

# Tıkanma Sarılığında Glutasyon Sistemleri ve Bakteriyel Translokasyona E Vitamini ve L-Arginin Uygulamasının Etkileri

## The Effects of L-Arginine and Vitamin E Supplementation on Bacterial Translocation and Glutathione Systems in Rats with Bile Duct-Ligation

Mustafa San\*  
Sinan Ersin\*

Dilek Erdener\*\*  
Işıl Mutaf\*\*

Ceyda Kabaroğlu\*\*  
Nevbahar Turgan\*\*

Sara Habif\*\*  
Dilek Özmen\*\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova - İzmir

\*Genel Cerrahi Anabilim Dalı, \*\*Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Bilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Tıkanma sarılığı, karaciğerde hasara ve fibroze yol açan klinik bir patolojidir. İktet, hücrel bağışıklığı baskılayıp, bakteriyel translokasyona neden olabilir. Bu çalışmada, ana safra kanalı ligasyonu uygulanarak deneysel olarak tıkanma sarılığı oluşturulan sıçan modelinde, E vitamini ve L-arginin uygulamasının bakteriyel translokasyon ve antioksidan sistemler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Her biri 10 sıçandan oluşan 5 grup oluşturulmuştur. Birinci gruba sadece laparotomi, diğer gruplara ana safra kanalı ligasyonu uygulanmıştır. Tüm gruplara cerrahi girişimi takip eden 20 gün boyunca özel beslenme programı uygulanmıştır. Grup I ve II'e standard laboratuvar yemi verilmiştir. Grup III'e gün aşırı IM, 50 mg/kg olacak şekilde - tokoferol ve standard laboratuvar yemi, Grup IV'e %2 oranında arginin karıştırılmış standard laboratuvar yemi, Grup V'e hem gün aşırı IM, 50mg/kg olacak şekilde - tokoferol uygulanmış, hem de %2 oranında arginin karıştırılmış standard laboratuvar yemi verilmiştir. Kan örneklerinde E vitamini, nitrat (NO), malondialdehid (MDA) düzeyleri ve glutasyon ile ilişkili enzim aktiviteleri, doku homojenatlarında ise nitrat (NO), malondialdehid ve glutasyon ile ilişkili enzim düzeyleri çalışılmıştır.

**Bulgular:** Ana safra kanalı ligasyonunun kan ve dokuda lipid peroksid ürünlerini arttırdığı, kan glutasyon enzim aktivitelerini değiştirmezken, doku glutasyon peroksidaz aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir. E vitamini uygulamasının kan glutasyon enzim düzeylerine etkisiz, doku glutasyon peroksidaz aktivitesine olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir. E vitamini uygulaması ayrıca, kan ve doku malondialdehid düzeylerini anlamlı olarak düşürmüştür.

**Sonuç:** Tıkanma sarılığının neden olduğu bozulmuş oksidan-antioksidan denge, E vitamini suplementasyonu ile düzeltilebilir. Ancak, uygulama dozu, süresi ve zamanı için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** L-arginin, oksidan stres, glutasyon enzimleri

## ABSTRACT

**Purpose:** Obstructive jaundice leads to hepatic injury and fibrosis. Icterus causes immunologic depression resulting in bacterial translocation. In this study, we aimed to investigate the effects of vitamin E and L-arginine supplementation on glutathione systems and bacterial translocation in an experimental model of obstructive jaundice, bile duct ligation.

**Methods:** Along the 5 experimental groups, each containing ten male rats, we performed laparotomy in group I and bile duct ligation in other 4 groups. The groups received the following diet regimens for the following 20 days after surgery. Group I and II received regular laboratory chow, while Group III received  $\alpha$ -tocopherol 50 mg/kg, IM, every other day and standard laboratory chow. Group IV received standard laboratory chow containing 2% arginine. Group V received standard laboratory chow containing 2% arginine and  $\alpha$ -tocopherol 50 mg/kg, IM, every other day. At the end of the experiment, we assessed the levels of vitamin E, nitrate, malondialdehyde, glutathione enzyme activities in blood samples; the levels of nitrate, malondialdehyde, glutathione enzyme activities in liver tissue homogenates.

**Results:** Bile duct ligation increases lipid peroxidation both in the blood and in the liver tissue homogenates. It does not have any effect on erythrocyte glutathione enzyme levels, however it decreases the tissue glutathione peroxidase activity. Vitamin E supplementation increases this enzyme's activity in the liver tissue, but does not have any influence on erythrocytes. Vitamin E supplementation, also, decreases the levels of MDA both in the blood and in the liver tissue.

**Conclusion:** Vitamin E supplementation may be beneficial in improving antioxidant-oxidant system imbalance observed in cholestatic liver diseases. However, the dosage and the interval for treatment period should be specified in more detailed studies.

**Key Words:** Arginine, oxidant stress, glutathione enzymes

## GİRİŞ

Tıkanma sarılığı, karaciğer hasarı ve ilerleyici fibroze yol açan, genel cerrahi yoğun bakımlarında önem kazanan bir patolojidir. Hasar mekanizmaları ile ilgili hipotezler oksidatif stres üzerinde yoğunlaşmaktadır (1). Glutasyon sistemi hücre içi oksidan savunmanın temel taşlarından biridir. Bu sistem içinde glutatyon redüktaz, peroksidaz ve transferaz yer alır (2). Kolestatik karaciğer hastalıklarında gözlenen artmış lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif hasarın önlenmesi doğrultusunda vitamin E gibi endojen antioksidanların kullanımı umut verici sonuçlar vermektedir. Tıkanma sarılığı gelişen hastalarda uygulanan cerrahi girişimler, hastalarda nedeni tam olarak açıklanmayan hücresel immünite baskılanmasına bağlı olarak tetiklenen yüksek oranda enfeksiyon riski yaratmaktadır. Özellikle bakteriyel translokasyona karşı gelişen yatkınlık, post-operatif dönemde ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu konu üzerinde yapılan çalışmalar argininin, lenfosit fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli rolü olduğunu göstermiş,

argininden zengin diyetin insan ve hayvan çalışmalarında hücresel bağışıklık cevabını iyileştirdiği gözlemlenmiştir (3).

Bu çalışmanın amacı, safra kanalı ligasyonu ile oluşturulan tıkanma sarılığının yol açtığı sekonder biliyer siroz modelinde, kan ve karaciğer dokusunda yer alan glutatyon sisteminde meydana gelen değişikliklere E vitamininin etkisini ve L-argininin immunmodulator rolünü araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

220-250 gr ağırlığında erkek Wistar sıçanlar, rastgele seçilerek, her grupta 10 sıçan olacak şekilde 5 ayrı grup oluşturulmuştur. Steril ve cerrahi koşullar altında anestezi verildikten sonra kontrol grubuna (Grup I) sadece laparotomi (sham-opere), diğer gruplara ise ana safra kanalı ligasyonu (ASKL) uygulanmıştır. Operasyonu takiben 20 gün boyunca her grup özel beslenme programı ile beslenmiştir.

## Deney protokolu

Grup I: Sadece laparotomi uygulanmış, standard laboratuvar yemi ile beslenmiştir.

Grup II: Ana Safra Kanalı Ligasyonu (ASKL) sonrası standard laboratuvar yemi ile beslenmiştir.

Grup III: ASKL sonrası gün aşırı IM, 50 mg/kg olacak şekilde - tokoferol uygulanmış, standard laboratuvar yemi ile beslenmiştir.

Grup IV: ASKL sonrası %2 oranında arginin karıştırılmış standard laboratuvar yemi ile beslenmiştir.

Grup V: ASKL sonrası hem gün aşırı IM, 50 mg/kg olacak şekilde - tokoferol uygulanmış, hem de %2 oranında arginin karıştırılmış standard laboratuvar yemi ile beslenmiştir.

20 gün sonunda, bir gece açlık sonrası sıçanlara 100mg/kg olacak şekilde pentobarbital uygulanmış ve kardiyak kan ve karaciğer dokusu örnekleri alınmıştır. Kan örneklerinde E vitamini, nitrit + nitrat (NO), malondialdehid (MDA) ve glutasyon enzimleri, doku homojenatlarında ise nitrit + nitrat (NO), malondialdehid ve glutasyon enzim düzeyleri çalışılmıştır. Translokasyonu belirlemek amacıyla bakteriyolojik kültür çalışması için mezenterik lenf nodu ve karaciğer kaudat lob örnekleri steril kültür tüplere alınmıştır.

#### **Doku homojenat eldesi**

Karaciğer dokusu soğuk Tris tampon ile (50 mM Tris, 0.1 mM EDTA, 0.25 M sukroz, pH 7.6) 10 hacim olacak şekilde (w/v) buz üzerinde 1500 rpm hızda 2 dakika homojenize edilmiştir. Homojenatlar 4°C'de 30.000g hızda 60 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen supernatant analizler için kullanılmıştır.

#### **Hemolizat eldesi**

K3 EDTA içeren vakumlu tüplere alınan kan örnekleri 2 saat içerisinde 1000 g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen eritrosit paketi serum fizyolojik ile 3 kez yıkama sonrasında 1/2 dilue edilerek hemoglobin ölçümü (STKS, Beckman Coulter Inc., Miami, Florida, USA) yapılmıştır. Paketler analize kadar -80 °C'de bekletilmiştir. Analitik varyasyonun etkisini en aza indirmek için tüm örnekler aynı gün çalışılmıştır. Elde edilen hemolizat ile glutasyon enzim analizleri (Hitachi 704

otomatik analizörde Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany) gerçekleştirilmiştir. Tüm ölçümler iki kez tekrarlanmış ve ortalamalar alınmıştır.

#### **E vitamini**

Serum E vitamini düzeyleri Shimadzu LC 10A HPLC (Shimadzu Corp., Kyoto, Japonya) sisteminde UV deteksiyon ile gerçekleştirilmiştir (4).

#### **MDA**

Plazma ve karaciğer dokusu MDA düzeyleri, Nielsen ve ark. (5)'nin yöntemine göre Shimadzu LC 10A HPLC (Shimadzu Corp., Kyoto, Japonya) sistemi ile ölçülmüştür.

#### **Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)**

GSH-Px aktivitesi Paglia ve Valentine (6)'ın metoduna göre belirlenmiştir. Reaksiyon karışımındaki GSH, örnekte bulunan GSH-Px'in ve substrat olarak eklenen kümen-hidroperoksit'in etkisi ile okside olur. Okside olan GSH, NADPH varlığında GSH-Rd tarafından indirgenir. NADPH absorbansında izlenen azalma 340 nm'de ölçülmüştür.

#### **Glutasyon redüktaz (GSH-Rd)**

GSH-Rd aktivitesi Beutler tarafından tanımlanan metodla saptanmıştır (7). Reaksiyon karışımında var olan okside GSSG, NADPH ve örnekte bulunan GSH-Rd'in etkisiyle indirgenir.

#### **Glutasyon-S-transferaz (GST)**

GST enzim aktivitesi Habig ve ark. (8)'nin metoduna göre belirlenmiştir. Örnekte bulunan GST, 1-kloro 2,4-dinitrobenzene (CDNB) ve GSH arasındaki reaksiyonu katalizler. CDNB-glutasyon konjugatı 340 nm'de ölçülmüştür.

#### **Nitrat (NO)**

Örneklerdeki nitrat düzeyleri Bories ve Bories (9)'e ait enzimatik yöntemin Hitachi 902 otoanalizöre (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany), adaptasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Yöntem, Aspergillus kökenli nitrat redüktazın, -NADPH varlığında örnekte bulunan nitratı nitrite çevirme esasına dayanır. Okside

olan -NADPH düzeyindeki azalma 340 nm'de ölçülmüştür.

### Doku proteini

Homojenatlardaki protein miktarı Lowry ve ark. (10)'nın yöntemi ile ölçülmüştür.

### Bakteriyolojik çalışma

Kültür için alınan mezenterik lenf nodu ve karaciğer doku örnekleri steril koşullarda tartıldıktan sonra, %0.9 NaCl çözeltisi içinde homojenize edilmiştir. Bu süspansiyondan 2 adet %5 koyun kanlı ağara, birer adet EMB ve çukulata ağara ekimler yapılmıştır. Her gün üreme kontrolü yapılarak plaklar 72 saat bekletilip, üreme gözlemlendiğinde koloni sayısı ve gram dokuda bulunan bakteri sayısı hesaplanmıştır.

### İstatistiksel analiz

Tüm nominal değerler için karşılaştırmalarda non-parametrik testler (Mann Whitney U, Kruskal-Wallis H testleri) kullanılmıştır. Ordinal değerler için Ki-kare testi uygulanmıştır. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Tüm değerlendirme SPSS 10.0 (Statistical Packages for Social Sciences) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### BULGULAR

Tıkanma sarılığı modeli oluşturmak üzere ana safra kanalı ligasyonu uygulanan Grup II ve kontrol grubu olarak sadece laparotomi uygulanan Grup I'e dahil sıçanlardan, standard laboratuvar yemi ile yapılan 20 günlük beslenme sonunda, elde edilen kan ve doku örneklerine ait ölçüm sonuçları Tablo I ve Tablo II'de özetlenmiştir.

Buna göre, Grup I ve II arasında kan E vitamini düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Lipid peroksidasyon göstergesi olan MDA düzeyleri, ASKL sonrası Grup II'de hem plazma hem de dokuda anlamlı olarak Grup I'e göre artış göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Serum ve doku NO düzeyleri Grup I ve II arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

ASKL uygulamasından 20 gün sonra alınan kan örneklerinde, eritrosit glutatyon sistemi içinde yer alan GSH-Px, GST ve GSH-Rd enzim aktivitelerinde Grup I ve II arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Doku glutatyon enzim düzeyleri incelendiğinde, ASKL sonrası Grup II'de GSH-Px aktivitesinde anlamlı düşme saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

**Tablo I.** Deney sonrası sham-opere (Grup I) ve ASKL uygulanmış (Grup II) gruba ait kan değerleri.

	Grup I (sham opere) + standard diet	Grup II (ASKL) + standard diet	P < 0.05
Serum Vitamin E mg/ dl	12.32 $\pm$ 1.20	15.34 $\pm$ 2.28	ns
Plazma MDA $\mu$ mol/L	1.69 $\pm$ 0.23	2.45 $\pm$ 0.78	II > I
Serum NO $\mu$ mol/L	1159 $\pm$ 68.76	1193 $\pm$ 51.29	ns
Eritrosit GSH-Px U / g Hb	39 $\pm$ 1.96	35.70 $\pm$ 5.47	ns
Eritrosit GST U / g Hb	50.20 $\pm$ 3.11	53.90 $\pm$ 6.44	ns
Eritrosit GSH-Rd U / g Hb	91.90 $\pm$ 3.01	101.60 $\pm$ 12.09	ns

**Tablo II.** Deney sonrası sham-opere (Grup I) ve ASKL uygulanmış (Grup II) gruba ait karaciğer doku değerleri.

	Grup I (sham opere) + standard diet	Grup II (ASKL) + standard diet	P < 0.05
MDA pmol/mg protein	0.49 $\pm$ 0.06	0.82 $\pm$ 0.08	II > I
NO pmol/mg protein	0.047 $\pm$ 0.002	0.057 $\pm$ 0.004	ns
GSH-Px mU/mg protein	897 $\pm$ 80.36	693.90 $\pm$ 73.62	II < I
GST mU/mg protein	2248.70 $\pm$ 137.58	1803.30 $\pm$ 142.30	ns
GSH-Rd mU/mg protein	172.10 $\pm$ 7.54	182.30 $\pm$ 8.64	ns

**Tablo III.** Ana safra kanalı ligasyonu sonrası sonrası 4 gruba ait kan düzeyleri.

	Grup II (ASKL) standard diet	Grup III (ASKL) std. diet + vit.E	Grup IV (ASKL) std diet + arginin	Grup V (ASKL) std. diet + arginin + vit.E	P p < 0.05
Vitamin E mg/dl	15.34 ± 2.28	34.65 ± 3.85	10.17 ± 1.40	32.51 ± 3.88	III, V > II,IV
MDA µmol/L	2.45 ± 0.78	1.89 ± 0.39	1.93 ± 0.25	2.11 ± 0.53	III < II
NO µmol/L	1193 ± 51.29	999.50 ± 118.14	1167.40 ± 78.76	1012.50 ± 48.64	ns
Eritrosit GSH-Px U/g Hb	39.70 ± 5.47	44.70 ± 7.68	39.40 ± 3.15	43.00 ± 3.61	ns
Eritrosit GST U/g Hb	53.90 ± 6.44	47.20 ± 6.22	45.50 ± 5.47	52.89 ± 4.75	ns
Eritrosit GSH-Rd U/g Hb	101.60 ± 12.09	100.40 ± 7.58	98.40 ± 6.75	99.56 ± 10.81	ns

**Tablo IV.** Ana safra kanalı ligasyonu sonrası 4 gruba ait karaciğer doku düzeyleri.

	Grup II (ASKL) standard diet	Grup III (ASKL) std. diet + vit.E	Grup IV (ASKL) std diet + arginin	Grup V (ASKL) std. diet + arginin + vit.E	P p < 0.05
MDA pm ol/mg protein	0.82 ± 0.08	0.53 ± 0.04	0.75 ± 0.05	0.54 ± 0.06	III, V < II
NO pmol/mg protein	0.057 ± 0.004	0.050 ± 0.002	0.062 ± 0.001	0.061 ± 0.008	IV > II, III, V
Doku GSH-Px mU/ mg protein	693.90 ± 73.62	742.20 ± 34.34	620.90 ± 65.82	711.20 ± 23.34	III, V > II, IV
Doku GST mU/ mg protein	1803.30 ± 142.30	1644.30 ± 120.82	1943.90 ± 133.56	1235.80 ± 95.24	ns
Doku GSH-Rd mU/ mg protein	182.30 ± 8.64	181.80 ± 10.25	201.40 ± 3.77	208.60 ± 6.34	ns

Çalışmamızın amacı doğrultusunda, E vitamini ve L-arginin etkilerini ortaya koymak için oluşturulan Grup III, IV ve V, ASKL sonrası özel beslenme programlarına 20 gün boyunca devam etmiştir. Bu gruplar arasında 20 gün sonunda alınan kan ve doku örneklerine ait elde edilen ölçümler karşılaştırmalı olarak Tablo III ve IV'de özetlenmiştir. E vitamini uygulanan Grup III ve V'de diğer gruplara göre plazma vitamin E düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (p<0.05). Plazma MDA düzeyleri karşılaştırıldığında sadece E vitamini alan Grup III'de anlamlı düşme saptanmıştır (p<0.05). Doku MDA düzeyleri karşılaştırıldığında vitamin suplementasyonu yapılan Grup III ve V'de Grup II'e göre anlamlı düşük değerler elde edilmiştir (p<0.05). Gruplar arasında kan NO düzeyleri açısından L-arginin ya da E vitamini takviyesine bağlı belirgin bir fark görülmemiştir. Doku NO düzeyleri ise arginin verilen gruplarda, Grup IV ve Grup V, artmıştır (p<0.05). Eritrosit glutasyon enzim düzeylerinde grup-

lar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Doku glutasyon enzim düzeyleri değerlendirildiğinde, E vitamini alan Grup III ve Grup V'de Grup II ve Grup IV'e göre anlamlı GSH-Px aktivite artışı saptanmıştır (p<0.05).

Bakteriyolojik inceleme sonucunda, karaciğer dokusu kültürlerinde hiçbir grupta üreme olmamıştır. Mezenter kültür sonuçları değerlendirildiğinde Grup I, Grup IV ve Grup V'de ikişer olguda üreme olmasına karşın, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Tıkanma sarılığında bağlı karaciğer hasarı ve bakteriyel translokasyon önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Safra kanalı ligasyonu modelinde antioksidan defansın azaldığı, buna karşın serbest radikal oluşumunun artarak karaciğerde önce hasarlanma daha sonra fibrozise giden patolojilere neden olduğu farklı çalışmalarda göste-

rilmiştir (1,11,12). Bu süreçte yüksek düzeyde oluşan lipid peroksidleri karaciğer fibrozisinin patogenezinde önemli bir mediyatör olarak görev alır (13). Bu çalışmada, tek başına ASKL uygulamasının, lipid peroksidasyon göstergesi olan MDA düzeylerini hem kan hem de doku örneklerinde arttırdığı görülmüştür. Bu bağlamda, çalışmamız karaciğer fibrozisi patogenezinde savunulan lipid peroksidasyonu savını desteklemektedir.

E vitamini, yağda eriyen, serbest radikal aracılı karaciğer hasarında koruyucu rol oynayan, zincir kırıcı doğal bir antioksidandır. Bu vitaminin antioksidan özellikleri, biyolojik membranların bütünlüğünün ve dayanıklılığının sağlanmasında, membran fosfolipidlerinde bulunan doymamış yağ asitlerini peroksidasyondan korumasından kaynaklanır (14). 20 gün sonunda laparotomi ve ASKL sonrası standard diyet alan gruplar arasında E vitamini düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuç, ASKL sonrası oluşan kolestaza bağlı olarak azalan safra asid sekresyonunun E vitamini kan düzeylerini etkilemediğini düşündürmektedir. Bu sonucumuz, ligasyon sonrası beşinci günden itibaren vitamin düzeylerinde eksiklik saptayan çalışmayla çelişmektedir (11,12). Farklı cerrahi model uygulayan gruplar arasında ortaya çıkan farklı sonuçlar, deneysel modelde bir standardizasyon ihtiyacına işaret etmektedir.

Glutatyon sistemi endojen olarak sentezlenen, özellikle karaciğer dokusunda yüksek düzeylerde bulunan, dokuyu serbest radikal hasarına karşı koruyan önemli bir antioksidan savunma zinciridir (15,16,17). Bu çalışmada, laparotomi ve ASKL sonrası standard diyet uygulanan gruplar arasında eritrosit glutatyon enzimleri düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemesi, eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerinin kolestaz tarafından module edilmediğini düşündürmektedir. Sonuçlarımız, Alptekin ve ark. (18)'nin sonuçları ile uyumludur. Ancak, doku glutatyon enzim düzeyleri incelendiğinde, ASKL sonrası Grup II'de GSH-Px aktivite azalışı saptanmıştır. Bu azalma, yine aynı grupta izlenen tıkanma sar-

lığına bağlı artmış doku MDA düzeyleri ile desteklenmektedir.

ASKL sonrası özel diyet uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, E vitamini uygulanan iki grupta saptanan yüksek vitamin düzeyleri suplementasyonun başarılı olduğunu işaret etmektedir.

Plazma MDA düzeylerinin sadece vitamin E uygulanan grupta, doku MDA düzeylerinin ise vitamin uygulanan her iki grupta da anlamlı olarak azalmış saptanması literatürlerle uyum göstermektedir (15,16). ASKL sonrası sadece arginin alan grupta doku NO düzeylerinin yüksek bulunması, argininin nitrik oksid için prekürsör olması nedeniyle beklenen bir sonuçtur.

Yapılan bazı çalışmalarda E vitamini kullanımının hücre antioksidan sistemlerini desteklediği bildirilmiştir (12). Çalışmamızda, antioksidan enzimlerin eritrosit değerleri üzerine E vitamini uygulamasının yararlı bir etkisi görülmemiştir. Ancak, doku GSH-Px aktivitesinde grup III ve V'de E vitamini suplementasyonu sonrası anlamlı fakat yetersiz artış saptanması, E vitamini glutatyon sistemi ilişkisini vurgulamaktadır (21).

İkterin, retiküloendotelial sistem fonksiyonlarını ve T-hücre cevabını azaltarak, non-spesifik immunitiyi azalttığı bilinmektedir (19). Tıkanma ikterli sıçanlarda düşük arginin düzeyleri saptanması ve argininin immun sistem üzerindeki olumlu etkileri farkedilmesi, bu klinik antitede arginin kullanılmasını akla getirmiştir (3,20). Çalışmada uygulanan argininin ve E vitaminin, bakteriyel translokasyona etkisini değerlendirmek, üreme sayısının az olması nedeniyle mümkün olmamıştır. Sonuç olarak tıkanma sarılığında gözlenen karaciğer hasarında rol oynayan oksidan stresin önlenmesinde, E vitamini gibi doğal antioksidanların cerrahi girişim sonrası kullanımı yararlı etkilere sahip olabilir. Bu konuyla ilgili olarak E vitaminin kullanım dozu ve süresi ile bilgilerin artırılması gerekmektedir. Ayrıca, bu tip uygulamaların cerrahi girişim öncesi uygulanımı daha yararlı sonuçlar verebilir.

## Teşekkür

Kültür için alınan mezenterik lenf nodu ve karaciğer doku örneklerinin çalışılmasında yardımcı olan E.Ü.T.F Mikrobiyoloji A.D.'na teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Mayarol P, Criado M, Hidalgo F. Effects of chronic nitric oxide activation or inhibition on early hepatic fibrosis in rats with bile duct ligation. *Clin Sci* 1999; 96: 297-305.
2. White AC, Thanickal VJ, Fanburg BL. Glutathione deficiency in human disease. *J Nutr Biochem* 1994; 268: 218-226.
3. Adawi D, Kasraavi FB, Göran M, Jeppson B. Oral arginine supplementation in acute liver injury. *Nutrition* 1996; 12(7/8): 529-533.
4. Cantigani GL, Bieri JG. Simultaneous determination of retinol and alpha tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography. *Clin Chem* 1983; 29(4): 708-712).
5. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Anderson HR, Granjean P. Plasma malondialdehyde as a biomarker for oxidative stress: reference intervals and effects of life style factors. *Clin Chem* 1997; 43(7): 1209-1214.
6. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-169.
7. Aviram M, Kent UM, Hollenberg PF. Microsomal cytochromes P450 catalyse the oxidation of low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1999; 143(2): 253.
8. Habig WH, Pabst MJ, Jacoby WB. Glutathione s-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974; 249: 394-401.
9. Bories NP, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one step assay with nitrate reductase. *Clin Chem* 1995; 41(6): 904-907.
10. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
11. Singh S, Shackleton G, Ah-Sing E, Bailey ME. Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 1992; 103: 1625-1629.
12. Orellana M, Rodrigo R, Thielemann L, Guajardo V. Bile duct ligation and oxidative stress in the rat: effects in liver and kidney. *Comp Biochem Physiol* 2000; 126: 105-111.

13. Wu J. Inhibition of hepatic fibrogenesis: A review of pharmacologic candidates. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 385-391.
14. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanism of action. *Am J Surg* 1994; 97(Supply 3A): 5S-13S.
15. Sokol RJ, Devereaux MW, Khandwala R. Effect of dietary lipid and vitamin E on hepatic mitochondrial lipid peroxidation in the bile duct-ligated rat. *J Lipid Res* 1991; 32: 1349-1357.
16. Bendich A. Vitamins and immunity. *J Nutr* 1992; 122: 601-603.
17. Maellora E, Casini AF, Del-Bello B. Lipid peroxidation and antioxidant systems in the liver injury produced by glutathione depleting agents. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1513-1521.
18. Alptekin N, Mehmetçik G, Uysal M, Aykaç G. Evidence for oxidative stress in the hepatic mitochondria of bile duct ligated rats. *Pharmacol Res* 1997; 36: 243-247.
19. Anay H, Cantürk NZ, Yıldırım C, Cantürk Z. Effect of vitamin E on neutrophil phagocytosis during experimental obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 355-358.
20. Houdijk APJ, Teerlink T, Visser JJ. Arginine deficiency in bile duct ligated rats after surgery. The role of plasma arginase and gut endotoxin restriction. *Gastroenterology* 1997; 113: 1375-1383.
21. Sardar S, Chakraborty A, Chatterjee M. Comparative effectiveness of vitamin D3 and dietary vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague-Dawley rats. *Int J Vit Nutr Res* 1996; 66: 39-45.

---

### Yazışma adresi:

Dr. Ceyda Kabaroğlu  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Biyokimya Bilim Dalı  
Bornova, İzmir  
Tel : 0.232. 343 82 71  
GSM: 0.532. 244 26 71  
Fax : 0.232. 343 82 71  
e-posta: ceyda@med.ege.edu.tr

---