

OTOİMMÜN HEPATİT TANILI HASTALARDA SERUM E VİTAMİNİ SEVİYELERİ HİSTOLOJİK AKTİVİTE ŞİDDETİ İLİŞKİLİ MİDİR?

Are Serum Vitamin E Levels Associated with Severe Histological Features in Patients with Autoimmune Hepatitis?

Eylem KARATAY¹, Kebire KARAKUŞ², Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ³, Rahime ÖZGÜR⁴

^{1,3}GOP Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

^{2,4}GOP Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Otoimmün hepatit karaciğerde histopatolojik olarak periportal hepatitle giden serumda hipergammaglobulinemi ve otoantikör pozitifliğinin eşlik ettiği karaciğer inflamasyonudur. Anti-oksidan ve anti-fibrotik özelliklere sahip olan vitamin E'nin inflamasyonu ve karaciğer fibrozisi baskılamada etkili olduğunu bidiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, otoimmün karaciğer hastalığı tespit edilmiş ve fibrozis oluşumu karaciğer biyopsi örnekleri ile belirlenmiş olgularda vitamin E düzeyini tespit etmek ve vitamin E düzeyleri ile fibrozis arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 19-75 arasında olan 63 vaka kontrollü prospektif metot ile incelendi. Karaciğer fibrozis dereceleri histopatoloji ile belirlenmiş olan 33 otoimmün hepatit hastası ve karaciğer hastalığı olmayan karaciğer biyopsisi yapılmamış 30 sağlıklı bireyin serumları toplandı ve bu serumlarda vitamin E düzeyleri ticari bir vitamin E ELISA kiti ile tespit edildi.

Bulgular: Bu çalışma, 27 kadın, 6 erkek toplam 33 otoimmün hepatit olgusu ve 21 kadın, 9 erkek toplam 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması 50.18±10.71, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 50.22±10.03 yıl olarak saptandı. Olguların vitamin E değerlerinin ortalaması 45.55±39.92 nmol/ml olarak saptanmıştır. Hasta grubunun vitamin E değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptanmıştır (p<0.05). Hasta grubunun fibrozis evresi ile vitamin E değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Sonuç: Otoimmün karaciğer hastalarının vitamin E değeri, kontrol grubu olgulara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandığı halde, vitamin E seviyesiyle fibrozis evreleri arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla bu çalışma; vitamin E'nin, otoimmün karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde potansiyel bir biyolojik belirteç olamayacağını ve tedavide yer alamayacağını ortaya koymuştur. Aynı zamanda vitamin E seviyesi ile bu hastalarda meydana gelen fibrozis evreleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Anahtar Kelimeler: Vitamin E, otoimmün hepatit, fibrozis

ABSTRACT

Objective: Autoimmune hepatitis is an inflammation of the liver characterized by the presence of peri-portal hepatitis, hypergammaglobulinemia, and the serum autoantibodies. Vitamin E has anti-oxidant and anti-fibrotic properties and may potentially be effective for suppressing inflammation and liver fibrosis. Our aim is to determine vitamin E levels in patients, whose autoimmune liver diseases have been detected clinically and progression of fibrosis have been detected with liver biopsy samples, as well as to investigate the relationship between the vitamin E levels and fibrosis.

Material and Method: Sixty-three subjects aged between 19-75 were observed by prospective method with control. Serum samples of thirty-three patients with autoimmune liver disease, whose liver fibrosis levels were assessed by histopathology, and of 30 healthy controls were collected and Vitamin E levels were detected using a commercial vitamin E ELISA kit.

Results: This study was carried out with a total of 33 autoimmune hepatitis cases (27 female, 6 male) and 30 healthy controls (21 female and 9 male). The mean age of the patient and control group were 50.18±10.71 and 50.22 ± 10.03 years respectively. Mean vitamin E level was found to be 45.55±39.92 nmol/ml. Vitamin E levels of the patient group were significantly low compared to the control group (p<0.05). No statistically significant relationship was found between the fibrosis phase of the patient group and the vitamin E levels (p>0.05).

Conclusion: While vitamin E level of patients with autoimmune liver disease was significantly lower compared to the control group, there was no significant correlation between vitamin E level and fibrosis phases. As a conclusion, this study showed that vitamin E levels can not be used as a potential biomarker for the prediction of autoimmune liver diseases and it can not be involved in the treatment.

Keywords: Vitamin E, autoimmune liver diseases, fibrosis



Yazışma Adresi / Correspondence:

Ziya Gökalp Mah. Karşıyaka Cad. Ağaoğlu My Europe A2 D122 Başakşehir, İSTANBUL, TÜRKİYE

Telefon / Phone: +905053117736

Geliş Tarihi / Received: 10.10.2018

ORCID NO: ¹0000-0003-3738-3554, ²0000-0002-1161-1857

Dr. Eylem KARATAY

A2 D122 Başakşehir, İSTANBUL, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: eylemakbay@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 22.02.2019

³0000-0003-2738-625X, ⁴0000-0003-0031-1821

GİRİŞ

Otoimmün hepatit karaciğerde histopatolojik olarak periportal hepatitle giden serumda hipergamaglobulinemi ve otoantikör pozitifliğinin eşlik ettiği karaciğer inflamasyonudur (1). Otoantikör tipine göre iki alt tipe ayrılır. Tip 1 antinükleer antikör veya düz kas antikör pozitifliği ile gider. Daha çok erişkin yaş grubunu etkiler. Tip 2 antiLKM 1 pozitifliği ile gider ve daha çok çocuk yaş grubunu etkiler Uygun şekilde tedavi edilmediğinde otoimmün hasar hızlı seyirli ve ilerleyici karaciğer hastalığına, fibrozis ve sonuçta siroza neden olmaktadır (2).

Vitamin E (tokoferol), yağda çözünebilen esansiyel bir besindir ve antioksidan özelliği sayesinde serbest radikallerin membranlarda ve plazma lipoproteinlerinde yayılımını engeller (3-6). Hayvan deneylerinde, vitamin E'nin oksidatif stress kaynaklı karaciğer bozukluklarını önlediği gösterilmiştir (7,8). Oksidatif stresten dolayı meydana gelebilecek karaciğer bozukluklarını önlemek için vitamin E'nin destekleyici bir tedavi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (9,10). Anti-oksidan ve anti-fibrotik özelliklere sahip olan vitamin E'nin inflamasyonu ve karaciğer fibrozisi baskılamada etkili olduğu ve dolayısıyla kanseri önleyici olduğu belirtilmiştir (11-14). Tüm bu çalışmaların yanında vitamin E'nin otoimmün hepatit üzerine olan etkisi ve fibrozis ile ilişkisi pek bilinmemektedir

Bu çalışmanın amacı; klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak otoimmün hepatit tanısı almış ve fibrozis oluşumu karaciğer biyopsi örnekleri ile belirlenmiş hastaların serumlarında vitamin E düzeyini tespit etmek ve vitamin E'nin seviyesiyle fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Bu alanda yapılacak bu ilk çalışma ile vitamin E'nin, otoimmün hepatit hastalığının değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarkır olup olmayacağı ve tedavide yer almayacağı belirlenebilecektir. Böylece daha sağlıklı teşhis konulabilecek ve daha etkili tedavi yöntemleri ortaya konulabilecektir. Çünkü en önemli besin antioksidanlardan biri olan vitamin E'nin bu belirtilen

etkilerinin bilinmesi, otoimmün hepatit hastalarının tedavisi için özel bir vitamin E diyetinin uygulanmasını ortaya koyabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

19-75 yaşları arasında 63 vaka kontrollü prospektif metot ile incelendi. Hastanemizden yerel etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 27.01.2016, karar no: 48). Karaciğer fibrozis dereceleri histopatoloji ile belirli 33 otoimmün hepatit hastası ve özgeçmişinde özellik olmayan ve biyopsi değerlendirmesi yapılmamış 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Hastaların klinik ve demografik karakteristik özellikleri tanı anında kayıt edildi. Otoimmün hepatit tanısı, uluslararası OİH çalışma grubunun önerdiği basitleştirilmiş kriterlere göre konuldu (15-17). Hastalar yine aynı çalışma grubunun önerdiği şekilde standart tedavi protokolü izlenerek yalnızca prednizon (30-60 mg/gün) veya prednizon ve azatiyopürin (50-100 mg/gün) ile kombine tedavi almaktaydı. Olguların karaciğer biyopsileri modifiye İshak skoruna göre değerlendirilerek fibrozis derecesi belirlendi ve iki grup oluşturuldu. Fibrozis derecesine göre Evre 0-I-II-III olanlar Grup I (Fibrozis yok, hafif veya orta), evre IV-V-VI olanlar Grup II (Ciddi fibrozis) olarak kabul edildi. Bu çalışmaya, ağır düzeyde kardiyopulmoner veya renal yetmezliği, HBV, HCV veya HIV enfeksiyonu, ağır alkol kullanımı, hemokromatozis, Wilson hastalığı veya α 1-antitripsin eksikliği, immün yetmezlik sendromu, hepatik ya da ekstrahepatik herhangi bir malignite öyküsü, malabsorpsiyonu, vitamin E düzeyini etkileyebilecek vitamin ilaç alımı olan hastalar dahil edilmedi. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu olan, karaciğer hastalığı belirtisi olmayan ve kronik bir hastalığı olmayan, herhangi bir vitamin ilacı kullanmayan, sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Vitamin E'nin Tespit Edilmesi

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen serumlardaki vitamin E seviyeleri ticari bir vitamin E ELISA kiti (Shanghai YeHua Biological Technology Co., Ltd.,

Shangai, China) kullanılarak tespit edildi. Bu kit, çift-antikorlu sandviç ELISA metoduna dayanan bir kittir ve vitamin E ölçüm aralığı 0.5 nmol/ml ile 150 nmol/ml arasındadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System, 2007, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında “Student’s t test”, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında “Mann Whitney U test” kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında “Yates’ continuity correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare)” kullanıldı.

Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde “Spearman korelasyon analizi” kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışma, %81.8’i (n=27) kadın, %18.2’u (n=6) erkek toplam 33 otoimmün hepatit olgusu ve %70 (n=21) kadın, %30 (n=9) erkek toplam 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması 50.18 ± 10.71 , sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 50.22 ± 10.03 yıl olarak saptandı. Olguların vitamin E değerleri 11,24 ile 133,33 nmol/ml arasında değişmekte olup, ortalama 45.55 ± 39.92 nmol/ml olarak saptanmıştır. Tablo 1’de ise hasta ve kontrol gruplarına göre elde edilmiş yaş, vitamin E seviyesi ve cinsiyet değerlendirmelerinin istatistiksel sonuçları verilmiştir.

Tablo 1: Gruplara (hasta ve kontrol) göre yaş, vitamin E ve cinsiyet değerlendirmesi

		Hasta (n=33)	Kontrol (n=30)	p
Yaş	Ort±Ss	50.18±10.71	50.22±10.03	^a 0.148
Vitamin E	Ort±Ss	36.44±37.04	40.56±37.85	^b 0.184
Cinsiyet	Kadın	27 (81.8)	21 (70)	^c 0.246
	Erkek	6 (18.2)	9 (30)	
Vitamin E	<30	24 (72.7)	14 (46.6)	^c 0.040*
	≥30	9 (27.3)	16 (53.4)	

^aStudent-t Test

^bMann Whitney U Test

^cYates Continuity Correction Test * $p < 0.05$

Hasta grubu olguların yaş ortalaması, kontrol grubu benzerdi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Vitamin E düzeyini 30 cut off noktasına göre bölüp değerlendirdiğimizde ise; hasta grubunda Vitamin E eksikliği oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.05$). Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Olguların fibrozis evrelerine göre dağılımları incelendiğinde negatif olan %15.2 olgu varken; fibrozis evresi I olan %21.2; II olan %6.1; III olan %24.2; IV olan %12.1; V olan %12.1 ve VI olan %9.1 olgu

görülmektedir. Fibrozisi iki grup (evre 0-I-II-III olanlar hafif fibrozis, evre IV-V-VI olanlar ağır fibrozis) şeklinde incelediğimizde ise olguların %66.7’si (n=22) hafif fibrozis; %33.3’ü (n=11) ise ağır fibrozis evresindedir. Fibrozis evresi 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama 2.70 ± 1.93 olarak saptanmıştır.

Hasta grubu olgularda yapılan incelemede; fibrozis evresi hafif olanların vitamin E düzeyleri medyan değeri 17.98; ağır fibrozis olanların ise 15.82 olarak saptanmıştır. Vitamin E düzeyleri, ağır fibrozis

olgularında daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Hasta grubu olguların fibroz evresi ile vitamin E değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 2: Hasta grubu olgularda fibroz evreleri (hafif ve ağır) ile vitamin E arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	Fibrozis Evresi		p
	Hafif	Ağır	
Vitamin E			
Ort±SD	32,93±36,57	43,46±38,73	0,355

Mann Whitney U test

Tablo 3: Hasta grubu olgularda fibroz evresi ile vitamin E değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Fibrozis Evresi	
	r	p
Vitamin E	0.083	0.646

r=Spearman'ın Korelasyon Katsayısı

TARTIŞMA

Otoimmün hepatit nedeniyle oluşan karaciğer fibrozisin değerlendirilmesi (Evrelendirilmesi), siroz ve daha ilerisinde hepatoselüler kanser (HCC) gelişiminin engellenmesi açısından önemlidir. Fakat karaciğer fibrozisin evrelendirilmesi ve histolojik teşhisi için karaciğer biyopsisi (invazif yöntem) alınması gerekmektedir. Bu uygulamanın yan etkilerinin yanında %1 kadar yüksek oranda ölüme sebep olması ve hastaya rahatsızlık veren yüksek maliyetli bir işlem olması dezavantajlarıdır (18,19). Bu nedenlerden dolayı, otoimmün karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi ve karaciğer fibrozisinin evrelendirilmesinde kullanılan biyopsiye alternatif olarak serum biyokimyasal markirlerlerin (İnvazif olmayan yöntem) araştırılması daha sağlıklı,

ekonomik ve ucuz olacaktır. Geri dönüşebilir karaciğer fibrozisin kesin teşhisi ve yaygınlığının en doğru şekilde tayini kronik karaciğer hasarı olan hastalarda tedaviyi yönlendirebilmek, hastalığı öngörmek ve HCC'ye bağlı mortalite oranını azaltmak açısından oldukça önemlidir (20). Çalışmamızda otoimmün hepatit hastalarında vitamin E düzeyi ile fibrozis arasındaki ilişki incelendi. Bu çalışmada hasta grubu olguların vitamin E değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır ($p>0.05$). Vitamin E düzeyini 30 cut off noktasına göre bölüp değerlendirdiğimizde ise; hasta grubunda Vitamin E eksikliği oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Fibroz evresi düşük olanların vitamin E düzeyleri medyan değeri 17.98 nmol/ml; ağır fibrozis olanların ise 15.82 nmol/ml olarak saptanmıştır. Vitamin E düzeyleri ağır fibrozis olgularında daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hasta grubu olguların fibrozis evresi ile vitamin E değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Yoshikawa ve arkadaşları alfa-tokoferol (vitamin E) düzeylerini farklı karaciğer hastalıklarında incelediler ve akut hepatitte, alkolik hepatitte ve fulminan hepatitte serum alfa-tokoferol düzeylerini anlamlı derecede düşük buldular (21). Ayrıca vitamin E düzeyleri, değişik etyolojili kronik karaciğer hastalarında düşük bulunmasına rağmen, vitamin E ilavesi ile yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur (9,10,12,22). Yine benze şekilde Floreani ve arkadaşları kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında (PBS ve PSK) serum retinol ve alfa-tokoferol düzeylerini ve bu hastalıkların ağırlığıyla korelasyonunu incelemişler. Çalışmaya 86 PBS'lu ve 19 PSK'li hasta dahil edilmiş. Hem PBS'lu hem de PSK'li hastaların retinol, alfa-tokoferol, total karotenoid serum düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.0001$). PBS'lu ve PSK'li hastaların serum antioksidan düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Histolojik evrenin düzeyi ile plazma antioksidan düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (23).

Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalar tokoferollerin, mide, mesane, kolon, karaciğer, deri, meme, prostat ve akciğer kanseri gibi deneysel olarak oluşturulan veya spontan meydana gelen tümörlerin gelişmesini geciktirici hatta iyileştirici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Kanserli organizmalarda azalan antioksidan kapasite ve kansere bağlı olarak bozulan metabolizmanın, periferik beslenme düzensizliği ve inflamasyon ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (7,8,13,24,25). Takagi ve arkadaşları HCV'ye bağlı karaciğer sirozu tespit edilen 83 hastada alfa-tokoferolün hepatokarsinogenezisi önleyici etkisini araştırdılar. Birinci gruba (44 olgu) vitamin E verildi, diğer 39 olgudan ise kontrol grup oluşturuldu. Her iki grubun serum alfa-tokoferol düzeyleri başlangıçta düşükken, vitamin E tedavisi alan grubun alfa-tokoferol düzeyleri 1 ay sonra diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Beş yıllık takipte vitamin E alan grupta hepatoselüler kanser (HCC) gelişimine kadar geçen süre kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da daha uzun saptanmıştır (14).

Antioksidan olan vitamin E'nin deneysel fibrozis modellerini geriletmediği gösterilmiştir. Ayrıca stellat hücre aktivasyonunu önler; anti-inflamatuar etkisi vardır; kollajen sentezini de azaltır. Mohamed S. El Borai'nin çalışması karaciğer fibrozundaki tTG aktivitesine alfa-tokoferol'ün koruyucu/iyileştirici etkisini ölçmek üzere tasarlanmıştır. Bu amacı gerçekleştirmek için sıçanlarda intra-peritoneal enjeksiyon (i.p.i) tiyoasetamid (TAA) sonucu oluşturulan karaciğer fibrozu oluşturulmuş ve alfa-tokoferol'ün oksidatif stress üzerine etkileri (malondealdehid, MDA, ölçümü) karaciğer fibrozu (hepatik kollajen ve histolojik değerlendirme) ve tTG aktivitesi incelenmiştir. Veriler, TAA uygulamasından önce veya sonra verilen alfa-tokoferol'ün belirgin olarak karaciğer kökenli malondealdehid seviyesini

belirgin olarak düşürdüğünü göstermiştir ve aynı zamanda karaciğer kökenli kollajen azalmıştır. TAA, tTG aktivitesini arttırmasına rağmen, alfa-tokoferol TAA uygulaması sırasında, öncesinde veya sonrasında değişken olarak enzim aktivitesinin düşürmüştür. Fibrozun histopatolojik değerlendirme derecesi TAA uygulamasını takiben alfa-tokoferol verilen sıçanlarda sadece TAA uygulanan sıçanlara göre daha düşüktü. Veriler fibrotik uyarıcı ortadan kaldırıldığında, TAA uyarımlı karaciğer fibrozunun alfa-tokoferol ile geri dönüşüm olabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca alfa-tokoferol, takip eden oksidatif hasar ve karaciğer fibrozuna karşı koruma sağladığını ve TAA uygulamasından önce, sonra ve sırasınca tTG aktivitesini bir miktar azalttığını. Bu verilere göre alfa-tokoferol'ün güçlü bir fibro-baskılayıcı ve antioksidan olarak görev yapabileceğini ve terapötik bir seçim olabileceğini saptamışlar (12).

HCV enfeksiyonu olan hastalarda, vitamin E prekürsörü olan d- α -tokoferol'ün verilmesi fibrozise etki etmese de stellat hücre aktivasyonu ile ilgili parametreleri inhibe etmiştir; alkolik hepatiti olan hastalarda yapılan ve vitamin E verilen benzer bir çalışmada tip III kollajen üzerinde etki oluşmasa da serum hyaluronik asit düzeyleri azalmıştır (26).

Yadav ve arkadaşları çalışmasında 20 kronik hepatit C olgusunda serum antioksidan düzeylerinin (retinol, alfa ve gama-tokoferol, lutein, beta-cryptoxanthin, likopen, alfa ve beta-karoten) inflamasyon ve fibrozis ile ilişkisi incelendi. Lutein dışında tüm antioksidan serum değerleri kontrol gruba göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Alfa-karoten, beta-karoten ve luteinin karaciğerdeki düzeyleri ile serum düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır, fakat retinol, alfa-tokoferol, likopen ve beta-cryptoxanthinin karaciğer ve serum düzeyleri arasında korelasyon yoktur. Alfa-karoten dışındaki antioksidanların düzeyleri orta ağır fibrozisli olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur (27).

Yapılan çalışmalar vitamin E ilavesi ile serum düzeylerinin yükselmesine rağmen, her zaman karaciğer hasarının önlenmesiyle sonuçlanmamıştır. Her ne kadar bazı çalışmaların sonuçları cesaret verici olsa da çok merkezli uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak otoimmün hepatit ile ilgili literatür incelendiği zaman, otoimmün hepatit hastalarında karaciğer histolojisi ile vitamin E düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini gösteren herhangi bir çalışmanın olmadığı ve bizim bu çalışmamızın bu alanda yapılmış ilk çalışma olduğu görülmektedir. Ayrıca otoimmün karaciğer hastalarının vitamin E değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptandığı halde bu hastalarda vitamin E değerlerinin düşük olmasından kaynaklanan ileri derecede fibroz görülmemiştir. Dolayısıyla bu çalışma; vitamin E'nin, otoimmün hepatit değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olamayacağını ve vitamin E seviyesinin bu hastalarda meydana gelen fibroz evreleri ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Böylece daha sağlıklı teşhis ve daha etkili tedavi yöntemleri ortaya koyabilmek için vitamin E'nin değerlendirmeye alınmayacağı belirlenmiştir. Vitamin E düzeyleri ile fibrozis derecesi arasında korelasyon saptansaydı, otoimmün hepatit hastalarına tedavisine anti-oksidan olarak destekleyici tedavi verilmesi önerilebilirdi.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan birincisi; hasta sayısıdır. Kontrol grubuyla karşılaştırmak için hasta sayısı yeterlidir ancak alt grup analizi yapılmak istendiğinde, hasta sayıları belirgin olarak azalmaktadır.

Dolayısıyla bu çalışma; vitamin E'nin, otoimmün karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olamayacağını, tedavide yer alamayacağını ortaya koymuştur. Aynı zamanda vitamin E seviyesi ile bu hastalarda meydana gelen fibrozis evreleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006;354(1):54-66.
2. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis: classification, heterogeneity, and treatment. *Am J Med.* 1994;96(1A):23-6.
3. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):1000-13.
4. Brigelius-Flohe R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J.* 1999;13(10):1145-55.
5. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilisa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(8):1343-74.
6. Zingg JM. Vitamin E: an over view of major research directions. *Mol Aspects Med.* 2007;28(5-6):400-22.
7. Factor V M, Laskowska D, Jensen MR, Woitach JT, Popescu NC, Thorgerirsson SS. Vitamin E reduces chromosomal damage and inhibits hepatic tumor formation in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(5):2196-201.
8. Kakizaki S, Takagi H, Fukusato T, Toyoda M, Horiguchi N, Sato K et al. Effect of alpha-tocopherol on hepatocarcinogenesis in transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Int J Vitam Nutr Res.* 2001;71(5):261-7.
9. Herbay AV, Stahl W, Niederau C, Sies H. Vitamin E improves the aminotransferase status of patients suffering from viral hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Free Radic Res.* 1997;27(6):599-605.
10. Mahmood S, Yamada G, Niiyama G, Kawanaka M, Togawa K, Sho M et al. Effect of vitamin E on serum aminotransferase and thioredoxin levels in patients with viral hepatitis C. *Free Radic Res.* 2003;37(7):781-5.
11. Miyanishi K, Hoki T, Tanaka S, Kato J. Prevention of hepatocellular carcinoma: Focusing on

- antioxidant therapy. *World J Hepatol.* 2005;7(3):593-9.
12. Mohamed S, Waffa MI, Mohamed H, Mai ME. Effect of alpha-tocopherol on tissue transglutaminase and reversibility of thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Turk J Biochem.* 2005;31(1):13-20.
13. Yano M, Kishida E, Iwasaki M, Kojo S, Masuzawa Y. Docosahexaenoic acid and vitamin E can reduce human monocytic U937 cell apoptosis induced by tumor necrosis factor. *J Nutr.* 2000;130(5):1095-101.
14. Takagi H1, Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Tsukioka G, Tago Yet al. Pilot clinical trial of the use of alpha-tocopherol for the prevention of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003;73(6):411-5.
15. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology.* 2009;50(2):538-45.
16. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(5):1540-8.
17. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis.* 2010;42(11):807-12.
18. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(3):249-59.
19. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: Results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology.* 2000;32(3):477-81.
20. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepato Res.* 2005;32(1):1-8.
21. Yoshikawa T, Takemura S, Kondo M. Alpha-tocopherol level in liver diseases. *Acta Vitaminol Enzymol.* 1982;4(4):311-8.
22. Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology.* 2013;57(6):2399-406.
23. Floreani A, Baragiotta A, Martines D, Naccarato R, D'odorico A. Plasma antioxidant levels in chronic cholestatic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(3):353-8.
24. Kline K, Yu W, Sanders BG. Vitamin E and breast cancer. *J Nutr.* 2004;134(12 Suppl):3458-62S.
25. Gopalakrishna R, Gundimeda U. Antioxidant regulation of protein kinase C in cancer prevention. *J Nutr.* 2002;132(12):3819-23S.
26. Rockey DC. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastro Hep.* 2005;3(2):95-107.
27. Yadav D, Herten HI, Schweitzer P, Norkus EP, Pitchumoni CS. Serum and liver micronutrient antioxidants and serum oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2634-9.