

Köpeklerde Karbonhidrattan Zengin Diet ve Etanolün, Safra Kesesi Taşı ve Serum HDL Kolesterol Seviyeleri Üzerine Etkileri

EFFECTS OF CARBOHYDRATE-RICH DIET AND ETHANOL ON THE FORMATION OF GALLSTONES AND SERUM HDL CHOLESTEROL LEVELS IN DOGS

Dr.Mehmet N.OĞAN*, Dr.Yücel ARITAŞ*, Dr.Semih BAŞKAN**, Dr.Engin OK*
Dr.Mustafa ŞAHİN*, Dr.Figen ÖZTÜRK***, Dr.Metin KILIÇ****

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi *Genel Cerrahi ABD, **Patoloji ABD, ***Biokimya ABD, KAYSERİ
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, ANKARA

ÖZET

Karbonhidrattan zengin diyetin ve etanolün safra taşı oluşumu üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlanan bu çalışma Eylül 1990-Kasım 1990 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Herbiri beşer köpekten oluşan üç grup köpek çalışmaya alındı. Oniki hafta boyunca, birinci gruba Karbonhidrat (KH)'dan zengin diet, ikinci gruba KH'dan zengin diete total kalorisinin %35'i oranında etanol ilaveli diet ve üçüncü gruba da kontrol diyeti verildi. Birinci grubun total serum kolesterolü ve kalsiyumu ile safra kolesterolü, safra kalsiyumu, lesitini ve safra tuzları, ikinci grubun ve kontrol grubunun değerlerinden daha yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). Birinci grubun HDL kolesterol değerleri düşüş gösterirken ikinci grubun HDL kolesterol değerleri yükseldi, kontrol grubunda ise değişiklik göstermedi.

KH'dan zengin diyet alan 2 hayvanda safra taşı, 3 hayvanda safra çamuru ve hayvanların tümünde safra kristali olduğu belirlendi. Etanol grubunda ise hiç safra taşı görülmezken 1 hayvanda safra çamuru ve bir hayvanda da safra kristali görüldü.

Bu deneysel araştırmanın sonuçları KH'tan zengin diyetin köpeklerde litojenik safra ve safra taşlarının oluşmasına neden olduğunu ve etanolün bu etkiyi belirgin bir şekilde azalttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbonhidrattan zengin diet, Etanol, Safra taşı, HDL kolesterol

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993; 4:186-189

Geliş Tarihi: 23.06.1992

Kabul Tarihi: 26.6.1993

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa ŞAHİN
Nato Cad. 63/13 38010,
KAYSERİ

SUMMARY

This study planned to find out the effects of carbohydrate-rich diet and ethanol on the formation of gallstones was performed in the Surgical Research Laboratory of Erciyes University Medical School, between September 1990-November 1990. Three groups of dogs, each groups is composed of five dogs, were included in the study. The first groups was given a carbohydrate-rich diet. The second was given a carbohydrate diet which was including 35% ethanol and the third group was given a control diet for 12 weeks. The levels of the total serum cholesterol, calcium and biliary cholesterol, calcium, lecithine and bile salts in the first group were found higher than the second and the control groups levels ($p<0.05$).

On the other hand, when HDL cholesterol levels of first group was reducing. HDL cholesterol levels of second group increased. There was no changes in control group HDL cholesterol levels.

There were gallstones in 2 dogs, sludge in 3 dogs and bile crystals in all dogs. There was no gallstone in ethanol group, but, there was sludge in 1 dog bile crystals in 1 dog.

As a result of this study; carbohydrate-rich diet causes lithogenic bile and gallstone, but, ethanol prevents this effect.

Key Words: Carbohydrate-rich diet, Ethanol, Gallstones, HDL cholesterol

Turk J Gastroenterohepatol 1993; 4:186-189

Kolelityaz günümüzde dünyada en çok görülen hastalıklardan birisidir. Epidemiyolojik çalışmalar yağdan ve karbonhidrattan zengin diet alımının safra taşına neden olduğunu göstermiştir (1,2). Bu bilgiler, diete bağlı

Tablo 1. Her üç grubun çalışma öncesi ve sonrası serum HDL kolesterol, total kolesterol ve kalsiyum değerleri (mg/dL)

	KH		KH + Etanol	Kontrol		
	Ç.öncesi	Ç.Sonrası		Ç.öncesi	Ç.Sonrası	
HDL Kol.	96	75.4	75.6	134.6	94	92.8
S.Kol	102.2	149	173.6	96	127	125
S. Kal.	8.66	10.7	8.84	7.22	9.84	9.92

faktörlerin çok önemli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada amacımız KH'dan zengin dietin taşı oluşumu ve serum HDL kolesterolü üzerine etkisini ve bu diete etanol ilavesi ile, etanolun safra taşını önleyici etkisini araştırmaktır. Ayrıca bu iki dietin karaciğer ve safra kesesi histopatolojisi üzerine olan etkileri de incelenecektir.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma, Fakültemiz Deneysel Araştırma Laboratuvarında Eylül 1990-Kasım 1990 tarihleri arasında 15 çayır köpeği (prairie dog) üzerinde yapıldı. Köpekler herbiri beşer hayvandan oluşan üç gruba ayrıldı. Köpeklerin ortalama ağırlıkları 15.7 kg idi. Birinci gruba KH'dan zengin diet (KH grubu), ikinci gruba KH'dan zengin diet+total kalorinin %35'ini kapsayacak şekilde etanol uygulandı (KH+Etanol grubu). Üçüncü grup kontrol grubu olarak alındı ve standart laboratuvar yiyeceği verildi. Bu dietler yaklaşık 12 hafta süreyle tatbik edildi.

Her üç grupta da, çalışma öncesi ve deney bitiminde serum HDL kolesterolü, kalsiyum ve kolesterol tayini için kan örnekleri alındı.

Bunun haricinde, farklı dietler uygulanan, üç grup hayvanın safra kesesi safrasında, deney bitiminde safra tuzları, lesitin, kolesterol ve kalsiyum düzeyleri tayin edildi. Bu tayinlerde literatürde belirtilen standart yöntemler kullanıldı (3,4). Her bir köpeğin safrası, ışık mikroskopuyla, safra kristalleri yönünden araştırıldı. Ayrıca elde edilen karaciğer ve safra kesesi biopsilerinde histopatolojik açıdan incelemeler yapıldı.

İstatistiksel analizlerde student (t) testi ile, Kruskal Wallis testi kullanıldı.

BULGULAR

KH grubunda çalışma öncesi serum HDL kolesterol değerleri, %96±82 mg iken, çalışma bitiminde bu değerler %75.4±4.79 mg'a düşmüştür (p<0.02). KH+Etanol grubunda ise çalışma öncesi %75.6±8.17 mg olan değer, çalışma bitimi %134.6±11.39 mg'a yükselmiştir. Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.01). HDL kolesterolü kontrol grubunda bir değişikliğe uğramamıştır (Tablo 1).

KH grubunda çalışma öncesi serum kolesterol değerleri, %102.2±14.66 mg'dan, çalışma bitiminde %149±12.50 mg'a yükselmiştir. Bu yükselme anlamlıdır

Tablo 2. Her üç grubun safra kesesi safrasında safra tuzları lesitin, kolesterol ve kalsiyum değerleri

	Safra tuzu mg/dl	Lesitin m M/L	Safra Kolesterolü	Kalsiyum m M/L
KH Grubu	164.3±19.6	30.1 ±4.0	9.8±2.0	4.6±0.1
KH+Etanol Gr.	130.6±7.8	21.2±1.4	6.8±0.7	3.2±0.1
Kontrol Grubu	112.6±3.4	24.3±1.7	8.5±0.5	2.8±0.2

(p<0.05). KH+Etanol grubunda çalışma öncesi serum kolesterol değeri %173.6±32.27 mg iken, çalışma bitimi bu değerler %96±9.95 mg'a düşmüştür (p<0.05). Serum total kolesterolü ve HDL kolesterolü yönünden kontrol grubunda deney öncesi ve sonrası arasında bir farklılık yoktur (Tablo 1).

Serum kalsiyum değerleri: KH grubunda çalışma öncesi %8.66±0.20 mg'dan, çalışma bitiminde %10.7±1.39 mg'a yükselmiştir (p<0.05), KH+Etanol grubunda, çalışma öncesi %8.84±1.26 mg olan değer, çalışma bitiminde %7.22±0.77 mg'a düşmüştür. Bu düşme de istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Kontrol grubunun değerleri arasında ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Tablo 1).

Her üç grubun safra kesesi safrasında safra tuzları, lesitin, kolesterol ve kalsiyum değerleri Tabii 2'de gösterilmiş olup, her parametre gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılıklar, göstermektedir (p<0.05).

Karaciğer ve safra kesesinin makroskopik ve mikroskopik incelenmesi: Kontrol grubu hayvanların, deney bitiminde safra keselerinde ne kristal, ne de safra taşı bulundu. KH'dan zengin diet alan hayvanların ikisinde büyüklükleri 1-4 mm arasında değişen pigment safra taşları bulundu. Bu grup hayvanların tümünde mikroskopik olarak sarımsı kristalli materyaller, sarı-kahverengi materyal kümeleri ve kalsiyum bilirubin kristalleri bulundu. Ayrıca hayvanların üçünde safra kesesinde safra çamuru vardı. KH+Etanol grubunda ise, hiç taş gözlenmedi, ancak bir hayvanda safra çamuru ve bir hayvanda da kalsiyum bilirubin kristalleri görüldü. Gruplar arasında, safra kesesi taşı yönünden istatistiksel bir farklılık yoktu (p<0.05).

Kontrol grubu hayvanların safra kesesi mikroskopileri normal olarak değerlendirilirken, KH'dan zengin diet olan köpeklerin tümünde değişik derecelerde kronik kolesistit vardı ve bunların üçünde karaciğerde konjesyon ve staz hali mevcuttu. KH+Etanol grubu iki köpekte kronik kolesistit hali ve dört köpekte de karaciğerde staz ve konjesyon vardı.

TARTIŞMA

Epidemiyolojik çalışmalar, pigment safra taşının yüksek insidansından kısmen KH'dan zengin dietin sorumlu olduğunu göstermiştir (1,2). Çalışmamızda da KH kompleksinden oluşan zengin bir dietin pigment taşı oluşumunda potansiyel bir etiyolojik faktör olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalar etanol alımının kolelityaz'a karşı koruyucu olabildiğini göstermiştir (2,5,6,7,8,9). Orta dereceli etanol alımı kolesterolden zengin dietin oluşturduğu deneysel kolelityaz'ın önlenmesinde etkili olmaktadır. Etanolun kolesterolden zengin dietin oluşturduğu kolelityazı önlediği literatürde gösterildiği halde (7,10). KH'dan zengin dietin oluşturduğu safra taşını önleyici etkisine literatürde rastlanamamıştır. Bazı deliller etanolun HDL kolesterolünü artırdığını göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda serum HDL kolesterolü ile safra taşı insidansı ve safra kolesterolü arasındaki ters ilişki gösterilmiştir (2,9,11).

Çalışmamızda, KH'dan zengin diet iki hayvanda pigment safra taşı, üç hayvanda safra çamuru ve hayvanların tümünde safra kristali oluşumuna yol açmıştır. KH'dan zengin dietin bu potansiyel litojenik etkisi diete etanol eklenmesiyle ortadan kalkmaktadır. Bu litojenik diet aynı zamanda, serum kalsiyum ve kolesterol düzeyleri ile safradaki, kolesterol, lesitin, kalsiyum ve safra tuzlarında da yükselmeye yol açmıştır. Ancak KH'lı diete bağlı olarak oluşan safra taşlarının yüzdesi, diğer gruplardan istatistikî anlamda farklı değildir. Bize göre denek sayısı daha fazla olan çalışmalarda bu konu açıklığa kavuşabilir.

Araştırmamızda KH'lı diete ek olarak orta derecede etanol alımı serum HDL kolesterol seviyesini artırırken, serumda kolesterol, safrada ise lesitin, kalsiyum ve safra tuzlarında düşmeye yol açmıştır. Ayrıca bu grupta safra keselerinde hiç taş tespit edilememiştir.

Kurtin ve ark. (7) etanol'ün safra kesesi sıvı absorpsiyonunu engelleyerek litojenik dietin safra kesesi taşı yapıcı etkisini önlediğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise olay karaciğerde kolesterol sentezinin inhibisyonuyla açıklanmıştır (2).

HDL kolesterolü antiaterojenik bir özelliğe sahiptir (9,11,12). Safra kolesterolü ile serum HDL kolesterolü arasında negatif bir ilişki olduğu bilinmektedir (9,12). Buna göre safra kolesterolü ile serum kolesterol düzeyleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur (7). Böylece HDL kolesterollünün azlığı, safra kolesterol saturasyonuna yol açacak, bu da safra taşı oluşumuna zemin

hazırlayacaktır. Bu nedenle HDL kolesterolü ile safra taşı insidansı arasında negatif bir ilişki mevcuttur (9,11,12).

KH ve kolesterolden zengin diet, plazma kolesterolü ile safra kolesterol düzeylerini artırırken serum HDL kolesterol düzeylerini azaltmaktadır (1,2). Bu potansiyel litojenik rejimler hepatik kolesterol sentezini artırmakta ve böylece safra taşı oluşumunu kolaylaştırmaktadır (13).

Etanol safra ve plazma kolesterol'lerini düşünürken serum HDL kolesterolünde yükselme sağlanmaktadır. Etanolun bu etkiyi nasıl gösterdiği tam bilinmemekte, ancak üpoprotein Lipaz (LpL) aktivitesini artırarak HDL'nin hepatik sentezini stimüle ettiğine inanılmaktadır (14). Ayrıca etanol barsaktaki Na⁺ K⁺ ATP'az sistemini bozarak KH'dan zengin dietin portal sistemle karaciğere gitmesini engellediği ve bu litojenik dietin etkilerini ortadan kaldırdığına inanılır (7,15).

Literatürde litojenik rejimlerle birlikte serum kalsiyum ölçümlerine rastlanılmadı. Ancak safrada kalsiyum ölçümleri yapılmıştır (1,7,10,16,17). Kronik alkol alımının kalsiyum için, intestinal membranları daha az geçirgen yaptığı bildirilmiştir (7). Araştırmamızda belki de bu nedenle serum kalsiyum düzeyleri safra kalsiyum düzeyleri ile paralel olarak ve anlamlı bir şekilde düşmektedir.

Lesitin KH'dan zengin dietin neden olduğu pigment taşı oluşumunda önemli bir etiyolojik rol oynar. Bu rol klinik ve eksperimental olarak gösterilmiştir (1). Ultrasonografik olarak da tanımlanan kalsiyum bilirubinat çamuru, artmış lesitin miktarlarıyla birlikte (16). Daha önceki çalışmalarda da pigment taşının nüvesinde lesitin gösterilmiştir (1). Lesitindeki artış KH'ın neden olduğu hepatik lipogenezdeki artış ile açıklanabilir. Serimizde olduğu gibi, bazı çalışmalarda etanolun, safra lesitini litojenik dietin aksine düşürdüğü gösterilmiştir (2,7).

KH alımı bilier kalsiyum değerlerini artırmaktadır (1). İnsanlarda (18) ve hayvanlarda (19) bilier kalsiyum arttığı çeşitli yazarlar tarafından da bildirilmiştir. Glukoz, kalsiyum absorpsiyonunu stimüle eder (18). Kalsiyum sekresyonu lineer olarak safra asid sekresyonu ve safra akımı ile artar (17). Bilier kalsiyumun bir pronüklean ajan gibi, model safra solüsyonlarında kolesterol agregasyonu ile presipitasyonunu hızlandırıcı etkisi etanol ile azalmaktadır (7). Çalışmamızda da gösterildiği üzere, etanol alan köpeklerdeki safra kesesi absorpsiyonu inhibe olduğundan dolayı belki de kalsiyum spesifik olarak safra kesesinde konsantrasyonun artmamasında bir pronüklean gibi görev yapamamaktadır (7).

Maddrey ve Boyer'in yaptığı bir çalışmada ise etanol'ün safranin kanaliküler sekretuar mekanizmasını stimüle ettiği gösterilmiştir (8). Bu çalışmada ayrıca, etanol'ün safra tuzu sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu sonuç sentezdeki artışa veya enzimatik yollardaki değişikliklere bağlıdır (20). Etanolun alım sür-

esine ve kan etanol düzeylerine bağlı olarak, etanol'ün safra tuzu sekresyonu için hem inhibitor, hem de stimulator olduğu da bildirilmiştir (8). Çalışmamızda ise, KH'dan zengin diyetin safra kesesi, safra tuzlarının değerini artırdığı, etanolün ise düşürdüğü gösterilmiştir.

Kolesterol'den zengin diet alımı bilier kolesterol değerlerini artırmakta ve kolesterol safra taşına neden olmaktadır (2,7,21,22). Deneysel çalışmalarda, yüksek glukozlu yağsız diet verilerek safra taşları oluşturulmuştur (22). Bu taşların da yüksek orandaki glukozun hepatik kolesterol biyosentezini artırarak meydana geldiği bildirilmiştir (22).

Çalışmamızda 12 haftalık beslenme periyodu sonunda litojenik diyetin oluşturduğu safra kolesterol süpersaturasyonu etanol alımı ile önlenmiştir. Bu sonuçlar Thornton ve ark'nın sonuçlarına paralellik göstermektedir (9). Safra kolesterolünde böyle bir azalma kolesterolü, miks miçellerin veya lesitin veziküllerinin içerisinde tamamen çözünür hale getirir.

KAYNAKLAR

1. Confer R, Roslyn J, Pitt H, Den Besten L. Carbohydrate diet-induced calcium bilirubinate sludge and pigment gallstones in the prairie dog. *J Surg Res* 1980; 40:580-87.
2. Schwesinger WH, Kurtin WH, Levine BA, Page CP. Cirrhosis and alcoholism as pathogenetic factors in pigment gallstone formation. *Ann Surg* 1985; 201:319-22.
3. Gradwahl L. Gradwahl's Clinical Laboratory Methods and diagnosis. Saint Louis. The Mosby Company 1970; 258-9.
4. Lawency AK, Amedeu JP. Clinical chemistry teory analysis and corolation. St.Louis. The CV Mosby Company 1984; 258-9.
5. Davidson JF. Alcohol and cholelithiasis: A necropsy survey of cirrhotics. *Am J Med Sci* 1962; 244:703-705.
6. Dinda PK, Beck IT, Beck M, Mcelligott TF. Effect of ethanol on sodiumdependent glucose transport in the small intestine of the hamster. *Gastroenterology* 1975; 68:1517-26.
7. Kurtin WE, Schwesinger WH, Steward RM. Effectof dietary ethanol on gallbladder absorption and cholesterol gallstone formation in the prairie dog. *Am J Surg* 1991; 161:470-74.
8. Maddrey CW, Boyer LJ. The acute and chronic effects of ethanol administration on bile secretion in the rat. *J Lab Clin Med* 1973;82:215-25.
9. Thornton JR, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983; 1:819-21.
10. Kibe A, Dudley AM, Halpern Z. Factors affecting cholesterol monohydrate crystal nucleation time in model systems of supersaturated bile. *J Lipid Res* 1985; 26:1102-111.
11. Williams P, Robinson D, Bailey A. High density lipoprotein and coronary risk factors in normal men. *Lancet* 1979; 1:72-77.
12. Thornton JR, Heaton KW, Macfarlane DG. Correlation between highdensity lipoprotein cholesterol and bile cholesterol saturation. *Brit Med J* 1981; 283; 1352-354.
13. Sodeman WA, Sodeman MT. Sodeman's pathologic physiology mechanisms of disease. Seventh Edition. WB Saunders Company ,1985: 886-99, 910-16.
14. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic disease. *Lancet* 1975; 1:16-19.
15. Wilson F, Hoyumpa A. Ethanol and small Intestinal transport. *Gastroenterology* 1979; 76:388-402.
16. Allen B, Bernhoft R, Blanckaert N, et al. Sludge Is calcium bilirubinate associated with bile stasis. *Am J surg* 1981; 141:51-56.
17. Cummings AS, Hofmann FA. Physiologic determinants of biliary calcium secretion in the dog. *Gastroenterology* 1984; 87:664-73.
18. Norman AD, Morawski GS, Fordtran SJ. Influence of glucose, fructose, and water movement on calcium absorption in the jejunum. *Gastroenterology* 1980; 78:22-25.
19. Vaughan OW, Filer LJ. The enhancing action of certain carbohydrates on the intestinal absorption of calcium in the rat. *J Nutr*1960; 71:10-14.
20. Anderson KE, Kok E, Javitt NB. Bile acid synthesis in man: Metabolism of 7 alfa- Hydroxycholecterol-14C and 26 Hydroxycholesterol - 3H. *J Clin invest* 1985; 51:112-21.
21. Roslyn JJ, Doty J, Pitt AH, et al. Enhanced gallbladder absorption during gallstone formation: The roles of cholesterol saturated bile and gallbladder stasis. *Am J Med Seil* 1986; 292-75-80.
22. Singhai KA, Cohen IB, Mosbach HE, et al. Prevetion of cholesterolinduced gallstones by hydoxychoolic acid in the prairie dog. *J Lipid Res* 1984; 25:539-49.