

**T.C  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL TIKANMA SARILIĞI MODELİNDE L-  
KARNİTİN'İN BAKTERİ TRANSLOKASYONU ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. İsa SÖZEN**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. İbrahim BARUT  
Yard. Doç. Dr. Mehmet Zafer SABUNCUOĞLU**

**2013 - ISPARTA**

**T.C  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL TIKANMA SARILIĞI MODELİNDE L-  
KARNİTİN'İN BAKTERİ TRANSLOKASYONU ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. İsa SÖZEN**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. İbrahim BARUT**

**Yard. Doç. Dr. Mehmet Zafer SABUNCUOĞLU**

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından  
3261-Tu1-12 Proje No.su ile Desteklenmiştir.**

**2013 - ISPARTA**

## ÖNSÖZ

Tıkanma sarılığı gelişen tıp ve teknolojiye rağmen hala yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Buna neden olan en önemli sebeplerden biriside bakteriyel translokasyondur. Bu çalışmayla deneysel tıkanma sarılığı modelinde L-karnitin 'in bakteriyel translokasyonu önlemedeki etkinliği araştırılmıştır.

Tezimin yapım ve hazırlanmasında bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. İbrahim Barut ve Yard. Doç. Dr. Mehmet Zafer Sabuncuoğlu'na, asistanlık hayatım boyunca gerek cerrahi bilgi ve görgümün artmasında gerekse sıkıntılı anlarımda hayat tecrübeleriyle yön gösteren başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mahmut Bülbül olmak üzere Prof. Dr. Recep Çetin, Prof. Dr. Hasan Erol Eroğlu ve Prof. Dr. Nihat Kaymakçıoğlu'na ve Doç. Dr. Ömer Rıdvan Tarhan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın tamamlanmasında katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Efkan Uz ve asistan Özlem Yüksel'e, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Kemal Kürşat Bozkurt'a, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Selçuk Kaya'ya katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birikimlerinden faydalandığım tüm kıdemli asistan abi ve ablalarım, beş yıl boyunca sadece beş tane olan hepsi birbirinden kıymetli çömezlerim Dr.Mehmet Fatih Benzin, Dr. Gülsüm Tozlu, Dr. Girayhan Çelik, Dr. Mustafa Tevfik Bülbül ve Dr. Gökhan Avşar'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince Isparta'nın ve genel cerrahi'nin çok daha kolay ve zevkli olmasını sağlayan, ilerlerde bir yerlerde yine karşılaşmak dileğiyle tüm intern ve stajyer arkadaşlarımla, ameliyathane ve serviste birlikte çalıştığımız hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Ayrıca bu beş yıllık yoğun cerrahi denizin de, maddi ve manevi katkılarını ve hoşgörülerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. İsa SÖZEN**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
RESİMLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ .....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ .....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tıkanma Sarılığı .....	3
2.1.1. Genel Bilgiler.....	3
2.1.2. Tıkanma Sarılığı Nedenleri.....	5
2.1.3. Tıkanma Sarılığında Ortaya Çıkan Değişiklikler .....	6
2.1.3.1. Genel Değişiklikler .....	6
2.1.3.2. Tıkanma Sarılığında Karaciğerde Oluşan Histopatolojik Değişiklikler.....	7
2.2. Bakteriyel Translokasyon.....	8
2.2.1. Genel Bilgiler.....	8
2.2.2. Barsak Florası .....	9
2.2.3. Bakteri Translokasyonuna Etki Eden Faktörler.....	10
2.2.3.1. Bakteriyel Aşırı Çoğalma .....	10
2.2.3.2. Endotoksinler .....	11
2.2.3.3. İntestinal Geçirgenlik Artışı.....	11
2.2.3.4. İmmünsüpresyon.....	11
2.2.3.5. Hemorajik Şok .....	11
2.2.3.6. İntestinal Obstrüksiyon .....	12
2.2.3.7. IgA .....	12
2.2.3.8. Total Parenteral Nutrisyon (TPN).....	12
2.2.3.9. Açlık.....	12
2.2.3.10. Yanık.....	12
2.2.3.11. Radyasyon.....	12
2.2.3.12. Yabancı Cisimler .....	13
2.3. L-Karnitin.....	13
2.3.1. L-Karnitin'in Tanımı ve Yapısı .....	13

2.3.2. L-Karnitinin Fonksiyonları .....	14
2.3.3. L-Karnitinin Biyosentezi ve Kaynakları.....	16
2.3.4. Karnitin Eksikliğinde Ortaya Çıkan Metabolik Bozukluklar .....	16
2.4. Sitokinler ve Akut Faz Reaktanları .....	17
2.4.1. TNF - alfa .....	17
2.4.2. IL-6 .....	17
2.4.3. IL-8 .....	17
2.4.4. CRP.....	17
3. MATERYAL METOD .....	19
3.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem .....	19
3.2. Tedavi.....	21
3.3. Örnekleme .....	21
3.4. Değerlendirme .....	22
3.4.1. Biyokimyasal Değerlendirme .....	22
3.4.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme.....	22
3.4.3. Histopatolojik Değerlendirme .....	23
3.5. İstatiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	24
4.1.1. Birinci Gün Bulguları .....	24
4.1.2. Onuncu Gün Bulguları.....	24
4.1.3. Birinci ve Onuncu Gün Bulgularının Karşılaştırılması .....	25
4.1.4. Birinci ve Onuncu Gün Farklarına Ait Değerlerin Karşılaştırılması.....	26
4.2. Mikrobiyolojik Bulgular.....	27
4.2.1. Kan Kültürleri.....	27
4.2.2. Mezenter Lenf Nodu Kültürleri .....	28
4.2.4. Dalak Doku Kültürleri .....	29
4.2.4. Karaciğer Doku Kültürleri.....	29
4.3. İstatiksel Sonuçların Yorumlanması .....	31
4.4. Histopatolojik Bulgular .....	31
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇLAR .....	41
ÖZET.....	42
SUMMARY .....	44
KAYNAKLAR .....	46

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Bakteriyel translokasyon mekanizması. ....	9
<b>Şekil 2.</b> Karnitinin kimyasal formülü (10-11).....	13
<b>Şekil 3.</b> Uzun zincirli yağ asitlerinin L-karnitin ile mitokondrial matrikse taşınması Kısaltmalar: CPT I, carnitine-palmitoyl transferase I; CT, carnitine: acylcarnitine translocase; CPT II, carnitine-palmitoyl transferase II; CAT, carnitine-acetyl transferase; CoA, co enzyme A. (43).....	15

## RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Resim 1.</b> Ana safra kanalının disseksiyonu ve bağlanması .....	20
<b>Resim 2.</b> Postoperatif 10. günde dilate koledok .....	21
<b>Resim 3.</b> Kontrol grubu karaciğer dokusunda normal portal alan (H&E, x200).....	33
<b>Resim 4.</b> Tıkanma sarılığı grubunda portal alanda duktuler proliferasyon ve inflamasyon (H&E, x200).....	34
<b>Resim 5.</b> L-karnitin grubunda portal alanda şiddetli duktuler proliferasyon ve inflamasyon (H&E, x200).....	35

**TABLolar DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Normal barsak florasında bulunan anaerop bakteriler (37). .....	10
<b>Tablo 2.</b> Bakteriyel translokasyonu etkileyen faktörler (33).....	13
<b>Tablo 3.</b> Gruplardaki değişkenlerin 1.güne ait tanımlayıcı değerleri ve anlamlılık düzeyleri. ....	24
<b>Tablo 4.</b> Gruplardaki değişkenlerin 10. güne ait tanımlayıcı değerleri ve anlamlılık düzeyleri. ....	25
<b>Tablo 5.</b> Değişkenlerin Sarılık+ilaç ve Sarılık gruplarındaki 1. gün-10.gün karşılaştırma sonuçları. ....	26
<b>Tablo 6.</b> Gruplardaki değişkenlerin 1.gün-10.gün farklarına ait tanımlayıcı değerleri ve anlamlılık düzeyleri. ....	26
<b>Tablo 7.</b> Grupların kan, mln, dalak ve karaciğer kültürü sonuçları.....	30
<b>Tablo 8.</b> Kontrol, TS ve TS+I-karnitin gruplarının histopatolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi .....	32



**GRAFİKLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
<b>Grafik 1.</b> Gruplara göre kan kültürü sonuçları.....	27
<b>Grafik 2.</b> Gruplara göre MLN kültür sonuçları.....	28
<b>Grafik 3.</b> Gruplara göre dalak kültürü sonuçları.....	29
<b>Grafik 4.</b> Gruplara göre karaciğer kültürü sonuçları.....	30

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>TS</b>	: Tıkanma sarılığı
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktörü-alfa
<b>SDÜAF</b>	: Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu
<b>IL-1</b>	: İnterlökin -1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>RES</b>	: Retikuloendotelyal sistem
<b>DİK</b>	: Disemine intravasküler koagülopati
<b>TPN</b>	: Total parenteral nütrisyon
<b>MLN</b>	: Mezenter lenf nodu
<b>SDÜ</b>	: Süleyman Demirel Üniversitesi
<b>BT</b>	: Bakteriyel translokasyon

## 1. GİRİŞ

Tıkanma sarılığı (TS), karaciğer içi veya dışı safra kanallarında meydana gelen tıkanıklık sonucu ortaya çıkan safra retansiyonunu ve bundan kaynaklanan sarılık tablosunu tanımlamaktadır. Tıkanma sarılığının deneysel modeli için tercih edilen yöntem ekstrahepatik safra yollarının bağlanmasıdır. Tıkanma sarılığı konusunda deneyimli kliniklerde cerrahi sonrası mortalite oranları %5 civarına kadar azaltılmış olmasına rağmen, morbidite oranları %20-70 oranında görülmektedir (1). Mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen major komplikasyonlar ise kardiyovasküler disfonksiyon, periferik vazokonstriksiyon, gastrointestinal kanamalar, koagulopati, renal ve hepatik disfonksiyon ve sepsisdir (2). Bu komplikasyonların gelişiminde bakteriyel translokasyon ve endotokseminin önemli rolü vardır (3).

Tıkanma sarılığında fizyopatolojik değişikliklerin olmasında önderlik eden endotoksemi birçok sistemi aktive ederek IL-1, IL-6, IL-8, TNF- alfa gibi sitokinleri artırır. Bu inflamatuvar süreç kontrol edilemezse multiorgan disfonksiyonuna, respiratuvar distress sendromuna ve ölüme yol açar (4-5-6).

Bakteriyel translokasyon intestinal lümeninden mezenterik lenf nodlarına (MLN), karaciğere, dalağa ve sistemik dolaşıma özellikle gram negatif bakterilerin geçişi olarak tanımlanabilir. Bakteriyel translokasyon için 3 ana faktörden bahsedilebilir.

- İntestinal mukozal bariyerin değişmesi
- İntestinal bakteri florasının değişmesi
- Konakçı immün defans mekanizmasının değişmesi.

Bakteriyel diseminasyonun önlenmesinde retikuloendotelial sistem (RES) önemli bir rol oynar. Kandan mikroorganizmaları ve endotoksinleri temizler ve bedeni infeksiyonlara karşı korur. Tıkanma sarılığı sırasında RES' de rol alan hepatik makrofajların fonksiyonu baskılanır (7).

L-Karnitin özellikle organik asitlerin detoksifikasyonunda, mitokondri membranından uzun zincirli yağ asitlerinin transportunda ve enerji üretiminde rol alan bir taşıyıcıdır (8). Aynı zamanda bir antioksidandır (9). L-Karnitinin açık biyokimyasal formulu 3-hidroksi 4-n trimetil amino bütirattır (10,11).

Bu çalışmada tıkanma sarılığı modelinde L-Karnitinin bakteri translokasyonunu önlemedeki etkinliği araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tıkanma Sarılığı

#### 2.1.1. Genel Bilgiler

Sarılık, kanda bilirubin yükselmesi ile dokularda aşırı bilirubin yükselmesi sonucu deri, sklera ve mukozaların sarı renge dönmesidir. Serum bilirubin düzeyi 2-3 mg/dl olunca sarılık fark edilir. Hiperbilirubinemi; aşırı bilirubin oluşması, oluşan bilirubinin karaciğer hücreleri tarafından alınması ve karaciğerde konjugasyonunun bozulması, konjuge edilen bilirubinin safra kanaliküllerine sekresyonunun bozulması ya da karaciğer içi veya karaciğer dışı safra yollarındaki bir obstrüksiyon sonucu oluşur (12).

Tıkanma sarılığı ise safra yollarının herhangi bir seviyesinde çeşitli patolojilere bağlı olarak safra akımının durması ya da yavaşlamasıyla ortaya çıkan tablodur (13).

Bilirubinin %80 i parçalanmış eritrositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkar. Hemoglobin molekülünün hem parçasının parçalanma ürünüdür. Geride kalan bilirubin ise karaciğerdeki hemoglobin dışı hem proteininden (katalaz, sitokrom oksidaz gibi) (12) ve daha az olarak kemik iliğindeki matur olmayan eritrositlerin yıkımından oluşur (13). Hemoglobinin bilirubine çevrilmesi olayı dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki makrofajlarda gerçekleşir. Oluşan bilirubin konjuge olmamış bilirubindir ve plazmada albumine bağlanarak taşınır. Karaciğerde konjuge olmamış bilirubin albuminden alınır ve hepatositler tarafından hücre içine alınıp glukuronil transferaz enzimi aracılığı ile uridindiphosphoglukuronik asit ile konjuge edilir. Oluşan bu bilirubin konjuge bilirubindir. Bilirubin yağda iyi çözünür, fizyolojik pH daki suda ise çok az çözünür (12).

Nonkonjuge bilirubin yağda eriyebilir, toksiktir ve sıkı bir şekilde albumine bağlanarak yüksek kan seviyelerinde bile idrarla atılmaz. Yağda iyi çözülebildiği için hücre membranlarından kolayca geçebilir. Dokulara ve özellikle beyne giderek toksik hasara neden olur.

Konjuge bilirubin ise suda eriyebilir, toksik değildir gevsek olarak albumine bağlanır. Plazmada normalden yüksek oranlarda bulunduğu (tıkanma ikteri gibi) idrarla atılabilir (14).

Primer safra asitleri: Kolik asit ve kenodeoksikolik asit dir. Bunlar karaciğerde kolesterol tarafından sentezlenir ve glisin ya da taurin ile konjuge edilip safraya salınır.

Sekonder safra asitleri: Deoksikolik asit ve litokolik asit dir. Bunlar kolonda primer safra asitlerinin metaboliti olarak oluşurlar. Bu dönüşüm bakteriler tarafından gerçekleştirilirler. Konjuge ve dekonjuge safra asitleri tüm barsaklardan difüzyonla absorbe olurlar. Absorbsiyonun en hızlı olduğu yer distal ileumdur. Burada konjuge safra asitlerini taşıyan aktif transport sistemi vardır.

Safra tuzları: Taurin veya glisinle peptit zinciri yoluyla karaciğerde üretilen safra asitlerini konjuge ederler. Safra tuzları intestinal kanalda iki önemli görev yaparlar. İlk olarak, besindeki yağ partikülleri üzerinde deterjan etkileri vardır. Partiküllerin yüzey gerilimlerini azaltarak, küçük yağ damlacıklarına parçalanmasına ve karışmasına yardım ederler. İkinci ve daha önemli olarak, yağ asitleri, monogliserid, kolesterol ve diğer lipidlerin intestinal kanalda absorpsiyonuna yardım ederler. İntestinal kanalda safra bulunmadığı zaman, lipidlerin %40'ı feçesle kaybedilir ve bu şahıslarda lipidlerin kaybına bağlı metabolik bozukluklar gelişir. Barsağa geçmiş olan safra tuzlarının yaklaşık %94 kadarı, ileumun distal bölümünden aktif transportla geri emilir.

Portal kana geçen safra tuzları böylece tekrar karaciğere döner. Safra tuzlarının bu dolaşımına enterohepatik dolaşım denir (15-16). Ektrahepatik safra yollarının bir nedenle tıkanması sonucu ortaya çıkan hiperbilirubinemi ve barsakta safra asitlerinin yokluğu ile karakterize olan tıkanma sarılığı tablosu oldukça yüksek morbidite ve mortalite içerir (17-18).

### 2.1.2. Tıkanma Sarılığı Nedenleri

Tıkanma sarılığı konjenital ve çeşitli akkiz patolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir (19).

Konjenital Nedenler:

- Safra kanalı agenezisi, hipoplazisi veya stenozu
- Koledok ve pankreas duktusları-duodenum birleşim anomalileri
- Koledok kisti, koledokosel

Akkiz Nedenler:

- Safra Taşları:
  - Koledok veya hepatik safra kanallarında
  - Safra kesesinde (Mirizzi sendromu)
- Neoplazmlar:
  - Safra kanalları, pankreas, duodenum, ampulla, safra kesesi veya karaciğerin primer tümörleri
  - Safra kanallarını komprese eden veya direkt olarak invaze eden sekonder tümörler
- Striktürler:
  - Postoperatif (İatrojenik)
  - Kronik pankreatit ile ilişkili
  - Posttravmatik
  - Ampuller stenoz ile ilişkili
  - Sklerozan kolanjite bağlı (primer veya sekonder)
  - Bilioenterik anastomoz disfonksiyonu
  - İdiyopatik
- Diğer nedenler:
  - Parazitler
  - Arteryel anevrizmalar
  - Duodenum divertikülleri

### 2.1.3. Tıkanma Sarılığında Ortaya Çıkan Değişiklikler

#### 2.1.3.1. Genel Değişiklikler

Tıkanma sarılığında bütün organ sistemlerinde değişiklikler meydana gelir. Tedavi edilmediği takdirde kolanjit, koagülasyon defektleri, bilyer fibrozis ve siroza kadar ilerleyen karaciğer hasarı vardır (19-20-21-22).

Tıkanma sarılığında hemodinamik denge bozulur. Hipodipsi, ekstraselüler sıvı depleasyonu, su ve sodyum metabolizmasında etkili hormonlarda değişiklikler ve artmış renal yetmezlik görülür (23).

Tıkanma sarılığında kardiyovasküler instabilite, hipotansiyon ve şoka predispozisyon görülür. Sistemik vazodilatasyon ve nörepinefrin ve anjiotensin 2 ye azalmış cevap bunda rol oynar (19).

Tıkanma sarılıklı hastaların %50'sinde portal ve sistemik dolaşımda endotoksin saptanmaktadır. Normalde portal dolaşıma giren çok az miktardaki endotoksin karaciğer retiküloendotelyal sistem (RES) tarafından etkisiz hale getirilir. Tıkanma sarılıklı hastalarda ise genel olarak kabul edilen görüşe göre barsak lümeninde safra tuzlarının bulunmaması ve barsak mukoza bariyerinin bozulması sonucu barsaktan portal dolaşıma endotoksin geçişinin artmasının bu duruma yol açtığına inanılmaktadır. Keza, tıkanma sarılığı nedeniyle karaciğer RES fonksiyonlarının azalmasında endotoksemide rolü vardır. Tıkanma sarılığında Kupffer hücrelerinin fagositik kapasitesi azalmaktadır (12).

Tıkama sarılığında anoreksi ve kilo kaybı görülebilir (özellikle maligniteye bağlı ise). Ayrıca hipodipsi ve safra tuzlarının diüretik etkisinde bu durumu destekler (19).

Tıkanma sarılıklı hastalarda eviserasyon ve herni oluşum insidansı artmıştır (19-24). Yara iyileşmesinde rol alan fibroblast ve makrofaj infiltrasyonunu belirgin derecede bozulmuştur. İnsizyon hattındaki anjiogenez gecikmiştir (25).

Tıkanma sarılıklı hastalarda koagülasyon bozuklukları multifaktöriyeldir. Faktör 2, 7, 9, 10'un sentezi için K vitamini, intestinal sistemden emilimi için safra tuzlarına ihtiyaç vardır (19). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde fibrinojen eksikliği



görülür (26). DİK'e sekonder trombositopeni görülür. Zamanla oluşan siroza ve karaciğer yetmezliğine bağlı karaciğerde üretilen pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerinin düşüşüne yol açar (19).

Safra kesesi ve ortak safra kanalı taş yoksa normalde sterildir. Taş varlığında ise pozitif kültür insidansı %75-90 arasındadır. Bakteriyel proliferasyonun olduğu bilyer obstrüksiyon kolanjit ile sonuçlanır (19-27). En yaygın mikroorganizma E.coli dir. Klebsiella ve enterokoklar bunu takip eder. Bakteroides ve klostridyum gibi anaeroblar daha az sıklıktadır. Etkinlikleri yüksek antibiyotikler kullanılmasına rağmen septik komplikasyonlara bağlı mortalite ve morbidite hala yüksektir (5-27).

Tıkanma sarılıklı hastalarda immün sistemde anlamlı bir baskılanma tesbit edilmiştir. RES esas olarak karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliğine yerleşmiş doku makrofajlarının toplamıdır. Bakteriler, immün kompleksler ve hücrel debrisler gibi maddelerin eliminasyonundan sorumludurlar. Kupffer hücreleri doku makrofajlarının yaklaşık %80-90' nını oluştururlar. Yabancı maddelerin fagositozu, antijen sunumu ve biyoaktif maddelerin sekresyonu gibi görevlerde rol alırlar (28). Tıkanma sarılığında bu fonksiyonlarının hepsinin baskılandığı ortaya çıkmıştır (3). Yine transloke bakterilere karşı önemli bir defans hattı oluşturan peritoneal makrofajların fonksiyonlarının anlamlı derecede baskılandığı görülmüştür (29). Naturel killer hücrelerinde de bakteri invazyonuna karşı doğal savunma sisteminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hücrelerin fonksiyonlarında tıkanma sarılığında anlamlı derecede baskılandığı görülmüştür (30).

### **2.1.3.2. Tıkanma Sarılığında Karaciğerde Oluşan Histopatolojik Değişiklikler**

Tıkanma sarılıklı hastalarda karaciğerde histopatolojik değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde kolestaz ve portal kanal değişiklikleri ön plandadır. Akut kolestaz sentilobüler kanaliküler olma eğilimindedir. Safra kanaliküllerinden safra elemanlarının geriye emilmesi portal traktta polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu ile belirgin kimyasal inflamatuvar reaksiyona yol açar (12). Her ne kadar bu bulgu değişmezde olsa, obstrüksiyonun karakteristiğinde olsa, spesifik değildir. Akut bilyer obstrüksiyonun tam gelişmiş tablosu portal ödem, kolestaz, safra kanalikül proliferasyonu ve portal polimorf nükleer lökosit birikimidir (31-32). Kronik

dönemde ise kronik kolestaz ve fibrozis ön plandadır. Kronik kolestaz periportal olma eğilimindedir. Uzun süreli tıkanma sarılığında interlobüler safra kanalları yok olabilir. Son aşamada mikronodüler siroz oluşur (31-32). Ayrıca tıkanıklık uzun sürerse periportal mesafelerde kolajen birikerek safra yolları çevresinde fibrozise neden olur. Periportal bölgede safra asitlerinin birikmesi hepatositler üzerinde toksik etki yapar. Fibrotik değişiklikler karaciğer içindeki kan akımına karşı bir direnç oluşturur ve portal hipertasyona yol açar. İki üç hafta içinde tıkanma giderilirse erken histopatolojik değişiklikler geri döner (12).

## **2.2. Bakteriyel Translokasyon**

### **2.2.1. Genel Bilgiler**

Bakteriyel translokasyon, mikroorganizmaların (özellikle gram- bakteriler) ve ürünlerinin (endotoksin) intestinal lümeninden mezenterik lenf nodlarına (MLN), karaciğere, dalağa ve sistemik dolaşıma geçişidir. Normalde bakteriyel translokasyon sürekli ve çok düşük düzeylerde gerçekleşmektedir. Bu bakteriler konakçı savunma mekanizmaları tarafından ortadan kaldırırlar. Bakterilerin aşırı çoğalması ile başlayan ilk aşamada translokasyon MLN a olur, diğer bölgelere yayılım olmaz. Eğer virulansı yüksek bakteriler kolonize olursa sorun olabilir. İkinci aşamada bakteriler MLN'dan dalak, karaciğer ve akciğer gibi başka organlara yayılır. Bu aşamayı tetikleyen olay konak savunma mekanizmasındaki eksiklikler ve sorunlardır. Üçüncü aşamada ile bakteriler periton boşluğu ve sistemik dolaşıma katılır (7-33).

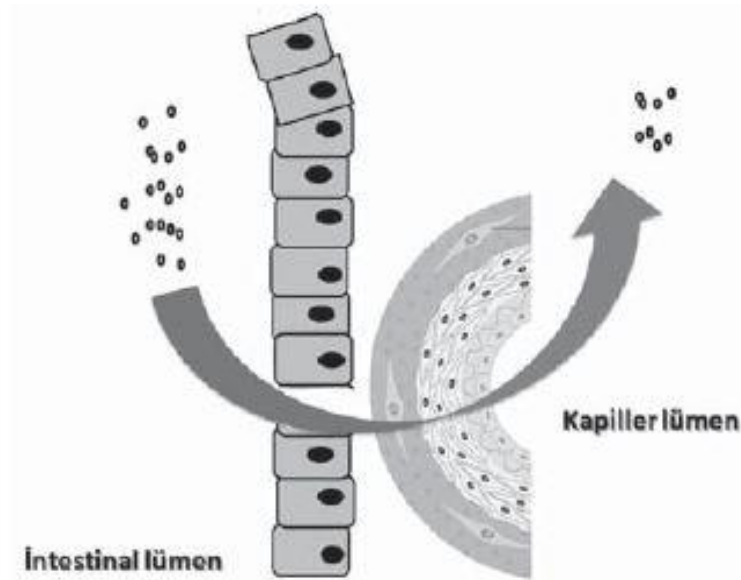
Bakteriyel translokasyonun altında üç ana olay rol oynar:

1. İntestinal mukozal bariyerin yapısının bozulması
2. İntestinal bakteri florasının aşırı çoğalması
3. Konakçı immün defans mekanizmalarının bozulması (7).

Bu olaylar için fizyolojik mekanizmaların zarara uğraması gerekmektedir. Barsağın normal florasında bulunan patolojik olmayan anaerobik mikroorganizmaların kolonizasyonu diğer bakterilerin bağlanmasına ve çoğalmasına engel olur. Antibiyotik kullanımı, intestinal staz ve beslenme değişiklikleri barsak florasında değişikliklere neden olup translokasyona neden olabilir (34). Normal bir

barsak mukozası translokasyona engel olmak için yeterlidir. Enterositlerde hasar veya intestinal kan akımının azalması, hemorajik şok, total paraenteral nütrisyon ile beslenme esnasında barsak mukozasında atrofi oluşması durumunda barsak bariyeri geçirgen hale gelir ve translokasyon kolaylaşır (34). Konakçı immün sistemi baskılanırsa bakteriler fagositozdan kurtularak transloke olabilirler (34-35). Kemoterapötik ilaçlar ve steroidler de translokasyona neden olabilirler (34-35).

*E. coli*, *K. pneumonia* ve diğer enterobakterler, *P. aeroginoza*, enterokok, laktobasiller, stafilokoklar en sık translokasyona uğrayan bakterilerdir. Translokasyona uğrayan bakteriler intrasellüler patojenlerdir. Fagositoza direnç gösterirler. Anaerob bakteriler daha nadir translokasyona neden olurlar (36).



**Şekil 1.** Bakteriyel translokasyon mekanizması.

### 2.2.2. Barsak Florası

Normal barsak florası, patojen mikroorganizmaların yerleşimine ve yayılımına karşı koruyucu rol oynar. Normal barsak florasında 100-400 arasında değişen anaerob bakteri türü bulunur.

**Tablo 1.** Normal barsak florasında bulunan anaerop bakteriler (37).

GRAM (+)	GRAM(-)
Bifidobacterium longum	Bacteroides vulgatus
Bifidobacterium adolescentis	B. thetaitotaomicron
Peptostreptococcus sp	B. fragilis
Peptococcus sp	B. distasonis
Coprococcus sp	B. variabilis
Ruminococcus sp	B. uniformis
Eubacterium sp	B. melaninogenicus
Clostridium perfiringes	B. asaccharolyticus
Propionibacterium acnes	B. splanchnicus
Lactobacillus sp	Bacteroides sp
Campylobacter sp	Fusobacterium freundii

Barsak florasındaki aerob mikroorganizmaların anaeroplara oranı 1/1000 dir. Örneğin anaerop türlerinden birisi olan bacteroides fragilisin 1 gram dışkıdaki miktarı  $10^{10}$ - $10^{11}$  kadardır. Aerop bakteilerden enterobakterlerin sayısı  $10^6$ - $10^7$  dir. Normal barsak florasının %99'undan fazlasını anaerop bakteriler oluşturmaktadır (37). Normal barsak florası, patojen mikroorganizmaların barsakta kolonizasyonunu ve translokasyonunu kontrol eder. Bu olaya kolonizasyon direnci denir (37). Enterik aerobik gram (-) bakterilerin artışı veya anaerobik floranın azalması bakteriyel translokasyona eğilimi artırır (34). Mide asidi, pankreatik salgı, bilyer salgı, intestinal peristaltizm ve immünolojik faktörler barsağın mikrobiyoloji dengesini koruyan faktörlerdir (38).

### 2.2.3. Bakteri Translokasyonuna Etki Eden Faktörler

#### 2.2.3.1. Bakteriyel Aşırı Çoğalma

Endojen ve ekzojen bakterilerin gastrointestinal kanaldan MLN' na translokasyonuna neden olan başlıca mekanizma intestinal aşırı bakteri çoğalmasıdır. Yapılan deneylerde sağlıklı ratlarda translokasyon olsa bile lamina propriadan geçişlei sırasında ya da MLN da öldürülmektedir. Bu nedenle MLN, karaciğer ve dalak doku kültürlerinde bakteri üretilmez (39). Normalde bakteriyel translokasyon sürekli ve çok düşük düzeylerde gerçekleşmektedir.

Bu bakteriler konakçı savunma mekanizmaları tarafından ortadan kaldırılırlar. Bakterilerin aşırı çoğalması ile başlayan ilk aşamada translokasyon MLN'na olur, diğer bölgelere yayılım olmaz (7-33).

### **2.2.3.2. Endotoksinler**

Endotoksinler doz bağımlı bakteriyel translokasyona neden olur. Az miktarda ise portal sistemden karaciğerde Kupffer hücrelerine gider orada detoksifiye edilirler. Miktarı fazla ise immün sistemi ve Kupffer hücre fonksiyonlarını bozarak sistemik endotoksimeye neden olurlar (40). Endotoksin kaynaklı serbest oksijen radikalleri barsakta mukoza hasarı oluştururlar. Buda bakteri translokasyonu oluşturmada önemli rol oynar.

### **2.2.3.3. İntestinal Geçirgenlik Artışı**

Normal şartlarda lümen içinde bakteri miktarı az da olsa barsak bariyerini geçebilmektedir ama immün sistem bunları sistemik dolaşıma geçmesine engel olmaktadır. Yanık, şok, TPN ve iskemi gibi durumlarda barsak mukoza bütünlüğü bozulduğu için intestinal geçirgenlik artar (33).

### **2.2.3.4. İmmünsüpresyon**

İmmünsüpresyon bakteriyel translokasyonda en önemli faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalarda immünsüpresif ilaçların bakteriyel translokasyonu artırdığı gösterilmiş (33). Splenektominin immün sistemi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Ama ilginç olarak önceden yapılan splenektominin endotoksin kaynaklı bakteriyel translokasyona karşı koruyucu olduğu görülmüş. Buna neden olarakda splenektomide karaciğerdeki Kupffer hücrelerinin arttığı gösterilmiş (33).

### **2.2.3.5. Hemorajik Şok**

Hemorajik şok barsak mukozasında zedelenmeye yol açar. Bunun sonucunda barsak mukoza bariyeri bozulur ve bakteriler sistemi dolaşıma katılır. Serbest oksijen radikallerinde bunda rol oynadığı görüşü desteklenmektedir (33).

### **2.2.3.6. İntestinal Obstrüksiyon**

İntestinal obstrüksiyon esnasında barsak peristaltizmi azaldığı için biriken endojen bakteri miktarının artışına bağlı bakteri translokasyonu artar (33).

### **2.2.3.7. IgA**

İntestinal lümene IgA sekresyonu bakteriyel invazyona karşı ilk savunma çizgisidir. IgA, bakterilerin barsak duvarına yapışmasını ve fagositozu önlemektedir. Ama bununla birlikte IgA eksikliği barsak kaynaklı infeksiyon sıklığının artışına yol açmaz (34-41).

### **2.2.3.8. Total Parenteral Nutrisyon (TPN)**

Total parenteral nütrisyon intestinal mukozal atrofiye yol açarak bakteriyel translokasyona ve sepsise yol açar (33).

### **2.2.3.9. Açlık**

Açlık durumunda konak immün sistemi zayıflar, bakteri florası artar. Bakteriyel translokasyon oluşumunu hızlandırır (42).

### **2.2.3.10. Yanık**

Yanık intestinal iskemiye yol açarak intestinal mukoza hasarı oluşturur, hücrel immüniteyi baskılar ve bakteriyel translokasyonunun artışına yol açar. Deneysel çalışmalarda bakteriyel translokasyon modeli oluşturmada en sık kullanılan yöntemlerden biridir (33).

### **2.2.3.11. Radyasyon**

Radyasyon periferik beyaz kan hücrelerini ve kemik iliği hücrelerinde azalmaya yol açar. Buda immün sistemi bozar ve bakteri translokasyonunu destekler (33).

### 2.2.3.12. Yabancı Cisimler

İntraabdominal yabancı cisimler bakteriyel translokasyona neden olurlar. RES fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek ve paralitik ileusa (meshler) yol açarak bakteriyel translokasyona destek olurlar.

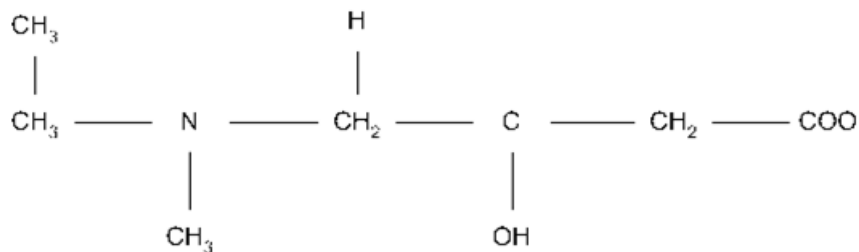
**Tablo 2.** Bakteriyel translokasyonu etkileyen faktörler (33)

Arttıranlar	Azaltanlar
İmmünsüpresif ilaçlar	Splenektomi
İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma	Mezenter lenfadenektomi
Yanık	Bombesin
Endotoksin	Prostaglandin E1
Parenteral beslenme	Heparin
İntestinal obstrüksiyon	İnsülin benzeri büyüme faktörü
Bilier obstrüksiyon	Oral fosfolipitler
Radyasyon	Enalapril
Travma ve Hemorajik şok	Enteral beslenme
Karaciğer rezeksiyonu	Tromboksan A2 inhibisyonu
İnflamatuvar barsak hastalığı	
Tümörler	

## 2.3. L-Karnitin

### 2.3.1. L-Karnitin'in Tanımı ve Yapısı

L-karnitin'in kimyasal formülü  $\beta$ -hidroksi- $\gamma$ -trimetilaminobutirat'tır (9). Kimyasal yapısı ilk olarak 1927 yılında belirlenmiştir. Yapı olarak aminoasitlere benzeyen ancak hiçbir aminoasit yapısına girmediği için gerçek bir aminoasit olarak kabul edilmeyen, kuaterner bir amindir (10-11).



**Şekil 2.** Karnitinin kimyasal formülü (10-11)

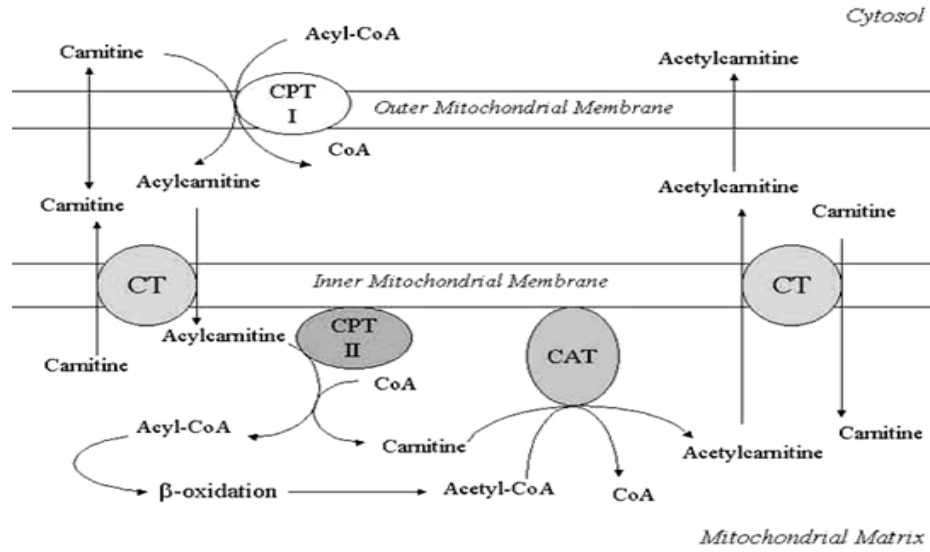
L-karnitin insanlarda serbest ve esterleşmiş halde bulunur. Serbest karnitin (L-karnitin) toplam karnitin miktarının % 80'ini oluşturur (9). Dokularda sadece L formu sentezlenir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir. L-karnitin'in diğer kimyasal formları ise asetil-L-karnitin ve propionil-L-karnitin'dir (9).

### **2.3.2. L-Karnitinin Fonksiyonları**

İşlevsel olarak vitaminlere benzer yönleri bulunan karnitinin, diyet ile alınması yanı sıra vücutta da sentez edilebildiği için tam bir vitamin olarak kabul edilmemektedir (11).

1. L-karnitin memeli metabolizmasında enerji üretiminde rol alır (9).
2. Organik asitlerin (pirüvik asit, benzoik asit) detoksifikasyonunda rol alır (9).
3. Mitokondri membranından uzun zincirli yağ asitlerinin taşınımında rol alırlar (9). Uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyon yerleri olan mitokondrial matrikse taşınmasını sağlarlar. Mitokondri iç membranı uzun zincirli yağ asitlerine karşı geçirgen olmayan bir bariyerdir. Bu bariyeri ancak karnitinle birleşerek geçebilir. Karnitin bu işlevi karnitin açıl transferaz enzimi aracılığıyla yapar. Mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan bu enzim, yağ asidinin KoA ile esterleşmesi yoluyla oluşan, açıl KoA daki açıl grubunun karnitine aktarılmasını sağlar ve açıl karnitin oluşur. Oluşan açıl karnitin, mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan karnitin açıl karnitin translokaz enzimi ile mitokondri iç membranından matrikse iletilir. Bu sırada karnitin ise yeniden mitokondri dışına taşınır (43-44).





**Şekil 3.** Uzun zincirli yağ asitlerinin L-karnitin ile mitokondrial matrikse taşınması  
Kısaltmalar: CPT I, carnitine-palmitoyl transferase I; CT, carnitine: acylcarnitine translocase; CPT II, carnitine-palmitoyl transferase II; CAT, carnitine-acetyl transferase; CoA, co enzyme A. (43).

- 4) Organizma için güçlü toksik etkileri olan endojen ve eksojen organik asitlerin (glutamin, amonyak) konjugasyonunda rol alır. Böylece dokuları bu organik asitlerin toksisitesinden korur (11).
- 5) Yağ asitleri dışında dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izölosin) oksidasyonundada rol alır (11).
- 6) Çeşitli deneysel iskemi modellerinde, karnitin ile mitokondrilerin metabolik hızı artırılarak oksijen kullanımının arttığı gösterilmiştir.
- 7) L-karnitin fazla miktardaki asetil gruplarının detoksifikasyonunu sağlayarak serbest KoA birikimini önler. Böylece asetil-KoA/KoA havuzunun tamponunu sağlar (9). Bu işlemde KoA serbest kalırken, L-karnitin asetil grupları ile bağlanır ve asetil grupları böbreklere taşınarak burada elimine edilir (9).
- 8) L-karnitin'in diğer önemli bir fonksiyonu da antioksidatif etki göstermesidir. Vücuttaki antioksidan savunma sisteminde bulunan glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin ileri peroksidatif bozunmalarına ve yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklara karşı L-karnitin'in koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (9).

### 2.3.3. L-Karnitinin Biyosentezi ve Kaynakları

L-karnitin vücuda eksojen ve endojen olmak üzere iki kaynaktan sağlanır. %75'i diyetle alınırken, %25'i vücutta sentezlenir. L-karnitin vücutta en fazla karaciğer, böbrek ve beyinde sentezlenir. L-karnitin sentezlendikten sonra kan dolaşımı ile enerji üretimi için bu biyoaktif bileşiğe gereksinim duyan doku ve organlara taşınır (9). Bu organ ve dokular özellikle kas ve kalp dokularıdır (9). Diyetle alınan karnitin, aktif transport ile duodenum ve jejunumdan emilir. Böbreklerde glomerüler filtrattan geçen bölümünün %90'dan fazlası tubuler reabsorbsiyona uğrar. Çok az bölümü feçesle atılır (11). L-karnitin sentezi için lizin ve metiyonin zorunlu aminoasitlerinin yanı sıra C vitamini, demir (Fe<sup>2+</sup>), B6 vitamini ve nikotinamid adenin dinukleotit (NAD) yapısında niasine gereksinim vardır. Ayrıca metiyonin sentezi için gerekli olan B12 vitamini eksikliğinde de L-karnitin'in işlevi bozulur (9). Bu nedenle L-karnitin vitamin benzeri bir madde olarak tanımlanmaktadır (9). İnsanlarda lizin ve metionin aminoasitlerinden endojen L-karnitin sentezi bir reaksiyon zinciri ile gerçekleşir. Biyosentez beş basamakta tamamlanmaktadır. Böylece, 70 kg olan bir insanda günde 11-34 mg L-karnitin sentezlenebilir (9). Ekzojen olarak diyet ile alınan L-karnitin'in en zengin kaynakları başta kırmızı et (120-150 mg/ 100 g) olmak üzere balık, tavuk ve süt ürünleri (1.6-6.4 mg/ 100 g)'dir. Diğer meyve, sebze ve tahıllar (ortalama < 0.05 mg/ 100 g) ise bu ürünlere oranla çok daha az L-karnitin içeriğine sahiptir (9).

### 2.3.4. Karnitin Eksikliğinde Ortaya Çıkan Metabolik Bozukluklar

- Yağ asitleri enerji üretiminde kullanılamaz
- Serbest yağ asitleri ve trigliseridlerde artma gözlenir.
- Yağ asitleri stoplazmada birikir.
- Kaslarda yağlanma meydana gelir.
- Toksik etkiye bağlı metabolik bozukluklar olur.
- Karbonhidrat aşırı kullanımına bağlı hipoglisemi meydana gelir.
- Karbonhidrat metabolizmasının bozulması sonucu laktik asit birikir.
- Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği gözlenir
- Beta oksidasyon için gerekli olan serbest CO-A eksikliği oluşur (10-45).

## 2.4. Sitokinler ve Akut Faz Reaktanları

### 2.4.1. TNF - alfa

Sitokin ailesi içerisinde yer alan polipeptid moleküllerdir. İnflamasyon sürecinde mononükleer fagositlerden ve T lenfositlerden sentez edilmektedir. Makrofajlardan sentezlenmesinde en kuvvetli uyarıcı lipopolisakkaritlerdir. T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler, interferon gama ( IFN- $\gamma$ ) salgılayarak TNF- $\alpha$  salınımını artırırlar. TNF- $\alpha$ , inflamasyon bölgesine fagositer hücreleri çeker ve IL-1 salınımını artırır. Endotel hücrelerinden adezyon molekülü sentezini artırır ve kemokin salınımını düzenler. Yarılanma ömrü 15-20 dk.'dır. Koagulan mekanizmaları aktive eder. Eikozanoidlerin ve PAF'ın salınımını artırır (46).

### 2.4.2. IL-6

Mononükleer fagositer hücreler, vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve daha birçok hücre tarafından sentezlenir. IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6, inflamasyon sürecinde Polimorf nükleilökosit aktivasyonunu artırır ve polimorf nükleilökosit aktivasyonuna sekonder uzak organ hasarını artırır (46-47).

### 2.4.3. IL-8

Güçlü bir kemokin ajandır. Başlıca nötrofilleri aktive eder. IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'ya cevap olarak aktive olmuş makrofajlardan, endotelden ve fibroblastlardan salınır.

IL-6 ve IL-8 uzak organ hasarında etkili predüktif mediatörlerdir. Dolaşımdaki değerleri, doku hasarı derecesi ile orantılıdır (47).

### 2.4.4. CRP

İnsan CRP si fosfokoline bağlanma spesifitesi olan kalsiyum bağlayıcı bir akut faz proteindir. Hastaların serumunda bulunan streptococcus pneumonia hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma özelliği vardır. Sentez yeri karaciğerdir. CRP' nin temel işlevi; muhtemelen hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak

toksik, otojen substansları tanımak onlara bağlanmak, zehirsizleştirmek ya da kandan uzaklaştırmaktır. Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkilere sahiptir. CRP'nin antiinflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksid oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır. CRP düzeyleri akut miyokard infarktüsü, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Yükselme 6-8 saat içinde başlamakta, 24-48 saat içinde en üst düzeylere ulaşmaktadır ve normal düzeyin 2000 katına kadar çıkabilmektedir. Akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde serum düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF-  $\alpha$  seviyeleri ile ilişkilidir (49).

### 3. MATERYAL METOD

Bu deneysel çalışma 10.11.2012-20.11.2012 tarihleri arasında SDÜ deney hayvanları etik kurulunun onayı alınarak SDÜ Hayvan Deneyleleri Laboratuvarı, SDÜ Patoloji A.D. Laboratuvarı, SDÜ Mikrobiyoloji A.D. Laboratuvarı, SDÜ Biyokimya A.D. Laboratuvarı' nda yapıldı.

Bu proje Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu (SDÜAF) tarafından 3261-TU1-12 proje no ile desteklenmiştir. Çalışmada ağırlıkları ortalama 200-250 gram olan,12-16 haftalık Wistar-Albino tipi erkek ratlar kullanıldı. Hayvanlara deney süresince istedikleri kadar standart rat yemi ve çeşme suyu verildi.

Hayvanlar rastlantısal olarak üç gruba ayrıldı.

- Kontrol Grubu (Grup I) : (n:8) Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup batın kapatıldı ve takiben hayvanlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.
- Tıkanma Sarılığı Grubu (Grup II) : (n:15) Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup 3/0 ipekle ligate edilerek tıkanma sarılığı oluşturuldu ve batın kapatıldı. Takiben hayvanlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.
- Tıkanma Sarılığı + L-Karnitin Grubu (Grup III) : (n:15) Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup 3/0 ipekle ligate edilerek tıkanma sarılığı oluşturuldu ve batın kapatıldı. Takiben hayvanlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi. İlâveten bu gruba tedavi amaçlı 10 gün süre ile günde 1 kez, 50mg/kg dozunda L-karnitin kuyruk veninden parenteral yoldan verildi.

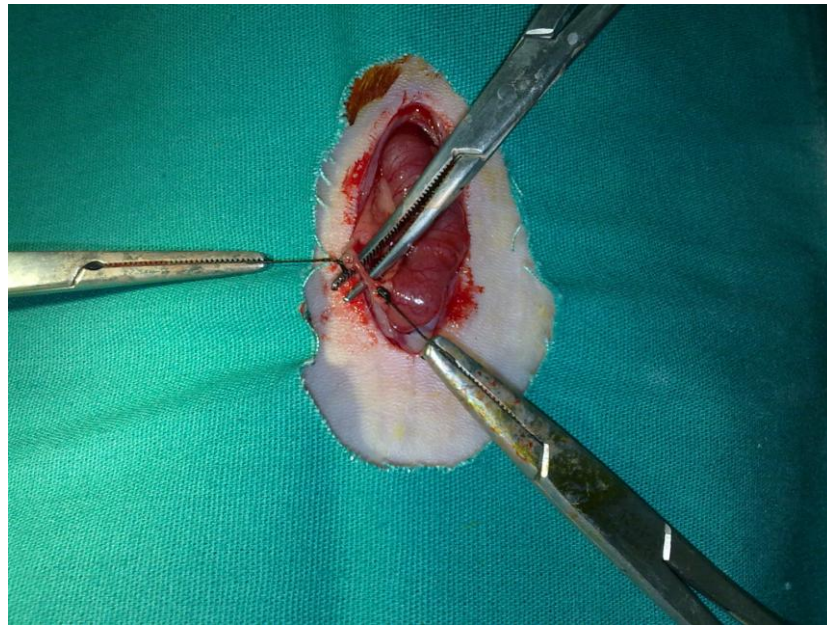
#### 3.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Her üç grubada yapılacak bütün cerrahi işlemler öncesi genel anestezi oluşturmak amacıyla sağ arka bacaklarından intramuskuler olarak 100 mg/kg ketamin HCL (Alfamine 10 cc) ve 25 mg/kg Xylazine HCL (Alfazyne flakon 30 cc) uygulandı. Anestezik etki başladıktan sonra tüm hayvanlar karın bölgesindeki kıllar traş edildi. Ratlar supin pozisyonuna getirildi ve ekstremitelele ile boynun üst kısmı hariç tutulmak şartıyla, tamamen %10 povidon iyot ile boyanarak dezenfekte edildi.

Steril örtüler karnın orta hattı açıkta kalacak şekilde örtülerek cerrahiye hazırlık tamamlandı.

Karında ksifoid çıkıntından aşağıya doğru uzanan yaklaşık 2-2.5 cm'lik bir orta hat kesisi yapıldı. Mide ve pilor takip edilerek duodenum bulundu. Duodenum hafifçe öne ve aşağıya doğru çekilerek, karaciğer hilusundan duodenuma doğru uzanan ve ince bir tubuler yapı olarak izlenen ana safra kanalı görüldü. Ana safra kanalı, çevresindeki yağlı dokulardan tutularak asıldı ve ucu ince olan bir disektör ile diseke edilerek çıplaklaştırıldı. Kontrol grubundaki (grup I) ratlarda ana safra kanalı bulunup mobilize edildi. Tıkanma sarılığı grubunda (grup II) ve tıkanma sarılığı+L-Karnitin grubunda (grup III) ise porta hepatitis bulunarak disektörle koledok izole edildi ve 3.0 ipekle bağlanarak tıkanma ikteri oluşturuldu. İşlemler tamamlandıktan sonra her üç grupta da batın katları usulüne uygun olarak 3.0 ipekle kapatıldı. Sıvı resusitasyonu amacıyla batına 1 ml serum fizyolojik verildi. Suture hattı povidon iyot ile temizlendi ve hayvanlar anestezinin etkisinden çıkana kadar sıcak ortama alındı. Ratlar tamamen anestezinin etkisinden çıktıktan sonra kafeslerine alındılar ve 6. saatte oral beslenmeye başladılar.

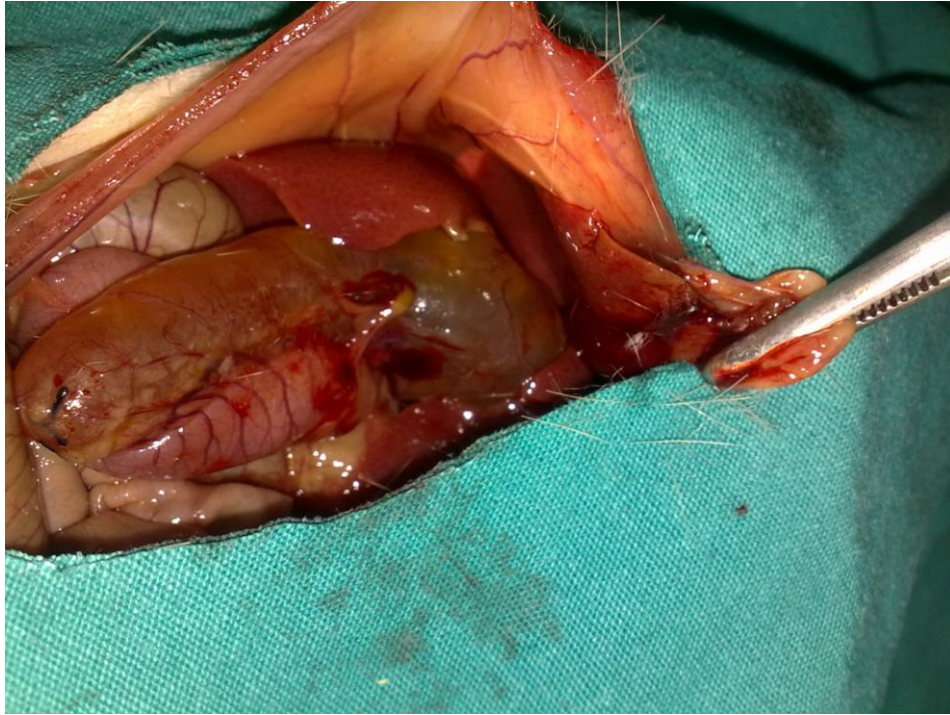
Çalışma süresince tıkanma sarılığı grubunda 3 adet, tıkanma sarılığı +L-karnitin grubunda 1 adet rat ölmüştür.



**Resim 1.** Ana safra kanalının disseksiyonu ve bağlanması.

### 3.2. Tedavi

Her üç grupta bütün ratlara deneysel çalışma bitene kadar istedikleri kadar standart rat yemi ve çeşme suyu verildi. Kontrol grubu (grup I) ve tıkanma sarılığı grubuna (grup II) tedavi amaçlı herhangi bir şey yapılmadı. Tıkanma sarılığı+L-karnitin grubuna (grup III) ise kuyruk veninden 10 gün süre ile her gün bir kez sabahları 50mg/kg dan L-karnitin verildi. Ratlar işlemlerden sonra kulaklarda ve mukozal yüzeylerde sarılık oluşması ve idrar renginde koyulaşma gibi sarılığın klinik bulguları açısından gözlemlendi.



**Resim 2.** Postoperatif 10. günde dilate koledok.

### 3.3. Örnekleme

Her üç grubada çalışmanın 1. ve 10. gününde olacak şekilde iki kere laparotomi uygulandı. Her rata anestezi amaçlı sağ arka bacaklarından intramuskuler olarak 100 mg/kg ketamin HCL (Alfamine 10 cc) ve 25 mg/kg Xylazine HCL (Alfazyne flakon 30 cc) uygulandı. Çalışmanın 1.gününde grup II ve grup III den

biyokimyasal analiz amaçlı aorttan aorttan kan alındı. Sıvı resusitasyonu amacıyla her rata 1 cc serum fizyolojik replasmanı yapıldı. Çalışmanın 10.gününde yapılan 2.laparotomide grup II ve grup III de koledoklarının dilate olduğu görüldü. Her üç gruptanda biyokimyasal analiz için ve kan kültürü için aorttan kan, mikrobiyolojik kültür için MLN, karaciğer ve dalaktan parçalar, histopatolojik örnek için karaciğerden parça alındı. Bu işlemleri takiben hayvanların sakrifiye edildi.

### **3.4. Değerlendirme**

#### **3.4.1. Biyokimyasal Değerlendirme**

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. laboratuvarında çalışmanın 1. ve 10. günlerinde alınan kan örnekleri EDTA' lı tüplere 5000 devir/dak santrifüj edildi. Plazmalarından ayrılarak çalışılmaya kadar -80 C de saklandı.1. ve 10. gününde alınan örneklerden rat spesifik TNF-alfa, CRP, IL-6, IL8 çalışıldı.

#### **3.4.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme**

Süleyman Demirel Üniversitesi Mikrobiyoloji A.D. laboratuvarında yapılan bu değerlendirmede, kan kültürü için aerob kan kültürü şişesine alınan örnekler, BacT/Alert otomatize kan kültür sisteminde değerlendirildi. Ekim yapılan şişeler 35-37 C' de enkübe edilip, sürekli çalkalanmakta ve 10 dakika aralarla izlenmektedir. Sıvı kültür şişelerinde oluşan CO<sub>2</sub> üretimi sürekli olarak kalorimetrik prensibe göre ölçülmekte ve cihazın her hücreindeki reflektometreler tarafından sürekli izlenmektedir. Pozitif şişe saptandığında görüntülü ve sesli mesaj ile pozitifliği bildirilmektedir. Bu sistemde pozitiflik saptanan şişelerden kanlı agar ve Mc Conkey plaklarına pasaj yapılarak 37 °C'de 24 saat süreyle inkübe edildi. Bu süre sonunda üreyen mikroorganizmalar mikrobiyolojik ve VİTEC 2 otomatize cihazla tanımlandı. 7 gün içerisinde pozitiflik sinyali vermeyen örnekler negatif kabul edildi. Mc Conkey ve kanlı agar besiyerlerine pasajları yapılan doku örnekleri 48-72 saat 37 °C'de inkübe edildi. Üreyen mikroorganizmalar mikrobiyolojik ve VİTEC 2 otomatize cihazla tanımlandı.



### 3.4.3. Histopatolojik Değerlendirme

Her üç gruptanda çalışmanın 10.gününde alınan karaciğer örnekleri %10 luk tamponlanmış formolde 24 saat fikse edildi. Standart laboratuvar takipleinden sonra parafine gömülerek 5 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı ve hemotoksilen-eozinle boyandı. Aynı patolog tarafından örneklerin hangi gruba ait olduğu bilinmeden incelendi. İncelemede duktal proliferasyon, steatoz, portal inflamasyon ve siroz oluşumu takip edildi.

### 3.5. İstatiksel Analiz

Çalışmada üzerinde durulan IL-8, IL-6, CRP, TNF- $\alpha$  biyokimyasal değerlerinin istatiksel değerlendirmesi SSPS for Windows 20.0 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde; gruptaki değişkenlere ilişkin değerler normal dağılıma sahip olduğu için gruplar arası hem 1. gün hem de 10. gün karşılaştırmaları için Tekyönlü Varyans analizi ve post hoc test olarak Bonferroni testi, her bir grupta 1. gün ile 10. gün karşılaştırmaları bağımlı örneklerde t testi, 1. gün ile 10. gün farklarına ait karşılaştırmalar Kruskal-Wallis tekyönlü varyans analizi ve sonrasında farklılık yaratan grup veya grupları tesbit etmek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tanımlayıcı değerler, Ortalama+-Standart sapma şeklinde verilmiştir. Ayrıca 1. gün ile 10. gün fark değerleri medyan ( IQR- çeyrek arası genişlik ) cinsinden tanımlanmıştır.

İstatiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada 10. gündeki grupların kan, MLN, karaciğer ve dalak doku kültürleri ile karaciğerden alınan doku örneklerinin histopatolojik değerlendirme karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

#### 4.1.1. Birinci Gün Bulguları

Birinci günde tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı + L-karnitin grubunda bulunan ratlardan elde edilen verilere İL-6, İL-8, TNF-alfa, CRP özelliği bakımından yapılan tek yönlü varyans analizi ve post hoc test olarak Bonferroni testi sonucunda sadece İL-8 özelliğinde istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır.

**Tablo 3.** Gruplardaki değişkenlerin 1. güne ait tanımlayıcı değerleri ve anlamlılık düzeyleri.

1. Gün	Gruplar		Gruplar Arası Karşılaştırma Sonuçları
	Sarılık+İlaç Ort.±SD	Sarılık Ort.±SD	Sarılık+ilaç-Sarılık
İL8 (pg/ml)	16,84±6,54	25,94±7,64	<0,01
İL6 (pg/ml)	38,61±8,93	38,25±7,75	>0,05
CRP (pg/ml)	3,67±1,01	3,22±0,90	>0,05
Tnf (ug/ml)	39,01±11,70	46,41±10,57	>0,05

#### 4.1.2. Onuncu Gün Bulguları

Onuncu günde kontrol, tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı + L-karnitin grubunda bulunan ratlardan elde edilen verilere İL-6, İL-8, TNF-alfa, CRP özelliği bakımından yapılan tek yönlü varyans analizi ve post hoc test olarak Bonferroni testi sonucunda hiçbirisinde istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.** Gruplardaki değişkenlerin 10. güne ait tanımlayıcı değerleri ve anlamlılık düzeyleri.

10. Gün	Gruplar			Gruplararası karşılaştırma sonuçları		
	Kontrol	Sarılık+İlaç	Sarılık	Kontrol- Sarılık+ilaç	Kontrol -Sarılık	Sarılık+ ilaç -Sarılık
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD			
İl8 (pg/ml)	22,88±6,96	31,39±9,81	25,01±9,19	>0,05	>0,05	>0,05
İl6 (pg/ml)	37,26±9,63	30,15±6,18	27,73±10,53	>0,05	>0,05	>0,05
CRP (pg/ml)	4,46±1,55	3,89±0,39	4,67±0,84	>0,05	>0,05	>0,05
Tnf (ug/ml)	41,06±10,83	47,96±12,20	49,28±11,03	>0,05	>0,05	>0,05

#### 4.1.3. Birinci ve Onuncu Gün Bulgularının Karşılaştırılması

Tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı + L-karnitin grubunda ki ratlardan elde edilen 1. gün ve 10. gün verilerine İL-6, İL-8, TNF-alfa, CRP özelliği bakımından yapılan bağımlı örneklerde t testi ve Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi testi sonucunda bazı özelliklerde istatistik olarak anlamlı farklar saptanmıştır.

Tıkanma sarılığı grubunda CRP özelliği bakımından 1. gün ve 10. gün rank ortalamaları arasında artış açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tıkanma sarılığı grubunda İL-6 özelliği bakımından 1. gün ve 10. gün rank ortalamaları arasında azalma açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tıkanma sarılığı + L-karnitin grubunda İL-6 özelliği bakımından 1. gün ve 10. gün rank ortalamaları arasında azalma açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tıkanma sarılığı + L-karnitin grubunda İL-8 özelliği bakımından 1. gün ve 10. gün rank ortalamaları arasında artış açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır.

**Tablo 5.** Değişkenlerin Sarılık+ilaç ve Sarılık gruplarındaki 1. gün - 10. gün karşılaştırma sonuçları.

	Sarılık+İlaç			Sarılık		
	1.gün	10.gün	p	1.gün	10.gün	p
	Ort.±SD	Ort.±SD		Ort.±SD	Ort.±SD	
İl8 (pg/ml)	16,84±6,54	31,39±9,81	< <b>0,001</b>	25,94±7,64	25,01±9,19	>0,05
İl6 (pg/ml)	38,61±8,93	30,15±6,18	< <b>0,05</b>	38,25±7,75	27,73±10,53	< <b>0,05</b>
CRP (pg/ml)	3,67±1,01	3,89±0,39	>0,05	3,22±0,90	4,67±0,84	< <b>0,01</b>
Tnf (ug/ml)	39,01±11,70	47,96±12,20	= <b>0,063</b>	46,41±10,57	49,28±11,03	>0,05

#### 4.1.4. Birinci ve Onuncu Gün Farklarına Ait Değerlerin Karşılaştırılması

Kontrol grubu, tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı + L-karnitin grubunda ki ratlardan elde edilen 1. gün ve 10. gün verilerine İL-6, İL-8, TNF-alfa, CRP özelliği bakımından yapılan bağımlı örneklerde t testi ve Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi testi sonucunda farklılık yaratan grup veya grupları tesbit etmek için Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi sonucunda bazı özellikler açısından istatistik olarak anlamlı farklar saptanmıştır.

Tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı + L-karnitin grubunda gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına göre sadece İL-8 özelliği açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır.

**Tablo 6.** Gruplardaki değişkenlerin 1. gün - 10. gün farklarına ait tanımlayıcı değerleri ve anlamlılık düzeyleri.

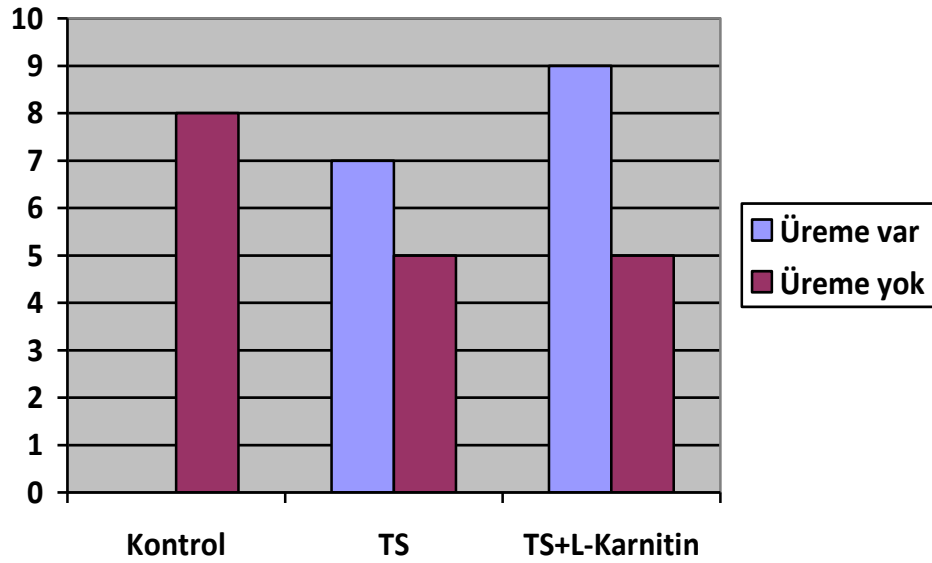
10.Gün	Gruplar			Gruplararası karşılaştırma sonuçları		
	Kontrol* Medyan (IQR)	Sarılık+İlaç Medyan (IQR)	Sarılık Medyan (IQR)	Kontrol- Sarılık+ilaç	Kontrol- Sarılık	Sarılık+ilac- Sarılık
İl8 (pg/ml)	0(0)	-11,9(13,50)	3,6(15,80)	< <b>0,001</b>	>0,05	< <b>0,05</b>
İl6 (pg/ml)	0(0)	8,65(20,73)	9,6(15,10)	>0,05	< <b>0,05</b>	>0,05
CRP (pg/ml)	0(0)	-0,53(1,01)	-1,2(1,75)	< <b>0,05</b>	< <b>0,001</b>	>0,05
Tnf (ug/ml)	0(0)	-10,84(28,13)	-3,8(52,60)	>0,05	>0,05	>0,05

## 4.2. Mikrobiyolojik Bulgular

Kontrol, tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı+ L-karnitin gruplarında 10. gündeki kan, mezenter lenf nodu ( MLN), dalak ve karaciğer örneklerinden alınan kültürler değerlendirildi.

### 4.2.1. Kan Kültürleri

Kan kültür sonuçları incelendiğinde; kontrol grubuna ait ratlardan alınan kan kültürlerinin hiç birinde üreme olmadı. TS grubuna ait ratlardan alınan kan kültürlerinin 7 tanesinde üreme gözlenirken, 5 tanesinde üreme gözlenmedi. TS+L-Karnitin grubuna ait ratlardan alınan kan kültürlerinin 9 tanesinde üreme gözlenirken, 5 tanesinde üreme gözlenmedi.



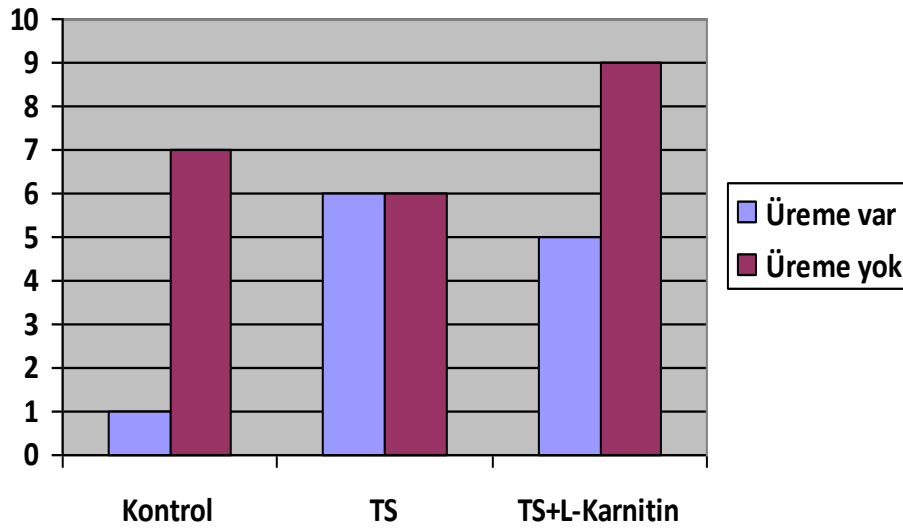
**Grafik 1.** Gruplara göre kan kültürü sonuçları.

TS grubunda üreme gözlenen kültürlerden elde edilen bakteriler incelendiğinde 5 tanesinde yalnızca E. Coli, 1 tanesinde yalnızca proteus spp. ve 1 tanesinde E.coli ve proteus spp. saptandı.

TS+L-Karnitin grubunda üreme gözlenen kültürlerden elde edilen bakteriler incelendiğinde 5 tanesinde yalnızca E. Coli, 3 tanesinde klebsiella spp. ve 1 tanesinde klebsiella spp. ve proteus spp. saptandı.

#### 4.2.2. Mezenter Lenf Nodu Kùltürleri

Mezenter lenf nodu doku örneklerinden alınan kùltürler incelendiğinde; kontrol grubuna ait ratlardan alınan doku kùltürlerinin 1 tanesinde üreme gözlenirken 7 tanesinde üreme olmadı. TS grubuna ait ratlardan alınan doku kùltürlerinin 6 tanesinde üreme gözlenirken, 6 tanesinde üreme gözlenmedi. TS+L-Karnitin grubuna ait ratlardan alınan doku kùltürlerinin 5 tanesinde üreme gözlenirken, 9 tanesinde üreme gözlenmedi.



**Grafik 2.** Gruplara göre MLN kùltür sonuçları.

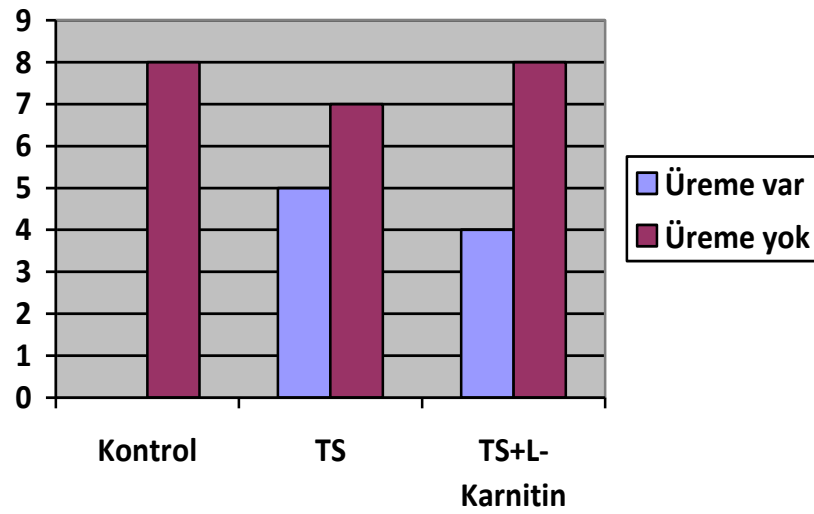
Kontrol grubunda üreme gözlenen doku kùltüründen elde edilen bakteri incelendiğinde enterococcus faecalis saptandı.

TS grubunda üreme gözlenen doku kùltürlerinden elde edilen bakteriler incelendiğinde 2 tanesinde yalnızca E.coli, 2 tanesinde yalnızca enterococcus faecalis, 1 tanesinde yalnızca staphilococcus spp. ve 1 tanesinde staphilococcus spp. ve enterococcus faecalis saptandı.

TS+L-Karnitin grubunda üreme gözlenen doku kùltürlerinden elde edilen bakteriler incelendiğinde 4 tanesinde yalnızca E. Coli ve 1 tanesinde yalnızca staphilococcus spp. saptandı.

#### 4.2.4. Dalak Doku Kültürleri

Dalak doku örneklerinden alınan kültürler incelendiğinde; kontrol grubuna ait ratlardan alınan doku kültürlerinin hiçbirinde üreme gözlenmedi. TS grubuna ait ratlardan alınan doku kültürlerinin 5 tanesinde üreme gözlenirken, 7 tanesinde üreme gözlenmedi. TS+L-Karnitin grubuna ait ratlardan alınan doku kültürlerinin 4 tanesinde üreme gözlenirken, 10 tanesinde üreme gözlenmedi.



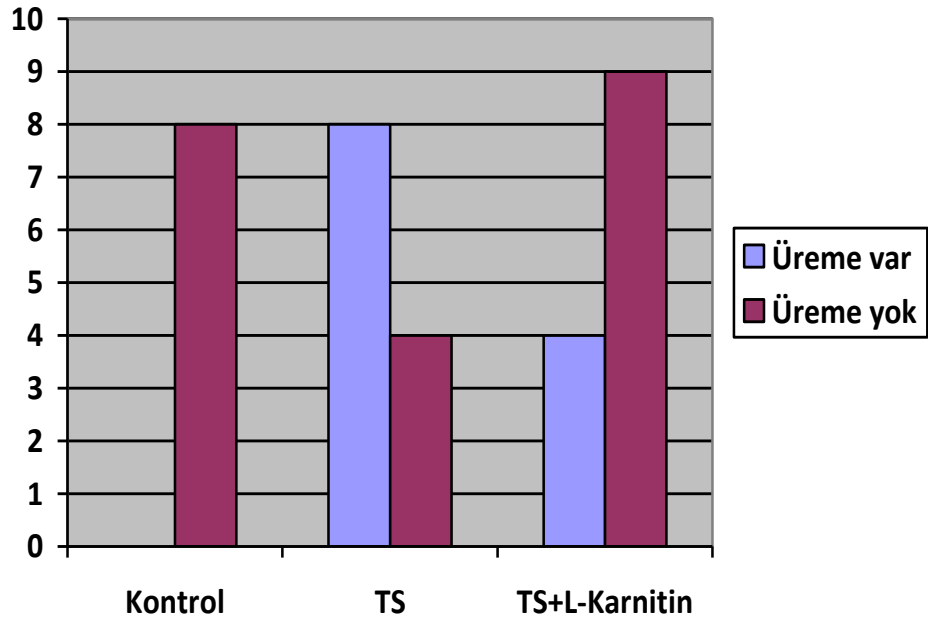
**Grafik 3.** Gruplara göre dalak kültürü sonuçları.

TS grubunda üreme gözlenen doku kültürlerinden elde edilen bakteriler incelendiğinde 2 tanesinde yalnızca E.coli, 2 tanesinde yalnızca enterocococcus faecalis ve 1 tanesinde yalnızca psödomonas spp. saptandı.

TS+L-Karnitin grubunda üreme gözlenen doku kültürlerinden elde edilen bakteriler incelendiğinde 4 tanesinde de yalnızca E. Coli saptandı.

#### 4.2.4. Karaciğer Doku Kültürleri

Karaciğer doku örneklerinden alınan kültürler incelendiğinde; kontrol grubuna ait ratlardan alınan doku kültürlerinin hiçbirinde üreme gözlenmedi. TS grubuna ait ratlardan alınan doku kültürlerinin 8 tanesinde üreme gözlenirken, 4 tanesinde üreme gözlenmedi. TS+L-Karnitin grubuna ait ratlardan alınan doku kültürlerinin 5 tanesinde üreme gözlenirken, 9 tanesinde üreme gözlenmedi.



**Grafik 4.** Gruplara göre karaciğer kültürü sonuçları.

TS grubunda üreme gözlenen doku kültürlerinden elde edilen bakteriler incelendiğinde 3 tanesinde yalnızca E.coli, 4 tanesinde yalnızca enterococcus faecalis, 1 tanesinde yalnızca enterococcus faecalis ve staphilococcus spp. saptandı.

TS+L-Karnitin grubunda üreme gözlenen doku kültürlerinden elde edilen bakteriler incelendiğinde 3 tanesinde yalnızca E. Coli ve 1 tanesinde E.coli ve psödomonas spp. saptandı.

**Tablo 7.** Grupların kan, mln, dalak ve karaciğer kültürü sonuçları

	KAN		MLN		DALAK		KARACİĞER	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
Kontrol	8	0	7	1	8	0	8	0
TS	5	7	6	6	7	5	4	8
TS+L-Karnitin	5	9	9	5	10	4	9	5



### 4.3. İstatiksel Sonuçların Yorumlanması

Çalışmada kan, MLN, dalak ve karaciğerde ayrı ayrı üreme olup olmama durumu ile 3 grup arasında 2 yönlü tablo oluşturularak ki-kare bağımsızlık testi uygulanmıştır.

Sonuç olarak;

Kan kültürlerinde üreme olup olmama durumu gruplardan bağımsız değildir ( $p<0,01$ ). Dikkat edilecek olursa Tablo 7’de kontrol grubunda tamamı negatifken, TS grubunda % 42’sinde ve TS+L-Karnitin grubunda ise % 36’sında negatiflik mevcuttu.

MLN doku kültürlerinde üreme olup olmama durumu gruplardan bağımsızdır ( $p=0,228$ ). Dikkat edilecek olursa Tablo 7’de kontrol grubunda %87’sinde, TS grubunda %50’sinde ve TS+L-Karnitin grubunda ise % 64’sında negatiflik mevcuttu.

Dalak doku kültürlerinde üreme olup olmama durumu gruplardan bağımsızdır ( $p=0,114$ ). Dikkat edilecek olursa Tablo 7’de kontrol grubunda tamamı negatifken, TS grubunda % 58’inde ve TS+L-Karnitin grubunda ise % 71’inde negatiflik mevcuttu.

Karaciğer doku kültürlerinde üreme olup olmama durumu gruplardan bağımsız değildir ( $p<0,05$ ). Dikkat edilecek olursa Tablo 7’de kontrol grubunda tamamı negatifken, TS grubunda % 33’ünde ve TS+L-Karnitin grubunda ise % 64’sında negatiflik mevcuttu.

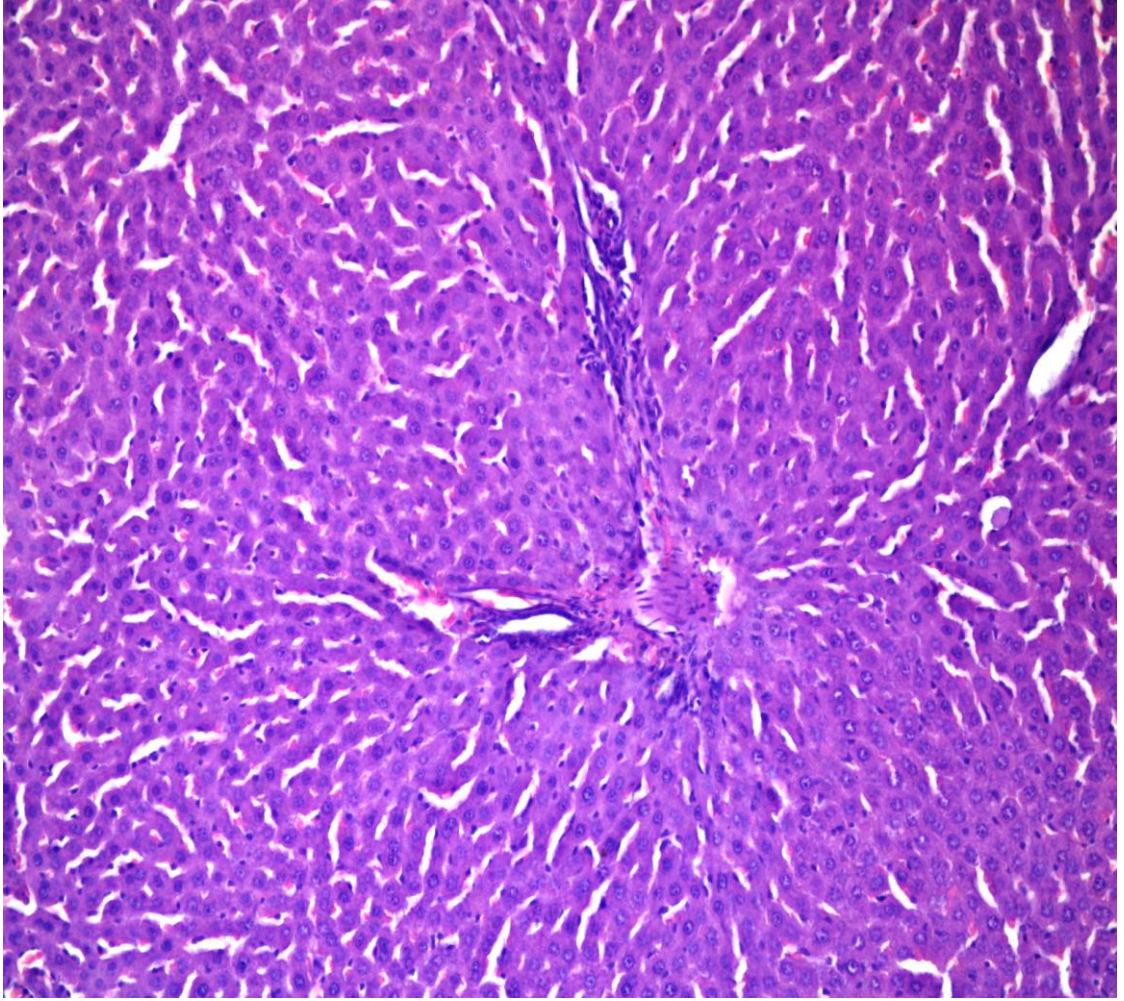
### 4.4. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik olarak her 3 grupta safra duktal proliferasyonu, portal inflamasyon, steatoz ve siroza ait değişiklikler değerlendirildi. Çalışmada bu değerlendirmeler 3 grup arasında 2 yönlü tablo oluşturularak ki-kare bağımsızlık testi uygulanarak yapıldı.

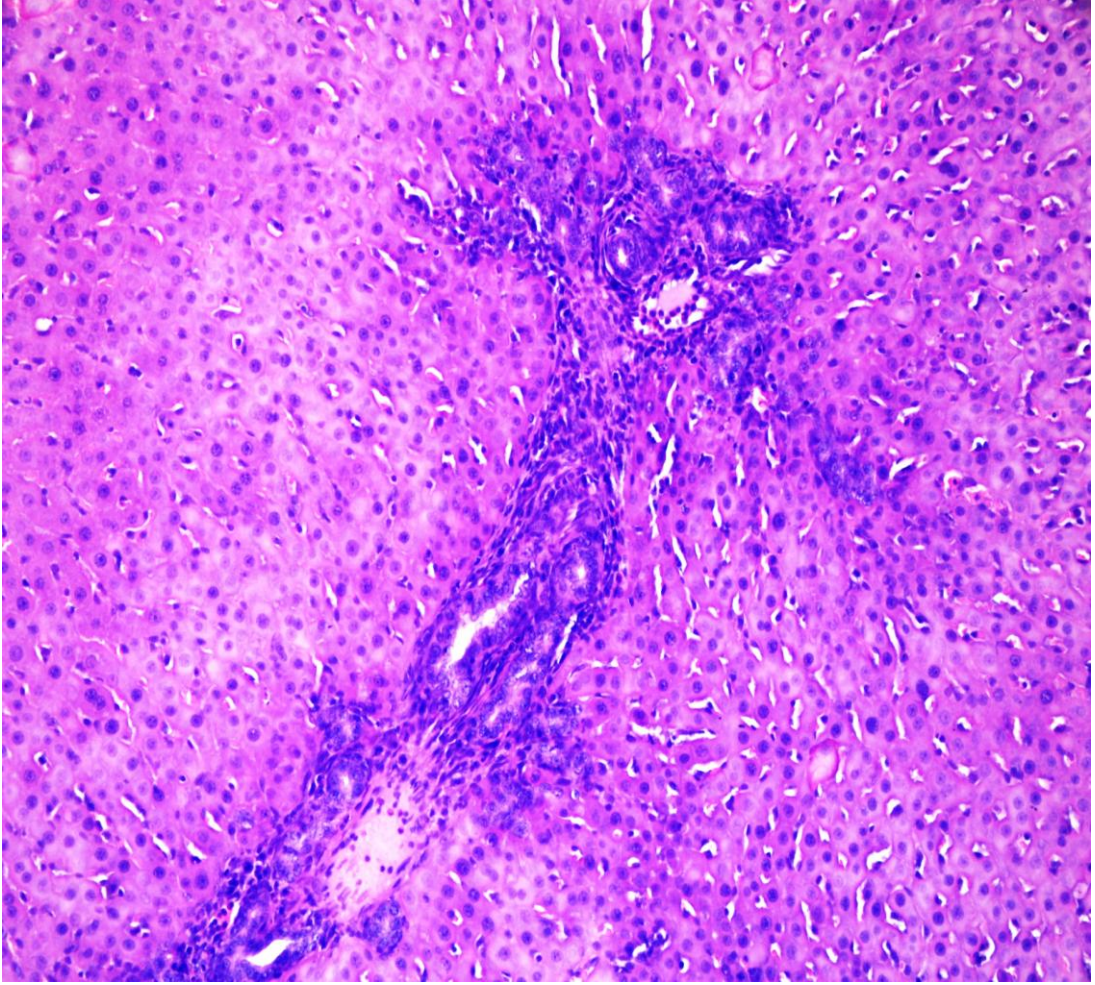
**Tablo 8.** Kontrol, TS ve TS+L-karnitin gruplarının histopatolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi

	Safra duktal proliferasyon		portal inflamasyon		Steatoz		Siroz	
	Negatif Pozitif		Negatif Pozitif		Negatif Pozitif		Negatif Pozitif	
Kontrol	8	0	8	0	8	0	8	0
TS	2	10	2	10	12	0	12	0
TS+L-Karnitin	0	14	0	14	7	7	14	0

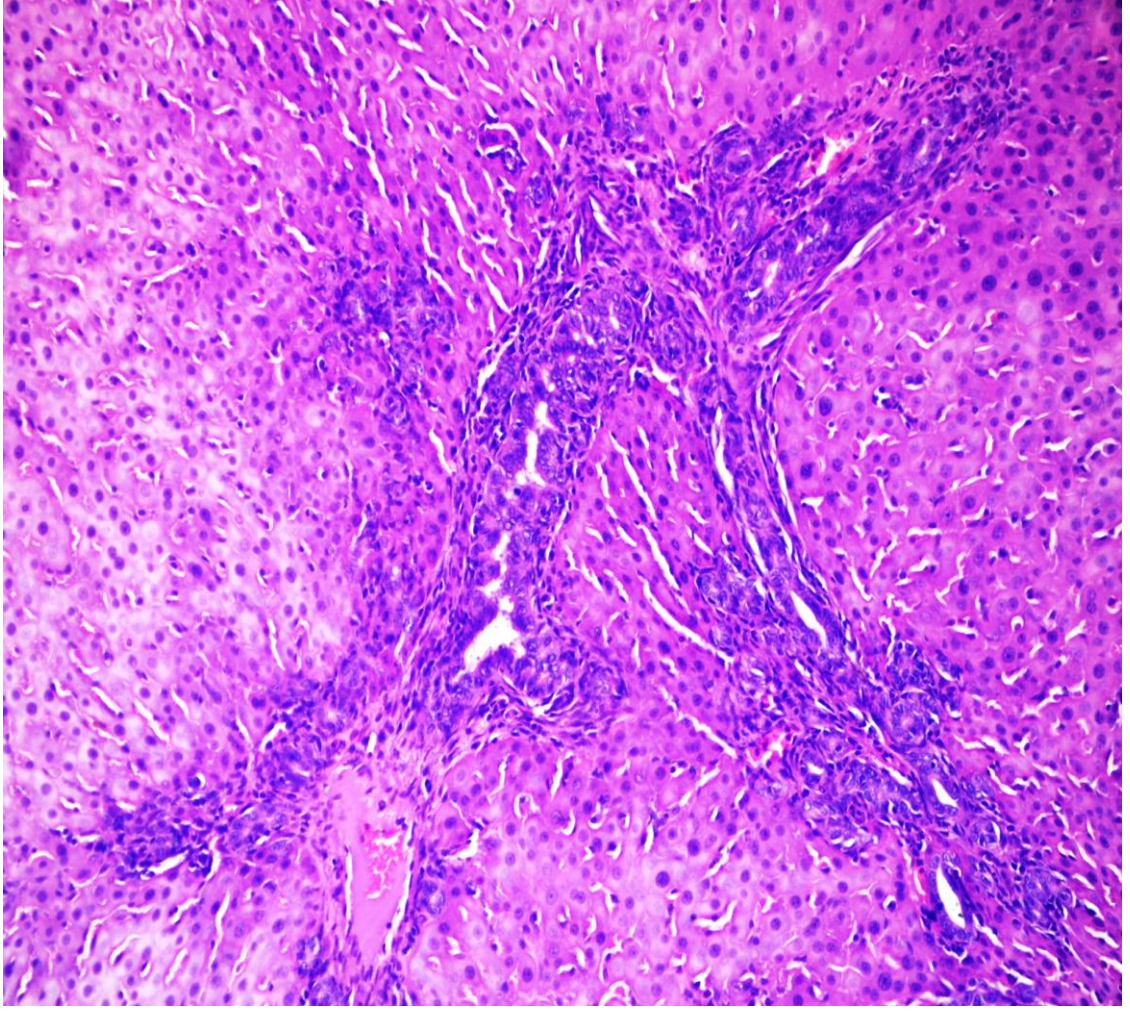
Safra duktal proliferasyonu, portal inflamasyon ve steatoz olup olmama durumu gruplardan bağımsız değildir ( $p<0,01$ ), ancak siroz olup olmama durumu gruplardan bağımsızdır. Kontrol grubu ile TS grubu karşılaştırıldığında safra duktal proliferasyonu ve portal inflamasyonun anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Kontrol grubu ile TS+L-Karnitin grubu karşılaştırıldığında da safra duktal proliferasyonu, portal inflamasyonu ve steatozun anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ( $p<0,05$ ). TS ve TS+L-Karnitin grubu karşılaştırıldığında L-karnitin tedavisi uygulanan grupta steatozda artış dışında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.



**Resim 3.** Kontrol grubu karaciğer dokusunda normal portal alan (H&E, x200).



**Resim 4.** Tıkanma sarılığı grubunda portal alanda duktuler proliferasyon ve inflamasyon (H&E, x200).



**Resim 5.** L-karnitin grubunda portal alanda şiddetli duktuler proliferasyon ve inflamasyon (H&E, x200).

## 5. TARTIŞMA

Deneysel tıkanma sarılığı modelinde bakteriyel translokasyon gelişmektedir. Bir antioksidan ve enerji metaboliti olan L-karnitin bakteriyel translokasyonu önlemekte etkili bir madde olarak bulunmuştur.

Tıkanma sarılığı, özellikle endotoksinlerin rol aldığı bakteriyel translokasyon nedeniyle, çok yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Tıkanma sarılığı modeli aslında bir sepsis modeli olarak düşünülebilir. Patofizyolojik değişikliklerin ortaya çıkmasında oluşan sitokin fırtınasının rolü vardır. Bu süreç kontrol edilemezse multiorgan disfonksiyonuna, respiratuvar distress sendromuna ve ölüme neden olur (4-6).

Deneysel tıkanma sarılığı modelinde bakteriyel translokasyonun geliştiğini gösteren birçok yayın vardır. Ziegler ve arkadaşlarının (50) yaptıkları bir çalışmada, kaynar su ile % 30 yanık oluşturulan hayvanların tümünde yanıktan 1 gün sonra MLN'a, 4-7 gün sonrada kan ve diğer organlara bakteriyel translokasyonun olduğu gösterilmiştir. Parks ve arkadaşlarının (51) yaptıkları bir çalışmada, safra kanalı tıkanıklığı oluşturulduktan 1 hafta sonra alınan kan, MLN, karaciğer ve dalak kültürlerinde bakteriyel translokasyonun kontrol grubuna göre arttığı ve terminal ileum mukozasında morfolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen iki çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da tıkanma sarılığı modelinde bakteriyel translokasyon gelişmiştir. Dört farklı kültürden herhangi birinde üreme olan ratlarda bakteriyel translokasyonun olduğu, yine bu dört farklı kültürden hiçbirinde üreme olmayan ratlarda bakteriyel translokasyonun olmadığı kabul edildi. Tıkanma sarılığı oluşturulan gruplardan alınan kan, MLN, dalak ve karaciğer doku kültürlerinde sırasıyla %58, %50, %42, %67 oranında üreme olmuştur ve bu bakteriyel translokasyon yönünde değerlendirilmiştir.

Deneysel tıkanma sarılığı modelinde gelişen bakteriyel translokasyonun önlenmesi için çok sayıda madde kullanılmıştır. Erbil ve arkadaşlarının (52) bir çalışmasında, ana safra kanalı tıkanıklığı sonrası oluşan bakteriyel translokasyona, deoxycholate, laktuloz ve glutaminin etkisi araştırılmıştır.

Her üç ürününde bakteriyel translokasyonu azalttığı ama en çok etkinin glutamin verilen grupta olduğu gösterilmiştir. Aldemir ve arkadaşlarının (53) yaptığı bir diğer çalışmada ana safra kanalı bağlanan ratlarda oluşan bakteriyel translokasyona ursodeoksikolik asit, glutamin ve poliklonal immunglobulin verilmesi araştırılmış ve her üç ürünün de bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda enerji metabolizmasındaki görevleri, detoksifiye edici, doku hasarını engelleyici ve antioksidan özelliklerinden dolayı L-karnitin'i kullandık. Sonuç olarak da bakteriyel translokasyonu azalttığını bulduk.

Bakteriyel translokasyonun etkililerinden sorumlu olan endotokseminin TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu yapılan birçok araştırma sonucunda bilinmektedir. Jiang ve arkadaşları (54) tıkanma sarılıklı hastalarda yaptıkları bir çalışmada dolaşımdaki nötrofillerin oksidatif cevaplarının sarılıklı hastalarda arttığını göstermiştir. Kanda IL-6, IL8, TNF-alfa, CRP gibi uyarıcı sitokinler yüksek bulunmasının buna yol açtığı düşünülmüştür. Yine Diebel ve arkadaşları (55) tarafından 1997 yılında yaptığı bir çalışmada IL-1, IL-6, TNF-alfa, IL-8 gibi sitokinlerin arttığını lokal hasarın ya da sistemik cevabın gelişmesinde rol oynadığını göstermişlerdir. Gülmen ve arkadaşları (56) bakteriyel translokasyonu değerlendirirken tıkanma sarılığı oluşturulan ratlardan alınan doku kültürlerinde üremeleri ve tedavi sonrası gerilemeyi değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda L-karnitin'in antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılarak bakteriyel translokasyonu biyokimyasal, mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak azalıp azaltmadığı sorusuna cevap aranmıştır. Sonuç olarak biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak kısmi azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Histopatolojik olarak ise bu azalma saptanamamıştır.

Bizim çalışmamızda biyokimyasal parametreler incelendiğinde;

Sarılık oluşturulan grupta İL-8 ve TNF-alfa ölçümlerinde 1. gün ve 10. gün sonuçları karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Aslında istatistik olarak fark saptanmasa da artış olmuştur. Bunu da örneklem sayısının yetersizliğine bağlayabiliriz.

Sarılık oluşturulan grupta İL-6 ölçümlerinde 1. gün ve 10. gün sonuçları karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ama bu fark azalma yönündedir. Bunu da İL-6'nın artışına gösterecek kadar yeterli uzak organ hasarının oluşmamasına bağlayabiliriz.

Sarılık oluşturulan grupta CRP ölçümlerinde 1. gün ve 10. gün sonuçları karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu bize çalışmamızda bakteriyel translokasyonun ve buna bağlı inflamasyonun biyokimyasal olarak gerçekleştiğini göstermektedir.

Sarılık + L-karnitin grubunda ise CRP ve TNF-alfa ölçümlerinde 1. gün ve 10. gün sonuçları karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sarılık + L-karnitin grubunda ise İL-8 ölçümlerinde 1. gün ve 10. gün sonuçları karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu fark artış yönündedir. Bunu da tedavinin İL-8 seviyelerini düşürmede yetersiz kalması olarak yorumlayabiliriz.

Sarılık + L-karnitin grubunda ise İL-6 ölçümlerinde 1. gün ve 10. gün sonuçları karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu bize çalışmamızda bakteriyel translokasyonun ve buna bağlı inflamasyonun biyokimyasal olarak gerçekleştiğini ve tedavi sonrası gerilediğini göstermektedir.

Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına göre sarılık ve sarılık + L-karnitin gruplarının CRP ve TNF-alfa ölçümlerinde istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına göre sarılık ve sarılık + L-karnitin gruplarının İL-6 ölçümlerinde istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aslında istatistik olarak fark saptanmasa da azalma olmuştur. Bunu da örneklem sayısının yetersizliğine bağlayabiliriz.

Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına göre sarılık ve sarılık + L-karnitin gruplarının İL-8 ölçümlerinde istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu bize çalışmamızda L-karnitin bakteriyel translokasyonu önlemekte biyokimyasal olarak etkili olduğunu göstermektedir.



Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik parametreler incelendiğinde;

Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına göre kan kültürlerinde ve karaciğerden alınan doku kültürlerinde tedavi sonrası üremenin istatistik olarak anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bize çalışmamızda çalışmamızda L-karnitinin bakteriyel translokasyonu önlemekte mikrobiyolojik olarak etkili olduğunu göstermektedir.

MLN ve dalak doku kültürlerinde tedavi sonrası üremenin azaldığı görülmüştür. Ama bu istatistik olarak anlamlı çıkmamıştır. Bunu örneklem sayısının yetersiz olmasına bağlayabiliriz.

Bizim çalışmamızda histopatolojik parametreler incelendiğinde;

Tıkanma sarılığı oluşturulan grupta da, tıkanma sarılığı oluşturulup tedavi verilen grupta da beklenen olası histopatolojik değişikliklerden safra duktal proliferasyonu ve portal inflamasyon gelişmiştir. Ama siroz gelişmemiştir.

DeneySEL siroz karaciğerde fibrozis geliştirilerek oluşturulmaktadır. Karaciğerde fibrozis ya tıkanma sarılığı oluşturularak ya da ilaçlarla meydana getirilir. Tıkanma sarılığı ortak safra kanalı (koledok) bağlanarak oluşturulur. Deney hayvanı olarak seçilen ratlarda koledok bağlandıktan 28 gün sonra siroz geliştiği gösterilmiştir (48).

Bizim çalışmamızda ise ratlar 10 gün sonra sakrifiye edildikleri için siroz oluşumu için yeteri kadar süre beklenmedi. Bu nedenle hiçbir ratta histopatolojik olarak akut değişiklikler görülsede siroz oluşumu gözlenmedi. Bunuda uzak organ hasarının henüz yeteri kadar oluşmamasına bağlayabiliriz.

Sarı ve arkadaşlarının (57) yaptığı çalışmada; Çalışmada uygulanan argininin ve E vitaminin, bakteriyel translokasyona etkisini değerlendirmek, üreme sayısının az olması nedeniyle mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak tıkanma sarılığında gözlenen karaciğer hasarında rol oynayan oksidan stresin önlenmesinde, E vitamini gibi doğal antioksidanların cerrahi girişim sonrası kullanımı yararlı etkilere sahip olabileceği bildirildi.

Ayrıca çalışma boyunca tıkanma sarılığı grubunda 3 rat, tıkanma sarılığı + L-karnitin grubunda ise 1 rat ölmüştür. Buda bize tıkanma sarılığı tablosunun mortal seyrettiğini göstermektedir.

Sonuç olarak; L-karnitin bakteriyel translokasyonu önlemede etkili bir ajan olarak düşünülebilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Deneysel tıkanma sarılığı modelinde bakteriyel translokasyon gelişmektedir.
2. Bakteriyel translokasyonun şiddetini endotoksemi belirler. Bunun için de mikrobiyolojik, patolojik ve biyokimsayal parametrelerle takip yapılabilir.
3. Tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyona bağlı mortalite artmaktadır.
4. Tıkanma sarılığında L-karnitin'in bakteriyel translokasyonu önlemekte biyokimyasal olarak kısmi etkilidir.
5. Tıkanma sarılığında L-karnitin'in bakteriyel translokasyonu önlemekte mikrobiyolojik olarak kısmi etkilidir.
6. Tıkanma sarılığında L-karnitin'in bakteriyel translokasyonu önlemekte histopatolojik olarak etkili değildir.

## ÖZET

### DENEYSSEL TIKANMA SARILIĞI MODELİNDE L-KARNİTİN'İN BAKTERİ TRANSLOKASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyon gelişmektedir. Bakteriyel translokasyon; tıkanma sarılığında mortalite ve morbiditenin artışından sorumlu önemli bir faktördür. Tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyonun etkisinin artmasında en önemli faktör endotoksemidir. Fizyopatolojik değişikliklerin olmasında önderlik eden endotoksemi birçok sistemi aktive ederek IL-1,IL-6,IL-8,TNF- alfa gibi sitokinleri artırır. Bu inflamatuvar süreç kontrol edilemezse multiorgan disfonksiyonuna, respiratuvar distress sendromuna ve ölüme yol açar. Bu çalışmada deneysel tıkanma sarılığı modeli geliştirilen ratlarda L-karnitin bakteriyel translokasyonunu önleme etkinliği araştırılmıştır.

Otuz sekiz adet Wister Albino grubu erkek rat, rastgele seçilerek 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu( n=8) 'na sadece laparotomi yapıldı. Tıkanma sarılığı grubu (n=15) 'na ise koledok bağlanarak sarılık oluşturuldu. Tıkanma sarılığı+ L- karnitin grubu(n=15)'na ise koledok bağlanıp sarılık oluşturularak 10 gün boyunca günde 1 kez 50 mg/kg dozundan l-karnitin kuyruk veninden verildi. Çalışmanın 1. ve 10. günlerinde biokimyasal parametreler için 1 cc kan alındı.10. gününde kan ve doku kültürleri için kan, mezenter lenf doku, dalak ve karaciğerden doku örnekleri alındı. Yine 10. günde histopatolojik değerlendirme için karaciğerden doku örneği alındı. 10. gün sonunda ratlar sakrifiye edildi. Biyokimyasal parametrelerden IL-6, IL-8, TNF-alfa ve CRP çalışıldı. Mikrobiyolojik olarak 1. ve 10. günlerde kan ve doku örneklerinde üreme olup olmadığı çalışıldı. Histopatolojik olarak ise karaciğerde olması beklenen değişiklikler incelendi.

Biyokimyasal parametrelerden; tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı + L-karnitin grubu karşılaştırılınca İL8 de ki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Mikrobiyolojik olarak 1. ve 10. gündeki kültür sonuçları incelendiğinde tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı+l-karnitin gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptandı. Özellikle tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı+ L-karnitin gruplarında; kan ve karaciğer doku kültürlerinde üreme olup olmama açısından anlamlı farklar saptandı.

Karaciğerin histopatolojik incelenmesinde safra duktal proliferasyonu ve portal inflamasyonunda tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı+l-karnitin gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı. Steatozda ise tıkanma sarılığı+l-karnitin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı. Siroz oluşumunda ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar göstermiştir ki; tıkanma sarılığında gelişen bakteriyel translokasyonun önlenmesinde bir antioksidan olan L-karnitin biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak kısmi etkisi vardır. Histopatolojik olarak ise etkisi saptanamamıştır. Tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyonu önlemede L-

karnitin'in etkinliğinin gösterilebilmesi için daha fazla sayıda ratla ve daha uzun süreli bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Tıkanma sarılığı, Bakteriyel Translokasyon, L-Karnitin

## SUMMARY

### **L-CARNITINE EFFECTS OF BACTERIAL TRANSLOCATION; IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE**

Bacterial translocation is developed in obstructive jaundice. Bacterial translocation is an important factor for increasing mortality and morbidity in obstructive jaundice. The most important factor in increasing the effect of bacterial translocation in obstructive jaundice is endotoxemia. Endotoxemia, that lead of pathophysiological changes, increase cytokines such as IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-alpha by activating of many systems. If these inflammatory process can not be controlled, cause multi-organ dysfunction, respiratory distress syndrom and death. In this study, we evaluated efficacy of L-carnitine to prevent bacterial translocation in rats which developed in experimental obstructive jaundice.

Thirty eight, male, wister albino rats were randomly divided into three groups. Laparotomy was performed the control group (n=8). Jaundice was generated by connecting the common bile duct for obstructive jaundice group(n=15). For obstructive jaundice+ L- carnitine group, after jaundice was generated by connecting the common bile duct, once a day for 10 days to 50 mg/kg dose of l-carnitine was given by tail vein. Icc blood samples were taken in the first and tenth days for the biochemical parametres. Blood, mesenteric lymph tissue, spleen and liver tissue samples were taken in the tenth day for blood and tissue cultures. Also, liver tissue samples were taken in the tenth day for histopathological evaluation. At the end of the tenth day, rats were sacrificed. IL-6, IL-8, TNF-alpha and CRP were studied for biochemical parameters. Reproduction or no-reproduction were studied in blood and tissue samples which was taken from the first and tenth days for microbiological evaluation. Changes, which were expected in the liver, were researched for histopathological evaluation.

For biochemical parameters; the differences in IL-8 was found to be statistically significant in rats Obstructive jaundice group compared with Obstructive jaundice + L-Karnitin group

Analyzing the results of the firsth and the tenth days of microbiological culture, statistically significant changes were determined Obstructive jaundice and Obstructive jaundice + L-Carnitine group compared with control group. In particular groups of Obstructive jaundice ana Obstructive jaundice + L-Carnitine, statically significant differences were determined reproduction or nonreproduction in blood and tissue cultures.

Evaluating bile duct proliferation and portal inflammation in the histopathological examination of the liver, statistically significant changes were determined Obstructive jaundice and Obstructive jaundice + L-Carnitine group compared with control group. There was no statistically significant difference between the groups in the development liver cirrhosis.

The results of this study showed that;for prevention of bacterial translocation in obstructive jaundice, L-Karnitin, which is an antioxidant, has a partial effect of

biochemical and microbiological, but there was no identified effect of histopathological. We need more and long term studies with a lot of rats for prevention of bacterial translocation in obstructive jaundice, to show on the efficacy of L-Carnitine, which is an antioxidant

**Key words:** Obstructive jaundice, Bacterial translocation, L-Carnitine.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Klinikleri Dergisi, Yıl: 1999 Cilt: 4 Sayı:1 Tıkanma İkteri ve Bakteriye Tranlokasyon.
2. Su CH, P'eng FK, Lui WY. Factors affecting morbidity and mortality in biliary tract surgery. *World J Surg.* 1992; 16(3):536-40.
3. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willen R, Bengmark S. Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. *J Surg Res.* 1994 Aug;57(2):238-45.
4. Papakostas C, Bezirtzoglou E, Pitiakoudis M, Polychronidis A, Simopolulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. *Clin Exp Med.*2003;3(2):124-8.
5. 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 *Hepatogastroenterology.* 2003;50(53):1542-6.
6. Padillo FJ, Muntane J, Montero JL, Briceno J, Mino G, Solarzano G, Sitges-Serra A, Pera Madzaro C. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxins, and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice. *World J Surg.* 2002;26(11):1328-32.
7. Türkçapar N, Bayar S, Koyuncu A, Ceyhan K. Octreotide inhibits Hepatic Fibrosis, Bile duct proliferation and bacterial translocation in obstructive jaundice. *Hepato-Gastroenterology* 2003 May-Jun; 50: 680-683
8. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 39-61.
9. Türk Bilim Araştırma Vakfı Dergisi, Yıl: 2011, Cilt:4, Sayı:2, Sayfa:97-102
10. Pepine CJ. The Therapeutic Potential of Carnitine in Cardiovascular Disorders. *Clin Ther* 13(1):2-21,1991
11. Coşkun Ö. Öter Ş. Karnitin: Genel Bilgiler ve Egzersiz ile İlişkisi; Fizyolojik ve Morfolojik Etkileri. *Eğitimde-Bilimde-Haberde Sağlık* 3(1); 11-22,2001



12. Bilgel H. Genel Cerrahi I. Baskı, Tıkanma sarılığının fizyopatolojisi ve ayırıcı tanısı, sayfa 789-790.
13. Atilla Engin. Genel cerrahi tanı ve tedavi ilkeleri. 1.Baskı. Ankara, atlas kitapçılık, 2000.
14. Andreoli T, Bennett J.C, Carpenter C.J, Plum F, Smith L.H: jaundice. Cecil Essentials of medicine 1995; chapter 5,323-327.
15. Aran Ö: Safra yolları hastalıkları. Sayek İ.(ed) Temel cerrahi 1996;cilt 2:1299.
16. Batman F, Arslan S: Karaciğer fizyolojisi. Sayek İ.(ed). Temel cerrahi 1996;cilt 2: 1205.
17. Tontuş O, Coşkun S, Erengül C, Pişkinpafla M. Obstrüktif sarılıklı hastalarda cerrahi morbidite ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri. Klin Den Cerrahi Derg 19931:228-31.
18. Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA. Surgical morbidity and mortality in one hundred twenty-nine patient with obstructive jaundice. Br J Surg 1988; 75:216-9.
19. Carol E. H. Scott-Conner, Grogan J.B. The Pathophysiology of Biliary Obstruction and its effect on phagocytic and immune function. Journal of Surgical research 1994;57, 316-336
20. O'Conner M., Sievert C., Bettin K. Enhanced hepatic bacterial clearance in partial biliary obstruction. Gastroenterology 80: 1197, 1984.
21. O'Conner M.J., Schwartz M., McQuarrie D.G., Sumner H. Acute bacterial cholangitis: An analysis of clinical manifestations. Arch. Surg. 117:437, 1982
22. O'Conner M.J., Sumner H., Schwartz M. The clinical and pathologic correlations in mechanical biliary obstruction and acute cholangitis. Ann. Surg.1995:419, 1982
23. Sitges-Serra A., Carulla X., Piera C., Martinez-Rodenas F., Franch G., Pereira J., Gubern JM. Body water compartments in patients with obstructive jaundice. Br J Surg, 79 (6): 553-536, 1992
24. Armstrong C.P., Dixon J.M., Duffy S.W. Elton R.A., Davies G.C. Wound healing in obstructive jaundice. Br. J. Surg. 71: 267, 1984

25. Bayer I., Ellis H. Jaundice and wound healling: an experimental study. *Br. J. Surg* 63: 392, 1976
26. Stocker R, Glazer A.N, Ames B.N. Antioxidant activitiy of albumin-bound bilirubin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 5918, 1987
27. Pitt H.A., Couse NF. Biliary sepsis and toxic cholangitis. In F.G.Moody et al.(eds), *Surgica treatment of digestive disease*. Chicago, IL: Yearbook Medical Publishers, 1990.p.332
28. Shee-Chen SM., Chau P., Harris H.W. Obstructive jaundice alters kupffer cell function indepentend of bacterial translocation. *J. Surg. Res.*1998 Dec; 80(2):205-9
29. Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: association with bacterial translocation. *Br. J. Surg.*82: 534-8, 1995
30. Lane D.R., Joshi P., Grogan JB., Nie CH., Scott-Conner CE. Suppression of natural killer cell activity in biliary obstruction. *Am. Surg.* April;62(4):259-62
31. Barwick KW, Rosai J.Liver: In Rosai J (ed), *Ackerman's Surgical Pathology*; 8 Edition, Volume 1. Mosby-Year Book Inc, St Louis-Missouri, 1996.pp:857-942
32. Snover DC. Nonneopastic liver disease ://; Sternberg SS (ed), *Diagnostic Surgical Pathology*; 2 Edition, Volume 2. Raven Press Ltd, New York, 1994.pp: 1459-1516
33. Baykal A., Ağalar F. Bakteriyel translokasyon. *Sayek İ. Cerrahi İnfeksiyon I.Baskı*. Ankara Güneş Kitapevi 74-83,2001
34. Albillos A, Hera A: Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepat* 2002;37: 523-526
35. Kirmings AN, Deventer SJH, Obertop H et al: Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice: Pathogenesis and treatment. *J Am Coll Surg* 1995: 181:567-581
36. Duffy LC: Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J. Nutr* 2000; 130: 432-436

37. Guarner F, Malagelada JR: Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-519
38. 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.
39. Rodney D. Berg. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Journal of Medicine* vol.23, Nos3&4. 1992
40. Sayek İ. Temel Cerrahi, I.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 1991;1:108-1 15
41. Ohshio G, Manabe T, Tobe T et al: Circulating immune complex, endotoxin and biliary infection in patients with biliary obstruction. *Am J Surg* 1988; 155:343-347
42. Deitch E.A., Winterton J., Berg R. The gut as a entry for bacteriemia role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987;205:681-692
43. Taşbozan O, Gökçe M.A, L-Karnitin ve Akuakültürde Kullanımı. Çukurova Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi-2007
44. Saggerson ED and Carpenter CA. Carnitine palmitoyltransferase in liver and five extrahepatic tissues in the rat. *Biochem J* 1986; 236(1):137-41.
45. Goa KL, Brogden RN. L-Carnitine. *Drugs* 34: 1-24,1987.
46. Schwartz S, Shires T, Spencer FC, Daly MJ, Fischer JE, Galloway AC. *Principles of Surgery Seventh Edition McGraw-Hill, A Division of the McGraw.Hill Companies Bölüm 28;1417-1455.*
47. F. Brunicardi, Dana Andersen, Timothy Billiar, David Dunn, John Hunter. *Schwartz's Principles of Surgery, Eighth Edition 2005: Bölüm 1,syf 12-13*
48. Motoaki Miyazono, Daling Zhu, Raphael Nemenoff, Elizabeth R. Jacobs, Ethan P. Carter Increased Epoxyeicosatrienoic Acid Formation in the Rat Kidney during Liver Cirrhosis *J Am Soc Nephrol* 14: 1766–1775, 2003 57)
49. Habif S. İnflamatuar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *Đzimir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005: 43,55-65

50. Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST et al: Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. Arch Surg 1988; 123: 1313-1319
51. Parks RW, Cameron CH, Gannon C et al: Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. J Path 2000; 192: 526-532
52. Erbil Y, Berber E, Ozarmagan S et al: The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. Hepatogastroent 1999; 46: 2791-2798
53. Aldemir M, Geyik MF, Kokoglu OF, Buyukbayram H, Hosoglu S, Yagmur Y: Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. ANZ J Surg. 2003 Sep;73(9):722-6.
54. Jiang W.G, Puntis M.C.A, Hallet M.B. Neutrophil priming by cytokines in patients with obstructive jaundice. HPB Surg. 1994; 7, 281.289.
55. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ: Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. J Trauma 1997 ; 43:5,852-5.
56. Gülmen ve ark. Tıkanma sarılığı oluşturulan modelde ursodeoksikolik asit ve glutamin'in bakteriyel translokasyon, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer histopatolojisine olan etkileri. İstanbul 2005.
57. Sarı Mustafa ve ark. Tıkanma Sarılığında Glutatyon Sistemleri ve Bakteriyel Translokasyona E Vitamini ve L-Arginin Uygulamasının Etkileri, Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 2003; 2: (87-93).