

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PROBİOTİKLERİN KOLON ANASTOMOZLARINA VE İLEUS
OLUŞTURULAN RATLARDA İNTESTİNAL FLORAYA VE
BAKTERİYEL TRANSLOKASYONA OLAN ETKİSİ,
ANTİBİOTİKLER İLE KARŞILAŞTIRMASI

Dr.Serkan TÜĞEN

Genel Cerrahi
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PROBİOTİKLERİN KOLON ANASTOMOZLARINA VE İLEUS
OLUŞTURULAN RATLARDA İNTESTİNAL FLORAYA VE
BAKTERİYEL TRANSLOKASYONA OLAN ETKİSİ,
ANTİBİOTİKLER İLE KARŞILAŞTIRMASI

Dr.Serkan TÜĞEN

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr.Haluk KİPER

Genel Cerrahi
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Serkan Tügen'e ait "Probiotiklerin kolon anastomozlarına ve ileus oluşturulan ratlarda intestinal floraya ve bakteriyel translokasyona olan etkisi, antibiotikler ile karşılaştırması" adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr.H.KİPER G.Cerrahi Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.E.İHTİYAR G.Cerrahi Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.S.ERKASAP G.Cerrahi.Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Özcan BOR

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tez moderatörüm Sayın Prof.Dr Haluk KİPER'e, Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ertuğrul Karahüseyinoğlu'na ve tüm öğretim üyesi hocalarıma, laboratuvar ve yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji A.B.D öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr Abdülrahman Kiremitçi ve Asistan Dr. Arzu Argun Türkkân'a ve tezimde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Dr. Serkan TÜGEN

2007

ÖZET

Tügen S. Probiotiklerin kolon anastomozlarına ve ileus oluşturulan ratlarda intestinal flora ve bakteriyel translokasyona olan etkisi, antibiotikler ile karşılaştırması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir 2007. Bu çalışma 24 ratta oluşan 2 ayrı grupta yürütüldü. 1. grupta kolonik ligasyon - anastomoz , 2. grupta ise kolon distali bağlanarak ileus oluşturuldu. Her iki grupta kontrol grubu , antibiotik grubu , probiotik grubu olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Kolonik ligasyon ve anastomoz yapılan gruptaki ratlar belli bir süre sonra tekrar relaparotomi yapılarak eksplore edildi .Anastomoz yapılan segment çıkarılarak invitro şartlarda anastomoz sağlamlığının ölçülmesi amacıyla patlama basınçları ölçüldü. İleus oluşturulan diğer grupta ise ratlar belli bir süre sonra tekrar relaparotomi yapılarak eksplore edildi. İleus oluştuğu görülen tüm ratlardan öncelikle portal venden kan kültürü alındı ardından sırasıyla mesenterik lenf nodları , karaciğer ve dalaktan steril şartlarda doku kültür örnekleri alındı. Son olarak çekum açılarak gayta örneği alındı. Tüm örnekler mikrobiyoloji laboratuvarında uygun besi yerlerine ekildi. Sonuç olarak ilk çalışmada patlama basınçları değerlendirildiğinde probiotik grubunda basınçlar daha yüksek bulunmasına rağmen istatistik olarak anlamlı fark tespit edilemedi. İleus oluşturulan grupta ise oluşturulmayanlara göre anlamlı olarak kolonik bakteri konsantrasyonunda artma , steril organlarda ve kanda bakteriyel translokasyon tespit edildi. Probiotik alanlarda kolonik floranın değiştiği ve ileusa rağmen bakteri konsantrasyonunda artış olmadığı görüldü. Fakat ileus oluşturulan ratlarda bakteriyel translokasyonu antibiotikler anlamlı derecede engellerken probiotiklerin katkısı pek görülemedi. Son olarak probiotiklerin gelecekte pratik hayatımızda daha fazla yer alacağını düşünmekle beraber en azından şu an için antibiotiklere bir alternatif olmaktan uzak olduklarını söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler:Probiotik , ileus , bakteriyel translokasyon

Destekleyen Kurum :T.İ.C.A.M

ABSTRACT

Tügen S. The effect of probiotics on colonic anastomosis, to intestinal flora and bacterial translocation in ileus made rats; comparison with antibiotics. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of General Surgery. Eskişehir 2007.

The study was done within two different groups composed of 24 rats each. In the first group colonic ligation and anastomosis were done. In the second group distal colon was sutured circularly to block the passage for ileus formation. In the first group rats were re-explored after 7 days from the anastomosis time. The anastomotic segment was taken apart from the abdomen and bursting pressures were measured in order to observe the strength of the anastomosis. In the second and ileus made group, rats were re-explored after 5 days of ileus formation. First of all blood culture samples were taken from the portal ven then mesenteric lymph node , liver and spleen samples were taken under sterile conditions one by one. Lastly caecum was opened and stool specimens were taken. All specimens were cultivated into appropriate agars in the microbiology labarotuary. As a result in the first study when the bursting pressures are taken into consideration , the pressures of the probiotic group is more than the control group but this difference is not statistically significant. In the ileus made group bacterial translocation is inhibited by antibiotics not by the probiotics. As a conclusion we hope that probiotics can be used in our daily life widely in the near future but we can say that today probiotics are far away from to be an alternative to antibiotics.

Key Words: Probiotics , ileus , bacterial translocation

Supported by : T.I.C.A.M

İÇİNDEKİLER

vii

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH: Adenokortikotropik hormon

ADH: Anti diüretik hormon

CFU: Colony forming unit

EMB: Eosin metilen blue

GALT: Gut associated lymphoid tissue

GH: Growth hormon

GI: Gastrointestinal

IAB: Intra abdominal basınç

IAH: Intra abdominal hipertansiyon

Ig: Immunglobulin

IL: Interlökin

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

NO: Nitrikoksit

NOS: Nitrik oksit sentetaz

NSAİİ: Nonstereoid antiinflamatuvar ilaç

PRA: Primer rezeksiyon-anastomoz

TNF: Tumor nekrozis factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
1. Kolon rezeksiyonu ve anastomoz yapılan ratlarda grupların dağılımı	16
2. İleus oluşturulan ratlarda grupların dağılımı	18
3. Kan ve doku örneklerinin steril şartlarda alınışı	21
4. İleus oluşturulan ratta aşırı genişleyen çekum	22
5. İleus oluşturulan ratta ince barsakların dilatasyonu	22
6. Anastomozdan 5 gün sonra transvers kolon görüntüsü	23
7. Anastomozlu kolon segmentinin şişirilmesi	23
8. EMB agarda metalik yeşil refle veren E.coli kolonileri	24
9. Kanlı agarda hemoliz yapan E.coli kolonileri	24
10. Rogosa agarda üreyen Laktobasil kolonileri	25
11. Üreyen Laktobasillerin mikroskopik görüntüsü	25
12. Kanlı Agarda küçük enterokok ve büyük Gram (-) kolonileri	26
13. Kanlı agarda büyük mukoid pseudomonas ve ufak enterokok kolonileri	26
14. Gruplara göre kolonik patlama basınç ortalamalarının dağılımı.	28
15. Organ ve kan üremelerinin gruplara göre dağılımı	30
16. Gruplara göre laktobasil oranlarının dağılımı.	31
17. Gruplara göre total bakteri sayılarının dağılımı	31

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
1. Çalışma grup ve altgrupları	21
2. Gruplara göre kolonik patlama basınçlarının dağılımı.	27
3. Gruplara göre kolonik patlama basınçlarının analizi.	28
4. Gruplara göre organ ve kan kültürlerinin üreme oranları	29
5. Gruplara göre çekumdaki bakteri konsantrasyonları ortalamaları	30

1.GİRİŞ

Elektif gastrointestinal cerrahide postoperatif komplikasyonlar düşüktür(1). Bazı durumlarda özellikle yüksek riskli, malnutrisyonu olan , major cerrahi geçirenlerde, uzun dönem antibiotik kullananlarda daha fazla risk mevcuttur(2). Bakteri aşırı çoğalması, intestinal epitel bütünlüğünün bozulması ve hastanın immünolojik düşkünlüğü nedeniyle gastrointestinal bakterilerin veya toksinlerin translokasyonu sonucu bakteriyemi ve infeksiyöz komplikasyonlar oluşur.(3-4).

Sağlıklı bir kişinin gastrointestinal sisteminde yaklaşık 1,5 kg ağırlığında mikroorganizma mevcuttur. Bunların kolonizasyon direnci, immünmodülasyon ve besin alımı olarak 3 ana fonksiyonu vardır. Kolonizasyon direnci, ekzojen mikroorganizmaların yerleşimini engellediği gibi normal flora mikroorganizmalarının da kontrolsüz olarak aşırı çoğalmalarını engeller. İmmünmodülasyon, infeksiyon durumunda hızlı ve kontrollü cevap alınmasını sağlar. Besin alım fonksiyonu ise enerji kaynaklarının , vitaminlerin ve enzimlerin kontrollü bir şekilde absorbe edilmesidir(6).

Hastalıkların erken dönemlerinde hem hastalığa hem de alınan ilaç tedavilerine bağlı olarak endojen mikrobial flora bozulur. Potansiyel, patojen; endojen ve ekzojen mikroorganizma çeşidi mukozal bariyer geçirgenliği, endotel geçirgenliği ve bunların sonucunda bakteriyel translokasyon artar. Bakteriyel veya endotoksin translokasyonu sistemik inflamatuvar cevap veya infeksiyon komplikasyonlarının oluşması için ciddi bir risk faktörüdür.

Strese karşı fizyolojik cevap azalmasında, ileusda, azalmış immünolojik yetmezlikte antibiotik kullanımı çok önemlidir.

Organik cevap, arteriyel ve venöz basınç, volüm, osmolarite, pH, arteriyel oksijen basıncı, ağrı, anksiyete , infeksiyon veya doku yaralanmasından meydana gelen toksik mediatörler ile tetiklenir. Her ne kadar bunların oluşumunu tam olarak engellemek imkansız ise de , şiddeti azaltmak, özellikleri bilmek ve riskleri minimale indirmek için çok önemlidir. Major abdominal cerrahi sonrası, postoperatif ileus beklenen bir komplikasyondur. Semptom olsun ya da olmasın cerrahi sonrası ilk 72 saat içinde postoperatif ileus kaybolur. Fakat her zaman

durum böyle gelişmez. İleusun şiddeti ve süresi uzayabilir, bakteriyel translokasyon ve buna bağlı komplikasyonlar görülebilir. Yakın zamana kadar postop ileus gelişiminde en yaygın inanış abdominal içeriğin manüplasyonu , nörolojik bir reflex cevap ile gastrointestinal motor fonksiyonların inhibisyonudur. Anestezik ajanların yan etkileri ve postop ağrı kesiciler ve sıvı tedavileri ise diğer nedenler arasındadır(7). Kalff ve arkadaşları (8) ileusta inflamatuvar hücrelerin rolünü ortaya koymuştur. Yaptıkları çalışmalarda acil veya elektif açık abdominal cerrahi geçiren hastaların ince barsaklarından erken dönemde (30-60 dak) ve geç dönemde (> 3 saat) örnekler alınmış, geç alınan örneklerde makrofaj aktivasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca geç alınan örneklerde de muskularis tabakasında IL-6, COX-2 ve NO artışı tespit edilmiş olup bu sitokinler akut ve kronik inflamasyonun lenfositler tarafından başlatılmasındaki ana yolları tetiklerler. Bu bulgular cerrahi manüplasyon ile inflamasyonun başlangıcı, organik cevabın artışı ile post op ileus arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Gastrointestinal mikrobial sistemin dengesinin kaybolması ve immün cevabın bozulması nedeniyle, sindirimde mikrobial ekosistemin korunması ve immün fonksiyonun devamı için birçok çalışma yapılmaktadır. Postop komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için probiotiklerin kullanımı çok basit ve çekici bir yöntem olarak görülmektedir.

Probiotikler, sağlık açısından konağa faydalı, yeterli sayıda türü belirlenmiş mikroorganizmalardır(9). Probiotik organizmalar, potansiyel patojenlerle besin ve antiasit bağlanma bölgeleri için yarışarak, toksinleri parçalayarak, antimikrobiyal faktörler sentezleyerek, lokal ve sistemik immünmodülasyon sağlayarak etkili olurlar(10-12). Bu mekanizmalar sayesinde, probiotikler bakteriyel translokasyonu engelleyerek postoperatif komplikasyonları önleyebilirler(13). Deneysel ve invitro çalışmalar probiotiklerin bakteriyel translokasyonu engellediğini göstermektedir(14). Son çalışmalarda da probiotik desteğinin postop komplikasyonların önlenmesindeki faydaları göstermiştir(15,16).

2.GENEL BİLGİLER

Barsakların normal florasının savunma mekanizmasındaki rolü hala tam olarak keşfedilmemiştir. Bakteriler tüm barsaklar boyunca dağılmasına rağmen majör konsantrasyon ve metabolik aktivite kalın barsakta olur. Ağızda streptokok, bakteriodes . laktobacillus gibi fakültatif ve katı anaerob kompleks bir flora vardır. Barsakların proksimalinde minimal kolonizasyon varken ileumdan itibaren bakteri konsantrasyonları giderek artar ve kolonda 10^{11} - 10^{12} CFU/gr 'a ulaşır. Yetişkin insan kalın barsağında yaklaşık 500 farklı bakteri türü bulunmaktadır. İnsan dışkısının hacminin yaklaşık %35 - 50 'sinin bakteriler olduğu bilinmektedir (17).

İntestinal flora belli bir zaman sürecinde genetik faktörlere , çevreyle kondağa bağılı olarak, diet ve hastalıklarında etkisiyle şekillenir. Sonuç olarak her bireyin kendine özgü karakteristik florası vardır. Homozigot ikizlerde bile floranın içeriği farklılık göstermektedir (17).

Endojen ve ekzojen karbon ve enerji kaynaklarının fermantasyonunda intestinal floranın metabolik aktivitesi rol oynar. Değişik tipte oligosakkaritlerin fermentasyonu kısa zincirli yağ asitleri şeklinde konağa ek enerji sağlar. Bunlardan butyrik asit intestinal epitelin ana enerji kaynağıdır ve kolon mukozasının canlılığı açısından önemlidir (18). İntestinal floranın birçok üyesi vitamin üretebilirler. Bunun önemi mikroplardan arındırılmış hayvanlarda çok belirgindir. Bu hayvanlar vücut ağırlıklarını koruyabilmek için standart olanlara göre %30 daha fazla enerji almalı ve dışarıdan K ve B vitamini desteği yapılmalıdır (19). Diğer taraftan intestinal flora protein ve aminoasitleride parçalar ve bunların fermantasyonu sonucunda tümör oluşumunu indükleyici toksik maddeler açığa çıkabilir (20).

İntestinal floranın diğer önemli bir fonksiyonuda dışarıdan gelen mikroplara karşı koruma sağlamasıdır. Hayvan çalışmalarında mikropsuz ortamda büyütülenlerin infeksiyonlara aşırı duyarlı oldukları tespit edilmiştir. İntestinal flora mukozal savunma bariyerinin önemli bir parçasıdır. Barsak mukozasındaki bakteriler, patolojik bakteriler ile aynı bağlanma bölgeleri için yarışır. Aynı besini kullanırlar. Flora bakterileri patojen bakterilerin çoğalmasını engelleyecek

çeşitli maddeler üretirler (21). Sonuç olarak intestinal flora immüne sistemin maturasyonunda önemli bir etkidir. Doğumda immüne sistem gelişmemiştir ve bakterilerle karşılaştıkça gelişir. Peyer's patch sayısı ve IgA üreten hücre sayıları artar ve barsak mukozasının immünolojik bariyeri oluşur.

İntestinal floranın içeriği stabildir, fakat modifiye edilebilir. Örneğin antibiotikler intestinal floranın aktivitesinde ve içeriğinde dramatik değişiklikler yaparlar. Bazı türler aşırı çoğalabilir. İntestinal floranın pozitif yönde modifiye edilmesi için pre-probiotiklerin kullanımı araştırılmaktadır. Prebiotikler sindirilemeyen oligosakkaritlerdir, kolonda bulunan Bifidobakterilerin üremesini ve aktivitesini sitümüle ederler. Probiolıklar ise genelde Bifidobakterium ve Laktobacillus türlerinden oluşan konağın sağlığını pozitif yönde etkileyen canlı organizmalardır(22).

Tedavi şekillerinde özellikle de antibiotik alanında sayısız gelişmeye rağmen gasirointestinal infeksiyonlar ve bunların sonuçları hala majör klinik bir problemdir. Geçerli olabilecek bir inanışta, yeni etkili antibiotik geliştirme hızının eski antibiotiklere karşı oluşan mikrobial rezistansın hızına yetişemeyeceği yönündedir. Bu yüzden gastrointestinal hastalıklarda antibiotik tedavisine alternatif olarak canlı faydalı organizmaların kullanılması üzerine araştırmacılar daha fazla önem vermektedirler.

20.yy'ın başında (1907) Matchnikoff yutulan bakterilerin gastrointestinal sistemdeki normal mikrobial floranın oluşmasında pozitif bir etkisi olduğunu, mayalı yoğurtla ve diğer fermente gıdalardaki Laktobacillusların insan sağlığındaki önemini de ilk olarak dile getirmiştir.

Probiotik bakteriler hem gram pozitif hem gram negatif bakterileri inhibe ederek çeşitli maddeler üretirler. Bu inhibitör maddeler organik asitler, hidrojen peroksit ve bakteriosinlerdir. Bu bileşikler sadece canlı bakteri sayısı azaltmakla kalmaz ayrıca bakterilerin metabolizmasını ve toksin üretimini etkiler.

Probiotiklerin diğer bir etki mekanizması intestinal epitel yüzeyindeki bölgesel adhezyon bölgelerinde yarışmacı bir inhibisyon oluşturmalarıdır. Probiotikler patolojik mikroorganizmalar tarafından tüketilebilecek besinleri kullanırlar. Bir diğer etkileri de barsak mukozasındaki toksin reseptörlerini parçalamalarıdır. (Ör: S.Baulardii, C.difficile reseptörlerini parçalar.)

Probiotiklerin bazı intestinal hastalıklardan korumasının bir diğerk yolu da spesifik ve non-spesifik immunitiyi stimüle etmeleridir. Örnekk olarak Rota virüs diareesinde ağızdan Laktobasillus GG kullanılması Rota virüse karşı immüne cevabı arttır. (Kaila ve ark ,1992) İmmun stimülasyon etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Prebiotikler barsakta sindirilemeyen fakat bazı seçilmiş intestinal bakterilerin çoğalmasını ve aktivitesini arttırarak kişinin sağlığını pozitif yönde etkileyen besin katkılarıdır. Bu bakterilerin artışı ile birlikte patolojik türlerin gelişmesi engellenir. Prebiotikler ince barsakta hidrolize veya absorbe olmazlar, kolona geçerler Tüm prebiotikler karbonhidrattır. Küçük şeker alkollerinden büyük polisakkaridlere kadar geniş bir aralıkta yer alırlar. Eğer bir prebiotik bir probiotikle kombine edilirse buna Synbiotik adı verilir. Probiotik ve prebiotik aynı anda alındığında probiotiğın kolonizasyonu artar ve uzar.

Yeni doğan bir bebekte barsakların normal uzunlukları 200-250 cm'dir(23). Normal bir yetişkinin ince barsağı 400cm'dir(24). İnce barsağın primer fonksiyonu besinleri absorbe edip dolaşıma vermesidir(25). Bu aktivite sırasında barsaklar yemeklerden, konak bakterilerden ve dışardan alınan mikroorganizmalardan açığa çıkan çeşitli antijenlerle karşı karşıya kalır. Tüm karbonhidrat protein ve yağ sindirim ürünleri, elektrolitler, vitaminler ve su normalde ince barsaklar tarafından absorbe edilirler. Jejenumda daha uzun villuslar vardır ve daha geniş absorbsiyon yüzeyi mevcuttur. Ayrıca daha yüksek oranda sindirim enzimi ve transport proteini içerir. Buna karşın ileumda çok az absorbsiyon olur. Bu durumun sebebi ileumun kapasitesinin azlığından değil, ileuma gelene kadar absorbsiyonun büyük bir kısmının proksimalde, jejenumda bitirilmesidir (26).

Jejenumun hücreler arası geçiş bölgeleri çok porludur. Bu yüzden mukozanın hiperosmolar besinlere maruz kalmasıyla, sıvı ve elektrolitler hücreden barsak lümeni içine kaçarlar. Bu sıvı daha sonra ileum ve kolondan absorbe edilir. Distal ileumda safra tuzları ve vitamin B12 absorbsiyonu için özel transport taşıyıcıları mevcuttur. İlioçekal valve ince barsaktan kolona geçişi yavaşlatır ve kolondaki bakteriyel kolonizasyonun ileuma geçişini azaltan önemli

bir bariyerdir (27). Valv olmadığında sağ kolondaki sıvı kolonik içerik ince barsağa geçerek bakteri yükünün çok artmasına neden olur (28).

Mukozal epitel altında lamina propria adında bir destek konnektif doku vardır. Lamina propriada plazma hücresi, mast hücresi, makrofajlar, immünglobulin üretmeyen lenfositler, sitokin medyatörleri gibi çeşitli immüno kompetan hücreler bulunmaktadır(29).

Non-immün antibakteriyel faktörler; intestinal mukozal savunma sistemi, barsaktaki bakterilerin invazyonunu önlemede ve endotoksinlerin absorpsiyonunu engellemede büyük rol oynar. Peristaltik dalgalanmalar ve kasılmalar intestinal içeriğin kolon boyunca ileriye itilmesini sağlar. Bu olay proximalde aşırı bakteri çoğalmasını önler (28). Açlıkta motilin, luminal içerik ve bakterileri mide ve ince barsaktan kolona itilmesini sağlayan mekanizmayı başlatır.

Epitel salgısı olan mukus da bakteri aşırı çoğalmasını engeller. Mukus bakterileri luminal ortamda hapsederken aynı zamanda mikroorganizmaların kitlevi şeklinde distale ilerlemesini sağlar. Pankreatik sıvının antibakteriyel özelliği vardır. Mideden, barsaktan ve pankreastan salgılanan intestinal sekresyonlar bakteri yükünü azaltır.

Mide asiditesi oral alınan bakterilere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Birçok mikroorganizma için midenin pH'sının < 4.0 olması bakterisidaldir. Yapılan invitro bir çalışmada pH:3.0 olan normal insan midesinde verilen bakterilerin 15 dakika kadar daha kısa bir sürede öldüğü, aklorhidrik midede ise en az 1 saat yaşadığı gözlenmiştir(30). Histamin-2 reseptör blokajı yapılan sağlıklı insanlarda gastrik bakteri sayısında artış saptanmıştır(31).

Geçirgenlik kk moleküllerin gastrointestinal mukozadan penetre olmasıdır. İntestinal bariyerde hücreler arası geçiş bölgeleri önemli rol oynar. Bu bölgeler dinamik yapılardır ve bunların bariyer fonksiyonları glukoz aminoasit gibi besin kaynaklarıyla veya bakteriyel toksinler ve kemotaksis ile modüle edilebilir. Hayvan modellerinde intestinal bariyerin kaybolması enterik bakterilerin translokasyonuna neden olmuştur. Glutamin eritrositler için temel enerji kaynağıdır. Glutamin eksikliği mukozal atrofiye ve artan intestinal permeabiliteye neden olur (32).

Thomson ve arkadaşları (33) enterositlerin immün hücreler gibi fonksiyon gördüklerini, proinflamatuvar sitokin ve sitotoksin salgıladıklarını vurgulamışlardır. İntestinal mukozadan salgılanan anahtar proinflamatuvar mediatör bir serbest radikal olan Nitrik oksit (NO)'tir. NO potansiyel sinyal ve efektör bir moleküldür. NO, argininin sitrülline dönüşümü sırasında Nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından sentez edilir. NO'nun birçok bakteriye karşı bakterisidal etkisi vardır. Arginin verilmesinin pankreatitli hayvan modellerinde sürveyi uzattığı görülmüştür. NOS inhibisyonu ile NO sentezlenmediğinde intestinal bariyer fonksiyonunun bozulduğu, intestinal permeabilitenin arttığı ortaya koyulmuştur.(34)

Barsağın geçirgenliği fizyolojik stres, açlık ve bazı ilaçlar tarafından artırılabilir. Açlıkta ve beslenme yetersizliğinde iyonların ve sıvının intestinal sekresyonu artar. İyonlara ve makromoleküllere karşı geçirgenlik artar. Eşlik eden mukozal atrofi nedeniyle besinlerin intestinal absorpsiyonu azalır. Bazı ilaçlar da intestinal geçirgenliği değiştirir. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) hem hayvanlarda hem de insanlarda geçirgenliği artırır (35).

Sindirim sistemindeki lenfoid dokunun (GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue) barsak immünitesinde önemli rolü vardır. Barsaklar insan vücudundaki en büyük lenfoid organlardır. 10^{12} 'den fazla lenfosit ve dalak dahil tüm organlardan daha fazla antikor (S-IgA: Sekretuar IgA) içerir (36). Mikroorganizmalara ve besin antijenlerine karşı lamina propriadaki plazma hücreleri S-IgA üretirler. Bu IgA lümeni kaplar ve mikrobiyal patojenlerin veya virüslerin epitel tabakasından penetre olmasını ve diğer organlara geçişini engeller(37). Sekretuar IgA'nın biyolojik olarak virüsler, bakteriler ve enterotoksinler ve enzimler için antikorları vardır. S-IgA seviyesindeki düşme GI infeksiyonların artmasına retikuloendotelial ve makrofaj fonksiyonlarının bozulmasına yol açarak daha sık sistemik bakteriyemilere neden olur(38).

Sistemik seviyede ACTH, ADH, katekolaminler ve kortizol sentezlenir. Sitokinler ve sistemik hormonlar birlikte hareket ederek multiorgan sistem yetmezliğine neden olurlar. Hiperkatabolizma başlar, iskelet kaslarının yıkımı sonrası ortaya çıkan sistemik aminoasit havuzuna katılan glutamin ve argininde

artış olur. Glutamin şartlı esansiyel bir aminoasittir. Enterositler, immün hücreler ve hızlı büyüyen hücreler için kritik bir enerji kaynağıdır.

Sonuçta, fizyolojik stress intestinal geçirgenliği ve bakteriyel translokasyonu artırır. Bu da sepsis ve multiorgan yetmezliğine neden olur. Daha sonra hiperkatabolizma ve protein kalori malnutrisyonu gelişir.

Hastalık ve stress sırasında kontra-regulatuvar hormonların (glukagon, epinefrin, kortizol, GH) ve sitokinlerin konsantrasyonunda artış olur. Kontra-regulatuvar hormonlar hepatik glukoz üretimini artırarak ve periferik glukoz alımını azaltarak kan şeker seviyesini artırır(39). Glukoz döngüsü sepsis ve travmada artar fakat glukoz efektif olarak okside edilemez. Septik hastalarda yağlar tercihen besin kaynağıdır. Kritik cerrahi hastalarda hem protein sentezi hem de katabolizması artar. Katabolizma daha fazla artarak net protein yıkımı oluşturur. Bu devam ederse immün sistem çöker.

Aşırı bakteriyel çoğalma potansiyel patojen mikroorganizmaların yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıdır($>10^5$ CFU/ml),(40). Normal barsakta bakterilerin çoğalması mide asiditesi, pankreas enzimleri, enterosit döngüsü ve ince barsaktaki normal peristaltik hareketler ile engellenir. İlioçekal valvi olmayan çocuklarda aşırı bakteriyel çoğalma saptanmıştır(41). İnce barsağın dilatasyonu peristaltizmin etkisini azaltarak ince barsakta bakterilerin ileriye iletimini azaltır. Aşırı bakteri çoğalması tanısı, barsaktan alınan kültürlerle veya hidrojen nefes testi ile konulabilir.

Bakteriyel translokasyon, normalde intestinal lümende bulunan patojen mikroorganizmaların barsak lümeninden lokal mezenterik lenf nodlarına oradan da uzak organlara geçmesidir(42). Sepsis enfeksiyona verilen sistemik bir cevaptır. Bakteriyeminin veya bir enfeksiyon odağının gösterilmesi şart değildir. Septisemi terimi ise kan kültürlerinde, patojen organizma veya bunların toksik ürünleri tespit edildiğinde kullanılır(43).

Hayvanlarda yapılan sepsis patogenezi çalışmalarında birçok mekanizma ile barsak mukozasının yaralanmaya karşı duyarlı olduğu görülmüştür. Bu mekanizmalar mukozal kan akımının azalması, oksijen ihtiyacının artması, oksijen transportunun azalması ve reperfüzyon hasarındır(44). Sepsis, cerrahi hastalık veya travmaya metabolik veya inflamatuvar yanıt olarak ortaya çıkar.

Sepsis ve travma sonu oluşan nöroendokrin cevap sonrası metabolik değişiklikler meydana gelir. Yaranın kendisinden veya septik bir odaktan salgılanan inflamatuvar mediatörler de bu değişikliklerde rol oynarlar.

İleusta en son patafizyolojik yorum muskularis tabakasının motor aktivitesinin kesilmesi ve paraliziden çok , hücrelerin senkronizasyonunu kaybetmesi ve peristaltizmin bozulmasıdır. Fonksiyonel ve mekanik barsak obstrüksiyonunda gastrointestinal motilitenin bozulması ile birlikte intestinal dilatasyon oluşur ve intra luminal basınç artar. İntestinal dilatasyonun patogenezinde NO rol alır. İntestinal dilatasyon ve inflamasyonda nötrofiller kas tabakasını istila eder ve direk olarak proteolitik enzim ve sitokin salgılayarak direk hücre hasarı oluştururlar(45). Bu inflamatuvar cevap intestinal kas tabakasından NO salınımına o da kas hücrelerinin paralize olmasına ve intestinal dilatasyonun artmasına neden olur. İntestinal dilatasyonun ciddiyeti ile NO sentaz aktivitesi ve miktarı arasında bağlantı vardır(46). Hayvan çalışmalarında NO sentaz inhibitörleri ile intestinal dilatasyonda , intestinal kontraktilitede , lümen basıncında azalma tespit edilmiştir. İntestinal dilatasyon ve artmış intra luminal basıncın sonucu olarak oluşan barsak duvarı iskemisi sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin sistemik olarak toplanmasına neden olur. Bu inflamatuvar cevap ileusun sistemik semptomlarından sorumludur ve ileusun ciddiyeti ile koordine edilir.

Hem mekanik hem de fonksiyonel barsak tıkanmasının çok fazla sistemik komplikasyonları mevcuttur. En ciddi komplikasyonlar artan intra abdominal basınç nedeniyledir.

Gastrointestinal sistemde reflü artar , sıvı birikimi, bakteriyel aşırı çoğalma , bakteriyel translokasyon , barsakta distansiyon olur, mesenterik kan akımı azalır.

Kardiovasküler sistemde kardiak output azalır, kontraktilite azalır, sistemik vasküler rezistans artar, santral venöz basınç artar, pulmoner kapiller wedge basıncı artar.

Hepatobilier sistemde hepatik perfüzyon azalır, portal venöz kan akımı azalır , hepatik fonksiyonlar azalır.

Akciğerlerde intratorasik basınç artar , alveolar basınç artarken , akciğer kompliansı azalır , paO_2/FiO_2 oranı düşer .

Böbreklerde renal kan akımı düşer, glomerüler filtrasyon oranı düşer ve üriner output azalır.

Serebrumda intrakraniyel basınç artarken, serebral perfüzyon, serebral venöz outflow düşer, serebral fonksiyonlar azalır.

Motilitenin bozulması ve intestinal içeriğin ileri itilememesi ince barsak içeriğinin mideye geri gelmesine neden olur. İntestinal bakteriler ile midenin kolonizasyonu sonrası mikroorganizmaların sessiz bir şekilde ösefagus ve farenkse oradanda trakeobronşial ağaca geçebilir (47). (Silent aspiration) Ayrıca kusma sonrasında aspirasyon ve pnömoni riski artmaktadır.

Hem obstrüktif hem de paralitik ileusta bakterilerin aşırı artması nedeniyle (özellikle E.coli) intestinal flora değişir(48-49). Gastrointestinal mukus tabakasının koruyucu etkisinin kaybolması ile mikroorganizmalar , endotoksin veya ekzotoksinler mukozaya yapışır ve yayılır , mukozal inflamasyon başlarken, mukozal perfüzyon ve sekresyon artar. Yetersiz ve gereksiz antibiotik verilmesi de kolonizasyonu arttırır ve bakteriyel translokasyona zemin hazırlar. Böylece gastrointestinal sistem drene edilmemiş bir abse halini alır(50). Gastrointestinal kolonizasyon ile invazif infeksiyonlar arasında sıkı bağlantılar vardır.

Bakteriyel translokasyon canlı organizmaların (bakteri , virüs ,mantar), mikroorganizma partiküllerinin (endotoksin) ve makromoleküllerin sağlam veya zarar görmüş barsak duvarından intestinal venöz dolaşıma veya lenfatik sisteme geçmesidir. Translokasyon, antijenlerin immün sisteme kazandırılması için önemli bir fizyolojik mekanizma olup immün sistemi geliştirir , immün toleransı arttırır ,ve infeksiyonlara karşı uygun inflamatuvar cevabın verilmesini sağlarken, eğer intestinal bakterilerin çeşidi ve sayısı farklı ise , barsak duvarının bariyer fonksiyonu zedelenmişse , sistemik bir immün yetersizlik mevcutsa patolojik bir durum haline gelir. Bunun sonucunda mikroorganizmaların lenfatik sisteme ve portal dolaşıma saçılması ile sistemik infeksiyonlar ve septisemi oluşur.(51-52) (Sepsisin barsak hipotezi)

İleuslu hastalarda translokasyonun 3 ana belirleyicisi mevcut olup bunlar: bakteriyel aşırı çoğalma, barsak duvarının bariyer fonksiyonunun bozulması,

inflamasyon ve genel durumu bozuk hastalarda sistemik immüne yetersizliktir(53). İAB'nın artması ile birlikte mezenterik kan akımı progresif olarak azalır ve mukozal savunma fonksiyonları daha da bozulur(54). Bu senaryoda eğer hastaya dopamine , adrenalin ve vazopressin gibi vazoaaktif ilaçlar veriliyorsa intestinal dolaşım iyice bozulur. İleusda sonuç olarak barsak duvarında inflamasyon oluşur. Bakteriyel translokasyonunda artmasıyla birlikte barsaklar inflamasyon odağı haline gelirler. İmmünokompetan hücrelerin aktivasyonu , sitokinlerin salınımı reaktif oksijen radikallerinin oluşumu, ekstra intestinal semptomlardan sorumludurlar. Böylece ileus İAB da çok fazla yükselmeler olmadan da multipl organ disfonksiyonuna neden olabilir. (55)

İAB'ı arttıran nedenler çeşitlidir ve sadece ileus ile sınırlandırılmamalıdır. Örnek olarak abdominal travmalar , retroperitoneal hematomlar , abdominal cerrahi , pankreatit , masif asit , diagnostik laparotomi ve hatta hemorajik şok İAB'ı arttırabilir(56).

İAB artışının klinik yansımaları basınç yüksekliğinin süresiyle orantılıdır. İAB artışının 4-6 saat sonrasında organ disfonksiyonları görülmeye başlar. Örnek olarak anüri ile birliktelik gösteren renal disfonksiyon 30mmHg basınçta yaklaşık 20 saatte meydana gelir. Bu yüzden dekompresyon manevraları ilk 24 saat içinde uygulanmalıdır.

Cerrahi, medikal ve destek tedavilerinde ilerlemeler ile birlikte elektif yani tanısı daha önceden konulup, en uygun şartlarda ve zamanda opere edilen kolorektal kanserlerinde gerek operatif morbidite ve mortalite gerekse uzun dönem sağ kalım oranlarında belirgin düzelmeler izlenirken acil operasyonlarda bu oranlar aynı paralellikte değişmeler göstermemektedir. Kolorektal kanser nedeni ile elektif opere edilen hastalarda morbidite oranı %4-14, mortalite oranı %1- 13 iken acil opere edilen hastalarda morbidite % 10-40, mortalite %6-30'a kadar çıkar (57,60,61,62,64-68) İngiltere ve İrlanda Koloproktoloji Derneğinin 2002 de yayınladığı 8087 kolorektal kanserli hastanın sonuçlarının yer aldığı bültende de acil operasyona giden 1455 hastada 218 (%14.9) mortalite izlenmiş iken elektif şartlarda opere edilmiş 5521 hastada mortalite oranı %5.6 olarak rapor edilmiştir (69). Elektif ve acil opere edilen kolorektal hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada gruplar arasında tüm komplikasyonlar ve mortalite

oranlarının yanı sıra yara enfeksiyonu, respiratuar komplikasyonlar, intraabdominal komplikasyonlar ve ortalama hastanede yatış sürelerinin acil opere edilmiş hastalarda anlamlı olarak artmış olduğunu tesbit edilmiştir (63).

1968 yılında Muir ve 1980 yılında Dudley in peroperatuar barsak temizliği tekniklerini ve bu yolla yaptıkları anastomozlardaki düşük anastomoz kaçak oranlarını yayımlamalarından sonra sol kolon tıkaçıcı kanserlerinde de rezeksiyon ve anastomozun aynı operasyonda bu teknikle yapılabileceğini göstermişlerdir. Peroperatif lavaj yapılan tıkaçıcı kolon tümörlü hastalarda PRA(Primer rezeksiyon-anastomoz) yapabilme oranı artarken anastomoz kaçak oranı ve mortalite oranı azalmaktadır (70,71). Ancak bulaş oranını artırdığı, sıvı elektrolit dengesizliğine yol açtığı, hipotermi sebebi olduğu iddiaları ile birlikte ameliyat süresini artırması, iş yükünü artırması ve özel malzeme gerektirmesi gibi dezavantajları yüzünden peroperatif barsak temizliğinin gerçekten mutlaka gerekli olup olmadığı tartışması devam etmektedir. Platell, çalışmasında mekanik barsak temizliğinin yara enfeksiyonunu anlamlı miktarda düşürdüğünü ancak anastomoz kaçak oranında yapılmayanlara göre bir üstünlük sağlamadığını belirtmiştir (72). Nyarn da çalışmasında barsak temizliği yapılan 32 ve yapılmayan 27 segmenter rezeksiyon anastomoz yapılmış sol kolon obstrüksiyonlu hastaları karşılaştırdığı çalışmasında barsak temizliğinin anastomoz kaçacağını azaltmada belirgin etkisi olmadığını belirtmiştir (73). Bu nedenle günümüzde yaygın kullanımı yoktur.

Özellikle 1980'lerden sonra yapılmış geniş çalışmalarda sağ ve sol kolon tıkaçıcı patolojilerde anastomoz yapılan hastaların karşılaştırılmasında sol kolonda anastomoz sonrası operatif morbidite ve mortalite sağ kolondaki ile uyumlu bulunmaktadır. Lee çalışmasında tıkanıklık nedeni ile PRA yapılan kolorektal kanserli hastalarda lokalizasyonun (sağ/sol), ve anastomoz tipinin (ileokolik /kolokolik) anastomoz kaçığı açısından fark oluşturmadığı, mortalite oranının da sağ ve sol kolonda benzer olduğunu bulmuştur (70). Ankara Üniversitesi tıp fakültesinde yapılan çalışmada da acil PRA yapılan 47 sağ kolon kanserli hastanın 9'unda (%19.1) ; 55 sol kolon kanserli hastanın 12'sinde (%21.8) majör morbidite veya mortalite izlenmiştir (59).

Tıkaçıcı kolon tümörünü içeren segmentin rezeksiyonundan sonra barsak devamlılığının sağlanmasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır.

Hastada tıkaçıcı kolon tümör perforasyonu ve/veya bakteriyel translokasyona bağlı fekal veya pürülan jeneralize peritonit varlığında anastomozdan kaçınmak gerekir. Mekanik tıkanıklığa bağlı olarak bozulan sıvı elektrolit dengesi, dehidratasyon, hipotansiyon, sepsis, ve anestezi açısından yüksek risk içeren vakalarda da anastomoz yapılmaması gerekir. Cerrahi sırasında anestezisi ile hastanın değerlendirilmesi, hastanın idrar miktarı, hemodinamik dengenin sağlanması için inotropik ajan ihtiyacının sorgulanması önemlidir. Organ yetmezliğinin göstergesi olan bu bulgular varsa yine anastomoz iyileşmesini ve hastayı olumsuz etkilemesi nedeni ile barsak devamlılığı sağlanmamalıdır. Anastomoz güvenliği için anastomoz yapılacak barsak uçlarının kanlanması değerlendirilmesi pratik bir yöntemdir. Bu kanamanın sızıntı şeklinde açık renkli arteriyel kanama olmasına dikkat edilmelidir. İmmün yetmezliği olan hastalarda, immunosüpresif ilaç kullananlarda ve palyatif rezeksiyon yapılabilen vakalarda stoma tercih edilmelidir. Bunun dışında cerrahi tecrübe anastomoz tercihinde önemli bir yer tutmaktadır. Anastomoz kaçağının çok değişkenli analizde değerlendirdiği bir çalışmada, peritonit varlığı, tam barsak tıkanıklığı olması, hastanın KOAH'ının olması, steroid kullanıyor olması, düşük albumin düzeyi, peroperatif 2 den fazla kan transfüzyonunun anastomoz iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörler olduğunu bulunmuştur (74).

Genel olarak ileri yaşın acil kolon kanserleri sonrası morbidite ve mortalite artışına neden olduğu kabul edilse de yapılmış çok değişkenli analizlerin bazılarında ileri yaş tek başına kötü prognoz belirleyicisi olarak bulunmamıştır. Tıkanıklık nedeni ile acil opere edilen cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör evresi, açısından benzer 70 yaş üzeri ve altı hastaların karşılaştırılmalarında rezeksiyon, anastomoz, anastomoz kaçağı, mortalite, cerrahi komplikasyon oranları benzer bulunurken kardiyak ve respiratuar komplikasyon, hastanede yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi ileri yaşlılarda daha fazla bulunmuştur. (75). 70 yaş altı ve üzeri acil kolon kanseri nedeni ile opere edilmiş hastaların karşılaştırıldığı Poon'un çalışmasında gruplar arasında PRA yapılma, anastomoz kaçağı, mortalite, yatış süresi açısından fark izlenmemiştir (75). Ankara Üniversitesi tıp fakültesinde yapılan çalışmada ise 60 yaş üzeri olan hastalarda

mortalite ve morbidite daha fazla izlenmiş, çok değişkenli analizlerde ileri yaş kötü prognozu belirleyen faktörler arasında yer almıştır.

Elektif veya acil kütatif rezeksiyon yapılmış 2510 hastada mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizini yapan Fielding, 70 yaş üzeri acil cerrahi, tıkanıklık ya da perforasyon varlığı, tümör fiksasyonu ve intraabdominal sepsis varlığını en önemli parametreler olarak bulmuştur. Aynı çalışmada perforasyonu olan 112 hastanın analizinde organ yetmezliği olmasının, 65 yaş üzeri olmanın, ve Manheim peritonit indeksinin 30'un üzerinde olmasının mortaliteyi en çok etkileyen faktörler olduğu belirtilmiştir (76). Bu çalışmanın dışında da genel olarak acil kolon kanseri ameliyatlarında yapılan çok değişkenli analizlerde ASA düzeyi, APACHE II skoru, tümörün ileri evre olması, perforasyon olması, tümörün fikse olması, ve intra abdominal sepsis varlığı morbidite ve mortaliteyi en çok belirleyen faktörler olarak kaydedilmişlerdir.

Bakteriyel translokasyon, ileus dışında travmalarda, şokta, iskemik olaylarda, malign hastalıklarda, inflamatuvar barsak hastalıklarında, radyoterapi ve kemoterapi sonrası hücrel immüitenin baskılanması sonrası görülebilmektedir. Kiper H. ve Kaya Y'nin Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde yaptıkları deneysel bir çalışmada ratların ana safra kanalları kesilerek oluşturulan tıkanma ikteri sonrası bakteriyel translokasyon araştırılmış. Mikrobiolojik açıdan kandan , mesenterik lenf nodlarından ve çekumdan , histopatolojik açıdan ise ileumdan doku örnekleri alınmış. Tıkanma ikteri oluşturulan gruplarda daha yüksek oranda bakteriyel translokasyon tespit edilirken, tıkanma süresi uzadığında çekumdaki bakteri popülasyonunda, ileumda histopatolojik olarak ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu ve epitelyum dökülmesinde artış tespit edilmiştir(77).

İlesta pre-op bakteriyel translokasyon , sepsis gibi komplikasyonların önlenmesinde ayrıca post-op gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde yoğun bakım destek tedavisinin önemli bir bölümünü de antibiotik tedavisi oluşturur. Cerrahi profilaksi etken mikroorganizma ile temastan önce , temas olduğu dönemde veya hemen sonrasında , muhtemel etkene yönelik kısa süreli antibiotik uygulamasıdır. Cerrahi profillakside amaç , bakteriyel florayı azaltmak, olabilecek kontaminasyonu kontrol altına almak , ameliyat sırasında uygun doku

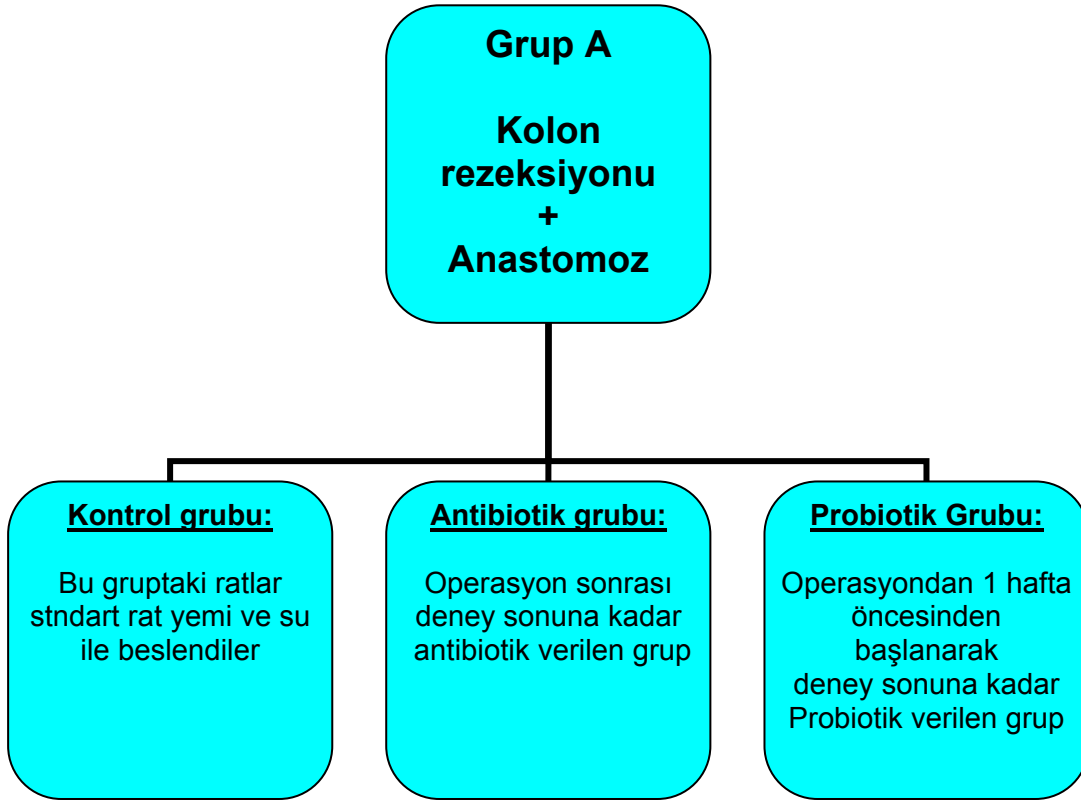
ve serum seviyesini sağlayarak cerrahi infeksiyonların görülme oranını en aza indirmektir. Profilaksi ile tüm patojen mikroorganizmaların ortadan kaldırılması amaçlanmamaktadır. Profilaksi, asepsi ve antisepsinin yerini alamaz, kötü uygulanan cerrahi tekniğin sonuçlarını değiştirmez.

Post-operatif infeksiyon gelişmesi, hastanın hastanede kalış süresinin uzamasına , maliyet ve mortalitenin artmasına neden olur. Profilaksi ile uygun süre , doz ve yolla antibiotiklerin kullanılması toplam antibiotik kullanımını azaltmakta , hastaların hastanede yatma sürelerini kısaltmaktadır(78-80).

Hastalar hastaneye yatırıldıktan sonra en kısa zaman içinde ameliyata alınmalıdır. Hastaneye yatırıldıktan 48 saat içinde hastada dirençli mikroorganizmalar kolonize olarak post operatif infeksiyon nedeni olabilmektedir. Hastanede yatılan gün sayısı ile post operatif infeksiyon oranı arasında doğru orantılı artış vardır(81). Bu nedenle preoperatif incelemeler hasta hastaneye yatırılmadan önce yapılmalıdır. İnfeksiyon için risk faktörleri araştırılmalıdır. İleri yaş , sigara içimi , yetersiz beslenme , obesite , kortikosteroid tedavisi , diabetes mellitus , romatoid artrit , kanser , ilave infeksiyon varlığı , aynı yatış döneminde hastanın birden fazla operasyon geçirmesi , post operatif infeksiyon sıklığını arttıran faktörlerdir(82-84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

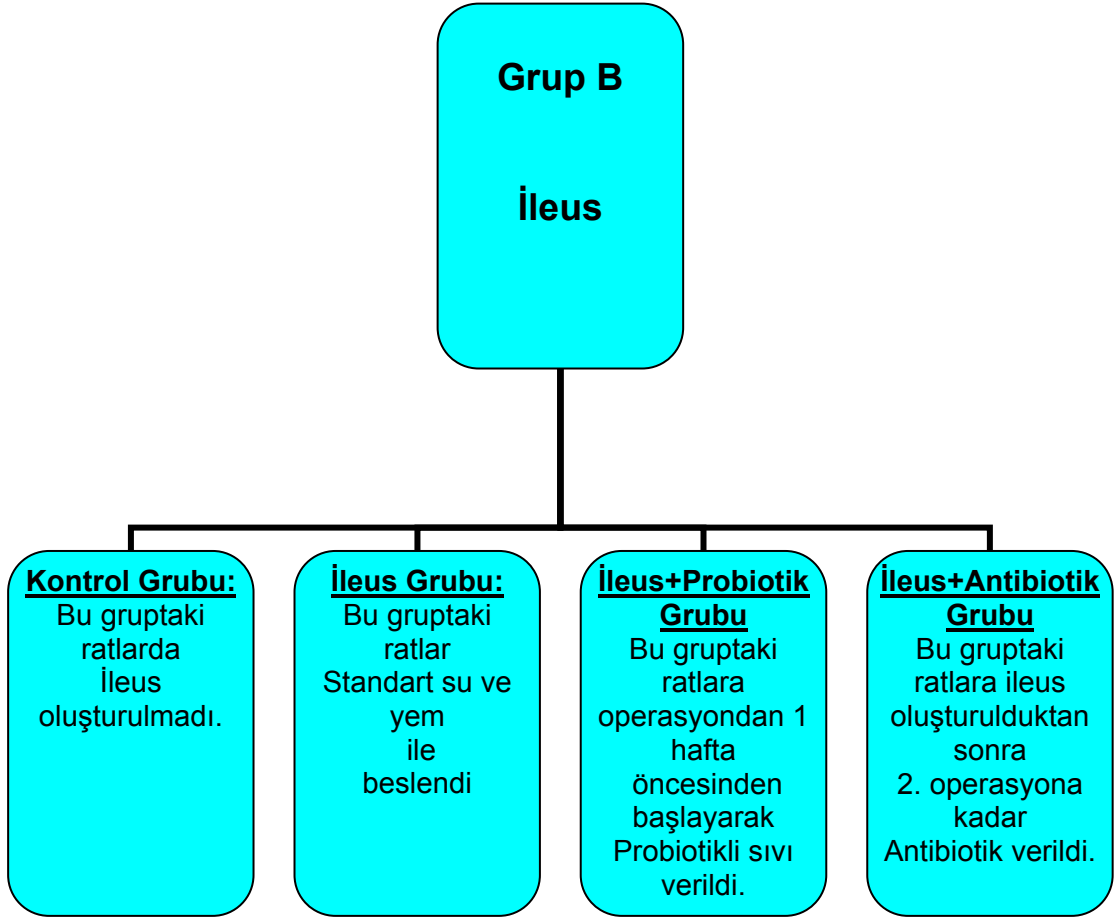
Çalışma 2006/606, Ref:MSW-Etik-Toplantı/2006-10-31 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlatılmıştır. Ağırlığı 250-350 gr arasında değişen 48 adet dişi Sprague-Dawley cinsi ratlar üzerinde çalışılmıştır. Ratlar 12 saatlik gece-gündüz periodlarında standart rat yemi ile beslenmişler , alt gruplara göre sıvıları standart çeşme suyu veya probiotik katkılı içme suyu olarak verilmiştir. 48 rat 24'er rattan oluşan 2 gruba ayrılmıştır.(A-B)



Şekil1.Kolon rezeksiyonu ve anastomoz yapılan ratlarda grupların dağılımı

A grubundakiler 8'er rattan oluşan 3 gruba ayrıldı ve ayrı kafeslere konuldu. 1.ve 2.gruptaki ratlar standart rat yemi ve su alırken, 3.gruptaki ratlar operasyondan 7 gün öncesinden başlamak üzere sularına katılan probiotikler (Biobeads Acidophilus Complex ; tabletinde en az 1 milyar CFU Laktobacillus acidophilus, Laktobasillus rhamnosus içeren) ile beslendiler(85). 2. gruptaki ratlara ise ilk operasyon tarihinden son güne kadar Gentamisin 5mgr/kg (Genta

İ.E) 3x1 dozlarda– Biteral 30mgr/kg (Bitazol İ.E) 2x1 dozlarda olacak şekilde ikili antibiyotik kombinasyonu, intramuscular uygulandı. İlk ameliyatta steril koşullar altında intramuskuler 50 mgr/kg ketamin enjeksiyonu sonrası orta hat batın kesisiyle tüm ratlar eksplore edildi . Ardından transvers kolon bulunarak içeriği distale ve proksimale sıvazlandıktan sonra kolon duvarı tam kat kolon çevresinin yaklaşık yarısını içerek şekilde kesilerek açıldı. Ardından kolona 6/0 prolen dikişlerle yaklaşık 6-10 sutür konulacak şekilde onarım yapılarak barsak bütünlüğü sağlandı. Batın katları fasya ve kaslar 4/0 kromik katkı , cilt,ciltaltı 3/0 ipek sutürlerle 2 kat olacak şekilde kapatıldı. Post op dönemde 2. gruptaki ratlar ikili antibiyotik alırken , 3. gruptaki ratlar pre-op dönemde almaya başladıkları probiyotikli suyu içmeye devam ettiler. 1. gruba yani kontrol grubuna post op dönemde standart dışında herhangi bir uygulama yapılmadı.. Tüm ratlar post – op 7. günde re-opere edildi. Ekplorasyon sonrası anastomoz hatları bulundu ve çevre doku ve yapışıklıklardan dikkatlice ayrıldı. Anastomozu içine alacak şekilde 2cm proksimalden ve distalden kolon rezeke edildi ve batın dışına çıkarıldı. Ratlara sonrasında yüksek doz anestezik ajan verilerek sakrifiye edildi. Tüm gruplarda karın dışına alınan kolon segmentleri içindeki feçes lümeninden uzaklaştırılarak, kolonun distal ucu 3/0 ipekle bağlanıp, proksimal uca bir kateter yerleştirilerek hava kaçağını önlemek amacı ile yine 3/0 ipekle tespit edildi.. Kateterin diğer ucu bir serum seti ile standart bir sfingomanometreye ve bir infüzyon pompasına bağlandı. Bu şekilde hazırlanan kolon segmenti, içi serum fizyolojik dolu bir kaba yerleştirilip infüzyon pompası yardımı ile her 10 saniyede intraluminal basınç 10mmHg artacak şekilde hava verilerek kolon içi basınç giderek arttırıldı. Hava kabarcıklarının tespit edildiği anda, sfingomanometredeki basınç değeri okunarak, kolonik patlama basıncı olarak kaydedildi.



Şekil 2.İleus oluşturulan ratlarda grupların dağılımı.

B grubundaki 24 rat 6 rattan oluşan 4 ayrı gruba ayrıldı. 1. grup kontrol grubu , 2.grup ileus grubu , 3. grup ise ileus oluşturulan ve post-op dönemde antibiotik verilen grup, 4. grup ise ileus oluşturulan ve pre-op 7 gün öncesinden ve post-op dönemde probiotik verilen grup. Öncelikle 6'şar rattan oluşan 4 grup ayrı kafeslere alınarak standart rat yemi ve su ile beslendiler. Sadece Probiotik alan grup ileus oluşturulmasından 1 hafta önce sularına rat başına en az 1 milyar CFU olacak şekilde probiotik katkılı içme suyu ile beslendiler.(85) Kontrol grubu hariç tüm ratlar steril koşullar altında 50 mgr/kg intramuskuler Ketamin hidroklorür (Parke-Davis) enjeksiyonu sonrası orta hat batın kesisiyle explore edildi , ardından kolon mümkün olduğu kadar distalden 3/0 ipek suturle bağlanarak tam obstrüksiyon elde edildi. Batın katları fasya ve kaslar 4/0 kromik katküt , cilt,ciltaltı 3/0 ipek sutürlerle 2 kat olacak şekilde kapatıldı. Post op

dönem de 3. gruptaki ratlar pre-op dönemde almaya başladıkları probiotikli suyu içmeye devam ettiler 4. gruptaki ratlara ikili antibiotik intramuskuler yolla uygulandı.. Post-op 5.günde aynı hat üzerinden benzer anestezi ile girildi öncelikle portal ven bulunarak steril kan kültürü örnekleri enjektörlerle alınarak (1-3 cc) pediatrik kan kültürü vasatına ekildi. Ardından sırasıyla mesenterik lenf nodu , dalak ve karaciğerden doku örnekleme steril koşullar altında yapılarak steril fantom tüplerine alındı. Ratlar sonrasında yüksek anestetik ajan verilerek sakrifiye edildi. Periton sürüntü örnekleri, %5 koyun kanlı agara ve eozin metilen blue (EMB) agara ekildikten sonra aerop ortamda 35 °C'de 48 saate kadar inkübe edildi. Portal venden alınan kan örnekleri hemen BACTEC pediatrik aerop kan şişelerine inoküle edildikten sonra BACTEC otomatik kan kültür cihazına yerleştirildi (Becton Dickinson, ABD) ve en fazla 5 güne kadar inkübe edildi. Mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak ve fekal örnekler steril koşullarda tartıldıktan sonra içerisinde 2 ml steril triptik soya buyyon olan tüplerin içerisine alındı ve homojenizator ile (Diax 100, Heidolph, Almanya) homojenize edildi. Daha sonra kantitatif kültür için homojenattan 0.1 ml alınıp 0.9 ml steril triptik soya buyyon ilave edilerek 10^{-1} dilüsyonu hazırlandı, bu işleme seri halde devam edilerek 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} ve 10^{-6} dilüsyonları yapıldı. Mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak örneklerin herbir dilüsyonundan (10^0 'dan 10^{-6} 'ya kadar) 50 µl alınıp %5 koyun kanlı, EMB ve rogosa agarlara ekildi. Fekal örneklerden elde edilen dilüsyonlardan 50'şer µl %5 koyun kanlı, EMB, safra eskülin azid ve rogosa agarlara (Oxoid, İngiltere) ekildi. Daha sonra rogosa agar dışındaki tüm plaklar aerop ortamda 35 °C'de 48 saate kadar inkübe edildi. Rogosa agar plakları ise GasPak anaerop jar (BD GasPak™ 100 Polycarbonate Jar, Becton Dickinson, ABD) içerisinde GasPak anaerop atmosfer sistemi (GasPak™ Plus Bulk Kit, Becton Dickinson, ABD) kullanılarak anaerop ortamda 72 saate kadar inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üreme olan kültür plakları incelendi. Kantitatif kültür yapılan örneklerde dokunun gramı başına düşen koloni (colony forming units/gram = CFU/gr) sayısının belirlenmesi için 30-300 koloni üremiş olan plaktaki koloniler sayıldı ve hesaplamada aşağıdaki formül kullanıldı.

$\frac{N \times D \times F \times 20}{W} = \text{koloni sayısı (CFU/gr)}$

W

N: Plaktaki koloni sayısı

D: Dilüsyon miktarı (10^{-4} gibi)

F: Dilüsyon faktörü (V+W/W)

V: Buyyon hacmi (ml)

W: Doku ağırlığı (gr)

20: sabit sayı (0.05 ml ekim yapıldığı için)

Üreyen mikroorganizmaların tanımlanmasında Gram boyama, koloni özellikleri (hemoliz, pigmentasyon vb) ve hızlı biyokimyasal testler (katalaz, koagulaz, oksidaz, spot indol, PYR vb) gibi geleneksel yöntemlerden ve manuel (API Coryne ve API 20A, BioMérieux, Fransa) ve otomatize identifikasyon sistemlerinden (Vitek2, BioMérieux, Fransa) yararlanıldı.(86-87)

Tablo 1:Çalışma grup ve altgruplarının dağılımı ve sayıları.

GRUP A:KOLON ANASTOMUZU	GRUP B: İLEUS
Grup A 1:Kontrol (n:8)	Grup B 1:Kontrol grubu (n:6)
Grup A 2:Antibiotik alan(n:8)	Grup B 2:İleus grubu(n:6)
Grup A 3:Probiotik alan(n:8)	Grup B 3:İleus+Antibiotik grubu(n:6)
	Grup B 4:İleus+Probiotik grubu(n:6)



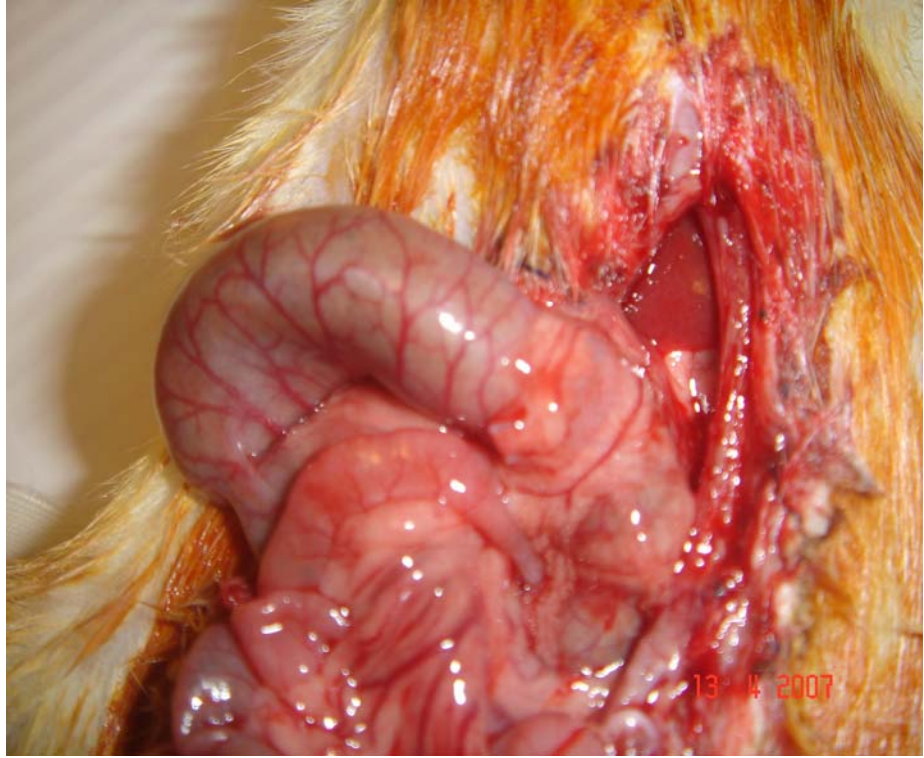
Şekil 3:Kan ve doku örneklerinin steril şartlarda alınışı



Şekil 4:İleus oluşturulan ratta aşırı genişleyen çekum



Şekil 5:İleus oluşturulan ratta ince barsakların dilatasyonu



Şekil 6: Anastomozdan 5 gün sonra transvers kolon görüntüsü



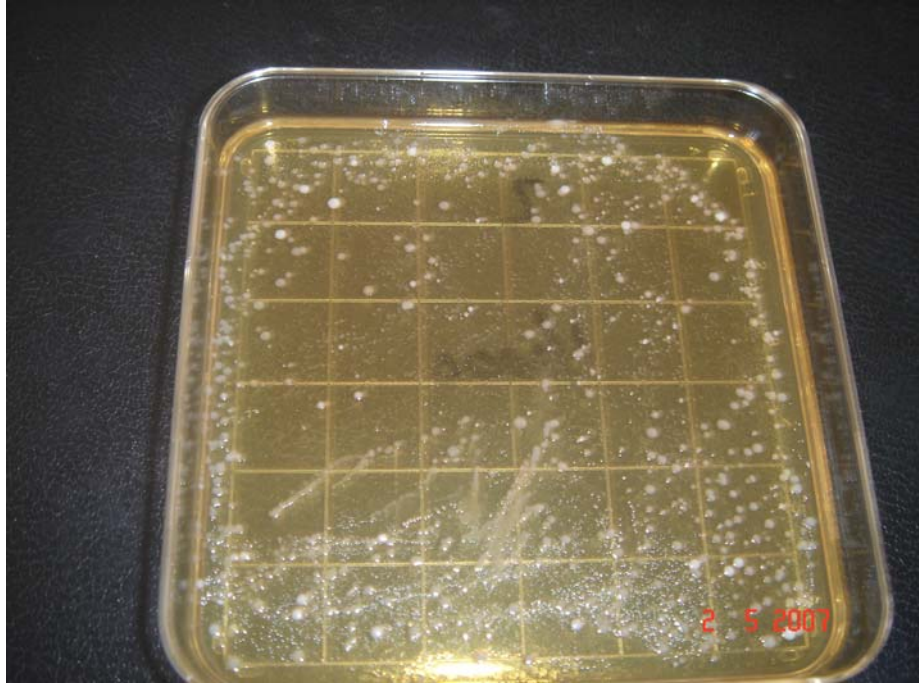
Şekil 7: Anastomozlu kolon segmentinin şişirilmesi



Şekil 8:EMB (Eosin metilen blue) agarda metalik yeşil refle veren E.coli kolonileri



Şekil 9:Kanlı Agarda küçük enterokok ve büyük Gram (-) kolonileri



Şekil 10: Rogosa agarda üreyen Laktobasil kolonileri



Şekil 11: Üreyen Laktobasillerin mikroskopik görüntüsü



Şekil 12: Kanlı agarda hemoliz yapan E.coli kolonileri



Şekil 13: Kanlı agarda büyük mukoid pseudomonas ve ufak enterokok kolonileri

4.BULGULAR

İstatistiksel Çalışmalar:

Çalışmada elde edilen tüm veriler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalında değerlendirildi. Patlama basıncı verileri için tek yönlü Varyans analizi, mikrobiyolojik veriler için Kruskal-Wallis ve oran T-testi testi uygulandı.

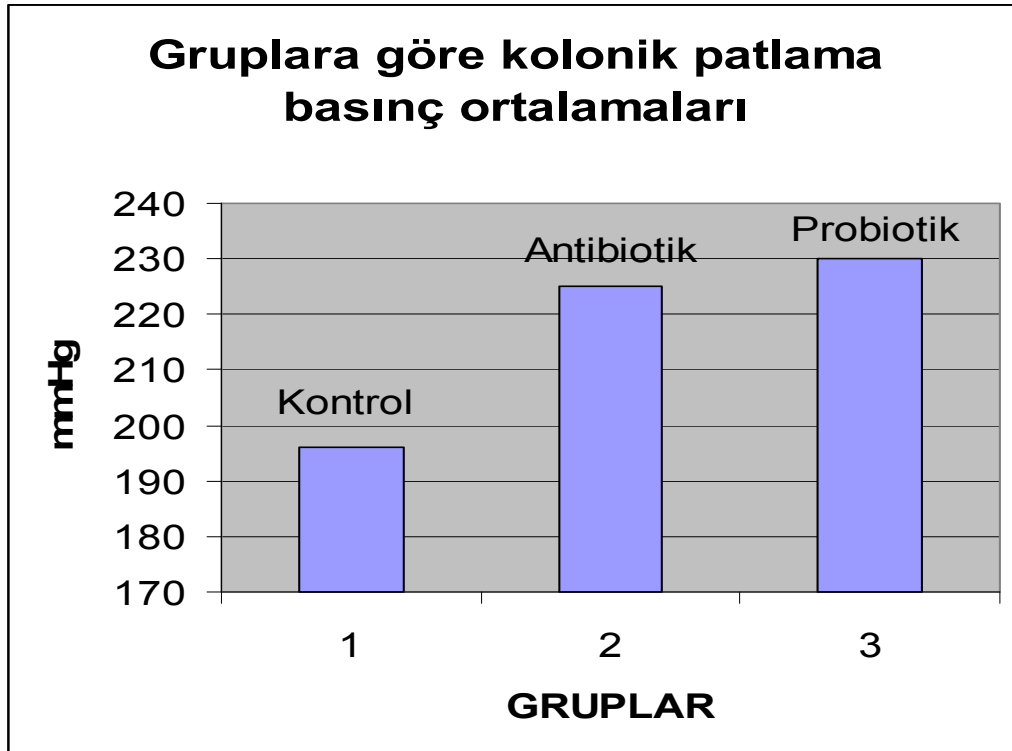
Tablo 2:Gruplara göre kolonik patlama basınçlarının dağılımı.

No	GRUPLAR		
	KONTROL mmHg	ANTİBİYOTİK mmHg	PROBİYOTİK mmHg
No: 1	200	220	220
No:2	70	260	300
No:3	190	250	120
No:4	200	230	300
No:5	230	190	230
No:6	250	200	220
No:7	190	210	210
No:8	240	240	240

Tablo 3:Gruplara göre kolonik patlama basınçlarının analizi.

	GRUPLAR		
	KONTROL mmHg	ANTİBİYOTİK mmHg	PROBİYOTİK mmHg
Ortalama	196,25	225,0	230
Stand.Sapma	56,04	24,49	56,8
Stand.Hata	19,81	8,66	20,08
Alt Sınır	149,39	204,52	182,49
Üst Sınır	243,1	245,47	277,55

Gruplar arasındaki farkı gösterebilmek için tek yönlü varyans analizi uygulandı. $P=0.338$ ($p>0.05$). Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemedi.



Şekil.14:Gruplara göre kolonik patlama basınç ortalamalarının dağılımı.

Tablo 4: Gruplara göre organ ve kan kültürlerinin üreme oranları.

DOKULAR	GRUPLAR			
	Kontrol	İleus	İleus+Antibiotik	İleus+Probiotik
Mesenterik lenf nodları*	1/6	6/6	1/6	5/6
Karaciğer**	1/6	6/6	0/6	6/6
Dalak***	1/6	4/6	1/6	5/6
Kan****	0/6	5/6	1/6	5/6

Gruplar arasındaki farkı gösterebilmek için oran T testi analizi uygulandı.

$P=0.338$ ($p>0.05$). Gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

*Mesenterik lenf nodlarındaki üreme gruplara göre incelendiğinde kontrol grubunun ileus grubundan ($p<0.001$) ve ileus+probiotik grubundan ($p<0.05$) anlamlı olarak farklı ve daha az oranda üreme olduğu görüldü.

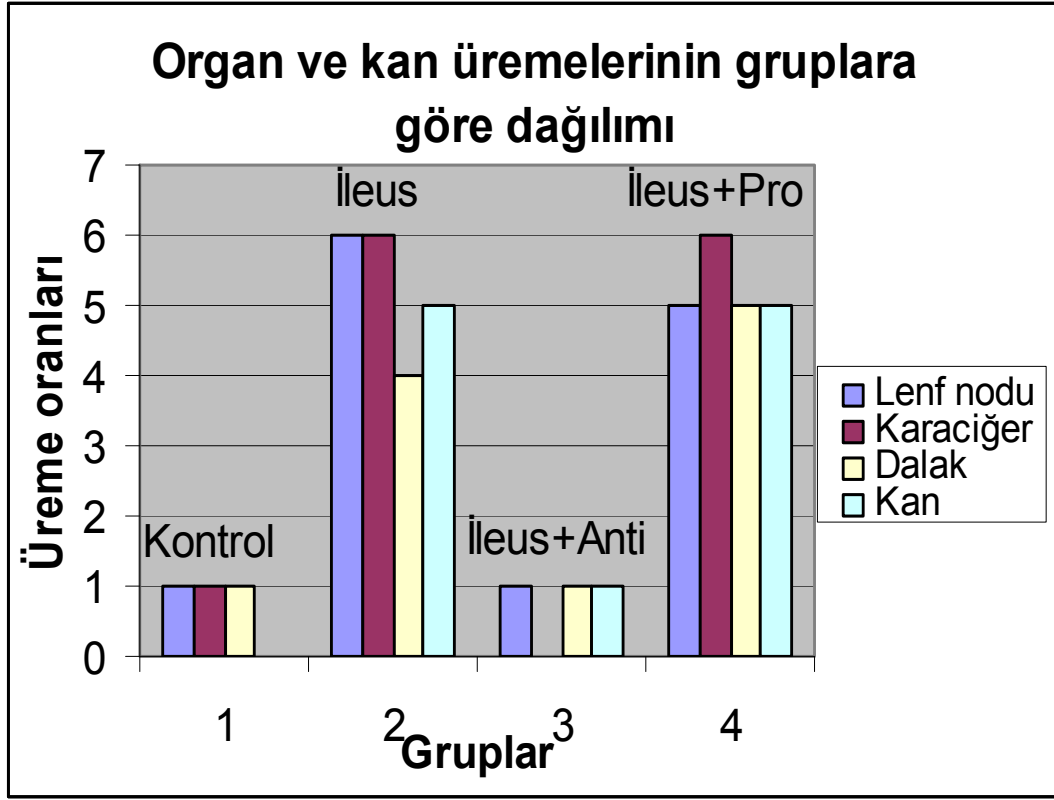
**Karaciğerdeki üreme gruplara göre incelendiğinde kontrol grubunun ileus grubundan ($p<0.001$) ve ileus+probiotik grubundan ($p<0.001$) anlamlı olarak farklı ve daha az oranda üreme olduğu görüldü.

*** Dalaktaki üreme gruplara göre incelendiğinde kontrol grubunun ileus grubundan ($p<0.05$) ve ileus+probiotik ($p<0.001$) grubundan anlamlı olarak farklı ve daha az oranda üreme olduğu görüldü.

****Kandaki üreme gruplara göre incelendiğinde kontrol grubunun ileus grubundan ($p<0.001$) ve ileus+probiotik grubundan ($p<0.001$) anlamlı olarak farklı ve daha az oranda üreme olduğu görüldü.

Kontrol grubu ile ileuslu antibiotik profilaksisi alan grup arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark bulunamadı. ($p>0.05$) Antibiotiklerin ileuslu ratlarda koruyucu olduğu ve steril organlara bakteriyel translokasyonu engellediği tespit edildi.

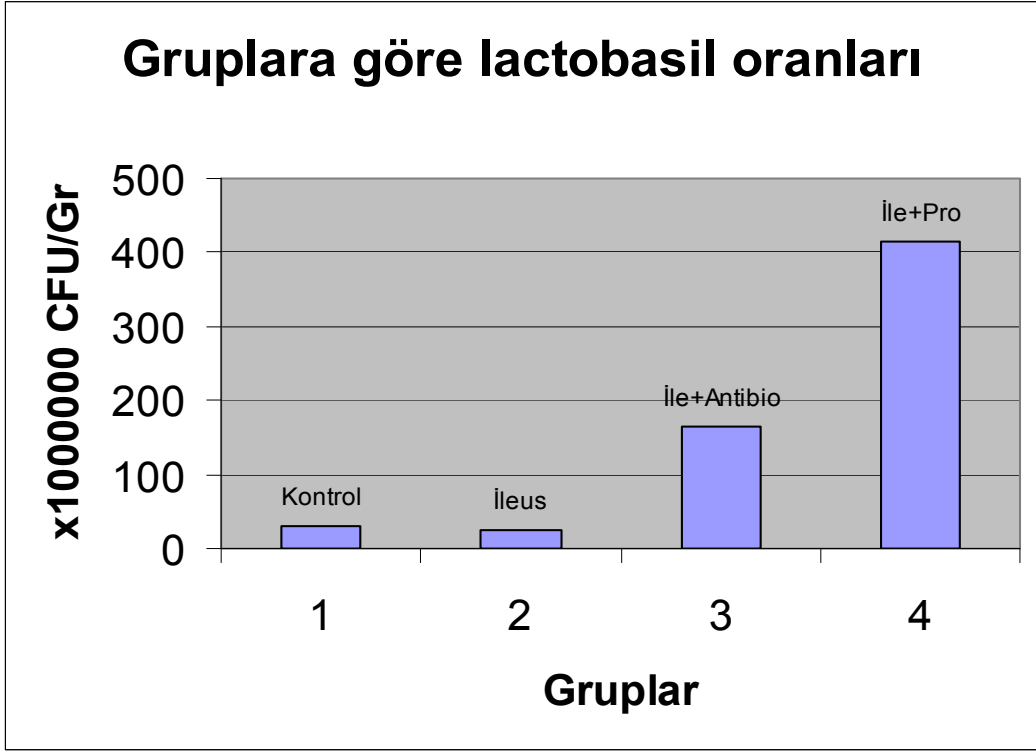
Probiotik alan grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0.05$) Probiotiklerin steril organlara bakteriyel translokasyonu engellemediği görüldü.



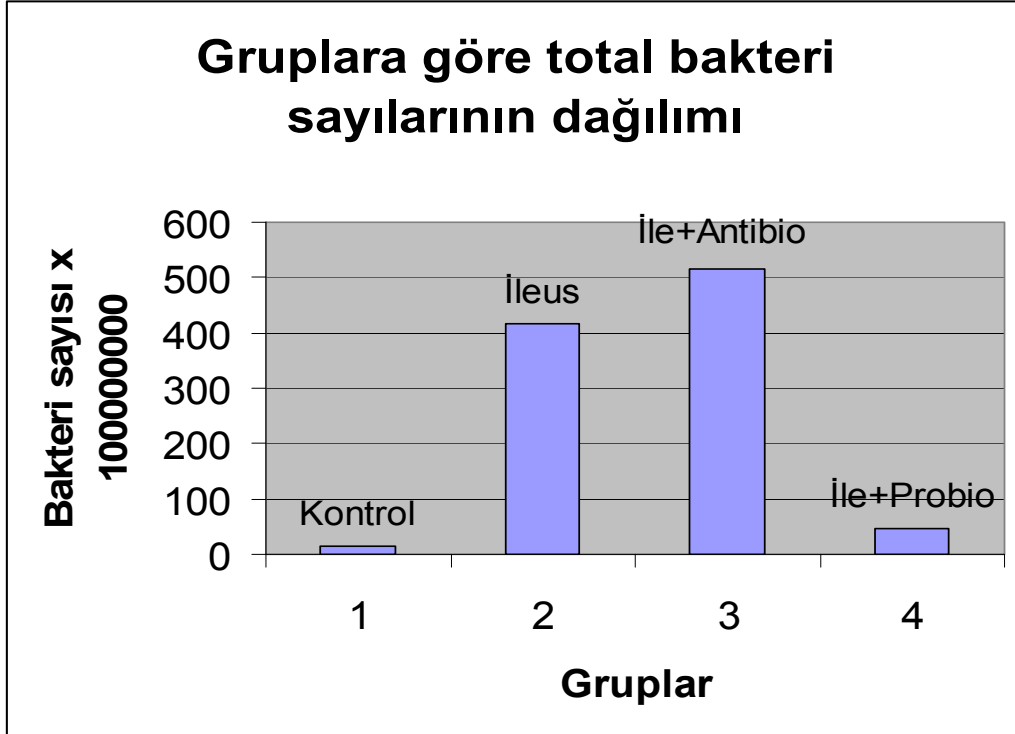
Şekil.15: Organ ve kan üremelerinin gruplara göre dağılımı.

Tablo.5: Gruplara göre çekumdaki bakteri konsantrasyonları ortalamaları

	Gram (-)	Enterokok	Laktobasil	Total bakteri
KONTROL	$5.42 \pm 0.3 \times 10^8$	$5.97 \pm 0.5 \times 10^8$	$2.99 \pm 0.1 \times 10^8$	$1.44 \pm 0.3 \times 10^9$
İLEUS*	$9.5 \pm 0.3 \times 10^8$	$4.05 \pm 0.2 \times 10^{10}$	$2.53 \pm 0.3 \times 10^8$	$4.17 \pm 0.3 \times 10^{10}$
İLEUS+ ANTİBİYOTİK**	$1.13 \pm 0.2 \times 10^{10}$	$3.97 \pm 0.1 \times 10^{10}$	$6.5 \pm 0.2 \times 10^8$	$5.16 \pm 0.2 \times 10^{10}$
İLEUS+ PROBİYOTİK***	$5.8 \pm 0.4 \times 10^8$	$2.44 \pm 0.4 \times 10^7$	$4.16 \pm 0.3 \times 10^9$	$4.77 \pm 0.4 \times 10^9$



Şekil.16:Gruplara göre laktobasil oranlarının dağılımı.



Şekil.17:Gruplara göre total bakteri sayılarının dağılımı.

Gruplar arasındaki farkı gösterebilmek için oran Kruskal-Wallis testi uygulandı. .
Gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.($p<0.001$)

*İleus grubunda enterokok bakteri yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı oranda farklı ve artmış olarak bulundu.($p<0.001$)

**İleus + antibiotik grubunda enterokok bakteri yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı oranda farklı ve artmış olarak bulundu.($p<0.001$) Ayrıca Gram (-) bakteri oranı diğer tüm gruplardan anlamlı olarak farklı ve artmış olarak bulundu.
($p<0.001$)

***Probiotik bakteri verilen grupta laktobasil sayısının diğer gruplara göre anlamlı oranda arttığı görüldü. ($p<0.05$) Ayrıca probiotik grubunda total bakteri sayısının diğer ileus oluşturulan gruplara göre daha az olduğu ve kontrol grubundan farklı olmadığı görüldü. ($p<0.05$)

5-TARTIŞMA

Seehofer ve arkadaşları (85) simultane karaciğer rezeksiyonu ve kolonik anastomoz yapılan ratlarda daha fazla, rezeksiyon yapılan ve kolon anastomozu yapılmayanlarda daha az bakteriyel translokasyon tespit etmişlerdir. Probiotik eklendiğinde mezenterik lenf nodu bakteri konsantrasyonlarında belirgin bir düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca çekumda daha yüksek miktarda laktobasil tespit edilenlerde daha az bakteriyel translokasyon tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada(88) ise 3 gün açlık sonrası mukozal ağırlığı azalmış hayvanlarda probiotik verildiğinde cerrahi sonrası daha hızlı bir toparlanma ve mukozal ağırlıkta belirgin artış izlenmiştir.

Sağlıklı kişiler 30 gün boyunca diyetlerine Laktobasillus rhamnosus eklendiğinde yan etki görülmemiş ve iyi tolere edilmiş, anaerob/aerob oranı artmış. IL-1 ve TNF-alfa oranı azalmıştır(89).

Başka bir randomize klinik çalışmada, gastrointestinal cerrahi uygulanan hastalar üç ayrı gruba ayrılmış; birinci grup konvansiyonel postoperatif parenteral nutrisyon ile, ikinci grup lif içermeyen enteral nutrisyon formları ile, üçüncü grup ise lif ve laktobasil içeren enteral diyet almış olup, üçüncü grupta postoperatif komplikasyonlarda belirgin azalma tespit edilmiştir(90).

McNaught ve arkadaşları (91) elektif major cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları bir çalışmada regüler diyet alan grup ve Laktobasillus plantarum 299V desteğini preoperatif ve postop alan olmak üzere iki grup oluşturmuşlar, mezenterik lenf nodları ve seroza sürüntüleri ile bakteriyel translokasyon ve nazogastrik aspirasyonlarla gastrik kolonizasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada bakteri translokasyonu, enterik organizmalar ile gastrik kolonizasyon ve septik morbidite oranları arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Diğer bir çalışmada (92), probiotik desteğinin barsaktaki immün fonksiyon üzerindeki etkileri araştırılmış. Plazma hücreleri, lamina propriadaki IgA+ hücreler, IgM+ hücreler, ince barsak mukozal yüzdeki IgA ve IgM konsantrasyonları gastrointestinal cerrahi geçiren ve preoperatif probiotik alan hastalarda immünohistokimyasal

yöntemler kullanılarak ölçülmüş. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Randomize klinik bir çalışmada (93) beyin travması geçiren hastalara glutamin ve probiotik içeren enteral formüller verildiğinde (ilk 48 saat içinde en az 5 gün), kontrol grubuna göre infeksiyon oranlarının anlamlı derecede düştüğü görülmüş olup yoğun bakım ünitesindeki kalma süresi ve mekanik ventilasyonda kalış süresi anlamlı olarak azalmıştır.

Diğer bir çalışmada ülseratif kolit nedeniyle total kolektomi geçirenlerde probiotik bakterilerin ileal pouch-anal anastomoz yapılarak oluşturulan rekonstrüksiyon sonrası, semptomlarda ve endoskopik görüntü olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturduğu gösterilmiştir(94). Rages ve arkadaşları (95) prospektif randomize çift kör bir çalışmada karaciğer transplantasyonu geçiren hastalara postoperatif dönemde enteral beslenmelerine probiotikler eklendiğinde postoperatif infeksiyon oranlarının %48'den %3'e ayrıca probiotik alan grupta antibiotik kullanım süresinin 3,8 günden 0,1 güne düştüğünü göstermişlerdir. Kanazawa ve arkadaşları (96) yara yeri infeksiyonu, peritoneal apse ve sepsis gibi infeksiyöz komplikasyonları olan hastalarda enteral beslenmelerine probiotik katmışlar ve hastalarda yaşam kalitesinde, hastanede kalış sürelerinde ve antibiotik verilme sürelerinde anlamlı farklılık göstermişlerdir.

Probiotik bakteriler uzun süredir hem bilimsel alanda hem de ticari alanda ilgi odağı haline gelmiştir. İlginin artması bu bakterilerin insan sağlığına pozitif etkilerinden kaynaklanmaktadır. Probiotikler piyasada kapsül, toz, yoğurt ve diğer süt ürünleri olarak bulunmaktadır.

Birçok probiotik bakterinin immün sistemi stimüle ettiği ileri sürülmüş olup Spanhaak ve arkadaşları(97) plasebo kontrollü bir çalışmada 20 sağlıklı kişide Laktobacillus casei'nin immün sisteme etkisini araştırmışlardır. 8 hafta boyunca kontrollü diyet verilen kişilerden 3. ve 6. haftalar arasında 10 tanesine 1×10^{12} CFU içeren fermente süt verip diğer 10 kişiye fermente olmayan süt verilmiştir. Naturel killer hücre aktivitesinde, fagositozda ve sitokin üretiminde gruplar arasında anlamlı farklar bulunamamıştır. Malin ve arkadaşları (98) 14 Crohn'lu ve 9 juvenil kronik artritli çocukta IgA cevabını araştırmışlardır.

Çocuklara 10 gün boyunca Laktobacillus GG (2×10^{10} CFU/gün) verilmiş. Probiotik tedavisi sonrası spesifik antibody taşıyan lenfositlerde anlamlı azalma olmuş fakat bu fark hastaların kliniğine yansımamıştır.. Laktobacillus GG'nin plasebo kontrollü bir çalışmada (99), yenidoğanda atopik ekzema ve inek sütü allerjisi semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Link-Amster ve arkadaşları (100) tarafından Salmonella typhimurium ile oral yoldan aşılanan 15 kişiye B.bifidum ve L.acidophilus içeren yoğurt verilmiş ve immün cevaplar incelenmiş olup aşılama sonrasında probiotikli grupta total IgA konsantrasyonu 4.1 kat artarken, kontrol grubunda sadece 2,5 kat artış görülmüştür. Başka bir çalışmada (101,102) 14 sağlıklı gönüllüye B.bifidum ve L.acidophilus fermente süt şeklinde 3 hafta verilmiş. Beyaz kan hücrelerinin sayısı ve fagositik aktivitesi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunmuştur. Bir başka çalışmada (103) L.acidophilus ve B.bifidum verilen 15 yaşlı gönüllüde B lenfositlerde anlamlı artış tespit edilmiş olup tüm gönüllülere kolonoskopi uygulanmış. Probiotik bakteri tüketiminin sigmoid ve inen kolonda inflamasyon bulgularını azalttığı gösterilmiştir. Özet olarak probiotik ve zenginleştirilmiş fermente süt tüketiminin immün cevabı artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

Rotavirüs enfeksiyonu, akut diare ve kusma ile karakterize gasteoenterit oluşturur. Gastroenteritler, dünyada çocuklarda en çok mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklardır. Laktobacillus GG(104) hastanede veya evde tedavi edilen Rotavirus enfeksiyonda ishalleri ortalama 3,5 günden 2,5 güne kadar düşürmüştür. Probiotik alan çocuklarda rotavirüse karşı oluşan IgA serum konsantrasyonu belirgin olarak yüksektir. İsolauri ve arkadaşları (105) canlı oral rotavirus aşısı yapılanlarda probiotik alımının immün cevabı artırdığını ortaya koymuştur. Plasebo kontrollü çift kör çalışmada B.bifidum ve S.thermophilus alan 55 hospitalize çocukta, diare insidansının anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir(106). 10 diare vakasının 7'sinde etken, rotavirüs olarak tespit edilmiştir. Laktobacillusun akut dönemdeki etkileri 2 ayrı çalışmada denenmiştir. Bin(107) diare olan 50 Çinli çocuktan 30 hastaya probiotik , 20 hastaya da standart tedavi uygulamış, gruplar arasında tedaviye cevap açısından anlamlı bir fark bulunamamış olup Probiotik grubunda 30 hastanın 25'inde rotavirüs etken, kontrol grubunda 20 hastanın 7'sinde etken rotavirüs olarak saptanmıştır.

Baulloche ve arkadaşları (108) 103 diareli çocukta sadece probiotik alan grupta diare süresi ortalama 20 saat daha kısalmıştır. S. faecium SF 68 alan diareli hastalarda 1. Günde 5 hastada iyileşme görülürken , kontrol grubundaki hastalarda iyileşme olmamıştır. Sonuçta probiotik alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha hızlı bir iyileşme görülmüş olup başka bir plasebo kontrollü çalışmada 187 Bangladeşli akut sulu diareli olan hastalara S.faecium SF68 verilmiş. Bu diarenin sebebi 114 hastada V.cholera , 41 hastada E.coli(enterotoksik), 28 hastada bilinmeyen etkenler olup gaita miktarları ölçüldüğünde probiotiğin olumlu bir etkisi saptanmamıştır. Benzer bir çalışmada akut diareli olan 211 hastaya S.faecium SF68 verilmiş. İshalli dönemde 2.8 güne karşı 1.7 gün gibi anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır. Sonuç olarak, Laktobacillus GG alımı rotavirus infeksiyonlarında ishalli dönemi yaklaşık 1 gün kısaltmaktadır. Diğer probiotiklerin rotavirusa bağlı diarenin tedavisinde ve engellenmesinde etkili olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.

Antibiyotik kullanımının en sık yan etkisi patojenik bakterilerin çoğalmasına bağlı gelişen diaredir. Probiotikler inhibitör maddeler salgılayarak bu patojen bakterilerin gelişmesini engellemektedir. Bununla ilgili tek çalışma (109) 18-24 yaşları arasında 7 gün boyunca eritromisin alan 16 sağlıklı kişinin 8'ine Laktobacillus GG içeren yoğurt verilirken , diğer 8 kişiye plasebo yoğurt verilmiş. Probiotik alan grupta diare 2 gün olurken, kontrol grubunda 8 gün sürmüştür.

Laktobacillus GG'nin C. difficile'e bağlı ciddi koliti ve diareli olan hastalarda tedavi edici olduğu iki çalışmada (110,111) gösterilmiş fakat bu iki çalışmada da kontrol grubu olmayıp hasta sayıları verilmemiştir. L.acidophilus suşları antibiyotiğe bağlı diarenin önlenmesinde proflaktik olarak denenmiş. Biri sağlıklı kişilerde olmak üzere yapılan 3 çalışmada da anlamlı bir iyileşme görülmemiştir. 7 gün boyunca Enterokokkus SF68 alan bir çalışma grubunda ise antibiyotik ishalinde anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır.

Sonuç olarak antibiyotiğe bağlı ishalde probiotik kullanımının faydalarını tespit için birçok çalışma yapılmış fakat çalışma gruplarının küçük olması, antibiyotiklerin çok çeşitli olması , birçok çalışmada kontrol ve plasebo gruplarının olmaması nedeniyle bu konu hakkında birçok soru henüz cevaplanamamıştır.

Seyahat ishali endüstriyel ülkelerden tropik veya yarı tropik ülkelere giden kişilerde 24 saat içerisinde 3'ten daha fazla, şekilsiz gaita çıkışıyla seyreden bir hastalıktır(112). Seyahat edenlerin %20-50'sinde gözlenir. Seyahat ishalinin laktobasiller ile tedavisi, antibakteriyel ilaçlara göre daha güvenli bir alternatiftir. Laktobacillus GG'nin seyahat ishali önlemesine yönelik 2 adet çalışma yapılmıştır. 820 yabancı Türkiye'de 2 ayrı yere tatile gittiği bir çalışmada diare insidansı %43 olarak bulunmuştur. Probiotik kullanımının diare insidansını, kontrol grubundaki %40 a göre %24 oranda azalttığı görülmüş. Başka bir çalışmada da 245 kişide o gün için seyahat ishali oranı kontrol grubunda %7,4 iken, Laktobacillus GG alan grupta %3,9 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak probiotiklerin seyahat ishali karşı etkisi, turistin nereye gittiğine ve hangi probiotiği aldığına göre değişmektedir.

İn vitro çalışmalarda, bakterilerin kolesterolü kültür ortamından uzaklaştırdığı saptandıktan sonra probiotiklerin kolesterol düşürücü potansiyeli ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur. Bakterilerdeki safra tuzu hidrolaz enzimi kolesterolü serbest safra asitleri ile çökererek kolesterolü kültür ortamından uzaklaştırır. En çok *L.acidophilus*'un kolesterol düşürücü potansiyeli araştırılmıştır. Lin ve arkadaşları (113) 2 ayrı çalışma yapmıştır. Birincisi pilot plasebosuz , diğeri ise geniş plasebo kontrollü bir çalışma olup pilot çalışmada 23 kişi *L.acidophilus* + *L.bulgaricus* alırken (16 hafta boyunca her gün), 15 kişiye bir şey verilmemiştir. Açlık kan örnekleri çalışmadan önce , 7. hafta ve 16. haftada alınmış. Kontrol grubunda kolesterol seviyeleri değişmez iken probiotik grubunda 5,7 mmol/L'den 7. Haftada 5,3 mmol/L'ye , 16. Haftada ise 5,4 mmol/L' ye düşmüştür. Diğeri bir çalışmada çift kör ve plasebo kontrol uygulanmış. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamış olup Hindistan'da yapılan bir çalışmada (114) *L.acidophilus* ile fermente edilen bufalo sütü içenlerde 1 ay sonra serum kolesterol seviyelerinin %12-20 arasında düştüğü gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada kontrol grubundaki serum kolesterol seviyeleri belirtilmemiştir. 30 kişinin katıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada *L.acidophilus* ile zenginleştirilmiş yoğurt tüketenlerde kolesterolün 0,23mmol/L düştüğü tespit edilmiş olup(115) başka bir çalışmada *L.acidophilus* verilen 78 sağlıklı kişide (plasebo kontrollü), kolesterol düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.(116)

Bu yüzden *L.acidophilus*'un serum kolesterol düzeyi üzerine etkisi netleştirilememiştir. *E.faecium*'un kolesterol düşürücü etkisini inceleyen 2 ayrı çalışma yapılmış olup ilk çalışmada *E.faecium* ile fermente süt alan 29 kişide serum kolesterol seviyelerinde 6 hafta sonra 0,37-0,41 mmol/L arasında azalma tespit edilmiş olup araştırmacılar daha sonra büyük bir çalışma başlatmışlar(117) ve bu çalışma boyunca serum LDL konsantrasyonlarında düşüş saptanmış olup erken dönemde 4 ve 12. haftalarda probiotik grubundaki düşüş anlamlı olarak daha fazla iken çalışmanın sonuna doğru fark kapanmıştır. Kimyasal olarak fermente edilen süt ile probiotiklerle fermente edilen sütler karşılaştırıldığında probiotiklerin daha kısa sürede etki ettikleri fakat sonuçta anlamlı bir fark oluşturmadıkları saptanmıştır. Sonuç olarak probiotiklerin serum kolesterol seviyeleri üzerine etkileri tam olarak netleştirilememiştir.

Günlük *L.casei* alımı, randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada 48 Japon hastada mesane tümörünün rekürrensini geciktirmektedir.(118). Hastalara tümörün çıkartılmasından sonra 2 hafta içerisinde *L.casei* başlanmış olup 1 yıl veya rekürrens gelişene kadar almaya devam etmişler ve kontrol grubunda 1 yıl içerisinde 23 hastanın 19 unda (%83) rekürrens olurken, probiotik alan grupta 21 hastanın 11'inde rekürrens geliştiği izlenmiştir(%57). Bu çalışma plasebo kontrollü olmadığı için çalışmacılar plasebo kontrollü, çok merkezli ve 125 kişinin katıldığı ikinci bir çalışma başlatmışlar ve bu çalışmada birden fazla rekürrensi olan hastalar çalışma dışı tutulursa, probiotikler tümörsüz dönemi anlamlı olarak uzatmışlardır.

Laktobasillerin tümör gelişimini engellemesi veya geciktirmesindeki hipotezlerden birisi de barsaklarda mutajenik maddelere bağlanmaları ve emilimlerini azaltmalarındır(119). Probiotiklerin karsinogenezisi engellemesindeki bir diğer olası açıklama da prokarsinojenleri karsinojen maddelere çeviren bakterilerin büyümelerini engellemeleridir. *L.rhomonosus* GG, beta-glukoronidaz, nitroredüktaz ve choloylglycine hidrolaz aktivitesini azaltır.(120) *L.casei* ile zenginleştirilmiş süt tüketimi 20 hastanın 10'unda beta glukoronidaz aktivitesini azaltır. *Bifidobakterium* türleri ile fermente edilen süt tüketiminde 12 gün sonunda gaitada anlamlı olarak azalmış beta glukoronidaz aktivitesini tespit etmişler fakat gaita pH sında, nitratredüktaz seviyesinde, nitroredüktaz

seviyesinde ve azoredüktaz seviyesinde anlamlı bir fark bulunamamıştır(121). L.acidophilus, B.bifidum, S.lactis ve S.cremoris ile 3 hafta beslenenlerde nitroredüktaz azalırken , beta-glukoronidaz ve azoredüktaz'da değişim saptanamamıştır(122). Sonuç olarak L.casei alımı ile ilgili 2 klinik çalışma dışında probiotiklerin tümör oluşumu veya rekürrens riskini azalttığına dair yeterli kanıt yoktur. Enzim aktiviteleri ve kanser riski arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır.

Sükroz-izomaltaz eksikliği insanlardaki en sık disakkaridaz eksikliğidir. Sükroz malabsorpsiyonuna neden olan kalımsal bir sorundur. Sonuç olarak sukrozun bakteriyel fermentasyonu kolonda hidrojen birikmesine, diareye, abdominal kramplara ve gaz birikimine neden olur. Sukroz içermeyen diyetler semptomların kaybolmasına neden olur. Hum ve arkadaşları 1987'de yaptığı çalışmada sukroz-izomaltaz eksikliği olan 8 çocuğa Saccharomyces Cervisiae uygulmuş, hastalarda hidrojen nefes testinde, değerlerde azalma ve gastrointestinal semptomlarda hafifleme görülmüştür(123).

Beta galaktozidaz enzim eksikliği çok sık görülen konjenital bir hastalıktır. Bu eksiklikte hasta laktozu sindiremez ve absorbe edemez. Barsaktaki bakteriler laktozu metabolize eder ve abdominal gaz, diare ve bulantı gibi semptomlara neden olan metabolitler açığa çıkartırlar. Pastörize süt ürünlerine ilave edilen Laktobasillus, bifidobakterium, streptokok gibi probiotikler laktozun sindirimini kolaylaştırırlar. Etki laktozu fermente ederek ve barsakta çoğalıp laktaz salgılayarak oluşur(124).

Inflamatuvar barsak hastalıklarının etyolojisi tam bilinmemektedir fakat intestinal mikrobiyal floranın bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Spesifik bir tedavileri yoktur. Kruis ve arkadaşları non-patojen E.coli 06:K5:H1 vererek ülseratif kolit relapslarını bir miktar engellemiştir. Sonuçlar umut vericidir. Ülseratif kolit idame tedavisinde probiotikler yeni bir alternatif olarak ileride kullanılabilir(125)

Pouchitis, kronik ülseratif koliti olan, bu nedenle opere edilen ve total kolektomi yapılan hastalarda %10-20 arasında meydana gelen ileal rezervuar komplikasyonudur. Poştaki bakteri aşırı üremesi epitel hücreleri üzerindeki mukusun yıkımına neden olur. Bu da inflamasyona, kanlı diare, karın ağrısı ve

ateş gibi semptomlara neden olur. Ruseler Van Embden ve arkadaşları 1995 yılında Laktobasillus GG'nin poşitte efektif bir tedavi edici ajan olduğunu ileri sürmüşlerdir, çünkü bu bakterinin mukus parçalama özelliği yoktur(126).

İrritabl barsak hastalığı özellikle çocukluk döneminde başlayan, kronik ve rekürren karın ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Bu durumun spesifik bir tedavisi yoktur. Polonya da Niedzeilin ve Kordecki nin 1996 yılında çift kör placebo kontrollü yaptıkları çalışmada L. Plantarum alan hastalarda abdominal ağrıların şiddetinde bir miktar azalma tespit etmişlerdir(127).

İnce barsakta aşırı bakteri çoğalmasının kapalı loop oluşması , stenoz, divertikül ve motilite bozuklukları gibi birçok nedeni vardır. Aşırı bakteri çoğalmasının semptomları sıklıkla kronik ve tekrar edicidir. Antibiyotik tedavisine cevap yetersizdir. Cerrahi olarak çok az kısmı tedavi edilebilir. Vanderhoof ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada L.plantarum ve L. GG alımının ince barsakta aşırı bakteri çoğalmasına bağlı semptomları azalttığını tespit edilmişlerdir(128).

Nazogastrik tüp ile beslenen hastalarda genelde diare gelişir. Bunun mekanizması bilinmemektedir. Fakat araştırmacılar bunun sebebinin enteral beslenmenin florada değişikliğe neden olduğunu ve bu yüzden karbonhidrat metabolizmasında değişiklik ve neticesinde ishal oluştuğunu savunmaktadırlar. 1997 de Bleichner ve arkadaşlarının , 1993 de Tempere ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda S.Baulardii verilen hastalarda diare insidansında belirgin azalma görülmüştür(129-130).

Bizim çalışmamızda öncelikle yapılan ilk deneyde üç ayrı alt grup oluşturulmuş . 1. grup kontrol grubu olurken , ikinci gruba antibiyotik , üçüncü gruba operasyondan bir süre önce başlamak kaydıyla probiyotik bakteriler verilmiştir. Tüm ratlara transvers kolon seviyesinden kolonik ligasyon ve anastomoz uygulanmıştır. Post op probiyotik grubu aynı şekilde probiyotik almaya devam ederken antibiyotik grubu ikinci operasyona kadar ikili antibiyotik tedavisi almıştır. Post op 7. günde ratlara relaparotomi uygulanmış ve anastomoz edilen kısım dışarı çıkarılmıştır. Öncelikle hiçbir ratta anastomoz kaçağı gelişmemiş olup herhangi bir sebepten dolayı deneyin başından sonuna kadar bir kayıp olmamıştır. Kontrol grubunda ortalama patlama basıncı 196mmHg , Antibiyotik

grubunda 225 mmHg , Probiotik grubunda 230mmHg bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$). Probiotiklerin anastomoz sağlamlığına herhangi bir katkısı görülmediği gibi antibiotiklerinde anastomoza bir katkısının olmadığı görülmüştür.

Çalışmanın diğer kolunda kontrol grubu dışındaki diğer üç gruba ileus oluşturulmuş olup bu üç grubun birine birşey verilmezken diğerine antibiotik üçüncü gruba ise probiotik verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında, ileus oluşturulan grupta kolonik bakteriyel kolonizasyon, kontrol grubuna göre çok fazla artarken sadece probiotik alan grupta kolonik bakteri konsantrasyonu değişmemiştir. Ayrıca probiotik alan grupta kolonik içerik tamamen değişmiş olup Laktobasiller dominant hale gelmiştir. Bakteriyel translokasyonlar için organ ,doku ve kan kültürleri incelendiğinde ileus oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla üreme görülmüş ve antibiotiklerin ciddi anlamda bakteriyel translokasyonu engellediği ancak probiotiklerin kolonik bakteri konsantrasyonunu sabitlemesine ve dominant hale gelmesine rağmen, antibiotikler gibi koruyucu olmadıkları ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Seehofer ve arkadaşları (85) simultane karaciğer rezeksiyonu ve kolonik anastomoz yapılan ratlarda, çekumda daha yüksek miktarda laktobasil tespit edilenlerde daha az bakteriyel translokasyon tespit etmiştir.

6- SONUÇ ve ÖNERİLER

Probiotiklerin sağlığa yaptıkları birçok potansiyel fayda ve postop komplikasyonları önlemedeki rolleri gösterilmiş olsa da bu yaşayan organizmaların etkilerini tam olarak nasıl gösterdikleri konusunun anlaşılmasında daha erken dönemdeyiz. Probiotiklerin etkilerini tek başlarına mı yaptıkları yoksa prebiotikler ve lifler gibi diğer besin maddelerinin katkısının olup olmadığının daha fazla araştırılması gerekir. Ayrıca hangi probiotik bakterinin ne kadar kullanılacağı net değildir. İnsanda intestinal florada daha çok bifidobakteriler dominant iken çalışmaların çoğunda laktobasillus türleri kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda gösterilen çelişkili verileri açıklayacak yeterli ve güçlü klinik veriler eksiktir fakat hali hazırda yapılan çalışmalarda çeşitli barsak hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde probiotiklerin etkilerini gösteren bir çok çalışma rapor edilmiştir. Probiotikler intestinal florayı, lokal immünolojik fonksiyonları düzenlerler ve intestinal mukozal bariyer fonksiyonunu stabilize ederler. Fakat tüm bu özellikler insanlar üzerinde çok merkezli ve yoğun çalışmalar ile kanıtlanmalıdır. Hala açıklanamayan ve sadece iyi dizayn edilmiş ve iyi kontrollü çalışmalarda ortaya konabilecek birçok soru işareti mevcuttur. Biliyoruz ki in vitro ve hayvan çalışmalarının çoğu insana olduğu gibi aktarılamaz.

Probiotiklerin geleneksel tedavilere göre bir çok avantajı bulunmaktadır. Fiyatları düşüktür ve antibiotik rezistansını arttırmazlar, patojenleri birçok mekanizma üzerinden inhibe ettikleri için rezistans gelişme olasılığı düşüktür. Probiotikler iyi tolere edildiklerinden ve yan etkilerinin olmamasından dolayı gastrointestinal cerrahi hastalarında kullanımı cesaret vericidir.

KAYNAKLAR

1. Kjungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11:295-299.
2. Gorski A, Wanza E, Dabrowska BW, et al. Bacteriophage translocation. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 46:313-319.
3. MacFie J, Reddy BS, Gatt M, et al. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. *Br J Surg*. 2006; 93:87-93.
4. Berg R. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends microbiol* 1995;3:149-154.
5. Farthing MJG. Bugs and the gut: an unstable marriage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18:233-239.
6. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-Bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-1920.
7. Zinner MJ. Ileus and the macrophage. *Ann Surg*. 2003;237:316-318.
8. Kalff JC, Turler A, Schwartz NT, et al. Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann Surg*. 2003;237:301-315.
9. Food and agricultural Organisation of the United Nations and World Health Organisation Working group. Working group report: guidelines for the evaluation of probiotics. London, Ontario, Canada. World Health Organisation; 2002.

10. Gueimonde M, Jolonen L, He F, et al. Adhesion and competitive an displacement of human enteropathogens by selected lactobasilli. *Food Res Int.* 2006;39:467-471.
11. Lee YK, Puong KY, Ouwehand AC, Salminen . Displacement of bacterial pathogens from mucus and Caco-2 cell surface by lactobasilli. *J Med Microbiol.* 2003; 52:925-930.
12. Jion H, Backer J, Diaz H, et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gasrtroenterology.* 2004;126:1358-1373.
13. Quigley EMM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics and probiotics. *Gastroenterology.*2006;130:78-90.
14. Bauer TM, Fernandez J, Navase M, et al. Failure of lactobasillus spp to prevent bacterial translocation in arat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol.* 2002; 36:501-506.
15. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al. Probiotics for the treatment of postoperative complications following intestinal surgery. *Best Pract Res Clin. Gastroenterol.*2003; 17:821-831.
16. Bengmark S. Bio-ecological control of perioperative and ITU morbidity. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389:145-154.
17. Guarner F, Malageleda JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361:512-519.
18. Brouns F, Kettlitz B, Arrioni E. Resistant startchand butyrate revolution. *Trents in food science technology.* 2002;13:251-261.

19. Hooper LV, Midtvedt T. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual review of nutrition* 2002;22:283-307.
20. Mykkanen H, Laiho K, Salminen S. Variations in faecal bacterial enzyme activities and associations with bowel function and diet in elderly subjects. *Journal of Applied Microbiology*. 1998;85:37-41.
21. Adlerberth I, Cerquetti M. Mechanisms of colonisation and colonisation resistance of the digestive tract. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2000;11:223-239.
22. Sanders ME. Probiotics: considerations of human health. *Nutrition Review*. 2003;61:91-99.
23. Jeejeebhoy KN. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach. *Cmaj* .2002, 166:1297-1302.
24. Huether SE, McCance KL. *Understanding pathophysiology*. 2nd edition. St. Louis; Mosby. 2000:917-941.
25. Sanderson IR, Walker WA. Mucosal barrier: an overview. In *Mucosal Immunology*. 2nd edition. 1999:5-17.
26. Sherwood L. *Fundamentals of physiology: A Human perspective* .2nd edition. 1995:450.
27. Lichtman SN. Bacterial overgrowth. 2000:569-582.
28. Hodin RA, Matthew JB. Small intestine. 2001:617-646.
29. Kato T, Owen RL. Structure and function of intestinal mucosal epithelium. 1999:115-132.

30. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Influence of gastric acidity on bacterial and parasitic enteric infections. *A Perspective*. 1973,78:271-276.
31. Snepar R, Poporad GA, Romano JM, Kobasa WD, Kaye D. Effect of cimetidine and antacid on gastric microbial flora. *Infect Immun*. 1982. 36:518-524.
32. Thomson AB, Keelan M, Thiesen A, Clandinin MT. Small bowel review: normal physiology part 2. *Dig Dis Sci*. 2001,46:2588-2607.
33. Thompson AB, Jarocka-Cyrta E, Faria J, Wild GE. Small bowel review. Part 2. *Can J Gastroenterol*. 1997,11:159.
34. Nadler EP, Ford Hr. Regulation of bacterial translocation by nitric oxide. *Pediatr Surg Int*. 2000, 16:165-168.
35. Thomson Ab, Drozdowski L, Iordache C. Small bowel review: Normal physiology, part 2. *Dig Dis Sci*. 2003, 48:1565-1581.
36. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *Journal of Pediatric Gastro and Nutrition*. 2000, 30:4-12.
37. Spath PJ. Structure and function of immunoglobulins. *Sepsis*. 1999,3:197-218.
38. SM, Simmons RL, Ildstad ST. Bacterial translocation: the gut as mucosal barrier. *Infections and immunologic disorders in pediatric surgery*. 1993:53-61.
39. Montori VM, Bistran BR, McMahon MM: Hyperglycemia in acutely ill patients. *Jama*. 2002. 288:2167-2169.
40. Pierro A, Van-Saene Hk, Jones Mo, Brown D. Clinical impact of abnormal gut flora in infants receiving parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1998, 227:547-552.

41. Vanderhoof JA, Young RJ. Chronic complications of the short bowel syndrome in children. 2003.
42. Pierro a, van Saene HK, Donell SC. Microbial translocation in neonates and infants receiving long term parenteral nutrition. *Arch Surg.* 1996;131:176-179.
43. Saez-Liorens X, McCracken GHJ. Sepsis sendrome and septic shock in pediatrics: current conceps of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr.* 1993.
- 44-Johnson JD, Harvey CJ, Menziez IS, Treacher DF. Gastrointestinal permeability and absorptive capacity in sepsis. *Crit Care Med.* 1996;24:1144-1149.
45. S.G. Sheth and J.T. LaMont, Toxic megacolon. *Lancet.* 1998;351:509-513.
46. M. Mourelle, F. Casellas, F. Guarner el al., Induction of nitric oxide synthase in colonic smooth muscle from patients with toxic megacolon. *Gastroenterology.* 1995;109:1497-1502.
47. S. Ewig. A. Torres, M. El-Ebiary et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 1999;159:188-198.
48. E.A. Deitch. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Archives of Surgery.* 1989;124:699-701.
49. P.M. Sagar, J. MacFie, P. Sedman et al. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Diseases of the Colon and Rectum.* 1995;38:640-644.

50. J.C. Marshall, N.V. Christou and J.L. Meakis, The gastrointestinal tract. The undrained abscess of multiple organ failure. *Annals of Surgery*. 1993;218:111-119.
51. D.W. Wilmore, R.J. Smith, S.T. O'Dwyer et al.. The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery*. 1998;104:917-923.
52. E.A. Deitch. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Archives of Surgery*. 1990;125:403-404.
53. R.S. Munford and J. Pugin, Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 163:316-321.
54. J.M. Doty, J. Oda. R.R. Ivatury et al. The effects of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation. *Journal of Trauma*.2002;63:13-17.
55. M. Heinzelmann, H.P. Simmen, H. Battaglia et al.. Inflammatory response after abdominal trauma, infection or intestinal obstruction measured by oxygen radical production in peritoneal fluid. *American Journal of Surgery*. 1997;174:445-447.
56. A.B. Nathens and B.R. Boulanger. The abdominal compartment syndrome. *Current Opinion in Critical Care*. 1998;4:116-120.
57. Slower MJ, Hardcastle JD. The results of 1115 patients with colorectal cancer treated over an 8-year period in a single hospital. *Eur J Surg Oncol*. 1985; 11:119-123.

58. Leitman IM, Sullivan JD, Brams D, DeCosse JJ. Multivariate analysis of morbidity and mortality from the initial surgical management of obstructing carcinoma of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1992; 174:513-8.
59. Kuzu MA, Aslar AK, Mahmoud H, Elhan A, Hengirmen S. Morbidity and Mortality in the Emergent Surgical Management of Large Bowel Pathology: Multivariate analysis. *Colorectal Disease.* 2003;2:5.
60. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery.* 2000; 127:370-376.
61. Kyllonen LE. Obstruction and perforation complicating colorectal carcinoma. An epidemiologic and clinical study with special reference to incidence and survival. *Acta Chir Scand.* 1987; 153:607-14.
62. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44:243-50.
63. Scott-Conner CE, Seher KS. Implications of emergency operations on the colon. *Am J Surg.* 1987 ;153;535-40.
64. Gennaro AR, Tyson RR. Obstructive colonic cancer. *Dis Colon Rectum.* 1978; 21:346-51.
65. Isbister WH. The management of colorectal perforation and peritonitis. *Aust N Z J Surg.* 1997; 67:804-8.
66. Fitchett CW, Hoffman GC. Obstructing malignant lesions of the colon. *Surg Clin North Am.* 1986 ;66:807-20.

67. Datta S, Welch JP. Obstructing cancers of the right and left colon: critical analysis of perioperative risk factors, morbidity, and mortality. *Conn Med.* 1991; 55:453-7.
68. Anderson JH, Hole D, McArdle CS. Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1992; 79:706-9.
69. ACPGBI colorectal cancer study 2002 part A: Unadjusted outcomes.
70. Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RT. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *J Am Coll Surg.* 2001; 192:719-25.
71. Stewart J, Diament RH, Brennan TG. Management of obstructing lesions of the left colon by resection, on-table lavage, and primary anastomosis. *Surgery.* 1993; 114:502-5.
72. Platell C, Hail J. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? *Dis Colon Rectum.* 1998;41:875-82.
73. Nyam DC, Seovv-Chloen F, Leong AF, Ho YH. Colonic decompression without on-table irrigation for obstructing left-sided colorectal tumours. *Br J Surg.* 1996; 83:786-7.
74. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg.* 1997; 184:364-72.
75. Poon RT, Law WL, Chu KW, Wong J. Emergency resection and primary anastomosis for left-sided obstructing colorectal carcinoma in the elderly. *Br J Surg.* 1998; 85:1539-4.

76. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multi-centre study. *Br Med J*. 1980; 281:411-4

.

77-Kaya Y, Kiper H. *Ulusal Cerrahi*. 1996; 01.

78- Kaiser BA. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. *Principles and Practice of infectious diseases*. 3rd ed. New York:Chuchill Livingstone.1990:2245-57.

79- Kırdak T, Kılıçturgay S. Cerrahide profilaktik antibiotik kullanımı. *Sendrom*. 1996;8(3): 32-44.

80- Stone HH, Haney BB, Kolb LD Geheber CE, Hooper CA. Prophylactic and preventive antibiotic therapy, timing, duration and economics. *Ann Surg*. 1979; 189:691-9.

81. Swedish-Norwegian Consensus Group. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish - Norwegian consensus conference. *Scand J Infect Dis*. 1998; 30:547-57.

82. Leblebicioglu H. Cerrahide antimikrobiyal profilaksi *Klinik Derg*. 1996; 9:60-63.

83. Martin C. Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. *Infect Control Hasp Epidemiol*. 1994; 15:463-71.

84. Kaiser BA. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N Engl J Med* 1986; 315:1129-38.

93. Arruda ISF, Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci*. 2004;106:287-292.
94. Laake KO, Bjorneklett A. Outcome of four weeks intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:43-51.
95. Rayes N, seehofer D. Supply of pre and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation: a randomised, double blind trial. *Am J Transplant*. 2005;5:125-130.
96. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al. Symbiotics reduce post operative infectious complications: a randomised controlled trial in biliary cancer patients under hepatectomy. *Langenbecks Arch*. 2005;390:104-113.
97. Spanhaak S, Havenaar R. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:1-9.
98. Malin M, Suomalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus GG*. *Ann Nutr Metab*. 1996;40:137-145.
99. Majamaa M, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-185.
100. Link-Amster H. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994;10:54-65.

101. Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster H. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci.* 1995;78:491-497.
102. Schiffrin EJ. Immunomodulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:515-520.
103. De Simon C, Ciardi A. Effect of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus acidophilus* on gut mucosa and peripheral blood B Lymphocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1992;14:331-340.
104. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T. A human *Lactobacillus* strain promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics.* 1991;88:90-97.
105. Isolauri E, Joensuu J. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine.* 1995;13:310,312.
106. Saavedra JM, Bauman NA. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rota virus. *Lancet.* 1994;334:1046-1049.
107. Bin LX. Controlled clinical trial in infants and children comparing Lacteol Fort sachets with two antidiarrheal reference drugs. 1995;42:396-401.
108. Bouloche J, Mouterde O, Mallet E. Management of acute diarrhea in infants and toddlers. *Ann Pediatr.* 1994;41:457-463.
109. Siitonen S, Vapaatalo H. Effect of *Lactobacillus* GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhea. *Ann Med.* 1990;22:57-59.
110. Biller JA, Katz AJ, Flores AF, Buie TM. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21:224-226.

111. Gorbach S, Chang TW, Goldin B. Successful treatment of relapsing clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG. *Lancet*. 1987;2:1519.
112. Dupont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med*. 1993;328:1821-1827.
113. Lin SY, Ayres JW, Winkler W, Sandine WE. Lactobacillus effects on cholesterol: in vitro and in vivo results. *J DairyRes*. 1989;72:2885-2899.
114. Khedkar CD, Garge RD, Mantri JM. Effect of feeding acidophilus milk on serum cholesterol in human volunteers. *J Dairy Foods Home Sci*. 1993;12:33-38.
115. Schaafsma G, Meuling WJA, Van Dokkum W. Effects a milk product, fermented by lactobasillus acidophilus and with fructo-oligosaccharides added on blood lipids in male volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:436-440.
116. De Roos NM, Schouten G, Katan MB. Yoghurt enriched with lactobasillus acidophilus does not lower lipids in healthy men and women with normal to borderline high serum cholesterol levels. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:277-280.
117. Richelsen B, Kristensen K, Pedersen SB. Long term effect of a new fermented milk product on the level of plasma lipoproteins .*J Clin Nutr*. 1996;50:811-815.
118. Aso Y, Akazan H, Kotate T. Preventive effect of a Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *Eur Urol*. 1995;27:104-109.
119. Orrhage K, Sillerstrom E, Guftafsson JA, Nord CE. Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria. *Mutat Res*. 1994;311:239-48.

120. Ling WH, Korpela R. Lactobacillus strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr.* 1994;124:18-23.

121. Bouhnik Y, Llorie B. Effects of bifidobacterium sp fermented milk injected with or without inulin on colonic bifidobacteria and enzymatic activities in healthy humans. *J Clin Nutr.* 1996;50:269-273.

122. Marteau P, Pochart P. Effect of chronic injection of a fermented dairy product containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum on metabolic activities of the colonic microflora. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:685-688.

123. Harms H.K, Bertele-Harms R. Enzyme-substitution therapy with the yeast *S.Cerevisiae* in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *N.Engl.J.Med.* 1987;316:1306-1309.

124. Pettoello M, Guandalini S. Lactose malabsorption in children with symptomatic Giardia lamblia infection; feasibility of yoghurt supplementation. *J.Pediatr.Gastroenterol.* 1989;9:295-230.

125. Kruis W, Schutz E, Fric P. Double blind comparison of an oral escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 1997;11:853-858.

126. Ruseler Van E, Hazenberg M. Instability of the pouch flora: cause of pouchitis? *Microecol.Ther.* 1995;23:81-88.

127. Niedzielin K, Kordecki H. Therapeutic usefulness of 'ProViva' solution in the treatment of irritable bowel syndrome and hemorrhoids. Presented at the Symposium of Gastroenterology, Heiligenstadt, Germany. 1996.

128. Vanderhoof J.A, Young R.J, Murray N. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. J Pediatr. Gastro enterol. Nutr.1998;27:155-160.

129. Bleichner G, Blehout H. Saccharomyces boulardii prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. Intensive Care Med.1997;23:517-523.

130. Tempe J.D, Steidel A. Prevention of diarrhea administering Saccharomyces Boulardii during continuous enteral feeding. Sem Hop. 1983;59:1409-1412.