

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Serhat OĞUZ

**DENEYSEL KOLEDOK KANAL TIKANIKLIĞI
SONRASI OLUŞAN
BAKTERİYEL TRANSLOKASYON ÜZERİNE
TAUROURSODEOKSİKOLİK ASİT VE
MOKSİFLOKSASİNİN ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hüseyin AKSOY

EDİRNE-2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince destek, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Aydın Altan'a, Prof.Dr. Zeki Hoşçokun'a, Prof.Dr. İrfan Coşkun'a, Prof.Dr. Cengiz Erenoğlu'na, Doç.Dr. Ahmet Rahmi Hatipoğlu'na, Doç.Dr. A. Cem İbiş'e, Doç.Dr. Atakan Sezer'e, Yrd.Doç.Dr. Tamer Sağıroğlu'na, Yrd.Doç.Dr. Doğan Albayrak'a, hem asistanlık eğitimimde hem tez sürecinde yoğun destek ve ilgisiyle beni yüreklendiren değerli eğitim ve tez danışmanım, hocam Yrd.Doç.Dr. Serhat Oğuz'a, mesaiyi, hayatı, sorumlulukları paylaştığım asistan arkadaşlarım ve tüm mesai arkadaşlarıma, mikrobiyolojik incelemelerde yardımcı olan başta Doç.Dr. Şaban Gürcan ve Araş.Gör.Dr. M.Duygu Aksoy olmak üzere tüm Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı çalışanlarına, patolojik incelemelerde yardımcı olan başta Yrd.Doç.Dr. Tülin Yalta olmak üzere tüm Patoloji Ana Bilim Dalı çalışanlarına sonsuz teşekkürler.

Dr. Hüseyin AKSOY

SİMGE VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin amino transferaz
BT	: Bakteriyel translokasyon
CA	: Kolik asit
CDCA	: Kenodoksikolik asit
DB	: Direkt bilirubin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DCA	: Deoksikolik asit
FXR	: Farnesoid X reseptör
GALT	: Sindirim sistemi ile ilişkili lenfatik doku
GİS	: Gastrointestinal sistem
GGT	: Gama glutamil transferaz
İg A	: İmmünglobulin A
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KL	: Koledok ligasyonu
KL+T	: Koledok ligasyonu + TUDCA takviyesi
KL+M	: Koledok ligasyonu + MXN takviyesi
KL+MT	: Koledok ligasyonu + MXN ve TUDCA takviyesi

MLN	: Mezenterik lenf nodu
MXN	: Moksifloksasin
RES	: Retiküloendotelyal sistem
SH	: Sham
TDCA	: Taurodeoksikolik asit
TS	: Tıkanma Sarılığı
TUDCA	: Tauroursodeoksikolik asit
TÜTF	: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
UDCA	: Ursodeoksikolik asit

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
SAFRA FİZYOLOJİSİ	3
TAUROURSODEOKSİKOLİK ASİT (TUDCA)	11
KİNOLONLAR VE MOKSİFLOKSASİN	12
GEREÇ VE YÖNTEM	14
DENEY HAYVANLARI VE GRUPLAR	14
DENEYSEL PROSEDÜRLER	15
BİYOKİMYASAL İNCELEME	17
MİKROBİYOLOJİK İNCELEME	17
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	17
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
BULGULAR	19
BİYOKİMYA SONUÇLARI	19
HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI	20
MİKROBİYOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI	24
TARTIŞMA	24

SONUÇ	29
TÜRKÇE ÖZET	31
İNGİLİZCE ÖZET	33
KAYNAKLAR	35
RESİMLEMELER LİSTESİ	41
ÖZGEÇMİŞ	42
EKLER	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Tıkanma sarılığı (TS) olan hastalarda safra yolları cerrahisi sonucu sepsis ve bakteriemi en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Bakteriyel translokasyon (BT) gastrointestinal sistemdeki bakterilerin sistemik dolaşıma geçişi olarak tanımlanır ve karaciğer dalak kan ve mezenterik lenf nodlarından (MLN) bakteri izolasyonu ile gösterilir (1,2).

Safra tuzlarının intestinal florayı düzenlemede ve bağırsak bariyer fonksiyonunu desteklemede önemli rolleri olduğu bilinmektedir. İntestinal sistemde safra tuzlarının eksikliği bakterilerin aşırı çoğalmasına ve bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir (3).

Ursodeoksikolik asit (UDCA) kronik kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan tersiyer bir safra asitidir. Deneysel olarak obstrüktif sarılık oluşturulmuş ratlarda safra tuzlarının oral kullanımı endotoksinlerin bağırsaktan emilimini azaltarak endotoksemiye ortadan kaldırmaktadır (4). Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA) taurin ile konjuge edilmiş UDCA'dır ve UDCA'nın aktif metabolitidir. Obstrüktif sarılık durumunda oral yoldan TUDCA verilmesi bakteriyel translokasyonu azaltabilir.

Günümüzde bakteriyel direnç artışı nedeni ile gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonların yönetiminde ek ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Moksifloksasin (MXN) 4. kuşak kinolon grubu, geniş aerob ve anaerob etkinliğe sahip bir antibiyotiktir (5). Gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonlar göz önüne alındığında gastrointestinal hücrelere penetrasyon ve birikiminin iyi olması avantajıdır. Ayrıca günde tek doz kullanım kolaylığı vardır ve böbrek yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (6).

Bu çalışmada deneysel olarak tıkanma sarılığı oluşturulmuş ratlarda, ince bağırsak mukozasında meydana gelen değişiklikleri, bakteriyel translokasyon oluşumunu, TUDCA'nın ve MXN'nin bakteriyel translokasyon üzerine, ayrı ayrı ve sinerjik etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SAFRA FİZYOLOJİSİ

Safranın Yapısı, Safra Asitleri ve Safra Asitlerinin Sentezi

Safra, karaciğerden safra yolları aracılığı ile duodenuma salgılanan organik ve inorganik bileşiklerin karışımından oluşan bir salgıdır. Safra tuzları ve lesitin safranın miktar olarak en önemli bileşenleridir. Safra tuzları, safranın yaklaşık % 60'ını oluştururlar (7).

Safra asitleri %90'ı 24 karbonlu olmak üzere 20-24 karbonlu steroid yapıda moleküllerdir. En iyi bilinen, geleneksel ve asıl işlevleri yağ ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde yardımcı olmaktır (8).

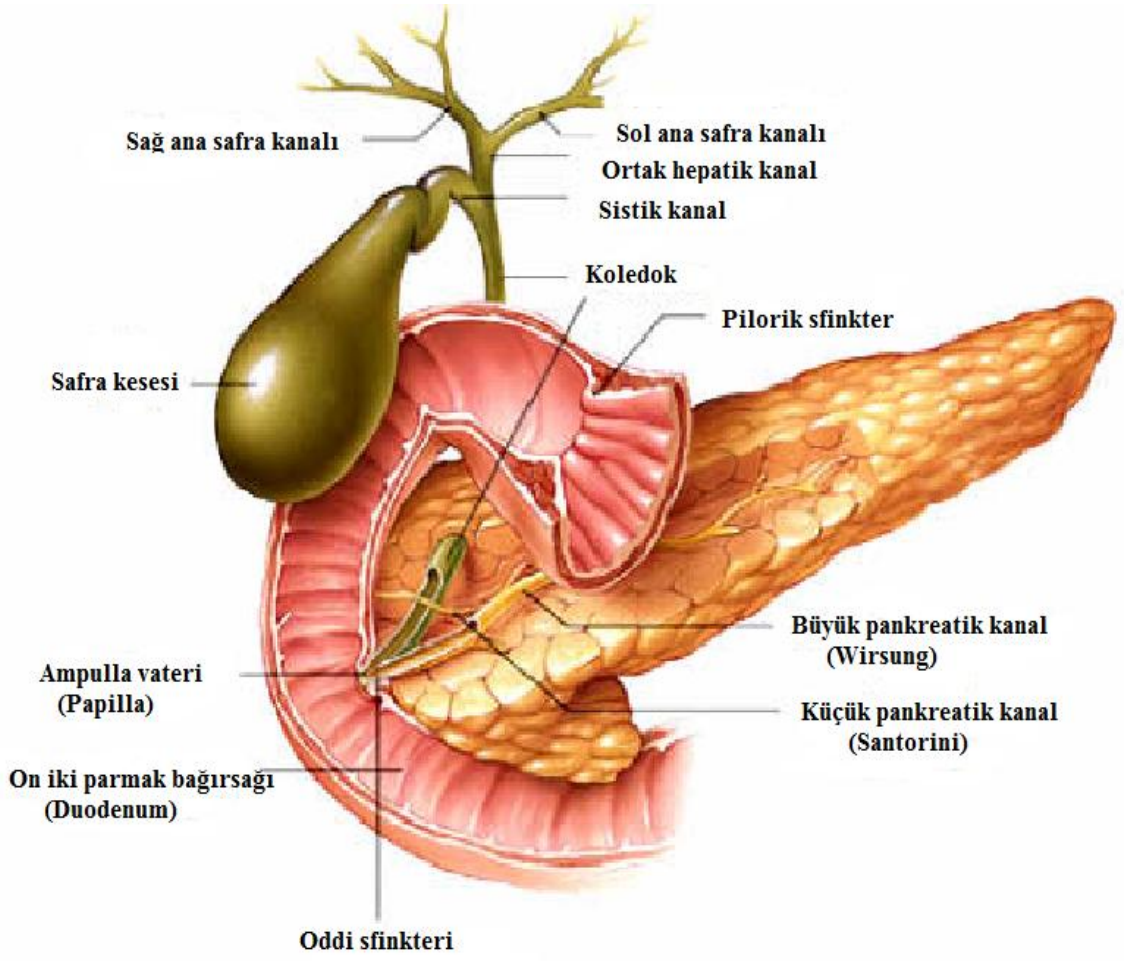
Primer safra asitleri olan kolik asit (CA) ve kenodeoksikolik asit (CDCA) karaciğerde kolesterolden sentezlenen safra asitleridir. Primer safra asitlerinin taurin ve glisin ile konjugasyonu sonucu primer safra tuzları olan glikokolik asit ve taurodeoksikolik asit (TDCA) oluşur. Safra asitlerinin bu konjugasyonu sonucu hidrofilik özellikleri artar. İnsanda primer safra asitlerinin hemen hemen %75'i glisin ve %25'i de taurin ile konjuge halde bulunur. Primer safra asitlerinin barsak bakterileri tarafından 7 α dehidroksilasyonu ile sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit (DCA) ve litokolik asit (LCA) meydana gelir. Bunların konjugasyonu ile sekonder safra tuzları oluşur (2,7,8). Tersiyer safra asidi olan Ursodeoksikolik asit (UDCA) barsakta kenodeoksikolik asitin 7 β epimerizasyonu sonucu oluşur ve safra asit havuzunun %1-3'ünü meydana getirir (9).

Safra asitlerinin karaciğerde sentezi iki farklı yolla gerçekleşir; klasik yol ve alternatif yol. Klasik yol, nötral yol olarak da bilinir. Çünkü ara metabolitler nötral sterollerdir. Sadece karaciğerde bulunur ve sonuç olarak primer safra asitleri olan CA ve CDCA oluşur. Nötral yolda kolesterolün oksidasyonu, yan zincirlerin modifikasyonundan önce gelir ve bir mikrozomal enzim olan kolesterol 7 α -hidroksilaz tarafından 7. karbonun hidroksilasyonu ile başlar. Alternatif yolda ise yan zincir sterol halka modifikasyonu, oksidasyondan önce gelir. Böylece asidik ara ürünler oluşur. Bu yüzden bu yola asidik yol da denir. İlk adım sterol –27– hidroksilaz tarafından katalize edilen kolesterolün 27 – hidroksikolesterole dönüştürülmesidir. Safra asiti sentezinde rol alan sitokrom p450 enzimleri, özellikle nükleer safra asiti reseptörü farnesoid X reseptör (FXR)'ün aracılık ettiği, safra asitlerinin negatif feedback'i ile regüle edilirler (7,8).

Kolesterolün farklı pozisyonlarda ve farklı sayılarda hidroksil grubunun bağlanması safra asidinin hidrofobik ya da hidrofilik olduğunu belirler (9). Hidroksil gruplarının sayısının fazlalığı safra asitlerinin çözünürlüklerinin arttığını gösterir. CA'nın 3 hidroksil grubu vardır ve bu nedenle CDCA'ya göre çözünürlüğü daha fazladır. Sekonder safra asitlerinden olan LCA ise monohidroksil yapıda olması nedeniyle çözünürlüğü en az olan safra asitidir (10,11). Toksisiteden hidrofobisite sorumludur. Hidrofobisite özelliği sırası ile litokolik asit, deoksikolik asit, kenodeoksikolik asit, kolik asit ve ursodeoksikolik asitte azalarak bulunur (9).

Safra Yolları Anatomisi

Hepatositlerden itibaren oluşan safra önce safra kanalikülüne dökülür, sonra safra kanalı olarak devam eder. Safra kanalları birleşerek sağ ve sol ana hepatik kanalları oluşturur. Sağ ve sol ana hepatik kanallar birleşerek ortak hepatik kanalı oluşturur. Ortak hepatik kanal safra kesesinden gelen sistik kanal ile birleşir ve duktus koledokus meydana gelir. Şekil 1'de görüldüğü gibi koledok oddi sfinkterine yakın bir noktada pankreatik kanal ile birleşir ve oddi sfinkterinden duodenuma açılır (7).

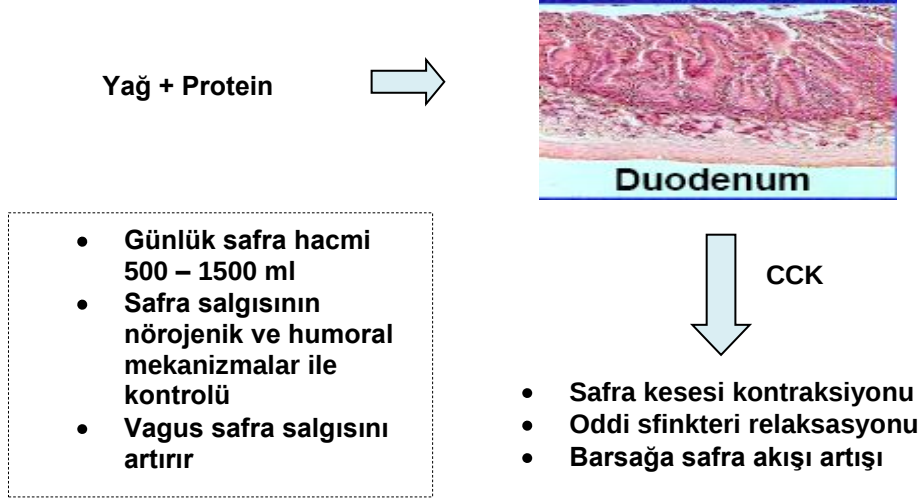


Şekil 1. Safra Yolları Anatomisi (12)

(<http://www.drahmetdobrucali.com/hastaliklar/safra-taslari/>)

Safra Salgılanması

Safra, safra kesesi ve safra yolları aracılığı ile sessiz, etkin ve iyi zamanlanmış olarak, belirli miktarlarda duodenuma iletilir. Duodenuma günlük 500-1500 ml arasında safra ulaşır. Safra salgılanması nörojenik ve humoral mekanizmalar ile kontrol edilir. Açlıkta oddi sfinkterinin tonik kasılması sonucu safra yoğunlaştırılmak ve depolanmak üzere safra kesesine aktarılır. Yemeklerden sonra yağ asitleri ile uyarılan ince bağırsak mukoza hücrelerinden kolesistokininin salgılanır (şekil 2). Kolesistokininin (CCK), safra kesesinin kasılmasını ve oddi sfinkterinin gevşemesini sağlar ve duodenuma safra akışı sağlanır. Sekretin, bikarbonat salınımını artırarak safra miktarını artırır. Vagus, safra salgılanmasını artırırken sempatik uyarı safra salgılanmasını azaltır (13,14).



Şekil 2. Safra Salgılanması

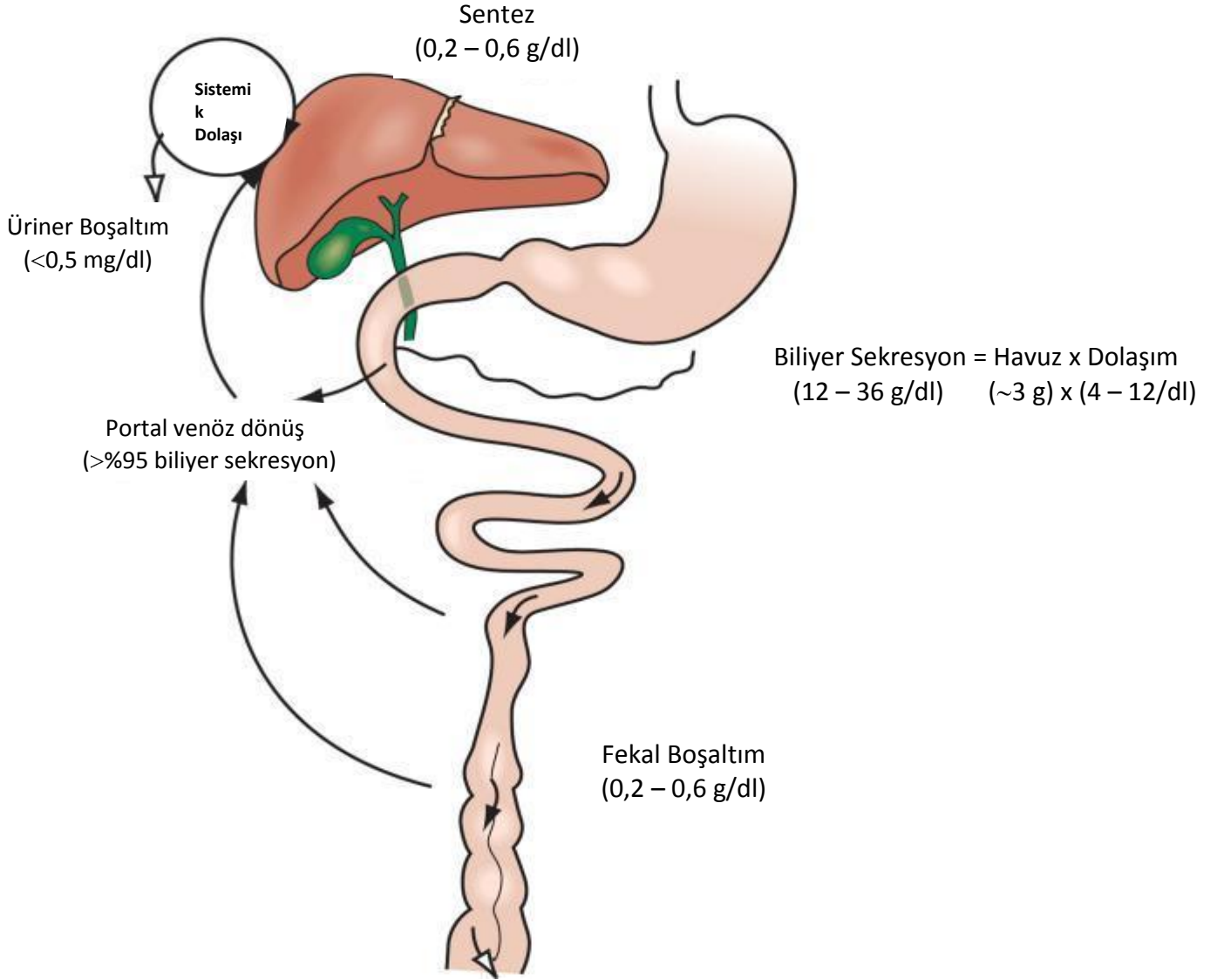
Safra Asitlerinin Emilimi ve Enterohepatik Dolaşımı

Bağırsaklara gelen safra tuzları etkin olarak geri emilirler ve tekrar kullanılırlar. Bu döngü “enterohepatik dolaşım” olarak adlandırılır. Enterohepatik dolaşım, yemeklere bağlı olarak günde 4 – 12 arasında değişir (7).

Normalde safra asitlerinin yaklaşık %95’ i ince bağırsaklardan emilir ve enterohepatik dolaşıma girer. Jejunumda sodyum iyonuna (Na^+) bağımsız emilim olsa da asıl önemli emilim distal ileumda Na^+ bağımlı safra asiti bağlayıcı protein tarafından gerçekleştirilir. Kalın barsağa safra asitlerinin yaklaşık %5’i geçer, bakteriler tarafından biotransformasyona uğrar ve sekonder safra asitleri (DCA ve LCA) meydana gelir. Safra asitlerinin bu değişimi hidrofobik özelliklerini artırır ve pasif difüzyonla kolon boyunca emilmelerini sağlar. Jejunum ve kolondan safra asiti emilimi pasif difüzyonla olurken distal ileumdan aktif transportla olur. Tüm bağırsak segmentleri boyunca geri emilen safra asitleri aktif transportla portal kana verilirler (2,7,8).

Portal kanda safra asitlerinin çoğu albumine bağlı olarak, bir kısmı da lipoproteinlerle beraber taşınırlar ve karaciğer parankim hücreleri tarafından dolaşımdan çekilirler. Alınan safra asitleri tekrar glisin ve taurin ile konjuge edilerek safra yollarına salgılanırlar (6,7).

Şekil 3'deki gibi hepatositlerde günlük 0,2 – 0,6 gr safra asiti sentezi gerçekleşir. Safra kaybının arttığı durumlarda bu miktar artabilir. Bilier sistemden günde toplam 3 gr safra asiti salgılanır. Bunun %98'i geri emilir ve enterohepatik dolaşıma girer. Yaklaşık 0,2 gr safra asiti dışkı ile kaybedilir (15).



Şekil 3. Safra Asitlerinin Emilimi ve Enterohepatik Dolaşım (16)

(Arias IM, Popper H, Jakoby WB, et al: The liver: Biology and pathobiology. Philadelphia: Raven Press, 1988, p 576.)

Hepatositler safra asiti sentezinin yanı sıra, portal kandan safra asitlerinin temizlenmesi ve safra asitlerinin kanaliküllere salgılanması ile safra salgılanmasından sorumludurlar. Safra asitlerinin herhangi bir nedenle salgılanamaması durumunda, karaciğerde birikecek ve fazla safra asitleri sistemik dolaşıma karışacaktır. Karaciğerde,

deterjan özellikte, toksik potansiyele sahip safra asitlerinin birikmesi, hücrel hasara ve karaciğer disfonksiyonuna yol açacaktır (17).

Biliyer Fizyolojinin Düzenlenmesi

Portal sistemle karaciğere dönen safra asitleri yeni safra asiti yapımını engellerler ve hepatositler tarafından safra oluşumunu uyarırlar. Sekretin, safra kanallarını sıralayan hücrelerden su ve bikarbonat salgılanmasını uyarır. Bunun yanında, sinirsel uyarıların safra sentezinde çok az yeri vardır. Kolesistokinin ve gastrin gibi diğer hormonların safra salgılanmasında önemli fizyolojik etkileri bulunmaz. Kolesistokinin safra kesesinin kasılmasını ve Oddi sfinkterinin gevşemesini sağlar. Yemeğe verilen cevabın üç evresinde de vagal aktivite safra kesesinin kasılmasını destekler. Duodenal duvarın peristaltik hareketlerle kasılıp gevşemesini ve Oddi sfinkterinin açılıp kapanmasını düzenler (11).

Safra Asitlerinin Fonksiyonu ve İntestinal Sistemdeki Etkileri

Safra asitlerinin en iyi bilinen rolü yağ asitlerinin sindirim ve emilimine katılım olmasına rağmen, diğer birçok fonksiyonda da rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuş, FXR ve TGR5 (safra asitleri için G proteini bağlı membran reseptörü) resöptörlerinin bulunmasıyla safra asitlerinin parakrin ve endokrin rolleri belirgin hale gelmiştir. Epitelyal hemostazda, transportta ve bağırsak bariyer fonksiyonunda önemli bir sinyal molekülü oldukları gösterilmiştir. Mitogenezi uyarmalarına rağmen apoptozisi de indükledikleri ortaya konmuştur. Son olarak da genel enerji metabolizmasındaki rolleri ve kesin olarak karaciğerde glukoz işlemedeki rolleri rapor edilmiştir (2,8).

Bağırsak mukozasının fizyolojik düzeyde safra asitlerine maruz kalması, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla bağırsak bariyer fonksiyonuna katkıda bulunmasına yol açar. İlk olarak safra asiti kaynaklı müsin sekresyonu, vücudu dehidratasyona karşı korur. İkinci olarak ise safra asiti ile indüklenen hücre göçü, yaralanma sonucu oluşan bariyer fonksiyon bozukluğunda restorasyona yardımcı olur. Son olarak da safra asiti epitelden sitokin salınımını uyardığından immün sisteme katkısı vardır (2).

Bakterial Translokasyon

Bakteriyel translokasyon intestinal lümendeki canlı bakteri ve/veya bakteri ürünlerinin bağırsak bariyerini geçerek lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve kan dolaşımına geçtiği durum olarak tanımlanır. Normal koşullarda bağırsak mukozası mikrofloraya karşı karmaşık bir bariyer sistemine sahiptir. Bazı patolojik durumlarda diğer sistemik organlara gastrointestinal

lümenden bakteri ve bakteri ürünleri gei i meydana gelir. Bu sürece bakterial translokasyon denir (3).

Günümüzde gastrointestinal sistemin (G S) sadece besin emilimini sağlayan basit bir sistem olmadığı anlaşılmıştır. G S, kişi ile dış ortam arasındaki en geniş ara yüz d r ve önemli metabolik, endokrin, immünolojik ve bariyer fonksiyonları içerir (18). G S, besinlerin emilimi olan seçici geçirgenlik ile birlikte mikroorganizmalar ve lümen antijenleri başta olmak üzere intralüminal zararlı birimlerin nüfuzunun önlenmesi gibi iki zıt fonksiyonu birlikte içerir. Bu ikinci fonksiyon intestinal bariyer fonksiyonu olarak da bilinir (19). İntestinal bariyer fonksiyonu; sekretuar immünglobulin A (Ig A), intramukozal lenfositler, payer plakları, MLN, retiküloendotelyal sistem (RES) hücreleri ve intestinal epitelyum hücrelerinden oluşan mekanik bir bariyer fonksiyonudur (19).

Safra Asitlerinin İntestinal Bariyer Fonsiyonuna Etkisi

Bağırsak lümeninde safra yokluğunda veya TS'de intestinal bariyer fonksiyonu temelde üç patofizyolojik mekanizma ile olumsuz etkilenir;

1- Safra ve immün bariyer

Deneyssel alı malar safranın sindirim sistemi ile ilişkili lenf dokusu (GALT) içindeki T lenfosit dağılımını etkilediğini göstermiştir. Safra yokluğunda CD4 ve CD8 sayısı azalmıştır. Buna ek olarak safra, payer plaklarındaki B lenfositlerin büyüklüğü ve sayısını da etkiler (19). Safra aynı zamanda mukozal bütünlüğü korur. Bakteri ve virüslere bağlanan safra mukozal savunmayı güçlendiren Ig A'yı da içerir (18). Ayrıca artmış serum bilirubin düzeylerinin nötrofillerin bakterisidal etkinliğini azalttığı da gösterilmiştir (20).

2- Safra ve biyolojik bariyer

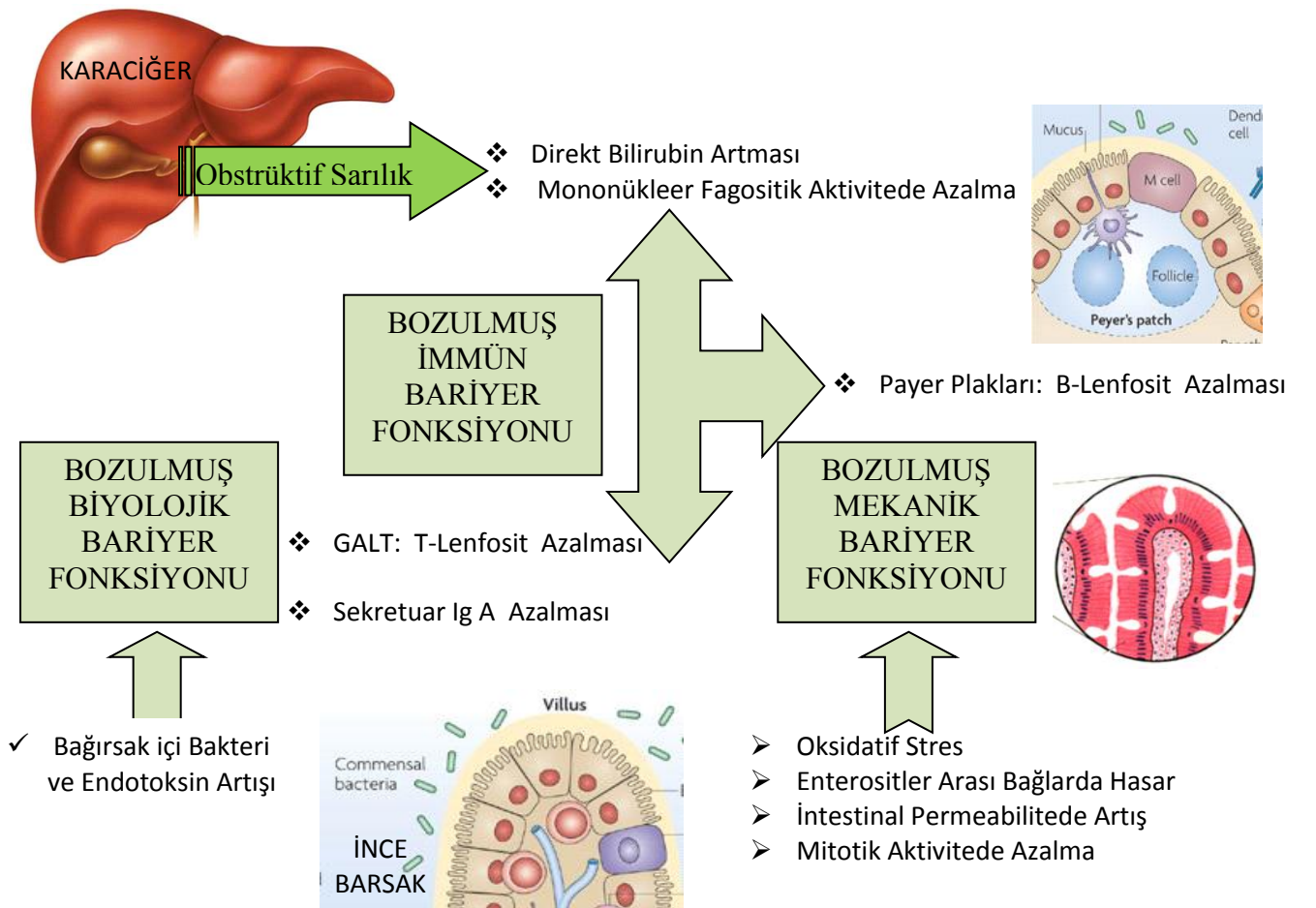
Safra asitlerinin bazı mikroorganizmaların büyümesini engellediği ve bağırsak mikroflorasını düzenledikleri bildirilmiştir (21,22). Safranın, bakteriyel membran geçirgenliğini deterjan etkisi ile etkilediği ve sonuçta hücre hasarını önlediği gösterilmiştir (23). Aynı zamanda safra, bakterileri bağlayarak translokasyonu önler ve endotoksinlerin bağırsaktan emilimini azaltarak endotoksemiye ortadan kaldırır (20,24).

3- Safra ve mekanik bariyer

Safranın bağırsak duvarı bileşenleri üzerine indükleyici trofik etkisi vardır (25). İnvitro deneyler safra asitlerinin intestinal epitel hücrelerinin çoğalmasını tetiklediğini ve apoptotik hücre ölümüne karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir (26). İntestinal

lümende safra asiti yokluğunda artmış oksidatif stres ile birlikte apoptotik hücre ölümü indüklenir (18). Ayrıca son çalışmalar safra asitlerinin enterosit sıkı kavşak bütünlüğünü korumada önemli rolü olduğunu göstermiştir (27).

Sonuç olarak, güncel araştırmalar sonucunda, TS'de intestinal bariyer fonksiyon bozukluğunun; immünolojik, biyolojik ve mekanik birçok faktöre bağlı olduğu tespit edilmiştir (şekil 4).



Şekil 4. Tıkayıcı Sarılık ve Bakterial Translokasyon

Tıkanma Sarılığı ve Oksidatif Stres

Tıkanma sarılığında oksidatif stresin arttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Safra asiti artışı sonrasında endotoksemi ve sistemik inflamatuvar yanıt; süperoksit anyonu üretimini, artmış nötrofil kemotaksisini ve nitrik oksit sentetaz ekspresyonunu indükleyebilir. Ayrıca antioksidan olan E vitamini seviyesi de tıkanma sarılığında azalır (28–30).

Bu noktada önemli soru oksidatif stresin intestinal hasarla ilişkili olup olmadığıdır. Serbest oksijen radikallerinin sitokrom c aktivasyonu ve aktive protein kinazın aracılık ettiği bir mekanizma ile hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (31). Buna ek olarak artmış oksidatif stresin ince bağırsaklardaki sıkı bağlantıların yapısını bozduğu da gösterilmiştir (31). Tüm bu bulgular ele alındığında TS’de artmış oksidatif stresin bağırsak mukozal bütünlüğünü zarar verdiği ve BT’ye katkısı olduğu söylenebilir.

TAUOURSODEOKSİKOLİK ASİT (TUDCA)

Tıkanma sarılığında karaciğerde biriken safra asitlerinin hidrofobik özelliği arttıkça toksik etkisi de artar. Hidrofobik safra asiti olan LCA, insan safrasındaki en kuvvetli kolestatik ajandır. Hidrofilik safra asiti olan UDCA ise antikolestatik etki gösterir ve kronik kolestatik hastalıkların tedavisinde kullanılır (32). TUDCA, UDCA’nın taurin ile konjuge edilmesiyle oluşan, sıklıkla kolestatik hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılan, sitoprotektif etkili, oldukça hidrofilik, tersiyer bir safra asitidir. UDCA ve onun taurin konjugatı olan TUDCA, kolestatik karaciğer hastalığı ve safra taşı hastalığında yüksek verimlilik ve düşük toksisite sebebiyle son zamanlarda çok popüler hale gelmiştir. UDCA kolestaz sırasında karaciğer fonksiyon testlerini iyileştirir. Bunu hangi mekanizmayla yaptığı tam olarak bilinmemekte, fakat hidrofilik safra asiti havuzunda artış oluşturduğu bilinmektedir. Ayrıca son zamanlarda UDCA ve TUDCA’nın hepatosit membran stabilizasyonu, oksidatif strese karşı savunma ve hidrofobik safra asitlerinin indüklediği nekroz ve apoptozisin inhibisyonu gibi hücresel ve moleküler düzeyde doğrudan koruyucu etkisi ortaya konmuştur (33).

UDCA’nın doğrudan antioksidan etkiyle veya antioksidan çeşitli maddelerin yapısını uyararak oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. İzole sıçan hepatositinde ve safra kanalı ligasyonu yapılmış sıçan hepatositinde glutatyon düzeyini arttırdığı

gösterilmiştir (34,35). UDCA toksik koleretik bazı iyonların ve hidrofobik safra asitlerinin safra ile atılımını uyarak hepatositler için detoksifikasyon etkisi gösterir (36).

Tüm bu bilinenler gözönüne alındığında, UDCA veya onun taurin konjugatı olan TUDCA'nın bağırsak bariyer fonksiyonuna katkıda bulunarak BT'ye engel olacağı muhtemeldir.

KINOLONLAR VE MOKSİFLOKSASİN

Kinolonlar 1960'lı yıllardan beri bilinen eski bir antibiyotik grubudur. Grubun ilk üyesi, klorokininin saflaştırılması ile elde edilen nalidiksik asittir. 1980'li yıllarda florlanmış kinolonlar denilen yeni kinolonlar kullanıma girmiş ve çeşitli enfeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılmaya başlanmıştır. Kinolonlar antibakteriyel etki spektrumlarına göre sınıflandırılmaktadırlar. Bugün için en çok kullanılan kinolonların başında norfloksasin, enoksasin, ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin gelmekte bunları pefloksasin, lomefloksasin, sparfloksasin ve moksifloksasin izlemektedir (37).

Etki mekanizması

Kinolonların primer bakteriyel hedefleri; DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve onarımı için temel enzim olan DNA topoizomerez 2'nin bir tipi olan DNA girazdır. Yeni kinolonlar ayrıca DNA topoizomerez 4'ü de inhibe ederler. Kinolonların gram (-) bakterilerde başlıca hedefi DNA giraz A subüniti iken, gram pozitif bakterilerde primer hedef topoizomerez 4'dür. Bu bakteriyel enzim hedeflerinin inhibisyonu süper kıvrımlı DNA'nın gevşemesine neden olur ve bu da gen ekspresyonu ve hücre bölünmesinin bozulması ile kromozomal replikasyonunun sonlanmasına yol açar. Bakteriyel DNA sentezinin inhibisyonu yoluyla bu ajanlar bakterisidal etki gösterirler (37).

Farmakoloji

Florokinolonlardan norfloksasin dışındakiler, gastrointestinal sistemden iyi absorbe olurlar. Oral biyoyararlanımları % 60–95 arasında değişmektedir. Oral alım sonrası serum pik konsantrasyonuna 1–2 saatte ulaşır. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, trovafloksasin, moksifloksasin (MXN) intravenöz yolla kullanılabilir. Kinolonlar akciğer, böbrek, kas, kemik, bağırsak duvarı ve ekstrasvasküler vucut sıvılarına iyi penetre olur (37).

Etki spektrumu

Dar spektrumlu kinolonlar gram (+) koklara etkisiz olup, bakteriyel direncin hızlı gelişmesi ve çabuk yayılması onların klinik kullanımlarını sınırlamıştır. Geniş spektrumlu (ikinci kuşak) florokinolonlar gram (+) ve gram (-) bakterilerin her ikisine de etkilidir. Florokinolonlar, genel olarak aralarında küçük farklılık olmasına karşın bu gruptaki ajanların tümü Enterobacteriaceae ailesine çok iyi etkinlik gösterirler. Yeni florokinolonların (üçüncü ve dördüncü kuşak) major özellikleri gram (+) koklara etkinliğinin artmış olması, farmakodinamik özelliklerinin iyileştirilmiş olması ve ikinci kuşak ajanlardan 2–8 kat daha güçlü olmalarıdır (37).

Moksifloksasin (MXN)

MXN ülkemizde 2002 yılında kullanıma giren dördüncü kuşak bir kinolondur. İyi bir Gram (-) etkinliği yanında çok güçlü bir anti-anaerob etkinliği de söz konusudur. Kullanıma girdiği 2002 yılında sadece pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve akut sinüzit gibi solunum yolu enfeksiyonları ruhsatı alan bu molekül önce solunum yolu kinolonları arasında yer almış, ancak daha sonra klinik etkinliğinin kanıtlanması üzerine 2006 yılında komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonlarında ve 2007 yılında da komplike intraabdominal enfeksiyonlarda kullanım onayı almıştır (38).

Günümüzde bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç göstermesinde artış nedeni ile infektif hastalıkların yönetiminde yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. MXN, aerob ve anaerob geniş spektruma sahip bir antibiyotiktir. GİS hücrelerine penetrasyonu ve GİS hücrelerinde birikimi iyidir (6). Tıkanıklık varlığında dahi safra yollarına yaygın salgılandığını gösteren çalışmalar vardır (39). Bu deneysel çalışma TS’de oluşan BT’nin önlenmesinde MXN’in etkin olabileceği düşünülerek kurgulandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) deneysel hayvanları etik kurulunun 2010/08.06 sayılı onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

DENEY HAYVANLARI VE GRUPLAR

Çalışma TÜTF Deneysel Araştırma Merkezince sağlanan toplam 40 adet, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip, ağırlıkları 200 gr ile 250 gr arasında değişen, sağlıklı, erkek, Sprague Dawley rat ile yapıldı. Tüm denekler paslanmaz çelik kafeslerinde, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüde, standart laboratuvar sıcaklığında (21 ± 2 °C) tutuldular. Standart sıçan yemi ile beslendiler. Musluk suyu içtiler. Düzenli kafes bakımları yapıldı. Tüm hayvanlar Ulusal Bilimler Akademisi tarafından hazırlanan ve Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yayınlanan Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Kullanım Kılavuzu'na uygun koşullarda hazırlandı.

Toplam 40 adet SpragueDawley rat rasgele, her biri 8 ratdan oluşan 5 gruba ayrıldı;

Grup 1 – Sham (SH)

Grup 2 – Kontrol grubu (Koledok ligasyonu - KL)

Grup 3 – Koledok ligasyonu + TUDCA takviyesi (KL+T)

Grup 4 – Koledok ligasyonu + MXN takviyesi (KL+M)

Grup 5 – Koledok ligasyonu + TUDCA ve MXN takviyesi (CDBL+TM)

DENEYSEL PROSEDÜRLER

Cerrahi işlemlerin tümü, işlem sırasında deneklerin vücut ısılarını 35-36 °C’de sabit tutan bir ısı lambası altında yapıldı. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından ve aynı cerrahi prosedür ile yapıldı. Katı gıdaların verilmesi anesteziden 12 saat önce kesildi ve deneklere anestezi öncesi son 2 saate kadar sadece su verildi. Cerrahi öncesi deneklere 90 mg/kg ketaminhidroklorür (Ketalar® flk; Pfizer İlaçları Ltd.Şti, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin (Rompun®; Bayer, Türk Kimya San.Ltd.Sti. İstanbul, Türkiye) intramusküler (im) ile genel anestezi uygulandı. Karın bölgesi tıraşlandı ve povidon-iyot (İsosol®, %10 povidon-iyot, 1 litre, Merkez Laboratuvarı, Türkiye) ile bölge aseptisi sağlanarak cerrahiye hazırlık yapıldı (Resim 1). 3 cm orta hat kesisi yapılarak koledok açığa çıkarıldı (Resim 2). Grup 1 deneklerde koledok açığa çıkarılıp manipüle edildikten sonra herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı. Grup 2,3,4 ve 5’de yer alan deneklerde ise koledok açığa çıkarıldı ve tıkanıklık oluşturmak amacıyla proksimal (sağ ve sol hepatik kanalların birleşim yerinin distali) ve distalden (pankreatik kanal birleşim yerinin proksimali) 4/0 ipek ile bağlanarak kesildi. Cerrahi işlem orta hat kesisi kapatılarak bitirildi. Fasya devamlı emilebilir 4/0 dikişlerle (Vicryl®; Ethicon, Johnson & Johnson Company USA), cilt ise tek tek, 3/0 atravmatik ipek (Sterisilk®; SSM, İstanbul, Türkiye) ile kapatıldı. Grup 1’deki deneklerden bir tanesi anestezi uygulamasından sonra, bir tanesi de cerrahi işlem sonrasında kanamadan öldü. Ölümün anestezi ve cerrahi komplikasyonlara bağlandı.



Resim 1 – Cerrahiye Hazırlanmış Denek



Resim 2- Koledok Ortaya Çıkarılmış Denek

Cerrahi sonrası grup 1 (SH) ve grup 2 (KL) denekler standart sıçan yemi ve musluk suyu ile 10 gün beslendi. Grup 3 (KL+T) deneklere standart sıçan yemi ve musluk suyuna ek olarak, oragastrik besleme yoluyla, günde bir defa 10 mg/kg TUDCA (Taurolite® Biogen, Ankara, Türkiye) 10 gün boyunca verildi. Grup 4 (KL+M) deneklere standart sıçan yemi ve musluk suyuna ek olarak, oragastrik besleme yoluyla, günde bir defa, 6 mg/kg MXN (Avelox® Bayer, Ankara, Türkiye) 10 gün boyunca verildi. Grup 5 (KL+TM) deneklere standart sıçan yemi ve musluk suyuna ek olarak, oragastrik besleme yoluyla, günde 1 defa 6 mg/kg moksifloksasin (Avelox® Bayer, Ankara, Türkiye) ve 10 mg/kg TUDCA (Taurolite® Biogen, Ankara, Türkiye) birlikte 10 gün boyunca verildi. Cerrahi sonrası 3.günden itibaren deneklerin idrar renginde koyulaşma ve skleralarda sarılık gibi tıkanma sarılığına ait klinik bulguları görüldü ve TS oluşturulduğuna karar verildi. KL+TM grubundan bir denek cerrahi sonrası 4.günde ilaç uygulamasından sonra aspirasyona bağlı öldü. Onuncu gün tüm denekler kurban edildi. Biyokimya ve kan kültürü incelemeleri için kan örneği alındı. Karaciğer, dalak, mezenterik doku örnekleri alınarak mikrobiyolojik inceleme yapıldı. Terminal ileumdan alınan ileal doku örnekleri histopatolojik olarak incelendi.

BİYOKİMYASAL İNCELEME

Deney sonunda tüm deneklerin sağ atriumundan alınan kan örnekleri 4000 devir/dk'da 15 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serumlarda Alanin amino transferaz (ALT), Gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve Direkt bilirubin (DB) düzeyleri orjinal kitler kullanılarak (Abbott-C8000 Chicago, ABD) otoanalizörde çalışıldı.

MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

Onuncu gün sonunda kalp ponksiyonu ile alınan 5-7 ml kan örneklerinde öncelik kontaminasyonu önlemek amacıyla kan kültürüne verildi. Alınan kan örnekleri aerob, anaerob kültür şişelerine konuldu ve yaklaşık 1,5 ml'si biyokimyasal analiz için ayrıldı. Kan kültürü için alınan örnekler Bact/Alert (Biomerieux, Fransa) kan kültürü cihazında en fazla yedi gün süreyle inkübe edildi. Üreme sinyali alındığı zaman, uygun aerobik ve anaerobik ortama transfer edildi ve 37°C sıcaklıkta bekletildi. Üreyen bakteriler besiyerlerinde konvansiyonel yöntem ile isimlendirildi ve VITEK2 (Biomerieux, Fransa) otomatik tanımlama sistemi ile tanımlandı.

Doku örnekleri (MLN, Karaciğer ve Dalak) steril koşullarda çıkarıldı ve yaklaşık 1 gr doku steril havanda toz haline getirildi. Daha sonra bu dokulara 1 ml tiyoglukonat eklendi ve homojenize edildi. Bu homojenattan 0.01 ml alınarak uygun besiyerine ekildi. Dokular aerobik ve anaerobik besiyerlerinde 72 saat 37°C sıcaklıkta bekletildi. Üreyen koloniler sayıldı ve dokudaki bakteri yoğunluğu CFU/gram olarak hesaplandı. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemler ve VITEK2 (bioMerieux, Fransa) otomatik tanımlama sistemi ile tanımlandılar. Mikrobiyolojik veriler çalışma tasarımını bilmeyen bir mikrobiyolog tarafından değerlendirildi.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sakrifiye edilen deneklerden alınan terminal ileum örnekleri, %10 nötral tamponlu formolün içinde histopatolojik inceleme için tespit edildi. Daha sonra parafin içine gömüldü. 5 mikron (μ) kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eozin (HE) ile boyandı. Sonra örnekler ışık mikroskopunda incelendi. Histopatolojik inceleme çalışma tasarımını bilmeyen bir patolog tarafından yapıldı ve Zeiss Axioplan 2 görüntüleme ve Nikon E600 ile fotoğraflandı. Tüm gruplarda, terminal ileumdaki yapısal değişikliklerin incelenmesi için,

santimetre başına villüs sayısı (V/cm) ve toplam mukozal kalınlık (μ cinsinden) değerlendirildi. Her doku bloğundan rasgele seçilmiş 20 iyi korunmuş villüsün mukozal kalınlığı ölçüldü ve cm başına düşen villüs sayısına bakıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sayısal değerler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. p-değeri istatistiksel olarak anlamlı iken, ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizlerde kategorik değişkenler için Fisher Exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi. Tüm analizler Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi kullanılarak yapıldı (SPSS 15.0, Chicago, IL).

BULGULAR

BİYOKİMYA SONUÇLARI

Tablo 1- Biyokimya Sonuçları

	SH (n=6)	KL (n=8)	KL+T (n=8)	KL+M (n=8)	KL+TM (n=7)	<i>p</i> ^a
DB	0.03 ± 0.02	6.86 ± 1.78 [†]	6.58 ± 1.66 [†]	6.77 ± 1.56 [†]	6.74 ± 1.23 [†]	0.005
ALT	73.67 ± 8.02	148.87 ± 19.33 [†]	135.37 ± 19.49 [†]	149.13 ± 26.77 [†]	145.14 ± 22.69 [†]	0.003
GGT	4.17 ± 1.17	26.50 ± 5.58 [†]	22.37 ± 2.81 [†]	25.50 ± 3.42 [†]	25.28 ± 6.10 [†]	0.002

DB: Direkt Bilirubin (mg / dl); ALT: Alanin transaminaz (IU / L); GGT: (IU / L) Gama-glutamil transferaz

SH: Sham grubu; KL: Kontrol grubu; KL+T: Tauroursodeoksikolik asit tedavisi uygulanan grup;

KL+M: Moxifloxacin tedavisi uygulanan grup; KL+TM: Tauroursodeoksikolik asit ve Moxifloxacin tedavisi uygulanan grup

^a Kruskal Wallis testi

[†] SH grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklı değerler (p<0.01)

Tüm gruplarda biyokimyasal değerlendirme sonuçları Tablo 1’de gösterilmiştir. Ortalama DB değerleri SH grubunda 0,03 mg/dl, KL grubunda 6,86 mg/dl, KL+T grubunda 6,58 mg/dl, KL+M grubunda 6,77 mg/dl ve KL+MT grubunda 6,74 mg/dl olarak ölçüldü.

Ortalama GGT değerleri SH grubunda 4,17 IU/L, KL grubunda 26,50 IU/L, KL+T grubunda 22,37 IU/L, KL+M grubunda 25,50 IU/L ve KL+MT grubunda 25,28 IU/L olarak ölçüldü.

Ortalama ALT değerleri SH grubunda 73,67 IU/L, KL grubunda 148,87 IU/L, KL+T grubunda 135,37 IU/L, KL+M grubunda 149,13 IU/L ve KL+MT grubunda 145,14 IU/L olarak ölçüldü.

SH grubunun tüm biyokimyasal değerleri diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KL+M grubunda ALT düzeyindeki minimal artış dışında tedavi uygulanan gruplardaki tüm diğer değerler kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Tablo 2. Histopatolojik İnceleme Sonuçları

	SH (n=6)	KL (n=8)	KL+T (n=8)	KL+M (n=8)	KL+TM (n=7)	p^a
Villüs Sayısı / cm	66.67 ± 5.16	56.25 ± 5.18 [†]	67.50 ± 8.86 [‡]	71.25 ± 8.34 [‡]	75.71 ± 5.34 ^{†‡}	0.001
Mukozal Kalınlık (µm)	486.67 ± 54.65	352.50 ± 51.75 [†]	397.50 ± 52.85 [†]	428.75 ± 69.17	491.43 ± 72.21 [‡]	0.002

Villüs sayısı/cm : Cm başına düşen ortalama villüs sayısı; Mukozal kalınlık : (µm)

SH: Sham grubu; KL: Kontrol grubu; KL+T: Tauroursodeoksikolik asit tedavisi uygulanan grup;

KL+M: Moxifloxacin tedavisi uygulanan grup; KL+TM: Tauroursodeoksikolik asit ve Moxifloxacin tedavisi uygulanan grup

a Kruskal Wallis testi

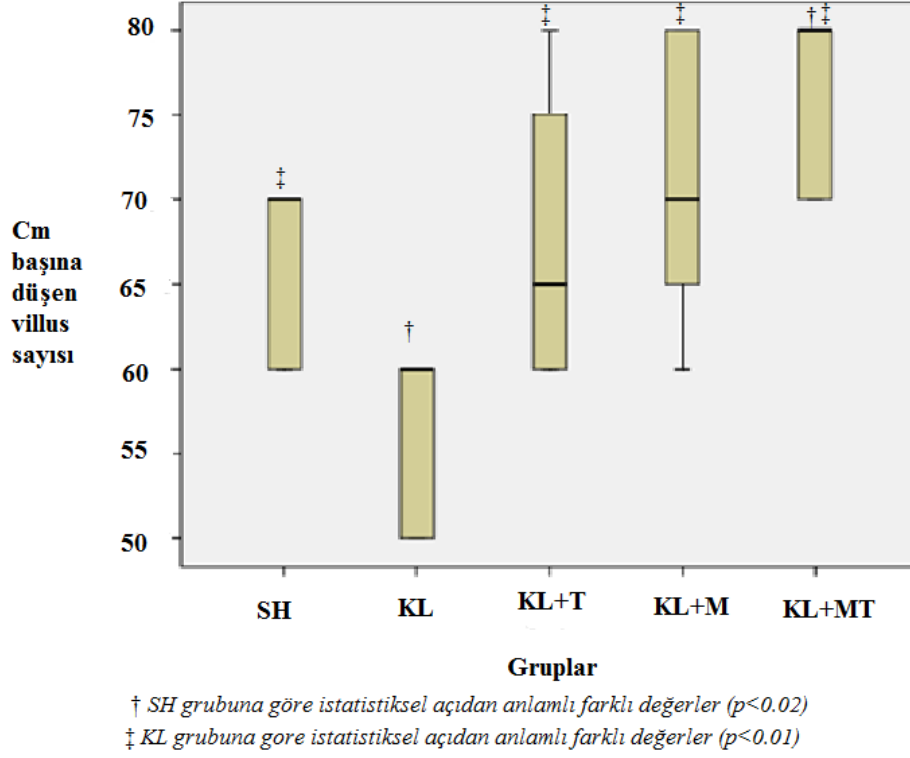
† SH grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklı değerler ($p<0.02$)

‡ KL grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklı değerler ($p<0.01$)

Deneklerin ileal doku örnekleri histopatolojik olarak incelendi. Cm başına düşen ortalama villüs sayısı ve mukozal kalınlık bakıldı. Bulunan ortalama değerler Tablo 2’de gösterilmiştir.

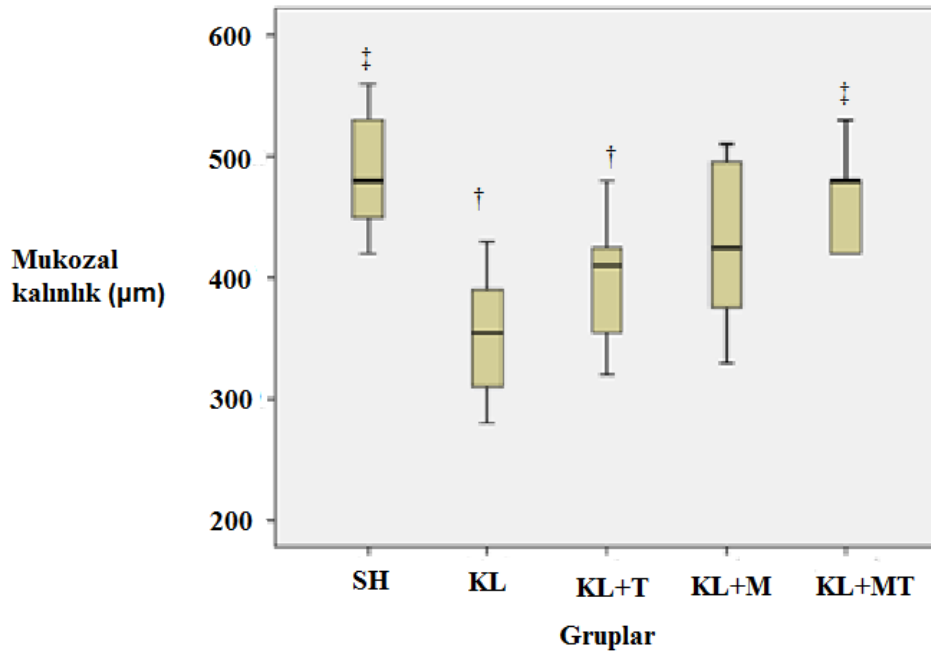
Cm başına düşen ortalama villüs sayıları, SH grubunda 66,67, KL grubunda 56,25, KL+T grubunda 67,50, KL+M grubunda 71,25 ve KL+MT grubunda 75,71 olarak ölçüldü. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında, kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde azalma tespit edildi ($p<0.02$). TUDCA ve MXN uygulanan tedavi gruplarında SH grubuna göre artış meydana gelmesine rağmen anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sadece KL+TM grubunda SH grubuna göre anlamlı ölçüde artış saptandı ($p<0.02$). Tedavi grupları

kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında ise (Grafik-1), tüm tedavi gruplarının değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.01$).



Grafik 1. Cm Başına Düşen Ortalama Villüs Sayıları ($p=0.001$)

Ortalama mukozal kalınlık değerleri, SH grubunda $486,67 \mu\text{m}$, KL grubunda $352,50 \mu\text{m}$, KL+T grubunda $397,50 \mu\text{m}$, KL+M grubunda $428,75 \mu\text{m}$, KL+MT grubunda $491,43 \mu\text{m}$ olarak bulundu. TUDCA uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek değerler tespit edilmesine rağmen her iki grup sham grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da meydana gelen azalma anlamlı olarak saptandı ($p<0.02$). MXN ve TUDCA uygulanan gruplarda da kontrol grubuna göre daha yüksek değerler tespit edilmesine rağmen (Grafik-2), sadece TUDCA ve MXN birlikte uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.01$).

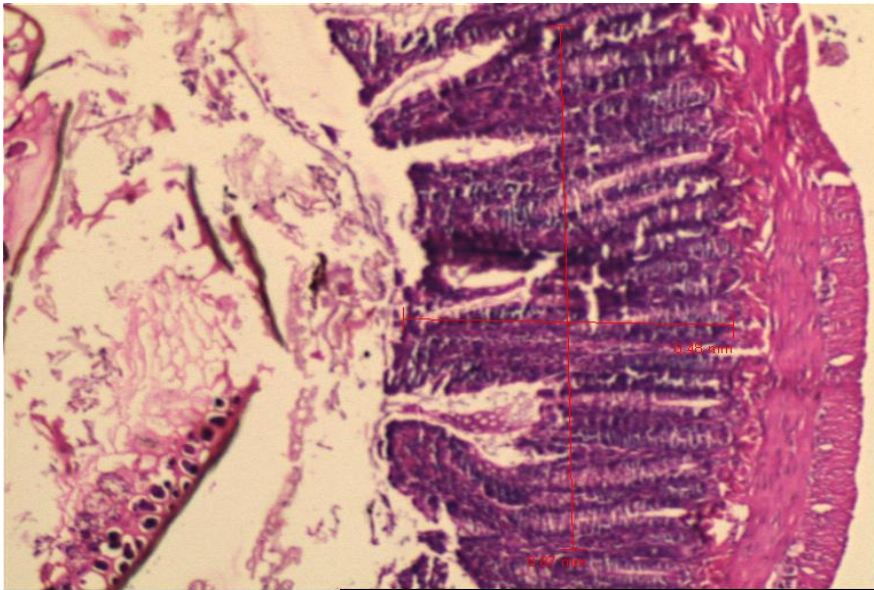


† SH grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklı değerler ($p < 0.02$)

† KL grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklı değerler ($p < 0.01$)

Grafik 2. Ortalama Mukozal Kalınlık Değerleri ($p=0.002$)

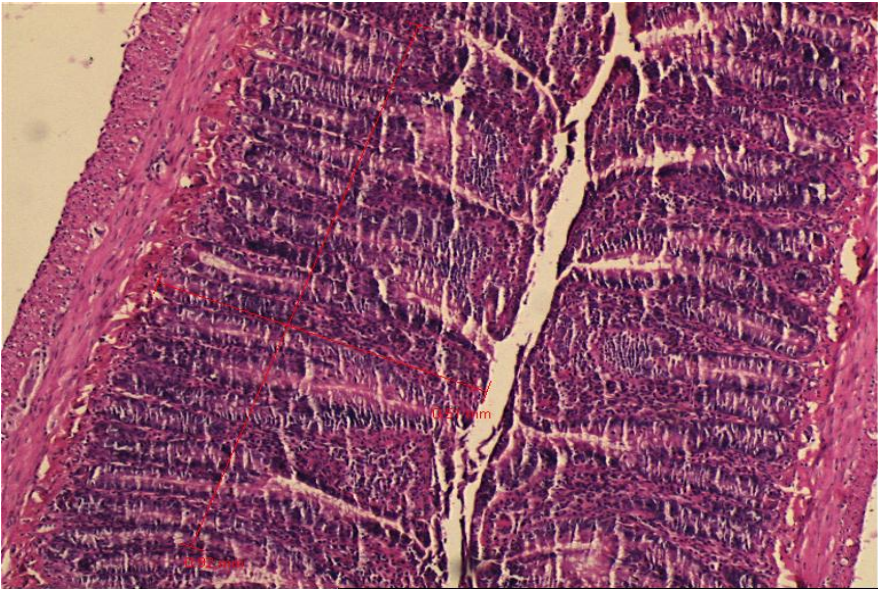
SH, KL, KL+MT gruplarına ait mukozal kesit örnekleri, sırasıyla Resim 3, Resim 4 ve Resim 5'te gösterildi.



Resim 3- SH Grubuna Ait Mukozal Kesit



Resim 4- KL Grubuna Ait Mukozal Kesit



Resim 5- KL+MT Grubuna Ait Mukozal Kesit

MİKROBİYOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Tablo 3: Mikrobiyolojik İnceleme Sonuçları

	SH (n=6)	KL (n=8)	KL+T (n=8)	KL+M (n=8)	KL+TM (n=7)
Blood	0 (0 %)	6 (75.0 %)†	2 (25.0 %)	0 (0 %)‡	0 (0 %)‡
Liver	0 (0 %)	5 (62.5 %)†	2 (25.0 %)	0 (0 %)‡	0 (0 %)‡
Spleen	0 (0 %)	5 (62.5 %)†	1 (12.5 %)	0 (0 %)‡	0 (0 %)‡
MLNs	0 (0 %)	6 (75.0 %)†	2 (25.0 %)	0 (0 %)‡	0 (0 %)‡

MLN: Mezenterik Lenf Nodu

SH: Sham grubu; KL: Kontrol grubu; KL+T: Tauroursodeoksikolik asit tedavisi uygulanan grup;

KL+M: Moxifloxacin tedavisi uygulanan grup; KL+TM: Tauroursodeoksikolik asit ve Moxifloxacin tedavisi uygulanan grup

p değerleri (Fisher Exact test)

† SH grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklı değerler (p<0.05)

‡ KL grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklı değerler (p<0.03)

Doku ve kan kültürlerindeki üremeler Tablo 3'te özetlenmiştir. SH grubunda, KL+M grubunda ve KL+MT grubunda hiçbir kültürde üreme olmadı. KL grubunda, karaciğer doku kültürlerinde 6/8, dalak ve MLN doku kültürlerinde 5/8 ve kan kültürlerinde 6/8 oranında üreme oldu. KL+T grubunda ise karaciğer ve MLN doku kültürlerinde 2/8 oranında, dalak doku kültüründe 1/8 oranında ve kan kültürlerinde 2/8 oranında üreme meydana geldi.

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, kontrol grubunda sham grubuna göre tüm doku ve kan kültürlerinde anlamlı üreme gözlemlendi (p<0.05). KL+T grubunda kontrol grubuna göre daha az sayıda üreme meydana gelmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. MXN takviyesi uygulanan gruplarda SH grubu gibi üreme olmadığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p<0.03).

Anaerob üreme izole edilmedi. İzole edilen toplam 29 üremenin 18 tanesi (%62,1) *Escherichia coli* (*E. coli*), 11 tanesi (%37,9) *Enterococcus faecalis* idi.

TARTIŞMA

Safranın, intestinal sisteme akımının engellenmesi sonucu safra yolları içinde ve karaciğer hücrelerinde safra birikmesine kolestazis denir (40). Kolestazda endojen safra asitlerinin ve safra ile atılan diğer toksik maddelerin hepatosit içinde birikimi, hepatositlerde apopitoz ve nekrozunun gelişmesine neden olur. Biriken hidrofobik safra asitleri hepatosit membran bütünlüğünün bozulmasına, mikrozomal enzim inhibisyonuna, serbest radikal oluşumuna ve mitokondriyal permeabilite artışına neden olur. Sonuç olarak kolestaz durumunda, bilirubin değerlerinde yükselme olur, hepatositlerde hasar oluşur ve karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma olur (41,42).

UDCA ya da onun tauro konjugasyonu ile oluşan TUDCA oldukça hidrofilik safra asitleridir ve kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Kolestatik karaciğer hastalıklarında, karaciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (34,35). Oral yoldan alınan UDCA ve TUDCA terminal ileumdan hidrofobik safra asitlerinin emilimini engeller ve normalde safra havuzunda normalde % 3 oranında bulunan UDCA miktarını % 40 oranına yükseltir. Safra havuzunda oldukça hidrofilik safra asidi olan UDCA oranının yükselmesi hepatositlerde membran stabilizasyonuna yardımcı olur ve hepatik hasarı sınırlandırır (41).

Birkaç biyokimyasal çalışmada UDCA'nın safra kanalı bağlı ratlar üzerinde olumlu etkileri olup olmadığı araştırılmıştır (21,43-47). Sonuçlar bazı çalışmalarda UDCA'nın safra yolu bağlı ratlarda karaciğer fonksiyonlarına olumlu etki yaptığı yönündeyken (43-45) bazı çalışmalarda ise böyle bir etkinin olmadığı yönündedir (21,46,47). Yapılan bir çalışmada ise kısmi bir koruyucu etkiden söz edilmekte ve yüksek dozlarda koruyucu etkinin ortaya

çıkıldığından bahsedilmektedir (48). Bizim çalışmamızda koledok ligasyonunun karaciğer fonksiyonlarını önemli ölçüde bozduğu görüldü. Koledok ligasyonu yapılan gruplarda bakılan ALT, GGT ve DB değerleri SH grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Tedavi verilen grupların biyokimyasal değerleri ile kontrol grubunun biyokimyasal değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu nedenle tedavi gruplarında TUDCA, MXN veya her ikisinin aynı anda uygulanmasının çalışılan biyokimyasal verilerin değerlerinde anlamlı ölçüde düşmeye yol açan bir etki göstermediği saptandı. Bu sonucun Aldemir M. ve ark. (21) yaptığı çalışma ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Tıkanma sarılığının çeşitli mekanizmalar ile bağırsak mukozasına zarar verdiği ve villüs işlevini ve yapısını bozduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Parks RW ve ark. (49) ile Lee FD'nin (50) yaptığı bir çalışmada TS'de ince bağırsak mukozasında kalınlığın azaldığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda TS'de bağırsak villüs yapısı ve fonksiyonunun bozulduğuna dair sonuçlar bulunmuştur (51-53). Kordzaya ve Goderdzishvili (53) TS'de mukozal geçirgenlik artışının villüslerde ve mukozada meydana gelen bu histopatolojik değişikliklere bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Yapılan birkaç çalışmada TS sonucu meydana gelen bağırsaklardaki mukozal yaralanmanın en çok terminal ileumda olduğu belirtilmiştir (54,55). Bazı çalışmalarda ise safranin bağırsak mukozasına etki etmediğine dair veriler vardır (56,57).

UDCA'nın deneysel TS oluşturulmuş ratlarda, bağırsak morfolojisine etkilerini araştıran çalışmalarda bildirilmiştir (21,58). Kaya O. ve ark.'nın (58) yaptığı çalışmada sonuçlar UDCA'nın bağırsak morfolojini etkilemediği yönündeyken, Aldemir M. ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmada ise UDCA'nın deneysel TS oluşturulmuş ratlarda bağırsak morfolojisine olumlu katkı yaptığı gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda BT üzerine TUDCA ve MXN'in etkilerini araştırırken bağırsak mukozasındaki değişiklikleri, TUDCA'nın ve MXN'in bu değişikliklere etkisini ve bunun BT ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda safra yolu tıkanıklığının ince bağırsakta mukozal kalınlığı ve cm başına düşen villüs sayısını azalttığı gösterildi. Kontrol grubuna göre, TUDCA tedavisi uygulamasının cm başına düşen villüs sayısına anlamlı şekilde olumlu etki yaptığı gösterildi. TUDCA uygulamasının mukozal kalınlığa etkisi ise sayıca olumlu yönde artış olsada bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Bu konuda TUDCA ile ilgili daha çok sayıda denekle yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

MXN'nin bağırsak mukozasına etkisi üzerine literatürde çalışma bulunamadı. MXN tedavisi uygulanan ratlarda cm başına düşen villüs sayısında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde olumlu etki ortaya çıktı. Mukozal kalınlık üzerine yapmış olduğu etki ise TUDCA

tedavisinde olduğu gibi olumlu olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bazı çalışmalarda bakteriyemi ve endotokseminin iskemi reperfüzyon hasarına benzer mekanizma ile mukozaya zarar verdiği gösterilmiştir (59,60). Biz de MXN'in bağırsak mukozası üzerindeki bu olumlu etkisinin mukoza üzerine direkt olarak değilde bakteriyel translokasyonu azaltarak dolaylı şekilde meydana getirdiğini düşünüyoruz. Ancak TS ile oluşturulmuş BT'de MXN verilmesinin hangi mekanizma ile mukozal yaralanmayı azalttığını gösteren daha başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her iki tedavinin birlikte uygulandığı grupta ise, hem cm başına düşen villüs sayısında hem de mukozal kalınlıkta KL grubuna göre anlamlı şekilde olumlu etki görüldü. Aynı zamanda TUDCA ve MXN birlikte uygulandığında cm başına düşen villüs sayısı üzerinde SH grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı olumlu etki saptandı. Mukozal kalınlıkta ise her iki etken madde teker teker uygulandığında meydana gelen olumlu etki istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak birlikte kullanıldığında meydana gelen olumlu etki ise istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi. Bu durumda birlikte kullanıldıklarında hem cm başına düşen villüs sayısı hem de mukozal kalınlık üzerine olumlu sinerjik etki gösterdikleri kanaatine varıldı.

Antibiyoterapinin gelişmesine ve cerrahi prosedür sonrası etkin kullanımına rağmen TS olan hastalarda bakteriyemi ve sepsis en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (56,61). BT, TS'de oluşan bakteriyemi ve sepsisin en önemli sebeplerinden biridir, BT oranı TS derecesi ile doğru ilişkilidir ve safra dekompresyonu sonrası BT kademili olarak azalır. BT ile TS arasındaki ilişki birçok yazar tarafından bildirilmiştir (54,55,62).

Bakteriyel translokasyon, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması sonucu intestinal sistemdeki bakteriler ile bunların toksik ürünlerinin karaciğer, dalak, MLN gibi dokulara ve sistemik dolaşıma yayılması olarak tanımlanmaktadır (63). BT'nin oluşumunda normal bağırsak florasındaki değişiklikler, immün sistem yetersizliği ve intestinal mukozal bariyerin bozulması gibi faktörler önemli rol oynar (21,64).

Tıkanma sarılığında organizmada; RES fonksiyonlarında bozulma, immün sistemin baskılanması, intestinal mukozanın yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler, bağırsak duvarında oksidatif hasar, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının bozulması dolayısıyla antibakteriyel ve deterjan etkisinin engellenmesi gibi patolojik durumlar ortaya çıkar (65,66). Endotoksinlerin emilimi bağırsak mukozal geçirgenliğini arttırarak BT oluşumunda rol oynar (67). Safra asitleri ve aynı zamanda safra içinde de bulunan salgısal Ig A, değişik biyokimyasal mekanizmalarla endotoksinleri bağlayarak bağırsaktan emilmesini engellerler.

Safra asitleri aynı zamanda bağırsaklarda bakteri çoğalmasını da engeller (68,69). Bu nedenle bağırsak lümeninde safra asiti yokluğu bakterilerin aşırı çoğalmasına yol açacaktır.

Tıkanma sarılığında bakteriyemi ve sepsisin morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olması ve BT ile ilişkilendirilmesi nedeniyle hem TS’de BT mekanizmalarını ortaya koymaya hem de bu mekanizmaları önlemeye yönelik klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır (49,57,58,67,68).

Parks ve ark.’nın (49) yaptıkları bir çalışmada, safra kanalı tıkanıklığı oluşturulduktan bir hafta sonra alınan kan kültürü ve MLN, KC ve dalak doku kültürlerinde BT’nin kontrol grubuna göre arttığı ve terminal ileum mukozasında morfolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, ana safra kanalı tıkanıklığı sonrası oluşan BT üzerine, sodyum deoksikolatın etkisi araştırılmıştır ve BT’yi azalttığı gösterilmiştir(57). UDCA’nın ve bazı antibakteriyel ajanların birlikte BT üzerine etkisini konu edinmiş deneysel çalışmalar da mevcuttur (21,58,66). Aldemir M. ve ark (21) ile Aleksander JW ve ark.’nın (66) yaptıkları deneysel çalışmalarda UDCA’nın BT’yi azalttığı, Kaya O. ve ark.’nın (58) yaptığı çalışmada ise siprofloksasin ve UDCA’nın deneysel TS’de sinerjik etkide bulundukları gösterilmiştir.

MXN son yıllarda intraabdominal enfeksiyonlarda kullanılmaya başlanmıştır. GİS’e penetrasyonunun iyi olduğu ve safra yolu tıkanıklığı durumunda dahi safra yollarına salgılanımının olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (6,39). Geniş etki spektrumu ve henüz direnç gelişmemiş olması MXN’yi daha da güçlü kılan diğer özellikleridir (38). Ancak yapılan literatür araştırmasında MXN ile alakalı TS’de BT üzerine etkinliğini konu edinmiş bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda KL grubunda SH grubuna göre anlamlı ölçüde BT oluştuğu tespit edildi. TUDCA tek başına kullanıldığında KL grubuna göre sayısal olarak BT yi azaltmış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. MXN uygulanan grupta ise KL grubuna göre BT istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış ve hiçbir kültürde üreme olmamıştır.

Her iki ajanın birlikte uygulandığı grupta da KL grubuna göre anlamlı farklılık saptanmış ve hiçbir kültürde üreme olmamıştır. Bu bulgularla birlikte MXN’nin TS’de oluşan BT’yi önlemede oldukça etkin bir ajan olduğunu düşünüyoruz. TUDCA’nın ise etkin olabileceğini ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Kaya O. ve ark.’nın (58) yaptığı çalışmada üreyen etkenler sırasıyla *Enterococcus faecalis* (%77,8) ve *E. Coli* (%22,2) olarak ifade edilmiştir. Abdeldayem H. ve ark.’nın (3)

yapışı çalışmada ise sadece *E. Coli* üremesi anlamlı kabul edilmiştir. Bizim alışmamızda ise toplam 29 üremeden 18 (%62,1)' i *E. Coli* iken 29 üremeden 11 (%37,9)' i *Enterococcus faecalis* oldu. Bu durum yukarıda bahsedilen iki çalışma ile de kısmen uyumludur.

SONUÇ

Bu deneysel çalışmada ratlar üzerinde oluşturulan TS sonrası serumda meydana gelen biyokimyasal değişiklikler, intestinal mukozada oluşan mikroskopik değişiklikler ve BT oranları üzerinde TUDCA ve MXN'nin tek tek ve birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkan etkileri araştırıldı.

Deneysel çalışma sonucunda; koledoku bağlanarak TS'ı meydana getirilen ratlarda, KCFT değerlerinin bozulduğu, terminal ileum mukozasında cm başına düşen villüs sayısı ve mukozal kalınlığın azaldığı ve alınan kan ve doku kültürlerinde BT oranlarında artış meydana geldiği gösterildi.

Tek tek uygulandığında TUDCA ve MXN tedavisinin, KCFT değerlerine herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı görüldü. Ancak TS oluşturulmuş ratlarda, terminal ileumda meydana gelen mukozal değişiklikler üzerine her ikisi de tek tek uygulandığında kısmen olumlu yönde etki yaptıkları tespit edildi. Zira cm başına düşen villüs sayısında meydana gelen anlamlı artış olumlu etki olarak ortaya çıkarken, mukozal kalınlıkta meydana gelen artış anlamlı olmadığı için olumlu yönde bir etki olarak değerlendirilmedi.

Sadece TUDCA tedavisi, BT oranlarında kontrol grubuna göre azalmaya yol açsa da bu olumlu etki anlamlı değildi. Ancak MXN tedavisi BT oranları üzerine anlamlı şekilde olumlu etki gösterdi.

TUDCA ve MXN birlikte kullanıldığında, KCFT değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık görülmedi. Mukozal değişiklikler incelendiğinde ise sinerjik etkinin ortaya çıktığı saptandı. Mukozal kalınlıkta tek tek kullanıldıklarında görülmeyen olumlu etki, birlikte

kullanıldıklarında ortaya çıkmış ve bu sonuç sinerjik etki olarak değerlendirilmiştir. Cm başına düşen villüs sayısında her iki etken madde birlikte uygulandığında tek tek uygulandıklarında olduğu gibi anlamlı artışa yol açarak olumlu etki göstermiştir. Fakat birlikte uygulandıklarında meydana gelen olumlu etki teker teker uygulandıklarında oluşturdukları olumlu etkiden daha fazladır. Bu nedenle yine sinerjik etkiden söz edilebilir.

Her iki etken madde birlikte kullanıldığında BT üzerine olumlu etki göstermiş ve MXN'nin tek başına uygulanmasında olduğu gibi herhangi bir üreme meydana gelmemiştir. Ancak bu olumlu etki sinerjik etki olarak değerlendirilmemiş, MXN'nin etkinliğine bağlanmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda TUDCA ve MXN birlikte kullanıldığında intestinal mukoza üzerinde sinerjik etkinin gözlenmesi intestinal mukozal bariyeri güçlendirmesi açısından önemlidir. Bu nedenle sadece MXN, BT üzerinde anlamlı olumlu etki göstermesine rağmen her iki etken madde intestinal bariyer üzerindeki olası olumlu etkileri nedeniyle TS'de BT'yi önleme de birlikte kullanılabilirler. Ancak yine de bu sonuçları pekiştiren daha başka çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

TÜRKÇE ÖZET

Safra asitlerinin geleneksel ve asıl işlevleri yağ ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde yardımcı olmaktır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda safra asitlerinin başka fonksiyonlarının olduğu da gösterilmiştir. FXR ve TGR5 resöptörlerinin bulunmasıyla safra asitlerinin parakrin ve endokrin rolleri belirgin hale geldi. Safra asitleri ile ilişkili bu reseptörlerin epitelyal hemostazda, transportta ve bağırsak bariyer fonksiyonunda önemli bir sinyal molekülü oldukları gösterildi.

BT, intestinal lümendeki canlı bakteri ve/veya bakteri ürünlerinin bağırsak bariyerini aşarak lenf düğümleri, karaciğer, dalak gibi doku ve kan dolaşımına geçtiği durum olarak tanımlanır. Güncel araştırmalar sonucunda, TS’de immünolojik, biyolojik, mekanik ve biyokimyasal bir çok faktöre bağlı olarak bağırsak bariyer fonksiyon bozukluğunun ortaya çıktığı ve BT oluştuğu gösterilmiştir.

UDCA ve onun taurin konjugatı olan TUDCA’nın bazı deneysel çalışmalarda BT’ye karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. MXN, aerob ve anaerob geniş etkinliğe sahiptir. GİS hücrelerine penetrasyonu ve GİS hücrelerinde birikimi iyidir.

Bu deneysel çalışmada MXN ve TUDCA’nın TS’de BT üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Her biri 8’er rattan oluşan toplam 5 grup planlandı. Sham grubundaki ratların koledokları bağlanmadı. Diğer dört grubun koledokları bağlanarak deneysel TS oluşturuldu. Kontrol grubuna etken madde verilmezken, diğer üç gruba sırasıyla TUDCA, MXN ve TUDCA ile birlikte MXN verildi.

Deneyin 10. gününde gruplar sakrifiye edilerek kan ve doku kültürleri alındı. KCFT'ye bakıldı. İleal doku örnekleri histopatolojik olarak incelendi. Sonuçta TUDCA ve MXN'nin KCFT üzerinde etkileri görülmezken, histopatolojik parametreler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptandı. TUDCA'nın BT üzerine anlamlı etkisi bulunmadı. MXN'nin BT'yi engellediği gösterildi. Her iki ajanın birlikte uygulanması durumunda da BT üzerinde oluşan olumlu etki MXN'nin etkinliği olarak değerlendirildi.

İNGİLİZCE ÖZET

EFFECT OF TAUROURSODEOXYCHOLIC ACID AND MOXIFLOXACIN ON BACTERIAL TRANSLOCATION AFTER EXPERIMENTAL BILE DUCT OBSTRUCTION

ENGLISH SUMMARY

The main and the traditional functions of bile acids are to help the absorption of fats and fat-soluble vitamins. However, in recent researches, it has been also shown that bile acids have some other functions. After being discovered of receptor FXR and TGR5, paracrine and endocrine roles of bile acids have become apparent. It has been shown that these receptors which are associated with the bile acids are an important signal molecule in epithelial hemostasis, transport and the intestinal barrier function.

It is defined as the status which bacterial translocation, live bacteria and/or bacterial products in intestinal lumen crosses the intestinal barrier and passes lymph nodes, liver, spleen tissues and bloodstream. As a result of recent research, it has been shown to occur bacterial translocation and intestinal barrier dysfunction depending on a number of immunological, biological, mechanical and biochemical factors in obstructive jaundice.

Some experimental studies demonstrated that UDCA and its taurine conjugate TUDCA have a protective effect against the bacterial translocation. MXN have a broad efficiency against aerobic and anaerobic microorganisms. Its penetration and accumulation in digestive system cells are good.

In this experimental study, it has been aimed to evaluate the effect of MXN and

TUDCA on bacterial translocation in obstructive jaundice. It has been planned for a total of 5 groups, each consists of 8 rats. The main hepatic ducts of rats in Sham group were not connected. It was created experimental obstructive jaundice by connecting the the main hepatic ducts of the other four groups. While the control group was not given the active substance, the other three groups were given respectively TUDCA, MXN and TUDCA with MXN.

10th day of experiment, groups were sacrificed and their blood and tissue cultures were obtained. Liver function tests were examined. Ileal tissue samples were histopathologically evaluated. Consequently, while it was not observed any effects of TUDCA and MXN on liver function tests, it was found that they have positive effects on histopathological parameters. There was no significant effect of TUDCA on bacterial translocation. But, it was shown that MXN inhibits bacterial translocation. In case of co-administration of these two agents, it was evaluated as efficiency of MXN which was a positive impact on bacterial translocation.

KAYNAKLAR

- 1- Ding JW, Anderson R, Soltesz V, Willen R, Bengmark S. Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. J. Surg. Res. 1994; 57: 238-45
- 2- Keating N, Keely SJ. Bile acids in regulation of intestinal physiology. Curr gastroenterol rep. 2009 oct; 11(5)375-82
- 3- Abdeldayem H, Ghoneim E, Refaei AA, Abou-Gabal A. Obstructive jaundice promotes intestinal-barrier dysfunction and bacterial translocation: experimental study. Hepatol Int 2007; 1:444–448
- 4- Kimmings AN, van Deventer SJ, Obertop H, Rauws EA, Gouma DJ. Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice : pathogenesis and treatment. J. Am. Coll. Surg. 1995;181:567-81
- 5- Solokin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adult and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. Clin infect (Larchmt). 2010;11:79-109
- 6- Lau YJ, Chen YH, Huang CT, Lee WS, Liu CY, Liu JW et al. Role of moxifloxacin for the treatment of community-acquired complicated intra-abdominal infections in Taiwan. Journal of microbiology, immunology and infection . 2012; 45: 1-6
- 7- Öner ND, Beyler AR. Safra asidi metabolizması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası . 2001;54:65-72

- 8- Monte MJ, morin JJ, Antelo A. Bile asids chemistry pysiology and patofizyoloji. World j gastroenterology. 2009;15(7):804-16.
- 9- Sözen M, Türkay C. Ursodeoksikolik Asit İçin Tıbbi Endikasyonlar ve Etki Mekanizmaları. Güncel gastroenteroloji. 2011; 15/4: 245-52
- 10- Haubrich WS, Kalser MH, Roth JL, Schaffner F. Bockus Gastroenterology. 5. Saunders; W B, 1985:2666-96.
- 11- Johnson LR. Essential Medical Physiology Lippincott. 1. Philadelphia: NY, 1998: 468-72.
- 12- Şekil 1
- 13- Guyton AC, Hall JE (Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). Fizyoloji. Ankara: Güneş; 2008; 428-9, 585-594
- 14- Ganong WF (Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel; 2002; 26: 483-489.
- 15- John YLC. Bile acids: regulation of synthesis. J Lipid Res. 2009 October; 50(10): 1955–1966.
- 16- Şekil 2
- 17- Bouscarel B, Kroll SD, Fromm H. Signal Transduction and Hepatocelular Bile Transport: Cross Talk Betvveen Bile Acids and Second Messengers1. Gastroenterology. 1999;11: 433-452.
- 18- Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. World J Gastroenterol. 2007 December 28; 13(48): 6458-6464.
- 19- Sano T, Ajiki T, Takeyama Y, Kuroda Y. Internal biliary drainage improves decreased number of gut mucosal T lymphocytes and MAdCAM-1 expression in jaundiced rats. Surgery. 2004; 136: 693-699.
- 20- Arai T, Yoshikai Y, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K, Yuasa N at all. Bilirubin impairs bactericidal activity of neutrophils through an antioxidant mechanism in vitro. J Surg Res. 2001; 96: 107-113.
- 21- Aldemir M., Geyik F. G. , Kökoğlu Ö. F. , Büyükbayram H. , Hoşoğlu S., Yağmur Y. Effects Of Ursodeoxycholic Acid, Glutamine And Polyclonal Immunoglobulins On Bacterial Translocation, ANZ Journal of Surgery. September 2003; 73: 722–726.
- 22- Binder HJ, Filburn B, Floch M. Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. Am J Clin Nutr. 1975; 28: 119-125.

- 23- Bron PA, Marco M, Hoffer SM, Van Mullekom E, de Vos WM, Kleerebezem M. Genetic characterization of the bile salt response in *Lactobacillus plantarum* and analysis of responsive promoters in vitro and in situ in the gastrointestinal tract. *J Bacteriol.* 2004; 186: 7829-7835
- 24- Bertok L. Physico-chemical defense of vertebrate organisms: the role of bile acids in defense against bacterial endotoxins. *Perspect Biol Med.* 1977; 21: 70-76
- 25- Parks RW, Stuart Cameron CH, Gannon CD, Pope C, Diamond T, Rowlands BJ. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *J Pathol.* 2000; 192: 526-532
- 26- Yamaguchi J, Toledo A, Bass BL, Celeste FA, Rao JN, Wang JY et al. Taurodeoxycholate increases intestinal epithelial cell proliferation through c-myc expression. *Surgery.* 2004; 135: 215-221
- 27- Yang R, Harada T, Li J, Uchiyama T, Han Y, Englert JA et al. Bile modulates intestinal epithelial barrier function via an extracellular signal related kinase 1/2 dependent mechanism. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 709-717
- 28- Assimakopoulos SF, Thomopoulos KC, Patsoukis N, Georgiou CD, Scopa CD, Nikolopoulou VN, et al. Evidence for intestinal oxidative stress in patients with obstructive jaundice. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 181-187.
- 29- Tsai LY, Lee KT, Lu FJ. Biochemical events associated with ligation of the common bile duct in Wistar rats. *J Formos Med Assoc.* 1997; 96: 17-22.
- 30- Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal.* 1999; 11: 1-14.
- 31- Rao RK, Basuroy S, Rao VU, Karnaky Jr KJ, Gupta A. Tyrosine phosphorylation and dissociation of occludin-ZO-1 and E-cadherin-beta-catenin complexes from the cytoskeleton by oxidative stress. *Biochem J.* 2002; 368: 471-481.
- 32- Denk GU, Hohenester S, Wimmer R, Böhlend C, Rust C, Beuers U. Role of mitogen-activated protein kinases in tauroursodeoxycholic acid-induced bile formation in cholestatic rat liver. *Hepatology Research.* 2008; 38: 717-726
- 33- Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1677-1689.
- 34- Mitsuyoshi H, Nakashima T, Sumida Y, Yoh T, Nakajima Y, Ishikawa H, et al. Ursodeoxycholic acid protects hepatocytes against oxidative injury via induction of antioxidants. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 263: 537-542.

- 35- Ljubuncic P, Tanne Z, Bomzon A. Ursodeoxycholic acid suppresses extent of lipid peroxidation in diseased liver in experimental cholestatic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2000;45: 1921–1928.
- 36- Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med.*1998; 339:1217–1227.
- 37- Yao J, Moellering RC. Antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC (Eds). *Manual of clinical microbiology.* 9th ed. Washington: ASM press, 2007: 1077-1113.
- 38- Malangoni MA, Song J, Herrington I, Choudhri S, Pertel P. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg.* 2006; 244: 204-11.
- 39- Schwab D, Grauer M, Hahn EG, Mühledorfer S. Biliary secretion of moxifloxacin in obstructive cholangitis and the non- obstructed biliary tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 417–422.
- 40- Ratych ER, Smith WG. Anatomy and physiology of the liver. In: George D, Zuidema GE (Eds). *Surgery of the alimentary tract.* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 357-74.
- 41- Aydoğdu S. Kolestazda medical tedavi. *Güncel Pediatri Dergisi.* 2006; 79:125-32
- 42- Frezza EE, Gerunda GE, Plebani M, Galligioni A, Giacomini A, Neri D, et al. Effect of ursodeoxycholic acid administration on bile duct proliferation and cholestasis in bile duct ligated rat. *Dig. Dis. Sci.* 1993 38, 1291–96.
- 43- Poo JL, Feldmann G, Erlinger S, Braillon A, Gaudin C, Dumont M et al. Ursodeoxycholic acid limits liver histologic alterations and portal hypertension induced by bile duct ligation in the rat. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1752–59.
- 44- Ogata Y, Nishi M, Nakayama H, Kuwahara T, Ohnishi Y, Tashiro S. Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *J Surg Res* 2003; 115(1): 18-23.
- 45- Souba WW, Herskowitz K, Klimberg VS, Salloum RM, Plumley DA, Flynn TC et al. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. *Ann Surg* 1990; 211(5): 543-51.
- 46- Krol T, Kitamura T, Miyai K, Hardison W. Tauroursodeoxy- cholate TUDC. reduces ductular proliferation and portal inflammation in bile-duct-ligated hamsters. *Hepatology Suppl.* 1983; 3: 881-6.

- 47- Zimmermann H, Reichen J. Ursodeoxycholate has no beneficial effect on liver function or histology in biliary cirrhosis in the rat. *J. Hepatol.* 1992; 16: 355–9.
- 48- Ishizaki K, Kinbara S, Miyazawa S, Takeuchi Y, Hirabayashi N, Kasai H et al. Effect of sodium tauroursodeoxycholate UR 906/ on liver dysfunction in bile duct-ligated rats. *European Journal of Pharmacology* 1997; 333: 207–13
- 49- Parks RW, Stuart Cameron CH, Gannon CD, Pope C, Diamond T, Rowlands BJ. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *J Pathol* 2000; 192: 526-32.
- 50- Lee FD. Importance of apoptosis in the histopathology of drug related lesions in the large intestine. *J Clin Pathol* 1993; 46: 118–22.
- 51- Hunt D, Allison M, Prentice C, Blumgart L. Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. *Am. J. Surg.* 1982; 144: 325-9.
- 52- Secchi A, Wellmann R, Martin E, Schmidt H. Dobutamine maintains intestinal villus blood flow during normotensive endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat. *J. Crit. Care* 1991; 12: 137-41.
- 53- Kordzaya D, Goderdzishvili V, Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals. *Eur. J. Surg.* 2000; 166: 367-74.
- 54- Deitch EA, Sittig K, Li M, Berg R, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am. J. Surg.* 1990; 159: 79–84.
- 55- Slocum MM, Sittig KM, Specian RD, Deitch EA. Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation. *Am. Surg.* 1992; 58: 305–10.
- 56- Armstrong C, Dixon J, Taylor T, Davis G. Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. *Br. J. Surg.* 1984; 71: 234-8.
- 57- Erbil Y, Berber E, Özarmağan S, Seven R, Eminoglu L, Calis A, et al. The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2791-5.
- 58- Kaya O, Özdemir F, Atlı M, Aslan V, Çağatay M, Anlar M. The effects of ciprofloxacin and ursodeoxycholic acid on bacterial translocation in obstructive jaundice, *Turk J Gastroenterol* 2009; 20: 186-91
- 59- Livingston EH. Spectrum of injury produced in the duodenum by perfusion with luminal acid in the rat. *Gastroenterology* 1992; 103: 481–9.
- 60- Green J, Beyar R, Bomzon L, Finberg JP, Better OS: Jaundice, the circulation and the kidney. *Nephron* 1984; 37(3):145–52,

- 61- Pitt H, Cameron J, Postier R. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am. J. Surg.* 1981; 141: 66-72.
- 62- Sileri P, Morini S, Sica GS, Schena S, Rastellini C, Gaspari AL et al. Bacterial Translocation and Intestinal Morphological Findings in Jaundiced Rats. *Dig Dis Sci.* 2002; 47: 929-34.
- 63- Brooks SG, May J, Sedman P, Tring I, Johnstone D, Mitchell CJ et al. Translocation of enteric bacteria in humans. *Br J Surg.* 1993; 80: 901-2
- 64- Pain JA, Bailey ME. Prevention of endotoxaemia in obstructive jaundice--a comparative study of bile salts. *HPB Surg.* 1988; 1: 21-7.
- 65- Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Patsoukis N, Georgiou C, Nikolopoulou V, Scopa CD. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice- induced gut barrier dysfunction in rats. *ActaPhysiol Scand.* 2004; 180: 177-85.
- 66- Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg.* 1990; 212: 496-510.
- 67- Deitch E, Berg R, Specian R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch. Surg.* 122: 185-1987.
- 68- Cebra J, Kamat R, Gearhart P, Robertson S, Tseng J. The secretory IgA system of the gut. *Ciba Found Symp.* 1977; 46: 5-28.
- 69- Sheen-Chen S, Chau P, Harris H. Obstructive jaundice alters Kupffer cell function independent of bacterial translocation. *J. Surg. Res.* 1998; 80: 205-9.

RESİMLENDİRMELER LİSTESİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1:	Biyokimya Sonuçları	18
Tablo 2:	Histopatolojik İnceleme Sonuçları	19
Tablo 3:	Mikrobiyolojik İnceleme Sonuçları	23
Grafik No	Grafik Adı	Sayfa No
Grafik 1:	Cm Başına Düşen Ortalama Villüs Sayıları	20
Grafik 2:	Ortalama Mukozal Kalınlık Değerleri	21
Resim No	Resim Adı	Sayfa No
Resim 1:	Cerrahiye Hazır Denek	14
Resim 2:	Koledok Ortaya Çıkarılmış Denek	15
Resim 3:	SH Grubu Mukozal Kesit Örneği	21
Resim 4:	KL Grubu Mukozal Kesit Örneği	22
Resim 5:	KL+MT Grubu Mukozal Kesit Örneği	22
Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1:	Safra Yolları Anatomisi	4
Şekil 2:	Safra Salgılanması	5
Şekil 3:	Safra Asitlerinin Emilimi ve Enterohepatik Sirkülasyon	6
Şekil 4:	Tıkaçıcı Sarılık ve Bakteriyel Translokasyon	19

ÖZGEÇMİŞ

27/11/1982 de Artvin’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi sırasıyla, Çimenli Köyü İlköğretim Okulu, Artvin İHL Ortaokulu, Ladik Akpınar AÖL’inde tamamladım.

2000-2006 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yüksek öğrenim gördüm ve 2006 yılında mezun oludum.

Eylül 2006 ile ağustos 2008 yılları arasında Artvin Borçka Devlet Hastanesi Acil Servis’te pratisyen hekim olarak çalıştım.

Ağustos 2008 tarihinde Trakya Üniverisitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi kadrosu ile uzmanlık eğitimime başladım.

Yabancı dilim ingilizce’dir.

Evli ve bir çocuk babasıyım.

EKLER

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

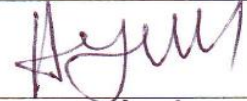
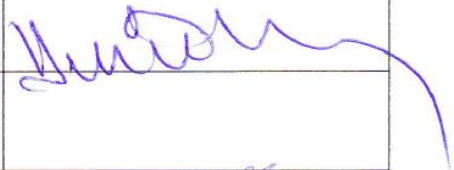
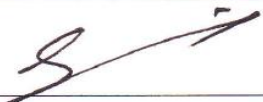
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 8

Karar Tarihi: 29.11.2010

KARAR NO: 2010/08.06

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Serhat Oğuz'un yaptığı TÜHDYEK-2010/048 protokol nolu "Deneysel Koledok Kanal Tıkanıklığı Sonrası Oluşan Bakteriyel Translokasyon Üzerine Tauroursodeoksikolik asit ve Moxifloksasinin Etkisi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	