ORIGINAL ARTICLE

Relationship between Changes in Plasma Levels of Taurine and Liver Biomarkers in Acute Poisoning with Acetaminophen in the First 12 Hours of Admission

Mohammad Shokrzadeh[1],
Mohammad Reza Ghandforoush-Sattari[2],
Zeinab Mazloumi[3],
Armin Salek-Maghsoudi[3],
Ali Ostadi[4]

[1] Associate Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Associate Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3] MSc Student in Toxicology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received Marcch 10, 2014 ; Accepted March 4, 2015)

Abstract

Background and purpose: Acetaminophen that is used as an analgesic and antipyretic drug can induce severe hepatotoxicity in humans following accidental or intentional overdose. Taurine is one of the most abundant amino acids in the body that is not incorporated into proteins but is found as a free amino acid in the body**.** This study aimed at investigating the changes in plasma concentration of taurine and liver biomarkers in acute poisoning with acetaminophen.

Materials and methods: We measured the taurine concentrations in plasma in 30 acutely poisoned patients with acetaminophen attending the poison department in Sina Hospital in admission time and 12 hours after admission and in 30 healthy individuals (control group) using high performance liquid chromatography (HPLC). Also, ALT, AST, and PT as biomarkers of liver were measured by Auto-Analyzer. Data was analyzed using two-tailed unpaired student t-test and ANOVA.

Results: Mean plasma taurine concentrations in the Acetaminophen -poisoned patients in admission, and 12 hours after admission were 36.91±3.449 mg/l and 27.82±4.020 mg/l, respectively. Significant differences were seen in the mean plasma taurine concentration between the patients and the control group (4.62 ± 0.451) ($P<0.001$). There was no significant correlation between plasma taurine concentrations and plasma ALT, AST, and PT ($P>0.05$).

Conclusion: Taurine is released by the liver in response to a toxic insult in the first 12 hours and is increased in plasma and urine, whereas, other liver biomarkers are increased in liver 12 hours following acetaminophen overdose.

Keywords: Acetaminophen, amino acids, taurine, biomarkers

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(122): 307-316 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۲۲ اسفند سال ۱۳۹۳ (۳۱۶-۳۰۷)

مطالعه ارتباط بین تغییرات سطح پلاسمایی تورین و بیومارکرهای کبدی در مسمومیت حاد با استامینوفن در ۱۲ ساعت اولیه بستری

محمد شکرزاده[۱]
محمدرضا قندفروش ستاری[۲]
زینب مظلومی[۳]
آرمین سالک مقصودی[۳]
علی استادی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: استامینوفن به عنوان یک داروی ضد درد و ضد تب استفاده می‌شود، ولی مصرف بیش از حد اتفاقی و یا عمدی در انسان می‌تواند آسیب کبدی شدید ایجاد کند. تورین (taurine) یکی از فراوان‌ترین اسیدهای امینه بدن می‌باشد که درساختمان پروتئین وارد نشده ولی به صورت آزاد یا داخل پپتیدهای ساده وجود دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تغییرات سطح پلاسمایی تورین در ارتباط با بیومارکرهای کبدی در مسمومین حاد با استامینوفن انجام شده است.

مواد و روش‌ها: غلظت پلاسمایی تورین در ۳۰ بیمار مسموم حاد با استامینوفن مراجعه کننده به بخش مسمومیت بیمارستان سینای تبریز در بدو ورود و ۱۲ساعت بعد از بستری و ۳۰ نفر افراد کنترل سالم به وسیله HPLC اندازه‌گیری شدند و هم‌چنین بیومارکرهای کبدی ALT,AST,PT با اتوآنالیزر مورد سنجش قرار گرفتند. اطلاعات با استفاده ازآزمون two-tailed non-paired student t-test و ANOVA تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین غلظت پلاسمایی تورین در بدو ورود در بیماران مسموم با استامینوفن mg/L ۳/۴۴۹±۳۶/۹۱ و میانگین غلظت پلاسمایی تورین ۱۲ ساعت بعد از بستری mg/L ۴/۰۲۰±۲۷/۸۲ و میانگین غلظت پلاسمایی تورین در گروه شاهد mg/L ۰/۴۵۱±۴/۶۲ بود که تفاوت معنی‌داری ($p<0/001$) وجود داشت. هم‌چنین بین تورین و ALT,AST,PT ارتباط معنی‌دار وجود نداشت ($p>0/05$).

استنتاج: تورین در واکنش به سم، توسط کبد در۱۲ ساعت اولیه مسمومیت آزاد می‌گردد و منجر به افزایش غظت خونی و ادراری می‌شود. در حالی که بیومارکرهای کبدی بعد از ۱۲ افزایش می‌یابند.

واژه های کلیدی: استامینوفن، اسید آمینه، تورین، بیومارکر

مقدمه

استامینوفن رایج‌ترین دارویی است که overdose می‌شود و یک مشکل در حال افزایش در کشورهای در حال توسعه است. در انگلستان حدود ۳۷ درصد از موارد مسمومیت‌های حاد مربوط به overdose داروها با استامینوفن می باشد(۱). ولی آمار رسمی از میزان شیوع مسمومیت حاد با استامینوفن در ایران وجود ندارد. به

مولف مسئول: زینب مظلومی– تبریز: خیابان ششگلان، کوچه صابون چیها، پلاک ۲۰۶ E-mail: zmazloumi62@gmail.com
۱. دانشیار، گروه داروشناسی و سم شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه داروشناسی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳. دانشجوی کارشناس ارشد سم شناسی، دانشکده ی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۱۲/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۹/۱۷ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۱۲/۱۳

استثنای یک گزارش از بیمارستان لقمان تهران که میزان مراجعت های مسمومیت ناشی از مسمومیت را به این بیمارستان در طول سال ۱۳۸۰، ۲۰۶ مورد اعلام کرده است(۲).

استامینوفن به طور طبیعی در کبد به فرم غیرفعال و ترکیبات غیرسمی متابولیزه می‌شود. تحت شرایط نرمال، تقریبا ۹۵ درصد استامینوفن به فرم گلوکورونید و سولفات کونژگه در ادرار ترشح می‌شود(۳). حدود ۵ درصد از استامینوفن توسط CYP-450 2E1 متابولیزه شده و تولید یک متابولیت سمی با فعالیت بالا به نام N-استیل پارابنزوکینونیمین (NAPQI) می‌کند. در دوزهای درمانی مقادیر کم از NAPQI که توسط متابولیسم استامینوفن تولید می‌شود، توسط مخازن کبدی از گلوتاتیون، غیرسمی می‌شود و در صفرا(۴) یا در ادرار به صورت مرکاپتوریک اسید کونژوکه ترشح می‌شود(۵). در overdose، مخازن گلوتاتیون تهی شده و NAPQI مازاد توانایی اتصال به پروتئین‌ها و DNA های سلول‌های کبدی را پیدا می‌کند و باعث آسیب مستقیم سلولی می‌شود(۷،۶).

تورین (taurine) یکی از فراوان‌ترین اسیدهای امینه بدن می‌باشد که در ساختمان پروتئین وارد نشده ولی به صورت آزاد یا داخل پپتیدهای ساده وجود دارد(۸). تورین مورد نیاز بدن توسط غذا و یا به طور سنتتیک از متیونین یا سیستئین در کبد و مغز و ماهیچه های اسکلتی ساخته می‌شود(۹). تورین نقش‌های مختلفی در فرایندهای فیزیولوژیک بدن از جمله پایداری غشای سلولی و تنظیم اسمولاریته(۱۰)، سم زدایی(۸)، آنتی اکسیدانت(۱۲،۱۱)، تنظیم کلسیم سلول(۱۴،۱۳) و کونژگه شدن با اسیدهای صفراوی(۹) را دارد. هم‌چنین تورین می‌تواند کبد را در مقابل سمیت استامینوفن و الکل حفاظت کند(۱۵، ۱۶). هم‌چنین آسیب‌هایی که به وسیله کادمیوم و سرب ایجاد می‌شود کاهش دهد(۱۸،۱۷). سطح پلاسمایی تورین در یک انسان سالم ۸-۲۲ mg/L (۶۵-۱۷۹ mmol/L) می‌باشد(۱۹). افزایش سطح سرمی تورین قبلاً در مسمومیت با استامینوفن(۲۱،۲۰)، مسمومیت با تتراکلرید کربن، معتادین با هروئین(۲۲،۲۳) بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک(۲۴)، رادیوگرافی، جراحی(۲۵) در حالات استرس مانند تغییرات اسموتیک، آنفارکتوس میوکارد حاد(۲۶)، التهاب سلول و یا سکته مغزی(۲۷) نشان داده شده است. عوامل دیگری ممکن است غلظت تورین را در بافت، خون و ادرار تغییر دهند. مثلا ممکن است غلظت خونی و ادراری آن در بیماران دریافت‌کننده سالبوتامول و کلنبوترول یا به دنبال شیمی درمانی کاهش یابد(۲۹،۲۸). هم‌چنین کمبود ویتامین B6 موجب کاهش جذب و سنتز تورین می‌شود(۳۰). تفاوت معنی‌دار بین غلظت پلاسمایی تورین در افراد معتاد و گروه کنترل سالم وجود داشت(۲۲). افزایش سطح تورین در سکته قلبی قبلا نشان داده شده است(۲۴). بعضی از غذاها و نوشیدنی‌ها(۳۱) ممکن است سطح پلاسمایی تورین را تغییر دهند، به طور مثال *غذاهای دریایی*(۳۲). ولی سطح پلاسمایی تورین کم‌تر از سطح ادراری تورین به رژیم غذایی حساس است(۳۳).

بیومارکرها با فراهم آوردن سیستمی جهت سنجش حساسیت فرد به یک سم و اندازه‌گیری کمی اثرات مضر سم به یک ارگانیسم جهت تایید قرارگیری در معرض مواد سمی به کار می‌روند. هم چنین مارکرهای بیولوژیک برای تشخیص و پایش پاسخ های مرتبط با درمان، به دنبال قرارگیری در معرض عوامل خارجی کاربرد دارند(۹). در این مطالعه نشان داده شد که می‌توان تورین را به عنوان یک بیومارکر اولیه مسمومیت حاد با استامینوفن معرفی کرد. زیرا تورین ماده‌ای است پایدار با اندازه گیری آسان که مقدار آن در حمل و نقل و عملیات آزمایشگاهی تغییر نمی‌یابد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه بر اساس مطالعات قبلی(۲۲) تعداد ۳۰ بیمار مسموم حاد با قرص استامینوفن (که بیش از ۷/۵ گرم اوردوز کرده بودند) مراجعه کننده به بیمارستان سینای تبریز که به تایید پزشکان متخصص در بخش

مسمومیت بیمارستان سینا در شهر تبریز بستری شده بودند، پس از دادن اطلاعات کافی و پر کردن پرسشنامه و رضایت کتبی بیمار انتخاب و ۵ ml نمونه خون در بدو ورود و ۱۲ساعت بعد از بستری از طریق ورید ساعد گرفته شد. نمونه‌های خونی در لوله‌های هپارینه جمع و بلافاصله سانتریفوژ شده و نمونه های پلاسما در ظروف شیشه ای ۵ میلی‌لیتری در فریزر (۲۰Ċ-) تا زمان آنالیز نگهداری شد(۲۴). برای آنالیز نمونه‌ها، اندازه‌گیری سطح تورین با استفاده از متد اصلاح شده Kamp,Liebold (۳۴) توسط HPLC با دتکتور فلورسنت انجام گرفت. اندازه‌گیری سطح استامینوفن با استفاده از متد Rostami-Hodjegan(۳۵) توسط HPLC با دتکتور UV انجام شد آنزیم‌های کبدی و پروترومبین تایم بلافاصله بعد از نمونه‌گیری به وسیله دستگاه اتوآنالایزر HITACHI و گوآکلومتر در آزمایشگاه بیوشیمی و هماتولوژی بیمارستان سینا انجام گرفت. برای اندازه‌گیری سطح پلاسمایی تورین از دستگاه HPLC(CECIL1110) ساخت کشور انگلستان و ستون C18 10cm×4µ LIGLLTNING ساخت کشور آمریکا استفاده شد. برای اندازه‌گیری سطح پلاسمایی استامینوفن از دستگاه HPLC(CECIL1110) ساخت کشور انگلستان و ستون Shimpack CLC C18 5µm (150×4.6mm) ساخت انگلیس استفاده شد. نمونه‌های پلاسمای ۳۰ نفر افراد کنترل سالم نیز به ترتیب بالا آماده‌سازی و مقدار آنزیم‌های کبدی و پروترومبین تایم آن ها اندازه‌گیری شدند.

مواد شیمیایی

تورین (۹۹ درصد) ساخت شرکت Aldrich و متانول، اسید بوریک، OPA (O-فتال آلدهید)، PA (۳-مرکاپتوپروپیونیک اسید)، دی سدیم هیدروژن فسفات، استونیتریل همگی ساخت شرکت MERCK آلمان استفاده شد. استامینوفن ساخت شرکت داروسازی اکسیر، سدیم هیدروژن فسفات، استونیتریل ساخت شرکت MERCK آلمان استفاده شد.

روش مشتق‌سازی

ابتدا محلولی از تورین (۱۰mg/۱۰ml) در ۵۰ درصد متانول تهیه شد. این محلول در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در یخچال به مدت ۳ ماه قابل نگهداری می‌باشد. در ادامه شش غلظت مختلف از تورین در آب (mg/L ۵۰,۱۰۰، ۲۵، ۱۰، ۵، ۱، ۰) تهیه شده و به عنوان کالیبره کننده از آن ها استفاده شد. سپس نمونه‌های پلاسمایی از فریزر خارج شده و پس از خارج شدن از حالت انجماد µl ۲۰۰ از هر نمونه در ۲ml متانول، در لوله‌های شیشه‌ای مخلوط شده و سپس با سرعت ۱۲۰۰rpm سانتریفیوژ شدند. مایع رویی توسط µl ۲۵۰ اسید بوریک (pH=10) (mg ۶۱۸ بوریک اسید در ۱۰۰ml آب با NaoH)، µl ۲۵۰ متانول، µl ۲۵۰ OPA در متانول (۲۰mg/ml) و µl ۵۰ از ترکیب MPA تهیه شده و سپس به مدت ۱۰ دقیقه در تاریکی انکوبه شدند و نمونه‌های تهیه شده به مقدار µl ۲۰ به ستون HPLC با سرعت جریان ۱ml/min تزریق شدند(۳۴).

فاز متحرک مورد استفاده در این آزمایش شامل دی سدیم هیدروژن فسفات M ۰/۰۱۲۵ در محلول استونیتریل و آب با درصد حجمی (۹۴:۶V/V) تشکیل شده است. با استفاده از کلریدریک اسید PH محلول روی ۷/۲ تنظیم شد. طول موج دستگاه روی ۳۳۰، ۴۶۰ نانومتر تنظیم شد. نمودار استاندارد روی نرم‌افزار excel2007 برای غلظت های ۵۰، ۱۰۰، ۰، ۱۰، ۲۵ میلی گرم بر لیتر رسم شد و معادله استاندارد به صورت $y=298431x+34649$ و $R^2=0.9974$ به دست آمد. در نهایت نمونه‌های پلاسمایی به ترتیب اشاره شده در مشتق‌سازی آماده‌سازی و به دستگاه تزریق شد. انتگرال زیر پیک منحنی به دست آمده توسط نرم افزار HPLC محاسبه شده و با قرار دادن در فرمول نمودار استاندارد مقدار مجهول به دست آمد.

روش آماده سازی استامینوفن

یک میلی‌لیتر از پلاسما با استفاده از ۱۰۰ میکرولیتر محلول پرکلریک اسید ۳۰ درصد دپروتئینه شد. مخلوط

حاصله به مدت ۱۰ ثانیه ورتکس شده و سپس پانزده دقیقه با سرعت ۵۵۰۰ سانتریفوژ شد. نهایتاً ۲۰ میکرولیتر از فاز روئی شفاف حاصل از سانتریفوژ به ستونHPLC تزریق گردید(۳۵). غلظت نمونه ها با استفاده از روش استاندارد خارجی تعیین گردید. منحنی کالیبراسیون با غلظت نمونه‌های استاندارد در برابر ارتفاع پیک‌های به دست آمده ترسیم شد.

فاز متحرک مورد استفاده در این آزمایش شامل بافر فسفات ۱۰۰ میلی مولار: استونتریل (۹۳:۷) با pH =۲/۲ استفاده شد. طول موج دستگاه روی ۲۴۴ نانومتر تنظیم شد. جهت رسم منحنی استاندارد غلظت‌های µg/mL ۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰، ۲۵، ۱۰، ۵، ۱، ۰ از استامینوفن در پلاسما تهیه گردید. سپس نمونه ها به روش ذکر شده در بالا آنالیز و ارتفاع پیک برای هر یک از غلظت ها به دست آمده و منحنی استاندارد ترسیم گردید. معادله ی استاندارد به‌صورت y=225304x+695084 و R^2=0.9949 به دست آمد. در نهایت نمونه‌های پلاسمایی به ترتیب اشاره شده در مشتق‌سازی آماده‌سازی و به دستگاه تزریق شد. انتگرال زیر پیک منحنی به دست آمده توسط نرم افزار HPLC محاسبه شده و با قرار دادن در فرمول نمودار استاندارد مقدار مجهول به دست آمد. داده‌های به‌دست آمده وارد نرم‌افزار SPSS18 شده و جدول فراوانی داده‌ها تهیه شد و با استفاده از ANOVA, two-tailed non-paired student t-test تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

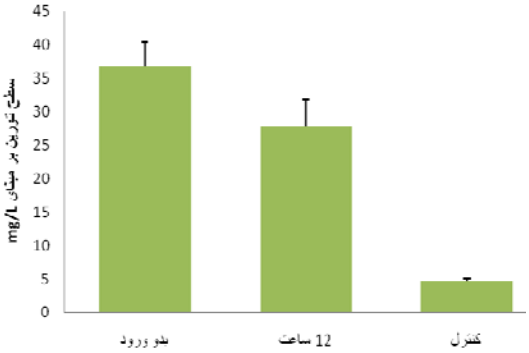
غلظت پلاسمایی تورین و استامینوفن و آنزیم‌های کبدی در ۳۰ نفر افراد کنترل سالم و ۳۰ نفر از بیمارانی که با استامینوفن مسموم شده بودند، اندازه‌گیری شد. میانگین سنی مسمومین حاد ۳۰ سال و از هر دو جنس مرد و زن می‌باشد که ۱۳/۳۳ درصد را زنان و ۸۶/۶۷ درصد را مردان تشکیل می دادند. محاسبه غلظت پلاسمایی استامینوفن در زمان مراجعه به بیمارستان µg/mL ۵/۸۰۳±۱۵۱/۴۰ و ۱۲ ساعت بعد از بستری µg/mL ۲/۸۰±۷۱/۶۳ بوده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: سطح پلاسمایی تورین و استامینوفن پلاسما در بدو ورود و ۱۲ ساعت بعد از بستری در مسمومین حاد با استامینوفن

در مسمومین حاد	بدو ورود	۱۲ ساعت
استامینوفن	۱۵۱/۴۰±۵/۸۰۳	۷۱/۶۳±۲/۸۰
تورین	۳۶/۹۱±۳/۴۴۹	۲۷/۸۲±۴/۰۲۰

محاسبه غلظت پلاسمایی تورین بر حسب mg/L در زمان مراجعه به بیمارستان در مسمومین با استامینوفن ۳۶/۹۱±۳/۴۴۹ و ۱۲ ساعت بعد از بستری mg/L ۲۷/۸۲±۴/۰۲۰ بوده است (جدول شماره ۱) که سطح پلاسمایی تورین در افراد بیمار مشخص شده برای این مطالعه با گذشت زمان کاهش می‌یابد.

محاسبه غلظت پلاسمایی تورین بر حسب mg/L در زمان مراجعه به بیمارستان در مسمومین با استامینوفن ۳۶/۹۱±۳/۴۴۹ و گروه کنترل ۴/۶۲±۰/۴۵۱ بود که ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p<0/001$) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: مقایسه سطح تورین پلاسما در مسمومین حاد با استامینوفن در بدو ورود و ۱۲ ساعت بعد با گروه کنترل بر مبنایmg/L

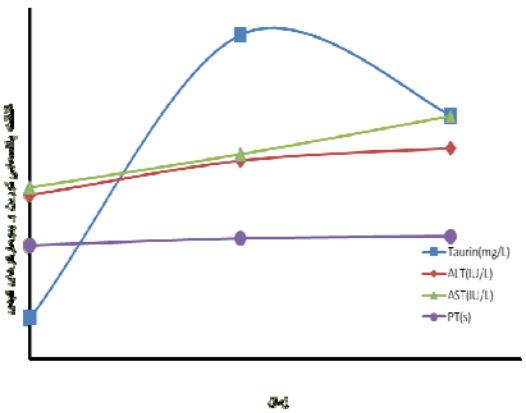
نتایج به دست آمده از غلظت پلاسمایی AST،ALT , PT در زمان مراجعه به بیمارستان و ۱۲ ساعت بعد از بستری در مسمومین با استامینوفن در جدول شماره ۲ مشهود است. همان‌طوری که در جدول مشاهده می‌شود، غلظت پلاسمایی بیومارکرهای

شیمیایی در زمان مراجعه به بیمارستان و ۱۲ ساعت بعد از بستری در مسمومین با استامینوفن در رنج نرمال قرار دارند در حالی که افزایش ALT,AST>1000IU/L و افزایش PT>18Sنشان‌دهنده آسیب شدید کبدی هست.

جدول شماره ۲ :مقایسه بیو مارکر های بیوشیمیایی در بدو ورود و ۱۲ ساعت بعد از بستری در مسمومین با استامینوفن

غلظت پلاسمایی	افراد کنترل	SEM±میانگین بدو ورود	SEM±میانگین ۱۲ ساعت
ALT(IU/L)	۱۸/۶۰±۰/۵۳۹	۲۲/۵۷±۲/۱۸۱	۲۴/۰۰±۲/۸۹۴
AST(IU/L)	۱۹/۵۰±۰/۵۲۷	۲۳/۳۰±۱/۳۵۹	۲۷/۶۴±۳/۵۴۲
PT(S)	۱۲/۸۸±۰/۴۴	۱۳/۷۱۴±۰/۴۳۱۳	۱۳/۹۶۴±۰/۵۰۷۵

تفاوت معنی‌داری بین سطح تورین و AST و ALT و PT در زمان مراجعه به بیمارستان و ۱۲ ساعت بعد از بستری در مسمومین با استامینوفن پیدا نشد (p>۰/۰۵). در نمودار شماره ۲ تغییرات میانگین غلظت‌های پلاسمایی تورین در زمان‌های مختلف نمونه‌گیری و تغییرات میانگین مقدار آنزیم‌های ALT, AST و PT در بیماران مسموم با استامینوفن نشان داده شده است (زمان صفر در نمودار میانگین گروه کنترل تورین و بیومارکرهای روتین می‌باشد). با توجه به نمودار، میانگین سطوح پلاسمایی تورین در ۱۲ ساعت اولیه پس از مسمومیت به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد و سپس کاهش می‌یابد، ولی سایر بیومارکرها افزایش مختصری در طی این مدت داشته‌اند (نقاط تعیین شده روی نمودار Mean ± SEM می‌باشد).



نمودار شماره ۲: مقایسه سطح تورین پلاسما با بیومارکر های کبدی در ۱۲ ساعت بستری

در ادامه با استفاده از نرم‌افزار excel2007 نمودار رگرسیون بین سطح تورین و سطح ALT و AST و PT در افراد مورد مطالعه رسم شد که طبق معادله y=-0.2882x+33.312، y=-0.1493x+29.01، y =۰/۰۲۲۷ x +۱۲/۵۳ ارتباط معنی‌داری بین سطح پلاسمایی تورین و AST،ALT و PT دیده نشد. در این مطالعه محاسبه ضریب همبستگی پیرسون نشان دهنده همبستگی منفی بین سطح تورین و ALT, AST و همبستگی مثبت بین سطح تورین و PT بود.

بحث

استامینوفن رایج ترین دارویی است که overdose می‌شود و یک مشکل در حال افزایش در کشورهای در حال توسعه است که به دنبال مصرف بیش از حد عمدی یا تصادفی، موجب سمیت کبدی شدید می‌شود(۳۶). با اندازه‌گیری سطح خونی استامینوفن ۴ ساعت بعد ازoverdose، می توان شدت آسیب کبدی را با استفاده از نمودار Rumack پیش‌بینی کرد(۳۷). اما استفاده از نمودار Rumack زمانی کاربرد دارد که زمان مصرف استامینوفن مشخص باشد و استفاده از آن در بیمارانی که به صورت مکرر overdose می کنند، با محدودیت‌هایی روبرو است(۳۹،۳۸). هم‌چنین به دست آوردن سطح خونی استامینوفن قبل از جذب کامل، توانایی پیش‌بینی از نوموگرام را محدود می کند. هم‌چنین در صورت کم بودن سطح خونی استامینوفن پس ازoverdose، نمی‌توان با استفاده از نمودار Rumack آسیب کبدی را پیش‌بینی کرد، به طوری که در ۴۴ درصد از بیمارانی که overdose می کنند، نمی‌توان از نمودار استفاده کرد(۴۰).

افزایش در فعالیت آنزیم های کبدی در سرم مثل آسپارتات آمینو ترانسفراز (AST) یا آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) بالای IU 1000 و افزایش زمان پروترومبین (PT) به بیش از ۱۳ ثانیه دنبال آسیب شدید کبدی، قبلاً نشان داده شده و در حال حاضر به عنوان بیومارکر نکروز کبدی مطرح می‌باشند(۴۲،۴۱). اما

مشکلی که این بیومارکرها دارند این است که عوامل فوق ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از overdose استامینوفن افزایش می‌یابند(۴۱). شناخت مسمومین حاد در ساعات اول کمک شایانی به درمان می کند. تورین در واکنش به سم، توسط کبد تولید می گردد و پس از نشت آن از سلول های آسیب دیده، منجر به افزایش غظت خونی و ادراری می‌شود(۲۷). افزایش غلظت تورین قبلاً در مسمومیت با استامینوفن(۲۱،۲۰) نشان داده شده بود ولی هیچ کدام از مطالعات فوق تغییرات سطح تورین را در طی روند نکروز کبدی در مقایسه با بیومارکرهای روتین مانند AST، ALT و PT نشان نداده‌اند. در این مطالعه نیز نشان داده شد که تورین در مسمومین با استامینوفن افزایش یافته بود که با مطالعات قند فروش و همکاران و Harry و همکاران همخوانی دارد(۲۱،۲۰). هم‌چنین غلظت پلاسمایی تورین در مسمومین با استامینوفن نسبت به گروه کنترل افزایش داشت که با مطالعه قند فروش و همکاران مطابقت داشت(۲۰) که در نمودار شماره ۱ مشهود است. غلظت پلاسمایی تورین در افراد سالم ۹-۲ mg/L بود که با مقاله قندفروش و همکاران(۲۲) مطابقت داشت ولی با مطالعه Lee و Brenton که ۲۲-۸ mg/L بود، مغایر بود(۱۹). این تفاوت ممکن است مربوط به کمبود فاکتورهایی در سنتز تورین مثل ویتامین B6 و رژیم غذایی آنان باشد، به طوری که غذاهای دریایی میزان تورین را افزایش می‌دهند(۴۳). تفاوت آشکاری بین تغییرات غلظت تورین در ۱۲ ساعت بعد از overdose در مسمومین دیده شد، به طوری که افزایش غلظت تورین در ساعات اولیه بعد از overdose نشان داده شد (جدول شماره ۱). علت این امر ممکن است به دلیل افزایش نفوذپذیری غشاء پلاسمایی به تورین متعاقب حالت هیپواسمولار در سلول در واکنش به سم باشد و در نتیجه تورین از سلول به مایع میان بافتی تخلیه شده و سطح سرمی و ادراری تورین افزایش می‌یابد(۲۷). در این مطالعه نشان داده شد که غلظت تورین بعد از overdose استامینوفن افزایش می یابد و نتایج نشان می دهد که تورین در اثر استرس وارد شده به سلول و قبل از متلاشی شدن سلول آزاد می شود و غلظت پلاسمایی آن در ۱۲ ساعت اولیه افزایش می‌یابد، در حالی که سایر بیو مارکرهای شیمیایی بعد از متلاشی شدن سلول و بعد از ۴۸ ساعت آزاد می‌شوند. از آن‌جاکه تورین در ۱۲ ساعت اولیه بعد از overdose افزایش می یابد و سایر بیو مارکرهای شیمیایی بعد از ۴۸ ساعت، پس نمی‌تواند ارتباط معنی‌داری بین تورین و آن‌ها وجود داشته باشد. پیش‌بینی می‌شود سطح پلاسمایی تورین بعد از ۱۲ ساعت کاهش یابد و برعکس سطح پلاسمایی ALT و AST بعد از ۴۸ ساعت افزایش یابد که نیاز است خون‌گیری‌های بیش‌تر در ساعت‌های۲۴ و ۴۸ بعد از overdose انجام شود و با سایر بیومارکرها مقایسه گردد.

سپاسگزاری

این مطالعه در قالب پایان‌نامه خانم زینب مظلومی، دانشجوی کارشناسی ارشد سم شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، جهت کسب درجه کارشناسی ارشد سم‌شناسی و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گرفته است. نویسندگان این مقاله بدین ترتیب مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به پرسنل محترم آزمایشگاه قلب و عروق دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و بخش مسمومیت بیمارستان سینا تبریز و گروه محترم فارماکولوژی و سم شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مازندران که در اجرای این مطالعه کمال همکاری را داشته‌اند، ابراز می دارند.

References

1. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S, Thompson J, Routledge P, Alexander P. Admissions to the Cardiff Poisons Unit involving paracetamol poisoning (1989-

2002). Toxicology Letters 2007; 172(S): S229.
2. Sayizadeh H, Jalali N, Taghaddosinezhad F. Study of adverse reaction to N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. Forensic Toxicology 2004; 33, 35 (Persian).
3. Johnston SC, Pelletier LL Jr. Enhanced hepatotoxicity of acetaminophen in the alcoholic patient. Two case reports and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1997; 76(3): 185-191.
4. Glazenburg EJ, Jekel-Halsema IM, Scholtens E, Baars AJ, Mulder GJ. Effects of variation in the dietary supply of cysteine and methionine on liver concentration of glutathione and "active sulfate" (PAPS) and serum levels of sulfate, cystine, methionine and taurine: relation to the metabolism of acetaminophen. J Nutr 1983; 113(7): 1363-1373.
5. Waters E, Wang JH, Redmond HP, Wu QD, Kay E, Bouchier-Hayes D. Role of taurine in preventing acetaminophen-induced hepatic injury in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280(6): G1274-1279.
6. Boess F, Bopst M, Althaus R, Polsky S, Cohen SD, Eugster HP. Acetaminophen hepatotoxicity in tumor necrosis factor/ lymphotoxin-alpha gene knockout mice. Hepatology 1998; 27(4): 1021-1029.
7. Flanagan RJ, Meredith TJ. Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology. Am J Med 1991; 91(3C): 131S-139S.
8. Stapleton PP, Charles RP, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ. Taurine and human nutrition. Clin Nutr 1997; 16: 103-108.
9. Jacobsen JG, Smith LH. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. Physiol Rev 1968; 48(2): 424-511.
10. Das J, Roy A, Sil PC. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review. Food Funct. 2012; 3(12): 1251-1264.
11. Giehl TJ, Qoronfleh MW, Wilkinson BJ. Transport, nutritional and metabolic studies of taurine in staphylococci. J Gen Microbiol. 1987; 133(4): 849-856
12. Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. Yonsei Med J 2004 31; 45(5): 776-788.
13. Satoh H, Sperelakis N. Review of some actions of taurine on ion channels of cardiac muscle cells and others. Gen Pharmacol 1998; 30(4): 451-463.
14. Schaffer SW, Punna S, Duan J, Harada H, Hamaguchi T, Azuma J. Mechanism underlying physiological modulation of myocardial contraction by taurine. Adv Exp Med Biol 1992; 315: 193-198.
15. Birdsall TC. Therapeutic applications of taurine. Altern Med Rev 1998; 3(2): 128-136.
16. Doğru-Abbasoğlu S, Kanbağli O, Balkan J, Cevikbaş U, Aykaç-Toker G, Uysal M.The protective effect of taurine against thioacetamide hepatotoxicity of rats. Hum Exp Toxicol 2001; 20(1): 23-27.
17. Hwang DF, Wang LC. Effect of taurine on toxicity of cadmium in rats. Toxicology 2001; 167(3): 173-180.
18. Gürer H, Ozgünes H, Saygin E, Ercal N. Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress. Arch Environ Contam Toxicol 2001; 41(4): 397-402.
19. Lee P, Brenton D. Inborn errors of amino acid and organic acid metabolism. In: Oxford Textbook of Medicine. Warrell D, Cox T, Firth J, (eds). Oxford: Oxford University Press; 2003. p.9.
20. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S. Evaluation of taurine as a biomarker of liver

damage in paracetamol poisoning Eur J Pharmacol 2008; 581(1-2): 171-176.

21. Harry F, Hale A, Buss D, Hutchings A, Routledge P. Serum taurine levels in healthy subjects and in paracetamol poisoned patients. Human and Exprimental Toxicology 1999; 18: 531.
22. Ghandforoush-sattari M, Mashayekhi S, Nemati M, Seydi A, Azadi H. Changes in plasma taurin concentration during a period of heroin detoxification. Toxicological and Enviromental Chemistry 2010; 92(8): 1505-1512.
23. Fekkes D, Timmerman L, van Gelderen GJ, Pepplinkhuizen L. Norharman next term in multiple previous term drug-addicts next term and healthy controls. European Neuropsychopharmacol 1996; 6: S4.
24. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi SO, Nemati M, Ayromlou H.Changes in plasma concentration of taurine in stroke. Neurosci Lett 2011; 496(3): 172-175.
25. Waterfield CJ, Turton JA, Scales MD, Timbrell JA. Investigations into the effects of various hepatotoxic compounds on urinary and liver taurine levels in rats. Arch Toxicol 1993; 67(4): 244-254.
26. Bhatnagar SK, Welty JD, al Yusuf AR. Significance of blood taurine levels in patients with first time acute ischaemic cardiac pain. Int J Cardiol 1990; 27(3): 361-366.
27. Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. Physiol Rev 1992; 72(1): 101-163.
28. Carvalho F, Waterfield C, Ferreira M, Bastos MDL, Timbrell J. Effect of repeated exposure to salbutamol on urinary and liver taurine levels in rats. Human and Experimental Toxicology1994; 13: 291.
29. Desai TK, Maliakkal J, Kinzie JL, Ehrinpreis MN, Luk GD, Cejka J. Taurine deficiency after intensive chemotherapy and/or radiation. Am J Clin Nutr 1992; 55(3): 708-111.
30. Shin HK, Linkswiler HM. Tryptophan and methionine metabolism of adult females as affected by vitamin B-6 deficiency. J Nutr 1974; 104(10): 1348-1355.
31. Alford C, Cox H, Wescott R. The effects of red bull energy drink on human performance and mood. Amino Acids 2001; 21(2): 139-150.
32. Allen JA, Garrett MR. Taurine in Marine Invertebrates. Advances in Marine Biology 1971; 9: 205-253.
33. Kendler BS. Taurine: an overview of its role in preventive medicine. Prev Med 1989; 18(1): 79-100.
34. Ghandforoush-Sattari MR, Mashayekhi S, Nemati M, Philipp A. Routledge4. A rapid determination of taurine in human. Plasma by LC 2009; 69: 1427-1430.
35. Rostami-Hodjegan A, Shiran MR, Ayesh R, Grattan TJ, Burnett I, Darby-Dowman A, et al. A new rapidly absorbed paracetamol tablet containing sodium bicarbonate. I. A four-way crossover study to compare the concentration-time profile of paracetamol from the new paracetamol/sodium bicarbonate tablet and a conventional paracetamol tablet in fed and fasted volunteers. Drug Dev Ind Pharm 2002; 28(5): 523-531.
36. Ghandforoush-Sattari MR. Mashayekhi S, Nemati M, Philipp A. Routledge4. A rapid determination of taurine in human. Plasma by LC 2009; 69: 1427-1430.
37. Noshad H, Sadreddini SH, Etemadi J. Acetaminophen Self-Poisoning: Suicidal and Accidental. IJPBS 2010; 4(1): 47-52.
38. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55(6): 871-876.

39. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcystine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J 1979; 2(6198): 1097-1100.
40. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). N Engl J Med. 1988; 319(24): 1557-1562.
41. Bond GR, Hite LK. Population-based incidence and outcome of acetaminophen poisoning by type of ingestion. Acad Emerg Med 1999; 6(11): 1115-1120.
42. James LP, Wells E, Beard RH, Farrar HC. Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. J Pediatr 2002; 140(5): 522-526.
43. Prescott LF. The chief scientist reports prevention of hepatic necrosis following paracetamol overdosage. Health Bull (Edinb) 1978; 36(4): 204-212.
44. Lourenço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. Nutr Hosp 2002; 17(6): 262-270.