

Radyasyon enteritinde lifli besinlerin koruyucu etkisi*

Mehmet Erikoğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Bu çalışmanın amacı radyasyon enteriti oluşturulmuş ratlarda suda tamamen eriyen ve suda hiç erimeyen lifli besinlerin bakteriyel translokasyona etkisini ve barsaklarda oluşan histopatolojik değişiklikleri araştırmaktır.

Yöntem: Her bir grupta 15 adet sıçan olmak üzere sıçanlar üç gruba ayrıldıktan sonra 1100 cGy tüm abdominal radyoterapi ile radyasyon enteriti oluşturuldu. Grup 1 sadece standart besin ile Grup-2 suda erimeyen lifli besin (Nutrodrip-Fiber) ile Grup 3 ise suda eriyen lifli besin (Sando-Source) ile bir haftalık beslenme programına alındı.

Bulgular: Grup 2'de ince barsak villus boyu ve ince barsak duvar kalınlığı anlamlı oranda yüksek bulundu.

Sonuç: Radyoterapiye bağlı barsaklarda oluşan hasarların önlenmesinde suda erimeyen lifli besinlerin kullanımının yararlı olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Radyasyon enteriti, bakteriyel translokasyon, lifden zenginleştirilmiş besinler

Protective effects of fiber enriched diet in radiation enteritis

Objective: The aim of this study was to determine the effects of both the water soluble and water insoluble fiber enriched diet on bacterial translocation and investigate the histopathological changes in the intestines, in a rat model of radiation enteritis. **Methods:** Following irradiation, with a single dose of 1100 cGy into abdomen 45 rats were randomized into three groups. The first group intook standard fiber-free diet, the second group consumed water insoluble fiber enriched diet and the third group intook water soluble fiber enriched diet for seven days.

Results: In group 2 height of intestinal villi and the wall thickness of small intestines were higher than the other groups. **Conclusion:** The water insoluble fiber enriched diet may prevent the effects of radiation on the intestines.

Key words: Radiation enteritis, bacterial translocations, fiber enriched diet

Genel Tıp Derg 2001;11(3):93-97.

Barsak lümeninde kolonize olan endojen mikroorganizma ve endotoksin gibi ürünlerin anatomik olarak sağlam intestinal bariyeri aşırp mezenter lenf nodları, karaciğer, dalak ve kan gibi ekstraintestinal bölgelerde çoğalmaları bakteriyel translokasyon olarak tanımlanmaktadır (1).

Organizmada defans mekanizmalarının bozulduğu durumlarda bakteriyel translokasyon meydana gelebilir. Ek olarak radyasyon enteritinin bakteriyel translokasyona neden olduğunu gösteren birçok

çalışma vardır (2).

Oral beslenme solusyonlarının, özellikle lifli besinlerin barsaklarda patojen proliferasyonu önlediği ve bakteriyel translokasyonu azalttığı bilinmektedir (3,4).

Lifli besinler yüksek miktarda su emerek dışkıya hacim kazandıran, kolon bakterileri tarafından kısa zincirli yağ asitlerine fermente olan maddeleri içerirler. Genel olarak lifli besinler diyarenin kontrolünü ve tedavisinin desteklenmesini sağlarlar (5,6).

Bu çalışmanın amacı 1100 cGy tüm abdominal radyoterapi olarak radyasyon enteriti oluşturulmuş ratlarda suda tamamen eriyen ve suda hiç erimeyen lifli besinlerin bakteriyel translokasyona etkisi ve barsaklarda oluşan histopatolojik değişiklikleri araştırmaktır.

*Bu çalışma Eylül 2001'de Almanya -Munich'de yapılan ESPEN - Nutrition kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr.Mehmet Erikoğlu, Meram Yeniyol Cad. Org. Tural Mah. Bozkaya Sok. Beyza Sitesi No:1/1 Meram -Konya

Genel Tıp Derg 2001;11(3)

Radyasyon enteritinde lifli besinler-Erikoğlu

Yöntem

Çalışmada ağırlıkları 180-340 gr arasında değişen 45 adet erişkin Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, ketaminin (10 mg/kg) intramusküler uygulanması ile anestezi altına alındı. Femur ve toraksları korunarak abdominal ışınlama yapıldı. Radyasyon kobalt-60 (Co-60) kaynağı ile 80 cm'lik cilt kaynak mesafesi kullanılarak karın cildi yüzeyinden 1.5 cm derine uygulandı. Verilen radyasyon dozu 1100 cGy olup kaynak verimi dozun uygulandığı noktada 97.3 cGy/dk'dır. Bu dozun sıçanlarda radyasyon enteriti ve bakteriyel translokasyon yaptığı gösterilmiştir (2,7).

Sıçanlar her birinde 15'er ratın bulunduğu 3 gruba ayrıldı:

1. Grup: İrradiasyondan sonra 7 gün boyunca sadece standart besin (Nutrodrip Standart-Novartis) ile beslendi.
2. Grup: İrradiasyondan sonra 7 gün boyunca sadece suda hiç erimeyen lifli besin (Nutrodrip Fiber-Novartis) ile beslendi.
3. Grup: İrradiasyondan sonra 7 gün boyunca sadece suda tamamen eriyen lifli besin (Sando-Source-Novartis) ile beslendi.

Beslenme kabı içine sıvı halde beslenme solüsyonları kondu. Beslenme kabına fazla miktarda besin maddesi konularak sıçanların ihtiyaçları kadar besin maddesi alması sağlanmıştır. Beslenme periyodu sırasında ratlara su haricinde ek hiçbir besin maddesi verilmedi.

Tablo 1. Kullanılan besin maddelerinin 500 ml'deki içerikleri

	Nutrodrip Standart	Nutrodrip Fiber	Sandosource
Protein	20.3 g	19 g	21 g
Yağ	17.4 g	17 g	18 g
Karbonhidrat	70.4 g	68 g	72 g
Suda eriyen lif	-	-	0.8 g
Suda erimeyen lif	-	7 g	-

Radyoterapiden önce ve sonra sıçanların ağırlıkları tartıldı. 1 haftalık beslenme periyodu sonrasında ratlar operasyona alındı.

Operasyon öncesi 10 mg/kg Ketamine (Ketalar) intramusküler verilerek anestezi sağlandı. Anestezi sonrası steril koşullarda laparotomi yapıldı.

Steril aseptik teknik kullanılarak mezenterik lenf nodu örnekleri alındı. Sakrifiye edilen ratlardan alınan yaklaşık 2'şer cm'lik jejunum ve kolon örnekleri rutin doku takibine alınmıştır. Elde edilen parafine gömülü bloklardan 3-4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı, hematoksilen cozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Mikrometrik ölçümler için ışık büyütmesinin 100 büyütmesinde oküler mikrometre kullanılmıştır. Elde edilen ham veriler belirli bir katsayı ile (13.3) çarpılarak mikron cinsinden değerler elde edilmiştir.

Her üç grupta da ince barsak villüs boyları, ince barsak duvar kalınlığı, ince barsak villüs sayısı ve kolon duvar kalınlığı ölçüldü, değerler mikron cinsinden hesaplandı. Her üç grupta da ayrı ayrı üreyen bakteriler ve gram başına düşen koloni sayısı tespit edildi.

Mikrobiyolojik analizler Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Steril boş tüpler içinde laboratuvara ulaştırılan mezenterik lenf nodu örnekleri önce tartıldı ve steril koşullarda 1 cc % 0.9 NaCl içinde ezilerek homojenize edildi. Bu homojen süspansiyondan iki adet % 5 koyun kanlı agar, birer adet de EMB ve çukulata agara 10'ar mikrolitre ekimler yapıldı. Çukulata agar, EMB agar ve kanlı agarlardan biri aerop, diğer kanlı agar ise anaerop koşullarda ve 37°C'de inkübe edildi. Her gün üreme kontrolü yapılarak plaklar 72 saat bekletildi.

Üreme gözlemlendiğinde, üreyen her bir farklı koloni sayısı ve gram dokuda bulunan bakteri sayısı hesaplandı. Bakterilerin identifikasyonu için klasik yöntemlerin yanı sıra API (BioMérieux) sisteminden de yararlanıldı (8).

Patolojik numunelerin istatistiksel analizinde tek yönlü varyans analizi sonrası Duncan testi kullanıldı. Her üç grupta bakterilerin üreme sıklığının tespiti için ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

Tüm sıçanlarda ortalama 3. günde diare gelişti. Radyasyondan hemen sonra Grup 3'te 2 sıçan eks oldu. Tüm gruplarda beslenme tablosunu takiben kilo kaybı gözlemlendi.

Tablo 2'de sıçanların radyoterapiden önceki ve sonraki ortalama ağırlıkları belirtilmiştir.

Tablo 2. Grupların radyoterapiden önce ve sonra ağırlıkları

	RT den önce (g)	RT den sonra (g)
Grup 1	224	182
Grup 2	204	179
Grup 3	214	187

Grup 1'de kilo kaybı % 18.7 iken Grup 2'de % 12.2, Grup 3'de ise % 12.6 idi.

Radyoterapiden sonra barsakların makroskopik görüntüsünde hemorajik ödem saptandı.

Tablo 3'te tüm grupların ortalama villus boyu, ortalama ince barsak duvar kalınlığı, ortalama villus sayısı ve ortalama kolon duvar kalınlığı belirtilmiştir.

Tablo 3: Grupların ortalama patolojik ölçümleri (μm , ortalama \pm standart sapma)

Grup	Villus boyu	Jejunum duvar kalınlığı	Villus sayısı	Kolon duvar kalınlığı
1	216 \pm 34	516 \pm 113	7.34 \pm 1.3	609 \pm 111
2	255 \pm 46	630 \pm 126	8.48 \pm 1.3	681 \pm 176
3	233 \pm 45	561 \pm 115	7.24 \pm 1.8	717 \pm 135

Grup 1'deki sıçanların 1'inde *E.coli*, 1'inde *S.typhi*, 1'inde *K.pneumonia*, 1'inde hem *E.coli* hem *S.typhi*, 1'inde ise hem *P.vulgaris* hem *E.coli* üredi.

Grup 2'deki sıçanların 3'ünde *E.coli*, 1'inde *S.typhi*, 1'inde *P.vulgaris*, 2'sinde hem *E.coli* hem *K.pneumonia* üredi.

Grup 3'deki sıçanların 3'ünde *E.coli*, 2'sinde *S.typhi*, 1'nde *K.pneumonia* üredi

Üç grup karşılaştırıldığında tek yönlü varyans analizi sonrasında Duncan testi kullanıldı. Sadece koloni sayılarında varyans analizinden önce logoritmik dönüşüm yapıldı. İnce barsak villüs boyları Grup 2'de Grup 1 ve Grup 3'e oranla anlamlı oranda yüksek bulundu. Villus boyları Grup 2'de korunmuş idi ($P < 0.05$).

İnce barsak duvar kalınlığı Grup 2'de Grup 1 ve Grup 3'e oranla anlamlı oranda yüksek bulundu. İnce barsak duvar kalınlığı da Grup 2'de korunmuş idi ($P < 0.05$).

İnce barsak villüs sayıları arasında üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.05$).

Kolon için yapılan incelemede kolon duvar kalınlığı

açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.05$).

Bakteriyel translokasyon ve aşırı üremeyi göstermek için mezenterik lenf dokusunda gram başına düşen ortalama bakteri sayısı ölçülmüştür. Koloni sayılarının logaritmik transformasyonu sonucu elde edilen değerlerde üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.05$).

Her üç grupta *E. Coli* en sık üreyen bakteri idi. Ki-kare testinde üreme sıklığı bakımından her üç grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($P > 0.05$).

Tartışma ve sonuç

Radyoterapi tedavi edici etkilerinin yanısıra ince barsakta ve kalın barsakta mukozal hasar meydana getirir. Kimyasal ajanlar ve oral besin maddeleri radyoterapiye bağlı komplikasyonlar sonucu ortaya çıkan mortalite ve morbiditeyi azaltmak için kullanılmaktadır (2,9).

Her ne kadar lifli besinlerin enteritli hastalarda diare insidensini azaltması (5,6), mukoza inflamasyonunu azaltması (10,11), mukozayı iyileştirmesi, mukoza yapımı ve proliferasyonunun stimülasyonu gibi etkileri (12,13) olduğu kanıtlanmış olsa da, suda tamamen eriyen ve suda hiç erimeyen lifli besinlerin radyasyon enteriti üzerindeki etkileri açıklanmamıştır.

Bu deneysel çalışmada suda hiç erimeyen lifli besinlerin standart besinlere ve suda tamamen eriyen lifli besinlere göre ince barsak villus boylarını ve ince barsak duvar kalınlığını radyasyonun etkilerinden anlamlı oranda daha iyi koruduğunu tespit ettik.

Delaney ve Bonsack (14) 1100 cGy abdominal radyoterapi alan radyasyon enteriti oluşturulmuş ratlarda radyoterapiden 5 gün sonra barsak mukozaları tripsin inhibitörleri ve safra asitleri ile yıkanmış, mukozal kalınlık ve kript hücre sayılarında anlamlı oranda korunma sağlanmıştır. Bu çalışmada radyasyon hasarını göstermede en önemli parametre olarak duvar kalınlığının artması bildirildi. Bizim çalışmamızda da suda erimeyen lifli besin alan sıçanlarda duvar kalınlığında artış gözlemlendi.

Guzmann ve ark. (7) radyasyon enteriti oluşturduğu sıçanlarda kontrol grubunda mukus hücre sayılarında ve mukozal kalınlıkta azalma tespit etmişlerdir, biz

de aynı şekilde kontrol grubunda (Grup 1) ve suda tamamen eriyen lifli besin alan grupta (Grup 3) mukozal kalınlıkta azalma tespit ettik, suda erimeyen lifli besin verilen grupta (Grup 2) mukozal kalınlık ve villüs boyu korunmuş idi.

Genel olarak lifli besinlerin kolonda ve ince barsakta patojen proliferasyonunu önleyici, intestinal mukozanın bariyer fonksiyonunu iyileştirici ve bakteriyel translokasyon riskini azaltıcı etkileri vardır (12,15).

Guzman ve ark. (7) radyasyon enteriti oluşturduğu sıçanların hepsinde mezenterik lenf nodlarında bakteriyel translokasyon saptamışlardır . En sık üreyen bakteri E. Coli olarak saptanmış, diğer çalışmalarda da en sık üreyen bakteri E.Coli olarak tespit edilmiştir (1,16).

Palacio ve Rombeau (3) lifli besinlerin intestinal mukoza bariyer fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve bakteriyel translokasyon riskini azalttığını gösterilmişlerdir. Bizim çalışmamızda Grup 1'de 5 sıçanda (% 33.3) Grup 2'de 7 sıçanda (% 46.6), Grup 3'de 6 sıçanda (% 46.1) bakteriyel translokasyon saptadık. Tüm gruplarda en sık üreyen bakteri E.Coli idi (P>0.05).

Ersin ve arkadaşları (2) radyasyon enteriti oluşturdukları ve standart besin ile besledikleri kontrol grubunda bakteriyel translokasyonu anlamlı oranda yüksek saptamışlar, arjinin ve glutaminden zenginleştirilmiş besin uyguladıkları grupta kontrol grubuna göre villüs sayısı ve villus boyunda anlamlı artış tespit etmişler. Bizim çalışmamızda ise üç grupta da villus sayısında anlamlı artış tespit edilmedi, villüs boyları ve ince barsak mukoza kalınlığı suda erimeyen lifli besin alan grupta (Grup 2) anlamlı oranda artmış idi. Suda erimeyen lifli besinlerin bakteriyel translokasyonu önleyemeyecek ölçüde villus boyları ve ince barsak mukoza kalınlığında değişikliğe yol açtığı kanaatini taşımaktayız. Çalışmamızda uygulanan besinlerin kolon mukoza kalınlığı üzerine anlamlı etkisini tespit etmedik.

Radyoterapiyi takiben tüm gruplarda kilo kaybı gözlemlendi. Kilo kaybı kontrol grubunda en yüksekti. Bu bulgular Ersin ve ark. (2), Klimberg ve ark (17), Guzman ve arkadaşlarının (7) bulguları ile paralellik göstermektedir.

Shamblin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (18) klasik olarak radyoterapi sonrasında radyoterapiye bağlı villuslarda kısalma ve total epitel yüzey alanında azalma olacağı belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda radyoterapi sonrasında standart besin ve suda eriyen lifli besinle beslenen sıçanlarda villus boylarında ve duvar kalınlığında azalma olduğunu, suda erimeyen lifli besinlerin verildiği grupta villus boylarının ve ince barsak duvar kalınlığının korunduğunu tespit ettik.

Bu deneysel çalışmanın sonunda, radyoterapiye bağlı barsaklarda oluşan villus boyunda azalma, ince barsak duvar kalınlığının azalması gibi hasarların önlenmesinde suda erimeyen lifli besinlerin kullanımının yararlı olabileceği kanaatine varıldı.

Kaynaklar:

1. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arc Surg* 1989;124:699-701
2. Ersin S, Tunçyürek P, Esassolak M, Alkanat M, Buke Ç, Yılmaz M et al. The prophylactic and therapeutic effects of glutamine-and arginine- enriched diets on radiation-induced enteritis in rats. *J Surgical Res* 2000;89:121-5.
3. Palacio JC, Rombeau JL. Dietary fiber: A brief review and potential application to enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 1990;5:99-106.
4. Schepach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut* 1994;1:35-8.
5. Zimmaro DM, Rolandelli RH, Koruda MJ, Stein TP. Isotonic tube feeding formula induces liquid stool in normal subject: Reversal by pectin. *J Parenteral Enteral Nutr* 1989;13:117-23.
6. Homann HH, Kemen M, Fuessenich , Senkal C, Zumtobel M. Educationin diarrhea incidence by soluble fiber in patients receiving total or supplementation enteral nutrition. *J Parenteral Enteral Nutr* 1994;18:468-90.
7. Guzman S, Bonsack G, Liberty M, Delaney JP. Abdominal radiation causes bacterial translocation. *J Surg Res* 1989;46:104.
8. Koneman EW, Allen SD, William MJ, Schreckenberger PC, Winn WC, editors. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers: 1997.
9. Gurbuz AT, Kunzelman J, Ratzel EE. Supplemental dietary arginine accelerates intestinal mucosal regeneration and enhances bacterial clearance following radiation enteritis in rats. *J Surg Res* 1998;74:149.
10. Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, Paganelli GM, Bartran P, Christl S, et al. Effect of Butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1992;100:51-6.
11. Harg JM, Soergel KH, Komorowski RA, Wood CM. Treatment of diversion colitis with short chain-fatty acid irrigation. *New Eng J Med* 1989;320:23-8.
12. Scheppach WM, Barham HP. Experimental evidence for and clinical implications of fiber and artificial enteral nutrition. *Nutrition* 1993;9:399-405.

13. Koruda MJ, Rolandeli RH, Settle RG, Saul SH, Rombeau JL. The effect of pectine supplemental diet on intestinal adaptation to massive small bowel resection. J Parenteral Enteral Nutr 1986;10:343-50.
14. Delaney JP, Bonsack M. Acute radiation enteritis in rats: Bile salts and trypsin. Surgery 1992;112:587-92.
15. Royall D, Wolever TMS, Jeejeebhoy KN. Clinical significance of colonic fermentation. Amer J Gastroenterol 1990;85:1307.
16. Salman F, Buyruk T, Gürler MN, Çelik A. The effect of surgical trauma on the bacterial translocation from the gut. J Pediatr Surg 1992;27:802.
17. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, Salloum RM, Hautamaki RD, Plumley DA, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. Cancer 1990;66:62.
18. Shamblin JR, Symmonds RE, Sauer WG, et al. Bowel obstruction after pelvic and abdominal radiation. Ann Surg 1964;160:81-9.