



**T.C.**

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**

**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**BİLİYER OBSTRÜKSİYON OLUŞTURULMUŞ  
SIÇANLARDA PROBİYOTİK KULLANIMININ  
BAKTERİYEL TRANSLOKASYON ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Emin ÇELİKKAYA**

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Bülent AKÇORA**

**HATAY – 2014**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**BİLİYER OBSTRÜKSİYON OLUŞTURULMUŞ  
SIÇANLARDA PROBİYOTİK KULLANIMININ  
BAKTERİYEL TRANSLOKASYON ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Emin ÇELİKKAYA**  
**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Bülent AKÇORA**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı:**

**BİLİYER OBSTRÜKSİYON OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA  
PROBİYOTİK KULLANIMININ BAKTERİYEL  
TRANSLOKASYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Mehmet Emin ÇELİKKAYA**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr.....  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Doç.Dr.Bülent AKÇORA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Doç.Dr.Bülent AKÇORA  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. ....(İsim ve imza).....
2. ....(İsim ve imza).....
3. ....(İsim ve imza).....
4. ....(İsim ve imza).....
5. ....(İsim ve imza).....

# I. İÇİNDEKİLER

II. TABLO LİSTESİ .....	İİİ
III. ŞEKİL LİSTESİ .....	İV
IV. RESİM LİSTESİ .....	VI
V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ .....	Vİİ
VI. TEŞEKKÜR .....	Vİİİ
VII. ÖZET .....	İX
VIII. ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Karaciğer, Safra yolları ve Safra oluşumu .....	3
2.2. Safra yolları anatomisi ve fizyolojisi .....	6
2.3. Safranın işlevleri .....	9
2.4. Bilirubin Oluşumu .....	10
2.5. Hiperbilirubinemi Nedenleri .....	12
2.6. Tıkanma Sarılığı: .....	13
2.7. Tıkanma Sarılığında Görülen Patolojik Olaylar .....	14
2.8. Bakteriyel Translokasyon .....	15
2.9. Barsak Florası: .....	16
2.10. Bakteriyel Translokasyon Mekanizması .....	17
2.11. Tıkanma Sarılığında Bakteriyel Translokasyon ve Endotoksemi .....	18

2.12. Probiyotikler.....	20
2.13. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar .....	21
2.14. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları.....	21
2.15. Probiyotiklerin Uygulama Alanları .....	22
3. MATERYAL VE METOD .....	23
4. BULGULAR.....	32
4.1. Biyokimyasal değerlendirme.....	32
4.2. Histopatolojik Değerlendirme: .....	36
4.3. Mikrobiyolojik değerlendirme .....	45
5. TARTIŞMA .....	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	55
7. KAYNAKLAR .....	56
8.ÖZGEÇMİŞ.....	68

## II. TABLO LİSTESİ

TABLO - 1:Grupların Biyokimya Sonuçları. ....	32
TABLO-2 :Gruplardaki Patolojik Bulgular. ....	37

### III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil - 1. Karaciğer Segmentleri .....	4
Şekil - 2. Sol, Orta Ve Sağ Hepatik Venlerin Dağılımı .....	4
Şekil - 3 GİS te Arteryel Dolaşım.....	5
Şekil - 4.GİS te Venöz Dolaşım.....	5
Şekil - 5.Safra Yolları .....	7
Şekil - 6.Bilirubinin Akıbeti.....	11
Şekil - 7.Gastrointestinal Flora .....	33
Şekil - 8.Grupların ALP Değerleri .....	33
Şekil - 9.Grupların ALT Değerleri.....	34
Şekil - 10.Grupların AST Değerleri .....	34
Şekil - 11.Grupların Direk Bilirubin Değerleri .....	35
Şekil - 12.Grupların Total Bilirubin Değerleri.....	35
Şekil - 13.Grupların GGT Değerleri .....	38
Şekil - 14.Gruplardaki Safra Duktus Proliferasyon Dağılımı .....	38
Şekil - 15.Gruplardaki Hepatik Dejenerasyon Dağılımı .....	39
Şekil - 16.Gruplardaki Mikroapse Dağılımı.....	39
Şekil - 17.Gruplardaki Kapsül İnflamasyon Dağılımı .....	40
Şekil - 18.Gruplardaki İleal Villöz Derinlikte Azalma .....	40
Şekil - 19.Gruplardaki İleal İnflamasyon.....	41
Şekil - 20. Grup 1 Bakteriyolojik Kültür Sonuçları. ....	45
Şekil - 21. Grup 2 Bakteriyolojik Kültür Sonuçları .....	46
<i>*Kontaminasyon Olarak Kabul Edilmiştir.</i> ....	46
Şekil - 22. Grup 3 Bakteriyolojik Kültür Sonuçları. ....	46
Şekil - 23. Kan Kültürü Örneklerinde Bakteriyolojik Kültür Sonuçları. ....	47
Şekil - 24. Kan Kültürü Örneklerinde Bakteriyolojik Kültür Sonuçları .....	47
Şekil - 25. Dalak Kültürü Örneklerinde Bakteriyolojik Kültür Sonuçları. ....	48
Şekil - 26. Dalak Kültürü Örneklerinde Bakteriyolojik Kültür Sonuçları. ....	48
Şekil - 27. Mezenter Lenf Nodları Kültürü Örneklerinde Bakteriyolojik Kültür Sonuçları. ....	49

Şekil - 28. Mezenter Lenf Nodları Kültürü Örneklerinde Bakteriyolojik Kültür

Sonuçları ..... 49



## IV. RESİM LİSTESİ

Resim - 1. : Ratların Anestezi Sonrası Traş Edilmesi.....	26
Resim - 2.:Batın Cildinin Açılması.....	26
Resim - 3. :Batının Açılması.....	27
Resim - 4. :Koledok Kanalının Bulunması .....	27
Resim - 5.:Koledoktan sütür geçilmesi .....	28
Resim - 6. :Koledok Kanalının Bağlanması.....	28
Resim - 7. :Koledok Kanalının İkinci Kez Bağlanması.....	29
Resim – 8.:Koledok diseksiyon sonrası .....	29
Resim - 9.:Koledok kesilirken.....	30
Resim - 10. :Koledok Kanalının Kesilmesinden Sonra .....	30
Resim - 11. :Periton Ve Fasyanın Kapatılması .....	31
Resim - 12. :Cilt Kapatıldıktan Sonra .....	31
Resim - 13. : Karaciğerde Hepatosit Dejenerasyonu HE X 400 .....	41
Resim - 14. : Safra Duktus Proliferasyonu HE X 100 .....	42
Resim - 15. : Karaciğerde Mikroapse HE X 200 .....	42
Resim - 16. : Karaciğer Kapsülde İnflamasyon HE X 100.....	43
Resim - 17. : İleal Hemoraji HE X 200.....	43
Resim - 18. : İleum Submukozasında İnflamasyon HE X 100 .....	44
Resim - 19. :İleumda Villus Atrofisi HE X 100.....	44

## V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

<b>A.hepatika</b>	: arteria hepatica
<b>ALT</b>	: Alanin Transaminaz
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>E.Coli</b>	: escherichia coli
<b>GGT</b>	: Gamma Glutamil Transferaz
<b>GIS</b>	: gastrointestinal sistem
<b>IFN:</b>	interferon
<b>IgA</b>	: immünglobulin A
<b>KNS</b>	: koagülaz negatif stafilokok
<b>K.pneumonia</b>	: klebsiella pneumonia
<b>MLN</b>	: mezenter lenf nodu
<b>RES</b>	: retiküloendotelyal sistem
<b>S.warneri</b>	: staphylococcus warneri
<b>TNF</b>	: tümör nekroz faktör
<b>TPN</b>	: total parenteral nütrisyon
<b>V.porta</b>	: vena porta
<b>WHO(World Health Organization)</b>	:Dünya Sağlık Örgütü

## VI. TEŞEKKÜR

Tıp eğitimi kendi başına özveri, yüksek insani değerler, yoğun bir çalışma temposu ve sürekli bilimsel olarak yenilenme isteyen meşakkatli bir yoldur. Uzmanlık eğitimi aldığım Çocuk Cerrahisi bilim dalı da meşakkatli, çoğu zaman insanüstü fedakârlık gerektiren zorlu bir tıp dalıdır. Bu yoldaki eğitim sürecimde bilgisini, deneyimlerini ve bana olan sabrını esirgemeyen değerli hocam “Doç. Dr. Bülent AKÇORA”ya, hekimlik ve insani değerler konusunda örnek aldığım “Prof. Dr. Mehmet Oğuz YENİDÜNYA”ya, tez çalışmamda beni destekleyen “Doç. Dr. Nizami DURAN”a, çok değerli dostlarım “Dr. Murat UÇAK”a, “Dr. Ali Özgür KARAKAŞ”a, “Dr. Onur SERİN”e ve “Dr. S. İlkay ŞAHİN”e, tez ile ilgili deneysel çalışmamda bana destek olan “Uzman Veteriner Hekim H. Suphi BAYRAKTAR”a, Çocuk Cerrahisi kliniğinde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, yaşamım boyunca beni destekleyen ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## VII. ÖZET

**Amaç:** Safra yolları tıkanıklıklarında genellikle gram negatif mikroorganizmalara bağlı gelişen sepsis; ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Probiyotiklerin tıkanma sarılıklarında bakteriyel translokasyonu azalttığına dair deneysel çalışmalar vardır. Bu çalışmanın amacı kombine probiyotik mikroorganizma kullanımının bakteriyel translokasyon yanısıra karaciğer (KC) ve ileum (İL) histolojisi üzerindeki etkilerinin araştırılması idi.

**Yöntem:** Çalışmada her biri 10'ar rat içeren 3 grup oluşturuldu. Grup 1 (Sham grubu), grup 2 (Tıkanma sarılığı), grup 3 (Tıkanma sarılığı+Probiyotik). Deneklere *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus rhamnosus*, *bifidobacterium bifidum*, *enterococcus faecium* ve *bifidobacterium longum* içeren solüsyon oral yoldan verildi. 7. günün sonunda mikrobiyolojik açıdan değerlendirmek amacıyla mezenterik lenf nodu (MLN), dalak ve portal venden kan örnekleri; Histopatolojik değerlendirme için İL ve KC doku örnekleri; Biyokimyasal inceleme için de kan örnekleri alındı.

**Bulgular:** Kan, dalak ve MLN kültürlerinde grup 2 de % 33.8-58.8 oranında üreme saptanırken grup 3'te %14.3-28.6 oranında üreme saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). KC histolojisinde safra duktus proliferasyonu, KC dejenerasyonu, mikroapse varlığı ve kapsül inflamasyonu bulgularında grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında grup 2'de anlamlı düzeyde hasarın şiddetli olduğu görüldü ( $p<0.01$ ). İleal villöz derinlik ve ileal inflamasyon parametrelerinde grup 2'de patolojinin grup 3'e göre anlamlı düzeyde şiddetli olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). KC hasarlanmasının belirteçleri olan ALT, ALP, AST değerlerinde de tedavi grubunda (grup 3) anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) düzelme olduğu saptandı.

**Sonuç:** Safra yolu obstrüksiyonunda kombine probiyotik kullanımının bakteriyel translokasyonu azalttığını, karaciğer ve terminal ileum histolojisinde ortaya çıkan patolojik değişiklikleri hafiflettiğini söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Bakteriyel translokasyon, probiyotikler, safra kanalı tıkanıklığı.

## VIII. ABSTRACT

**Background And Aim:** Biliary obstruction, results in significant morbidity and mortality secondary to the development of sepsis which most commonly caused by gram-negative microorganism. Experimental studies has shown that probiotics reduces bacterial translocation in obstructive jaundice. The purpose of this study is to assess the effects of using combined probiotic microorganisms on bacterial translocation and to assess the histological effects on liver and ileum.

**Methods:** In this study, three groups were designed, each containing 10 rats. Group 1 (sham group), group 2 (obstructive jaundice) and group 3 (obstructive jaundice + Probiotics). Solution containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* and *Enterococcus faecium* were given orally via gavage. At the end of 7 days blood samples from the portal vein, lymph node and spleen samples were assessed for microbiological evaluation. For histopathological evaluation, tissue samples were obtained from the ileum and liver and blood samples were taken for biochemical analysis.

**Results:** Blood, spleen and mesenteric lymph nodes cultures were positive in 33.8-58.8% in the second group and in 14.3-28.6% of the third group. This decrease was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Histological changes in the liver tissue including bile duct proliferation, hepatic degeneration, microabscess and capsular inflammation were assessed and the assessment parameters were statistically significantly higher in group 2 comparing to the third group, ( $p < 0.01$ ). Severe pathological changes in the ileal villous depth and ileal inflammation were found in group 2 comparing with group 3 and this was statistically significant ( $p < 0.05$ ). There was statistically significant improvement in the biochemical markers of liver injury, including the ALT, ALP and AST in the treatment group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The combined use of probiotics in bile duct obstruction, will reduced bacterial translocation, and improve the the histological changes in the liver tissue and terminal ileum.

**Key words:** bacterial translocation, probiotics, obstructive jaundice

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıkanma sarılığı, bağırsağa safra akımının engellenmesi sonucu karaciğer hücreleri ve safra yolları içinde safra birikimidir (1). Bu durum birçok sistemi etkileyen patolojik değişikliklere neden olur. Bunların başlıcaları; immun sistemin baskılanması, retiküloendotelyal sistem (RES) fonksiyonlarının bozulması, bağırsak duvarında oksidatif hasar ile intestinal mukozanın yapı ve fonksiyonlarında değişikliklerdir (2). Safranin enterohepatik dolaşımının bozulması neticesinde antibakteriyel ve deterjan etkinin engellenmesi sonucu, bağırsak mukozasındaki geçirgenlik artarak bakteriyemi ve endotoksemi gelişir (2,3). Endotoksemi; tıkanma sarılığında gelişen patolojik olayların meydana gelmesinde kilit nokta olup, monosit, endotel ve makrofajlar gibi immün yanıtta etkili hücreleri aktive ederek bazı sitokinlerin salınımını arttırır. Sonuç olarak kontrol altına alınamayan inflamatuvar sürecin başlaması ile vücutta çoklu organ yetmezliği, respiratuvar distres sendromu ve nihayetinde ölüme neden olan birtakım zincirleme reaksiyonlar gelişir (4,5).

Bakteriyel translokasyon; bağırsağın bariyer görevinin bozulması sonucu lümen içindeki canlı veya ölü bakteriler ve bunların zararlı ürünlerinin mezenterik lenf nodları (MLN), dalak, karaciğer ve sistemik dolaşıma ulaşması olarak tanımlanmaktadır (2, 6-8).

Probiyotikler intestinal sistem florasındaki dengeyi düzenleyen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin bakteriyel translokasyonu azalttığına dair deneysel çalışmalar vardır (9). Yapılan bu çalışmalarda probiyotiklerin intestinal immünitinin artması, bozulmuş bağırsak mukozal bariyerinin onarımı, mikroorganizmaların translokasyonunun engellenmesi, toksinlerin elimine edilmesi, mikrobiyal patojenlerin eradikasyonu ve intestinal fonksiyonların düzenlenmesi gibi olumlu etkileri gösterilmiştir (10).

Akut safra yolları tıkanıklıkları hem çocukluk hem de erişkin yaş grubunda karşılaşılabilen ölümcül bir durumdur. Ölümcül komplikasyonların bir ayağını bağırsak mukozası harabiyeti ve buna bağlı olarak gelişen bakteriyel translokasyon ve sepsis oluşturmaktadır.

Çalışmamızın amacı piyasada kolay ve ucuz olarak temin edilebilen probiyotik mikroorganizma kombinasyonlarının barsak hasarlanmasından doğan bakteriyel translokasyon üzerine azaltıcı etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Eğer olumlu sonuçlar elde edilirse probiyotik kullanımının akut veya kronik biliyer obstrüksiyonlu hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde morbitite ve mortalitenin azaltılmasında etkin bir tedavi yaklaşımı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada tıkanma sarılığı oluşturulmuş ratlarda, birçok çalışmadan farklı olarak tek suş kullanmak yerine kombine probiyotik (nbl probiyotik gold) kullanımıyla; tıkanma sarılığına bağlı meydana gelen bakteriyel translokasyon ve bununla birlikte gelişen patolojik olayların ne derece önlenebildiğini gözlemlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

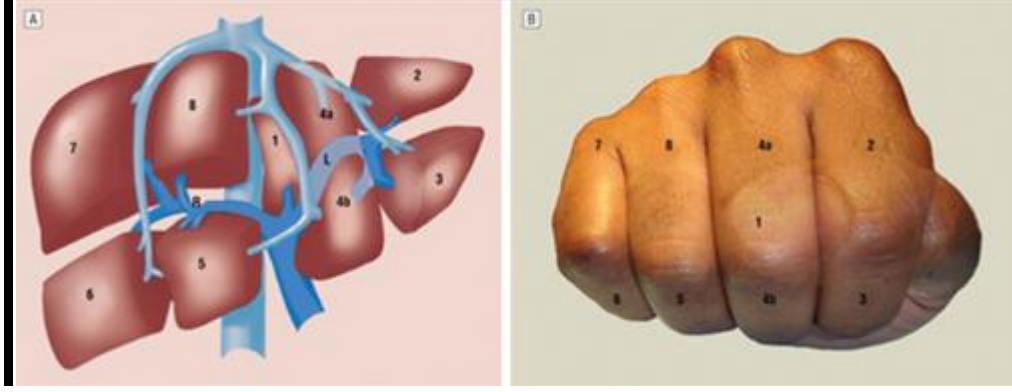
### 2.1. Karaciğer, Safra yolları ve Safra oluşumu

Karaciğerin intrauterin gelişimi, embriyolojik hayatın 4. haftasında ön bağırsakta bir divertikül olarak başlar. Bu divertikülün distalinden karaciğer ve intrahepatik safra yolları, proksimalinden ise safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları meydana gelir. Üçüncü ayda fetal karaciğer safra salgılamaya başlar (11).

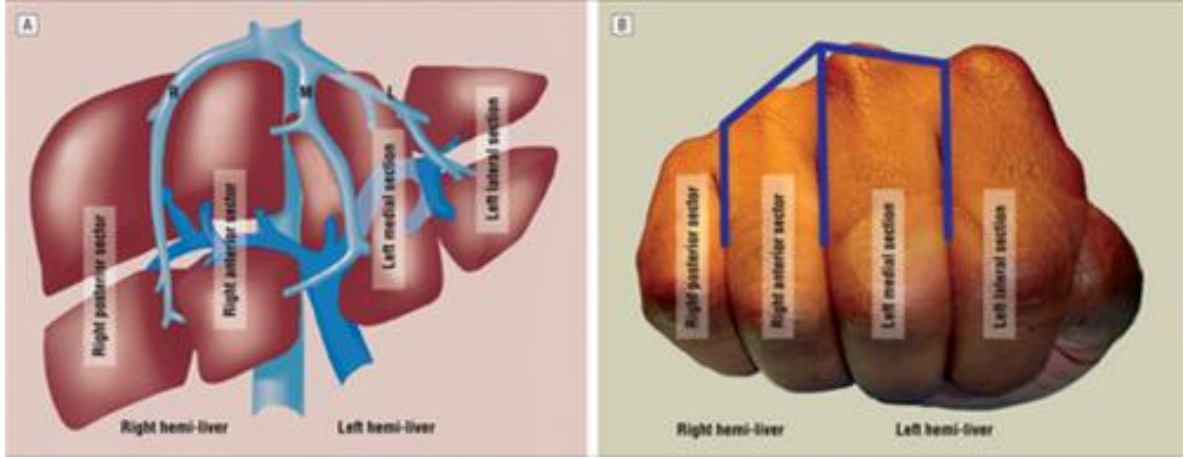
Karaciğer genellikle sağ hipokondriumdan başlayıp sol hipokondriuma doğru uzanan bir yerleşim gösterir. Yetişkinlerde erkek için ortalama 1500 gr ve kadın için 1300 gr ağırlığındadır. Toplam ağırlığın yaklaşık %2'sini oluşturan vücudun en büyük organıdır. Karaciğer üst tarafta diafragma ile alt tarafta ise sağda duodenum, kolon, sağ böbrek ve sürrenal ile solda mide ve özofagus ile komşudur. Arka tarafta vena kava inferiorla komşu olup area nuda haricinde tamamen periton ile sarılmıştır (12, 13).

Karaciğer 4 lobdan oluşur. Bunlar sağ, sol, kaudat ve quadrat loblardır. Bu tanımlama segmental anatomiye açıklayamadığı için Couinaud tarafından 1957 yılında yeni bir sınıflama getirilmiştir. Bu sınıflamaya göre üç segmentli sol lob; sol medial segmenti (segment IV) ve sol lateral segmentleri (segment II ve III) içerir. Sağ lob portal ven ve hepatik arterin dallarına göre dört segmente ayrılır. Bunlar; anterior-inferior (segment V), posterior-inferior (segment VI), posterior-superior (segment VII) ve anterior-superior (segment VIII) segmentlerdir. Kaudat lob (segment I) arkada sağ ve sol hepatik loblar arasında ayrı vasküler yapılar ile yerleşmiştir. Segmentler arasında üç ana hepatik ven karaciğerin üst kısmında vena kavaya açılır (14) (Şekil 1,2).





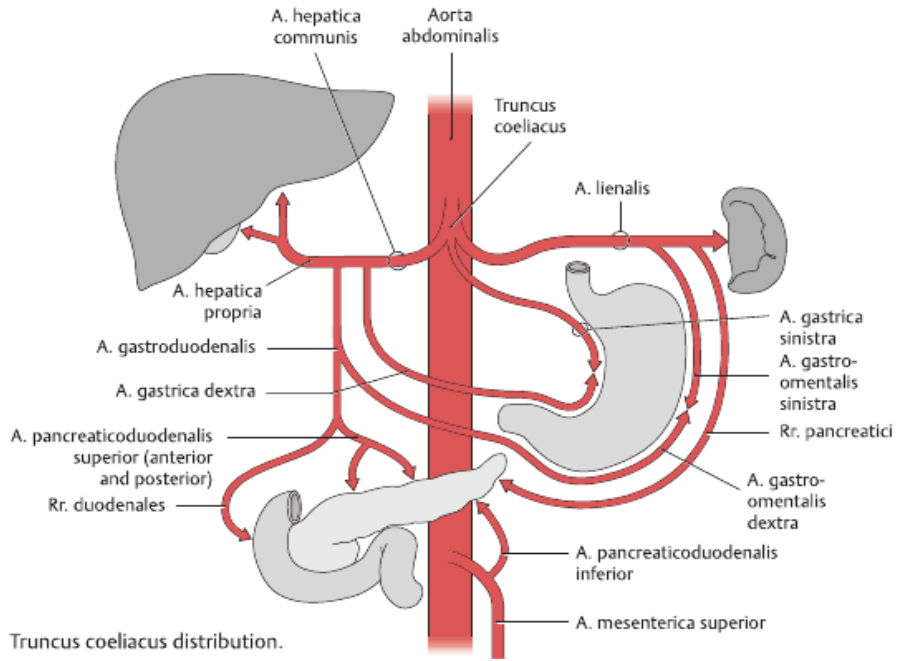
Şekil - 1. Karaciğer segmentleri



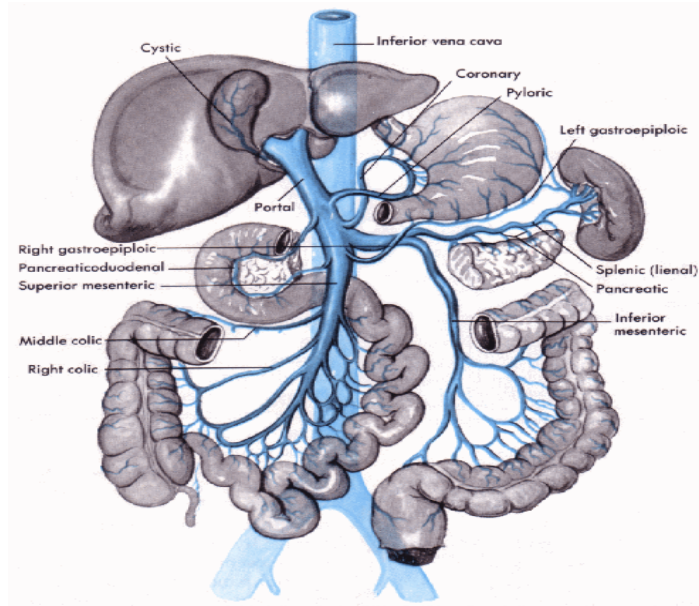
Şekil - 2. : Sol, orta ve sağ hepatik venlerin dağılımı

Trunkus çölyakusun dalı olan arteria hepatica communis, dallarına ayrılmadan önce a. gastrica dekstra ve a.gastroduodenalis'i verip sonrasında karaciğere girer. Birim zamanda karaciğere gelen toplam kanın % 25'i a.hepatika ile gelir. Kalan % 75 ise v. porta'dan gelir. V. porta; mide, ince ve kalın barsaklar, pankreas ve dalaktan gelen kanı karaciğere taşıyan aynı zamanda içinde kapak olmayan bir damardır. V. mezenterika superior ile v. lienalis'in birleşmesinden oluşur (Şekil 3,4).

Sol, sağ ve orta olmak üzere üç ana hepatik ven vardır. Orta hepatik ven, sol lobun medial segmenti ile sağ lobun anterior segmentinin alt kısımlarını drene eder. Sol hepatik ven, sol lobun lateral segmentini, sağ hepatik ven ise sağ lobun posterior segmentini ve anterior segmentinin büyük bir kısmını drene eder. Orta hepatik ven, sol ve sağ hepatik ven ile birleşerek v. kava inferior'a dökülür.



**Şekil - 3.** GİS'te arteryel dolaşım



**Şekil - 4.** GİS'te venöz dolaşım

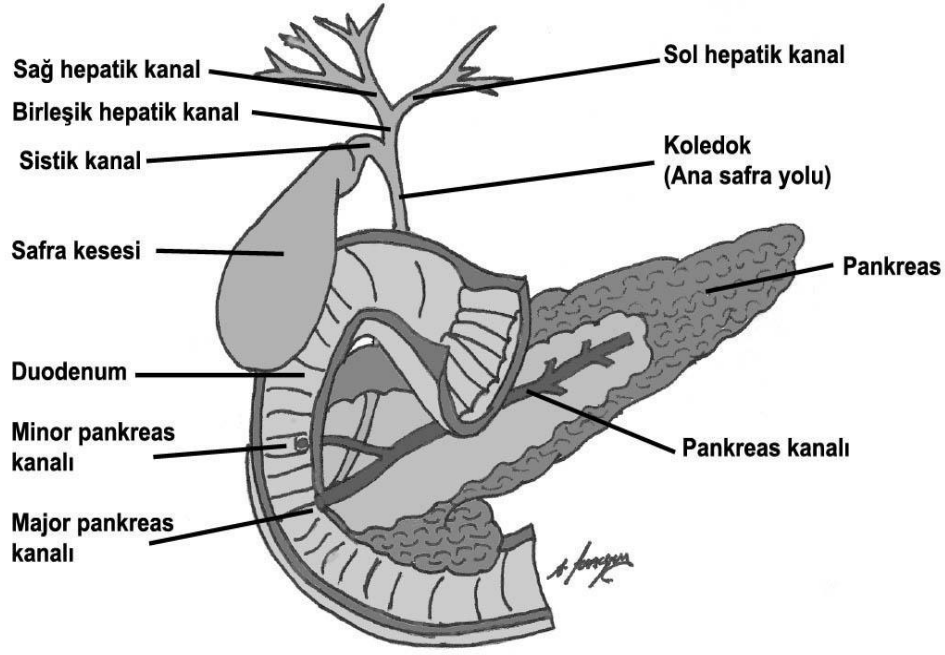
Lenfatikler sisterna siliye oradan da duktus torasikus'a drene olur. Karaciğer hem medulla spinalis'in T9-L1 segmentlerinden gelen sempatik; hem de sağ ve sol vagustan gelen parasempatik liflerle innerve olur (20, 22).

Karaciğer, glisson kapsülü denilen kollajen ve elastik dokulardan yapılmış bir kapsül ile örtülüdür. Bu kapsül, tabaka halinde sıralanan ve aralarında sinüzoid denilen kılcal ağ yapısının bulunduğu hücre yapılarını örter. Sinüzoidler, iç yüzündeki endotel tabakasının kupffer hücresi denilen özel fagositlerle döşenmesi sonucu makromoleküllere karşı daha geçirgen olması nedeniyle sistemik kılcal damarlardan farklıdır. Karaciğer hücreleri; besin maddeleri ve metabolizma ürünlerinin rahatça difüzyonunu sağlayacak şekilde sinüzoidlerle bağlantı halindedir (11).

Mikroskopik olarak bakıldığında karaciğer parankimi, lobüller halindedir. Her lobülün merkezinde santral ven yer alır. Santral venler infrahepatik venlere, onlar da v.kava inferior'a katılan v. hepatica'ya drene olurlar. Lobüller arasında bir bağ dokusu topluluğu vardır. Portal triad denilen bu bağ dokusu içinde safra kanalikülleri, v. porta ve a.hepatica yer alır. V. porta ve a. hepatica'nın dalları bir seri bölünmeden sonra daha küçük dallara ayrılarak doğrudan sinüzoidlere dökülür. Safra; hepatositler tarafından safra kanaliküllerine boşalır. Safra kanalikülleri intralobüler duktuslara ve onlar da portal traktustaki büyük safra kanallarına drene olur (15).

## **2.2. Safra yolları anatomisi ve fizyolojisi**

Ekstrahepatik safra yolları, sağ ve sol hepatik kanallar, ana hepatik kanal, safra kesesi, sistik kanal ve koledok tarafından oluşturulur (Şekil 5).



**Şekil - 5.** Safra yolları

Safra kesesi, karaciğer'in alt yüzünde yerleşmiştir. Karaciğerin sağ ve sol loblarının ayrımında belirleyicidir. Safra kesesi dört anatomik kısma ayrılmıştır.

Safra kesesinin en öndeki kısmı olan fundus, safranın depolandığı yer olan gövde yani korpus, hartman poşu olarak ta bilinen ve safra kesesinin en arkadaki, boyun ile gövde arasındaki kısmı olan infundibulum ve sistik kanal ile birleşen kısmı collum yani boyun diye adlandırılır. Safra kesesi taşları en sık infundibulumda görülür.

Safra kesesi insanlarda genellikle 7-10 cm uzunluğunda (ortalama 8,5 cm) ve 3 cm genişliğindedir. Ortalama kapasitesi 30-50 ml'dir. Safra kesesinin içindeki safrayı boşaltabilmesi için oddi sfinkterinin gevşemesi, safra kesesinin kasılması ve safranın koledok kanalına itilmesi gerekir. Safra kesesinin görevi safrayı depolamak ve yoğunlaştırmaktır. Dışarıdan görülebilen kısmı periton ile çevrelenmiş olan fundus ve corpusun 2/3'üdür. Safra kesesi boyun kısmının yapısına göre çeşitlilik gösterir. Boyun kısmı uzunsa, safra kesesi tübüler bir yapıda; kısa ve genişse, sakküler veya sferik şekildedir. Kесе duvarı düz kas ve fibröz dokudan oluşur (15).

Safra kesesi karaciğer yatağındaki yerleşimine göre üç sınıfa ayrılır; tamamen periton ile kaplı olan, sistik arter ve sistik kanalın torsiyon riskinin arttığı pendülöz safra kesesi, karaciğer yatağına derin yerleşmiş 1/3'ü periton ile kaplı safra kesesi ve karaciğer yatağına sığ yerleşmiş 3/4'ü periton ile kaplı safra kesesi (16, 17).

Safra kesesinin anatomik varyasyonları cerrahi komplikasyonlar açısından önem taşır. Bu varyasyonlar içinde en sık sayılabilecekler safra kesesi ve sistik kanalın konjenital yokluğu, safra kesesinin retroperitoneal, transvers veya suprahepatik yerleşimde olması, çift safra kesesi (vesica divisa), aksesuar safra kesesi, psödodivertikülüm (Rokitansky-Aschoff sinüsü) ve luscka kanalıdır (17).

Safra kesesinin iç yüzünde kollum mukozasında, valvula denem spiral pilikalar bulunur. Bu pilikalar kollum lümenini açık tutar. Böylece safranın duodenum ikinci kısmına akışı kolaylaşmış olur. Safra kesesini ve sistik kanalı besleyen a. sistika, a. hepatica propria'nın ramus deksterinden köken alır. Terminal bir arter olup iatrojenik kesilmesi safra kesesinin nekrozuna neden olur (17).

V. sistikalar direkt olarak portal vene açılır. Safra kesesinin lenfatik drenajı nodi limfatisi sistikus yoluyla nodi limfatisis hepaticalara drene olur. Kese ve sistik kanalın sinirleri plexus çöliakus aracılığıyla (sempatik), n. vagus (parasempatik) ve n. frenikus deksterden (duyusal) gelir. Koledok hepatopankreatik ampulladan geçip duodenumun 2. kısmındaki papiller ostiuma açılır (16, 17). İlk olarak 1891 yılında Calot tarafından tanımlanan calot üçgeni, karaciğerin alt yüzü, ana hepatic kanal ve sistik kanal tarafından oluşturulmuş bir anatomik üçgendir Bu üçgen içerisinde sağ hepatic kanal, sistik ve sağ hepatic arter, sistik lenf nodları, bağ dokusu ve lenfatikler bulunur. Cerrahi işlemler sırasında iatrojenik olarak yaralanma potansiyeli en yüksek olan anatomik yapılar calot üçgeni içinde bulunan yapılardır (18). N. vagusun uyarılması safra kesesinin kontraksiyonuna, sempatik uyarı ise gevşemesine neden olur. Sempatik sinirler içindeki afferent lifler, safra koliği olarak bilinen ağrının iletilmesini sağlar (16, 17). Safra kanalları tek katlı silindirik epitel ile döşeli olup boyun kısmında mukus glandları içerir (15-17).

Koledok, ortalama uzunluğu 5-9 cm ve çapı 6-8 mm genişliğindedir. Koledok kanalı komşuluk bakımından 4 bölüme ayrılır; ligamentum hepatoduodenale içindeki supraduodenal segment (2-5cm), duodenum arkasında ilerleyen retroduodenal segment (1-3,5cm), pankreas baş kısmının arkasında bulunan retropankreatik

segment (1-2,5cm) ve duodenum duvarı içinde bulunan intramural veya intraduodenal segmenttir (6-22mm) (17). Ana safra kanalının anatomik seyri sırasında çapında ani daralma sonucu koledok sfinkteri oluşur. Duodenuma ağızlaşan bu dar lümenli kısım isthmus (Pars preampullaris) olarak bilinir.

### 2.3. Safranın işlevleri

Karaciğer tarafından sürekli olarak günde 600-1200 ml kadar üretilen safra; safra tuzları, bilirubin, kolesterol, lesitin ve plazma elektrolitlerinden oluşur. Safra kesesinin en önemli görevi; safrayı; yoğunlaştırarak, etkili bir şekilde ve iyi zamanlanmış olarak belirli bir miktarda barsağa iletmektir. Safra hacmini ayarlayan esas etken safra kanalcıkları içine salgılanan aktif safra tuzlarıdır. Safradaki en bol madde olan safra tuzları, hepatositler tarafından kolesterol ön maddesinden üretilen steroid yapılı maddelerdir. Ön madde olan kolesterol ya vücutta sentez edilir veya yiyecekler ile dışarıdan alınır (19, 20).

Safra tuzlarının bağırsak kanalında iki önemli görevi mevcuttur. Birincisi besinlerdeki yağ partikülleri üzerine deterjan etkileridir. Bu sayede partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak, küçük yağ damlacıklarına parçalanmalarını sağlarlar (19).

İkinci olarak safra tuzları; yağ asitleri, monogliserol, kolesterol ve diğer lipidlerin intestinal kanaldan emilimine yardım ederler. Safra tuzları bu işlevini lipidler ile miçel adı verilen kompleksler oluşturarak sağlarlar. Safra tuzları bulunmadığı takdirde besinler içindeki lipidlerin %40'ı emilemez ve dışkıyla kaybedilir. Buna bağlı olarak yağda eriyen A,D,E,K vitaminlerinin emilimi de olumsuz yönde etkilenir. K vitamini vücutta depolanmadığı ve karaciğerde bazı koagülasyon faktörlerinin sentezinde rol aldığı için, eksikliğine bağlı olarak pıhtılaşma bozuklukları ortaya çıkabilir (19).

Bağırsak lümenine geçen ve görevini tamamlayan safra tuzlarının %94'ü distal ileumdan geri emilir ve tekrar karaciğere gelir. Bu olay entero-hepatik dolaşım olarak adlandırılır (19). Geri emilemeyen safra tuzları kolonda bakteriler tarafından dekonjuge edilerek sekonder safra asitleri denilen deoksikolik ve litokolik asit olarak dışkıyla atılır (19).

Safraya günde 250-300 mg bilirubin verilir. Eritrositlerin yıkımından kaynaklanan dekonjuge bilirubin, hepatositler tarafından konjuge bilirubine çevrilerek safraya atılır. Konjuge bilirubin barsakta ürobilinojene döner. Ürobilinojenin çok az bir kısmı enterohepatik dolaşıma girer.

Özellikle yağlı besinlerin alımından sonra safra kesesinin kasılması ve sfinkterin gevşemesi için en önemli fizyolojik uyaran pankreastan salgılanan kolesistokinindir. Kolesistokinin kesede spesifik kontraksiyonları uyarır. Bu kasılmaların yarattığı basınç yükselmesi safraın fişkirir tarzda duodenuma dökülmesini sağlar. Safra kesesinin tümüyle boşalması yaklaşık 15 dakika içinde gerçekleşir ve bu esnasında Oddi sfinkteri de gevşemiştir. Bunun yanında vagal stimülasyon ve bazı intestinal refleksler de kesede zayıf kasılmalar oluşturarak safra akışına yardımcı olmaktadır (21).

#### **2.4. Bilirubin Oluşumu**

Safraya rengini veren madde bilirubin pigmentidir. Bilirubin; hemoglobin yıkımındaki son ürünlerden biridir. Hücre membranlarında çözünürlük gösterir ve aynı zamanda toksik bir maddedir.

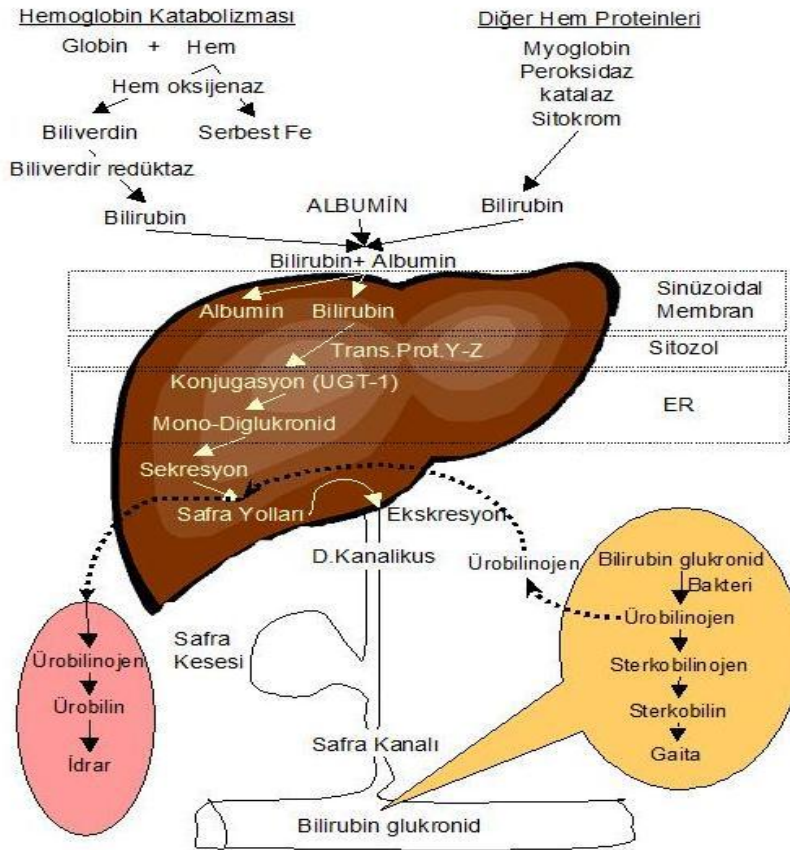
Kan dolaşımında yaklaşık olarak 120 gün kalan ömrünü tamamlayan eritrositler özellikle karaciğer ve dalak başta olmak üzere tüm RES hücreleri tarafından yıkılırlar. Hemoglobin önce globin ve heme parçalanır. Heme halkası açılarak; serbest demir ve dört pirol çekirdeği (safra pigmentlerini oluşturur) açığa çıkar. 1 gr hemoglobinin yıkılması ile 34 mg bilirubin açığa çıkar.

Oluşan ilk safra pigmenti yeşil renkli biliverdindir. Biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi ile indirgenerek sarı-kırmızı renkteki bilirubine dönüşür. Bilirubin hemen albumine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğer hücre membranına absorbe edilen bilirubinin hücre içine girişi ve transportu Y ve Z adlı proteinler tarafından sağlanır. Y proteini(ligandin) bilirubini bağlayan esas proteindir. Z proteini ise bilirubin seviyesi kritik safhaya gelince devreye girer. Bilirubinin safraya geçebilmesi için konjuge edilmesi şarttır. Bu konjugasyon glukronil transferaz enzimi ile olur. Konjuge bilirubinin suda çözünürlüğü yüksektir, toksik özellikte

değildir ve sadece gevşek olarak albumine bağlanarak taşınır. Plazmada yüksek konsantrasyona ulaştığında (örneğin tıkanma sarılıkları) idrar yoluyla vücut dışına atılabilir (1).

Bağırsaklara geçen bilirubinin bağırsaklardan bu haliyle emilmesi mümkün değildir. Bu yüzden konjuge bilirubinin yarısı bakteriler tarafından sudaki çözünürlüğü yüksek olan ürobilinojene çevrilir. Ürobilinojenin bir kısmı ince barsaktan absorbe edilerek enterohepatik dolaşıma geçer, geri kalan kısmı ise böbreğe gelerek burada sarı renkli ürobiline çevrilir. İdrara rengini veren bu maddedir (Şekil 6).

Dışkıdaki ürobilinojenin büyük bir kısmı intestinal flora tarafından okside edilerek dışkıının tipik rengini veren sterkobiline dönüştürülür (22).



Şekil - 6. Bilirubinin akıbeti



## 2.5. Hiperbilirubinemi Nedenleri

Non-konjuge (İndirekt) hiperbilirubinemi nedenleri;

A-Bilirubin üretiminin artması

- Hemolitik anemiler
- Büyük internal hemorajiler sonrasında kanın resorpsiyonu
- İnektif eritropoez

B- Bilirubinün karaciğere geçindeki bozukluklar

- İlaçlar (trimetoprim sulfometoksazol, rifampin, kontrast maddeler)

C-Bilirubinün konjugasyonunda bozukluklar

- Gilbert sendromu
- Crigler-Najjar Sendromu I ve II
- Yenidoğanın fizyolojik sarılığı
- Diffuz hepatosellüler hastalık ( hepatit, siroz)

Konjuge (Direkt) Hiperbilirubinemi nedenleri;

A-Bilirubinün intrahepatik atılımında azalma

- Dubin-Johnson sendromu
- Rotor sendromu
- İlaçlar (oral kontraseptifler)
- Hepatosellüler hastalık (viral hepatitler)
- Primer biliyer siroz
- Sklerozan kolanjit
- Sepsis

B-Ekstrahepatik biliyer tıkanma

- Safra taşları
- Pankreas başı, ekstrahepatik safra kanalları ve ampulla vateri tümörleri.
- Safra yolu darlıkları (safra yolu operasyonları, sklerozan kolanjit)
- Ekstrahepatik biliyer atrezi (23)

## 2.6. Tıkanma Sarılığı:

Dokularda ve dolaşımdaki bilirubin miktarının fazlalığına sekonder deri ve skleralardaki renk değişimine sarılık denir. Tıkanma sarılığı ise safra yollarının safra kanalikülünden, oddi sfinkterine kadar olan herhangi bir seviyesinde patolojik olarak gelişen tıkanıklığa bağlı gelişen sarılıktır (24, 25).

Patoloji intrahepatik bölgedeysen intrahepatik kolestaz, ekstrahepatikse ekstrahepatik kolestaz olarak tanımlanır (24, 25).

Tıkanma sarılığında iki ana sorun vardır; hem safra barsağa aktarılamaz ve bunun sonucunda enterohepatik dolaşım bozulur hem de safra kanallarında basınç artışı sonucu safra reflüsü gelişir (25).

Sarılığı olan hastalarda, deri ve skleralardaki sararmanın görülür hale gelmesi için bilirubin değerlerinin 2-3 mg/dl'nin üzerine çıkması gerekir (25). Tıkanma sarılığı olanlarda, ALP seviyeleri bilirubine oranla daha çok yükselir. Burada bilirubin 10 mg/dl'yi geçmez. Safra taşına sekonder ana safra kanalını tıkayan tabloda bilirubin nadiren 15 mg/dl'yi geçer. Bunun üzerindeki değerler malign sebepleri düşündürür (26). Tıkanma sarılığında total bilirubin düzeyi ancak 2,5-3 mg/dl üzerine çıktığı zaman klinik olarak ikter belirir. Total bilirubinin %60'dan fazlasının konjuge bilirubinden oluştuğu ağır tıkanıklıklarda değerler daha dramatik olarak yükselir. AST ve ALT 2-3 kat artarken, ALP 10 kat artar. Uzamış tıkanma sarılığı olanlarda ALP'nin normal değerlerde olması nadirdir. GGT'de genelde 2-4 kat artış görülür (26).

Tıkanma sarılığı konjenital ve çeşitli akkiz patolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Konjenital nedenler olarak safra kanalı anomalileri (agenezisi, hipoplazisi veya stenozu), koledok ve pankreas duktusları-duodenum birleşim anomalileri, koledok kanal kisti, koledokosel; akkiz nedenler olarak safra taşları (mirizzi sendromu), neoplaziler (safra kanalları, pankreas, duodenum, ampulla, safra kesesi veya karaciğerin primer tümörleri, safra kanallarını komprese eden veya direkt olarak invaze eden sekonder tümörler), striktürler (postoperatif, iatrojenik, kronik pankreatit ile ilişkili, posttravmatik ampuller stenoz ile ilişkili, sklerozan kolanjite bağlı (primer veya sekonder), biliyoenterik anastomoz disfonksiyonu) ve parazitler, arteriyel anevrizmalar, duodenum divertikülleridir (26, 27).

Tıkanma sarılığının en sık nedeni koledok taşlarıdır. Genelde koledok kanalı taşları önce kesede şekillenip sonra koledok kanalına düşer. Sonuçta ekstrahepatik ve intrahepatik safra yolları dilate olur. Uzun süreli biliyer obstrüksiyon safra stazına neden olurken, sonrasında safra duktuslarında proliferasyon ve portal sistem fibrozisi gelişir, nihai olarak ta sekonder biliyer siroz meydana gelebilir (27). Genellikle primer taşlar sarımsak kahverengi ve kırılmandır (27). Tıkanma sarılığı kolanjit, kolanjiyohepatit, karaciğer apseleri ve pankreatit gibi komplikasyonlara da yol açabilir (27). Safra yolları basıncı, safra stazı ile yükselir ve bakteri kolonizasyonuna zemin hazırlar. Bu bakteriler karaciğer sinüzoidleri yardımı ile sistemik dolaşıma geçerler ve kolanjit tablosu gelişmiş olur. Kolanjitin klinik belirtileri Charcot tarafından 1877 yılında tariflenen triadla ifade edilir: Safra koliği, sarılık ve titreme ile yükselen ateş (27).

## **2.7. Tıkanma Sarılığında Görülen Patolojik Olaylar**

Yapılan bir deneysel çalışmada tıkanma sarılığı oluşturulan deneklerde yüksek oranda bakteriyel translokasyon tespit edilmiş, tıkanma süresi uzadığında ise çekumdaki bakteri popülasyonunda artış, ileumda histopatolojik olarak ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu ve epitel dökülmesi tespit edilmiştir (28). Tıkanma sarılığında, portal ve sistemik endotoksinlerin arttığı gözlenmiş olup endotokseminin patolojideki rolü dikkat çekicidir (25,29). Endotoksemi, biliyer tıkanmada portal endotoksinin azalan klirensine veya GİS'ten endotoksin absorpsiyon artışına bağlı olabilir. Portal venöz kandaki endotoksinin gastrointestinal sistemin lümeninden translokasyon yolu ile geldiği düşünülmektedir. Gastrik asidite, motilite, mikroflora, mukozal bariyer ve immünolojik defans gibi konağın savunma mekanizmalarının bozulması da bakteriyel translokasyona yol açabilir. Ayrıca tıkanma sarılığında, barsakta endotoksini inaktive eden safra tuzlarının yokluğu, portal dolaşımdaki endotoksinin aktif olmasına dolayısıyla da bakteriyel translokasyonun ortaya çıkmasına zemin hazırladığına inanılmaktadır (30).

Tıkanma sarılığında gastrointestinal sistemde görülen patolojik etkiler; hepatosellüler dejenerasyona bağlı kupffer hücre fonksiyonlarında azalma, atılamayan safra tuzlarının toksitesisi (safra tuzlarının in vitro olarak sitotoksik ve

deterjan etkisi vardır), yağların ve yağda eriyen A, D, K, E vitaminlerin emiliminde bozulma olur (31,32). Ayrıca intestinal safra asitlerinin yokluğuna bağlı miçel kompleksinin yapılamaması sonucu yağ emiliminde azalma, gastrik kan akımının azalması, terminal ileumda ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu ve epitel dökülmesi, mikrobiyal flora değişiklikleri, bakteriyel translokasyonda artış, portal kanda bakteri ve endotoksin artışı görülür (33).

Tıkanma sarılığının kardiyovasküler sistem üzerine etkisi belirgin değildir ancak bazı yayınlarda santral venöz basınç ve pulmoner kapiller “wedge” basıncında artış olduğu bildirilmiştir (34).

Yapılan bazı çalışmalara göre oluşturulan tıkanma sarılığında iştahsızlık, kilo kaybı, nitrojen balansında azalma, metiyonin, fenilalanin, aspartat ve glutamin aminoasitlerinde azalma gözlenmiştir (35,36).

Yine bazı çalışmalarda tıkanma sarılığında yara enfeksiyonlarında artış ve insizyonel herni artışı gözlenmiş (35,37), ayrıca kolesterol sentezinde artma ve hiperkolesterolemi (38) ile deprese olmuş osteoblast proliferasyonu (39) bildirilen yan etkiler arasındadır.

## **2.8. Bakteriyel Translokasyon**

Mikroorganizmaların mukozal bariyeri aşarak gastrointestinal sistemden karaciğer, dalak ve mezenterik lenf nodlarına ulaşmasıdır (40,41).

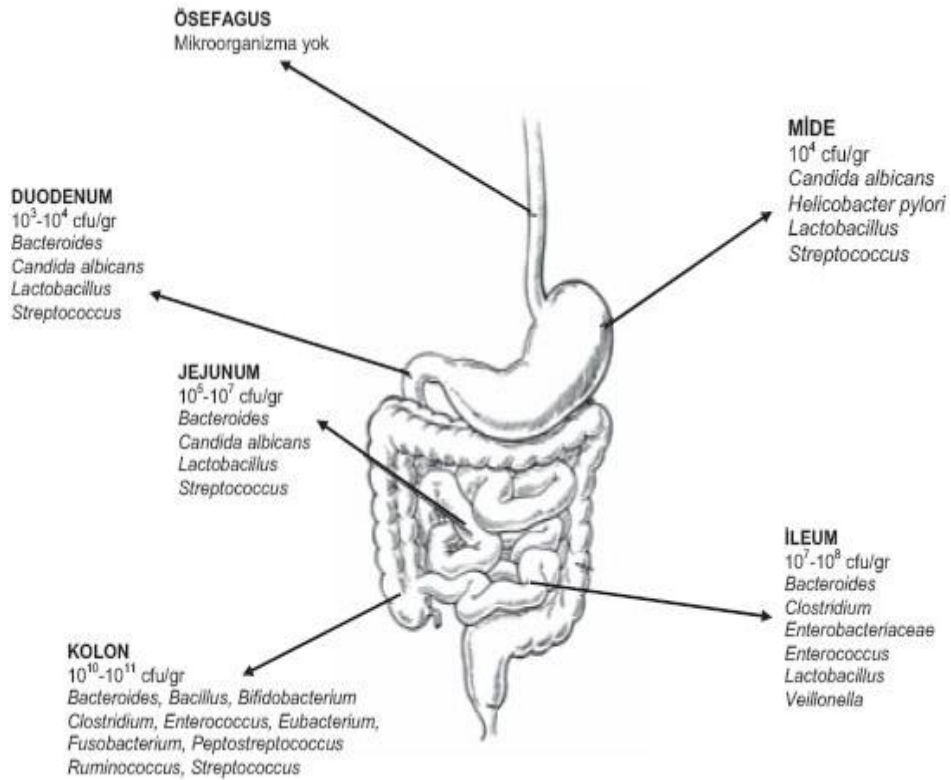
Normal şartlarda böyle bir geçiş olmaz, ancak safra yolu tıkanıklığı, yanık, mekanik intestinal obstrüksiyon, cerrahi travma, şok gibi durumlarda bağırsak mukozal bütünlüğünün ve bariyer fonksiyonunun bozulması, bakterilerin barsak dışına çıkmasına, başka organlara translokasyonuna neden olmaktadır (42,43).

Duffy ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada bakteri translokasyonunun ince bağırsak yolu ile olduğu gösterilmiştir (44).

## 2.9. Barsak Florası

Normal bağırsak florası patojen mikroorganizmaların yerleşimini ve yayılımını önleyici rol oynar. Normalde bu florada sayıları 100-400 arasında değişen sayıda anaerop bakteri türü bulunduğu bildirilmiştir. Barsak florasında yer alan aerop mikroorganizmaların anaeroplara oran 1/1000'dir (45).

Duodenumda anaerop bakteri sayısı azdır. Jejunumda florayı, alfa-hemolitik streptokok ve laktobasil gibi fakültatif anaerop gram (+) mikroorganizmalar oluşturur. İntestinal kanalın distaline ilerledikçe mikroorganizmaların tür ve sayılarında artış görülür. İleumun proksimal kısımlarında anaerop ve aerop organizmalar eşit sayıdayken daha distalde anaerop bakteri üstünlüğü belirginleşir. Normal barsak florasının % 99'undan fazlasını anaerop bakteriler oluşturmaktadır (45). Bağırsak mikroflorası. Gastrointestinal sistemde  $10^{14}$  'den fazla sayıda ve 500'den fazla çeşit mikroorganizma mevcuttur (49) (Şekil 7).



Şekil - 7. GİS'te flora

## 2.10. Bakteriyel Translokasyon Mekanizması

Bağırsak mikroflorasının aşırı çoğalması, mukozal bariyerin zarar görmesi ve konağın bağışıklık sisteminin etkinliği, bakteri translokasyonu mekanizmasındaki en önemli faktörlerdir. Normal bağırsak florası patojen mikroorganizmaların bağırsakta aşırı çoğalmasını engelleyerek translokasyonunu önler. Bu olaya kolonizasyon direnci denilmektedir (45).

İntestinal epitelin apikal yüzündeki villuslar anaerobik bakterilerden oluşan bir mukus tabakası ile kaplanmışır. Bu tabaka tüm aerobik gram (-) enterik basillerin enterositlere yapışmasını engelleyerek aşırı çoğalmasını sınırlar. Enterik aerobik gram (-) bakterilerin artışı veya anaerobik mikrofloranın azalması bakteriyel translokasyona eğilimi artırır (46).

Mide asiditesi, pankreatobiliyer sekresyonlar, intestinal immünolojik faktörler ve bağırsak peristaltizmi intestinal mikrobiyolojik dengeyi koruyan etkenlerdir (47).

E.coli, klebsiella pneumonia, enterobakterler, enterokok, laktobasiller, psodömonas aeroginoza, stafilokoklar en sık translokasyona uğrayan mikroorganizmalardır. Translokasyona uğrayan bakteriler hücre içi (intraselüler) patojenler olduğu için fagositoza karşı direnç gösterirler. Lökositlerin içinde çoğalabilirler aynı zamanda lökositlerin dışında da canlı kalabilirler. Anerop bakteriler ise intestinal floranın büyük kısmını oluşturmalarına rağmen nadiren translokasyona uğrarlar. Bu durum anaeroplarn mukozada kolonize olarak epitele bağlanamaması ya da epitele bağlansalar bile fagositoza daha duyarlı olmaları ile açıklanmaktadır (44).

Bakteriyel translokasyonun gerçekleşebilmesi için bazı fizyolojik mekanizmaların bozulmuş olması gerekmektedir;

- Bağırsağın nonpatojen anaerobik mikroflorası, patojen bakterilerin mukozaya yapışmasını önler ve bakteriyel translokasyonu azaltır. Ancak antibiyotik kullanımı, intestinal obstrüksiyon ve beslenme değişikliği sonucu bağırsak florasının farklılaşması bakteriyel translokasyon ile sonuçlanır (48).

- Mezenterik kan akımının azalması, hipovolemik şok, yanıklar ya da total parenteral beslenme sebebiyle bağırsak mukozasında atrofi oluşması gibi durumlarda bağırsağın mukoza ve mukus tabakası bariyer görevini yerine getiremez (48).
- İmmun sistem yetmezliği durumunda mikroorganizmalar fagositozdan kurtularak transloke olabilirler (48).
- Bazı kemoterapötik ilaçlar ve kortikosteroidler tranlokasyon ihtimalini artırır. Yapılan çalışmalarda atimik farelerin mezenter lenf düğümüne %50 oranında bakteri translokasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu da translokasyonun önlenmesinde T lenfositlerin önemli bir rol aldığını göstermektedir (48, 49).

Bağırsak lümeninde patojen bakterilere ilk direnci IgA sekresyonu sağlar. IgA, bakterilerin bağırsak duvarına yapışmasını önler (48, 50). İkinci direnç sağlayan yapı bağırsak duvarındaki epitel hücrelerinin birbirleriyle sıkı irtibat kurarak mekanik bariyer fonksiyonu göstermesidir. Kolumnar epitel hücrelerinden oluşan bu tabaka ve bunların arasında yer alan goblet hücreleri, lenfositler ve M hücreleri gibi özel hücreler, bakterilerin transepitelyal ve transsellüler transferini engeller. Bağırsaklarda ayrıca antijenik uyarı ile oluşan T ve B lenfositler, peyer plaklarından ayrılarak mezenter lenf bezlerine oradan da lenfatik kanal yoluyla vücudun farklı bölgelerine göçederler (50).

## **2.11. Tıkanma Sarılığında Bakteriyel Translokasyon ve Endotoksemi**

Yapılan birçok çalışmaya göre, bir haftayı aşan tıkanma sarılığında, GİS flora mikroorganizmalarının barsak duvarını aşip mezenter lenf nodu, karaciğer ve dalağa ulaşarak oralarda kolonize olduğu görülmüştür. Kolonizasyonun ardından ise bakteriyel translokasyonun geliştiği tesbit edilmiştir (51,52).

Ding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre tıkanma sarılığının ardından retikuloendotelial sistem (RES) fonksiyonu bozulur (53). RES, doku makrofajlarından oluşan bir immün hücre topluluğudur. Bakteri, endotoksin, immün

kompleks ve hücre debrisleri gibi patojen partiküllerin temizlenmesini sağlar. Bu hücreler özellikle karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliğinde bulunurlar (53). RES aktivitesinin %80-90'undan karaciğerdeki Kupffer hücreleri sorumludur. RES fonksiyonu tıkanma sarılığı, travma, cerrahi ve sepsis gibi durumlarda deprese olur. RES işlemezse GİS kaynaklı endotoksin absorpsiyonu kaçınılmaz olur (53).

Tıkanma sarılığında morbidite ve mortalitenin asıl sorumlusu endotoksemidir. Endotokseminin oluşmasının asıl sebebi; bakteri ve toksinlerinin portal dolaşıma geçişine neden olan GİS bariyer işlevinin yürütülememesi ve mononükleer hücrelerin fagositoz görevinde aksaklıklardır (54).

Tıkanma sarılığında immün reaksiyonu hızlandıran ince bağırsaklardaki enterosit ve mukozal immün hücreleri aktive eden MHC sınıf II HLA-DR'dir. Aktivasyonun başlangıcı net olmamakla birlikte bakteri, antijen ve endotoksinlerin mukozal immün hücreler ve enterositler ile direkt temasının etkili olduğu düşünülmektedir. Bu noktadan sonra T helper hücrelerinden TNF-a ve interferon gamma (IFN-y) salgınır. TNF-a ve IFN-y, intestinal villuslardaki geçiş noktalarında permeabiliteyi artırır. Sonuçta ince bağırsak epitel dizisindeki devamlılık bozulur. Böylelikle bu hücreler, lamina propriadaki lenfositler tarafından, antijenik yapılar olarak yorumlanır. İmmün yanıt buraya odaklanır ve ince bağırsak mukozasında immüno-inflamatuvar olay doku hasarına yol açar. Nihayetinde bağırsak bariyer fonksiyonu bozulur (55).

Safra tuzlarının azlığı veya yokluğunun endotoksemiye neden olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (54). Safra tuzları antibakteriyel özellikleri yanında endotoksinler üzerine deterjan etkisine sahiptirler (56). Yapılan araştırmalara göre oral safra tuzu verilmesiyle endotoksemi azaltılabilir (2).

Safra akımının stazı, GİS'de değişikliklere özellikle de mukozal hasara neden olur. Safrayı oluşturan safra asitleri, IgA, fosfolipidler ve bilirubin bileşenlerinin ayrı ayrı rolleri vardır. Yapılan değişik bilimsel çalışmalarda safra, içindeki IgA ile enterositlerdeki bakteriyel invazyonu durdurduğu gösterilmiştir. IgA, safra içine verilen ve eksojen vücut sıvılarındaki predominant Ig'dir (24, 25).

Tıkanma sarılığında; safra tuzlarının safra yollarındaki akışı kesintiye uğrar. Bağırsak duvarında geçirgenlik artar. Anormal çalışan immün sistem ile aynı zamanda RES fonksiyonlarında aksamalar meydana gelir. Hümmoral immünitinin



opsonizasyon aktivitesinde ve bakteriyostatik kapasitesinde azalma görülmesi ile lenfojen veya hematojen yolla bakteriyemi ve endotoksemi gelişir (57).

Tıkanma sarılığında zamanında ve yerinde müdahale yapılamadığında, bakteriyel translokasyon nedeni ile hastaları ve klinisyenleri oldukça zorlayan klinik tablolar oluşur (58).

## 2.12. Probiyotikler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) probiyotik tanımını "yeterli miktarda alındığında konağın sağlığına katkıda bulunan canlı mikroorganizmalar" şeklinde yapmıştır (59).

“Pro”, latince “için”, “biotic” de “yaşam” anlamındadır. Probiyotik yaşamı kolaylaştıran anlamında kullanılmaktadır (60). Probiyotiklerin tarihi, insanlık tarihi kadar eskidir. Yunan ve Romalılar, peynir ve süt tüketimini özellikle çocuklara ve iyileşme dönemindeki hastalara önermişlerdir (60). MÖ.76 yılında Roma tarihçisi Plinius ishal tedavisinde fermente süt ürünlerinin kullanılmasını önermiştir.

1995 yılında Brüksel’de probiyotik konulu bir uzmanlar toplantısı gerçekleştirilmiş ve probiyotikler; “sağlığı artırıcı etki gösteren, beslenme fizyolojisinin ana sistemleri üzerinde etkili olan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmıştır (61).

20. yy başında *Bifidobacteri* “Henry Tissier” tarafından ilk kez anne sütünde tesbit edilmiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsak florasında bu bakteriye bolca rastlanmıştır, yenidoğanları ishalden korudugunu tesbit etmiştir.

Probiyotiklerin, bakteriyel translokasyonu azalttığı ya da engellediği gösterilmiştir (62).

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak isimlendirilebilmesi için; alındığı anda yeterli sayıda canlı mikroorganizma içermeli, gastrointestinal sistemde geçici olarak kolonize olabilmeli, normal florayı bozmadan patojen bakterileri etkilemeli, patojenlerin çoğalmasına karşı antagonist olarak asit, hidrojen peroksit ve bakteriosin üretmeli, güvenli olmalı, invazif olmamalı, karsinojenik ve patojenik özellik taşımamalı, sağlığı olumlu etkileyecek şekilde mukozal immun sistemi ve mümkünse sistemik immun sistemi uyaramalıdır (63, 64).

### **2.13. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar**

Probiyotik üretiminde yaygın olarak kullanılan laktik asit bakterileri; Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus, Leuconostoc, Pediococcus ve Enterococcus cinsine ait türlerdir. Bu mikroorganizmaların ortak özelliği karbonhidratları fermente ederek laktik asit oluşturmalarıdır. Laktik asit bakterileri dışında probiyotik olarak kullanılan diğer mikroorganizmalar ise Bacillus, Saccharomyces ve Aspergillus'tur. Her iki grubun etki mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılıkları birbirinden farklıdır (65).

### **2.14. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları**

Probiyotikler gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalar üzerine organik asitler, hidrojen peroksit ve bakteriosin gibi etkili inhibe edici maddeler üretirler. Tutunma bölgeleri için bakterilerle yarışa girerler ve intestinal sisteme yerleşmelerine engel olurlar. Vücutta bağışıklık sistemini güçlendirirler (52). Son yıllarda yapılan çalışmalar probiyotiklerin spesifik ve nonspesifik bağışıklık sistemini güçlendirerek intestinal hastalıklara karşı konakçıyı koruduğunu ortaya koymuştur (53).

Probiyotikler:

- Mukoza ilişkili lenfoid dokuyu aktive ederler,
- Tip 1 T Helper hücrelerini stimüle ederler,
- Fagositlerin ve Natural Killer hücrelerinin aktivitesini arttırlar,
- NO yapımını stimüle ederler,
- Sitokin yanıtını düzenlerler,
- Büyüme ve regenerasyonu stimüle ederler,
- Apoptozisi stimüle ederler,
- Antioksidan etkileri stimüle ederler,
- Endotoksin oluşumunu azaltırlar,

- IgA yapımını stimüle ederler, IgE yapımını baskırlar (66-68)

## 2.15. Probiyotiklerin Uygulama Alanları

- İshal (69)
- Nekrotizan Enterokolit (70)
- Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (69)
- İritabl Bağırsak Sendromu (71)
- Gastrointestinal Cerrahi Girişim (72)
- Kabızlık (73)
- Helicobacter Pylori Enfeksiyonu (74)
- Akut Pankreatit (69)
- İmmünite (73)
- Allerji (75)
- Kolorektal Kanser (73)
- Yüzeyel mesane kanseri (76)
- Kan basıncını düşürme (75)
- Hdl/ldl oranını arttırma (77)
- Juvenil romatoid artrit (78)
- hepatik ensefalopati (79, 80)
- graft-versushost hastalığı (81)
- diş çürüklerinin önlenmesi (82, 83)
- çölyak hastalığında (84)
- major depresyon tedavisinde (85) probiyotik kullanımı ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu deneysel çalışma Mart-Nisan 2014 tarihleri arasında 02.08.2013 tarih ve 40595970/168 sayılı karar ile etik kurul izni alınarak MKÜ deneysel araştırma merkezinden sağlanan ratlar ile yine bu merkezde gerekli bakımlar yapılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada deney hayvanı olarak ağırlıkları 170-230 gr arasında değişen, Wistar Albino türü 30 adet erkek rat kullanıldı. Her biri 10' ar rattan oluşan 3 grup oluşturuldu.

Grup 1 (Sham grubu): Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup batın kapatıldı ve takiben hayvanlara 7 gün süre ile standart yem ve su verildi. İşlem öncesi ve esnasında 4 rat ex olduğundan çalışmaya dahil edilmedi.

Grup 2 (Tıkanma sarılığı grubu): Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup proksimali ve distalinden 5/0 vicryl ile bağlanan hayvanlara 7 gün süre ile standart yem ve su verildi. İşlem öncesi ve esnasında 4 rat ex olduğundan çalışmaya dahil edilmedi.

Grup 3 (Tıkanma sarılığı + Probiyotik grubu): Laparotomi sonrasında ana safra kanalı ortaya konup proksimali ve distalinden 5/0 vicryl ile bağlanan hayvanlara hazırlanan probiyotik solüsyonu gavaj kullanılarak günde 2 kez verildi. İşlem öncesi ve esnasında 3 rat ex olduğundan çalışmaya dahil edilmedi.

Cerrahi prosedür intramüsküler 50 mg/kg Ketalar (Ketamin) ve 8 mg/kg Rompun (Xylazin HCl) anestezisi altında, supine pozisyonunda, steril şartlarda batın median insizyon ile yapıldı (Resim 1- 3). Grup 1'deki ratlara laparotomi ile koledok diseksiyonu yapılarak işlem sonlandırıldı (Resim 4). Grup 2 ve Grup 3 te ise koledok bulunup diseke edildikten sonra 5/0 Vicryl ile iki kez bağlanarak kesildi (Resim 5-10). Daha sonra batın insizyonu 4/0 ipek ile kapatılarak işlem sonlandırıldı (Resim 11-12) . Post operatif dönemde herhangi bir beslenme kısıtlaması yapılmadı. Grup 1 ve grup 2 ye oral gavaj yoluyla 1 cc serum fizyolojik, grup 3 e ise hazırlanan probiyotik solüsyonu (nbl probiyotik gold; içeriğinde lactobacillus acidophilus, lactobacillus rhamnosus, bifidobacterium bifidum, enterococcus faecium ve

bifidobacterium longum mevcut) aynı yoldan günde 2 kez verildi. Saşe formundaki probiyotik solüsyonu su içine katılarak homojenizatör ile santrifuje edildi. Ratlara verilecek her doz 1cc:  $0,125 \times 10^9$  : 500 mg/kg olacak şekilde ayarlandı (86, 87). Postoperatif 7. günün sonunda anestezi altında ve steril şartlarda laparotomi yapılarak mikrobiyolojik inceleme amaçlı portal venden kan, mezenter lenf bezi ve dalak örnekleri; histopatolojik inceleme amaçlı terminal ileum ve karaciğer doku örnekleri; ve biyokimyasal inceleme amaçlı kan örnekleri alındıktan sonra hayvanlar dekapite edildi.

Tüm gruplardaki hayvanların, mezenter lenf nodları, dalak ve portal veninden alınan kan örnekleri aseptik koşullara dikkat edilerek Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kültür laboratuvarına getirildi. Mezenter lenf nodları ve dalak dokuları aseptik koşullarda steril bistüriler yardımıyla küçük parçalara ayrıldı. Takiben örnekler tartılarak 2 ml sıvı tiyoglikolat besiyeri (Oxoid, İngiltere) içine konularak homojenize edildi. Homojenizasyon işlemini takiben 10 µl sıvı besiyerinde çözülmüş doku örnekleri hem aerobik hem de anaerobik Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyel üremenin varlığının araştırılması için kanlı agar (Oxoid, UK), Eosine Methylene Blue (EMB) ağara (Oxoid, UK) inokülasyonları yapıldı. Kültür pleytleri 37 C'de 48 saat inkübe edilerek kültüve edildi. Örnekler hem aerobik hem de anaerobik ortamlarda inkübe edildi. Anaerop ortam oluşturabilmek amacıyla ekim yapılan kültür besiyerleri GASPAK kavanozuna konularak oksijensiz ortam sağlandı. Alınan kan örnekleri ise Bact Alert (Biomerieux, Fransa) hemokültür cihazında aerobik ve anaerobik kültür şişelerine inoküle edildi. Kan örnekleri ticari olarak temin edilen kültür şişelerine inkübe edildikten sonra 7 gün boyunca 37 C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üreme tespit edilen kan kültürü şişelerinden Kanlı agar ve EMB agara subkültürler yapılarak 37 C'de 48 saat inkübe edilerek, bakteriyolojik tanımlama işlemlerine geçildi. İnkübasyon sonunda üreme tespit edilen kültürlerdeki mikroorganizmaların identifikasyonu için konvansiyonel tanımlama yöntemleri ile ihtiyaç duyulduğunda otomatize sistem (Vitek-2, Biomerux) kullanıldı.

Histopatolojik olarak tüm dokular formaldehit içinde bekletildi. Patoloji Anabilim Dalında rutin doku takibinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. 3 mikron kalınlıkta kesitler alınarak hematoksilen ve eosin boyaları ile boyaması yapıldı. Karaciğer ve terminal ileumdaki histopatolojik değişiklikler Olympus BX50

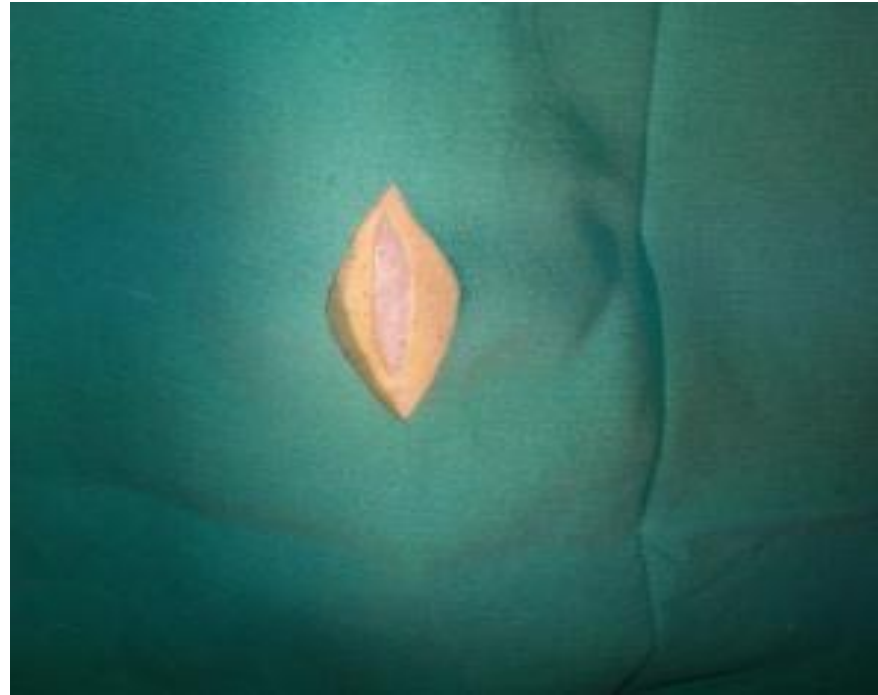
ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Preparatların fotoğrafı mikroskoba bağlı olan Olympus marka fotoğraf makinası ile çekildi.

Biyokimyasal olarak kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındı. 5 dakika 6500 devirde santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı. AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Transaminaz), ALP (Alkalen Fosfataz), GGT (Gamma Glutamik Transferaz), Total Bilirubin, Direkt Bilirubin parametreleri Abbott marka Architect c 8000 biyokimya otoanalizöründe UV spektrofotometrik, kolorimetrik ve enzimatik yöntemlerle çalışıldı.

İstatistiksel analizlerde, veriler SPSS (Statistical Packace for Social Science) 13.0 versiyonu ile değerlendirilmiştir. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız iki gruplu nicel veriler normal dağılım durumunda Independent Samples T Test ile, normal dağılım olmaması durumunda Mann Whitney-U Test ile değerlendirilmiştir. Bağımsız ikiden çok gruplu nicel veriler ise normal dağılım durumunda Oneway ANOVA ile, normal dağılım olmaması durumunda Kruskal Wallis Test ile değerlendirilmiştir. İkiden çok gruplu nicel verilerin değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması halinde, Post Hoc analizler normal dağılan veriler için LSD Test ile yapılırken normal dağılmayan veriler için ikili Mann Whitney-U Testleri uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p \leq 0.05$  olarak kabul edilmiştir.



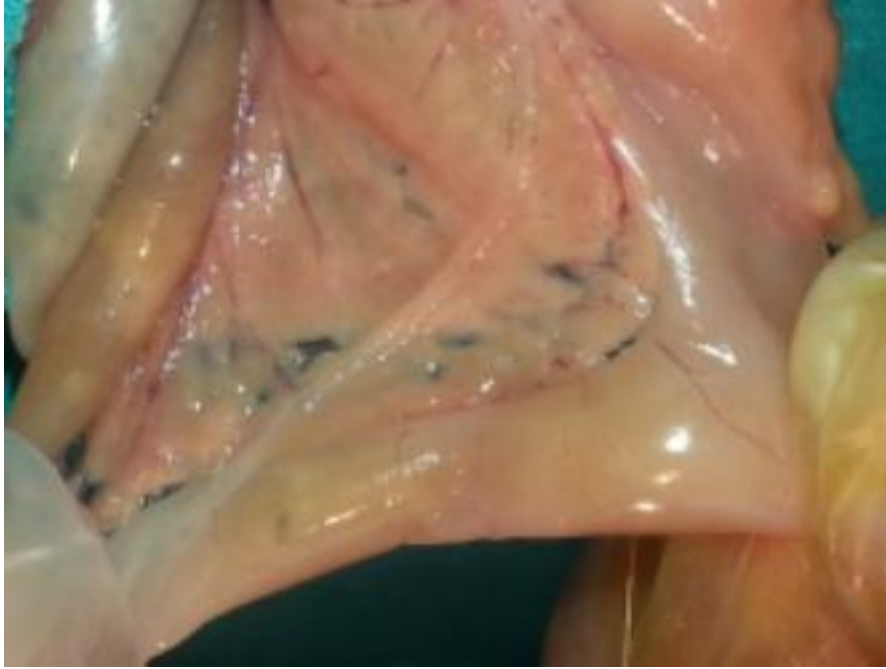
**Resim - 1.** : Ratların anestezi sonrası traş edilmesi



**Resim - 2.** Batın cildinin açılması



**Resim - 3.** : Batının açılması



**Resim - 4.** : Ana safra kanalının bulunması





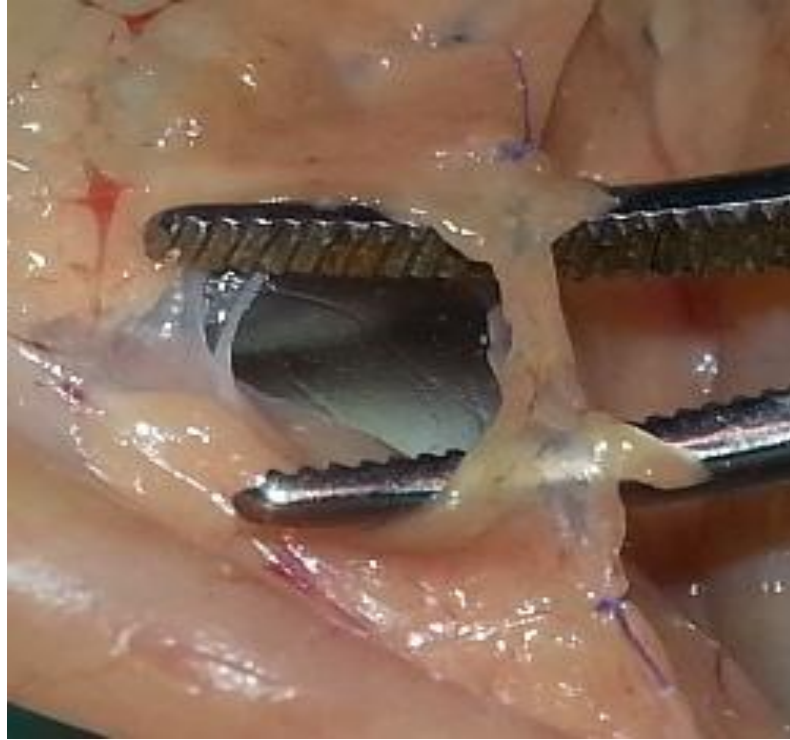
**Resim - 5.** Safra kanalından sütür geçilmesi



**Resim - 6. :** Ana safra kanalının bağlanması



**Resim - 7. :** Ana safra kanalının ikinci kez bağlanması



**Resim - 8. :** Ana safra kanalı diseksiyon sonrası



**Resim - 9.** :Ana safra kanalı kesilirken



**Resim - 10.** : Ana safra kanalının kesilmesinden sonra



**Resim - 11.** : Periton ve fasyanın kapatılması



**Resim - 12.** : Cilt kapatıldıktan sonra

## 4. BULGULAR

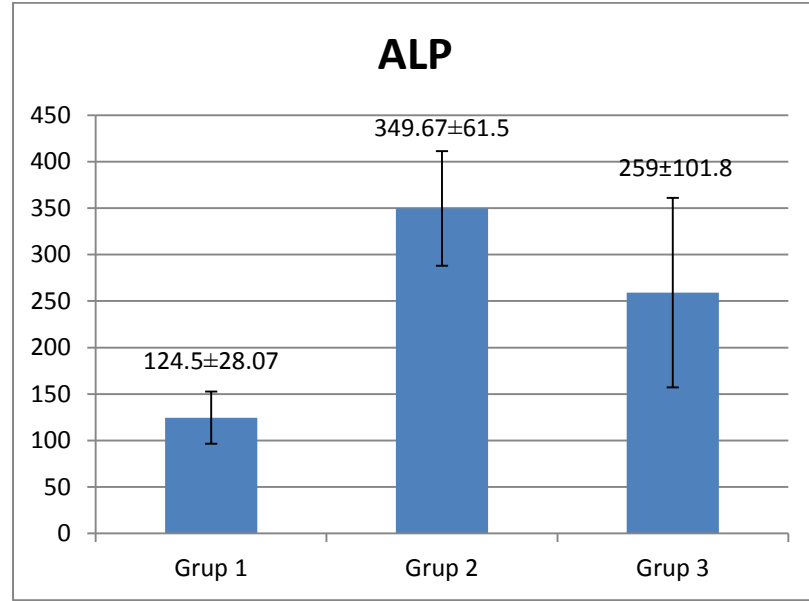
### 4.1. Biyokimyasal değerlendirme

Grupların biyokimya sonuçları Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo - 1.** :Biyokimya sonuçları

Grup	Rat	Alp	Alt	Ast	D.bil	T.bil	Ggt
Grup 1	1	108	55	160	<0,1	0,1	<4
	2	101	47	206	<0,1	<0,1	<4
	3	97	46	154	<0,1	<0,1	<4
	4	168	45	213	<0,1	<0,1	<4
	5	146	67	190	<0,1	<0,1	<4
	6	127	63	202	<0,1	<0,1	<4
Grup 2	1	434	297	>913	10,57	19,16	35
	2	328	238	780	2,77	4,39	6
	3	274	171	503	1,35	1,91	<4
	4	375	133	284	0,87	1,23	4
	5	294	100	286	0,74	1,1	<4
	6	393	396	>913	11,87	19,81	21
Grup 3	1	124	51	296	<0,1	<0,1	<4
	2	324	191	586	5,57	9,19	14
	3	287	109	504	2,09	3,45	9
	4	421	530	>913	2,3	3,43	5
	5	254	245	588	2,46	3,81	4
	6	257	66	173	0,69	1,14	<4
	7	146	70	146	<0,1	<0,1	<4

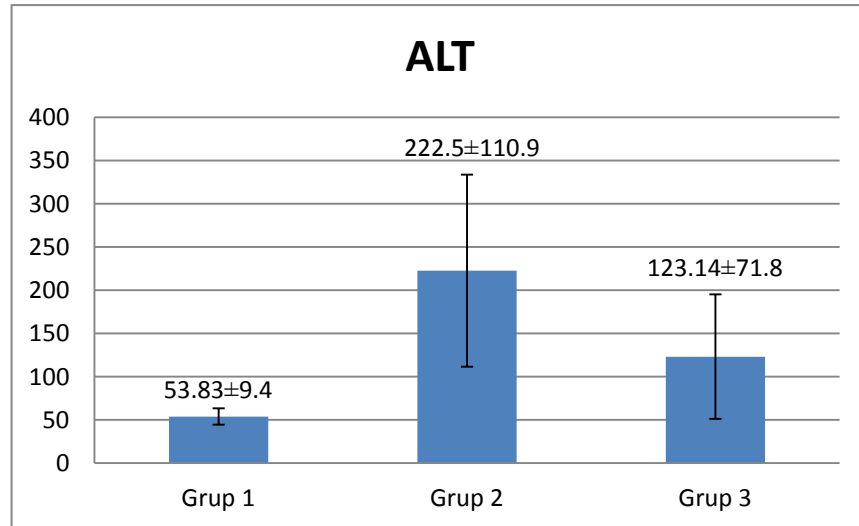
ALP sonuçlarının grafik olarak ifadesi Şekil-8’de görülmektedir.



Şekil - 8. :Grupların ALP değerleri

Grup 2'nin ALP değerleri grup 1 ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). Grup 3'te ise grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ( $p=0.04$ ).

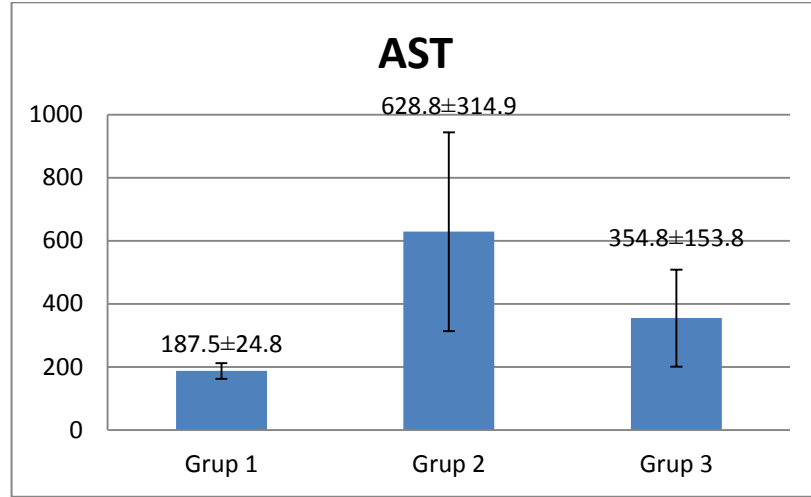
ALT sonuçlarının grafik olarak ifadesi Şekil-9'de görülmektedir.



Şekil - 9. Grupların ALT değerleri

Grup 2'nin ALT değerleri grup 1 ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). Grup 3'te ise grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı ( $p=0.032$ ). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0.122$ ).

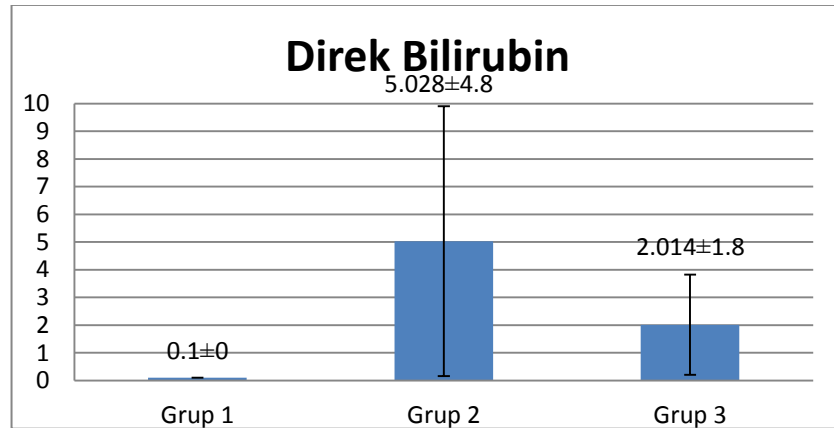
AST sonuçlarının grafik olarak ifadesi Şekil-10'da görülmektedir.



Şekil - 10. :Grupların AST değerleri

Grup 2'nin AST değerleri grup 1 ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.002$ ). Grup 3 ile grup 2 karşılaştırıldığında grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı ( $p=0.026$ ). Ayrıca grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında aralarında anlamlı düzeyde fark olmadığı görüldü ( $p=0.152$ ).

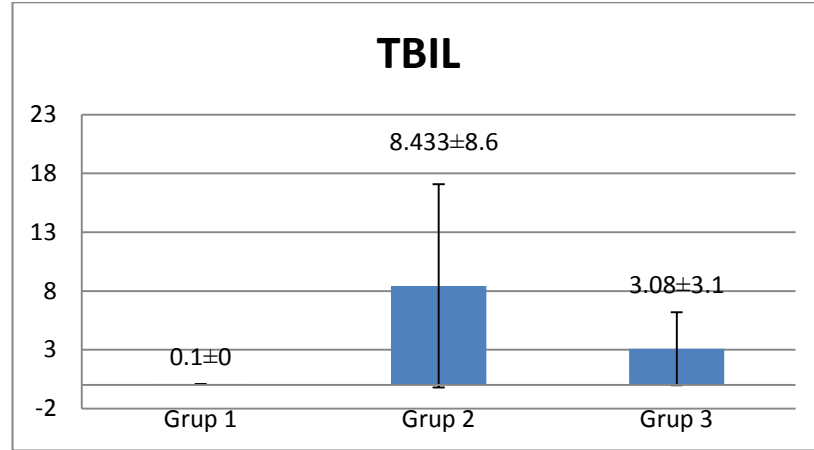
Direk bilirubin sonuçlarının grafik olarak ifadesi Şekil-11'de görülmektedir.



Şekil - 11. :Grupların Direk Bilirubin değerleri

Direk bilirubin değerinin grup 2’de, grup 1’e göre anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ( $p=0.01$ ) ancak grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.084$ ). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0.259$ ).

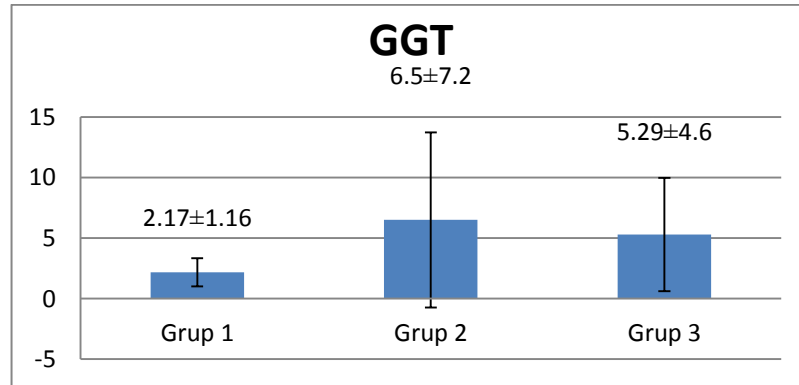
Total bilirubin sonuçlarının grafik olarak ifadesi Şekil-12’de görülmektedir.



Şekil - 12. :Grupların Total Bilirubin değerleri

Total bilirubin değerinin grup 2’de grup 1’e göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ( $p=0.013$ ) ancak grup 2 ile grup 3 arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.083$ ). Grup 1 ile grup 3 arasında da anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0.318$ ).

GGT sonuçlarının grafik olarak ifadesi Şekil-13’de görülmektedir.



Şekil - 13. :Grupların GGT değerleri



GGT değeri guplar arası karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

#### **4.2. Histopatolojik Değerlendirme:**

Histopatolojik olarak karaciğerde ve terminal ileumda farklı parametreler ele alınarak değerlendirilmeler yapıldı. Değerlendirme ışık mikroskopu altında tecrübeli bir patolog eşliğinde yapıldı.

Karaciğerde hepatosit dejenerasyonu (resim 13), safra duktus proliferasyonu (resim 14), mikroapse odağı (resim 15) ve kapsül inflamasyonu (resim 16) parametreleri değerlendirildi. İleum örneklerinde ise ileal hemoraji (resim 17), ileal inflamasyon (resim 18) ve villöz derinlikte azalma ile villöz atrofi (resim 19) parametreleri değerlendirildi.

Her parametre için sıfır ile üç arası bir skorumama “grade” yapıldı:

Grade 0: Normal karaciğer veya ileum histolojisi.

Grade 1: Hafif.

Grade 2: Orta.

Grade 3: Ağır.

Karaciğer safra duktus proliferasyonunun skorumamasında Cheen-Shen ve arkadaşlarının (88) yaptığı skorumamayı modifiye eden Karatepe ve arkadaşlarının yaptığı skorumamadan (89) faydalanıldı. Buna göre patolojik bulgular portal alanın %50’den azında mevcut ise grade 1, patolojik bulgular portal alanın %50’den fazlasında ise grade 2, portal alanda köprüleşme (bridging) mevcut ise grade 3 olarak kabul edildi. Terminal ileum hasarının değerlendirilmesinde ve sınıflamasında Chiu ve arkadaşlarının yaptığı skorumamayı (normal mukozal villus Grade 0, kapiller konjesyon ile birlikte subepitelyal boşluk oluşumu Grade 1, subepitelyal boşlukta genişleme ile birlikte epitelde orta derecede kalkma Grade 2, epitelde ileri derecede kalkmalar, yer yer epitelde soyulma ve lamina propria konjesyon, villöz uçlarda ülserasyon Grade 3, epitelin tamamen soyulması ile birlikte lamina propria ve dilate

kapillerlerin açığa çıkması Grade 4, lamina proprianın ortadan kalkması, hemoraji ve ülserasyon Grade 5) (90), sadece epitel hasarını değerlendirmesi nedeni ile modifiye eden Ay ve arkadaşlarının yaptığı skorlamadan faydalanılarak, villusları döşeyen epitel hasarı ve villus derinliğinde azalma; ileum lamina propria ve serozasında inflamasyon; ve ileumda hemoraji parametreleri değerlendirildi. Belirtilen tüm parametreler için; 0=normal, 1=hafif derecede, 2=orta derecede ve 3=şiddetli olarak semikantitatif derecelendirme sistemi kullanıldı (91).

Tüm çalışılan parametreler ele alındığında grup 1’de hem ince bağırsak hem de karaciğer dokusunda patolojik bulgu olmadığı görülmektedir (Tablo 2)

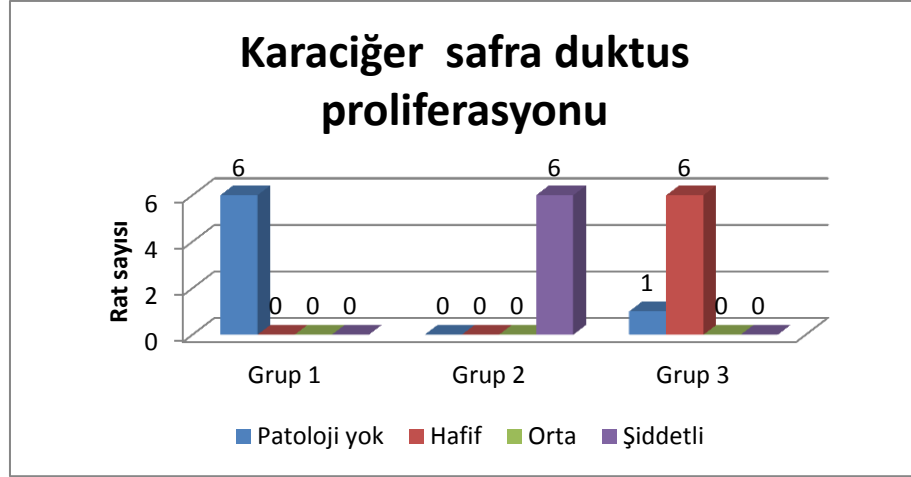
**Tablo - 2.** :Gruplardaki patolojik bulgular

Grup	Ratlar	Karaciğer Histolojisi				İleal Histoloji		
		SDP	HD	MA	Kİ	VDA	İnflamasyon	Hemoraji
Grup 1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	1	3	3	3	3	3	3	2
	2	3	3	3	3	1	2	1
	3	3	2	2	2	3	3	1
	4	3	2	3	2	2	2	2
	5	3	2	2	2	3	3	3
	6	3	3	2	2	2	2	0
Grup 3	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	0
	3	1	1	1	0	1	2	0
	4	1	1	2	2	1	1	1
	5	1	2	2	1	2	2	2
	6	1	2	0	0	2	2	0
	7	0	1	0	0	1	1	1

Karaciğerin histolojik incelemesinde ele alınan safra duktus proliferasyonu, hepatik dejenerasyon, mikroapse varlığı ve kapsül inflamasyonu parametrelerinde grup 1’de herhangi bir patoloji saptanmadı. Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında tüm

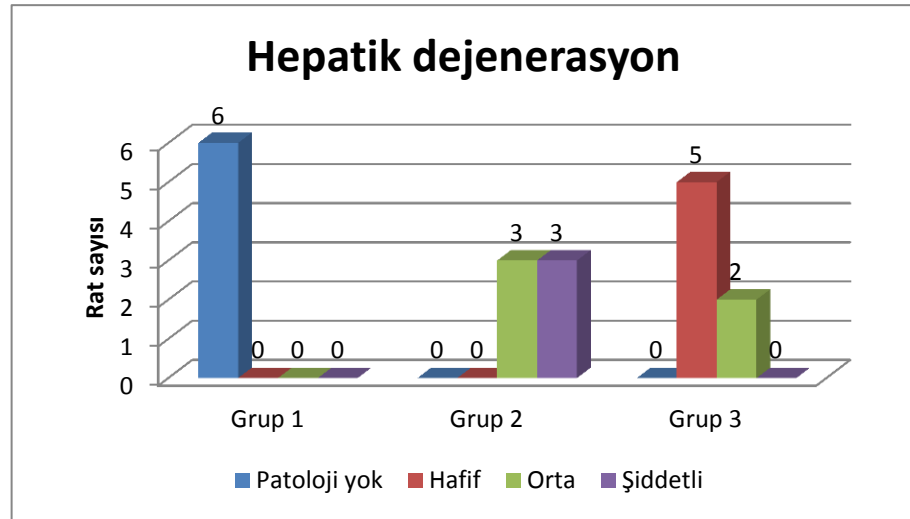
parametrelerde grup 2’de anlamlı düzeyde patolojinin şiddetli olduğu görüldü (tüm parametrelerde  $p<0.01$ ).

Safra duktus proliferasyonunun gruptaki dağılımı şekil 14’te görülmekte.



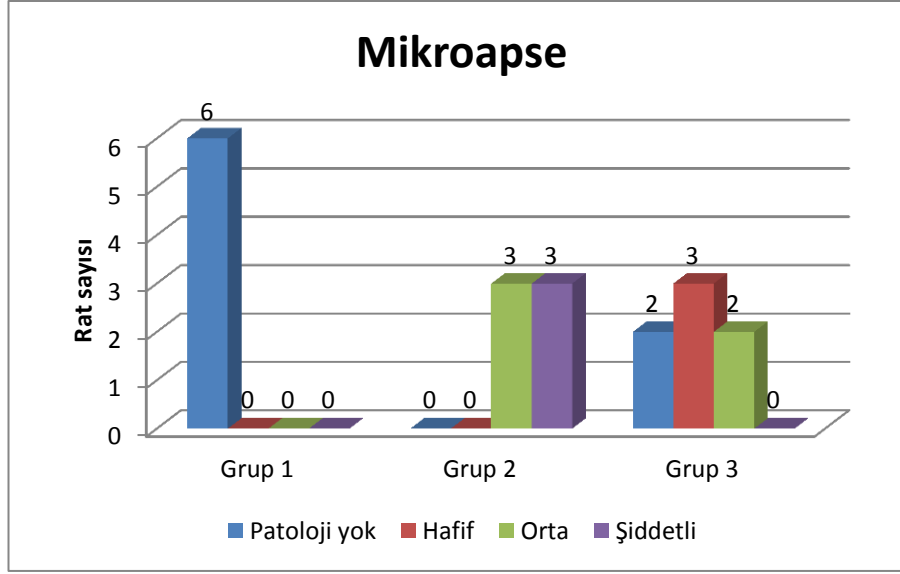
Şekil - 14. :Gruplardaki Safra Duktus Proliferasyon dağılımı

Hepatik dejenerasyonunun gruptaki dağılımı şekil 15’te görülmekte.



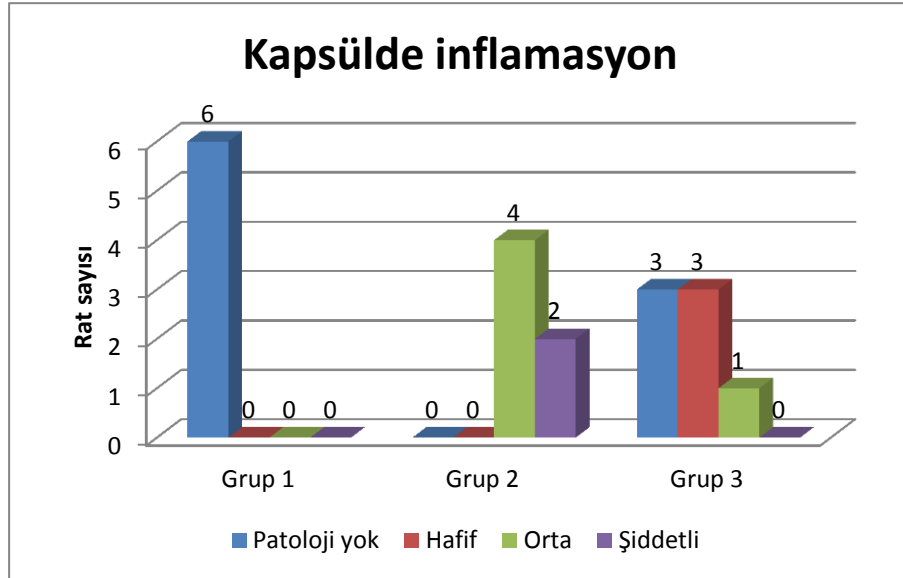
Şekil - 15. :Gruplardaki hepatik dejenerasyon dağılımı

Mikroapsenin gruptaki dağılımı şekil 16’da görülmekte.



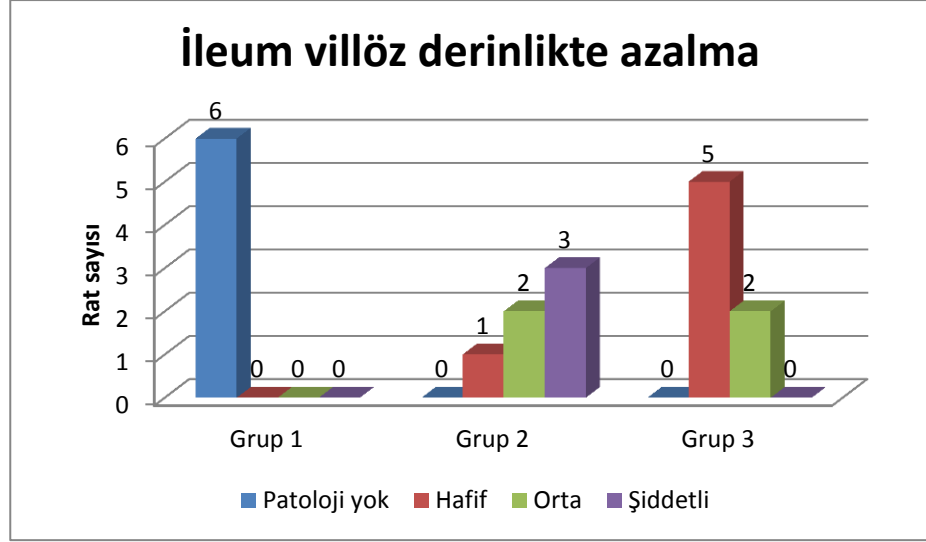
Şekil - 16. Gruptaki mikroapse dağılımı

Kapsülde inflamasyonun gruptaki dağılımı şekil 17’de görülmekte.



Şekil - 17. Gruptaki kapsül inflamasyon dağılımı

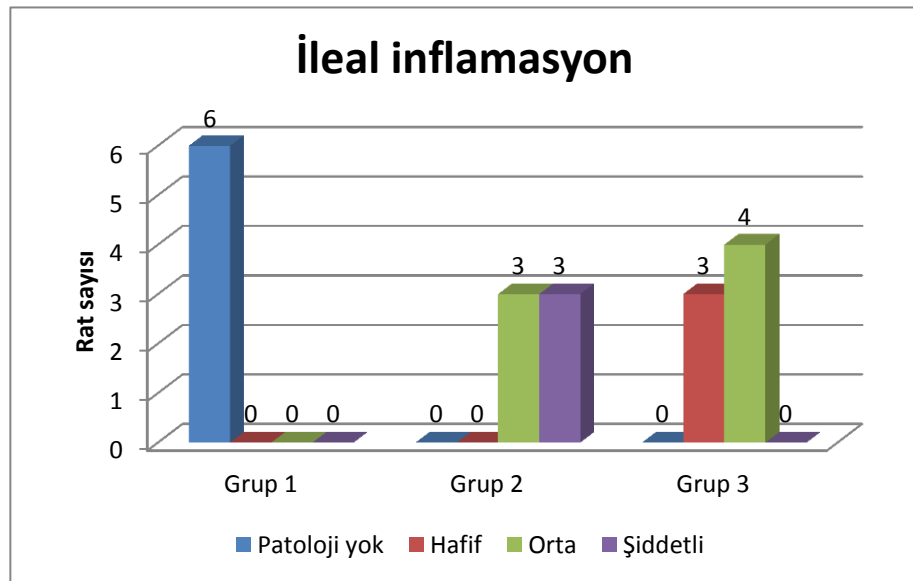
İleum villöz derinlikte azalmanın gruplar arasındaki farklılığı şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil - 18. Gruplardaki ileal villöz derinlikte azalma dağılımı

İleal villöz derinlik açısından bakıldığında grup 2’de patolojinin grup 3’e göre anlamlı düzeyde şiddetli olduğu görüldü ( $p=0.003$ ).

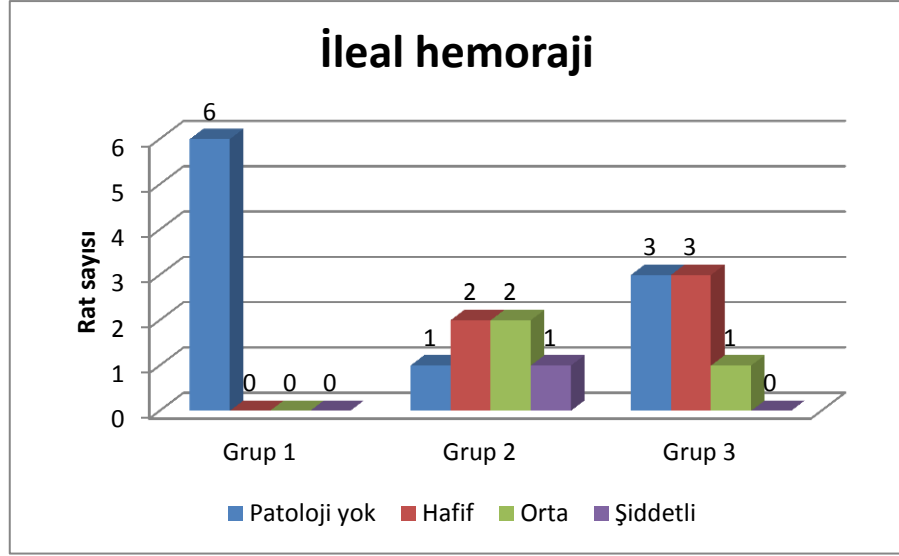
İleal inflamasyonun gruplar arasındaki farklılığı şekil 19’da gösterilmiştir.



Şekil - 19. Gruplardaki ileal inflamasyon dağılımı

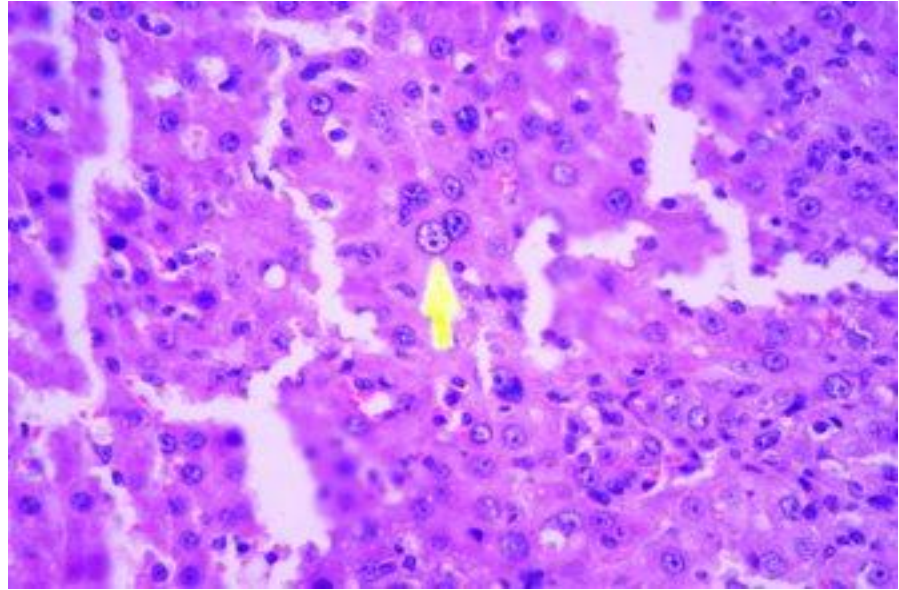
İleal inflamasyon açısından bakıldığında grup 2’de patolojinin grup 3’e göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ( $p=0.001$ ).

İleal hemorajinin gruplar arasındaki farklılığı şekil 20’de gösterilmiştir.

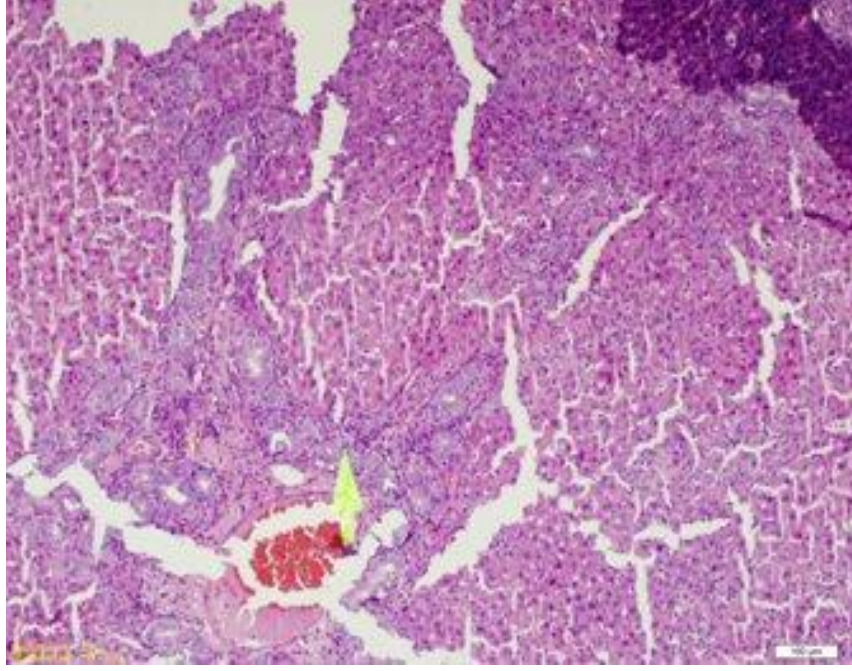


**Şekil - 20.** Gruplardaki ileal hemoraji dağılımı

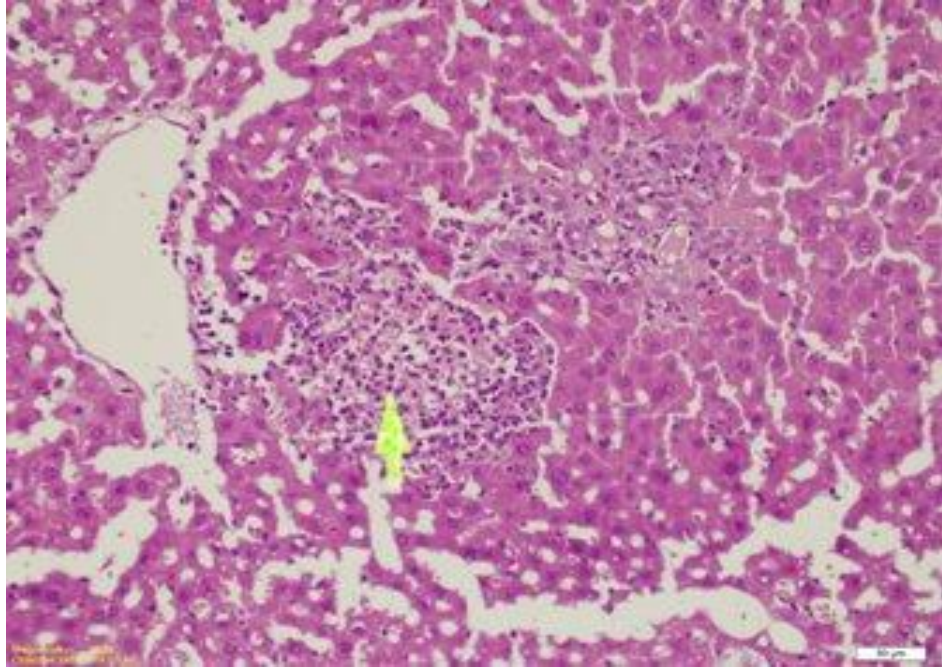
İleal hemoraji açısından bakıldığında grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.070$ ).



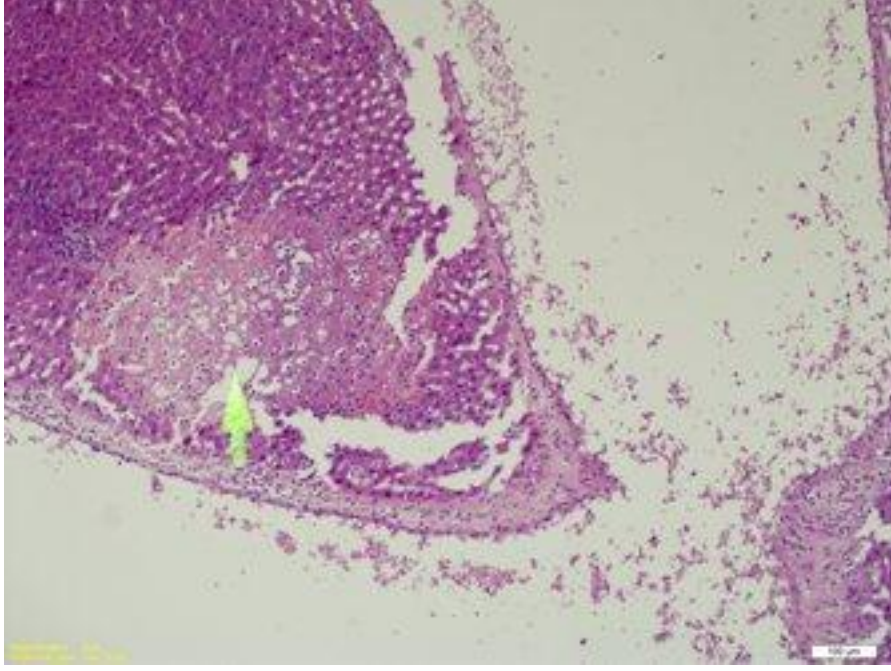
**Resim - 13.** : Karaciğerde hepatosit dejenerasyonu HE X 400



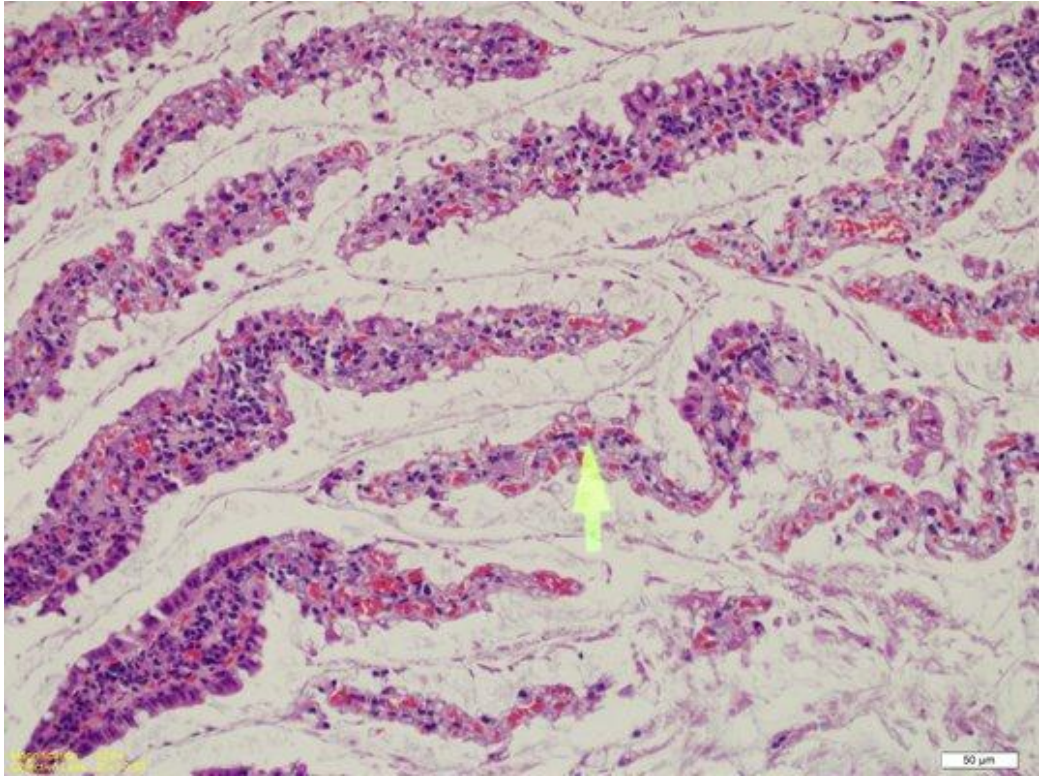
**Resim - 14. :** Safra duktus proliferasyonu HE X 100



**Resim - 15. :** Karaciğerde mikroapse HE X 200

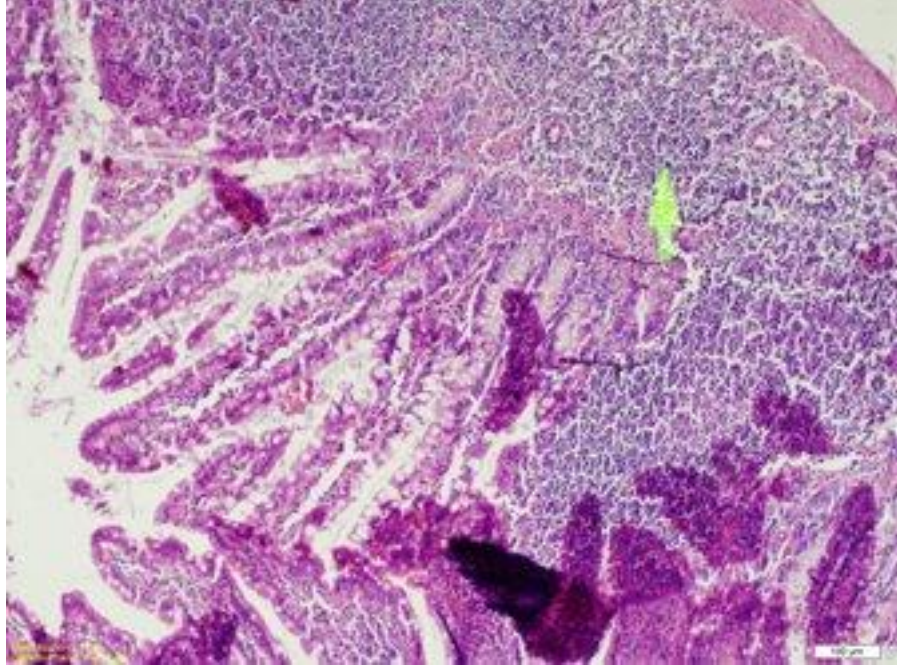


**Resim - 16.** : Karaciğer kapsülünde inflamasyon HE X 100

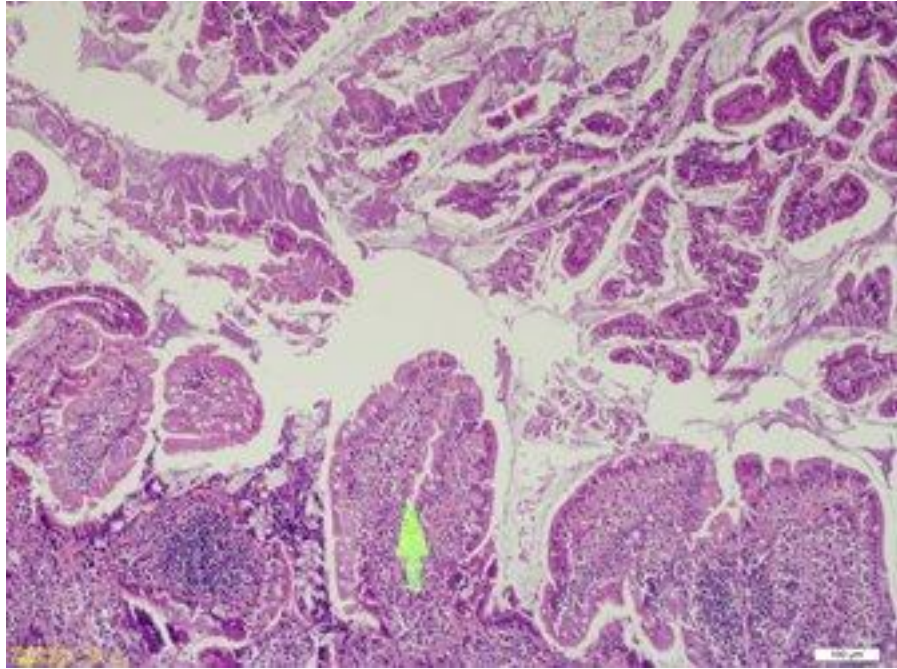


**Resim - 17.** : İleal hemoraji HE X 200





**Resim - 18.** : İleum submukozaında inflamasyon HE X 100



**Resim - 19.** :İleumda villus atrofi HE X 100

### 4.3. Mikrobiyolojik değerlendirme

Gruplarda bakteriyel translokasyon oranlarını belirlemek amacıyla mezenter lenf nodları ve dalak doku örnekleri ile kan örnekleri alındı.

Çalışmanın Mikrobiyolojik değerlendirmeleri için alınan örnekler Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında değerlendirilmiştir. Mikrobiyolojik değerlendirmelere ait bulgular şekil 21-29'da verilmiştir. Çalışmada en yaygın izole edilen bakterinin *Escherichia coli* olduğu bunu *Staphylococcus spp.* ve *Klebsiella pneumonia*'nın takip ettiği tespit edilmiştir.

	Ratlar	Kan	Dalak	MLN
<b>Grup 1</b> <b>(Aerobik Bakteri)</b>	1	KNS	E.coli	Ø
	2	S.warneri*	Ø	Ø
	3	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	<i>K.pneumonia</i>	E.coli
	6	Ø	Ø	Ø
<b>Grup 1</b> <b>(Anaerobik Bakteri)</b>	1	S.warneri*	E.coli	Ø
	2	Ø	Ø	Ø
	3	Ø	Ø	Ø
	4	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	<i>K.pneumonia</i>	E.coli
	6	Ø	Ø	Ø

Şekil - 21. Grup 1 bakteriyolojik kültür sonuçları. \*Kontaminasyon olarak kabul edilmiştir.  
Ø: Üreme yok

	<b>Ratlar</b>	<b>Kan</b>	<b>Dalak</b>	<b>MLN</b>
<b>Grup 2 (Aerobik Bakteri)</b>	1	KNS	E.coli	K.pneumonia
	2	Ø	Ø	Ø
	3	E.coli	E.coli	E.coli
	4	Ø	Ø	E.coli
	5	Ø	KNS	KNS
	6	Ø	KNS	Ø
<b>Grup 2 (Anaerobik Bakteri)</b>	1	KNS	E.coli	Ø
	2	Ø	Ø	K.pneumonia
	3	E.coli	E.coli	E.coli
	4	Ø	KNS	E.coli
	5	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	Ø	Ø

Şekil - 22. Grup 2 bakteriyolojik kültür sonuçları

*\*Kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. Ø: Üreme yok*

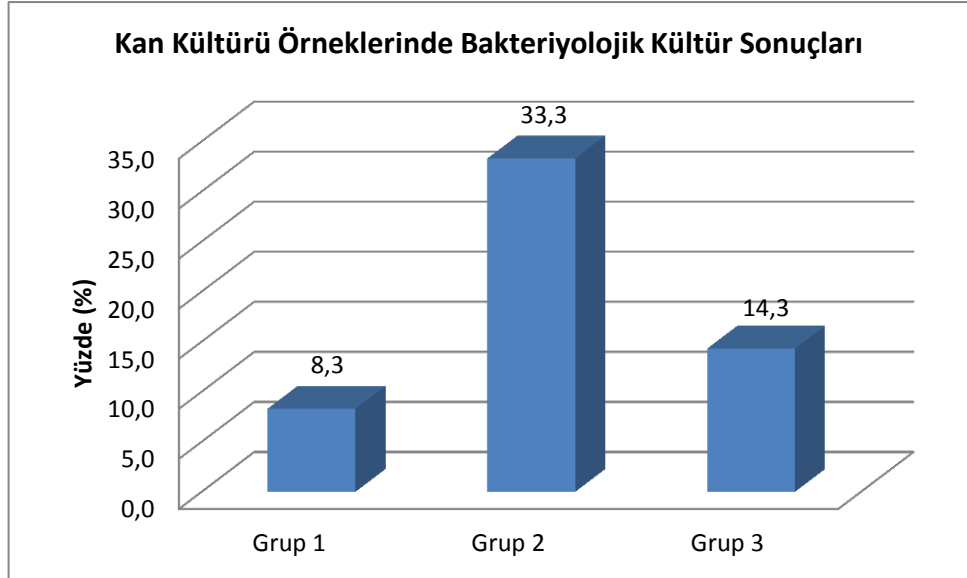
	<b>Ratlar</b>	<b>Kan</b>	<b>Dalak</b>	<b>MLN</b>
<b>Grup 3 (Aerobik Bakteri)</b>	1	Ø	Ø	E.coli
	2	E.coli	Ø	Ø
	3	Ø	E.coli	Ø
	4	S.warneri*	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	E.coli	Ø
	7	Ø	Ø	KNS
<b>Grup 3 (Anaerobik Bakteri)</b>	1	Ø	Ø	E.coli
	2	E.coli	Ø	Ø
	3	S.warneri*	E.coli	Ø
	4	Ø	Ø	Ø
	5	Ø	Ø	Ø
	6	Ø	E.coli	Ø
	7	Ø	Ø	Ø

Şekil - 23. Grup 3 bakteriyolojik kültür sonuçları.

*\*Kontaminasyon olarak kabul edilmiştir.*

		Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		n	%	n	%	n	%
Aerob	Üreme (+)	1	16.7	2	33.3	1	14.3
	Üreme (-)	5	83.3	4	66.7	7	85.7
Anaerob	Üreme (+)	0	0	2	33.3	1	14.4
	Üreme (-)	6	100	4	66.7	7	85.7
Toplam üreme		1/12	8.3	4/12	33.3	2/14	14.3

Şekil - 24. Kan kültürü örneklerinde bakteriyolojik kültür sonuçları.



Şekil - 25. Kan kültürü örneklerinde bakteriyolojik kültür sonuçları

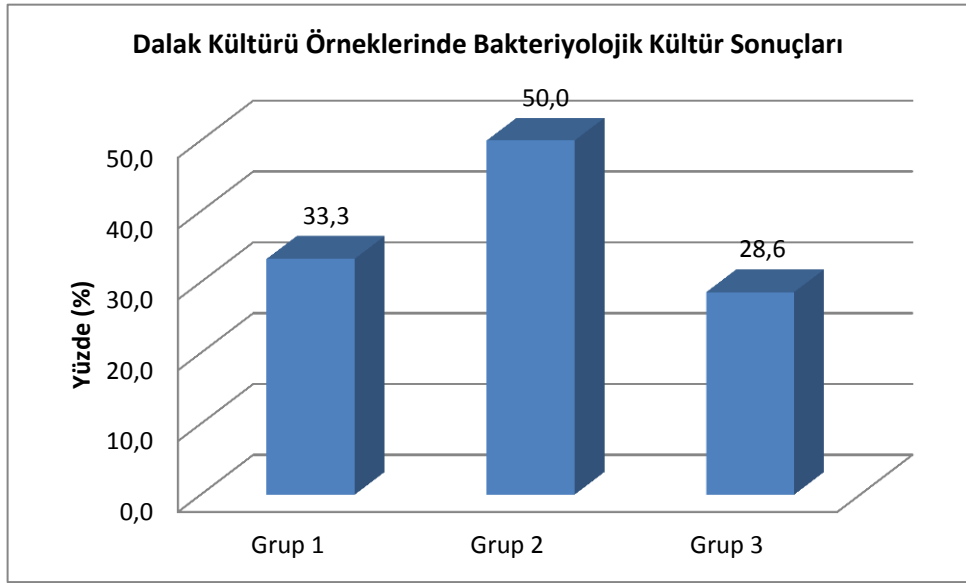
Gruplar arası karşılaştırmalarda;

$P(I ve II): p < 0.001$ ,  $P(I ve III) p > 0.05$ ,  $P(II ve III) p < 0.01$  bulundu.

Bu sonuca göre grup 2’de grup 1 ve grup 3’e göre anlamlı oranda üreme olduğu görüldü. Grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

		Grup1		Grup 2		Grup 3	
		n	%	N	%	N	%
Aerob	Üreme (+)	2	33.3	4	66.7	2	28.6
	Üreme (-)	4	66.7	2	33.3	5	71.4
Anaerob	Üreme (+)	2	33.3	3	50	2	28.6
	Üreme (-)	4	66.7	3	50	5	71.4
Toplam üreme		<b>4/12</b>	<b>33.3</b>	<b>7/12</b>	<b>58.3</b>	<b>4/14</b>	<b>28.6</b>

Şekil - 26. Dalak kültürü örneklerinde bakteriyolojik kültür sonuçları.



Şekil - 27. Dalak kültürü örneklerinde bakteriyolojik kültür sonuçları.

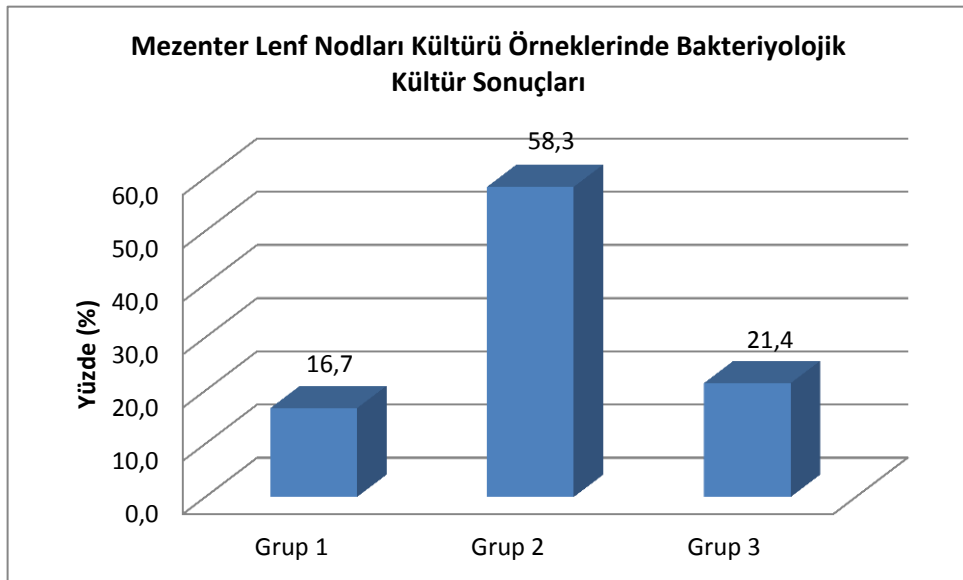
Yapılan istatistiksel karşılaştırmada;

$P(I ve II): p < 0.01$ ,  $P(I ve III) p > 0.05$ ,  $P(II ve III) p < 0.05$  olduğu görüldü.

Bu sonuca göre dalak kültürlerinde grup 2’de grup 1 ve grup 3’e göre anlamlı oranda üreme olduğu görüldü. Grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

		Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		n	%	n	%	n	%
Aerob	Üreme pozitif	1	20	4	66.7	2	28.6
	Üreme Negatif	5	80	6	33.3	5	71.4
Anaerob	Üreme pozitif	1	20	3	50	1	14.4
	Üreme Negatif	5	80	6	50	5	85.7
<b>Toplam üreme</b>		<b>2/12</b>	<b>16.7</b>	<b>7/12</b>	<b>58.3</b>	<b>3/14</b>	<b>21.4</b>

Şekil - 28. Mezenter lenf nodları kültürü örneklerinde bakteriyolojik kültür sonuçları.



Şekil - 29. Mezenter lenf nodları kültürü örneklerinde bakteriyolojik kültür sonuçları.

*P (I ve II): p<0.001, P (I ve III) p >0.05, P (II ve III) p<0.01* Bu sonuca göre mezenter lenf nodu kültürlerinde grup 2’de grup 1 ve grup 3’e göre anlamlı oranda üreme olduğu görüldü. Grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Bakteriyel translokasyon; bağırsağın bariyer görevinin bozulması sonucu lümen içindeki canlı veya ölü bakteriler ve bunların zararlı ürünlerinin mezenterik lenf nodları, dalak, karaciğer ve sistemik dolaşıma ulaşması olarak tanımlanmaktadır (2, 6-8).

Probiyotikler intestinal sistem florasındaki dengeyi düzenleyen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin bakteriyel translokasyonu azalttığına dair deneysel çalışmalar vardır (9). Yapılan bu çalışmalarda probiyotiklerin intestinal immünitinin artması, bozulmuş bağırsak mukozal bariyerinin onarımı, mikroorganizmaların translokasyonunun engellenmesi, toksinlerin elimine edilmesi, mikrobiyal patojenlerin eradikasyonu ve intestinal fonksiyonların düzenlenmesi gibi olumlu etkileri gösterilmiştir (10).

Fuller, 1989'da yaptığı çalışmada probiyotiklerin, bağırsağın mukozal bariyer işlevini iyileştirdiğini göstermiştir. Aynı çalışmada patojenlerin toksin üretimini engellediğini veya onların ortadan kalkmasını sağlayacak şekilde metabolizmalarını bozduğunu göstermiştir (92).

Seehofer ve arkadaşları karaciğer rezeksiyonu ve kolonik anastomoz yapılan ratlarda, çekumda daha yüksek miktarda laktobasil olan deneklerde daha az bakteriyel translokasyon gerçekleştiğini tespit etmişlerdir (93).

Fukushima ve arkadaşları 1998'de yaptıkları araştırmada immunoglobulin-A aracılığı ile probiyotiklerin intestinal patojenlere etkin olduğunu saptamışlardır (94).

Jay ve arkadaşları 1986'da yaptıkları çalışmalarda, yoğurt tüketiminin antibiyotik tedavisi nedeni ile bağırsak florasında meydana gelen bozulmayı düzelterek antibiyotiklerin bu yan etkisini ortadan kaldırdığını tesbit etmişlerdir. Benzer çalışmayı Ray ve arkadaşları 1996'da yapmışlardır (95) .

Probiyotiklerin immüniteyi uyarıp IgA'yı artırdığı ve virus, Clostridium, E. coli gibi patojenlere karşı vücut direncini sağladığı gözlemlenmiştir (94, 96) .



Rayes ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı klinik bir çalışmada, gastrointestinal cerrahi yapılan hastalar üç gruba ayrılmış olup, bir grup postoperatif TPN ile, bir grup lifsiz enteral nütrisyonla, bir grup da lifli ve laktobasilli enteral diyetle beslenmiştir. Lifli ve laktobasilli enteral diyetle beslenen grupta postoperatif komplikasyonlar belirgin olarak azalmıştır (97), yine aynı çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, postoperatif probiyotik verildiğinde infeksiyon oranlarının %48'den %3'e ve yine antibiotik kullanım süresi 3,8 günden 0,1 güne düştüğü görülmüş (97) .

Holma ve arkadaşları, sıçanlarda, asetik asite bağlı kolit modelinde Laktobasillus reuteri ve Laktobasillus rhamnosus'un yararlı etkiler gösterdiğini ve mukozal inflamasyonu azalttığını göstermişlerdir (98).

Doğan ve arkadaşları oral probiyotik uygulaması ile hem septik hem de septik olmayan şartlarda deneysel kolon anastomoz iyileşmesinin arttığını göstermişlerdir (99).

Aguilar-Nascimento ve arkadaşları preoperatif probiyotik kullanımının kolon anastomozu yapılmış sıçanlarda bağışık immun yanıtı arttırdığını, tek başına probiyotik kullanımının anastomoz direncinde bir değişiklik yapmadığını fakat verilen probiyotiğe lif eklenmesiyle anastomoz direncinin arttığını bildirmişlerdir (100) .

Tıkanma sarılığı vücutta birçok sistemi olumsuz olarak etkileyen patolojik değişikliklere neden olur. Bunlardan başlıcaları; immun sistemin baskılanması, retikuloendotelial sistem (RES) fonksiyonlarının bozulması, bağırsak duvarında oksidatif hasar ve intestinal mukozanın yapı ve fonksiyonlarında değişikliklerdir (2).

2001 yılında Montilla ve arkadaşları ve 2005 yılında Wazna ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, bir haftayı aşan kolestaz durumunda, GİS florasını oluşturan mikroorganizmaların barsak duvarını aşarak karaciğer, dalak, mezenter lenf nodlarına ulaştığı ve kolonize olduğu görülmüştür. (51, 52).

Ding ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptığı bir çalışmaya göre tıkanma sarılığının ardından RES fonksiyonları bozulur (53).

Parks ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, safra kanalı tıkanıklığı oluşturulduktan 1 hafta sonra alınan kan, MLN, karaciğer ve dalak kültürlerinde bakteriyel translokasyonun kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı ve terminal

ileum mukozal yapısında morfolojik değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (101).

Son yıllarda tıkanma sarılığına ait komplikasyonların azaltılmasına yönelik birçok çalışma yapılmakta olup bunlardan bir kısmı probiyotik mikroorganizmaların kullanımını içermektedir. Zhou ve arkadaşları koledok ligasyonu yapılmış ratlarda *Lactobacillus plantarum* kullanımının intestinal epitel apoptozisini ve oksidatif stresi azalttığını aynı zamanda mukozal bütünlüğü destekleyen hücreler arası adhezyonu güçlendirdiğini göstermişlerdir (102).

Kadıoğlu ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı ‘tıkanma sarılığı oluşturulan modelde ursodeoksikolik asit ve glutamin’in bakteriyel translokasyon, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer histopatolojisine olan etkileri’ isimli tez çalışmasında tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyonun arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada en çok üreyen mikroorganizma *e. coli* olmuştur (103).

Geyik ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ana safra kanalı bağlanan ratlarda oluşan bakteriyel translokasyona bir probiyotik ajan olan *Saccharomyces boulardii* verilmesi araştırılmış ve bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada en çok üreyen mikroorganizmaların *E.coli*(%29) *Klebsiella spp.* (%21), *Enterobacter cloaca* (%13), *Proteus mirabilis* (%6), *Enterococcus faecalis* (3%) olduğu görüldü. (104).

Ataş ve arkadaşlarının 2009 yılında ‘deneysel tıkanma sarılığı modelinde probiyotik içecek kefir’in bakteriyel translokasyon üzerine etkisi’ isimli tez çalışmasında tıkanma sarılığına bağlı bakteriyel translokasyon geliştiği, probiyotik verilen grupta hem biyokimyasal, hem patolojik ve hem de mikrobiyolojik olarak bulgularda düzelme saptandığı görüldü. Kan, mezenter lenf nodu ve dalak kültürlerinde üreme görülen ratlarda birinci sırada *e.coli* ürediği bunu *enterokok* ve *kandida* izlediği görüldü (107).

Deniz ve arkadaşlarının ‘tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda glutamin ve probiyotik kullanımının intestinal bariyer, bakteriyel translokasyon, hepatosit apoptozisi, oksidatif kapasite ve kupffer hücre fonksiyonları üzerindeki etkileri’ isimli deneysel çalışmasında probiyotiğin bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir.(105)

Biz de çalışmamızda kombine probiyotik (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecium* ve *Bifidobacterium longum*) mikroorganizma kullanımının biliyer obstrüksiyonlu ratlardaki etkisini araştırdık. Çalışmada en yaygın izole edilen bakterinin *Escherichia coli* olduğu bunu *Staphylococcus spp.* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin takip ettiği görüldü. Sonuçlarımız genel literatür bilgisiyle uyumlu idi ve kombine probiyotik uygulamasının bakteriyel translokasyonu azalttığını, aynı zamanda karaciğer ve terminal ileum histolojilerinde de olumlu değişikliklere neden olduğunu saptadık. Karaciğer hasarlanmasının biyokimyasal belirteçleri olan ALT, ALP, AST değerlerinde de probiyotik tedavi grubunda (grup 3) anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) düzelme olduğu saptandı. GGT ve bilirubin değerlerinde ise grup 2 ve grup 3 kıyaslandığında bir miktar düzelme saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda biliyer obstrüksiyon oluşturulan ratlarda probiyotik mikroorganizma kullanımının olumlu etkileri ortaya konmuştur.

Mikrobiyolojik olarak kan kültürü, dalak ve mezenter lenf nodu kültürlerinde grup 2’de grup 1’e göre anlamlı üreme olmuştur. Grup 3’te probiyotik verilmesi sonucu üreme oranında azalma sağlanmış, yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda grup 2’de grup 3’e göre biyokimyasal olarak AST, ALT ve ALP değerlerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Patolojik olarak karaciğerde değerlendirilen safra duktus proliferasyonu, hepatik dejenerasyon, kapsül inflamasyonu ve mikroapse odağı (spotty nekroz) açısından ve terminal ileumda villöz derinlikte azalma ile ileal inflamasyon değerlendirildiğinde grup 1’de herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Grup 2’de grup 3’e göre belirgin anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda probiyotik kullanımının, biyokimyasal parametrelerde düzelmeyi, karaciğer ile terminal ileumdaki patolojileri istatistiksel anlamı olacak şekilde azalttığı görüldü. Aynı şekilde mezenter lenf nodu, dalak ve kan kültürlerine probiyotik kullanımının bakteri translokasyonunu azalttığı gözlemlendi.

Bu bulgular ışığında tıkanma sarılığı olan hastalarda bakteriyel translokasyona sekonder gelişen patolojilerde probiyotik kullanımının morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak azaltacağı kanaatindeyiz.

Yaptığımız bu çalışma literatürdeki benzer çalışmalarla paralel sonuçlar elde etmiştir (104, 106). Ancak klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Aran Ö: Safra yolları hastalıkları. Sayek İ.(ed)Temel cerrahi 1996;cilt 2:1299.
2. Parks RW, Clements WD, Pope C, Halliday MI, Rowlands BJ, Diamond T. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. *Journal of anatomy*. 1996;189 ( Pt 3):561-5. Epub 1996/12/01.
3. Margaritis VG, Filos KS, Michalaki MA, Scopa CD, Spiliopoulou I, Nikolopoulou VN, Vagianos CE.Effect of oral glutamine administration on bacterial translocation,endotoxemia,liver and ileal morphology,and apoptosis in rats with obstructive jaundice. *World J Surg*. 2005 Oct;29(10):1329-34.
4. Papakostas C, Bezirtzoglou E, Pitiakoudis M, Polychronidis A, Simopoulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. *Clinical and experimental medicine*. 2003;3(2):124-8. Epub 2003/11/05.
5. Padillo FJ, Muntane J, Montero JL, Briceno J, Mino G, Solorzano G, et al. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin, cytokines, and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice. *World journal of surgery*. 2002;26(11):1328-32. Epub 2002/09/26.
6. Gorski A, Wazna E, Dabrowska BW, Dabrowska K, Switala-Jelen K, Miedzybrodzki R. Bacteriophage translocation. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2006;46(3):313-9. Epub 2006/03/24.
7. MacFie J, Reddy BS, Gatt M, Jain PK, Sowdi R, Mitchell CJ. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. *The British journal of surgery*. 2006;93(1):87-93. Epub 2005/11/17.
8. Ogata Y, Nishi M, Nakayama H, Kuwahara T, Ohnishi Y, Tashiro S. Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in

- obstructive jaundice in rats. The Journal of surgical research. 2003;115(1):18-23. Epub 2003/10/24.
9. Gun F, Salman T, Gurler N, Olgac V. Effect of probiotic supplementation on bacterial translocation in thermal injury. Surgery today. 2005;35(9):760-4. Epub 2005/09/01.
  10. Fric P. [Probiotics in gastroenterology]. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2002;40(3):197-201. Epub 2002/03/20.
  11. John L. Cameron: Liver,anatomy. Current surgery 2001;309,.
  12. David DN, Michael JM, Bruce EJ. NMS Cerrahi (Çev. Ed: Oto Ö) 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s: 231, 1995.
  13. Dere F. Anatomi Ders Kitabı (Abdomino-pelvik Organlar) 2. Cilt, Okullular Pazarı Kitabevi, Adana, s: 633, 1989.).
  14. ( John L. Cameron: Liver,anatomy. Current surgery 2001;309).
  15. By Luiz Carlos Uchôa Junqueira, José Carneiro. Digestive Tract; Basic Histology 11rd edition. California, USA, p: 317-37, .
  16. Scarborough JE, Pietrobon R, Bennett KM, Clary BM, Kuo PC, Tyler DS, et al. Workforce projections for hepato-pancreato-biliary surgery. Journal of the American College of Surgeons. 2008;206(4):678-84. Epub 2008/04/05.
  17. Saldinger PF, Blumgart LH. Surgical techniques for the completion of a bilioenteric bypass. In: Blumgart LH, Chamberlain R, eds. Handbook of Hepatobiliary Surgery. Landes Bioscience; 2002.
  18. Turner MA, Fulcher AS. The cystic duct: normal anatomy and disease processes. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2001;21(1):3-22; questionnaire 288-94. Epub 2001/02/07.
  19. Guyton AC, Textbook of medical physiology.. Pancreas. 6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981,p:764-790.

20. Wong EC, Butch AW, Rosenblum JL. The clinical chemistry laboratory and acute pancreatitis. *Clinical chemistry*. 1993;39(2):234-43. Epub 1993/02/01.
21. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. *Textbook of Surgery*. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997. p:1156- 1165.
22. Andreoli T, Bennett J.C, Carpenter C.J, Plum F, Smith L.H: jaundice. *Cecil essentials of medicine* 1995; chapter 5,323-327.
23. Kumar V, Cotran R.S, Robbins S.L: Karaciğer ve safra yolları. *Temel Patoloji* 1992; bölüm onaltı, 525.
24. Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. *The Surgical clinics of North America*. 2008;88(6):1175-94, vii. Epub 2008/11/11.
25. Scott-Conner CE, Grogan JB. Serum and cellular factors in murine obstructive jaundice. *Surgery*. 1994;115(1):77-84. Epub 1994/01/01.
26. Schwartz SI. Liver. In: Sclaford TD, Curley SA (Ed.). *Principles of Surgery* 8<sup>rd</sup> edition. McGraw-Hill, Philadelphia, USA, pp. 1139-87, 2004.
27. Nychytailo M, Malyk SV. [Biochemical markers in diagnosis and prognosis of obturative jaundice]. *Klinichna khirurgiia / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, Naukove tovarystvo khirurhiv Ukrainy*. 2004(8):13-5. Epub 2004/11/25. Biokhimichni markery v diahnozytsi ta prohnozuvanni perebihu obturatsiinoi zhovtianytsi.
28. Martinez-Rodenas F, Oms LM, Carulla X, Segura M, Sancho JJ, Piera C, et al. Measurement of body water compartments after ligation of the common bile duct in the rabbit. *The British journal of surgery*. 1989;76(5):461-4. Epub 1989/05/01.
29. Tygstrup N. Assessment of liver function: principles and practice. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1990;5(4):468-82. Epub 1990/07/01.
30. Firth M, Prather CM. Gastrointestinal motility problems in the elderly patient. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1688-700. Epub 2002/05/23.

31. Green RM, Beier D, Gollan JL. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterology*. 1996;111(1):193-8. Epub 1996/07/01.
32. Alptekin N, Mehmetcik G, Uysal M, Aykac-toker G. Evidence for oxidative stress in the hepatic mitochondria of bile duct ligated rats. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 1997;36(3):243-7. Epub 1998/02/07.
33. Tian YF, Li Y, Zhao Q, Fan LQ, Zhao WJ, Xu BL, et al. [Effect of ulinastatin on intestinal mucosal barrier function of rats with obstructive jaundice]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2007;27(7):987-90. Epub 2007/08/02.
34. Jacob G, Nassar N, Hayam G, Ben-Haim S, Edoute Y, Better OS, et al. Cardiac function and responsiveness to beta-adrenoceptor agonists in rats with obstructive jaundice. *The American journal of physiology*. 1993;265(2 Pt 1):G314-20. Epub 1993/08/01.
35. Comert M, Taneri F, Tekin E, Ersoy E, Oktemer S, Onuk E, et al. The effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. *Surgery today*. 2000;30(10):896-902. Epub 2000/11/04.
36. Pierro A, van Saene HK, Donnell SC, Hughes J, Ewan C, Nunn AJ, et al. Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1996;131(2):176-9. Epub 1996/02/01.
37. Armstrong CP, Dixon JM, Duffy SW, Elton RA, Davies GC. Wound healing in obstructive jaundice. *The British journal of surgery*. 1984;71(4):267-70. Epub 1984/04/01.
38. Owen JS. Extrahepatic cell membrane lipid abnormalities and cellular dysfunction in liver disease. *Drugs*. 1990;40 Suppl 3:73-83. Epub 1990/01/01.
39. Casini A, Ceni E, Salzano R, Biondi P, Parola M, Galli A, et al. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in



- human hepatic stellate cells: role of nitric oxide. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1997;25(2):361-7. Epub 1997/02/01.
40. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al. The process of microbial translocation. *Annals of surgery*. 1990;212(4):496-510; discussion 1-2. Epub 1990/10/01.
  41. *Ann Surg* 1990; 212(4): 496-510, Barber AE, Jones II WG, Minei JP et al: Bacterial overgrowth and intestinal atrophy in the etiology of gut barrier failure in the rat. *Am J Surg* 1991; 161:300-303.
  42. Saadia R, Schein M, MacFarlane C, Boffard KD. Gut barrier function and the surgeon. *The British journal of surgery*. 1990;77(5):487-92. Epub 1990/05/01.
  43. Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST, Demling RH, Wilmore DW. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Archives of surgery* (Chicago, Ill : 1960). 1988;123(11):1313-9. Epub 1988/11/01.
  44. Duffy LC. Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *The Journal of nutrition*. 2000;130(2S Suppl):432S-6S. Epub 2000/03/18.
  45. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512-9. Epub 2003/02/14.
  46. Kennedy JA, Parks RW, Clements WD, Rowlands BJ. Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: association with bacterial translocation. *The British journal of surgery*. 1995;82(10):1433-4. Epub 1995/10/01.
  47. Nieuwenhuijs VB, van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LM. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion*. 2000;62(4):255-61. Epub 2000/11/09.
  48. Albillos A, de la Hera A. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *Journal of hepatology*. 2002;37(4):523-6. Epub 2002/09/10.

49. Kimmings AN, van Deventer SJ, Obertop H, Rauws EA, Gouma DJ. Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice: pathogenesis and treatment. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;181(6):567-81. Epub 1995/12/01.
50. Ohshio G, Manabe T, Tobe T, Yoshioka H, Hamashima Y. Circulating immune complex, endotoxin, and biliary infection in patients with biliary obstruction. *American journal of surgery*. 1988;155(2):343-7. Epub 1988/02/01.
51. Montilla P, Cruz A, Padillo FJ, Tunez I, Gascon F, Munoz MC, et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *Journal of pineal research*. 2001;31(2):138-44. Epub 2001/09/14.
52. Wazna E, Gorski A. [Bacterial translocation and its clinical significance]. *Postepy higieny i medycyny doswiadczonej (Online)*. 2005;59:267-75. Epub 2005/07/05. Translokacja bakterii i kliniczne znaczenie tego zjawiska.
53. Ding JW, Andersson R, Stenram U, Lunderquist A, Bengmark S. Effect of biliary decompression on reticuloendothelial function in jaundiced rats. *The British journal of surgery*. 1992;79(7):648-52. Epub 1992/07/01.
54. Koutelidakis I, Papaziogas B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Makris J, Pavlidis T, Giamarellou H, et al. Systemic endotoxaemia following obstructive jaundice: the role of lactulose. *The Journal of surgical research*. 2003;113(2):243-7. Epub 2003/09/06.
55. Gurleyik E, Coskun O, Ustundag N, Ozturk E. Prostaglandin E1 maintains structural integrity of intestinal mucosa and prevents bacterial translocation during experimental obstructive jaundice. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2006;19(5):283-9. Epub 2006/09/13.
56. Tajuddin M, Tariq M, Bilgrami NL, Kumar S. Biochemical and pathological changes in the heart following bile duct ligation. *Advances in myocardiology*. 1980;2:209-12. Epub 1980/01/01.

57. Sakrak O, Akpınar M, Bedirli A, Akyurek N, Aritas Y. Short and long-term effects of bacterial translocation due to obstructive jaundice on liver damage. *Hepato-gastroenterology*. 2003;50(53):1542-6. Epub 2003/10/24.
58. Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA. Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with obstructive jaundice. *The British journal of surgery*. 1988;75(3):216-9. Epub 1988/03/01.
59. (Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO. WHO 2001).
60. Gismondo MR, Drago L, Lombardi A. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *International journal of antimicrobial agents*. 1999;12(4):287-92. Epub 1999/09/24.
61. Önal, D., Beyatlı, Y. ve Aslım, B. (2005). Probiyotik Bakterilerin Epitel Yüzeyleme Yapışması. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 3 (9), 1–10.
62. (İler M. İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Probiyotikler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*.2005; 9(3):134-40)
63. Coşkun T. Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotikler. *Katkı Pediatri Dergisi*.
64. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını. 2004; 26:1515-197.).
65. Mombelli B, Gismondo MR. The use of probiotics in medical practice. *International journal of antimicrobial agents*. 2000;16(4):531-6. Epub 2000/12/19.
66. Akman SA, Yağcı RV. Prebiyotik ve probiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Dergisi* 2002;45:337-337.
67. Bengmark S. Use of some pre-, pro- and synbiotics in critically ill patients. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2003;17(5):833-48. Epub 2003/09/26.
68. Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2003;17(5):711-24. Epub 2003/09/26.
69. Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgraduate medical journal*. 2004;80(947):516-26. Epub 2004/09/10.

70. Hoyos AB.: Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit, *Int J Infect Dis*, 3: 197-202, 1999.
71. Malinen E, Rinttila T, Kajander K, Matto J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(2):373-82. Epub 2005/01/26.
72. Rayes N, Seehofer D, Muller AR, Hansen S, Bengmark S, Neuhaus P. [Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery - results of a prospective trial]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2002;40(10):869-76. Epub 2002/11/19. Einfluss von Probiotika und Ballaststoffen auf die Inzidenz bakterieller Infektionen nach viszeralchirurgischen Eingriffen - Ergebnisse einer prospektiven Studie.
73. Coskun T.: Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotikler. In: *Katkı Pediatri Dergisi:Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını*, 26: 151-197, 2004.
74. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, Wu HW, Chen JH, Lin YS, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(9):1669-75. Epub 2002/08/29.
75. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2001;101(2):229-38; quiz 39-41. Epub 2001/03/29.
76. Hoesl CE, Altwein JE. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *European urology*. 2005;47(3):288-96. Epub 2005/02/18.
77. Taranto MP, Medici M, Perdigon G, Ruiz Holgado AP, Valdez GF. Evidence for hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus reuteri* in hypercholesterolemic mice. *Journal of dairy science*. 1998;81(9):2336-40. Epub 1998/10/24.
78. Hatakka K, Martio J, Korpela M, Herranen M, Poussa T, Laasanen T, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis--a pilot study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2003;32(4):211-5. Epub 2003/11/25.
79. Jia L, Zhang MH. Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2005;11(6):908-11. Epub 2005/02/01.

80. Bongaerts G, Severijnen R, Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. Medical hypotheses. 2005;64(1):64-8. Epub 2004/11/10.
81. Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, Linde HJ, Scholmerich J, Andreesen R, et al. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. Blood. 2004;103(11):4365-7. Epub 2004/02/14.
82. Caglar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. Oral diseases. 2005;11(3):131-7. Epub 2005/05/13.
83. Montalto M, Vastola M, Marigo L, Covino M, Graziosetto R, Curigliano V, et al. Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. Digestion. 2004;69(1):53-6. Epub 2004/02/03.
84. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, et al.: VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue probiotics and gluten intolerance, *Biochim Biophys Acta*, 1762: 80-93, 2006.
85. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. Medical hypotheses. 2005;64(3):533-8. Epub 2004/12/25.
86. Huang Y, Kotula L, Adams MC. The in vivo assessment of safety and gastrointestinal survival of an orally administered novel probiotic, *Propionibacterium jensenii* 702, in a male Wistar rat model. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2003;41(12):1781-7. Epub 2003/10/18.
87. Duman DG, Kumral ZN, Ercan F, Deniz M, Can G, Caglayan Yegen B. *Saccharomyces boulardii* ameliorates clarithromycin- and methotrexate-induced intestinal and hepatic injury in rats. *The British journal of nutrition*. 2013;110(3):493-9. Epub 2013/01/03.
88. Sheen-Chen SM, Hung KS, Ho HT, Chen WJ, Eng HL. Effect of glutamine and bile acid on hepatocyte apoptosis after bile duct ligation in the rat. *World journal of surgery*. 2004;28(5):457-60. Epub 2004/04/16.

89. Karatepe O, Acet E, Battal M, Adas G, Kemik A, AltioK M, et al. Effects of glutamine and curcumin on bacterial translocation in jaundiced rats. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(34):4313-20. Epub 2010/09/08.
90. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1970;101(4):478-83. Epub 1970/10/01.
91. Burçin TUfiTafi AY DA, Ayfle POLAT, Lülüfer TAMER, Kansu BÜYÜKAffiAR,, AKSÖYEK S. Peritonit oluflturulan s>çanlarda high mobility group box-1 ve tümör nekroz faktör-alfa inhibisyonunun barsak morfolojisi ve motilite üzerine etkisi. *çocuk cerrahisi dergisi*. 2008(22):15-24.
92. Fuller R. Probiotics in man and animals. *The Journal of applied bacteriology*. 1989;66(5):365-78. Epub 1989/05/01.
93. Seehofer D, Rayes N, Schiller R, Stockmann M, Muller AR, Schirmeier A, et al. Probiotics partly reverse increased bacterial translocation after simultaneous liver resection and colonic anastomosis in rats. *The Journal of surgical research*. 2004;117(2):262-71. Epub 2004/03/30.
94. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A, Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *International journal of food microbiology*. 1998;42(1-2):39-44. Epub 1998/08/26.
95. Erdoğrul Ö, Erbilir F. Isolation and Characterization of *Lactobacillus bulgaricus* and *Lactobacillus casei* from Various Foods (Effect of *Lactobacillus GG* yogurt in prevention of antibiotic). *Turk J Biol* 30 39-44, 2006.
96. Jijon H, Backer J, Diaz H, Yeung H, Thiel D, McKaigney C, et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1358-73. Epub 2004/05/08.
97. Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Muller AR, Serke S, Bengmark S, et al. Early enteral supply of fiber and *Lactobacilli* versus conventional nutrition: a controlled trial in

- patients with major abdominal surgery. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2002;18(7-8):609-15. Epub 2002/07/03.
98. Holma R, Salmenpera P, Lohi J, Vapaatalo H, Korpela R. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus reuteri* R2LC on acetic acid-induced colitis in rats. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(6):630-5. Epub 2001/06/27.
99. Doğan SM.: Probiyotiklerin endotoksemide deneysel kolon anastomozu üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, 2006.
100. Aguilar-Nascimento JA, Prado S, Zaffani G, Salomão AB.: Perioperative administration of probiotics: effects on immune response, anastomotic resistance and colonic mucosal trophism, *Acta Cir. Bras*, 21(4): 80-83, 2006.
101. Parks RW, Stuart Cameron CH, Gannon CD, Pope C, Diamond T, Rowlands BJ. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *The Journal of pathology*. 2000;192(4):526-32. Epub 2000/12/13.
102. Zhou YK, Qin HL, Zhang M, Shen TY, Chen HQ, Ma YL, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* on gut barrier function in experimental obstructive jaundice. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(30):3977-91. Epub 2012/08/23.
103. Mehmet Burak Kadioğlu Mg. Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Modelde Ursodeoksikolik Asit Ve Glutamin'in Bakteriyel Translokasyon, Karaciğer Fonksiyon Testleri Ve Karaciğer Histopatolojisine Olan Etkileri. 2005.
104. Geyik MF, Aldemir M, Hosoglu S, Ayaz C, Satilmis S, Buyukbayram H, et al. The effects of *Saccharomyces boulardii* on bacterial translocation in rats with obstructive jaundice. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2006;88(2):176-80. Epub 2006/03/23.
105. Deniz YÜCEL MO, Osman YÜKSEL, Güldal YILMAZ, Özge Tuğçe PAŞAOĞLU, Nedim SULTAN. The Effect of Glutamine and Probiotics Use on Intestinal Barrier, Bacterial Translocation, Hepatocyte Translocation, Oxidative Apoptosis, and Kupffer Cell Function in Rats with Obstructive Jaundice. 2014;5(1):10-9.

106. Bosscher D, Van Loo J, Franck A. Inulin and oligofructose as prebiotics in the prevention of intestinal infections and diseases. Nutrition research reviews. 2006;19(2):216-26. Epub 2006/12/01.
107. Yücel D, Yüksel O, Yılmaz G, Paşaoğlu Ö, Sultan N. The effect of glutamine and probiotics use on intestinal barrier, bacterial translocation.



## **8. ÖZGEÇMİŞ**

Hatay/Antakya doğumluyum. İlköğrenimimi Ali Sayar ilköğretim okulunda tamamladım. Gaziantep Özel Sunguroğlu Fen Lisesinde liseyi okudum. 2001-2007 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde okudum. 2008-2009 yılları arasında Çorum'un Bayat ilçesinde pratisyen hekimlik yaptım. 23.02.2009 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi anabilim dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı merkezde görevime devam etmekteyim.