

VİTAMİN E VE SELENYUM'UN DİETİL NİKROZAMİN HEPATO TOKSİSİTESİNE KARŞI ETKİLERİ

Deniz ERBAŞ* Afıtap ANIL** Şebnem KÖSEBALABAN***

GİRİŞ

Gama Glutamil Transpeptidaz (GGTP) proteinlerin yapı taşı olan amino asitlerin hücrelere taşınmasında rol alan ve Gama Glutamil Transaminaz (GGT) olarak bilinen siklusun altı enziminden biridir. GGTP doku homojenatlarında partiküllere bağlıdır ve enzimin hücre zarına bağlı olduğunu belirleyen histokimyasal çalışmalar bu görüşü doğrular. Bu çalışmalar enzimin bütün dokularda bulunduğunu da göstermiştir.

En yüksek aktivite böbrek dokusunda tesbit edilmiştir. Ancak bu yüksek aktivite proksimal tubuli ve hen^e kulpu hücrelerinde olup glomerulus ve toplayıcı kanallarda enzim mevcut değildir.

Bu çalışmaların ışığı altında en yüksek enzim konsantrasyonu ihtiva eden böbrekteki aktivite 100 olarak kabul edilirse, pankreas- ta 8.03, karaciğerde 3,9, dalakta 1.5'lik bir aktivite saptanır (1).

Diğer dokularda az miktarda enzim aktivitesi ihtiva ederler. Normalde serumda da biraz aktivite gözlenmiştir. İdrarda serumda- kinden 5 kat yüksek aktivite mevcuttur.

Karaciğerde GGTP hepatik hücrelerin endoplazmik retikulu- munda bulunur. Bu nedenle aktivitesi mikrozomal enzim indüksiyonuna giden durumlarda yükselir. Serum enziminin orijini kesin olarak bilinmemektedir. Ancak en büyük serum enzim düzeyleri

(*) G.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Dr.

(**) G.Ü. Tıp Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı Dr.

(***) Ankara Hastanesi Biyokimya Bölümü, Biyokimya Uzmanı.

TOKSİSİTE

değişikliği karaciğer hastalıklarında gözlenmiştir. Bununla birlikte özellikle böbrek hastalıklarında (Bilindiği gibi böbrek dokusu en fazla enzim aktivitesi ihtiva eder) serum enzim düzeyinde yükselme görülmediğinden serum enziminin kaynağının karaciğer olduğu düşünülmektedir (1, 2, 3).

Tıkanma sarılığında ve biliyer sirozda görülen yüksek serum düzeylerinin izahı, aynen bu hastalıklarda yükselen alkalin fosfataz düzeylerinin izahı gibi enzimin safra yolu ile itrah edilmesi nedenine bağlanabilir.

Ancak kronik karaciğer hastalıklarında bilirubinemi hepatitlerde, karaciğer kanserlerinde görülen serum düzeylerindeki yükseklik bu yolla izah edilemez. Bunun için bir diğer mekanizma düşünülmüş ve serum enzim düzeyleri yüksekliği bu patolojik durumlarda karaciğer hücrelerinde enzimin daha yüksek bir sentez hızına ve kan dolaşımına taşınmasına bağlanmıştır.

Karaciğerin primer ve sekonder malign lezyonu olan hastalarda GGT seviyelerinin çok yüksek olduğu bulunmuştur. Karaciğer tümörlerinin teşhisinde kullanılan sintigrafik, anjiyografik, ultrasonografik tetkiklerin her zaman her yerde yapılması mümkün değildir. Daha önceleri bu amaçla alkalin fosfataz ve lösin amino peptidaz kullanılırdı. Son yıllarda GGT bu alanda önem kazanmıştır.

Hepatobiliyer sistemi tutan hastalıkların hemen hemen hepsinde serum GGT aktivitesinde çeşitli oranlarda yükselmeler olduğu bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Yapılan bir araştırmada hepatobiliyer hastalığı olan şahısların % 97'sinde serum GGT aktivitesi yüksek bulunmuştur. Safra tıkanıklığının olmadığı durumlarda çok yüksek GGT değerleri toksik karaciğer harabiyetini düşündürmektedir. Etanol, karbon tetraklorür, DENA ve diğer bazı ilaçlara bağlı toksik hepatitlerde serum GGT aktivitesi çok yüksek değerlere çıkmaktadır (4,5).

GGT/SGPT oranının 1'in altında bulunduğu hastalıklar :

- Akut viral Hepatit,
 - Kronik Persistan Hepatit,
 - Toksik karaciğer harabiyeti (Halothan, CCh, DENA bağlı)
- (6). GGT/SGPT oranının 6'nın üzerinde olduğu hastalıklar,

- Biliyer Siroz,
- Tıkanma sanlığının ileri safhaları,
- Metastatik karaciğer,
- Primer hepatocellüler carcinoma;

Eldeki bilgilerimize göre GGT herhangi bir tip karaciğer hastalığı için spesifik olmamakla beraber viral hepatit dışındaki karaciğer harabiyetinin hassas bir göstergesidir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada ağırlıkları 25 - 40 gram arasında değişen erkek farelerden 40 adet alınarak gruplara ayrıldı.

- 1. Gruptaki deneklere 2 günde bir 15 gün süre ile Vitamin E enjeksiyonu IP olarak her bir deneğe 15 mg dozda yapıldı.
- 2. Gruptaki deneklere 4 günde bir 15 gün süre ile Selenyum enjeksiyonu (263,0.1 mg Merck Na Selenit 100 ml serum fizyolojik içinde eritildi) IP olarak 0.01 ml/gram dozda enjekte edildi.
- 3. Gruptaki deneklere 15 gün süre ile 1. ve 2. gruptakilere uygulanan süre ve dozlarda Vitamin E ve Selenyum uygulandı. Bu gruptaki deneklere 15 gün sonunda 125 mg/kg dozda IP olarak DENA (Dietil Nitrozamin) enjekte edildi.
- 4. Gruptaki deneklere ise sadece yukarıda belirtilen dozda DENA IP olarak enjekte edildi.
- 5. Gruptaki deneklere ise hiçbir işlem uygulanmadı. Kontrol olarak alındı. Sonuçlar «Student't» testi ile değerlendirildi».

Substrat olarak kullanılan gama-l-glutamil p-nitro-anilid'den gama glutamil grubunun, GGTP'in katalitik etkisi ile glisil glisine aktarılması sonucu, serbest kalan p-nitro anilid'in modifiye Brattone Marshall reaksiyonuna göre diazolandırılması ile meydana gelen diazo bileşiğinin N-(1-Naftil)-etilendiamin'le renklendirilmesiyle meydana gelen rengin 530-540 nm de standartın meydana getirdiği renkle mukayesesi esasına dayanır (7).

TOKSISİTE

NORMAL DEĞERLER : 30 Ünite/ml. Enzim, aktivitesini +4°C de en az bir hafta ve -18°C'de 2 ay muhafaza eder. Kan heparin ve EDTA ihtiva eden bir tüpe alınarak plazma elde edilip çalışılabilir. Florid, oksalat ve sitrat GGTP'nin aktivitesini inhibe eder. % 0.1 konsantrasyon yaklaşık olarak % 15 GGT aktivitesi kaybı ile sonuçlanır.

Serumun hemolizsiz olmasına dikkat edilmelidir.

BULGULAR

		<u>X̄</u>	<u>St</u>		<u>n</u>
1. DENA verilen grup :	SGPT :	780	±24	IU	8
	GGT :	366,53	±20	IU	
2. DENA+Vit E verilen grup :	SGPT :	752	±17	IU	8
	GGT :	323,22	±16	IU	
3. DENA+Se verilen grup :	SGPT :	760	±27	IU	8
	GGT :	300,22	±14	IU	
4. DENA+Vit E+Se verilen grup :	SGPT :	450	±57	IU	8
	GGT :	66,5	±13	IU	
5. Kontrol grubu :	SGPT :	115	±16	IU	8
	GGT :	14,2	±1,8	IU	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Fareleri sekizerli 5 gruba ayırdığımız çalışmamızda DENA'nın karaciğer üzerinde oluşturduğu toksik etkinin serum SGPT ve GGT düzeyleri ölçülerek tesbit edildi. Kontrollere oranla DENA verilen tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı bir yükselme gözlemlendi ($p<0,01$). DENA verilen grupta SGPT ve GGT düzeylerinin çok yüksek oluşu bu grupta karaciğer harabiyetini göstermektedir (4, 5). Vit E'nin verildiği grupta ise bu değerlerin daha düşük oluşu ve Selenyum verilen grupta da düşmesi bu iki maddenin DE-

NA'nın karaciğer üzerinde oluşturduğu toksik etkiyi azalttığını düşündürmektedir. Bunun en iyi örneğini ise DENA ile birlikte Selenyum ve Vitamin E'nin verildiği grup göstermektedir. Bu grupta SGPT ve GGT düzeyleri çok düşmüş sadece kontrollere göre yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Vit E ve Selenyum lizozomal zarın harabiyetini azaltmakta doku homojenatlarında, çeşitli dokulardan elde edilen mitokondri ve mikrozoim preparasyonlarında lipit peroksidasyonunu engellemekte, lizozomları stabilize etmektedir (7).

Bizim çalışmamızda da SGPT ve GGT değerlerinin giderek Vitamin E ve Selenyum verilen gruplarda düşmesi bu maddelerin karaciğer dejenerasyonunu önlemedeki önemini açıklar niteliktedir.

ÖZET

Vitamin E ve Selenyumun Dietil Nitrozamin (DENA) hepatotoksitesine karşı etkileri farelerde araştırılmıştır. Vitamin E ve Selenyum'un intraperitoneal (IP) olarak uygulanmasından sonra DENA 125 mg/kg dozunda IP olarak enjekte edildi. 50 gün sonra Gamma - Glutamil Transpeptidaz seviyeleri ölçüldü.

DENA, DENA - Vitamin E alan deneklerde serumda Gamma Glutamil Transpeptidaz seviyeleri DENA + Selenyum + Vitamin E alan deneklerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulundu.

SUMMARY

THE EFFECTS OF VITAMIN E AND SELENIUM AGAINST DIETHYL NITROSE AMINE (DENA) HEPATOTOXICITY

The effects of vitamin E and selenium against DENA hepatotoxicity were evaluated in rats. Vitamin E and selenium were injected intraperitoneally and DENA were injected intraperitoneally 125 mg/kg. After 50 days serum gamma glutamil transpeptidase levels were measured. Serum gamma glutamil transpeptidase levels were found to be significant elevated in DENA and DENA + Vitamin E injected group compared with the groups of DENA+Selenium and DENA+selenium + vitamin E injected groups.

TOKSİSİTE

KAYNAKLAR

- 1 — Meister, A.: Glutathione; Metabolism and function via the gamma glutamyl cycle Life Science, 15, 177-90, 1974.
- 2 — Kılıçturgay, K. : Kronik aktif hepatit'te etiyo-patogenez, Patoloji Bülteni, 4, 156-62, Ankara, 1977.
- 3 — Arousen, K.F., Nosslin, B.P. : The value of GGT as a screen test for liver tumour, Ağa. Chir. Scand. 136, 17-22, 1970.
- 4 — Ellis, G. : Lack of value of serum GGT in the diagnosis of hepatobiliary disease, Clin Biochem, 12 (4), 142-45, 1979.
- 5 — Sigma Chem Company, GGT the quantitative colorimetric determination, Technical Bulletin, 545, July, 1977.
- 6 — Scubb Gabor, Reaction, rate method for GGT activity in serum, Clin Chem 22, 2051-55, 1976.
- 7 — Rosalli, Tarlow and Ram, Plasma GGT elevation in patients receiving enzyme inducing drugs, Lancet, 2, 376-377, 1971.