

Gastroenteroloji ve Hepatoloji'de Serum Nitrit/Nitrat Ölçümünün Klinik Önemi

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM NITRITE/NITRATE MEASUREMENT IN GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Fatih Yüksel IŞIKSAL*

* Yrd.Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, ADANA

Özet

Nitrik oksit (NO) sinyal molekülü olarak vücuttaki tüm dokularda bulunan bir serbest radikal gaz molekülüdür. Bir çok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde rol alıyor gibi düşünülmektedir. NO'nun inflamasyondaki rolü fizyolojinin en fazla çalışılan ancak halen tartışmalı olan konularından biridir. NO'nun güçlü anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğunu gösteren bir çok rapor vardır, oysa bir çok çalışma NO'nun inflamasyonu artırabildiğini göstermektedir. Hepatit B ve C virüsleri akut ve sıklıkla kronik karaciğer hastalığına neden olurlar. NO'nun karaciğerde bir çok etkisi ve hücrel kaynaklıdır ve hepatosit hasarında aracı olabilir. Fakat, literatürde NO'nun karaciğer hücre hasarının birincil bir aracısı mı yoksa hasar verici uyarıya karşı güçlü bir koruyucu mekanizma mı olduğu konusunda çelişkiler vardır.

Anahtar Sözcükler: Nitrat, Nitrik oksit, Nitrit, Gastroenteroloji, Hepatoloji

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:218-224

Summary

As a signaling molecule in every tissue in the body. It appears to play a central role in the pathogenesis of many inflammatory disorders. The role of NO in inflammation represents one of the most studied yet controversial subject in physiology. There are many reports have demonstrated that NO possesses potent anti-inflammatory properties, whereas a number of studies suggest that NO may promote inflammation. Hepatitis B and C viruses cause acute and often chronic liver disease. Nitric oxide has many actions and cellular sources in liver and may mediate hepatocyte injury. But, in literature, there is confusing evidence that NO is either a primary mediator of liver cell injury or a potent protective mechanism against injurious stimuli.

Key Words: Nitrate, Nitric oxide, Nitrite, Viral hepatitis, Gastroenterology, Hepatology

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:218-224

İnsan vücudundaki her organ uygun bir doku perfüzyonuna ihtiyaç duyar ve fonksiyonları bu perfüzyonun uygun bir şekilde idamesine bağlıdır. Damar endotelinin bir çok vazodilatör madde salgıladığının tespiti konuya yeni ışıklar tutmaktadır. Bu vazodilatör maddeler genel damar tonusunu ya da kan basıncını etkilemeden bölgesel ya da lokalize seviyede çevresel damarları etkileyerek kan akımının yeniden düzenlenmesini sağlamaktadır. Doğal bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) damarlar üzerinde ciddi etkileri vardır. Ancak nitrik oksit hücre metabolizması üzerindeki gerek direkt gerekse indirekt etkileri konusunda bilinenler oldukça azdır. Çeşitli vücut sıvılarında nitrik oksit metabolizmasının son ürünleri olmaları dolayısıyla iyi birer gösterge oldukları kabul edilen nitrit ve nitrat seviyelerinin ölçülmesine yönelik bilgiler son yıl-

larda artmaktadır. Ancak bir çok dokuda yapılan ve kompleks bir metabolizması olan bu moleküllerin ölçülmesinin klinik açıdan yararlılığı halen netlik kazanmamıştır.

Gastroenterolojide Nitrit ve Nitratın Yeri

Sebzeler, özellikle de pancar, kereviz, ıspanak ve marul gibi çok yapraklı sebzeler nitratlar açısından zengindirler. Gastroenterolojik rahatsızlığı olan hastalar kısmen daha az sebze içeren diyetleri tercih etmektedirler. Böylece bu hastalarda yapılan plazma veya idrar nitrat seviyesi ölçümleri diyetel faktörlerden daha az etkilenmiş olmakta ve testlerin güvenilirliği artmaktadır. NO ve diğer serbest radikallerin sekretuar diyetlerdeki gerçek rolü halen araştırılmaktadır (1). İnflamatuvar barsak hastalığında, başka bir inflamatuvar hastalığı bulunmayan hastalarınkine göre yaklaşık dört katlık bir

idrar nitrat/kreatinin oranı vardır (2). Bununla beraber, başka araştırmacılar ortalama serum nitrat konsantrasyonlarını, ülseratif kolitli ve Crohn hastalıklı hastalarla sağlıklı kontrol vakaları arasında belirgin seviyede saptamamışlar ancak, aktif hastalığı bulunan hastalarda inaktif hastalığı olanlara göre daha yüksek seviyeler bulunduğunu göstermişlerdir (3). Toplam nitrit+nitrat (NOx) konsantrasyonları belirgin derecede artmış olan ülseratif kolit hastalarının medikal ya da cerrahi tedavilerinin değiştirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (4). Medikal tedaviye cevap vererek düzelme gösteren ülseratif kolitli hastaların idrar nitratı seviyelerinde düşüş saptanmıştır (5). Lenfositik koliti ve kola-jenöz koliti olan küçük bir hasta grubunda da plazma NOx seviyeleri belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Aynı hasta grubunda kolonoskopi sırasında mukozal yüzeye yakın kısımlardan toplanan kolon örneklerindeki NO seviyeleri de kontrol vakalarından toplanan örneklerle kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda ölçülmüştür (6).

Bu gibi durumlarda NO yapımının arttığına başka kanıtları da vardır. Biyopsi örneklerinden hazırlanan kolon mukoza kültürlerinde, normal kontrol vakalarına kıyasla aktif Crohn Hastalığı yada ülseratif koliti bulunan hastalardan hazırlanan örneklerde nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesinin 4-10 kat daha fazla olduğu ve nitrit yapımının da 4-8 kat artmış olduğu saptanmıştır. Metilprednizolon ya da ketotifen varlığında hazırlanan kültürlerde ise ölçüm değerleri daha düşük seviyelerde kalmıştır (7,8). NO sentezinin indirek bir göstergesi olan mukozal L-sitrullin seviyeleri de aktif hastalığı olan hastalarda daha yüksek seviyelerdedir (9). Bir NOS inhibitörü olan L-NAME (N-omega-nitro-L-arginine methyl ester)'nin topikal uygulaması ile rat modelinde kolonik inflamasyonun azalması, NO sentezinin bu hastalıkta inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (10).

Sıçanlarda, oral arginin desteği ile barsaklardan diğer organlara bakteriyel translokasyonun azalıyor olması, konağın barsak yoluyla giren patojenlere karşı savunmasında NO sentezinin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (11). Gastrointestinal hastalıklarda barsaklarda yapılan NO'nin koruyucu etkileri potansiyel zararlı etkilerini de beraberinde getirmektedir (12). Kronik atrofik gastritli hastaların

mide sıvılarında nitrit konsantrasyonlarının yüksek olduğu bulunmuştur (13). Bu hastalarda hafifçe yükselmiş olan mide pH'sı nitritin stabilitesini artırabilmektedir. Ağızdaki bakteriyel flora tarafından nitrattan nitrit üretilmesi konağı Candida gibi patojenlerden korumaktadır (14). NO barsak motilitesi, sekresyonu ve diğer fonksiyonları üzerinde önemli roller oynayabilir (15). İnfantlardaki pilor stenozu nöronal NOS geni polimorfizmi ile ilişkilidir. Yine, Hirshprung hastalığında intestinal sinir liflerindeki nöronal NOS azalmıştır (16). Çeşitli çalışmalarda NO'in pankreasın hem endokrin hem de egzokrin sekresyonları içinde bulunduğu saptanmıştır (17).

Hepatolojide Nitrit ve Nitratın Yeri

Karaciğer Sirozunda Nitrit ve Nitrat

Sirotik hastalarda hem nefes NO hem de serum NOx seviyeleri kontrol vakalarına göre yüksektir. Farklılık derecesi ortalama NO için 252 nL/dk/m²'ye karşılık 75 nL/dk/m², ortalama NOx için ise 48 µmol/L'e karşılık 3 µmol/L'dir ve değerler birbiriyle paralel değildir (18). Karaciğer sirozunda oksidatif stresin biyolojik göstergeleri olarak NOx ve myeloperoksidaz seviyelerini inceleyen bir çalışmada hem NOx hem de myelo-peroksidaz seviyeleri yüksek bulunmuştur. Çalışmaya 40 adet sirozlu hasta (32 alkolik, 6 viral, 1 hematokromatozis ve 1 şistozomiyazis) ve 20 sağlıklı kontrol vakası alınmış. Sağlıklı kontrol vakalarında ve sirotik hastalarda sırasıyla myelo-peroksidaz seviyeleri, 249.9±107.05 µg/L'ye karşı 348.40±194.12 µg/L; nitrit seviyeleri, 4.43±20.38 µM'e karşı 8.38±3.62 µM; nitrat seviyeleri ise 6.72±2.9 µM'e karşı 12.12±7.7 µM olarak ölçülmüş ve her bir fark anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, myeloperoksidaz seviyeleri ile nitrit ve nitrat seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuçta bu bulguların, NO sentezi ile stellat hücre kaynaklı fibrogenezis arasında bir ilişki olabileceğini gösteriyor olabileceği yorumu yapılmıştır (19).

On yıl kadar önce, periferik arteriyel vazodilatasyonun sirozlu hastalardaki asit oluşumunun patofizyolojisinde önemli olduğu görüşü ortaya atılmıştır. Aynı zamanda, nitrik oksitin vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli roller

sahip olan potent bir vazodilatör olduğu bulunmuş ve NO'nin sirozlu hastalarda görülen hiperdinamik sirkülatuvar durumdan sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bundan sonra, çeşitli hayvan ve insan deneyleri ile, sirozda görülen hemodinamik değişikliklerde ve asit oluşumuna yol açan sodyum ve su retansiyonunda NO'nin çok önemli rolleri olduğunu gösteren deliller elde edilmiştir (20). Sirozlu ratlarda ve asiti bulunan insanlarda plazma NOx'u da yükselmektedir (21,22). Sirozlu hastalarda bu yükseliş bir çok farklı çalışmada gösterilmiş olmakla beraber klinik önemi ve sebebi net olarak saptanamamıştır. Akarsu ve arkadaşları (23) tarafından yapılan bir çalışmada sirozlu hastalarda serum nitrit ve nitrat seviyeleri sağlıklı kontrol vakalarının serum nitrit ve nitrat seviyelerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (18.8 nmol/ml'e karşılık 2.87 nmol/ml). Aynı çalışmada, hem kompanse hem de dekompanse karaciğer sirozu bulunan hastalarda serum nitrit ve nitrat seviyeleri ile sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bir başka çalışmada 50 adet sirozlu hastanın serum ve asit sıvısındaki nitrat seviyelerinin ölçülerek 10 sağlıklı kontrol ile kıyaslandığı bir çalışmada serum nitrat seviyeleri kontrollere göre aşikar olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca spontan bakteriyel peritoniti olan sirotiklerin hem serum hem de asit mayi nitrat seviyeleri spontan bakteriyel peritoniti olmayan sirotiklere göre daha yüksek olarak ölçülmüştür. Asiti olan sirotiklerde serum nitrat seviyelerinin, asiti olmayan sirotiklere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Sirotik hastalarda görülen anemi ile serum nitrat seviyeleri arasında ilişki saptanmazken, Child-Pugh B ve C skoruna sahip olan sirotiklerin serum nitrat seviyeleri Child-Pugh A sınıfındaki sirotiklere göre aşikar olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara göre sirotik hastalarda artmış olan NO yapımı karaciğer hasarının derecesi ve birlikte spontan bakteriyel peritonit bulunup bulunmamasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (24). İdrar ve serumdaki nitrat konsantrasyonları hastalığın ilerleyişi ile ilişkilidir (25). Bu artış, daha önce savunan endotoksinin hepatik ve diğer makrofajlar üzerine etkisi sonucu olduğu görüşünün aksine böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile alakalıdır (22,26,27).

Karaciğer sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonları ve Child-Pugh skoru NOx seviyeleri üzerinde etkili bağımsız faktörlerdir. Karaciğer hastalığının ileri aşamalarında böbrek fonksiyonlarının da bozulmaya başladığı göz önüne alınarak sirotik hastalarda NOx seviyeleri yorumlanırken dikkatli olunmalı ve renal fonksiyonlar mutlaka hesaplanmalıdır (28).

İntrahepatik vasküler direnç endotelin ve NO gibi vazokonstriktör ve vazodilatör maddelerin birlikte çalışması ile düzenlenmektedir. Karaciğerde sinüzoidal endotelial hücreler ecNOS (endotel hücresi nitrik oksit sentetaz) için önemli bir kaynaktır. Karaciğer hasarı sırasında her ne kadar sinüzoidal endotel hücrelerindeki ecNOS mRNA ve protein seviyelerinde değişiklik olmazsa da ecNOS fonksiyonları değişmekte ve sonuçta sirotik karaciğerde sinüzoidal endotel hücrelerinden NO salınımı azalmaktadır. Bu bulgu intrahepatik portal hipertansiyonun ve endotelyumu etkileyen diğer hastalıkların patogeneğinde önemli olabilir (29).

Hepatoselüler Karsinomada Nitrit ve Nitrat

Vücutta NO, inflamatuvar ve mitojenik uyarılara bir cevap olarak üretilir ve karsinogeneizde rol oynayabilir. Ancak, hepatit C virüs kaynaklı hepatoselüler karsinomanın gelişiminde NO'nin rolü net değildir. Yapılan bir çalışmada kronik hepatit C'li 20 hasta, karaciğer sirozlu 30 hasta, hepatoselüler karsinomalı 22 hasta ve 8 sağlıklı kontrol vakasında plazma nitrit ve nitrat seviyeleri ölçülmüştür. Kronik hepatit C'li hastaların plazma nitrit ve nitrat seviyeleri (32.3±8.94 µmol/L) sağlıklı kontrol vakalarının değerlerinden (35.5±15.12 µmol/L) istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Yine, kronik hepatit C hastalarında alfa interferon tedavisi alanların plazma nitrit ve nitrat seviyeleri (31.6±10.55 µmol/L) ile tedavi almayanların değerleri (33.0±7.51 µmol/L) arasında da anlamlı fark bulunamamıştır. Sirotik hastaların plazma nitrit ve nitrat seviyeleri (42.36±26.86 µmol/L) kronik hepatit C'li hastalarınkine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ancak sirozun sebebi ile sonuçlar arasında ilişki bulunamamıştır. Hepatoselüler karsinomalı hastaların plazma nitrit ve nitrat seviyeleri ise (49.4±49.11 µmol/L) sirotik

hastalarınkinden de yüksek olarak saptanmış, plazma NO_x seviyeleri ile serum alanin aminotransferaz seviyeleri arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Oysa, plazma nitrit ve nitrat seviyeleri ile serum alkalen fosfataz, bilirubin ve gama glutamil transferaz seviyeleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (30). Bu bulgular karaciğer parankim hasarının NO yapımı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Plazma endotelin ve NO_x seviyeleri hepatoselüler karsinomlu hastalarda da yüksektir. Ölçülen değerler, tümör çapı ile doğrudan ilişkilidir ve kanserin siroz yerine kronik viral hepatit zemininde geliştiği hastalarda daha yüksektir (31). Notas ve arkadaşları (32) 18 viral kökenli hepatoselüler karsinomlu (HCC) hastanın (6 Okuda evre I, 6 Okuda evre II ve 6 Okuda evre III), endotelin-1 ve NO_x seviyelerini 22 viral sirozlu hasta (14 dekompanse ve 8 kompanse) ve 7 sağlıklı kontrol vakası ile karşılaştırmışlar. Viral kökenli HCC'li hastalar en yüksek endotelin-1 ve NO_x seviyelerine (13.24±0.82 pg/ml ve 112.28±18.56 µmol/L) sahip iken bu değerler kompanse siroz hastalarında (9.47±0.50 pg/ml ve 54±2.36 µmol/L), dekompanse siroz hastalarında (9.57±0.32 pg/ml ve 90.20±11.23 µmol/L) ve sağlıklı kontrol vakalarında (8.84±0.61 pg/ml ve 51.17±6.18 µmol/L) daha düşük seviyelerde ölçülmüştür. Okuda evre III hastalarında evre I ve II hastalarına, sirotik hastalara ve sağlıklı kontrol vakalarına göre belirgin olarak daha yüksek endotelin-1 ve NO_x seviyeleri saptanmıştır. Evre III HCC hastaları diğer hasta gruplarına kıyasla daha yüksek NO_x/endotelin-1 oranına sahiptir. Ayrıca virüs kaynaklı HCC hastaları sirotik hastalara göre daha yüksek endotelin seviyelerine sahiptir. En yüksek endotelin-1 seviyesi ise Okuda evre III hastalarında görülmüştür.

Transplantasyon ve Rejeksiyonda Nitrit ve Nitrat

NO, karaciğerin bir çok hücresinde üretilir ve mikroorganizmalar, parazitler ve tümör hücrelerine karşı savunma mekanizmaları içinde bir "ikincil elçi" olarak görev alır. Hepatopulmoner sendromlu hastalarda nefes NO seviyeleri yükselir ve başarılı

bir transplantasyondan sonra tekrar normal seviyelere döner. Karaciğer transplantasyonu sonrasında rejeksiyon gelişen vakalarda plazma NO_x seviyeleri yükselmektedir (33). Bu vakalarda bazı değerler çakışmakla birlikte en yüksek seviyeler Grade 2 ve 3 rejeksiyonlarda görülmektedir. Plazma nitrat seviyesi orta ve ciddi rejeksiyonda yükselmekte ancak hafif rejeksiyonda değişmemektedir. Ortalama değerler ciddi rejeksiyon grubunda 50 µmol/L, hafif rejeksiyon grubunda ise 20 µmol/L olarak belirlenmiştir. Glukokortikoidlerle yapılan başarılı bir anti-rejeksiyon tedavisinden sonra değerler normal sınırlara dönmektedir (34). Plazma nitratındaki hafif yükselmeler postoperatif periyoddaki birçok hastada görülmektedir ve muhtemelen geçici olarak yetersiz bir anti-rejeksiyon tedavisine bağlıdır. Ancak, ratlarda parsiyel hepatektomiden sonra NO sentezinde artış saptanmaktadır. Bu nedenle transplantasyondan sonra görülen yükselmeler hasara karşı oluşan nonspesifik bir cevap da olabilir (35).

Ratlarda kalp transplantasyonundan sonra idrar Na atılımında sekiz katlık bir artış olmaktadır. Oysa deksametazon ile tedavi edilen hayvanlarda bu artış daha az olmakta ve normal kontrol vakalarının ancak 2-3 katı kadar artışlara rastlanmaktadır (36). Bu artışlar muhtemelen myokarddaki uyarılabilir-nitrik oksit sentetaz'ın (iNOS) ve makrofajlardaki NOS aktivitesinin artışı ile olmaktadır. İnsanlarda da kalp transplantasyonundan sonra rejeksiyon olması durumunda idrar nitrat seviyeleri yükselmektedir. Ortalama değerler, rejeksiyon belirtisi bulunmayan 86 kalp transplantasyonu hastasında 100 µmol/mmol kreatinin iken, rejeksiyon gelişen hastalarda bu değer 128 µmol/mmol kreatinin olarak ölçülmüştür. Ancak, bu değerlerin hem vakalar arasında hem de her bir vakanın kendi içinde farklılıklar gösteriyor olması nedeniyle rejeksiyonun tanısında kullanımı zordur. Yine de, serum NO_x değerlerinin rejeksiyonun ciddiyeti ile korelasyon gösterdiğini saptayan bazı araştırmacılar tarafından 20 µmol/L'nin üzerindeki plazma nitrat değerleri Grade 2 rejeksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (37).

Ratlarda, deneysel ince barsak rejeksiyonunda da serum NO_x seviyelerinin yükseldiği saptanmış-

tır. Anti-rejeksiyon tedavisinin başlanmasından hemen sonra değerler hızla düşmeye başlamaktadır. Renal transplantasyonda, dipstik metoduyla bakılan idrar nitriti bakteriürinin tespitinde başarılı bir yöntem olarak kabul edilmemektedir.

Kronik Hepatitte Nitrit ve Nitrat

Hepatitli hastalarda, TNF α ve IL-6 gibi sitokinlerin dolaşımdaki seviyeleri artmaktadır. Karaciğerin inflamasyonu sırasında birçok sitokinin ekspresyonunun arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (38). Literatürde, hepatositlerin TNF, IL-1, IFN γ ve IL-6 gibi bir çok sitokine maruz kaldıktan sonra artmış iNOS ekspresyonu gösterdiğini saptamış olan çalışma vardır. Kronik hepatik inflamasyonda artmış NO yapımı ve yüksek plazma nitrit ve nitrat seviyelerinin bulunması inflamatuvar uyarıya karşı karaciğerin savunma cevabı içinde NO'nin de rol aldığını düşündürmektedir (39).

Bununla beraber, literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda kronik hepatitte nitrit ve nitrat seviyelerinin yükselip yükselmediği sorusuna farklı cevaplar verilmektedir. Bazı çalışmalarda kontrol vakalarına kıyasla yüksek seviyeler elde edilirken, başka çalışmalarda düşük ya da normal seviyeler ölçülmüştür.

Moriyama ve arkadaşları (40) kronik hepatitte normal serum nitrit ve nitrat seviyeleri ölçmüşlerdir. Ancak ilginç olarak, bu çalışmada nitrit ve nitrat seviyeleri kronik hepatit zemininde hepatoselüler karsinoma gelişen hastalarda oldukça yüksek ölçülürken, karaciğer sirozu zemininde hepatoselüler karsinoma gelişmiş olan vakalarda daha düşük değerlere ulaşılmıştır.

Buna benzer sonuçlar Mihm ve arkadaşları (41) tarafından da elde edilmiştir. Bu araştırmacılar kronik hepatit C hastalarında iNOS ekspresyonunu artmış olarak bulmalarına karşın plazma nitrit ve nitrat seviyelerinin buna eşlik etmediğini saptamışlardır. Ne iNOS ekspresyonu ne de HCV RNA seviyesi hepatik inflamatuvar aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmaya vaka düzeyinde bakıldığında bazı kronik hepatit C hastalarının sağlıklı kontrol vakalarına göre oldukça yüksek plazma nitrit ve nitrat seviyelerine, bazılarının ise normal seviyelere sahip olduğu görülmektedir. Vakalar

arasında görülen bu farklılığın sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Bu durumun muhtemel açıklaması inflamasyon ve fibrozis dereceleri arasındaki farklılığın serum nitrit ve nitrat seviyelerini farklı etkileyebileceği şeklinde yapılabilir. Yine, kronik hepatitin farklı etiyolojileri de bu durumu etkileyebilir. Zira, özellikle kronik hepatit C hastalarında yüksek iNOS ekspresyonunun bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ortalama serum NOx konsantrasyonları, 24 kronik hepatit C hastasında 63 $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülürken, başka karaciğer hastalıkları olan 8 hastada 33 $\mu\text{mol/L}$ ve normal kontrol vakalarında ise 25 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmıştır. Bu vakaların biyopsi materyallerinde de iNOS RNA transkriptlerinde artış saptanmıştır. Bu değişikliklerin doğrudan doğruya virüs tarafından mı yoksa interferon-gama (IFN- γ) tarafından mı oluşturulduğu henüz açıklık kazanmamıştır (41).

HAI skorları 6-8, fibrozis skorları 1-3 ve ALT seviyeleri 65-80 IU/L arasında değişmekte olan kronik viral hepatitli 21 hastanın (8 hepatit B, 13 hepatit C) serum nitrit ve nitrat seviyelerinin 10 adet sağlıklı kontrol vakası ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kronik hepatit vakalarının ortalama serum nitrit/nitrat konsantrasyonları 72.1 ± 6.91 $\mu\text{mol/L}$, kontrol vakalarınınki ise 29.0 ± 4.6 $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunarak NO yapımının bir göstergesi olarak serum nitrit ve nitrat konsantrasyonlarının kronik viral hepatit vakalarında yüksek bulunabileceği yorumu yapılmıştır (42).

Tankurt ve arkadaşlarının (42) bulgularına paralel olarak, Sakai ve arkadaşları (43) da plazma NOx konsantrasyonlarının kronik karaciğer hastalıklarında ve HCV enfeksiyonunda yükseldiğini bulmuşlardır. Sakai ve arkadaşları ayrıca asemptomatik HCV taşıyıcılarında da NOx konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol vakalarına göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu durum Mihm ve arkadaşlarının (41) iNOS mRNA ekspresyonu ve HCV viral yükü ile hepatik inflamatuvar aktivite arasında ilişki olmadığı yönündeki bulguları ile de desteklenmektedir.

Bunun tersine çeşitli sebepler nedeniyle oluşmuş kronik hepatitlerde serum nitrit seviyelerinin

kontrol vakalarınınkinden düşük ölçüldüğü çalışmalar da vardır (44).

Monoviral kronik hepatitlerde idrar nitrit ve nitrat seviyelerini karşılaştıran bir çalışmada kronik hepatit C ve D'deki seviyelerin kronik hepatit B ve ardından hepatit A'daki değerlerden daha yüksek olduğunu saptamışlardır (45).

Garcia-Monzon ve arkadaşları (46) hepatoselüler proteinlerin nitrik oksit aracılıklı nitrasyonunu incelemişler ve hepatoselüler NO yapımının kronik viral hepatitin histolojik ağırlığı ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bu da NO'nin kronik viral hepatitin patogeneğinde önemli mekanizmalarda rol aldığını düşündürmektedir. Mihm ve arkadaşlarının bulgularının tersine hepatit B virüsünün insan hepatositlerinde NO yapımını artırdığına ilişkin yayınlar da bulunmaktadır (47).

Alkolik hepatit bulguları olan ve olmayan alkolikler arasında monositlerin NO yapımı arasında ciddi farklar vardır. Alkolik hepatiti olmayan alkoliklerin nitrit seviyeleri sağlıklı kontrol vakaları ile yakın seviyelerde iken, hepatit bulguları olan alkoliklerde belirgin derecede yüksek sonuçlar elde edilmektedir. Alkolik hepatitli hastalarda bir NOS inhibitörü olan ve NO yapımını azaltan L-N-monometil-arginin yapımının inhibisyonu söz konusudur. Bu sonuçlar, monositlerden kaynaklanan NO'nin alkolik karaciğer hastalıklarının özellikle de alkolik hepatitin patogeneğinde önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir (48).

Sonuç

Nitrik oksit metabolizmasının son ürünleri olan ve bu nedenle objektif bir gösterge olarak kullanılabilen serum nitrit ve nitrat ölçümleri bir çok farklı klinik durumda olduğu gibi gastroenteroloji alanında da araştırılmıştır. Ancak, benzer veya aynı klinik durumda farklı araştırmacılar tarafından farklı sonuçlar elde edilmiş olması bu konudaki yorum güçlüğünü artırmaktadır.

KAYNAKLAR

- Gaginella TS, Kachur JF, Tamai H, Keshavarzian. The active oxygen and nitrogen metabolites as mediators of secretory diarrhea. *Gastroenterology* 1995; 109:2019-28.
- Melichar B, Karlicek R, Tichy M. Increased urinary nitrate excretion in inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32:3-4.
- Oudkerk Pool M, Bouma G, Visse JJ, et al. Serum nitrate levels in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:784-8.
- Rees DC, Satsangi J, Cornelissen PL, Travis SP, White J, Jewel DP. Are serum concentrations of nitric oxide metabolites useful for predicting the clinical outcome of severe ulcerative colitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:227-30.
- Sasajima K, Yoshisa Y, Yamakado S, et al. Changes in urinary nitrate and nitrite during treatment of ulcerative colitis. *Digestion* 1996; 57:170-3.
- Lundberg JON, Herulf M, Olesen M, et al. Increased nitric oxide production in collagenous and lymphocytic colitis. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:869-71.
- Rachmilewitz D, Stamler JS, Bachwich D, Karmeli F, Acherman Z, Podolsky DK. Enhanced colonic nitric oxide generation and nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 1995; 36:718-23.
- Kimura H, Miura S, Shigematsu T, et al. Increased nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase activity in colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1047-54.
- Middleton SJ, Shorthouse M, Hunter JO. Increased nitric oxide synthesis in ulcerative colitis. *Lancet* 1993; 341:465-6.
- Neilly PJD, Kirk SJ, Gardiner KR, Anderson NH, Rowlands BJ. Manipulation of the L-arginine nitric oxide pathway in experimental colitis. *Br J Surg*, 1995; 82:1188-91.
- Adjei AA, Yamauchi K, Nakasone Y, Konishi M, Yamamoto S. Arginine-supplemented diets inhibit endotoxine-induced bacterial translocation in mice. *Nutrition* 1995; 11:371-4.
- Konturek P, Brzozowski T, Sliwowski Z, Pajdo R, Stachura J, Hahn EG, Konturek SJ. Involvement of nitric oxide and prostaglandins in gastroprotection induced by bacterial lipopolysaccharide. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998; 33: 691-700.
- Farinati F, Della Libera G, Cardin R, et al. Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and helicobacter pylori infection. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:275-81.
- Dougall H, Johnston P, et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat Med* 1995; 1:546-51.
- Konturek SK, Konturek PC. Role of nitric oxide in the digestive system. *Digestion*, 1995; 56:1-13.
- Larsson LT, Shen Z, Ekblad E, Sundler F, Alm P, Andersson KE. Lack of neuronal nitric oxide synthase in nerve fibres of aganglionic intestine: a clue to Hirschprung's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20:49-53.
- Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis *Journal of Hepatology* 2001; 35 (2):297-306.
- Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*, 1997; 26:842-7.

19. Minana JB, Gomez-Cambronero L, Lloret A, Pallardo FV, Olmo JD, Escudero A, et al. Mitochondrial oxidative stress and CD95 ligand: A dual mechanism for hepatocyte apoptosis in chronic alcoholism. *Hepatology*, 2002; 35 (5):1205-14.
20. Chatila R, Ferayorni L, Gupta T, Groszmann RJ. Local Arterial Vasoconstriction Induced by Octreotide in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*, 2000; 31 (3):572-6.
21. Chu CJ, Lee FY, Wang SS, et al. Hyperdynamic circulation of cirrhotic rats: role of substance P and its relationship to nitric oxide. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32:841-5.
22. Campillo B, Bories PN, Benvenuti C, Dupeyron C. Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1996; 25:707-14.
23. Akarsu E, Okçu N, Akgöz K, Kiki İ, Kızıltunç A, Gündoğdu M. Karaciğer sirozunda serum nitrik oksit ve kan basıncı ile ilişkisi. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10 (4):315-8.
24. Lee WC, Lin HC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Tsai YT, et al. Effect of anemia on haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14 (4):370-5.
25. Coşkun U, Özenirler S, Sancak B, Bakan N. Serum and ascitic fluid nitrate levels in patients with cirrhosis. *Clinica Chimica Acta* 2001; 306:127-32.
26. Woitas RP, Heller J, Stoffel Wagner B, Spengler U, Sauerbruch T. Renal functional reserve and nitric oxide in patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26:858-64.
27. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1992; 18:1139-43.
28. Heller J, Kristeleit H, Breising KA, Woitas RP, Spengler U, Sauerbruch T. Nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis of the liver: Influence of kidney function and fasting state. *Scand J Gastroenterol* 1999; 3:297-302.
29. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: Endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998; 114: 344-51.
30. Moussa YI, Plevris JN, Hayes PC. Plasma nitrites/nitrates in HCV infection and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (2):159-63.
31. Moriyama A, Masumoto A, Nann H, Tabaru A, Unoki H, Ikeda M, et al. High plasma concentrations of nitrite/nitrate in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92:1520-3.
32. Notas G, Xidakis C, Valatas V, Kouroumalis A, Kouroumalis E. Levels of circulating endothelin-1 and nitrates/nitrites in patients with virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepatitis*, 2001; 8:63-9.
33. Devlin J, Palmer RMJ, Gonde CE, et al. Nitric oxide generation a predictive parameter of acute allograft rejection. *Transplantation* 1994; 58:592-5.
34. Benjamin N, Vallance P. Plasma nitrite as a marker of nitric oxide production. *Lancet* 1994; 344:960.
35. Decker KF, Obolenskaya MY. Cytokines, nitric oxide synthesis and liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10(Suppl 1):12-7.
36. Winlaw DS, Schyvens CG, Smythe GA, et al. Urinary nitrate excretion is a non-invasive indicator of acute cardiac allograft rejection and nitric oxide production in the rat. *Transplantation* 1994; 58:1031-6.
37. Benvenuti C, Bories PN, Loisançe D. Increased serum nitrate concentration in cardiac transplant patients. A marker of acute allograft cellular rejection. *Transplantation* 1996; 61:745-9.
38. Simpson KJ, Lukacs NW, Coletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. *J Hepatol* 1997; 27:1120-32.
39. Geller DA, DiSilvio M, Nussler AK, Wang SC, Shapiro RA, Simmons RL, Billiar TR. Nitric oxide synthase expression is induced in hepatocytes in vivo during hepatic inflammation. *J Surg Res* 1993; 55:427-32.
40. Moriyama A, Masumoto A, Nann H, Tabaru A, Unoki H, Ikeda M, et al. High plasma concentrations of nitrite/nitrate in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1520-3.
41. Mihm S, Fayyazi A, Ramadori G. Hepatic expression of inducible nitric oxide synthase transcripts in chronic hepatitis C virus infection: relation to hepatic viral load and liver injury. *Hepatology*, 1997; 26:451-8.
42. Tankurt E, Kirkali G, Ozcan MA, Mersin N, Ellidokuz E, Akpınar HA. Increased serum nitrite and nitrate concentrations in chronic hepatitis. *J Hepatol* 1998; 29:512-3.
43. Sakai T, Shiraki K, Sawai T, Ohmori S, Takase K, Nakano T. Increased plasma nitrite and nitrate concentrations in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2001; 34:485-6.
44. Amaro MJ, Bartolome J, Pardo M, Cotonat T, Lopez-Farre A, Carreno V. Decreased nitric oxide production in chronic viral hepatitis B and C. *J Med Virol* 1997; 51: 326-31.
45. Vinogradov NA. Synthesis of nitric oxide in patients with viral hepatitis. (abstract) *Antibiot Khimioter* 2001; 46(4): 26-8.
46. Garcia-Monzon C, Majano PL, Zubia I, Sanz P, Apolinario P, Moreno-Otero R. Intrahepatic accumulation of nitrotyrosine in chronic viral hepatitis is associated with histological severity of liver disease. *J Hepatol* 2000; 32 (2):331-8.
47. Majano PL, Garcia-Monzon C, Lopez-Cabrera M, Lara-Pezzi E, Fernandez-Ruiz E, Garcia-Iglesias C, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in chronic viral hepatitis. Evidence for a virus-induced gene upregulation. (abstract) *J Clin Invest* 1998; 101:1343-52.
48. Kono H, Arteel GE, Rusyn I, Sies H, Thurman RG. Ebselen Prevents Early Alcohol-Induced Liver Injury In Rats. *Free Radical Biology & Medicine* 2001; 30 (4):403-11.

Geliş Tarihi: 10.03.2003

Yazışma Adresi: Dr. Fatih Yüksel İŞIKSAL
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD, Balcalı, ADANA
isiksalfatih@hotmail.com