

Kronik Viral Hepatitlerde ve Alkolik Karaciğer Hastalığında Antioksidan Enzim ve Eser Element Düzeyleri

THE LEVELS OF THE ANTIOXIDANT ENZYMES AND TRACE ELEMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Nuri ERÇİN*, Ahmet ERDİL**, Ahmet TÜZÜN**, Sait BAĞCI***, Ahmet UYGUN***, Ahmet AYDIN****, Ahmet SAYAL****, Kemal DAĞALP*****

* Uzm.Dr., JGK Dispanseri,
** Yrd.Doç.Dr., GATA Gastroenteroloji BD,
*** Doç.Dr., GATA Gastroenteroloji BD,
**** Doç.Dr., GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi,
***** Prof.Dr., GATA Gastroenteroloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: Kronik viral hepatitlerin ve alkolik karaciğer hastalığının patogeneğinde etkili olan faktörlerden biri de oksidatif strestir. Bu çalışmada, hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusuna (HCV) bağlı kronik hepatitli hastalar ile alkolik karaciğer hastalarında eser elementlerden bakır, çinko ve selenyum düzeyleri ile bunların yapısında yer aldıkları antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerini tayin ederek antioksidan sistemi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyel ve Metod: Kronik HBV'li 13, kronik HCV'li 13 ve alkolik karaciğer hastalığı olan 13 hasta ile kontrol grubu olarak sağlıklı 20 kişi çalışmaya alındı. Bütün hastalardan ve kontrol grubundan alınan kanlarda eser elementler ile antioksidan enzimlerin kan ve eritrosit düzeyleri tayin edildi.

Bulgular: Antioksidan enzim düzeyleri hasta gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulundu. Buna karşılık antioksidan enzimlerin yapısında yer alan eser elementlerden bakır ve çinko düzeyleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük bulunurken, selenyum düzeylerinde ise hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Diğer taraftan, alkolik ve kronik viral hepatitli gruplar arasında antioksidan enzim ve eser element düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, kronik viral hepatitli hastalarda ve alkolik karaciğer hastalığı olanlarda antioksidan enzim düzeylerinin azalması, oksidatif hasarın oluşumunda veya artışında rol oynayan bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik viral hepatit,
Alkolik karaciğer hastalığı,
Antioksidan enzimler, Eser elementler

T Klin Gastroenterohepatol 2001, 12:170-176

Summary

Purpose: One of the responsible factors for the pathogenesis of chronic viral hepatitis and alcoholic liver disease is oxidative stress. In this study, we investigated the levels of the antioxidant enzymes (superoxide dismutase and glutathione peroxidase) and trace elements (copper, zinc, selenium), which take part in these antioxidant enzymes, in patients with chronic hepatitis B and C virus infections and alcoholic liver disease.

Materials and Methods: Thirteen patients with chronic hepatitis B virus infection, thirteen patients with chronic hepatitis C virus infection, thirteen patients with alcoholic liver disease and twenty healthy subjects were enrolled in the study. The levels of the antioxidant enzymes and trace elements were measured both in the blood and erythrocytes.

Results: The levels of the antioxidant enzymes in patients were found significantly lower comparing to the control group. The levels of zinc and copper were significantly low comparing to the control group, but there was not any difference between the patients group and the control group for the level of selenium. In addition, we found no difference between the alcoholic and non-alcoholic groups for the levels of the enzymes and the elements.

Conclusion: The low levels of the antioxidant enzymes in the patients with chronic hepatitis C and B virus infection and alcoholic liver disease can be considered as a factor acting a role in the formation and the increase of the oxidative injury.

Key Words: Chronic viral hepatitis,
Alcoholic liver disease,
Antioxidant enzymes, Trace elements

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12:170-176

Geliş Tarihi: 12.02.2001

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet ERDİL
GATA Gastroenteroloji BD,
06018 Etlük/ANKARA

Kronik hepatitlerin patogeneğinde birçok şey ortaya konulmasına rağmen, tam olarak aydınlatıldığı söylenemez. Yapılan çalışmalar serbest radikallere bağlı hasarın karaciğer hastalıklarının

patogenezinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (1-6).

Kronik hepatite yol açabilen hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusunun (HCV), karaciğerde oluşturduğu hasarda direk sitopatik etkinin yanında immün mekanizmaların da rolü olmaktadır (1,2). Oksidatif stres oluşumunda her iki virus için de ortak yol, fagositik hücrelerin aktivasyonu ile tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi pro-oksidan sitokinlerin salınması, konakçıda pro-oksidan artışı ve antioksidan enzimlerin inhibisyonu ile dengenin bozulmasıdır (3,4).

Alkolik karaciğer hastalığında da, patogenezden sorumlu molekül olan asetaldehit'in, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu sağlayarak lipid peroksidasyonunu başlatması ve glutatyon gibi antioksidan sistemde etkili bir maddeyi bağlayarak etkisiz hale getirmesi oksidatif stres oluşumundan sorumludur (5,6).

Tüm bu faktörlerin etkisi ile oluşan serbest oksijen radikallerine karşı vücudun cevabı, antioksidan enzim aktivitesinin artmasıdır. Eser elementler, çoğu metalloenzim olan antioksidan enzimlerin yapısına katılarak gerek fonksiyon görmelerinde, gerekse enzimi stabilize etmede önemli rol oynamaktadırlar. Demir, bakır, çinko ve mangan, süperoksid dismutaz (SOD) enziminin; selenyum ise glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin yapısında yer almaktadırlar (7,8).

Kronik hepatitli ve alkolik karaciğerli hastalarda yapılan değişik çalışmalarda antioksidan enzim düzeyleri ve bu enzimlerin yapısında yer alan eser elementlerin düzeyleri ile ilgili olarak birbirini desteklemeyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalarda sağlıklı bireylere göre artmış enzim düzeyleri bulunurken (9,10), kiminde azaldığı (11,12), bazılarında da farklılık olmadığı (13-15) tespit edilmiştir. Bir kısmında ise enzim düzeyleri ile eser element seviyelerinin paralellik göstermediği bildirilmiştir (14,15). Ayrıca elde edilen sonuçların yorumlanmasında da farklılıklar söz konusudur.

Biz de bu çalışmamızda HCV ve HBV'ye bağlı kronik hepatit ve alkolik karaciğer hastalığı olan olgularda antioksidan sistemindeki değişiklikleri, an-

tioksidan enzimler ve bunların yapısında yer alan eser elementler yoluyla incelemeyi amaçladık.

Materyel ve Metod

Bu çalışmaya Ekim 1998 ve Mayıs 1999 tarihleri arasında hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği ile Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatarak veya ayaktan takip edilen, kronik HBV veya HCV hepatiti ya da alkolik karaciğer hastalığı tanısı alan hastalar ile kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler dahil edildi. Hastalar dört gruba ayrıldı.

A Grubu: Uzun süreli yüksek miktarda alkol alımı anamnezi olan, karaciğer transaminaz (SGOT > SGPT) ve GGT seviyeleri yüksek olup, karaciğer hastalığına yol açan başka bir etken tespit edilemeyen 13 alkolik karaciğer hastasından oluşmakta idi. Hastaların tümü erkek ve yaş ortalaması 47 ± 9.84 idi.

B Grubu: HBsAg (+), transaminaz değerleri yüksek, kronik karaciğer hastalığı biyopsi ile doğrulanmış 13 hastadan oluşuyordu. Hastalarda HBV dışında kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek bir etken saptanmadı. Hastalar kronik hepatit açısından hiçbir tedavi almamışlardı. Hastaların hepsi erkek ve yaş ortalaması 22.69 ± 3.32 idi.

C Grubu: Anti HCV (+), transaminaz değerleri yüksek, kronik karaciğer hastalığı biyopsi ile doğrulanmış 13 hastadan oluşuyordu. Hastalarda HCV dışında kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek bir etken saptanmadı. Hastalar kronik hepatit açısından hiçbir tedavi almamışlardı. Hastaların 11'i erkek, 2'si kadın ve yaş ortalaması 32.92 ± 11.30 idi.

D Grubu: Başta karaciğer hastalığı olmak üzere herhangi bir sağlık problemi olmadığı bilinen 20 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun hepsi erkek ve yaş ortalaması 29.2 ± 4.27 idi.

Çalışmamıza dahil olan hastalardan ve kontrol grubundan tripotasyum EDTA'lı (Etilendiamintetraasetik asit) tüplere 10 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri derhal 4°C'de 4000 rpm'de 6 dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrıldı ve polipropilen tüplerde -25 °C'de analiz yapılmaya kadar saklandı. Geride kalan şekilli elemanlar üzerine

hacminin üç katı kadar %0.9'luk NaCl solüsyonu ilave edilerek hafifçe ters yüz edildi ve 4 °C'de 6 dakika santrifüj edilerek üstteki süpernatant atıldı. Bu işlem iki defa daha tekrar edilerek sonunda 1 ml eritrosit alınarak üzerine 4 ml soğuk distile su ilave edilip çevrilerek lizis oluşumu sağlandı ve 4 °C'de 10 dakika tutuldu. Daha sonra 4 °C'de 30 dakika santrifüj edilerek eritrosit kabuklarının ayrılması sağlandı ve polipropilen tüplerde -25 °C'de analiz yapılmaya kadar saklandı.

Eritrosit ve plazmada bakır ve çinko ölçümleri alevli atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Varian, 30/40 model, ABD) ile yapıldı. Eritrosit ve plazma örneklerinin, gerekli dilüsyondan sonra önceden hazırlanan standart kalibrasyon grafiğine göre bakır ve çinko düzeyleri ölçüldü.

Eritrosit ve plazmada selenyum ölçümleri grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Varian, GTA-96, ABD) kullanılarak yapıldı. Eritrosit ve plazma örnekleri gerekli miktarda dilüe edildi ve önceden hazırlanan standart kalibrasyon grafiğine göre selenyum düzeyleri ölçüldü.

GSH-Px ölçümleri Pleban ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde spektrofotometrik (Philips, PU 8360, İngiltere) olarak yapıldı. Başlangıçta hazırlanan eritrosit ve plazma örnekleri içinde glutatyon, glutatyon redüktaz, NADPH, EDTA bulunan ortamda inkübe edildikten sonra tersiyer butil hidroperoksit kullanılarak reaksiyon başlatıldı ve absorbans azalması spektrofotometrede 340 nm'de takip edildi. Aynı şartlarda hazırlanan standart kalibrasyon grafiğine göre örneklerin GSH-Px ak-

tiviteleri eritrosit için U/gHb, plazma için U/ml olarak hesaplandı (16).

Eritrositlerde Cu,Zn SOD ölçümü Sun ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde spektrofotometrik olarak yapıldı. Substrat olarak 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolium klorür (I.N.T.) kullanıldı. Süperoksit anyonu radikali üreticisi olarak ksantin-ksantin oksidaz sistemi kullanıldı. Başlangıçta hazırlanan eritrosit lizatlarından uygun miktar alındı ve hazırlanan reaksiyon karışımı ile inkübe edildi. Absorbans değişimi spektrofotometrede 505 nm'de takip edilerek ölçümler yapıldı. Standart kalibrasyon grafiğine göre örneklerdeki Cu,Zn SOD aktiviteleri U/gHb olarak verildi (17).

Gruplardan sağlanan verilerin büyük bölümü normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler yapıldı. İstatistiksel analizde önce Kruskal Wallis varyans analizi ile parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı belirlendi. Daha sonra gruplar arasında fark tespit edilen parametrelerde ileri değerlendirme için Mann-Whitney U testi uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri, biyokimyasal sonuçları ve serolojik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Gruplarda çalışılan eser elementlerin ve antioksidan enzimlerin medyan, minimum ve maksimum değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Plazma Cu,Zn SOD değerleri ölçülemeyecek kadar düşük olduğu için, çalışmamızda sadece

Tablo 1. Olguların demografik bilgileri, biyokimyasal sonuçları ve serolojik özellikleri

ÖZELLİKLER	GRUP A	GRUP B	GRUP C	GRUP D
Hasta sayısı	13	13	13	20
Yaş (ortalama)	47±9.84	22.69±3.32	32.92±11.30	29.2±4.27
Cinsiyet (E/K)	13/0	13/0	11/2	13/0
Alkol	13	-	-	-
Sigara (%)	13 (100)	5 (38.4)	9 (69.2)	8 (40)
AST (ortalama)	61	62	85	27
ALT (ortalama)	49	140	130	25
GGT (ortalama)	126	-	-	-
HbsAg	-	13	-	-
Anti HCV	-	-	13	-

Tablo 2. Eser elementlerin ve antioksidan enzimlerin ortalama \pm SD değerleri

	n	A Grubu	B Grubu	C Grubu	n	D Grubu	p
		Ort. \pm SD (Min-Max)	Ort. \pm SD (Min-Max)	Ort. \pm SD (Min-Max)		Ort. \pm SD (Min-Max)	
Plazma bakır mg/ml	13	0.78 \pm 0.19 (0.23-0.95)	0.64 \pm 0.12 (0.39-0.80)	0.71 \pm 0.16 (0.29-0.92)	20	1.05 \pm 0.15 (0.78-1.25)	p<0.05
Plazma çinko mg/ml	13	0.42 \pm 0.13 (0.14-0.64)	0.58 \pm 0.12 (0.40-0.86)	0.43 \pm 0.20 (0.26-0.56)	20	1.05 \pm 0.14 (0.85-1.31)	p<0.05
Eritrosit çinko mg/ml	13	6.92 \pm 1.17 (4.32-8.12)	7.12 \pm 1.62 (5.40-10.4)	7.36 \pm 0.86 (6.02-8.34)	20	7.32 \pm 0.93 (5.16-8.70)	p>0.05
Plazma selenyum ng/ml	13	62.65 \pm 11.5 (54.75-87.45)	67.00 \pm 11.2 (55.60-93.44)	65.45 \pm 6.47 (59.85-82.45)	20	65.00 \pm 10.8 (45.00-85.00)	p>0.05
Eritrosit selenyum g/ml	13	285.95 \pm 34.7 (225.4-348.5)	280.60 \pm 33.3 (215.7-310.9)	305.66 \pm 23.5 (260.0-340.4)	20	237.50 \pm 38.1 (178.0-313.0)	p<0.05
Eritrosit SOD U/gHb	13	780.00 \pm 71.3 (635.6-850.7)	720.00 \pm 56.3 (625.1-840.1)	695.00 \pm 63.6 (610.4-820.2)	20	980.00 \pm 82.9 (870.6-1170.3)	p<0.05
Eritrosit GSH-Px U/Ghb	13	29.40 \pm 2.36 (25.5-33.5)	29.75 \pm 2.25 (26.3-33.7)	29.50 \pm 1.86 (25.8-32.4)	20	35.27 \pm 3.64 (28.5-39.9)	p<0.05
Plazma GSH-Px U/ml	13	0.23 \pm 3.4 (0.19-0.31)	0.26 \pm 3.3 (0.21-0.34)	0.24 \pm 2.9 (0.20-0.28)	20	0.33 \pm 2.2 (0.30-0.36)	p<0.05

eritrositteki enzim düzeyleri değerlendirilmiştir. Plazma bakır ve çinko değerleri ile eritrosit SOD, GSH-Px ve plazma GSH-Px değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Diğer taraftan eritrosit selenyum değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.05$). Eritrosit çinko ve plazma selenyum seviyeleri ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Kronik hepatitli ve alkolik karaciğerli hastalar arasında ise enzim ve element seviyeleri yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tartışma

Oksidatif stresin kronik viral hepatitler ve alkolik karaciğer hastalığının patogenezinde rol oynayabileceği çeşitli araştırmalar sonucunda öne sürülmüştür (1-6). Serbest oksijen radikalleri ile oluşan bu duruma organizmanın cevabı antioksidan sistemin faaliyete geçirilmesidir. Burada etkili olan faktörlerden biri de antioksidan enzimlerdir. Antioksidan enzimlerden en önemlileri Süperoksid Dismutaz ve Glutatyon Peroksidaz'dır. SOD yapısında yer alan bakır ve çinko ile GSH-Px yapısında yer alan selenyum elementleri de oksidatif strese cevapta önemli rol oynarlar.

Çalışmamızda plazma bakır düzeyleri; kronik viral hepatitlilerde ve alkolik karaciğer hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. Kronik HBV ve HCV hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kanserli hastalar arasında yapılan bir çalışmada serum bakır değeri sadece kanserli grupta yüksek saptanmış ve bu yükseklik kronik karaciğer hastalığının eser elementlerin metabolizması üzerine olan etkisine bağlanmıştır (18). Diğer bir çalışmada ise alkolik karaciğer hastalarında da serum bakır düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (12). Ancak literatürde özellikle bakır düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar olup, bu sonuçların diyetel veya kinetik farklılıklara bağlı olabileceği belirtilmiştir (19, 20). Bizim çalışmamızdaki bakır düzeylerindeki düşüklük de benzer mekanizmalarla açıklanabilir.

Çalışmamızda plazma çinko düzeyleri hem kronik viral hepatitlilerde, hem de alkolik karaciğer hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürde belirtilen bir çok çalışma ile uyumludur (12,16,21,22). Çinko düzeylerinin düşüklüğü yetersiz alım, azalmış emilim ve artmış atılıma bağlanmıştır (21). Alkolik karaciğer hastalarında kronik viral hepa-

titlilere göre daha düşük bulunması, beslenme bozukluğunun alkoliklerde daha fazla olmasına bağlanabilir.

Eritrosit çinko düzeyleri açısından; kronik viral hepatitli hastalar ve alkolik karaciğer hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum bazı çalışmalarla uyumlu ise de (23), alkolik karaciğer hastalarında eritrosit çinko değerlerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu diğer bir çalışma ile uyumlu değildir (21). Bu çalışmada elde edilen yüksek değerler hipermetabolik durumun bir parçası olarak eritrosit karbonik anhidraz aktivitesinin artmış olmasına bağlanmıştır.

Plazma selenyum değerlerinde alkolik karaciğer hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre düşüklük bulunsada, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamsızdır. Aynı şekilde hepatitli gruplar ve kontrol grubu arasında da plazma selenyum düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Her ne kadar alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarımızdaki plazma selenyum düzeylerindeki düşüklük anlamlı değilse de, literatürde alkolik karaciğer hastalarında plazma selenyum düzeylerinin anlamlı olarak düşük saptandığını bildiren çalışmalar da vardır (12,15,22,24). Selenyum metabolizması karaciğerde olmaktadır. Bu nedenle karaciğer hastalıkları serum selenyum düzeylerini etkilemektedir. Ayrıca kan selenyum düzeylerini değerlendirirken, diyet faktörünü de göz önünde bulundurmak gerekir. Alkolik karaciğer hastalarında beslenmenin yanısıra azalmış emilim ve artmış kayıp da etkilidir (11,15).

Eritrosit selenyum düzeyleri bizim çalışmamızda alkolik karaciğer hastalarında ve kronik viral hepatit hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Eritrosit GSH-Px aktivitesinin önemli bir göstergesi sayılan eritrosit selenyum değerleri yine diyetle yakından ilgilidir (25). Bizim çalışmamızda eritrosit selenyum değerleri ile GSH-Px düzeylerinin paralel olmaması, diyetin etkisinin ve enzimin serbest radikaller ve peroksidlerle inhibe edilmesinin bir sonucu olabilir (6).

Alkolik ve kronik HBV ve HCV hasta gruplarında eritrosit Cu,Zn SOD değerleri kontrol

grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Alkolik ve kronik viral hepatitli gruplar arasında ise eritrosit SOD değerleri açısından anlamlı bir fark yoktur. Yapılan çalışmalarda enzim aktivitesi genelde karaciğer dokusunda azalmış, serumda ise artmış olarak bulunmuştur (9,26). Bu durum dokuda oksidatif stres ile mücadelede enzim düzeylerinin azalması, buna karşın hasarlanmış hepatositlerden salınan enzimlerle serum değerlerinin artması olarak yorumlanmıştır. Alkolik ve kronik viral hepatitli hastalarda eritrosit enzim değerlerinin düşüklüğü şu şekilde açıklanabilir; alkol verilen maymunlarda yapılan bir çalışmada, karaciğerde Cu,Zn SOD seviyeleri düşük bulunurken, Mn SOD seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Etanol ile beslenen maymunlarda etanol metabolizması sonucu oluşan süperoksid anyonlarının etkisi ile mitokondrilerde genişleme ve karaciğerde mangan artışı tespit edilmiştir. Sonuçta süperoksid anyonlarının indüksiyonu ile Mn SOD seviyeleri yüksek bulunmuştur. Diğer yandan Cu,Zn SOD seviyelerinin düşük olmasına bağlı olarak lipid peroksidasyonu ve hepatosit hasarı ortaya çıkmaktadır (27).

Selenyum GSH-Px değerleri hem plazma, hem de eritrositlerde değerlendirildi. Sonuçta alkolik karaciğer hastaları ve her iki kronik viral hepatitli hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilmezken, hasta gruplarındaki enzim değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durum, enzim düzeylerindeki düşüklüğün oksidatif strese karşı korunmayı azaltması olarak yorumlanabilir. Yapılan bir çalışmada plazma enzim düzeyi açısından kronik HCV hastaları ile kontrol grubu arasında bir fark bulunamamıştır (13). Alkolik karaciğer hastalarında plazma enzim düzeylerini normal (14,15) veya plazma ve eritrosit enzim düzeylerini azalmış olarak (11) bildiren çalışmalar vardır. Bir diğer çalışmada; karaciğer dokusunda GSH-Px enziminin m-RNA düzeyleri yüksek, enzim aktivitesi ise düşük olarak bulunmuştur. Bu durum, enzim düzeylerinin serbest radikal ve peroksidlerle inhibe edilmesi şeklinde yorumlanmıştır (6).

Yukarıda da değinildiği gibi enzim düzeylerinin yorumlanması konusunda oldukça büyük farklılıklar söz konusudur. Oksidatif strese karşı koruyucu enzimlerin dokularda reaksiyona girmesi

sonucunda serbest radikal ve peroksidlerle inhibe edilmesine bağlı olarak azaldığını ileri süren görüşler mevcuttur (6,11). Buna karşılık dokularda oksidatif strese bağlı olarak hasarlanan hepatositlerden salınan enzimlerle, serum enzim düzeylerinin yükseldiği görüşü de ortaya konmuştur (9,26).

Bu verilere dayanılarak; kronik viral hepatitli-lerde ve alkolik karaciğer hastalarında antioksidan enzim düzeylerinin azalmasının oksidatif hasarın oluşumunda rol oynayabileceği düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda antioksidan enzim ve eser element düzeylerinin farklı çıkması bu durumu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle antioksidan enzimler ve eser elementlerin oksidatif hasar oluşumunda kesin rolünü tayin etmek için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Grob PJ. Hepatitis B: Virus, Pathogenesis and Treatment. Vaccine (abstract) 1998 Nov; 16 suppl: S11-6.
- Par A, Gervain J, Gogl A. Hepatitis C Virus Infection: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Scand J Gastroenterol Suppl 1998; 228: 107-14.
- Larrea E, Beloqui O, Munoz-Navas MA, Civeira MP, Prieto J. Superoxide Dismutase in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Free Radic Biol Med (abstract) 1998 May; 24 (7-8): 1235-41.
- Schwarz KB. Oxidative Stress During Viral Infection: a review. Free Radic Biol Med (abstract) 1996; 21 (5): 641-9.
- Eastwood GL. Alcoholic Liver Disease, Eds.: Avunduk, C. Manual of Gastroenterology, 2nd edition, Boston, Little, Brown and Company, 1994, p. 369-78.
- Rouach H, Fataccioli V, Gentil M, French SW, Morimoto M, Nordmann R. Effect of Chronic Ethanol Feeding on Lipid Peroxidation and Protein Oxidation in Relation to Liver Pathology. Hepatology 1997 Feb 25 (2): 351-5.
- Friberg L. Specific Metals. Eds.: Gunnar F. Handbook on the Toxicology of Metals, 2nd edition Vol. II, Nordberg V., Amsterdam, Elsevier, 1986, p. 233-681.
- Sayal A: Değişik Kanser Türlerinde Plazma ve Eritrositlerde Glutatyon Peroksidaz ve Eser Element Düzeyleri, Doktora Tezi, Ankara, 1992.
- Yasuyama T, Inoue K, Kojima T, Sasaki H. Activities, Electrophoretic Profiles and Immunolocalization of Superoxide Dismutase in Human Liver Specimens. Jpn J Med 1988 Feb; 27 (1): 34-41.
- Ohman M, Marklund SL. Plasma Extracellular Superoxide Dismutase and Erythrocyte Cu,Zn-containing Superoxide Dismutase in Alcoholics Treated with Disulfiram. Clin Sci (Colch) 1986 Apr; 70 (4): 365-9.
- Girre C, Hispard E, Therond P, Guedj S, Bourdon R, Dally S. Effect of Abstinence from Alcohol on the Depression of Glutathione Peroxidase Activity and Selenium and Vitamin E Levels in Chronic Alcoholic Patients. Alcohol Clin Exp Res 1990 Dec; 14 (6): 909-12.
- Gerli G, Locatelli GF, Mongiat R, Zenoni L, Agostoni A, Moschini G, Zafiroopoulos D, Bruno S, Rossi S, Vignati A, Tarolo G, Podda M. Erythrocyte Antioxidant Activity, Serum Ceruloplasmin, and Trace Element Levels in Subjects with Alcoholic Liver Disease. Am J Clin Pathol 1992 May; 97 (5): 614-8.
- Lim HL, Myers BM, Hamilton BA, Davis GL, Lau JY. Plasma Glutathione Concentration in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. J Viral Hepat (abstract) 1995; 2 (4): 211-4.
- Johansson U, Johansson F, Joelsson B, Berglund M, Akesson B. Selenium Status in Patients with Liver Cirrhosis and Alcoholism. Br J Nutr 1986 Mar; 55 (2):227-33.
- Tanner AR, Bantock I, Hinks L, Lloyd B, Turner NR, Wright R. Depressed Selenium and Vitamin E Levels in an Alcoholic Population. Possible Relationship to Hepatic Injury through Increased Lipid Peroxidation. Dig Dis Sci 1986 Dec; 31 (12): 1307-12.
- Pleban PA, Munyani A, Beachum J. Determination of Selenium Concentration and Glutathione Peroxidase Activity in Plasma and Erythrocytes. Clin Chem 1982 Feb; 28 (2): 311-6.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. Clin Chem 1988 Mar; 34 (3): 497-500.
- Pramoolsinsap C, Promvanit N, Komindr S, Lerdverasirikul P, Sriuanujata S. Serum Trace Metals in Chronic Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma in Thailand. J Gastroenterol (abstract) 1994 Oct; 29 (5): 610-5.
- Aaseth J, Thomassen Y, Alexander J, Norheim G. Decreased Serum Selenium in Alcoholic Cirrhosis. N Engl J Med 1980; 16: 944-5.
- Sullivan JF, Blotcky AJ, Jetton MM, Hann HKJ, Burch RE. Serum Levels of Selenium, Calcium, Copper, Magnesium, Manganese and Zinc in Various Human Diseases. J Nutr 1979; 109: 1432-7.
- Goode HF, Kelleher J, Walker BE. Relation between Zinc Status and Hepatic Functional Reserve in Patients with Liver Disease. Gut 1990 Jun; 31 (6): 694-7.
- Bahçecioglu İH, İlhan M, Ölçücü A, Kızılkaya F, Demir A. Kronik Karaciğer Hastalığında Serum Çinko, Selenyum ve Manganez düzeyleri. T Klin J Gastroenterohapatol 1999; 10 (2): 58-62.
- Keeling PW, Jones RB, Hilton PJ, Thompson RPH. Reduced Leucocyte Zinc in Liver Disease. Gut (abstract) 1980 Jul; 21 (7): 561-4.

24. Bjorneboe GE, Johnsen J, Bjorneboe A, Bache-Wiig JE, Morland J, Drevon CA. Diminished Serum Concentration of Vitamin E in Alcoholics. *Ann Nutr Metab* 1988; 32 (2): 56-61.
25. Dworkin B, Rosenthal WS, Jankowski RH., Gordon GG, Haldea D. Low Blood Selenium Levels in Alcoholics With and Without Advanced Liver Disease. *Dig Dis Sci* 1985 Sep; 30 (9): 838-44.
26. Inagaki T, Katoh K, Takiya S, Tkuta K, Kobayashi S, Suzuki M, Fukuzawa Y, Ayakawa T, Shimizu K, Tagaya T. Relationship Between Superoxide Dismutase and Viral Liver Disease. *Gastroenterol Jpn* (abstract) 1992 Jun; 27 (3): 382-9.
27. Keen CL, Tamura T, Lönnerdal B, Hurley LS, Halsted CH. Changes in Hepatic Superoxide Dismutase Activity in Alcoholic Monkeys. *Am J Clin Nutr* 1985 May; 41 (5):929-32.