

N-asetilsistein'in tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyona, karaciğer ve ileumdaki yapısal değişikliklere etkisi

The effects of N-acetylcysteine on bacterial translocation and liver and ileum structure in a rat model of obstructive jaundice

Uğur Doğan*, Zülfikar Karabulut*, Okan Hamamcı*, Cenk Sökmensüer**, Serpil Ercis***, Atıla Korkmaz*

Amaç:

Bu çalışmada tıkanma sarılıklı ratlarda, N-asetilsistein'in (NAC) bakteriyel translokasyona (BT) ve karaciğer ile ileumdaki patolojik değişiklikler üzerine olan etkileri araştırıldı.

Durum Değerlendirmesi:

Son yıllarda sıklığı giderek artan tıkanma sarılığında, BT'un ve karaciğer ile ileumda meydana gelen patolojik değişikliklerin nasıl engellenebileceği önemli bir araştırma konusu olmuştur.

Yöntem:

NAC'in BT ve karaciğer ile ileumdaki patolojik değişiklikler üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla toplam 24 "Wistar-albino" cinsi rat randomize olarak altısarılı 4 gruba ayrıldı. Grup I: Kontrol grubu, Grup II: "Sham" grubu, Grup III: Tıkanma sarılıklı grup, Grup IV: Tedavi grubu (50 µmol/kg/gün NAC im.) olarak uygulandı. Çalışmanın 10. gününde ratlar sakrifiye edildi. Bilirubin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalen fosfataz (ALP), Gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri için kan alındı. Laparotomi ile mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak, çekum kültürleri alınarak BT değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme için de terminal ileum ve karaciğer biyopsileri alındı.

Bulgular:

Tedavi grubu ile diğer gruplar arasında total ve direkt bilirubin, AST, GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0.05). Gruplar arasında gram doku başına düşen bakteri koloni sayıları bakımından bazı değişiklikler saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p>0.05) NAC grubunda karaciğer ve dalakta BT görülmedi, sadece mezenterik lenf nodunda ratların % 50'sinde BT tespit edildi. Karaciğer ve ince barsakdaki yapısal değişiklikler, tedavi grubunda kısmi düzelmeler gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Sonuç:

Bu bilgiler ışığında, tıkanma sarılıklı ratlarda NAC'in, antioksidan, sitoprotektif ve mikrosirkülatuar etkileri aracılığıyla BT'da azalmaya, karaciğer ve ileum üzerindeki histolojik değişikliklerde düzelmeye neden olarak morbidite ve mortalitede azalmaya yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler:

Tıkanma sarılığı, bakteriyel translokasyon, N-asetilsistein

Tıkanma sarılığında sepsis ve akut böbrek yetmezliği, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleridir. Meydana gelen bakteriyel translokasyon (BT) hepatoselüler ve safra sekretuar fonksiyon bozukluklarına, kardiyovasküler değişikliklere, koagülasyon bozukluklarına ve yara iyileşmesi bozukluklarına neden olmaktadır(1,2).

BT, intestinal intraluminal canlı bakterilerin epitel mukozasından lamina propriaya, buradan da mezenterik lenf nodları ve uzak organlara geçmeleri olarak tanımlanmıştır. Ölü bakterilerle geçen endotoksin veya diğer bakteriyel ürünlerin de infeksiyöz komplikasyonların gelişmesinde rol oynadıkları düşünülmektedir(1). BT'da ilk aşama, bakterilerin intestinal mukozal yüzeylere tutunmasıdır. Bakteriler intestinal mukozadan geçerek submukozal lenfatiklerle önce mezenterik lenf nodlarına yerleşirler; daha sonra portal venle veya duktus torasikusla sistemik yayılım gösterirler. Mezenterik lenf nodlarına geçiş sistemik yayılım için şarttır. BT'un temel mekanizmaları; 1) Normal bakteriyel floranın ekolojik dengesinin bozulması, intraluminal bakteriyel aşırı çoğalma, 2) İntestinal mukozal bütünlüğün bozulması, 3) Konakçı immün sistemin bozulmasıdır. BT'un diğer nedenleri arasında, retikuloendotelial sistem (RES) fonksiyonlarında azalma, sistemik immünitede rol alan hücre fonksiyonlarında bozulma, sekretuar immünglobulinA (sIgA) eksikliği, endotoksemi sayılabilir. BT yoğun bakımlardaki ölümlerin en sık nedenlerinden biri olan çoklu organ yetmezliği (MODS) oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır(3).

Son yıllarda tıkanma sarılığında, BT'un ve karaciğer ile ileumda meydana gelen patolojik değişikliklerin nasıl engellenebileceği önemli bir araştırma konusu olmuştur. N-Asetilsistein (NAC) biyolojik sistemin antioksidanlarından birisidir. Azalan "glutathione" konsantrasyonunu düzelterek, "dichlorofluorescein"(DCF) ve "thiobarbituric acid reactive substances"(TBARS) gibi artmış oksidan maddelerin seviyelerini normale indirir. Ayrıca karaciğerde sitoprotektif etkiye sahip olup hepatosplenik kan akımını artırıcı etkileri de vardır(4). Bu çalışmada safra yolları ligasyonu ile oluşturulan tıkanma sarılıklı ratlarda, NAC'in BT'a ve karaciğer ile ileumdaki patolojik değişiklikler üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışma 2001 yılı Temmuz ve Eylül ayları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6. Cerrahi Kliniği ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji-Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı tarafın-

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6. Cerrahi Kliniği, ANKARA

**Hacettepe Ü. Tıp F. Patoloji AD, ANKARA

***Hacettepe Ü. Tıp F. Mikrobiyoloji AD, ANKARA

Dr. Uğur DOĞAN

Çay Mah. Raif Paşa Cad. No: 10/8 B blok Kahvecioğlu Apt.
İskenderun / HATAY Tel: 0326 613 35 70 / 165
e-posta: ugurdogan74@yahoo.com



Grafik 1



Grafik 2



Grafik 3

Grafik 1: Mezenter Lenf Nodunda BT Sıklığı

Grafik 2: Karaciğerde BT Sıklığı

Grafik 3: Dalakta BT Sıklığı

dan, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya 24 adet "Wistar-albino" cinsi erkek rat alındı. Ağırlığı 250-280 gram (ortalama 266 ± 10 gram) olan ratlar randomize şekilde istatistiksel olarak karşılaştırılabilecek altışarlı 4 gruba ayrıldı (Tablo 1). Grup IV'de standart rat diyeti ve içme suyuna ilaveten $50 \mu\text{mol/kg/gün}$ N-Asetilsistein (NAC), 10 gün boyunca intramüsküler (i.m.) (4) olarak uygulandı.

1. Operasyon:

Tüm ratlarda anestezi ajanı olarak 5 mg/kg Ketalar® flakon (Ketamine HCL, Eczacıbaşı pharma) kullanıldı. "Sham" grubunda 3 cm'lik orta hat insizyonu ile yapılan laparotomi sonrası, duodenum askıya alındı, koledok (ana safra kanalı) etrafındaki dokular serbestleştirildi, organlar tekrar karın içine yerleştirilip, karın duvarı 3/0 ipekle devamlı dikişlerle kapatıldı.

Sarılık grubunda ek olarak, koledok karaciğerden çıkış yerinden

bulundu ve 2 kez 4/0 ipekle bağlanıp kesildi. Tedavi grubuna ise $50 \mu\text{mol/kg/gün}$ NAC (i.m.) verildi. Bu amaçla 300 mg/3ml NAC içeren Asist® (N-asetilsistein, 300 mg/3ml %10'luk ampul, Bilim İlaç Sanayi) her 0.5 ml'de $50 \mu\text{mol}$ içerecek şekilde 29.5 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak medifleks torbalarda steril olarak hazırlandı. Her bir rat

için vücut ağırlığına göre hesaplanan NAC dozu 10 gün süre ile i.m. olarak uygulandı. Tüm ratlar 10 gün süre ile gözlemlendiler ve oral beslenmelerine devam edildi.

2. Operasyon:

Tüm ratlar postoperatif 10.gün tekrar uyutuldu. Steril şartlarda, laparotomi yapılarak lenf nodu,

Tablo 1: Deney Grupları ve Amaçlar

Gruplar	Sayı	Amaçlar
I- Kontrol grubu	6	1- Başlangıçtaki BT durumunu saptamak 2- Başlangıçtaki anatomik histolojik yapıyı değerlendirmek 3- Kontaminasyonu önlemek
II- Sham grubu	6	1- Kontrol grubu ile karşılaştırmak üzere, operasyonun BT oluşumuna etkisi saptamak 2- NAC verilen ve verilmeyen sarılıklı gruplar için kontrol grubu.
III-Tıkanma sarılıklı grup	6	1- Sarılığın BT'ü artırıcı etkisi ortaya koymak 2- Sham ve NAC grupları için kontrol grubu
IV- Sarılık + NAC tedavi grubu	6	1- İlacın sarılıklı olgularda muhtemel translokasyon artışını engelleyebileceğini göstermek 2- İlacın karaciğer ve ileumdaki patolojik değişiklikler üzerine etkisini göstermek.

karaciğer, dalak, çekum, ileum biyopsi örnekleri alındı. Kontaminasyonu engellemek üzere her rat için ayrı bistüri ve cerrahi aletler kullanıldı. Bu işlemler bittikten sonra histopatolojik inceleme için ince barsaktan yaklaşık 2 cm'lik bir segment çıkarılarak formol solüsyonunda saklandı.

Doku biyopsilerini takiben kardiyak ponksiyonla yaklaşık 3-4 ml kan alınarak biyokimyasal analizler yapıldı. Kan örneklerinde total bilirubin, direkt bilirubin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalen fosfat (ALP), Gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerine bakıldı.

Alınan Örneklerin BT İçin Hazırlanması ve Kültür:

Her bir doku, içinde 500 µl beyin kalp infüzyon buyyonu bulunan steril farklı mikrosantrifüj tüplerine alındı. Tüplerin dokular eklenmeden önce ve eklendikten sonra tartımları yapılarak dokuların net ağırlıkları belirlendi. Alınan örneklerin 1-2 saat içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaşmasına dikkat edildi. Laboratuvarında dokuların homojenizasyonu sağlandıktan sonra 10 µl % 5 kanlı agar besiyerine ekimleri yapıldı. 37°C de, % 5-10 CO2 li ortamda inkübe edildi. 18-20 saat inkübasyondan sonra koloniler sayıldı. Üreyen

bakterilerin Gram boyası, katalaz ve koagülaz reaksiyonlarına bakıldı. Bakterilerin tanımlanmaları için kanlı ve Eosine Methylene Blue (EMB) agara subkültür pasajları yapıldı ve diğer biyokimyasal reaksiyonları belirlemek için standart mikrobiyolojik metodlar kullanıldı. Difteroid üremeleri kontaminasyon olarak değerlendirilerek çalışma dışı bırakıldı.

Bakteri Koloni Sayısının Hesaplanması:

$Cfu/gr \text{ doku} = \text{Koloni sayısı} \times \text{Dilüsyon (0.5 ml)} \times \text{Ekilen miktar (100)} / \text{Doku ağırlığı (gr)}$

Alınan Örneklerin Histopatolojik İnceleme İçin Hazırlanması:

Histopatolojik yapıyı göstermek üzere alınan karaciğer ve ince barsak örnekleri %10'luk formaldehit içeren şişelere konuldu. Parafinde bloklanıp, kesitler alındıktan sonra Hematoksilin-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Karaciğerde portal inflamasyon, hepatoselüler zedelenme odağı, konjesyon, kolestaz ve proliferatif safra kanalı yapısal değişiklikleri incelendi. Ayrıca hepatosit boyanması (sitoplazmik boyanma) ile karaciğer hücre miktarları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Benzer şekilde ince barsakta, villus paterni, kriptler, lamina propria

da iltihabi hücre reaksiyon durumu, kript bazında rejenerasyon değerlendirildi. Değişken olarak villus atrofi, kript epitel zedelenmesi, mitoz oranı (indeks), inflamasyon değerlendirildi. Ayrıca değişkenlerin fokal ve diffüz olması da dikkate alındı. Gerek karaciğer gerekse ince barsaktaki yapısal değişiklikler için ayrı ayrı ölçüm skalaları geliştirildi. (Tablo 2-3-4) Gruplardaki her bir rat için histopatolojik değişiklikler, tablo 2-3-4'de gösterilen skorlama sistemlerine göre puanlandırıldı. Değerlendirme grupları ve çalışmayı bilmeyen bir patolog tarafından yapıldı.

Analiz:

Analizler "Kruskal Wallis Varyans Analizi", ikili grup karşılaştırmaları ise "Multiple Comparisons Test" ile yapıldı. P < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresinde mortalite gözlenmedi. Tüm ratlar sarılık, yara iyileşme düzeyleri, karaciğer ve ince barsak doku histopatolojileri ve BT dereceleri açısından değerlendirildi. Grup III ve IV'de postoperatif 2. günden itibaren idrar renginde koyulaşma, göz-ten renginde sararma ve 4. günden itibaren de gaita renginde açılma saptandı. İkinci operasyonda,

Yapısal Değişiklikler	Yok	Hafif	Şiddetli
Portal inflamasyon Hepatoselüler zedelenme odağı Konjesyon Kolestaz Proliferatif safra kanalı	0	1	2

Hepatosit Boyanma	Karaciğer Hücre Miktarı
% 5-10	+
%10-20	++
%20 - ^	+++

Yapısal Değişiklikler	Yok	Hafif	Şiddetli
Villus atrofi Kript epitel hasarı Mitoz oranı inflamasyon	0	1	2

Gruplar	T. Bilirubin mg/dl	D. Bilirubin mg/dl	AST IU/l	ALT IU/l	GGT IU/Dl	ALP IU/Dl
Grup 1	0.086	0.023	185.6	45.5	0.83	201.5
Grup 2	0.085	0.025	188.3	40.16	1.33	314
Grup 3	9.44	+ 5.67	+ 627.1	129.33	+ 29.16	495.8
Grup 4	* 6.67	* 4.77	* 341	+108.16	* 12.33	405.1

* Grup 3'e göre istatistiksel olarak farklı

+ Grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel olarak farklı

Tablo 6: Bakteriyel Populasyon			
Gruplar	MLN	Karaciğer	Dalak
Grup I Grup II	- <i>Lactobacil. Sp.</i>	<i>Pastaurella sp.</i> <i>Pasteurella sp.</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>Koagülaz (-) Staphylococ.</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Grup III	<i>Streptococ. sp., Proteus sp.</i>	<i>Proteus sp., Micrococcus</i>	<i>Gr (-) bacil, Proteus sp.</i>
Grup IV	<i>Lactobacil. sp.</i> <i>Staphylococ. sp., E. Coli</i> <i>Lactobacil. sp.</i>	<i>Gr (-) Diplococcus</i> -	<i>Micrococcus</i> -

"Sham" grubunda laparotomi insizyonunun tam olarak iyileştiği görüldü. Ancak Grup III'de insizyonun tam iyileşmediği, bazı ratlarda insizyondan seröz drenaj olduğu, bir ratda da cilt dikişlerinin kısmen açıldığı gözlemlendi. Sızıntı cilt altı dokulara aitti ve karın içine kontaminasyon saptanmadı. Fasia sağlamdı.

Biyokimyasal Analizler

Plazma bilirubin(total-direkt), AST, ALT, GGT ve ALP ortalama değerleri Tablo 5' de gösterilmiştir.

Bakteriyel Translokasyon

Sıklık

Gruplardaki bakteriyel translokasyon sıklığı Grafik 1,2,3'de gösterilmiştir. NAC uygulaması sonrası mezenter lenf nodunda BT sıklığında herhangi bir değişiklik gözlenmezken, karaciğer ve dalak kültürlerinde BT'a rastlanılmamıştır. Kontrol grubunda sadece tek ratda birer koloni olmak üzere karaciğerde *pastaurella sp.* ve dalakta *acinetobacter* üremiştir. Bu üreme çekum örneklerinde ve diğer ratlarda olmadığından besi yerine ekim sırasında kontaminasyon olarak kabul edilebilir.

Bakteriyel Populasyon

Tüm gruplarda mezenter lenf nodu, karaciğer, dalak ve çekumda gram doku başına düşen bakteri koloni sayıları hesaplanmıştır. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda bakteri koloni sayıları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Doku kültürlerinde üreyen bakteri türleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Histopatolojik İnceleme

Karaciğerdeki yapısal değişiklikler incelendiğinde Grup IV ile Grup I ve II arasında farklılık mevcut iken ($P<0.001$), Grup III ile farklılık saptanmadı ($P>0.05$). Tedavi grubunda karaciğerdeki konjesyon, kolestaz ve inflamasyon, kontrol ve sham gruplarına göre belirgin iken, sarılıklı grupla istatistiksel olarak farklı değildi. Tüm gruplarda hepatosit boyanma değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($P>0.05$). Karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler resim 1-2-3'de gösterilmiştir.

Gruplardaki ince barsak yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi sonucunda Grup IV'te Grup III'e göre kısmi düzelmeler gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P>0.05$) Tedavi grubundaki ince barsak villus değişiklikleri resim 4'de gösterilmiştir.

Tartışma

Gelişmiş yoğun bakım uygulamaları, geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması gibi tedbirlere rağmen, tıkanma sarılığında halen morbidite ve mortalite de istenen düşüş sağlanamamıştır. Septisemi, intraabdominal abse ve renal yetmezlik mortalite nedenleri arasında önde gelmektedir(5).

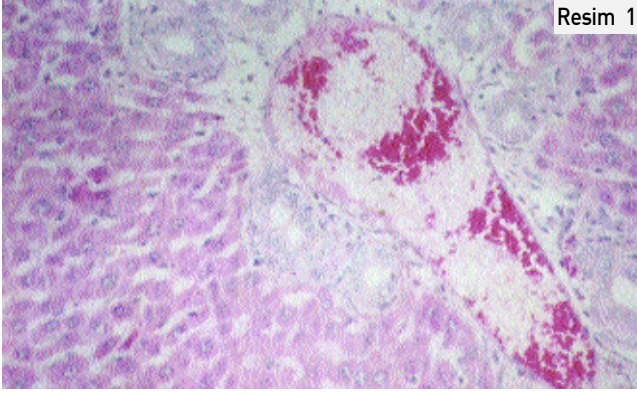
Kuzu ve ark.(6), yaptıkları klinik çalışmada morbidite ve mortaliteden hiperbilirubinemi ve safranin barsağa drene olmamasının sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Çeşitli deneysel çalışmalarda da barsaktaki safra yokluğunun septik komplikasyon nedenlerinden biri olduğu göz-

terilmiştir (7,8). Tıkanma sarılığında septik komplikasyonların kaynağı intestinal floradaki bakterilerdir. Safranin barsağa akamaması sonucu deterjan etkinin ortadan kalkmasıyla lümendeki bakterilerde aşırı çoğalma olur. Aynı zamanda safranin enterositler üzerine trofik uyarıcı etkisinin yokluğu nedeni ile mukozal hücrelerde atrofi gelişir ve epitel hücreleri dökülür. Tüm bunlar BT gelişmesine katkıda bulunur (9-11).

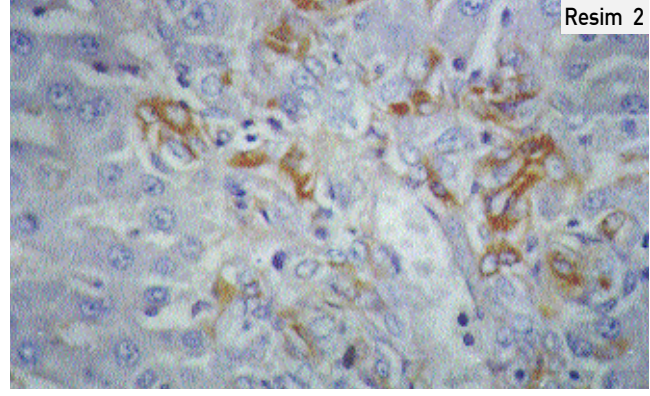
Birçok deneysel ve klinik çalışmada tıkanma sarılığında BT ile karaciğer ve ince barsak üzerine çeşitli maddelerin etkileri araştırılmıştır (12-18). Diğer bazı çalışmalarda ise tıkanma sarılığı modelinde ratların ince barsak epitel hücrelerinde subendotelial ödem, villuslarda destrüksiyon ve villus atrofisi saptanmıştır ve subendotelial ödem sonucu, ge-nişleyen hücreler arası lenfatikten bakteri ve endotoksinlerin geçişinin arttığı savunulmuştur(19).

Tıkanma sarılığında goblet hücre sekresyonunun bozulması, subepitelial ödem, lenfatik - kapiller arası ödem ve mikrovilluslarda destrüksiyona yol açar(20). Biz de çalışmamızda sarılıklı grupta mikrovilluslarda belirgin yapısal bozulma saptadık ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P>0.05$).

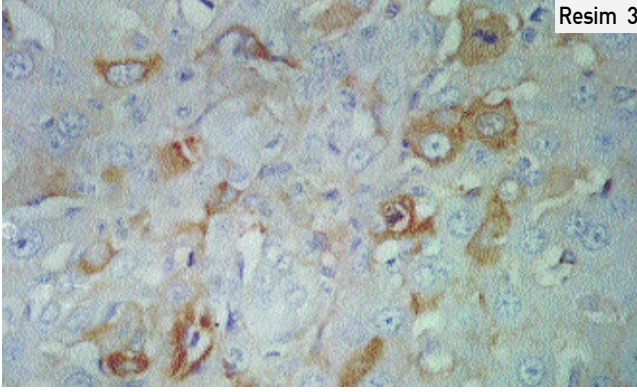
Carol ve ark.(11), safranin enterositlere bakteri invazyonunu engelleyen etkilerini araştırmışlar ve enterositlere olan trofik uyarıcı etkinin de safra yokluğunda ortadan kalkmasıyla mukozal hücrelerde



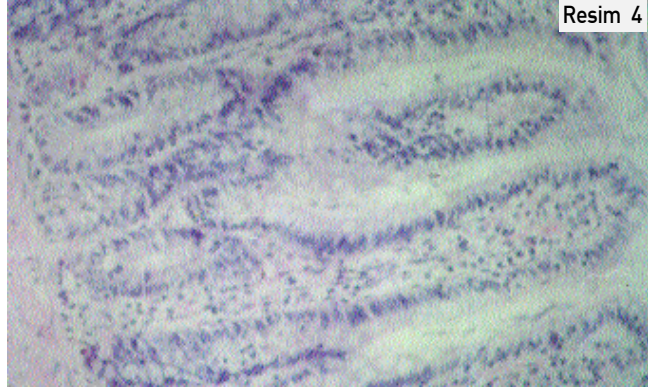
Resim 1



Resim 2



Resim 3



Resim 4

Resim 1: Tedavi Grubunda Hepatosit Değişiklikleri ve Safra Yolu Proliferasyonu (HE x 230)

Resim 2: Tedavi Grubunda Prolifere Safra Yolları. (HE x 460)

Resim 3: Tedavi Grubunda Periportal Hepatositlerde Mitotik Bölünme(HE x 460)

Resim 4: Tedavi Grubunda Villus Paterni.(HE x 230)

atrofi ve epitel hücrelerinde dökülmeler olduğunu göstermişlerdir.

Türkçapar ve ark.(14), somatostatinin BT'a ve ince barsak histolojisine etkisini incelemişler ve somatostatinin mezenter lenf nodu, dalak ve karaciğerde BT'u artırdığını, ince barsakta ise villus atrofisine neden olduğunu göstermişlerdir.

Schimpl ve ark.(15), biyolojik sistemin antioksidan maddeleri olan vitamin C ve E (alpha tocopherol)'nin tıkanma sarılıklı ratlarda BT'a, karaciğerde periportal inflamasyon-fibrozise, biliyer kanal proliferasyonuna ve ileuma etkisini araştırmışlardır. Vitamin tedavisi sonrası BT'un, mezenter lenf nodu, karaciğer ve dalakta belirgin olarak azaldığını, histolojik spesmenlerde ise tedavi edilmeyen grupla fark olmadığını göstermişlerdir. Yine başka bir çalışmada Cantürk ve ark. (16), alpha tocopherol'ün karaciğer üzerine tıkanma sarılıklı ratlarda olumlu etkilerini göstermişlerdir.

Erbil ve ark.(17) ise çalışmalarında laktüloz ve glutaminin, tıkanma sarılıklı ratlarda BT'a etkisini araştırmışlardır. Sonuçta glutaminin barsak mukozaya bütünlüğünü koruyarak, laktülozun ise barsak intralümenal bakteriyel içeriğini azaltarak BT'u azalttığını tespit etmişlerdir. Scopa ve ark. (12), deneysel tıkanma sarılığı modelinde growth hormon ve insülin-like growth factor I'in BT ve endotoksemi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada tıkanma sarılığı grubunda bilirubin düzeylerinin, kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olarak yükseldiğini, growth hormon verilen grupta ise anlamlı düzeltilmeler olduğunu göstermişlerdir. Scopa(12) çalışmasında anaerob bakteriler için yapılan kültürlerde, anaerob translokasyon olmadığını hemen her zaman transloke olan bakteri grubunun aeroplardan oluştuğunu belirtmiştir.

Eizaguirre ve ark.(13), Growth Hormonun, Epidermal Growth Faktörün ve insülinin, kısa barsak

sendromlu hastalarda BT'u olumlu etkilediğini ancak paranteral nutrisyon yapılan gruba göre BT oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada growth hormonun barsakta proliferatif aktiviteyi ve mukozal kalınlığı belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir(13). Bizde çalışmamızda ince barsak villus atrofisi, mitoz oranı ve inflamasyonda N-asetilsistein uygulaması sonrası düzeltilmeler saptadık. Ancak bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)

Schimpl ve ark.(18), glutamin ile birlikte allopürinol verilen ratlarda BT'un belirgin azaldığını ve diğer anabolik maddelerin intestinal bariyer oluşumunda kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Karaciğerde mikrosirkülatuar etkili olan N-asetilsistein, son yıllarda birçok çalışmada deneysel tıkanma sarılıklı modellerde ratlar üzerine denenmiştir(21,22). Bu çalışmalarda tıkanma sarılığı gelişimini takiben

plazma ve karaciğer vitamin E konsantrasyonunda, katalaz aktivitesinde, serum selenyum ile total karaciğer glutatyon seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu etkilerden lipid peroksidasyon ürünlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Antioksidan ve sitoprotektif olan NAC özellikle azalan glutathione konsantrasyonlarını düzelterek, sarılığın karaciğer üzerindeki destrüktif etkisini azaltmaktadır. Endotoksik şok oluşturulan modelde NAC myokard fonksiyonlarını ve oksijen ekstraksiyon kapasitesini düzelttiği gösterilmiştir. Aynı zamanda NAC'in potent bir "endothelium-derived relaxing factor" (EDRF) uyarıcısı, vazodilatör ve trombosit inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir (21,22). Septik şoktaki hastalarda hepatik kan akımı mikrosirkülasyonunu düzenlediği (23) gösterilmekle beraber etkisinin olmadığını bildiren yayınlarda vardır. (24) Bu özellikleri ile BT'a karşı da koruyucu etkilerinin olması kaçınılmazdır diye düşünmekteyiz (4,21,22).

Bu çalışmada da tedavi grubunda total ve direkt bilirubin, AST, GGT değerlerinde, sarılıklı gruba göre

anlamli düzelmeler saptanmıştır. Karaciğer ve ince barsaktaki patolojik değişiklikler kısmi düzelmeler gösterse de, sarılıklı gruba tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. (P>0.05) Sarılıklı grupta değişen derecelerde BT saptanmıştır. NAC uygulanan tedavi grubunda karaciğer ve dalakta

BT görülmemiş, sadece mezenter lenf nodunda ratların %50'sinde bakteriyel translokasyon tespit edilmiştir. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçta birçok hastalıkta halen kullanılmakta olan NAC'nin, BT yanında, karaciğer ve ileum üzerine olumlu etkilerinin de olabileceğini düşünmekteyiz.

Summary

The effects of N-acetylcysteine on bacterial translocation and liver and ileum structure in a rat model of obstructive jaundice

Purpose:

In this study the effects of N-Acetylcysteine [NAC] on bacterial translocation, and ileum and liver structures were investigated in a rat model of obstructive jaundice.

Materials and Methods:

Twenty four wistar albino rats were randomly allocated in four groups. Group I (Control Group), Group II (Sham Group), Group III (Obstructive Jaundice Group), Group IV (Treatment Group) (50 µmol/kg/day NAC i.m.). Rats were sacrificed on day ten. Serum total/direct bilirubine, AST,ALT,ALP and GGT levels were measured. Laparotomy was performed and mesenteric lymph node, liver, spleen specimens and caecal cultures were collected for the evaluation of bacterial translocation. Liver biopsies and terminal ileal segments were collected for histopathological evaluation.

Results:

Statistically significant differences were detected between the treatment group and other groups in terms of total and direct bilirubine, AST and GGT levels(p<0.05), There were some differences in terms of bacterial translocation between the groups, but these changes were not statistically significant(p>0.05). No bacterial translocation could be detected in the liver and spleen specimens of the treatment group although 50 per cent of mesenteric lymph node specimens showed bacterial translocation. Hepatic structural changes were partially minimised in the treatment group although this was also statistically significant(p>0.05).

Conclusion:

These findings showed that, antioxidant, cytoprotective and microcirculatory effects of NAC could lower bacterial translocation rates and minimise the histological changes of liver and ileum of jaundiced rats. These changes could lower the perioperative morbidity and mortality.

Keywords:

Obstructive jaundice, bacterial translocation, N-Acetylcysteine

KAYNAKLAR

- 1- Baykal A, Ağalar F: Bakteriyel Translokasyon. in. Sayek İ., Çoker A., Sökmen S., Cerrahi İnfeksiyon, 1. Baskı, Güneş Kitabevi Öncü Basım, Ankara, 2001, sayfa 74-83.
- 2- Schwartz SI: Liver. in. Schwartz S.I., Shires G.T., Spencer F.C., Principles of Surgery, Seventh Edition, Vol 2, McGraw-Hill Companies, 1999, p 1395-1400.
- 3- Bumin O.: Karaciğer Dışı Safra Yolları. Sindirim Sistemi Cerrahisi, 7. Baskı, 1. Cilt, Ayyıldız Matbaa, Ankara, 1987, sayfa 308-398.
- 4- Pastor A, Collado PS, Almar M: Antioxidant enzyme status in biliary obstructed rats: Effects of N-acetylcysteine. Journal of Hepatology., 27: 363-370, 1997.
- 5- Thompson RLE, Hoper M et al: Development and reversibility of T lymphocyte dysfunction in experimental obstructive jaundice. Br. J. Surg.,77:1229-1232, 1990.
- 6- Kuzu MA, Kale İT et al: Obstructive jaundice promotes bacterial translocation in humans. HepatoGastroenterology.,46:2159-2164, 1999.
- 7- Parks RW, Clements WDB et al: Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. J. Anat., 189:561-565, 1996.
- 8- Chen SMS, Chau P, Harris HW: Obstructive jaundice alters Kupffer cell function independent of bacterial translocation. J Surg Res., 80: 205-209, 1998.

- 9- Çakmakçı M, Tırnaksız B et al: Effects of obstructive jaundice and external biliary diversion on bacterial translocation in rats. Eur J. Surg., 162:567-571, 1996.
- 10- Wells CL, Jec Horek RP et al: Bacterial translocation in cultured enterocytes: Magnitude, specificity and electron microscopic observations of endocytosis. Shock., 1: 443-451, 1994.
- 11- Wells CL, Jechorek RP et al: Inhibitory effect of bile on bacterial invasion of enterocytes: Possible mechanism for increased translocation associated with obstructive jaundice. Crit Care Med.,23:301-307, 1995.
- 12- Scopa CD, Koureleas S et al: Beneficial effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on intestinal bacterial translocation, endotoxemia, and apoptosis in experimentally jaundiced rats. J. Am Coll., 190(4): 423-431, 2000.
- 13- Eizaguirre I, Aldazabal P et al: Effect of growth hormone, epidermal growth factor, and insulin on bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. J Pediatric Surg., 35(5): 692-695, 2000.
- 14- Türkçapar AG, Ersöz S, Gür U: The effect of octreotide on bacterial translocation from the gut. Int. Surg.,80:264-266, 1995.
- 15- Schimpl G, Pesendorfer P et al: The effect of vitamin C and vitamin E supplementation on bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common-bile-duct-ligated rats. Eur Surg Res.,29:187-194, 1997.
- 16- Cantürk NZ, Cantürk Z et al: Cytoprotective effects of alpha tocopherol against liver injury

- induced by extrahepatic biliary obstruction. East Afr Med J., 75(2):77-80, 1998.
- 17- Erbil Y, Berber E et al: The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. Hepato-Gastroenterology., 46:2791-2795, 1999.
- 18- Schimpl G, Pesendorfer P et al: Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. Gut., 39:48-53, 1996.
- 19- Kordzaya DJ, Goderdziashvili VT et al: Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: Role of mucosal lacteals. Eur J. Surg., 166:367-374, 2000.
- 20- Ball SK, Grogan JB et al: Bacterial phagocytosis in obstructive jaundice: A microbiologic and electron microscopic analysis. Am Surg., 57:67-72, 1991.
- 21- Zhang H, Spapen H et al: Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in endotoxemia. Am. J. Physiol., 266(35):H1746-H1754, 1994.
- 22- Singh S, Shackleton G et al: Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. Gastroenterology., 103:1625-1629, 1992.
- 23- Rank N, Michel C et al: N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: Results of a prospective, randomized, double-blind study. Crit Care Med., vol 28, No:12, 3799-3807, 2000.
- 24- Vassilev D, Houner B et al: Systemic, pulmonary, and hepatosplanchnic effects of N-acetylcysteine during long-term porcine endotoxemia. Crit Care Med. 2004 Feb;32(2):525-32.