KLİNİK ARAŞTIRMA

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN LIVER CIRRHOSIS

Fatih DEDE
Mehmet DEMİR
Didem ŞENER
Neslihan BUKAN
Mehmet KÖŞ
Mehmet ARHAN
Kerem SEZER
Erdal ESKİOĞLU

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, karaciğer sirozu tanısı konulan hastalarda, farklı oksidatif stres belirteçleriyle; hastalığın evresi, komplikasyonların varlığı ve karaciğerin sentez fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceledik.

Gereç ve Yöntem: Karaciğer sirozu tanısı almış ve Child-Pugh sınıflandırmasına göre üç evreye ayrılmış (A, B, C) 28 hasta çalışmaya alındı. Kan örneklerinde, nitrik oksit düzeyini ölçmek için nitrit,nitrat ve lipit peroksidasyonunu değerlendirmek için malonyldialdehit (MDA) düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Karaciğer sirozunun evreleri arasında, nitrit-nitrat düzeyleri için yapılan karşılaştırmada; A ve B evreleri arasında fark gözlenmezken; B ve C ile A ve C arasındaki karşılaştırmada, (sırasıyla p=0.000 ve p=0.002) sonuçlar anlamlıydı. Serum MDA değerleri, sirozun evresi ilerledikçe artmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (A ve B arasında p=0.002, B ve C arasında p=0.001, A ve C arasında p=0.001). Albümin düzeyi düşük olan hastalarla, normal olan hastaların nitrit-nitrat düzeyleri karşılaştırıldığında, elde edilen sonuç istatiksel olarak anlamlı idi.(p=0.008). Benzer şekilde, nitrit-nitrat düzeylerinin protrombin zamanı uzamış olan grupta da yüksek olduğu gösterildi (p=0.029).

Sonuç: Karaciğer sirozunun evresi ilerledikçe oksidatif stresi gösteren belirteçlerin yükseldiğini ve özellikle, karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren parametrelerle, oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer sirozu, Lipit peroksidasyonu, Nitrik oksit, Oksidatif stres

SUMMARY

Objective: In this study the relationship between different the oxidative stress markers and the stage, of the disease, complications and synthesis functions of liver in patients with liver cirrhosis were investigated.

Material and Method: 28 patients with liver cirrhosis who were separated into three groups (A, B, C) according to Child–Pugh classification were included to the study. In order to determine the levels of nitric oxyde, nitrite and nitrate; and to evaluate lipid peroxidation, malondialdehyde (MDA) levels were examined in blood samples.

Findings: When nitrite and nitrate levels were compared between the stages A and B no difference were observed; although, between stage B vs. C and A vs. C, significant difference were observed (p=0.000 and p=0.002 respectively). Plasma MDA

Gazi Üniv. Tıp Fakült., Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara
(Uz. Dr. N. Bukan)
Ankara Numune Eğit. ve Araşt. Hast. 2. Dahiliye Klin.
(Uz. Dr. F. Dede, Uz. Dr. M. Demir, Uz. Dr. D. Şener, Uz. Dr. M. Köş, Uz. Dr. M. Arhan, Uz. Dr. K.Sezer, Uz. Dr. E. Eskioğlu)
Yazışma: Uz. Dr. Fatih Dede

levels increased with advanced stage of cirrhosis. And the increase was statistically significant (between A and B p=0.002, between B and C p=0.001, between A and C p=0.001). When compared nitrite and nitrate levels of the patients with low and normal albumin levels statistically significant results were observed (p=0.008). Similarly, it was shown that among patients with prolonged prothrombin time the nitrite and nitrate levels were higher (p=0.029).

Conclusions: We determined that the higher level of oxidative stress markers were associated with advanced Stages of cirrhosis and especially, with showing the parameters of liver synthesis functions had significant relationship with oxidative stress.

Key Words: Lipid peroxidation, Liver cirrhosis, Nitric oxide, Oxidative stress

GİRİŞ

Serbest oksijen radikalleri, proteinlerin denatürasyonu, nükleik asitlerde hasarlanma ve lipit peroksidasyonu aracılığıyla, membran yapısında ve hücresel işlev bozukluklarına neden olmakta ve birçok hastalığın patogenezinde rol almaktadır (1).

Karaciğer hastalıklarında, serbest oksijen radikalleri aracılığıyla gelişen oksidatif stresin neden olduğu karaciğer hasarının, hastalığın ilerleyişi ve komplikasyonların gelişimi üzerine olan etkisi çözüm bekleyen önemli bir sorundur. Serbest oksijen radikallerinin karaciğerde albümin sentezi ve hemostaz üzerine olan etkileri başta olmak üzere; siroz gelişen olgularda asit oluşumu, endotoksemi, hepatorenal bozuklukların seyri, varis kanaması, sistemik hemodinamik bozukluklar ve hatta hepatosellüler kanser gelişimi gibi komplikasyonlardaki yeri tartışılmaya devam etmektedir. Nitrik oksit (NO) yolağı ve son ürünleri, karaciğer yetmezliğinde gelişen hemodinamik değişikliklerde ve hepatosit fonksiyonunun düzenlenmesinde etkin rol alan serbest oksijen radikallerindendir (2-4). Bunun yanında, özellikle toksik ajanların neden olduğu lipit peroksidasyonu aracılığıyla gelişen hasarların, ajanla karşılaşmanın devam etmesi veya antioksidan sistemlerin yetersiz kalması durumunda, karaciğer nekrozuna kadar giden değişik aşamalarla sonuçlandığı belirtilmektedir (3-6).

Bu çalışmada, karaciğer sirozu tanısı konulan hastalarda, farklı oksidatif stres belirteçleriyle hastalığın evresi, komplikasyonların varlığı ve bazı karaciğer işlevleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek; oksidatif stresin karaciğer işlevleri ve siroz komplikasyonları üzerine olan etkilerini değerlendirdik.

Çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, yatarak veya ayaktan tedavi gören, karaciğer sirozu tanısı almış 20'si erkek ve 8'i kadın olmak üzere toplam 28 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmaya alınma ölçütleri ve hastaların gruplandırılması

Çalışmaya alınan hastalara karaciğer sirozu tanısı, fizik bakı, rutin laboratuvar tetkikleri, üst gastrointestinal endoskopisi ve abdominal ultrasonografi ile konuldu. Hastalar karaciğer hastalığının şiddetini gösteren Child-Pugh evrelendirmesine göre üç gruba ayrıldı (7). Bu evrelendirme yapılırken; serum albümin ve bilirubin düzeyleri, asit ve ensefalopati varlığı ve protrombin zamanı olmak üzere beş değişken üzerinden ayrı ayrı her hasta için inceleme yapıldı. Her değişken için puanlar toplanarak hastalar skorlandı. 5-6 puan alan hastalar Child A, 7-9 puan alan hastalar Child B ve 10-15 puan alan hastalar Child C olarak gruplandırıldı. Child-Pugh evrelendirmesine göre; A evresinde 4 hasta, B evresinde 12 hasta ve C evresinde 12 hasta vardı.

Oksidatif stres belirteçlerinin ölçümünde kullanılan yöntemler

Hastalardan alınan kan örnekleri 4000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra, serumları ayrılarak deney gününe kadar –70 ^{o}C'de saklandı. Bu hastalardan alınan kan örneklerinde bir serbest radikal türevi olan NO düzeyini ölçmek için nitrit ve nitrat ve oksidatif hasara bağlı gelişen lipit peroksidasyonunu değerlendirmek için de, malonyldialdehit (MDA) düzeyleri çalışıldı. Nitrat ve nitrit düzeyleri, kolorimetrik olarak ölçüldü. Nitrit düzeyleri, Griess reaksiyonu temeline dayanan diazotizasyon yöntemi ile ölçüldü. Serum örnekleri eşit hacimde Gries reajanıyla (1g/L sülfonilamid, 25g/L fosforik asit ve 0,1g/L N.1.naftiletilendiamin) muamele edildi. On beş dakika oda sıcaklığında renk değişene kadar bekletildikten sonra, 550 nm'de absorbanslar distile suya karşı ölçüldü. Sonuçlar μmol/litre olarak verildi (8). Nitrat düzeyi ise, beta-nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (β-NADPH) varlığında nitratın, nitrat redüktazla nitrite dönüşmesi prensibiyle ölçüldü. Sonuçlar μmol/litre olarak verildi (9). Serum MDA miktarının tayini Kunino Yagi yöntemiyle ölçüldü. Yöntemin esası, tiyobarbitürik asitle (TBA) reaksiyona giren MDA'nın reaksiyon sonucu oluşturduğu pembe renkli maddenin spektrofotometrik olarak 535 nm'de, n-bütanole karşı absorbansının ölçümü şeklindedir. Sonuçlar μmol/litre olarak verildi (10).

Çalışmadan dışlanma kriterleri

Ağır malnütrisyon varlığı (serum albümin < 2 mg/dl, vücut kitle indeksi <17 kg/m^2), hemoglobin < 9 g/dl olması, kronik süpüratif infeksiyon varlığı, 3 aydan az yaşam beklentisi olan hastalar, cilt tümörleri hariç malinite varlığı, akut koroner sendrom, kronik böbrek hastalığı, evre 3-4 kalp yetmezliği, son 6 ayda antioksidan ilaç veya vitamin kullananlar hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows versiyon 14.0 istatistik paket programına girildi ve analizleri bu programda yapıldı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki sürekli sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler, ortalama ± SD; normal dağılmayanlar ise ortanca, enaz - ençok değerler olarak gösterildi. Sayıyla belirtilen değişkenlerin analizlerinde Ki-kare testi, ölçümle belirtilen değerlerin analizinde ise Kruskal-Wallis değişken analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

İncelenen 28 karaciğer sirozlu olgunun, %71.4'ü erkek (20 hasta), %28.6'sı (8 hasta)bayan dı. Araştırmaya katılan hastalardan en küçüğü 11, en büyüğü 80 yaşındaydı. Siroz etiyolojileri değerlendirildiğinde; 8 hastada HbsAg (pozitif)'liği, 4 hastada HCV-Ab (pozitif)'liği, 3 hastada alkol öyküsü, bir hastada ANA (antinükleer antikor) ve AMA (antimitokondrialantikor) pozitifliğiyle tanı konulun otoimmün hepatit, iki hastada HbsAg (pozitif)'liği ile birlikte HDV-Ab (pozitif)'liği, bir hastada alkol hikayesine eşlik eden HCV-Ab (pozitif)'liği ve bir hastada da alkol öyküsüne eşlik eden HbsAg (pozitif)'liği saptandı. Yapılan incelemeler sonucunda 8 hastada etiyolojiye yönelik herhangi bir neden saptanamadı ve bu olgular kriptojenik siroz olarak kabul edildi. Karaciğer sirozuna ait komplikasyonlar ve hastalığın evrelerine göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalardan %21.4'ü hariç, diğer hastalarda değişik derecelerde varis saptandı. İkinci ve 3. derece varisler sırasıyla, %54.5 ve %50 sıklığında olmak üzere en sık C evresinde saptandı. En sık saptanan komplikasyon ise, varis kanamasına eşlik eden hepatik ensefalopati idi.

Tablo 1. Child-Pugh Evrelendirmesi

	Skor (puanlar)		
Değişken	1	2	3
Asit	Yok	Orta	Batın gergin
Ensefalopati	Yok	Orta	İleri
Serum albümin (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Billüribin (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Protrombin zamanı (sn uzama)	1-4	4-6	>6
Her değişken için puanlar toplanarak aşağıdaki derecelendirme yapılmıştır.			
Child A: 5-6 puan **Child B:** 7-9 puan **Child C:** 10-15			

Tablo 2. İncelenen hastaların varis ve komplikasyon durumlarının Child–Pugh evrelemesine göre dağılımı

	CHILD – PUGH SKORU			
	A	B	C	**p***
Varis Derecesi	s	s	s	
Yok	1	3	2	
1.	0	4	1	
2.	2	3	6	
3.	1	2	3	
Komplikasyon Durumu				
Yok	4	11	4	
HE	0	0	3	
ÖVK	0	1	0	
KBP+HE	0	0	1	
HE+ÖVK	0	0	4	

HE: Hepatik ensefalopati; ÖVK: Özofagus varis kanaması; KBP: Kendiliğinden bakteriyel peritonit
S: Hasta sayısı

Olguların nitrit -nitrat ve MDA değerlerinin ölçümü Tablo 3'de verilmiştir. Karaciğer sirozunun evreleri arasında, nitrit-nitrat düzeyleri için yapılan karşılaştırmada; A ve B evreleri arasında yapılan değerlendirmede p=0.316 saptanırken; B ve C ile A ve C arasındaki karşılaştırmada, sırasıyla p=0.000 ve p=0.002 olarak sonuçlar anlamlıydı. Serum MDA değerleri, sirozun evrelerine göre karşılaştırıldığında ise; A ve B evreleri arasında yapılan değerlendirmede p=0.002, B ve C evreleri arasında p=0.001 ve A ve C evreleri arasında p=0.001 olarak tüm siroz evreleri arasında anlamlı fark bulundu.

Hastaların varis dereceleriyle, nitrit-nitrat ve MDA sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde (Tablo 4); serum nitrit-nitrat ve MDA değerleriyle, varis dereceleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Karaciğer sirozuna ait komplikasyonlarla, nitrit -nitrat ve MDA düzeyleri değerlendirildiğinde (Tablo 5); komplikasyon olan gruplardan özofagus varis kanaması hariç, diğer grupların MDA sonuçları birbirine benzerdi. Özofagus varis kanaması olan grupta ise, MDA düzeyleri düşüktü. Komplikasyon olmayan grupta ölçülen MDA düzeyleriyle, komplikasyon olan gruplar karşılaştırıldığında elde edilen değer (p=0.087) anlamlı bulunmadı. Nitrit ve nitrat düzeyleri, en yüksek kendiliğinden bakteriyel peritonit ve hepatik ensefalopatinin birlikte olduğu grupta saptandı. Komplikasyon olmayan grupta nitrit ve nitrat düzeyi düşüktü. Komplikasyon olan gruplarda nitrit ve nitrat düzeyleri; Özofagus Varis Kanamasının olduğu grupta, olmayan gruba yakınken, diğer grupların düzeyleri yüksek olarak saptandı. Ancak bu değerler istatiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulunmadı (p=0.075).

Serum albümin düzeyi normal olan (3.5 gr/dl ve üzerinde) hastalarla, düşük olan (3.5 gr/dl'nin altında) hastalar iki gruba ayrıldığında; 5 hastanın serum albümin düzeyleri normal sınırlarda iken, 23 hastanın serum albümin düzeyleri düşüktü. İki grubun nitrit ve nitrat düzeyleri karşılaştırıldığında, serum albümin düzeyi düşük olan grupta nitrit ve nitrat düzeyleri yüksekti ve sonuçlar istatiksel olarak anlamlıydı

Tablo 3. İncelenen hastaların MDA ve nitrit-nitrat değerlerinin Child–Pugh evrelemesine göre dağılımı

	CHILD – PUGH SKORU		
	A	**B**	**C**
MDA (µmol/litre)	20.8±2.0	31.7±10.6	44.1±8.8
Nitrit-nitrat (µmol/litre)	121.7±6.1	127.6±12.6	158.2±20.9

Evreler arasında nitrit+nitrat düzeyleri: p1 (A ve B) 0.316; **p2 (B ve C) 0.000; p3 (A ve C) 0.002**
Evreler arasında MDA değerleri, **p4 (A ve B) 0.002; p5 (B ve C) 0.001; p6 (A ve C) 0.001**
MDA: Malodialdehit

Tablo 4. Hastaların özofagus varis durumu ve oksidatif stres belirteçleri

	VARİS DERECESİ				
OS	Yok (=6)	1. derece (=5)	2. derece (=11)	3. derece (=6)	p*
MDA (µmol/litre)	30.4±10.6	37.4±14.5	37.2±13.2	35.4±13.2	0.639
Nitrit-nitrat (µmol/litre)	150.6±29.9	142.9±30.0	138.1±17.2	129.8±16.9	0.808

MDA: Malodialdehit; OS: olgu sayısı

Tablo 5. Hastaların komplikasyon durumu ve oksidatif stres belirteçleri

	KOMPLİKASYONLAR					
OS	Yok **(=19)**	HE **(=3)**	ÖVK **(=1)**	KBP+HE **(=1)**	HE+ÖVK **(=4)**	**p***
MDA (µmol/litre)	32.0±11.5	39.4±11.0	23.6	47.2	48.4±10.9	0.087
Nitrit-nitrat (µmol/litre)	132.9±20.6	159.6±26.4	132.6	188.2	147.6±6.3	0.075

HE: Hepatik ensefalopati; MDA: Malodialdehit; ÖVK: Özofagus varis kanaması; KBP: Kendiliğinden bakteriyel peritonit; OS: olgu sayısı

(p=0.008). Benzer şekilde protrombin zamanı 15 saniyeden düşük olan (normal ve hemostaz bozukluğu olmayan) 4 hastayla, protrombin zamanı yüksek olan 24 hastanın nitrit ve nitrat düzeyleri karşılaştırıldı ve aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.029).

Bu ölçütler dışında hastalar karın ultrasonografisiyle, asiti olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. 20 hastada asit varken, 8 hastada asit saptanmadı. Bu iki grup arasındaki nitrit ve nitrat düzeyleri karşılaştırıldı. Sonuç istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.258). Benzer şekilde asit ve/veya bilüribin yüksekliği saptanan 13 dekompanse karaciğer sirozlu hasta, 15 kompanse karaciğer sirozlu hastayla karşılaştırıldığında, nitrit ve nitrat düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.156).

TARTIŞMA

Karaciğer sirozunun evresi ilerledikçe oksidatif stresi gösteren belirteçlerin yükseldiğini ve özellikle karaciğerin sentez işlevlerini gösteren ölçütlerle, oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki olduğu yaptığımız çalışmada saptanmış oldu.

Nitrik oksit sentetaz etkinliğinin ve NO salınımının splanknik dolaşımda daha fazla artmış bulunması, sirozda hiperdinamik dolaşımının gelişiminden NO'nun sorumlu olabileceği, ayrıca hepatik mikrosirkülasyonda NO üretiminin azalmasının parankimal doku hasarının gelişmesinde ve portal hipertansiyon oluşumunda önemli rol oynayabileceği ve hemodinamik bozukluğun derecesiyle prognozun ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (11-13). Bunun yanında, hepatosit kaynaklı NO'nun, hepatositlerde protein sentezini azalttığını gösteren yayınlar da vardır (4,6,14). Sirozlu hastalarda gözlenen NO ve ürünlerindeki bu değişikliklerden, barsak bakterileri kaynaklı endotoksemi sorumlu tutulmuştur (15). Bunun yanında; endojen NO üretiminde artışın özellikle dekompanzasyon gelişen sirozlu hastalarda belirgin olduğu ve bu artışın sirozun ilerlemesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (16). Sirozda gelişen hiperdinamik dolaşım ve bunun nedeni olan vazodilatasyon, asit oluşumu için başlatıcı mekanizmalardan biridir (17). Vazodilatasyondan NO'nun sorumlu tutulması, asit patogenezinde de NO'nun rol aldığını akla getirmektedir (18). Asitli siroz geliştirilen farelerde, NO sentaz baskılayıcı çalışmalarda, vasküler NO düzeylerinin normale düşürülmesinin idrarda sodyum atılımını ve idrar miktarını arttırdığı, plazma sodyum ve ozmolalitesinin normale döndüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak, asidin belirgin derecede azaldığı veya kaybolduğu bildirilmiştir (17,19,20). Sirozda görülen hemodinamik komplikasyonları önlemek için NO yolağının blokajının ideal olduğu belirtilen bir çalışmada sirotik hastaların tedavisinde, kinolon grubu antibiyotiklerle barsak dekontaminasyonu ve endotoksin yapımının önlenmesiyle eş zamanlı olarak glukokortikoidler ile NO indüksiyonunun engellenmesinin etkili olacağını öne sürülmüştür (5).

Siroz olgularında varis kanamaları, halen yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden önemli bir komplikasyondur (21). Sirotik hastalarda portal vende nitrit ve nitrat düzeyinin yüksek olduğu ve portal damar direnci artışının nedeninin NO yolağıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (22). Buradan yola çıkarak, NO aktivitesinin farmakolojik olarak düzenlenmesinin, portal basıncı azaltacağı ve varislere bağlı komplikasyonlarda azalma sağlayabileceği düşünülmüştür (5). Çalışmamızda, portal hipertansiyona bağlı özofagus varisleri 28 hastanın 22'sinde saptandı. Ancak, varis olmayan grupla ve varisin dereceleri arasındaki nitrit ve nitrat düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ancak varis derecesi arttıkça nitrit ve nitrat düzeylerinin düştüğü dikkat çekmekteydi (Tablo 4). Nitrit ve nitrat düzeylerindeki bu düşme, literatürde saptanan NO ve benzeri vazodilatör maddelerin etkisinde veya sentezinde ileri evrelerde gelişen azalmayı ve portal hipertansiyon gelişimini düşündürebilir. Varis gelişmeyen grupta ölçülen nitrit ve nitrat düzeylerinin en yüksek saptanması ve giderek azalan bir şekilde 3`ncü derece varis olgularında da nitrit ve nitrat'ın en düşük saptanması; benzer şekilde ileri evre olgularda splanknik alanda NO ve benzeri vazodilatör maddelere azalmış duyarlılık veya sentezinde azalma olduğunu düşündürmektedir. Literatürde halen NO'nun artmış olduğu anatomik yerleşim konusunda tartışmaların olması önemli olan bir noktadır (22-24). Bu nedenle, tedavi sonrasında portal sistemde elde edilecek olumlu sonucun, sistemik dolaşımda ortaya çıkardığı kötü sonuçlar düşünüldüğünde, etkin bir tedavi rejimi geliştirmek hala zor gözükmektedir.

Lipit peroksidasyonunun, sirozlu hastalarda arttığı gösterilmiştir (25). Oksijen radikallerinin ve lipit peroksidasyonunun, kollajen sentezinde artış ve fibrozis gelişimiyle ilişkili olduğunu gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (26,27). Nitrik oksit hemodinamik değişikliklerin yanında, deneysel modellerde hepatosellüler hasar gelişimi ve karaciğer fibrozisinin

ilerleyişi ile de ilişkili bulunmuş olup; L-arginin tedavisiyle profibrojenik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (28). Çalışmamızda MDA düzeyleri ve varis dereceleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca varis olmayan gruplarla, değişik derecede varis saptanan grupların MDA düzeylerinde, nitrit ve nitrat değerlerinin aksine doğrusal/çizgisel bir değişiklik saptanmadı. Sadece varisi olmayan grupta saptanan değerler en düşüktü ama istatiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4). Sirozun evreleri arasında yapılan karşılaştırmada; hastalığın evresi arttıkça nitrit ve nitrat ve MDA düzeylerinde bir artma vardır. Sonuçlar istatiksel olarak anlamlıydı (Tablo 3). Ancak bizim çalışmamız NO düzeyleri ve lipit peroksidasyonuyla, fibrozis arasındaki ilişkiyi açıklayacak planlamayı içermemekteydi.

İnvitro çalışmalarda, serbest oksijen radikallerinin hepatosit protein sentezinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda da, albümin düzeyi düşük olan hastalarla normal olan hastaların nitrit ve nitrat düzeyleri karşılaştırıldığında, elde edilen sonuç istatiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.008). Benzer şekilde, nitrit+nitrat düzeylerinin hemostaz bozukluğu olan (protrombin zamanı uzamış olan hastalar) grupta yüksek olduğu gösterildi (p=0.029). Bu bulgular, oksidatif stresin, karaciğerin sentez işlevi üzerine olan negatif etkisini göstermektedir.

Çalışmamızın ana (başlıca) kısıtlılıkları; her bir evrede bulunan hasta sayılarının, gruplar arasındaki dağılımın ve hasta sayısının az olması, değerlendirilen oksidatif stres belirteçlerinin kesitsel olması nedeniyle, uzun dönem hastalığın ve eşlik eden komplikasyonların seyri ve oksidatif stres arasındaki ilişki hakkında net bilgi verememesi, karaciğer dokusunda veya portal sistemdeki değişiklikleri doğrudan yansıtamaması ve siroza neden olan etiyolojik faktörlerin etkisinin dışlanamaması olarak sıralanabilir.

Biz, sirozlu hastalarda bozulan karaciğer fonksiyonlarında, özellikle sentez kapasitesinde azalmada ve sirozun evresindeki ilerleme üzerine serbest oksijen radikallerinin etkili olduğunu düşünüyoruz. Bu yıkıcı etkileri oluşturan serbest radikallerin sebep mi, yoksa sonuç mu olduğunu araştırmanın yanında, yaptıkları yıkıcı etkilerin tedavisi de önemli bir araştırma konusu olarak güncelliğini korumaktadır. Bu nedenle daha geniş sayıda olguda, farklı tedavi protokollerini içeren karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993;49(3):481-93.
2. Vallance P, Moncado S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? Lancet 1991;337.776-8.
3. Billiar TR, Curran RD, Stuehr DJ, West MA, Bentz BG, Simmons RL. An L-arginine-dependent mechanism mediates kupffer cell inhibition of hepatocyte protein synthesis in vitro. J Exp Med 1989;169:1467-72.
4. Green SJ, Mellouk S, Hoffman SL, Meltzer MS, Nacy CA. Cellular mechanisms of nonspesific immunity to intracellular infection: cytokine-induced synthesis of toxic nitrogen oxides from L-arginine by macrophages and hepatocytes. Immunol Lett 1990;25:15-20.
5. Stark ME, Joseph H. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. Gastroenterology 1992;103:1928-49.
6. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, Hoffman K, Simmons RL. Hepatocyte produces nitrogen oxides from L-arginine in response to inflammatory products of kupffer cells. J Exp Med 1989;170:1769-74.
7. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Disease of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publications. London. 1993:357-69.
8. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids. An Biochem 1982;126:131-38.
9. Moshage H, Kok B, Huizengo JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. Clin Chem 1995; 41:892-6.
10. Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipit peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95:351-8.
11. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. J of Hepatol 1997;26:75-80.
12. Bosch J, Gines P, Arroya P, Navasa M, Rodes J. Hepatic and systemic hemodynamic and the neurohumoral systems in cirrhosis. In: Epstein M, editor. The Kidney in Liver Disease, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988:286-305.
13. Atucha NM, Nadal FJ, Iyú D, Alcaraz A, Rodríguez-Barbero A, Ortiz MC, etal. Role of vascular nitric oxide in experimental liver cirrhosis. Curr Vasc Pharmacol 2005;3(1):81-5.
14. Billiar TR, Curran RD, Stuehr DJ, Ochoa JB, Harbrecht BG, Flint SG, etal. Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis. Ann Surg 1990;212:462-9.
15. Groszmann R, Kotelanski B, Cohn JN, Khatri IM. Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoholic liver disease. Am J Med 1972;53:715-22.
16. Hori N, Okanoue T, Mori T, Kashima K, Nishimura M, Nanbu A, etal. Endogenous nitric oxide production is augmented as the severity advances in patients with liver cirrhosis. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23(1):30-5.
17. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. The New Eng J of Med 1998;339(8):533-42.

18. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, etal. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology 1988;94:482-7.

19. Rockey DC, Chung JJ. Regulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide during hepatic injury and fibrogenesis. Am J Physiol 1997;273:124-30.

20. Atucha NM, Garcia-Estan J, Ramirez A, Perez MDC, Quesada T, Romero C. Renal effects of nitric oxide synthesis inhibition in cirrhotic rats. Am J Physiol 1994;267:1454-60.

21. Pascal JP, Cales P, Multicenter study group. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. N Engl J Med 1987;317:856-61.

22. Sarela AI, Mihaimeed FMA, Batten JJ, Davidson BR, Mathie RT. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis. Gut 1999;44.749-53.

23. Ohta M, Tanoue K, Tarnawski AS, Pai R, Itani RM, Sander FC, etal. Overexpressed nitric oxide synthase in portal-hypertensive stomach of rat: a key to increased susceptibility to damage? Gastroentorology 1997;112:1920-30.

24. Tanoue K, Ohta M, Tarnawski AS, Wahlstrom KJ, Sugimachi K, Sarfeh IJ. Portal hypertension activates the nitric oxide synthase genes in the esophageal mucosa of rats. Gastroentorology 1996;110:549-57.

25. Pratico D, Iuliano L, Basili S, Ferro D, Camastra C, Cordova C, etal. Enhanced lipid peroxidation in hepatic cirrhosis. J Invest Med 1998;46:51-7.

26. Casini A, Ceni E, Salzano R, Biondi P, ParolaM, Galli A, etal. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide. Hepatology 1997;25:361-7.

27. Svegliati-Baroni G, de Jager-Frikken, Saccomanno S, Jansen PLM, Jezequel AM, Moshage H. Generation of reactive oxygen species and NO in te early Phase of fibrosis: effects of interferon-γ. J Hepatol 1998;28:suppl:83.

28. Leung TM, Fung ML, Liong EC, Lau TY, Nanji AA, Tipoe GL. Role of nitric oxide in the regulation of fibrogenic factors in experimental liver fibrosis in mice. Histol Histopathol 2011;26(2):201-11.

İLETİŞİM

Uzm. Dr. Fatih Dede
e-posta: fatded@yahoo.com
Telefon: +90 312 508 4550 – 4553
GSM : 0 532 488 1711
Faks: +90 312 310 4616