , Can Demir Karacan ¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Halit Halil E-posta: halidhalil@yahoo.com ORCID: 0000-0003-4631-4980

** Bu çalışma 5-7 Ekim 2018 Ankarada gerçekleşen **6. Ankara Aile Hekimliği Kongresinde** sözlü bildiri olarak sunuldu. Bildiri No: **S-2**.
Gönderim: 26 Kasım 2018 Kabul: 14 Mayıs 2019

ÖZ

Amaç: Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için organizmanın oksidan antioksidan dengesinin korunması gereklidir. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan serbest radikal türleri hücre zedelenmesine ve hücre ölümüne neden olur. Oksidatif stresin birçok hastalığın etiolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı radyolojik görüntüleme için kısa süre aç bırakılan çocuk hastaların iskemi modifiye albumin, tiyol ve disülfid serum düzeylerini belirleyerek, açlık ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Nisan ile Kasım 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Yaşları altı ay ile 6 yaş arasında değişen pediatrik hastalar dahil edildi. En az beş saat aç bırakılan pediatrik hastalar çalışma grubu olarak belirlendi, aç olmayan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. Oksidatif stres parametreleri olarak iskemi modifiye albumin, tiyol ve disülfid serum düzeylerini Erel kalorimetrik yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: En az beş saat aç olan hastaların ortalama \pm SD nativ tiyol düzeyi $559,15 \pm 58,98$ $\mu\text{mol/L}$, total tiyol düzeyi $606,83 \pm 61,35$ $\mu\text{mol/L}$, disülfid düzeyi $23,83 \pm 5,58$ $\mu\text{mol/L}$ ve iskemi modifiye albumin düzeyi $0,72 \pm 0,12$ ABSU idi. Kontrol hastalarında ortalama \pm SD nativ tiyol düzeyi $528,80 \pm 54,45$ $\mu\text{mol/L}$, total tiyol düzeyi $580,17 \pm 63,41$ $\mu\text{mol/L}$, disülfid düzeyi $25,68 \pm 8,07$ $\mu\text{mol/L}$ ve iskemi modifiye albumin $0,77 \pm 0,15$ ABSU idi. Disülfid/tiyol ve disülfid/total tiyol oranları aç bırakılan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü, ayrıca gruplar arasında oranların ortalamaları açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı.

Sonuç: Kısa süre aç bırakılan çocuklarda oksidatif stres belirteçlerinin değişmediği ve dengesinin bozulmadığı görüşüne varıldı.

Anahtar kelimeler: açlık, çocuk, disülfid, iskemi modifiye albumin, tiyol, oksidatif stres

ABSTRACT

Aim: Healthy life is sustained by maintaining the balance between oxidative and antioxidant homeostasis in the living organism. During oxidation process free radical products lead to cellular damage and death. It is well known that oxidative stress plays role in the etiology of many diseases. We aimed to study the relationship between oxidative stress and short term fasting by measuring the serum levels of ischemia modified albumin, thiol, and disulphide in pediatrics patients admitted for radiological imaging.

Material and Method: Our study was carried out between April and November 2018. We included children between 6 months and 6 years. Children who were fasting for more than 5 hours were assigned as the study group. Children who were not fasting were assigned as the control group. Serum ischemia modified albumin, thiol and disulfide were calculated using the colorimetric method of Erel's.

Results: In the study group, the mean± SD serum level of ischemia modified albumin, native thiol, total thiol and disulphide were 0.72± 0.12 ABSU, 559.15± 58.98 µmol/L, 606.83± 61.35 µmol/L and 23.83± 5.58 µmol/L respectively. In the control group, the mean ± SD serum level of ischemia modified albumin, native thiol, total thiol and disulphide were 0.77± 0.15 ABSU, 528.80± 54.45 µmol/L, 580.17± 63.41 µmol/L and 25.68± 8.07 µmol/L respectively. The disulphide /native thiol and disulphide / total thiol ratios were lower in the study group than the controls, but there were no significant differences between the two groups.

Conclusion: Short term fasting does not change serum levels of oxidative stress biomarkers and dose not lead to inbalance in the oxidative stress hemeostasis in pediatric patients.

Keywords: disulphide, fasting, ischemia modified albumin, pediatrics, thiol, oxidative stress

GİRİŞ

Radyolojik görüntüleme yöntemleri pediatrik hastalarda sık kullanılan tanı metotlarından [1-2]. Ortamın dar ve gürültülü olması, görüntüleme süresinin uzaması ve pediatrik hastalarda huzursuzluğa neden olabilmektedir. Başarılı radyolojik görüntüleme elde etmek için bazı çocuk hastalarda sedasyon uygulanması gerekebilir [3]. Başarılı sedasyon sağlamak için çocuk hastalardan birkaç saatlik açlık istenmektedir [3-4]. Hayvanlarda yapılan klinik deneylerde, açlık ile oksidatif stres arasında ilişki tespit edilmiş ve uzun süren açlığın oksidatif/antioksidatif dengesi üzerine negatif etkisi olabileceği gösterilmiştir [5-7].

Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için organizmanın oksidan-antioksidan dengesinin korunması gereklidir [8]. Oksidatif stres; hücrel metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oluşan oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan serbest radikal türleri hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküllere hasar vererek hücre zedelenmesine ve hücre ölümüne neden olur [8-9]. Oksidatif stres sırasında oluşan serbest oksijen radikallerin albüminde yaptığı kimyasal değişikliklerden dolayı, albuminin kobalt bağlama kapasitesi düşer. Bu değişikliğe iskemi modifiye

albumin (İMA) denir. Pek çok bozuklukta özellikle endotel hasarı durumlarında vücuttaki serum İMA miktarında artış gözlenmiştir [10]. Vücudumuzda bulunan en etkili antioksidanlardan biri olan tiyol, reaktif oksijen türleri etkilerini azaltarak inaktivasyonu hızlandırır. Tiyol disülfid dengesi antioksidan savunmada ve detoksifikasyonda kritik rollere sahiptir [11]. Günümüzde oksidatif stresin birçok kronik hastalığın etiopatogenezinde rolü olduğu bilinmektedir [10-13].

Oksidan/antioksidan dengenin değerlendirilmesinde farklı belirteçler kullanılmaktadır. Bunlar içinde en güncel olanlarından biri Erel ve ark.'nın geliştirdiği yöntemdir [14-16]. Araştırdığımız kadarıyla literatürde çocuk hastalarda açlık süreleri ile oksidatif stres dengesi arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. Çalışmamızın amacı radyolojik görüntüleme için kısa süre aç bırakılan çocuk hastaların iskemiye modifiye albumin, tiyol ve disülfid serum düzeylerini belirleyerek, açlık süreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Nisan ile Ekim 2018 tarihleri arasında Çocuk Acil Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formunu imzalandı. Çalışmamızı başlatmak için kurumsal etik kurulundan onay

alındı. Çalışmamız Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirilmiştir. Çeşitli sağlık nedenlerden dolayı radyolojik görüntüleme çekimi ihtiyacı olan, kooperasyonu zor, ajite ve anksiyeteli olan ve çekim öncesi başarılı sedasyon veya anestezi sağlamak için en az beş saat aç bırakılan yaşları 6 ay ile 6 yaş arasında değişen pediatrik hastalar çalışmaya dahil edildi. Çekim öncesi sabah kahvaltısı yapmayan, en az 5 saat aç bırakılan hastalar çalışma grubu olarak belirlendi. Radyolojik çekim sabah kahvaltısını zamanında yapan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların pediatri uzmanı tarafından fizik muayeneleri yapıldı. Akut şikayeti olan, veya majör konjenital anomalisi veya kronik hastalığı nedeniyle sürekli ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Sedasyon öncesi damar yolu açılırken 3 ml kan örneği alındı, 1 saat sonra 10 dakika boyunca 5000 rpm'de santrifüj edildikten sonra oksidatif stres düzeyleri çalışılana kadar -20 °C'de tutuldu. Tiyol ve disülfid düzeyleri Erel ve ark.[16] 'nın geliştirdiği metod ile otomatik spektrofotometrik metod ile (Cobas c501; Roche Hitachi, Basel, Swetzerland) $\mu\text{mol L}^{-1}$ olarak ölçülmektedir. IMA, absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi. Ölçülen parametreler ile birlikte disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları da hesaplanmaktadır. Oksidatif stres vakalarında nativ tiyol, total tiyol değerlerinin düşmesi beklenirken IMA, disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol indekslerinin yükselmesi beklenmektedir [14-16].

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 programı istatistiksel değerlendirmeler için kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi ile kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerde normal dağılıma uygun olanlar için ortalama \pm standart sapma (SD), normal dağılıma uygun olmayanlar için ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) kullanılmıştır. Gruplar arası sürekli sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılanlar için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. P <0,05 ise istatistiksel anlamlılık olarak alınmıştır.

BULGULAR

Nisan ile Kasım 2018 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Acil Kliniği'ne başvuran 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 55'i (%57,9) erkek, 40'ı (42,1) ise kız çocuklardı. Hastaların ortanca (IQR) yaşı 2,0 (3,0) yıl, ortanca (IQR) vücut ağırlığı 13,0

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının IMA ve disülfid/tiyol düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Çalışma grubu Mean \pm SD	Kontrol grubu Mean \pm SD	p
IMA (ABSU)	0,72 \pm 0,12	0,77 \pm 0,15	0,097
Nativ tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	559,15 \pm 58,98	528,80 \pm 54,45	0,004
Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	606,83 \pm 61,35	580,17 \pm 63,41	0,009
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	23,83 \pm 5,58	25,68 \pm 8,07	0,352
Disülfid/nativ tiyol ¹⁰⁰	4,30 \pm 1,17	4,83 \pm 1,35	0,065
Disülfid/total tiyol ¹⁰⁰	3,94 \pm 0,96	4,38 \pm 1,10	0,610
Nativ tiyol/total tiyol ¹⁰⁰	92,11 \pm 1,92	91,23 \pm 2,21	0,610

SD: Standard Sapma, IMA: iskemi modifiye albumin, ABSU: Absorbans ünitesi

(7,0) kg idi. Çalışma grubunda çekim öncesi ortanca (IQR) açlık süresi 7,0 (3,5) saat idi.

Çalışma grubu olan hastaların nativ tiyol ve total tiyol serum düzeyleri kontrol hastalarına göre daha yüksek iken, IMA ve disülfid düzeyleri ise daha düşüktü. En az beş saat aç olan hastaların ortalama \pm SD nativ tiyol düzeyi 559,15 \pm 58,98 $\mu\text{mol/L}$, total tiyol düzeyi 606,83 \pm 61,35 $\mu\text{mol/L}$, disülfid düzeyi 23,83 \pm 5,58 $\mu\text{mol/L}$ ve IMA düzeyi 0,72 \pm 0,12 ABSU idi. Kontrol hastalarında ortalama \pm SD nativ tiyol düzeyi 528,80 \pm 54,45 $\mu\text{mol/L}$, total tiyol düzeyi 580,17 \pm 63,41 $\mu\text{mol/L}$, disülfid düzeyi 25,68 \pm 8,07 $\mu\text{mol/L}$ ve IMA 0,77 \pm 0,15 ABSU idi. Gruplar arasında ortalama \pm SD nativ tiyol ve total tiyol açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptandı (p< 0,05). Disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları aç bırakılan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Gruplar arasında oranların ortalamaları açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı (p > 0,05) (**Tablo 1**).

TARTIŞMA

Çalışmamızda radyolojik görüntüleme için kısa süre aç bırakılan çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin değerlendirilmesi için Erel ve ark. [16] 'nın geliştirdikleri yeni yöntem ile IMA, tiyol ve disülfid serum düzeylerini belirleyerek, açlık süreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırdık. Ulaşabildiğimiz kadarıyla literatürde pediatrik hastalarda oksidatif stres ile açlık süreleri ile arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır.

Oksidatif stres sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri, albümin molekülünde bazı kimyasal değişikliklere yol açarak IMA'yı oluştururlar. IMA'nın oksidatif stres ve iskemi için yeni bir belirteç olarak öne çıktığı saptanmıştır ve oksidasyon sırasında vücuttaki serum miktarında artış gözlenmiştir [10]. Diğer taraftan, tiyol ve disülfidin oksidasyon sırasında ciddi antioksidan rol oynadıkları ve oksidatif stres sırasında serum miktarlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir [11]. Vücuttaki

oksidan-antioksidan dengesinin bozulması çeşitli sorunlara yol açabilir [13-15]. Çalışmamızda en az beş saat aç bırakılan çocuk hastaların nativ tiyol ve total tiyol serum düzeyleri aç olmayan kontrol hastalarına göre daha yüksek iken, IMA düzeyi, disülfid/tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise daha düşük bulunmuştur. Sonuçlarımıza benzer olarak Jongbloed ve ark. [6] böbrek tansplantasyonu yapılan deney hayvanlarında kısa süre açlık, protein ve kalori kısıtlamasının böbrek zedelenmesini minimuma indirdiği, oksidatif stres ve hasarı azalttığı, böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği ve mortalite ve morbiditeyi azalttığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, Salin ve ark. [6], uzun süre aç bırakılan deney hayvanlarında açlık süresi uzadıkça serbest oksijen radikallerinin arttığını ve mitokondriyel H₂O₂ salınımının çoğaldığını ve oksidatif stres riskinin arttığını bildirmişlerdir.

Anestezi ve analjezi sırasında oluşan aspirasyon riskini azaltmak amacıyla, çocuk hastaların aç bırakılmaları hem çocuk hasta hem de ebeveynleri için sıkıntı verici bir durumdur. Birçok ülkede, uzun süreli açlık sırasında hastaların çektiği sıkıntı fark edilmiş olup analjezi ve anestezi indüksiyonunda kısa süreli açlığın güvenli olduğu kabul edilmiştir [17]. Çalışmamızda kısa süre aç bırakılan çocuk hastalarda ek sağlık sorununa neden olabileceğini düşünerek oksidatif stres gelişip gelişmediğini araştırdık. Çalışma grubumuzda IMA düzeyinin artmadığını, serum tiyol ve disülfid düzeylerinin azalmadığını tespit ettik. Bu sonuçların ışığında beş saatlik gibi kısa açlık süresinin çocuk hastalarda oksidatif stres dengesini bozulmadığı kanısına varıldı. Netice itibarıyla, bu çalışmanın, radyolojik görüntüleme ve sedasyon amacıyla kısa süre aç bırakılan çocuk hastalarda ek sağlık sorunları gelişip gelişmeyeceği endişelerini gidermeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

KAYNAKLAR

1. Jisa KA, Clarey DD, Peeples ES. Magnetic Resonance Imaging Findings of Term and Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review of Relevant Animal Models and Correlation to Human Imaging. *Open Neuroimag J*. 2018 Oct 17; 12: 55-65. (doi: 10.2174/1874440001812010055). eCollection 2018.
2. Mürner-Lavanchy IM, Kidokoro H, Thompson DK, Doyle LW, Cheong JLY, Hunt RW, Inder TE, Anderson PJ. Thirteen-Year Outcomes in Very Preterm Children Associated with Diffuse Excessive High Signal Intensity on Neonatal Magnetic Resonance Imaging. *J Pediatr*. 2018 Nov 7. pii: S0022-3476(18)31428-8. (doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.016).
3. Jain S. Sedation: A Primer for Pediatricians. *Pediatr Ann*. 2018 Jun 1; 47(6): 254-58. (doi: 10.3928/19382359-20180522-04).
4. Ramalho CE, Bretas PMC, Schvartsman C, Reis AG. Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov - Dec; 93 Suppl 1: 2-18. (doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.009). Epub 2017 Sep 23.
5. Wu P, Chu W, Liu X, Guo X, Zhang J. The Influence of Short-term Fasting on Muscle Growth and Fiber Hypotrophy Regulated by the Rhythmic Expression of Clock Genes and Myogenic Factors in Nile Tilapia. *Mar Biotechnol (NY)*. 2018 Dec; 20(6): 750-68. (doi: 10.1007/s10126-018-9846-0).
6. Salin K, Villasevil EM, Anderson GJ, Auer SK, Selman C, Hartley RC, Mullen W, Chinopoulos C, Metcalfe NB. Decreased mitochondrial metabolic requirements in fasting animals carry an oxidative cost. *Funct Ecol*. 2018 Sep; 32(9): 2149-57. (doi: 10.1111/1365-2435.13125). Epub 2018 May 29.
7. Jongbloed F, Saat TC, Verweij M, Payan-Gomez C, Hoeijmakers JH, van den Engel S, van Oostrom CT, Ambagtsheer G, Imholz S, Pennings JL, van Steeg H, IJzermans JN, Dollé ME, de Bruin RW. A signature of renal stress resistance induced by short-term dietary restriction, fasting, and protein restriction. *Sci Rep*. 2017 Jan 19; 7: 40901. (doi: 10.1038/srep40901).
8. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 1; 20(7): 1126-67. (doi:10.1089/ars.2012.5149).
9. Khan HA, Alhomida AS, Sobki SH, Habib SS, Al Aseri Z, Khan AA, Al Moghairi A. Serum markers of tissue damage and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction. *Biomedical Research* 2013; 24(1): 15-20.

10. Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018 Aug; 135: 147-57. (doi: 10.1016/j.plefa.2018.07.014). Epub 2018 Jul 20.
11. Baba SP, Bhatnagar A. Role of thiols in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol*. 2018 Feb; 7: 133-39. (doi: 10.1016/j.cotox.2018.03.005). Epub 2018 Mar 21.
12. Gündüzöz M, Birgin İritaş S, Tutkun L, Büyükşekerci M, Pinar Çetintepe S, Bal C, Alişık M, Erdoğan S, Yılmaz H, Erel Ö. A new potential biomarker in early diagnosis of firefighter lung function impairment: dynamic thiol / disulphide homeostasis. *Cent Eur J Public Health*. 2018 Sep; 26(3): 190-94. (doi: 10.21101/cejph.a4972).
13. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015; 11(2): 132-42.
14. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112– 19.
15. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38: 1103– 11.
16. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014 Dec; 47(18): 326-32.
17. Green SM, Krauss B. Pulmonary aspiration risk during emergency department procedural sedation – An examination of the role of fasting and sedation depth. *Acad Emerg Med*. 2002; 9: 35–42.

