



Poliansature Yağ Asitlerinin Rat Kronik Biliyer Obstrüksiyon Modelinde Karaciğer Hasarını Azaltıcı Etkinliği +

Abdurrahman Karaman*, Mehmet Demircan*, Zeynep Çizmeci**, Rıza Durmaz**

*İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi AD,

** Mikrobiyoloji AD, Malatya

Amaç: Biliyer obstrüksiyon (BO) sonrası, safra akımının kesilmesi sonucu, hepatositlerde safra asitleri ile beraber toksik ürünlerde birikmektedir. Bunun sonucunda lipid peroksidasyonu, hepatik makrofaj aktivasyonu ve proinflamatuar stokin salınımı ortaya çıkmakta, bu da karaciğer hasarına sebep olmaktadır.

Poliansature fosfatidilkolin (PFK) soyafasulyesinden elde edilen bir poliansature yağ asidi (PAYA) bileşimidir. Memelilerdeki fosfolipidlerin bir varyansı olan PFK'nın güçlü bir sitoprotektif ve immünmodülatör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerini göz önüne alarak rat kronik biliyer obstrüksiyon modelinde gerçekleştirdiğimiz bir deneysel çalışmada BO'da gelişen karaciğer hasarının engellenmesinde PFK'nın oldukça etkin olduğunu göstermiştik. Bu çalışmada hem biliyer obstrüksiyonlarda proinflamatuar stokinlerin rolünün hem de PFK'nın karaciğer hasarını azaltıcı etkinliklerinin altında yatan mekanizmaların ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada kullanılan toplam 25 adet rat 3 gruba ayrıldı. 1. gruptaki beş rat kontrol grubunu oluştururken 2. gruptaki 10 rata biliyer obstrüksiyon uygulandı. 3. gruptaki 10 rata biliyer obstrüksiyon ile beraber PFK tedavisi verildi. PFK tedavisine kronik biliyer obstrüktif hastalıkların klinik seyrine uygun olarak obstrüksiyonun 15. gününde başlandı ve 15 gün sürdürüldü.

Dört haftalık deney periyodu sonunda tüm ratlardan aynı anda karaciğer doku örnekleri alındı ve ratlar sakrifiye edildi. Karaciğer doku homojenatında, PCR ile proinflamatuar stokinlerden, interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), transforming growth faktör beta (TGF β) ve granülosit-makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) varlığı araştırıldı.

Bulgular: Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde BO sonrası proinflamatuar stokin düzeylerinin arttığı, PFK tedavisinin bu artışı önlediği tesbit edilmiştir.

Sonuç: BO sonrası ortaya çıkan kalıcı inflammatuar yanıt biliyer atrezi, koledok kisti gibi hastalıklarda mortalite ve morbiditenin yüksek kalmasını sağlamaktadır. PFK'nın BO'da karaciğer hasarının engellenmesinde etkin olarak kullanılabileceği tesbit edilmiştir.

PFK'nın karaciğerdeki hasarı engelleme mekanizmaları içinde proinflamatuar stokinlerin salınımını önlemesi ile gerçekleştirdiği güçlü immünmodülatör özelliğinin önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tıkanma sarılığı, Poliansature fosfatidilkolin, Proinflamatuar stokin

Effect of Polyunsaturated Fatty Acids on Hepatic Injury in Rats With Obstructive Jaundice

Aim: Cholestatic liver diseases are characterized by failure of normal amounts of physiological bile to reach the gastrointestinal tract. The failure of bile salt excretion in cholestasis leads to retention of hydrophobic bile salts within the hepatocytes and causes intrahepatic oxidative stress, persistent inflammatory response and necrosis. The aim of this study was to assess the anti-inflammatory effects of polyunsaturated phosphatidylcholine (PPC) on liver fibrosis induced by biliary obstruction in rats.

Methods: Liver fibrosis was induced in Swiss albino rats by bile duct ligation. Swiss albino rats were divided into 3 groups as follows: control group (group 1, 5 rats); rats with biliary obstruction (group 2, 10 rats); and polyunsaturated phosphatidylcholine (PPC)-treated rats with biliary obstruction (Group 3, 10 rats). Biliary obstruction was induced by double ligation and division of the common bile duct. PPC treatment was started 2 weeks later from biliary obstruction in doses of 50 mg/d per rat and continued for 2 weeks. All animals were killed after 4 weeks of common bile duct ligation. Proinflammatory cytokine levels in hepatic tissues were determined by polymerase chain reaction.

Results: BDL increased their secretion of both hematopoietic (granulocyte/monocyte, colony stimulating factors) and proinflammatory (interleukins 1, 6, tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta) cytokines

based on PCR. Administration of PPC in the rats with biliary obstruction resulted in partial inhibition of increased levels of hematopoietic and proinflammatory cytokines.

Conclusion: These findings suggested that PPC can attenuate hepatic damage in extrahepatic cholestasis by preventing inflammatory process. This effect may be due to the inhibition of production of pro-inflammatory cytokines and inflammatory cells accumulation in the liver by PPC itself.

Key words: Biliary obstruction, Polyunsaturated phosphatidylcholine, Pro-inflammatory cytokines

+Bu çalışma İnönü Üniversitesi Araştırma projeleri Birimi tarafından 2003/2 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Kolestaz safra kanalının barsağa akımının engellenmesi sonucu karaciğer hücreleri ve safra yolları içinde safra birikimidir.¹ Barsağa safra geçişinin azalması veya olmaması safra ile atılan maddelerin kanda birikmesine neden olur. Safra yollarında tıkanıklık sonucu organizmada bazı patolojik değişiklikler meydana gelmektedir.²

Biliyer obstrüksiyon sonrası ilk hasar, safra kanaliküllerinde ortaya çıkar. Tıkanma sonrasında kanaliküller genişler, mikrovillüslerde şişme ve şekil bozuklukları başlar.³ Tıkanmanın süresi uzadığında safra stazı ve safra kanalının geriye doğru yaptığı basınç, safra kanal epitelinde proliferasyona neden olur. Bu durum "duktüler proliferasyon" olarak adlandırılan yeni safra kanaliküllerinin oluşumu ile sonuçlanır.³

Safra elemanlarının kanaliküllerden geri emilimi, portal alanda belirgin inflamatuvar yanıt ve nötrofil infiltrasyonuna neden olur. Portal alan çevresinde lökosit birikimi ile sitoplazmik hyalen ve hasara uğramış hepatosit birikimi safra kanalının "piecemeal nekrozu" olarak adlandırılır.²⁻⁹ Bu kolanjolitik değişiklikleri, artmış fibrogenezisle seyreden retiküler fibrin birikimi ve kollajen bant oluşumu takip eder.⁵

Cerrahi olarak biliyer dekompresyon sağlansa bile devam eden persistan inflamasyon doku iyileşmesini yetersiz kılmaktadır. Persistan inflamatuvar yanıt esnasında sistemik monositler de karaciğerde birikmekte, hakim hücrelerse hepatik makrofaj veya "Kupffer" hücreleri olmaktadır. Bu hücrelerin aktivasyonu tümör nekrozis faktör (TNF)- α , transforming growth faktör- β (TGF- β), PAF ve lökotrien B₄ (LTB₄) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı arttırmaktadır.^{10,11} Kobayashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada biliyer atrezili hastaların serumlarında proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α seviyelerinin belirgin arttığını göstermişlerdir.¹² Bu kimyasal mediatörler hepatik metabolizmayı etkilemekte, hepatik rejenerasyonu uyarmakta, skar oluşumuna yol açmakta ve en önemlisi monosit birikimi ve proliferasyonunun

devam etmesine neden olmaktadır. Bu monositler portal dolaşımdaki endotoksinleri ve mikrobiyal ajanları temizleseler de hepatik makrofajları uyardıkları için progresif hasara yol açmaktadırlar.¹³

Biliyer obstrüksiyona bağlı karaciğer hasarı, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu da ilişkilendirilmiştir.^{14,15} Deneysel ve klinik araştırmalarla, safra asitlerinin, kolestatik karaciğer hasarında rol oynayan inflamatuvar hücrelerden, serbest oksijen radikallerinin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda biliyer obstrüksiyonu olan hastaların plazmalarında lipid peroksidatlarının konsantrasyonları yüksek bulunmuştur.¹⁵

Soyafasulyesinden elde edilen PUFA karışımı % 94-96 oranında fosfotidilkolin içerir. Bunun da yaklaşık yarısı dilinoleoilfosfotidilkolindir.¹⁶ İntestinal absorpsiyonu kolay ve biyoyararlanımı yüksek olan PFK'nın, lökosit migrasyonu ile birlikte T lenfosit proliferasyonunu azaltması ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini düşürmesi nedeniyle güçlü immün modülatör etkisinin olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Aynı zamanda hücre membran fosfolipitlerinden olması sitoprotektif etkisine sebep olmaktadır.¹⁹ Bu etkileri nedeni ile tarafımızdan yapılan bir deneysel çalışmada PFK'nın BO'daki etkinliği incelenmiş ve PFK tedavisinin biliyer obstrüksiyon uygulanan ratlarda karaciğer hasarını, duktal proliferasyonu ve kollajen birikimini azalttığı gözlenmiştir.¹⁶

Çalışmamızda hem biliyer obstrüksiyonlarda proinflamatuvar sitokinlerin rolünün ortaya konulması hemde PUFA bileşiklerinin karaciğer hasarını azaltıcı etkilerinin altında yatan mekanizmaların ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Materyal

PPC (Essantiale N) Rhonö-Poulene-Rorer (Aventis Pharma, Deutschland GmbH, Nattermannallee 1, 50829 Köln) firmasından sağlanmıştır.

Yöntem

Çalışmada her iki cinsten her biri ortalama 200 gr. ağırlığında olan toplam 25 adet swiss albino rat kullanıldı. Deneyden altı saat önce beslenmeleri kesildi ancak su verilmeye devam edildi. Yirmi rat ketamin (50mg/kg, i.m.) anestezisi altında hazırlandı. Ratların deney esnasında spontan solunumları korundu. Steril şartlarda median insizyonla batına girildi ve koledok kanalı eksplore edildi. Yirmi ratın koledok kanalı çift bağlandı ve kesildi. Ardından abdominal katlar 4-0 ipekle kapatıldı. Postoperatif dördüncü saatte tüm ratlara standart rat yemi ve su ile beslenmelerine başlandı.¹⁶

Ratlar üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 5 rat kontrol grubunu oluşturdu. İkinci gruptaki 10 rat biliyer obstrüksiyon grubunu oluştururken üçüncü gruptaki 10 rat biliyer obstrüksiyon + PFK tedavisi grubunu oluşturuyordu. Bu gruptaki her bir rat çalışmanın son iki haftasında intravenöz yoldan 50 mg/gün dozunda PFK (Essantiale N) aldı.²⁰

Dört haftalık deney periyodu sonunda ketamin anestezisi altında ratlar sakrifiye edildi. Diürenal etkilerden korumak için tüm ratlar aynı anda sakrifiye edildi. Ratlar sakrifiye edildikten sonra süratle karaciğer doku örnekleri alındı – 70 derecede saklandı.

Karaciğerden RNA ekstraksiyonu ticari kit (SV Total RNA Isolation System, PROMEGA, USA) kullanılarak yapıldı. Karaciğerdeki interlökin düzeyleri ticari kit kullanılarak (messageScreen™ Rat Inflammatory Cytokine Set 1 Multiplex PCR Kits, BIOSOURCE, USA) Multiplex PCR yöntemi ile araştırıldı. Kit prosedürü takip edilerek 3 aşamada multiplex PCR uygulandı.

İlk aşamada, çalışmaya alınan karaciğerlerin her birinden 30 mg. alınarak 175 µl. SV RNA Lysis Buffer içinde homojenize edildi. Bu homojenizattan kit prosedürü takip edilerek tek zincirli RNA ekstrakte edildi. Ekstraksiyon ürünleri – 70 °C’de saklandı.

İkinci aşamada, her bir örnek için 5 µl. Primer kombinasyonu (2 µl. Ekstraksiyon ürünü RNA, 1 µl. Oligo (dT)₅ Primeri(0.5µg./µl.), 2 µl. Nükleaz Free Su) ve 15 µl. RT Mix (4.2 µl. Nükleaz Free Su, 4 µl. 5X Rxn Buffer, 4.8 µl. MgCl₂ (6 mM) , 1 µl. dNTP Mix (10 mM) ve 1 µl. RT enzim) buz üzerinde hazırlanıp 25 °C’de 5 dk., 42 °C’de 1 saat, 70°C’de 15 dk. termal cyclus’da inkübe edilerek c-DNA sentezi sağlandı.

Üçüncü aşamada ise; her bir örnek için sentezi sağlanan 5 µl. c-DNA ile 45 µl. PCR Mix (25 µl. 2X MPCR Buffer, 5 µl. 10X dNTPs , 5 µl. 10X MPCR Primer Mix , 0.5 µl. Taq DNA Polimeraz (5 U/µl.), 9.5 µl. Nükleaz Free Su) hazırlanarak Multiplex PCR uygulandı.

Amplifikasyon ürünlerine (10 µl. MPCR ürünü, 2 µl. 6X Gel Loading Buffer) etidyum bromür içeren % 2’lik agaroz jelde, 100 voltluk akımda 3 saat elektroforez uygulandı.

Çalışmamızda kullanılan ticari kit ile uyguladığımız Multiplex PCR sonucunda GAPDH için 568 bp.’de, IL-6 için 499 bp.’de, IL-1β için 439 bp.’de, IL- 1α için 373 bp.’de, TNF-α için 333 bp.’de, IL-1Ra için 273 bp.’de TGF- β için 227 bp.’de, GM-CSF için 188 bp.’de bant oluşumu araştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Stokların gruplararası istatistiksel değerlendirmesinde Fisher’in Chi-Square testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde olarak verildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Uyguladığımız multiplex PCR sonrası her bir grup için proinflatuar sitokin sentezine ait elde ettiğimiz bant paternleri resim 1,2 ve 3’te görülmektedir.

Hiçbir işlem uygulamadan kontrol grubu olarak aldığımız 5 ratın karaciğer örneğine uyguladığımız multiplex PCR sonrası tamamında IL-1α, TGF-β interlökinlerine ait bant paterni gözlenirken, yalnızca iki ratta GM-CSF sentezini gösteren bant profili saptanmıştır. IL-1β, IL-6 ve TNF-α sentezine ait bant profili kontrol grubumuzdaki beş ratın tamamında gözlenmemiştir (Tablo 1) (Resim 1).

Yalnızca biliyer obstrüksiyon uygulanan 10 ratın 9’unun karaciğer örneğine multiplex PCR uygulanabildi. 9 ratın tamamında kontrol grubu ile paralel olarak IL-1α, TGF-β interlökinlerinin sentezini gösteren bant profillerinin yanı sıra IL-1β’ a ait bant profili de saptandı. Yine bu grupta kontrol grubundan farklı olarak üç ratın karaciğer örneğinde IL-6 sentezini gösteren bant profili bulundu. Biliyer obstrüksiyon uyguladığımız gruptaki ratların sekizinde TNF-α, beşinde ise GM-CSF salınımını gösteren zayıf bantlar elde edildi. Çalışmamızda deneysel olarak oluşturulan biliyer obstrüksiyonun kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında, ratların tamamında IL-1 β ($p<0,05$) ve IL-1 α , bazılarında ise IL-6, TNF- α ($p<0,05$), GM-CSF interlökinlerinin sentezini arttırdığı gözlenmiştir (Tablo 1) (Resim 2).

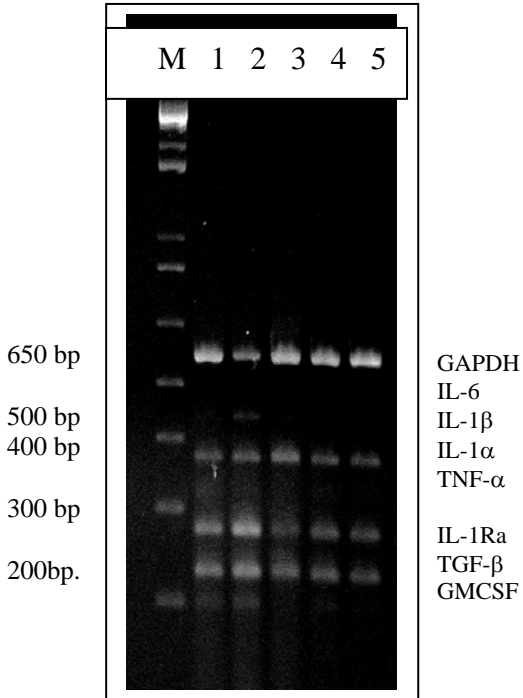
Bilier obstrüksiyon sonrası PFK uygulanan 10 ratın multipleks PCR sonrası tamamında, hiçbir işlem uygulamadığımız kontrol grubumuzda sentezlenen IL-1 α , TGF- β interlökinlerinin yanı sıra IL-1 β ($p<0,05$) sentezini gösteren bant profilleri

saptanırken, yalnızca bir ratın karaciğerinde IL-6, altı ratın karaciğerinde TNF- α ve iki ratın karaciğerinde ise GM-CSF sentezini gösteren bant profili saptandı. Çalışmamızda PFK uygulamasının, biliyer obstrüksiyon grubu ile karşılaştırıldığında, biliyer obstrüksiyon sonrası TNF- α sentezini kısmen, GM-CSF ve IL-6 sentezini belirgin şekilde baskıladığı ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptandı (Tablo 1) (Resim 3).

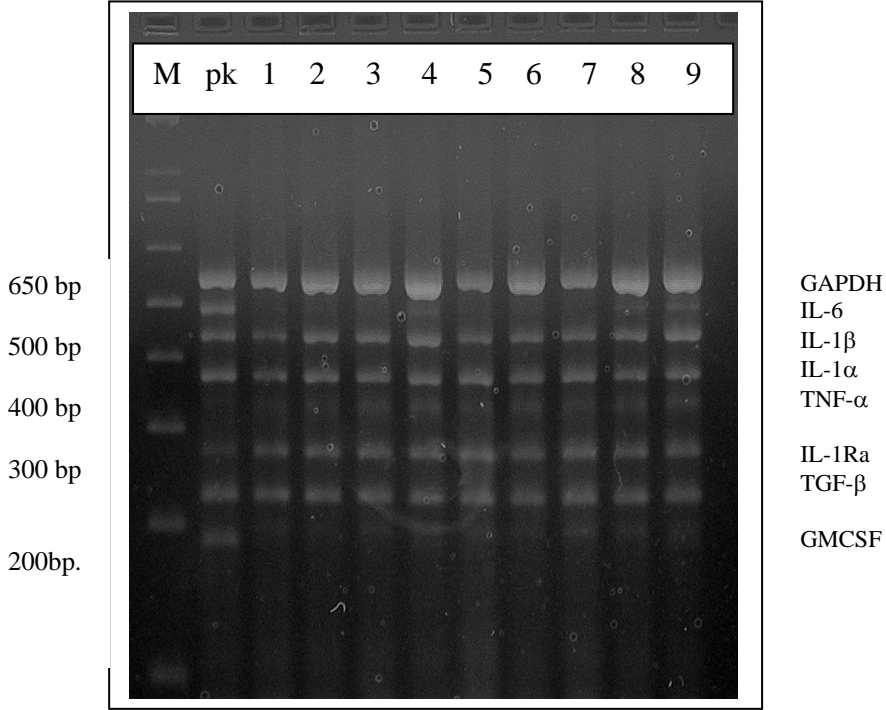
Tablo-1: Sentezlenen proinflamatuvar stokinlerin gruplara göre dağılımı

	Kontrol Grubu (n:5)	Bilier Obstrüksiyon (n:9)	BO+PFK (n:10)
IL-6	-	3 (%33)	1 (%10)
IL-1β	-	9 (%100)	10 (%100)
IL-1α	5 (%100)	9 (%100)	10 (%100)
TNF-α	-	8 (%88)	6 (%60)
TGF-β	5 (%100)	9 (%100)	10 (%100)
GM-CSF	2 (%40)	5 (%55)	2 (%20)

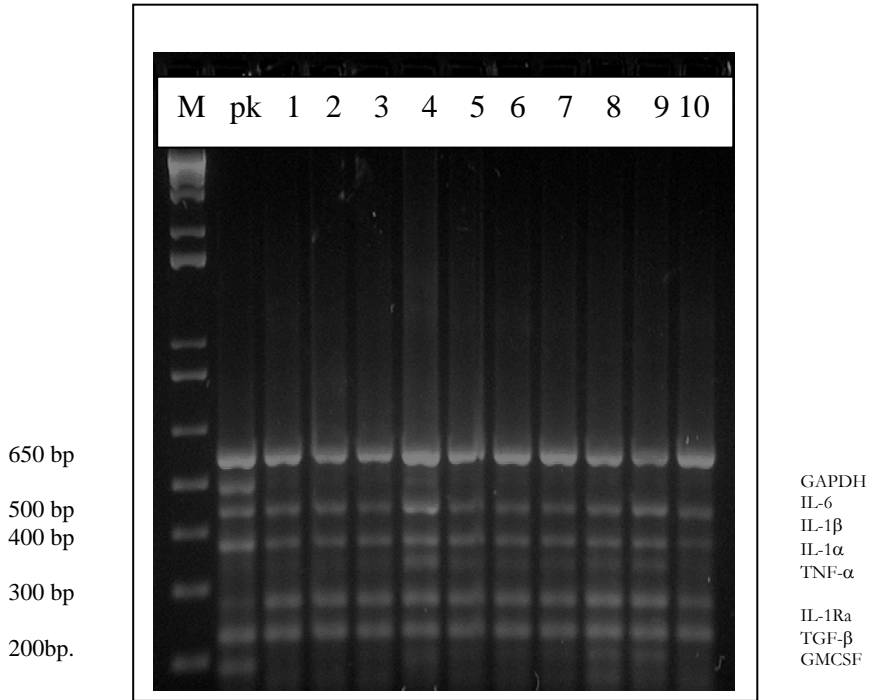
Resim 1: Kontrol grubu proinflamatuvar stokinlerin düzeyleri



Resim 2: BO grubu proinflamatuvar stokinlerin



Resim 3: BO + PFK grubu proinflamatuvar stokinlerin düzeyleri



TARTIŞMA

Biliyer obstrüksiyon ile seyreden hastalıklar oldukça geniş bir yelpazede dağılmaktadırlar.²¹ Erişkinlerde biliyer obstrüksiyon yapan hastalıklar arasında tümörler, taş, sklerozan kolanjit ve iatrojenik nedenler ön planda gelmektedir. Sklerozan kolanjit dışında mekanik nedenlerden kaynaklanan obstrüksiyonlarda, cerrahi olarak safra akımı sağlandığında kolestatik karaciğer hasarı geri dönüşümlü olarak düzelmektedir. Ancak primer biliyer siroz ve sklerozan kolanjite karaciğer hasarı ilerleyicidir.⁵

Tıkanma sarılıklarında, özellikle çocukluk çağı BA' da olduğu gibi cerrahi olarak safra drenajının sağlanmasına rağmen klinik iyileşme %25-30 seviyesinde kalmaktadır.^{22,23} Bunun nedeni tıkanma sarılıklarında cerrahi tedaviye rağmen progresif bir karaciğer hasarının devam etmesidir. Günümüzde, BO sonrasında devam eden progresif karaciğer hasarının nedenleri tam olarak açığa kavuşturulamamakla birlikte, yapılan çalışmalarda progresif hasarda, hücresele ve hümorel immünitenin neden olduğu persistan inflamatuvar yanıtın önemli rol oynadığı gösterilmiştir.²⁴⁻²⁶ Persistan inflamatuvar yanıt esnasında hepatik makrofajlarla birlikte "Kupffer" hücreleri de aktive olmaktadır. Yapılan çalışmalarda makrofaj aktivitesi ile birlikte proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir. Biliyer obstrüktif hastalık tanısı almış hastaların serumları incelendiğinde proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF-alfa seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır.^{12,13} Yine yapılan çalışmalarda, hastalar uzun dönem takip edilmiş ve klinik olarak sarılığın kaybolduğu hastalarda bu sitokinlerin seviyelerinin düştüğü oysa sarılığın devam eden ve karaciğer fonksiyonları bozulan hastalarda sitokin seviyelerinin yüksek kaldığı gösterilmiştir.¹²

Biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda prognostik faktörler açısından çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda serum IL-6, TNF-alfa, hyaluronik asit ve TGF-beta₁ seviyesinin veya karaciğer dokusunda aminopeptidaz N düzeyinin tayini ile prognosis arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir.^{25,27,28}

Biliyer atrezide olduğu gibi BO'larda tüm tedavi yöntemlerine rağmen mortalite ve morbidite yüksek kalmaya devam etmektedir. Bu nedenle BO'larda karaciğer hasarının azaltılmasına yönelik etkin tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Yaptığımız bir çalışmada, PFK'in deneysel rat kronik biliyer obstrüksiyon modelinde, karaciğer hasarının engellenmesindeki etkinliğini göstermiştik. Bu çalışmamızda ise PFK'nın

karaciğer hasarının engellenmesindeki etkinliğinin altında yatan mekanizmayı incelemeyi amaçladık. Çalışma sonucunda BO sonrası proinflamatuvar sitokin seviyelerinin belirgin şekilde arttığı, PFK tedavisinin ise bu artışı, özellikle IL-6, TNF- α ve GM-CSF açısından, oransal olarak, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kısmen önlediği saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık için denek sayısının artırılması gerekmektedir. Literatürde PFK'nın benzer etkinliğine dikkat çeken ve BO sonrası persistan inflamatuvar yanıtın neden olduğu karaciğer hasarının önlenmesinde PFK'nın anti-inflamatuvar etkinliğinin önemli bir faktör olabileceğini düşündüren çalışmalar yayımlanmıştır.

PFK tedavisinin çeşitli inflamatuvar hastalıklarda belirgin düzelmeye sağladığına dair bir çok çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında rat lupus glomerulonefriti, nefrotoksik nefrit, hidronefroz, interstisyel nefrit ve romatoid artrit sayılabilir.¹⁷ PFK gibi poliansatüre yağ asitlerinin, insanlarda, özellikle romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıklarda tedaviye eklenmesiyle faydalı etkiler gözlenmiştir.¹⁷

Poliansatüre yağ asitlerinin inflamatuvar yanıtı hangi mekanizmalarla engellediği konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda içinde PFK'ın de bulunduğu PAYA bileşiklerinin in vivo olarak inflamatuvar reaksiyonları baskıladığı, in vitro olarak ise lökosit cevabını azalttığı gösterilmiştir. Costabile ve ark. yaptıkları çalışmada PAYA bileşiklerinin modifiye edilmesiyle antiinflamatuvar etkilerinin arttığını göstermiştir. Bu bileşiklerin özellikle T lenfosit proliferasyonunu azalttığı, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF alfa ve TGF beta üretimini düşürdüğü görülmüştür. Bu bulgular çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir. PAYA bileşikleri, aynı zamanda geç tip hipersensitivitenin engellenmesinde de rol oynamaktadır.¹⁸

Grimble ve ark. yaptıkları çalışmada, ratların besinlerine n-3 ve n-6 PAYA eklemiş ve proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleriyle beraber membran değişikliklerini incelemişlerdir. Çalışmalarında özellikle n-3 PAYA verilen ratların, serum IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin düştüğünü, aynı zamanda n-3 PAYA bileşiklerinin membran fosfolipid kompozisyonunu değiştirerek bu sitokinlerin reseptörlerine bağlanmasını da azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada G proteini ve protein kinaz C aktivasyonunda da değişiklikler saptanmıştır.²⁹

Poliansature Yağ Asitlerinin Rat Kronik Biliyer Obstrüksiyon Modelinde Karaciğer Hasarını Azaltıcı Etkinliği

Bir önceki çalışmamız ve bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular beraber değerlendirildiğinde PFK'nın BO sonrası gelişen persistan inflamatuvar yanıtın ve karaciğer hasarının engellenmesinde etkin olduğu görülmektedir. Bu etkinliğin altında yatan mekanizmalar araştırıldığında anti-oksidan ve sitoprotektif etkinliğinin yanı sıra proinflamatuvar stokin üretimini baskılamasının ortaya çıkardığı anti-inflamatuvar etkinliğin daha önemli bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Denek sayısının artırılması ile yapılacak daha ileri çalışmalarla bu etkinlik anlamlı olarak saptanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Benjamin IS. Biliary tract obstruction. *Surgical Gastroenterology* 1983;2: 105-20
2. Schaffner F, Poper H. Classification and mechanism of cholestasis. In: Wright R, Albert KGMM, Karran S, Millward-Sadler GDT. *Liver and biliary disease: Pathophysiology, Diagnosis, management*; 2nd ed. UK: Saunders 1985: 359-86
3. Robbins S, Kumar V. *Basic Pathology*; 4. baskı. Çev. EDİT. Uluoğlu Ö ve ark. Ankara: Güneş Kitabevi 1990: 770-2
4. Kobayashi H, Puri P, Sean D, Surana R, Miyano T. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD 68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Ped Surg* 1997;32: 590-3
5. Blumgart LH. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*; 2nd ed. UK: Longman Group Limited 1994: 137-42
6. Slott P, Liu M, Tavaloni N. Origin, pattern, and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. *Gastroenterology* 1990;99: 466-77
7. Solkol RJ, Winkloher BM, Deveraxz MV, McKim JM. Generation of hydroperoxides in isolated rat hepatocytes and hepatic mitochondria exposed to hydrophobic bile acids. *Gastroenterology* 1995;109: 1249-50
8. Sigh S, Schakleton G, Ah-Sing E, Chakraborty J, Boley ME. Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. *Gastroenterology* 1992;103: 1625-9
9. Winwood P, Arther M. Kupffer cells: Their activation and role in animal models of liver injury and human liver diseases. *Semin Liver Dis* 1993;3: 50-9
10. Hines J, Johnson S, Burt A. In vivo responses of macrophages and perisinusoidal cells to cholestatic liver injury. *Am J Pathol* 1993;142: 511-7
11. Tracy TF, Dillon P, Fox ES, et al. Inflammatory response in pediatric biliary disease macrophage phenotype and distribution. *J Ped Surg* 1996;31: 131-5
12. Kobayashi H, Yamataka A, Lane JG, Miyano T. Levels of circulating antiinflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist and proinflammatory cytokines at different stages of biliary atresia. *J Ped Surg* 2002;37: 1038-41
13. Roggin KK, Kim JC, Kurkchvasche AG, et al. Macrophage phenotype during cholestatic injury and repair: the persistent inflammatory response. *J Ped Surg* 2001;36: 220-8
14. Baron V, Muriel P. Role of glutathione, lipid peroxidation and antioxidants on acute bile-duct obstruction in the rat. *Biochimica et Biophysica Acta* 1999;1472: 173-80
15. Cantürk NZ, Cantürk Z, Utkan NZ, et al. Cytoprotective effect of alpha tocopherol against liver injury induced by extrahepatic biliary obstruction. *East African Medical Journal* 1998;75: 77-80
16. Karaman, A., S. Demirbilek, N. Sezgin, N. Gürbüz, İ Gürses, "Protective Effect of Polyunsaturated Phosphatidylcholine on Liver Damage Induced by Biliary Obstruction in Rats," *J. Pediatr. Surg* 2003; 38: 1341-7
17. Lefthowith JB, Morrison A, et al. Manipulation of the acute inflammatory response by dietary polyunsaturated fatty acid modulation. *J Immunol* 1990;145: 1523-9
18. Costabile M, Hii CST, Robinson BS, et al. A novel long chain polyunsaturated fatty acid β -Oxa 21:3n-3, inhibits T lymphocyte proliferation, cytokine products, delayed-type hypersensitivity, and carageenan-induced paw reaction and selectively targets intracellular signals. *J Immunol* 2001;167: 3980-7
19. Nielse GLKL, Faarvang BS, Thomsen KL, Teglbjaerg LT, Jensen TM, Hansen HH, Lervang EB, Schmidt J, and Ernest E. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial. *Eur. J Clin Invest* 1992;22: 687-9
20. Ar'Rajab A, Ahren B, Rozga J, et al: Phosphatidylcholine prevents postoperative peritoneal adhesions: an experimental study in the rat. *J Surg Res* 1991;50:212-5
21. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric*; 3. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. 2002: 741-5
22. Ito T, Nagaya M, et al. Modified hepatic portal enterostomy for biliary atresia. *Z Kinderchir* 1984;39: 242-54
23. Dillon PW, Owings E, Cilley R, Douglas F et al. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Ped Surg* 2001;36: 80-5
24. Davenport M, Kerker N, Mieli-Vergani G et al. Biliary atresia: the King's collage hospital experience (1974-1995) *J Ped Surg* 1997;32: 479-85
25. Kobayashi H, Horikoshi K, Yamataka A, et al. Are stable postoperative biliary atresia patients really stable. *Ped Surg Int* 2001;17: 104-7
26. Kobayashi H, Horikoshi K, Yamataka A, et al. Beneficial effect of a traditional herbal medicine (inchin-ko-to) in postoperative biliary atresia patients. *Ped Surg Int* 2001;17: 386-9
27. Liu C, Chiu JH, Chin T, et al. Expression of aminopeptidase N in bile canaliculi: A predictor of clinical outcome in biliary atresia and a potential tool to implicate the mechanism of biliary atresia. *J Surg Res* 2001;100: 76-83
28. Dhawan A, Trivedi P, Cheeseman P, et al. Serum hyaluronic acid as an early prognostic marker in biliary atresia. *J Ped Surg* 2001;36: 443-6
29. Gimble RF, Tappia PS. Modulation of pro-inflammatory cytokine biology by unsaturated fatty acids. *Z Ernährungswiss* 1998;371: 57-65

Yazışma Adresi:

Prof Dr. Mehmet DEMİRCAN
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Malatya
e-mail: mdemircan@inonu.edu.tr
Tel : 422 3410660-3403
Fax : 422 3410728