

Total Parenteral Nutrisyonun Ratlarda Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Morfoloji Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF TPN ON LİVER FUNCTION TESTS AND MORPHOLOGY IN RATS

DnM.Turgut NOYAN* Prof.Dr.Iskender SAYEK**, Dr.Füiz ÖZYILMAZ***, Dr.Osman ABBASOĞLÜ**

*Genel Cerrahi Uzmanı, ADANA, **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Genel Cerrahi ABD, •"Patoloji ABD

ÖZET

Bu çalışmada parenteral nutrisyonda karaciğerde meydana gelen değişikliklerde gastrointestinal sistemin devre dışı kalmasının rolü incelenmiştir. I. Deney grubundaki rotlara hiperalimentasyon sıvısı oral olarak, II. Deney grubundakilere ise intravenöz infüzyon şeklinde devamlı olarak dörder gün süre ile verilmiştir. Kontrol grubundaki ratlar ise standart yem ile beslenmiş bir tanesi kateterize edilerek aynı zamanda serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır. Karaciğer fonksiyon testleri açısından gruplar arasında istatistiksel önemi olan bir fark saptanmamıştır. Morfolojik incelemede ise; I. Deney grubunda sinüsoidal dilatasyon, II. Deney grubunda karaciğerde yağ infiltrasyonu, nekroz, portal inflamasyon ve fibrosis saptandı. Kontrol grubunda patolojik bulgu yoktu.

Anahtar Kelimeler: Total parenteral nutrisyon, Karaciğer fonksiyon testleri

T Klin Gastroenterohepatoloji, 1991, 2:15-18

Total parenteral beslenme, cerrahi hastalıkların prognozunu etkileyen son yirmibeş yıldaki en önemli gelişmelerden biridir. Metabolik ihtiyaçların arttığı, yeterli besin alınmadığı, enteral beslenmeye karşı toleransın azaldığı hastalıkların tedavisinde bu yöntem yeni bir çağ başlatmıştır (1).

Geliş Tarihi: 29.8.1990

Kabul Tarihi: 20.11.1990

Yazışma Adresi: Prof.Dr.İskender SAYEK
H.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi ABD
ANKARA

SUMMARY

In this article the role of by passing gastrointestinal system during administration of total parenteral nutrition has been investigated as a cause of hepatic morphologic changes. The rats in the first group received hyperalimentation solution via oral route. The second group of rats infused through a central venous catheter with hypertonic alimentatiton solution conlinously by a infusion pump. The control group was fed with standart rat food. One of the rats in this group was catheterized and infused with normal saline solution also.

After four days hepatic function test and hepatic morphological changes were noted. No statistically significant difference was found between groups in relation to hepatic function tests. In the first group morphologically mild hepatic sinusoidal dilatation was found. In the second group hepatic fatty infiltration, necrosis, portal inflamation, and fibrosis were detected. The liver of the third group of rats were normal.

Key Words: Total parenteral nutrition. Hepatic function test.

Turk J Gastroenterohepatol, 1991, 2:15-18

Uygulanan solüsyonların hazırlanmasındaki teknolojik gelişmeler, nutrisyonel ihtiyacın belirlenmesindeki hassasiyet ve özel durumlara adapte edilebilen rejimler metabolik komplikasyonlarda belirgin bir azalmaya neden olmuştur. Kateter yerleştirme ve takip konusuna önem verilmesi, kateter ile ilgili komplikasyonlarla ve septik problemlerle daha nadir karşılaşılmaya yol açmıştır (1,2).

Bu yöntemin getirdiği sorun'ar arasında hepatic bozukluklar giderek daha fazla dikkat çekici olmaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmayla

birlikte hepatomegali ve nadiren de sarılık en sık görülen klinik tablodur (3,4). Ayrıca intrahepatik kolelitiasis ve akalkülöz kolesistit uzun süre uygulanan total parenteral nutrisyonla (TPN) ilgili nadir bulgulardır (3,5,6).

TPN uygulanan hastalarda karaciğer değişikliklerinin fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. Önceden var olan karaciğer hastalıklarının, böbrek yetmezliğinin ve sepsisin hepatik değişikliklerden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (7,8).

Gastrointestinal sistemin devre dışı kalması, amino asit toksisitesi, ihtiyaçtan fazla kalori verilmesi, esansiyel yağ asitlerinin eksikliği sorumlu tutulan faktörler arasındadır. Birden fazla faktörün direkt olarak veya birbirleri ile etkileşerek hepatik değişikliklere neden olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmayla TPN'de gastrointestinal sistemin devre dışı kalmasının hepatik morfoloji üzerindeki etkisini, deneysel bir modelde araştırmayı amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Total parenteral nutrisyon verilen ratlarda gastrointestinal sistemin devre dışı kalmasının hepatik morfoloji üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaçlayan bu deneysel çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır.

Denyede, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde üretilmiş olan yaklaşık 220-230 gr. ağırlığındaki ratlar kullanılmıştır. Hayvanlar 5'er ratlık iki deney bir kontrol grubuna ayrıldı. Birinci deney grubuna içeriği Tablo 1'de gösterilen hiperalimentasyon solüsyonu su şişelerinde oral olarak dört gün süre ile verildi. Her rat oral alimantasyon solüsyonundan günde 50 ± 10 cc kadar tüketti. Bu gruptaki her ratın aldığı nonprotein kalori miktarı 270 ± 25 kcal/kg gün düzeyindedir. Günlük alınan nitrojen ise 1.95 ± 0.1 g/kg kadardı. Kalori/nitrojen oranı ise ideal sınırlar (140:1) içerisindeydi.

İkinci deney grubundaki ratlara intraperitoneal Nembutal anestezisi altında, steril koşullarda 22 G çapında bir kateter internal juguler venden superior vena kavaya yerleştirildi. Açılan subkutan bir tünelden geçirilerek, kateter hayvanın sırtından çıkartıldı. Çelik bir çember sütürle hayvanın vücuduna tespit edildi. Hayvanın kafes içinde rahatça hareket edebileceği uzunluktaki fleksibil

Tablo 1. İnfüzyon Sıvısının Kompozisyonu

Madde	Litredeki Miktarı
Dekstroz (g)	250.0
Nitrojen (g)	7.1
Elektrolitler (mEq/L)	
Sodyum	23.0
Klor	23.0
Potasyum	10.0
Magnezyum	1.0
Kalsiyum	1.0
Vitaminler (mg)	
Askorbik Asit	500.0
Vit B1	15.0
Vit B6	5.0
Folik Asit	15.0

çelik bir yay çembere bağlandı. İnfüzyon seti bu yay içinden geçirilerek kateter ucuna takıldı. Böylece hayvanın seti ısırarak koparması veya çıkartması önlenmiş oldu (9-10). Ratlar tek tek kafeslere yerleştirildi. Bir infüzyon pompası ile damla sayısı ayarlandı. Tablo 4'de gösterilen solüsyondan 0.05 ml/dk hızda infüzyon dört gün süre ile aralıksız olarak sürdürüldü. Her 24 saatte bir kez solüsyon yenildi. Bu gruptaki ratlar 320 ± 30 kcal/kg-gün seviyesinde nonprotein enerji aldılar. Kg ağırlık başına alınan günlük nitrojen miktarı ise 2.3 ± 0.1 gr kadardı. Kalori-nitrojen oranı (140:1) birinci gruptaki ratlarla aynı seviyede bulundu.

Kontrol grubundaki ratlardan dört tanesi standart rat yemi ile beslendi. Bir tanesi ise yukarıda anlatılan metodla kateterize edildi. Bu rata 0.02 ml/dk hızda izotonik sodyum klorür infüzyonu yapıldı. Ayrıca normal yem verildi.

I. grup: Oral Alimantasyon, 270 ± 25 kcal/kg gün.

II. grup: Total parenteral Nutrisyon, 320 ± 30 kcal/kg gün

III. grup: Kontrol

Dördüncü günün sonunda ratlar tekrar tartıldı. Vücut ağırlığındaki değişiklikler kaydedildi. Nembutal anestezisi altında kardiyak ponksiyon yapılarak karaciğer fonksiyon testleri, enzimler ve serum total lipid düzeyi için kan örneği alındı. Her 100 g vücut ağırlığı başına düşen karaciğer ağırlığı hesaplandı. Karaciğerlerden alınan örnekler %10'luk for-

malinde tespit edildi. Dokular parafine gömülerek elde edilen bloklardan 6-8 mikron kalınlığında kesitler alındı. Preparatlar rutin hemotoksilen eozin ile ayrıca Mason trikrom yöntemi ile boyanarak ışık mikroskopisinde değerlendirildi.

İstatistikî değerlendirme Student'in 't' testine göre yapıldı. Önem düzeyi olarak $p < 0.05$ seçilmiştir.

BULGULAR

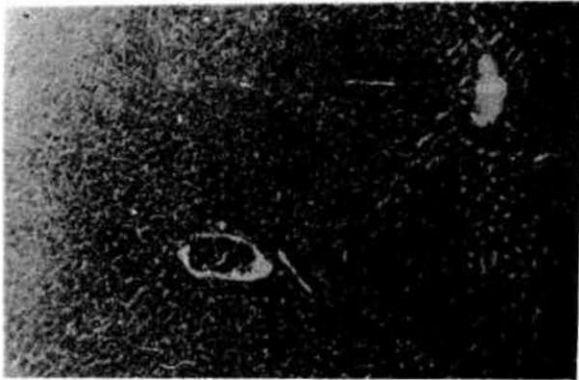
Mortalité: 1. grupta mortalité görülmedi. 2. grupta bir rat infüzyonun 3. günü öldü. Yapılan otopside kateterin duvar dışına çıktığı ve hayvanın hipovolemiden öldüğü tespit edildi.

Karaciğer Ağırlığı

ikinci gruptaki ratların karaciğerleri (8.2 ± 0.3) birinci gruptakilere oranla (6.7 ± 0.3) daha ağır bulundu ($p < 0.05$). Her yüz gram vücut ağırlığına düşen karaciğer ağırlığı hesaplandı. Kontrol grubuna oranla (2.9 ± 0.1) oral alimentasyon grubu (3.1 ± 0.2) ve parenteral grubun (3.7 ± 0.2) karaciğerleri daha ağırdı. Kontrol grubu ile oral alimentasyon grubu oranında istatistikî fark yoktu ($p > 0.05$). Parenteral alimentasyon grubu ile diğerleri arasındaki fark istatistikî olarak önemli bulundu

Tablo 2. Biyokimyasal Veriler

	Albumin (g/dl)	Bilirubin (mg/dl)	AP (IU/L)	SPGT (IU/L)	SGOT (<u>IC7L</u>)	T.Lipid (g/dl)
Kontrol	2.9 ± 0.3	0.4 ± 0.3	41 ± 12	36 ± 9	31 ± 7	350 ± 24
I. Grup	2.6 ± 0.4	0.5 ± 0.2	51 ± 14	29 ± 8	44 ± 9	381 ± 41
II Grup	2.5 ± 0.3	0.6 ± 0.1	77 ± 18	46 ± 11	51 ± 10	396 ± 28



Şekil 1. Normal rat karaciğeri. Portal alan ve santral ven görülüyor. H + E, X115.

($p < 0.05$). Her iki grupta da deney öncesi ve sonrasında vücut ağırlığında belirgin bir değişiklik meydana gelmedi.

Karaciğer Fonksiyon Testleri, Enzimler ve Serum Lipid Düzeyleri

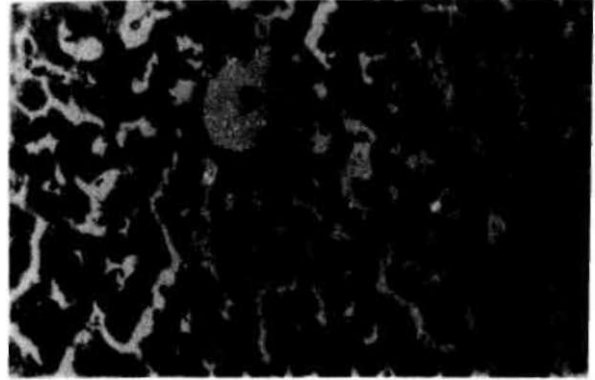
Albumin düzeyi kontrol grubuna oranla her iki grupta hafif bir düşme gösterdi. Karaciğer enzimleri ikinci grupta kontrol ve birinci gruba oranla biraz daha yüksek bulunmakla beraber istatistikî önem saptanamadı ($p > 0.05$). Total lipid düzeyi gruplar arasında fark göstermiyordu (Tablo 2).

Karaciğer Morfolojisi

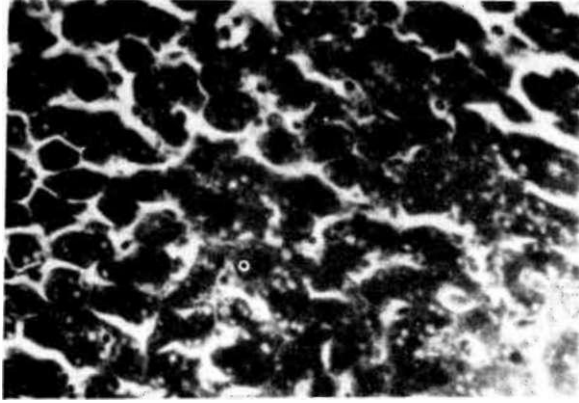
Kontrol grubunda, izotonik sodyum klorür infüzyonu yapılan rat dahil olmak üzere belirgin bir patolojik bulguya raslanılmadı (Şekil 1).

Oral alimentasyon verilen I, gruptaki ratların karaciğerlerinin ışık mikroskopisi ile incelenmesinde orta dereceli sinüzoidal dilatasyon tespit edildi. Yağlanma, portal inflamasyon, nekroz, fibrozis gibi bulgular yoktu (Şekil 2).

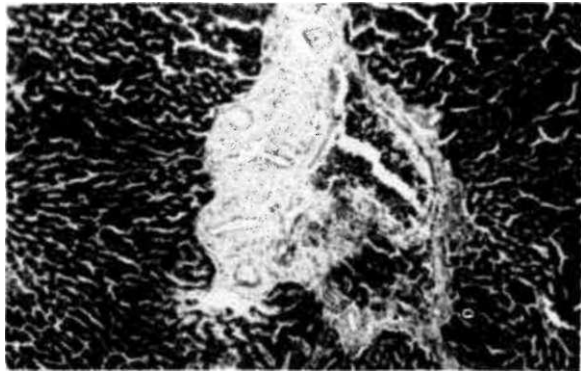
II. gruptaki ratların karaciğerlerinde yağ infiltrasyonu, hepatositlerde nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis saptandı (Şekil 4).



Şekil 2. Santral ven, sinüzoidlerde orta dereceli dilatasyon. H + E. X460.



Şekil 3. Hepatositlerde mikronodüler yağlanma ve sinüzoidal dilatasyon. Trikróm, X460.



Şekil 4. Portal alanda belirgin bağ dokusu artımı. Fibrozis. Trikróm, X115.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, 300 kalori/kg vücut ağırlığı/24 s. in üzerinde intravenöz kalori infüzyonu yapılan hayvanlarda hepatik lipid birikimi olduğunu gösteren önceki araştırmaları doğrulamaktadır (11-15). Karşılaştırma amacıyla oral nutrisyonel destek sağlanan bir grup kullanarak, benzer karaciğer morfolojisinde, süüzoidal dilatasyon dışında herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir. Glukoz ile beslenen ratlarda hepatik trigliserid ve lipoprotein sentezinde artış olduğu gösterilmiştir (16,17).

Bu çalışmalarda karaciğerde yağ birikimi görülmemesinin nedeni olarak, trigliserid ve lipoprotein sentezindeki senkron artış, ileri sürülmüştür (16,17).

Parenteral infüzyon grubunda karaciğer morfolojisinde görülen değişiklikler, gastorintestinal sistemin devre dışı kalmasının TPN deki hepatopati ile ilgisine dikkati çeken hipotezleri destekler niteliktedir.

Gastrointestinal sistemin devre dışı kalmasının enterik hormon sekresyonlarını azalttığı, safra tuzlarının enterohepatik sirkülasyonunu etkilediği,

safra kombinasyonunu değiştirdiği, safra stazına yol açtığı ileri sürülmektedir. Son yıllarda TPN alan hastalarda anaerobik bakteri sayısındaki artışın hepatik değişikliklerden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (18). Bakteri sayısındaki artış, safra asitlerinin barsak lümeni içinde dekonjugasyonu ve serum litokolik asid düzeyindeki yükselme ile birliktedir. Anaerobik kolonizasyonun fazlaşması endotoksinler ve litokolik asid gibi hepatotoksik maddelerin üretimini fazlaştırdığı sanılmaktadır. Metronidazolün TPN' de görülen hepatopatiyi, anaerobik kolonizasyonu azaltarak, kısmen önleyebileceği gösterilmiştir (14).

Bu deney modeli ile total parenteral nutrisyonda verilen besinlerin relatif yoğunlukları, kalori düzeyleri, TPN süresi ile değişikliklerin şiddeti arasındaki korelasyon, TPN'nin immuniteye etkisi, intestinal flora değişiklikleri gibi değişkenlerin hepatik bozukluklar üzerine etkisini araştırmak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Roy CC, Belli DC: Hepatobiliary complications associated with TPN. J Amer Coll Nutr. 1985;4:651-660.
2. Hansel DJ, Park R, Jensen R: Clinical significance and etiology of infected catheters used for total parenteral nutrition. Surg Gynecol Obst 1986, 163:469-474.
3. Giner M, Curtas S: Adverse metabolic consequences of nutritional support: Macronutrients. Surg Clin North Am. 1986, 66: 1025-1047.
4. Sleiger E, Daly JM, Allen TR, Dudrick SJ: Postoperative intravenous nutrition Effects on body weight protein regeneration, wound healing and liver morphology. Surgery, 1973, 73: 686-691.
5. Baker AL, Rosenberg III: Hepatic complications of total parenteral nutrition. Am J Med. 1987, 82:489-497.
6. Pilt AH, King W, Mann LL: Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. Am J Surg. 1983, 145: 106-112.
7. Nunes G, Blaisdell FW, Margaretten W: Mechanism of hepatic dysfunction following shock and trauma. Arch Surg. 100: % 1970, 546-556.
8. Wolfe BM, Walker BK, Shaul DB: Effect of total parenteral nutrition on hepatic histology. Arch Surg. 1988, 123: 1084-1090.
9. Steiger E, Vars Harry ve ark: A technique for long term intravenous feeding in unrestrained rats. Arch Surg. 1972, 104:330-332.
10. Daltnn RG, Touraine JL ve ark: A simple technique for continuous intravenous infusion in rats. J Lab Clin Med. 1969, 74: 813-815.
11. Chang S, Silvis SE: Fatty liver produced by hyperalimentation of rats. Am J Gastroenterol. 1974, 62: 410-418.
12. Keim NL, Penman JA: Development of hepatic steatosis and essential fatty acid deficiency in rats with hypercaloric, fat free parenteral nutrition. J. Nutr. 1984, 114:1087-1815.
13. Grant JP, Cox CE ve ark: Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition. Surg Gynecol Obst 1977, 145: 573-580.
14. Freund HR, Sullam MM. ve ark: A possible beneficial effect of metronidazole in recuding TPN-associated liver function derangements. J Surg Res. 1985, 38: 356-363.
15. Kaminski DL, Adams A ve ark: The effect of hyperalimentation on hepatic lipid content and lipogenic enzyme activity in rats and man. Surgery. 1980, 88:93-100.
16. Eaton RP, Kipnis DM: Effect of glucose feeding on lipoprotein synthesis in the rat. Am J Physiol. 1969, 217:1153-1159.
17. Fallon HJ, Kemp EL: Effects of diet on hepatic triglyceride synthesis. J Clin Invest 1968, 47: 712-719.
18. Aries V, Crowther JS ve ark: Degradation of bile salts by human intestinal bacteria. Gut. 1969, 10: 575-576.