T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TIKANMA SARILIĞI OLUŞTURULAN RATLARDA GLUTAMİN VE PROBİYOTİK KULLANIMININ İNTESTİNAL BARİYER, BAKTERİYEL TRANSLOKASYON, HEPATOSİT APOPTOZİSİ, OKSİDATİF KAPASİTE VE KUPFFER HÜCRE FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DENİZ YÜCEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET OĞUZ

ANKARA

EYLÜL 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TIKANMA SARILIĞI OLUŞTURULAN RATLARDA GLUTAMİN VE PROBİYOTİK KULLANIMININ İNTESTİNAL BARİYER, BAKTERİYEL TRANSLOKASYON, HEPATOSİT APOPTOZİSİ, OKSİDATİF KAPASİTE VE KUPFFER HÜCRE FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DENİZ YÜCEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET OĞUZ

ANKARA

EYLÜL 2011

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim ve tez ile ilgili çalışmalarım sırasında bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, bu günlere gelmemde çok büyük emeği olan, değerli tez hocam, sayın Prof. Dr. Mehmet OĞUZ' a,

Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm değerli öğretim üyelerine, bana karşı anlayışını, hoşgörüsünü ve cerrahi katkılarını unutmayacağım Prof. Dr. Bülent AYTAÇ' a, tezimin hazırlanmasında ve cerrahi eğitimimde bana yardımcı olan ve büyük katkıları bulunan Doç. Dr. Osman YÜKSEL' e,

Asistanlık sürem boyunca hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalıştığım, nöbet tuttuğum, çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, cerrahi kliniğinin ve ameliyathanenin tüm hemşirelerine ve personellerine,

Tez çalışmam için büyük katkıları olan Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU, Prof. Dr. Nedim SULTAN, Dr. Güldal YILMAZ ve Prof. Dr. M. Ali. BUMİN' e,

Beni her zaman koşulsuz olarak destekleyen ve emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyecek olduğum aileme, asistanlık sürem boyunca her zaman yanımda olan ve benimle yaşamı paylaşan sevgili eşim Diydem YÜCEL' e, bana yaşama sevinci veren, hayatıma anlam kazandıran canım oğlum Talha YÜCEL' e ve kızım Azra YÜCEL' e

Teşekkür ederim.

Dr. Deniz YÜCEL

KISALTMALAR

RES : Retiküloendotelyal Sistem

MLN : Mezenterik Lenf Nodu

SOR : Serbest Oksijen Radikali

SOD : Süperoksit Dismutaz

GSH : Glutatyon

IL : İnterlökin

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

DNA : Deoksiribonükleik Asit

ATP : Adenozin Tri Fosfat

NF-κB : Nuclear Factor kappa B

MHC : Major Histokompatibilite Kompleks

AST : Serum Aspartat Amino Transferaz

ALT : Serum Alanin Amino Transferaz

GGT : Gama Gulutamil Transferaz

ALP : Alkalen Fosfataz

Ig : Immunoglobulin

PMNL : Polimorfonükleer Lökosit

TPN : Total Parenteral Nütrisyon

NO : Nitrik Oksit

GSH-Px : Glutatyon Peroksidaz

GR : Glutatyon Redüktaz

ETEC : Enterotoksijenik *Esherishia coli*

EPEC : Enteropatojenik *Esherishia coli*

Cas3 : Kaspaz-3

CCl4 : Karbon Tetraklorür

GÜDAM : Gazi Üniversitesi Labaratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi

DTNB : 5-5'-ditio-bis-2-(nitrobenzoik asit), Ellman reaktifi

TNB : 5-tio-2-nitrobenzoik asit

PBS : Phosphate buffered saline, pH=7,4

NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

EMB : Eosin Metilen Blue

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	**I**
KISALTMALAR	**II**
İÇİNDEKİLER	**IV**
1. GİRİŞ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**4**
2.1. Kupffer Hücresi	**4**
2.2. Apoptozis	**5**
2.2.1. İnsan organizmasında apoptozis'in izlendiği durumlar	**7**
2.3. Safra Fizyolojisi	**8**
2.4. Tıkanma Sarılığı	**10**
2.4.1. Tıkanma Sarılığı Nedenleri	**10**
2.4.2. Tıkanma Sarılığının Fizyopatolojisi	**12**
2.5. Transaminazlar	**14**
2.5.1. Gama Gulutamil Transferaz (GGT)	**16**
2.5.2. Alkalen Fosfataz (ALP)	**16**
2.6. Bakteriyel Translokasyon	**17**
2.6.1. Bağırsak Florası	**19**
2.6.2. Bakteriyel Translokasyon Mekanizması	**19**
2.6.3. Bakteriyel Translokasyon'a Karşı Savunma Mekanizmaları	**21**
2.6.3.1. Bağırsak Bariyeri	**21**
2.6.3.2. Bağırsağın İmmünolojik Bariyeri	**22**

2.6.4. Tıkanma Sarılığında Bakteriyel Translokasyon **23**

2.7. Serbest Oksijen Radikalleri **25**

2.7.1. Serbest Oksijen Radikalleri'nin Organizmada Yaptığı Hasarlar **27**

2.7.2.Tıkanma Sarılığında Oluşan Serbest Oksijen Radikalleri'nin Doku Hasarındaki Rolü **28**

2.7.3. Endojen Antioksidanlar **29**

2.8. Glutamin **30**

2.8.1. Stres Altında Glutamin Metabolizması **33**

2.8.2. Sepsis ve Glutamin **33**

2.9. Probiyotikler **34**

2.9.1. Probiyotik Mikroorganizmaların Özellikleri **35**

2.9.2. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar **36**

2.9.3. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları **36**

2.9.3.1. Probiyotiklerin Antibakteriyel Mekanizması **37**

2.9.3.2. Probiyotiklerin Adezyon Mekanizması **38**

2.9.3.3. Probiyotiklerin Antiapoptotik Etkisi **38**

2.9.3.4. Probiyotiklerin Antioksidan Etkileri **39**

3. GEREÇ ve YÖNTEM **40**

3.1. Anestezi ve Cerrahi Prosedür **42**

3.2. Biyokimyasal İnceleme **45**

3.2.1. Glutatyon (GSH) Tayini **46**

3.2.2. Glutatyon Redüktaz (GR) Tayini **47**

3.2.3. Nitrik Oksit (NO) Tayini **47**

3.2.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini **48**

3.3. Mikrobiyolojk İnceleme **49**

3.4. Histopatolojik İnceleme **49**

3.4.1. Karaciğerde Apoptozis Tayini **50**

3.4.2. Karaciğer Stoplazmik Vakualizasyon Tayini **50**

3.4.3. Terminal İleumda İntestinal Bariyerin Değerlendirilmesi **51**

3.5. İstatistiksel İnceleme **52**

4. BULGULAR **53**

4.1. Biyokimyasal Bulgular **53**

4.2. Mikrobiyolojik Bulgular **60**

4.3. Histopatolojik Bulgular **68**

5. TARTIŞMA **69**

6. SONUÇ **77**

7. KAYNAKLAR **79**

8. ÖZET **93**

9. SUMMARY **95**

10. EKLER **97**

10.1. Tablo Listesi **97**

10.2. Resim Listesi **100**

11. ÖZGEÇMİŞ **101**

1. GİRİŞ

Sarılık bilirubinin vücut sıvılarındaki birikimine bağlı olarak sklera, deri ve mukozanın sarı renge dönmesidir. Normal serum bilirubin düzeyi 0,5-1,0 mg/dL'dir. 2 mg/dL'nin üzerine çıktığında konjuktivalarda, 3-4 mg/dL'ye ulaştığında ise deri ve müköz membranlarda sarılık gözlenir (1).

Tıkanma sarılığı, safranın bağırsağa olan akımının engellenmesi sonucunda karaciğer hücreleri ve safra yolları içinde safra birikimidir (2). Bağırsağa safra geçişinin azalması veya olmaması sonucunda safra ile atılan maddelerin kanda birikimi gerçekleşir. Safra yollarındaki tıkanıklık sonucu organizmada bazı patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. İmmun sistemin baskılanması, retiküloendotelyal sistem (RES) fonksiyonlarında bozulma, bağırsak duvarında oksidatif hasar, intestinal mukozanın yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler, safra tuzlarının enterohepatik dolaşımının bozulması dolayısıyla antibakteriyel ve deterjan etkisinin engellenmesi, bakteriyemi ve endotoksemi bunlardan başlıcalarıdır. Tüm bu değişiklikler bağırsak bariyer sisteminin bozulmasına ve bakteriyel translokasyon oluşmasına yol açmaktadır (3,4).

Tıkanma sarılığında hücre içinde düzeyleri artan safra tuzları ile bilirubinin toksik etkileri, sistemik komplikasyonlarda mediatör rol oynayarak, hepatosit hasarına, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya, kanama ve pıhtılaşma sürelerinde uzamaya, portal ve sistemik endotoksemiye, sıvı elektrolit kaybına ve beslenme bozukluğuna yol açmaktadır (5,6).

Bakteriyel translokasyon bağırsağın bariyer görevinin ortadan kalkması sonucu bağırsak içindeki canlı veya ölü bakteriler ve bunların toksik ürünlerinin karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodları (MLN) ve sistemik dolaşıma yayılması olarak tanımlanmaktadır. Bakteriyel translokasyonunun oluşumunda normal bağırsak florasındaki değişiklikler, immün sistemle ilgili problemler ve bağırsak mukoza bariyerinin bozulması gibi faktörler önemli rol oynarken; tıkanma sarılığı, yetersiz beslenme, protein malnutrisyonu, travma gibi faktörlerin de bakteriyel translokasyon oluşumunda etkili olabileceği düşünülmüştür. Gelişebilecek bir bakteriyel translokasyon gram (-) sepsisin ve bu sepsisde çoklu organ yetmezliğinin sebebi olarak düşünülmektedir (7,8,9).

Tıkanma sarılığı oluşturulmuş deney hayvanlarında doku hasarının patogenezinde en önemli etkiyi oluşturan sebeplerden biriside lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumudur. Ana safra kanalı bağlanarak tıkanma sarılığı oluşturulmuş deney hayvanlarında SOR'u temizleyen glutatyon (GSH) ve superoksit dismutaz (SOD) gibi enzimlerin aktivitesi azalır ve böylece SOR'un oluşturacağı doku hasarına duyarlılık artar. SOR tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu yapısal ve fonksiyonel hücre hasarlarına neden olmaktadır. SOR'un tespit edilen kaynakları nötrofiller ve hypoxanthine/xanthine oxidase sistemidir. Aktive olmuş polimorfonükleer lökositler (PMLN); SOR, araşidonik asit ürünleri ve elastaz gibi proteolitik enzimler salgılarlar (10).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada influenza virus enfeksiyonunda SOD enziminin nötrofiller ve ksantin oksidaz enzimi tarafından oluşturulan doku hasarını önleyerek mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (11).

Günümüzdeki modern tanı ve tedavi yaklaşımlarına rağmen safra yolları tıkanıklıklarında ortaya çıkan ve ağırlıklı olarak gram negatif mikroorganizmalara bağlı olan sepsis; ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Genellikle hafif bir kolanjit tablosu ile kendini gösteren bu infeksiyon hali, patolojinin ilerlemesi ile septik şok ve çoklu organ yetmezliği sendromuna dönüşebilir (12).

Bu nedenle birçok araştırmacı tarafından, hem bakteriyel translokasyon mekanizmalarını ortaya koymaya yönelik hem de bu mekanizmaları önlemeye yönelik klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır. Glutamin ve probiyotik kullanımının bakteriyel translokasyonu önlemedeki etkinlikleri yapılan farklı çalışmalarla gösterilmiştir (4,5,6,13,14,15,16).

Bugüne kadar tıkanma sarılığı fizyopatolojisinde intestinal bariyerin glutaminle geliştirilmesi üzerinde durulurken glutaminle birlikte kullanılacak olan probiotiklerle konakçı cevabının ve retiküloendotelyal sistemin geliştirilmesine yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Bizde buradan yola çıkarak immünonütrisyonla birlikte probiyotik kullanımının tıkanma sarılığında gelişen patolojik süreç üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kupffer Hücresi

Kupffer hücresi ilk kez 1876 yılında Von Kupffer isimli araştırmacı tarafından, karaciğer perisünizoidal bağ dokusu içerisinde, özel altın klorid boya tekniği kullanılarak gösterilmiş ve yıldıza benzetilerek "Sternzellen" adı ile (stern: yıldız) histoloji literatürüne girmiştir. Aynı araştırmacı daha sonra bu hücrelerin mürekkep boyasını hücre içine aldığını bulmuş ve bir çeşit endotelial hücre olduğu kanaatine varmıştır. Aschoff, 1924 yılında "Retiküloendotelyal sistem" (RES) kavramını geliştirmiş ve kolloidal boyaları hücre içine alan hücrelerin tümünün aynı kökten geldiğini savunmuştur. 1980'li yıllarda Von Kupffer'in tanımladığı hücrelerin karaciğerde A vitamini ve yağ depolanması ile ilgili olduğu bulunmuştur. Genel olarak fagositoz özelliği ile bilinmekle birlikte günümüzde aydınlanmaya başlanan bazı hücrelerarası etkileşimlerde bulunduğu da anlaşılmıştır (17).

Karaciğer dokusunda normal fizyolojik koşullarda bu hücrelerin hacmi, fagositik ve enzimatik aktivitesine göre homojen değil heterojen bir özellik taşır. Genelde, ebatça büyük ve daha yüksek aktiviteye sahip olanlar lobül periferinde portal sahalara yakın yerleşim gösterirken küçük ebatlı olanları central ven'e yakın lokalize olur. Hücre içi çok zengin lizozomal yapılar hücre içi sindirim kapasitesini yansıtmaktadır. Çok iyi gelişmiş Granüler Endoplazmik Retikulum ve Golgi kompleksi hücrede aktif bir protein sentezi olduğunu göstermektedir (18).

Kupffer hücresinin salgıladığı monokin ve sitokinler önce bu hücreyi aktifleştirir sonra hepatositlerle etkileştirip fonksiyonlarını yönlendirirler. Hepatositlerle olan en geniş etkileşim reseptörlerle düzenlenen haberleşmedir. Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelyal hücreler Fc reseptörlerine sahiptir ve erimiş immün komplekslerin temizlenmesinde rol alırlar (19).

Kupffer hücreleri geniş spektrumdaki unsurları fagosite ederler, Fc, C3b, mannoz, galaktoz veya apolipoprotein B ihtiva eden unsurlar kolayca fagositoz yolu ile hücre içine alınmaktadır. Hücre yüzeyinde fibronektin ile kaplı partiküllere, insülin ve glukagon'a ait özel reseptörler yanında bakteri, mantar ve virüs gibi yabancı hücreler için özel reseptörlerde bulunmaktadır. Endositozla alınan unsurlar hızlıca lizozomlara doğru taşınmakta ve metabolize edilmektedir. Yapılan fagositoz neticesi Kupffer hücreleri değişik faktörler salgılarlar. Bunlar prostaglandinler, interlökin (IL), tümör nekrozis faktör (TNF) ve değişik sitokinlerdir. Bu salgılar lokal hepatositleri ve kendilerini etkileyebilmektedir.

Kupffer hücrelerinin bir enfeksiyon bariyeri olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Deneysel olarak spesifik Kupffer hücre inhibitörü olan gadolinium chloride intravenöz yolla sıçanlara verildiğinde ince bağırsaklardan bakteriyal translokasyon yolu ile ciddi sepsis riski oluşmaktadır (20).

2.2. Apoptozis

Normal koşullar altında zedelenmiş veya yaşlanmış hücreler organizmanın hücresel dengesinin sağlanması için apoptozis olarak adlandırılan, iltihabi

olmayan ve enerji gerektiren bir tür hücre ölümü ile kendilerini feda ederler. Apoptozis fizyolojik hücre ölümünün en sık görülen formudur ve birçok mekanizmada kilit rol üstlenir (21,22).

Bu ölüm şekli 1970'li yılları öncesinde büzüşme nekrozu olarak tanımlanmaktaydı. İlk kez, Kerr ve ark. tarafından latince sonbaharda ağaçlardan veya çiçeklerden kuruyan yaprakların düşmesini anlatan **'apoptosis'** sözcüğü ile adlandırılmıştır. Bu tanımlamadan sekiz yıl sonra da Wylie ve ark. ilk olarak deneysel apoptozisi gerçekleştirmişler ve deoksiribonükleikasit (DNA) yıkımının apoptozisin en belirgin özelliği olduğunu ortaya koymuşlardır (23).

Apoptozis programlanmış bir mekanizmadır ve embriyogenezis, immün sistemin gelişimi ve iltihabi olayların çözülmesi gibi birbirinden farklı birçok süreçte istenmeyen hücrelerin yok edilmesi için gerekli bir olaydır. Yine, apoptozis ve hücrelerin ortadan kaldırılması arasındaki bir denge de organizmanın iltihabi olaylardan veya otoreaktiviteden korunması için önemlidir. Buna karşın irradyasyon ve virus enfeksiyonları gibi patolojik uyaranlar da apoptozisi uyarabilir (22).

Apoptozis tipik morfolojik ve biyokimyasal özelliklere sahiptir. Göze çarpan morfolojik değişimler; hücre küçülmesi, nukleer kromatinin yoğunlaşması, nukleusun fragmantasyonu ve DNA'nın internukleozomal alandan ayrılmasıdır. Genomik DNA'nın internukleozomal fragmantasyonu son yıllarda apoptozisin en belirgin biyokimyasal işareti olarak düşünülmektedir. Tüm bu özelliklerin oluşumu enerjiye bağımlıdır. Bu nedenle apoptozis enerjiye bağımlı işlemlerle hücreyi ölüme sürükler. Caspase ailesi proteazları,

BCL-2 ailesi proteinleri ve p53 gen ürünü apoptozisin düzenlenmesinde merkezi rol oynar (24).

2.2.1. İnsan organizmasında apoptozis'in izlendiği durumlar

- Embriyonel ve fötal gelişim
- Hormon azalmasına bağlı involusyonlar
- Dokulardaki hücre homeostazının sağlanması
- İmmun reaksiyonlar (defansif olarak)
- Hücrelerin herhangi bir nedenle hasarlanmaları durumu
- Yaşlılık

Enerji gereksinimi apoptozisi nekrozdan ayıran önemli bir farktır. Araştırma sonuçları adenozin trifosfat'ın (ATP) hücre içi düzeyinin, hücre ölüm şeklinin seçiminde belirleyici bir rol üstlendiğini göstermektedir. Deneysel çalışmalarda; ATP bulunan ortamlarda hücre ölüm şekli apoptozis olurken, ATP yoksunluğu olan ortamlarda hücre ölümü daha çok nekroz şeklinde gerçekleşmektedir. Deneysel verilere dayanarak, apoptozisin son evresinde çekirdek kondensasyonu ve DNA yıkımı için glikoliz ve mitokondrial solunum ile ATP sağlanmasının gerekli olduğu ileri sürülmüştür. ATP, apoptozisin geç dönemlerinde harekete geçen bazı özel kaspaz'ların aktivasyonunda da önemli bir etmendir (22,23,24).

2.3. Safra Fizyolojisi

Karaciğer hücrelerinde yapılan safra, ekstrahepatik safra yolları ile safra kesesine gelmekte ve burada konsantrasyonu artırılarak gerektiğinde bağırsağa verilmektedir. Safra tuzları karaciğerde kolesterolden sentezlenirler. Safra kanaliküllerine salgılanan safra; konjuge safra asidi tuzları, safra pigmentleri, kolesterol, lesitin, inorganik elektrolitler, az miktarda yağ asidi ve protein, su ve karaciğer metabolizmasının çeşitli ürünlerinin sudaki eriyiğidir. Ana safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit, glisin ve taurin ile konjuge edilerek suda eriyebilirlikleri artırılır.

Deoksikolik asit ve litokolik asit ise kolik asit ve kenodeoksikolik asitten bağırsak bakterilerince oluşturulurlar. Litokolik asit suda erimez ve dışkı ile atılır. Diğer safra tuzları ise tekrar emilerek safraya katılırlar. Safra tuzları intestinal kanalda iki önemli görev yaparlar. İlk olarak, besinlerdeki yağ partikülleri üzerinde deterjan etkileri vardır. Partiküllerin yüzey gerilimlerini azaltarak, küçük yağ damlacıklarına parçalanmasına ve karışmasına yardım ederler. İkinci ve daha önemli olarak safra tuzları; yağ asitleri, monogliserid, kolesterol ve diğer lipidlerin intestinal kanalda absorbsiyonuna yardım ederler. İntestinal kanalda safra bulunmadığı zaman, lipidlerin %40'ı feçesle kaybedilir ve bu şahıslarda lipidlerin kaybına bağlı metabolik bozukluklar gelişir. Bağırsağa geçmiş olan safra tuzlarının yaklaşık %94 kadarı, ileumun distal bölümünden aktif transportla geri emilir. Portal kana geçen safra tuzları böylece tekrar karaciğere döner. Safra tuzlarının bu dolaşımına enterohepatik dolaşım denir.

Karaciğer tarafından sürekli olarak salgınan safra, normalde safra kesesinde depo edilerek gerektikçe duodenuma verilir. Günlük toplam safra sekresyonu 700-1400 ml, safra kesesinin maksimum hacmi ise ancak 30-60 ml kadardır. Bununla beraber 12 saatlik safra salgısı safra kesesinde depo edilebilir. Çünkü: su, sodyumklorür ve öteki küçük elektrolitlerin çoğu sürekli olarak safra kesesi mukozasından emilerek, safranın diğer maddelerini; safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubini konsantre eder.

Safra kesesinin boşalması için iki temel koşul gereklidir:

1- Safranın koledok kanalından duodenuma akması için Oddi sfinkterinin gevşemesi

2- Safra kesesinin kasılarak safranın koledok kanalına itilmesi.

Yemeklerden, özellikle de yağ içeriği yüksek olan yemeklerden sonra incebağırsağın ilk bölümlerinden kolesistokinin salgılanır. Kolesistokinin safra kesesinde kontraksiyonlara neden olur. Vagal uyarı ise safra kesesinde zayıf kontraksiyonlar yapar. Safra kesesinin kasılması sonucunda Oddi sfinkteri inhibe olur, duodenumda besin bulunması ise peristaltik dalgaların şiddetini artırır. Bu Oddi sfinkterinde de bir anlık gevşemeye neden olur ve safranın barsağa akması sağlanır.

Açlıkta koledok'un alt ucundaki ampuller sfinkter safra akımına belirli derecede direnç gösterir. Genellikle gevşemiş olan safra kesesi karaciğerden salınan safra ile dolar, ancak bu salınan safranın 1/2 -1/3 ünü oluşturur.

Safranın normal salınma basıncı 120-250 mmH20 arasındadır. Bu basınç safra akımının hareketini sağlar. 300 mmH20 üzerindeki safra yolları basıncında

karaciğerden safra salgısı inhibe olur. Safra kanallarındaki basıncın yükselmesi safra karışımını da etkiler. Basınç yükseldikçe en başta kolesterol olmak üzere safra tuzlarıyla, fosfolipidlerin karaciğerden salgısı azalır ve rölatif olarak safranın litojenik özelliği azalır. Ancak tıkanma ortadan kalktığında bol miktarda kolesterol salgılanmasına karşılık, safra tuzları ve fosfolipid salgılanması için birkaç güne ihtiyaç vardır. Safra yollarında akımın olması için ekstrahepatik safra yolları basıncının intrahepatik safra yolları basıncından düşük olması gereklidir ve bu basınç normalde 100-150 mm H20'dur (2,25).

2.4. Tıkanma Sarılığı

Sarılık klinik olarak deri, sklera ve mukozanın sarı renge dönmesidir ki, altta yatan neden bilirübinin vücut sıvılarındaki birikimidir (1).

Tıkanma sarılığı ise; safra ağacının herhangi bir seviyesinde çeşitli patolojilere bağlı gelişen tıkanıklık sonucu safra akımının durması veya yavaşlamasına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur (26).

2.4.1. Tıkanma Sarılığı Nedenleri:

Tıkanma sarılığı; bazı konjenital ve akkiz patolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir (27).

A) Konjenital Nedenler:

1- Safra kanalı agenezisi, hipoplazisi veya stenozu

2- Koledok ve pankreas duktusları-doudenum birleşim anomalileri

3- Koledok kisti ve koledokosel

B) Akkiz Nedenler:

1- Safra taşları:

- Koledok veya hepatik safra kanallarında

- Safra kesesinde (Mirizzi sendromu)

2- Neoplazmlar:

- Safra kanalları, pankreas, duodenum, ampulla, safra kesesi veya karaciğerin primer tümörleri

- Safra kanallarına bası yapan veya direkt olarak invaze eden sekonder tümörler

3- Strüktürler:

- Postoperatif (iyatrojenik)

- Kronik pankreatit ile ilişkili

- Posttravmatik

- Ampuller stenoz ile ilişkili

- Sklerozan kolanjite bağlı (primer veya sekonder)

- Bilio-enterik anastomoz disfonksiyonu

- İdiyopatik

C) Diğer Nedenler:

1- Parazitler

2- Arteriyel anevrizmalar

3- Duodenum divertiküller

2.4.2. Tıkanma Sarılığının Fizyopatolojisi

Tıkanma sarılığı iki mekanik probleme yol açar. Birincisi; safra ve safra ile atılan maddeler üst gastrointestinal sisteme geçemez ve enterohepatik dolaşım engellenir. İkincisi; ekstrahepatik biliyer ağaçta ve koledokta artan basınç, safra reflüsüne sebep olur. Yüksek intrabiliyer basınç ise safra asidinde azalmaya neden olur. Biliyer tıkanma esnasında karaciğer içinde safra asitlerinin birikimi ve tutulmasının karaciğer hasarını arttırdığı düşünülmektedir. Bir süre sonra safra asitlerinin salgılanması azalırken, sülfatlanmış konjugatları pasif diffüzyon ve aktif transportla idrara atılır. Bu atılıma rağmen tıkanma sarılığında safra asitlerinin serum ve karaciğer dokusundaki düzeyleri artar. Safra tuzu havuzu, hızlı enterohepatik sirkülasyonla vücut sıvısı ve sistemik dolaşıma tekrar dağıtılır. Yüksek doku ve kan seviyelerine rağmen azalmış sentezden dolayı safra tuzu havuzu azalır (28,29).

Hepatositler içinde safra asitlerinin tutulumu ve birikimi ile ortaya çıkan hidrofobik monohidroksi yada dihidroksi safra tuzlarının glisin bileşiklerinin hepatosellüler konsantrasyonları, hepatositlerde kuvvetli bir pro-apoptotik stimülus oluştururlar. Bununla beraber, bu safra asitlerinin taurin bileşikleri ise hepatosit apoptozisini ve karaciğer hasarını azaltan adaptif bir mekanizma olarak Nuclear Factor kappa B (NF-κB) aktivasyonunu indükleyebilir (30,31).

Sinüzoidal endotel hücrelerinin hasarı sinüzoidlerde mikrosirkülasyon bozukluğuna yol açar. İntrabiliyer basınç artışına bağlı olarak gelişen kanalikül dilatasyonu ve periportal ödem, aktive olan nötrofillerin salgıladığı toksik

maddeler, Kupffer hücre çoğalımı ve ekstrasellüler matriks protein birikimi sinüzoidal endotel hasarından sorumlu tutulan mekanizmalardır (10,32).

Tıkanma sarılığında mononükleer fagositik fonksiyon ve spesifik olarak Kupffer hücre klirens kapasitesinin azaldığını gösteren birçok klinik ve deneysel çalışma vardır. Kupffer hücrelerindeki fagositik fonksiyon azalışının mekanizması çeşitli hipotezlere rağmen açık değildir. Sistemik safra asitlerinin yüksek konsantrasyonlarına bağlı direkt biyokimyasal toksisite, yüksek intraduktal biliyer basınç, portosistemik şantlar, major histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf II yüzey antijen ekspresyonunda azalma ve inflamatuar sitokinlerin lokal olarak otokrin etkileri suçlanan olaylardır (10,33).

Tıkanma sarılığı fizyopatolojisinde endotokseminin rolü dikkat çekicidir. Biliyer obstrüksiyonda hem portal hem de sistemik endotoksinlerin arttığı gözlenmiştir. Sistemik endotoksemi; biliyer tıkanmanın olduğu olgularda portal venöz kandan endotoksin klerensinin azalmasına veya gastrointestinal sistemden endotoksin absorbsiyonunun artmasına bağlı olabilir. Portal venöz kandaki endotoksinin gastrointestinal sistemin lümeninden translokasyon yolu ile geldiğine inanılmaktadır. İntestinal mikroflora ve mukozal bariyer, immünolojik defans, gastrik asidite ve gastrointestinal motilite gibi konak defans mekanizmaları arasında homeostazis bozukluğu bakteriyel translokasyona yol açabilir. Safra tuzları endotoksini bağlayıp inaktive etmektedir. Tıkanma sarılığında bağırsakda safra tuzlarının yokluğunun dolaylı olarak portal ven kanı içine endotoksin translokasyonunu arttırdığı düşünülmektedir (10,33,34).

Tedavi edilmeyen tıkanma sarılığının majör komplikasyonları; kolanjit, koagülasyon defektleri, biliyer fibrozis ve karaciğer sirozuna kadar ilerleyen karaciğer hasarını kapsamaktadır. Tıkanma sarılığının tedavisindeki temel amaç cerrahi ya da radyolojik girişimlerle yeniden safra drenajını sağlamaktır. Ancak gelişen teknoloji ve hasta bakımındaki ilerlemelere rağmen günümüzde tıkanma sarılığının cerrahi tedavisindeki mortalite oranı % 10–25, majör komplikasyon oranı ise % 56'dır. Postoperatif komplikasyonların çoğu sepsis, renal yetmezlik ve pulmoner fonksiyonların bozulmasına bağlıdır. Ayrıca yara iyileşmesinde gecikme meydana gelir, herniasyon ve evisserasyon sık olarak görülür (29,31).

Tıkanma sarılığında albumin, fibrinojen, protrombin, haptoglobülin, transferrin, seruloplazmin ve pıhtılaşma faktörleri V, VII, IX, X'u içeren protein sentezinde bozulma meydana gelmektedir. Tıkanma sarılıklı olgularda kardiovasküler instabilite, hipotansiyona eğilim ve şok rapor edilmiştir. Norepinefrin ve anjiotensin II' ye cevapta azalma ve sistemik vazodilatasyon söz konusudur. Bilirubin artışının yol açtığı hemolize bağlı anemi gelişebilir. Sarılıklı olgularda yara ayrılması ve herni insidansının arttığı bilinmektedir. Sarılıklı olgularda yara iyileşmesinin erken evresinde ortaya çıkan fibroblast ve makrofaj infiltrasyonu belirgin olarak azalmıştır (28,29,35).

2.5. Transaminazlar

Transaminazlar, bir amino grubunun, alfa-amino asitin, alfa keto aside transferini katalize eden bir grup enzim topluluğudur. Bunlar mitokondrial

enzimlerdir. Transaminazların bulunduğu dokular akut bir yaralanma veya parçalanmaya uğrarlarsa bu enzimler sistemik dolaşıma katılırlar ve bu durumlarda serum aktivitelerinde artma görülür. Transaminazların iki önemli tipi klinikte kullanılmaktadır. Bunlar, **serum aspartat amino transferaz (AST)** ve **serum alanin amino transferazdır. (ALT).** Bu enzimlerin değerleri Karmen ünitesi olarak ölçülmektedir. Enzimlerin normal değerleri 0-40 arasında olmalıdır. Bu enzimler bütün vücut dokularında bulunur. Kalp, karaciğer ve iskelet kasında daha fazla vardır. Karaciğerde daha çok ALT bulunmaktadır. Bu enzimler normal popülasyonun %2-6 oranında yüksek değerlere çıkabilmektedir. Yapılan bir çok deneysel çalışmada serum enzim düzeyleri yüksekliği ile karaciğer yaralanması arasında parelellik saptanmıştır. Akut karaciğer hasarında serum enzim düzeyleri çok yüksek değerlere kadar çıkabilmektedir. Bilinmesi gereken diğer önemli bir indeks de ALT-AST oranıdır. Bu oranın ikiden yüksek olması hepatosellüler disfonksiyonu yansıtmaktadır. Akut karaciğer yaralanmasının olmadığı kronik karaciğer hastalıklarında ise, örneğin siroz olgularında bu enzimler normalin 1-1,5 katı kadar yükselebilmektedir. Tıkanma ve kolestatik sarılıklarda da ALT ve AST 200-300 üniteye kadar çıkmaktadır. Enzim düzeylerinin çok yüksek olması ile prognoz arasında bir ilişki saptanmamıştır. Fulminan hepatitlerde karaciğerde çok fazla hücre kaybı olmasına rağmen enzimler çok yüksek değildir, fakat prognoz çok kötüdür. Bu olgularda enzimlerin yükselmesine neden olacak parankim hücresi kalmamıştır. Akut viral hepatitte ALT, AST den, akut alkolik hepatitlerde ise AST, ALT den daha yüksektir (25).

2.5.1. Gama Glutamil Transferaz (GGT)

GGT karaciğer hastalıklarında oldukça spesifik ve duyarlı bir enzimdir. Hepatobiliyer fonksiyon bozukluğunu çok iyi yansıtmaktadır. GGT karaciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonda bulunur. Hepatoselüler hasarlanmalarda, safra yolu malignensilerinde, kolanjit olgularında GGT düzeyleri yüksek seyreder (25).

2.5.2. Alkalen Fosfataz (ALP)

Bu enzim organizmada birçok dokuda, özellikle kemik, barsak, karaciğer, plasenta ve böbrekte bulunur. Normal popülasyonda %2-5 arasında ALP yüksekliği bulunabilir. Yaşlılarda bu oran %20 ye kadar çıkabilmektedir. ALP bir enzim değil izoenzim topluluğudur. Normal serumda bulunan ALP karaciğer kaynaklıdır. Kemik ve barsak fraksiyonunun artması bu dokularda yapımın arttığını göstermektedir. Kolestatik sarılıklarda, hepatosellüler yetmezlik olgularından daha da yüksek düzeylere ulaşabilmektedir.

Primer karaciğer tümörlerinde malign potansiyeli olan hücreler ALP sentezleyebilirler. Fizyolojik koşullardada ALP yükselebilmektedir. Gelişme çağındaki çocuklarda, bu enzim aktivitesi artar ve püberteden sonra normale döner. Plasental izoenzim aktivitesi de hamilelik döneminde yükselir. İzole ALP yüksekliği olan olgularda GGT normal düzeylerde ise ALP'nin kaynağının kesin saptanması için 5' - nükleotidaza bakılması gereklidir (25).

Kolestazda özetle;

Biyokimyasal değerlerde, serum total bilirubini artar, total bilirubin düzeyi 3 mg/L üzerine çıktığı zaman klinik olarak sarılık belirir. Total bilirubinin %60'dan fazlasını direkt bilirubin oluşturur. Malign tıkanıklıklarda bilirubin progresif olarak artar. Serum transaminazları olan AST ve ALT normalin 2-3 katı artarken, ALP normalin 10 katı artar. Uzamış ekstrahepatik tıkanmalarda ALP'nin normal olması nadirdir. GGT bunlara paralel olarak normalin 2-4 katı artış gösterir (36).

2.6. Bakteriyel Translokasyon

Bakteriyel translokasyon: Bağırsağın bariyer görevinin ortadan kalkması sonucu bağırsak içindeki canlı veya ölü bakteriler ve bunların toksik ürünlerinin karaciğer, dalak, MLN ve sistemik dolaşıma yayılması olarak tanımlanmaktadır. Bu geçiş normal şartlarda gerçekleşmemektedir. Yanık, açlık, mekanik intestinal obstrüksiyon, cerrahi travma, safra yolu tıkanıklığı, şok gibi durumlarda bağırsak bariyer fonksiyonunun ve mukozal bütünlüğünün bozulması, bakterilerin absorbsiyonunu artırarak bağırsak dışına çıkmasına ve sistemik dolaşıma ulaşmasına neden olmaktadır. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda bakteriyel translokasyonun incebağırsak yolu ile olduğu gösterilmiştir (3,4,7,37).

Tıkanma sarılığında endotoksemi gelişiminde iki etkenin katkısı olduğu varsayılmaktadır. Birincisi, sindirim kanalında safra tuzlarının normalde sağladıkları anti-endotoksin etkinin yokluğuna bağlı olarak kalınbağırsakta oluşan

büyük endotoksin havuzundan portal dolaşıma endotoksin emilmesidir. İkincisi ise; tıkanma sarılığında hepatik kupffer hücrelerinin fagositik işlevinin bozulması nedeni ile bağırsaklardan kaynaklanan endotoksin'in sistemik dolaşıma geçmesidir. Ortaya çıkan sistemik endotoksemi, sonuçta organ işlevlerinin bozulmasına neden olacak şekilde inflamatuar yanıtı aktive eder. Plazma bilirubin düzeyi yüksek veya düşük olan hastalar arasında portal endotoksin düzeyi açısından anlamlı fark bulunamamışsa da, sistemik endotoksemi bilirubin düzeyi yüksek olanların %55' inde saptanırken düşük olanların ise yalnızca %11' inde saptanabilmiştir. Endotoksin'in bağırsaktan kaynaklandığını telkin edecek şekilde portal endotokseminin (% 38-67) bazen sistemik endotoksemiden (% 35-45) daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu varsayımı temel alan tedavi yollarında; Taurokolat, Nadeoksikolat ve Na-kenodeoksikolat gibi safra asitlerinin oral replasmanı denenmiş, sonuçta bu ajanların bağırsaktan portal dolaşıma endotoksin emilmesini engellediği saptanmıştır. Deneysel tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyon oranı koledok bağlanmasından 3-7 gün sonra % 33; 2 hafta sonra ise %47' dir. Obstrüksiyonun kendisinden ziyade, bağırsak lümeninde safra yokluğu bakteriyel translokasyonun nedeni gibi görünmektedir (3,4,7,37,38).

2.6.1. Bağırsak Florası

Normal bağırsak florası ve vücudun herhangi bir bölümündeki normal flora, patojen mikroorganizmaların yerleşimine ve yayılımına karşı koruyucu rol oynar.

Bağırsak florasındaki aerop mikroorganizmaların anaeroplara oranı l/1000'dir. Normal bağırsak florasında bulunan anaerop bakterilerin içinde patojen olmayanların yanısıra insanda hastalık etkeni olabilecek türler de vardır. *Bifidobacterium* türleri ve *Bacteroides fragilis'in* 1gr dışkıdaki miktarı 10^{10}-10^{11} kadardır. Buna karşın aerop bakterilerden enterobakterilerin sayısı 10^{6}-10^{7} dir. İnce bağırsağın mideye yakın bölgesinde anaerop bakteri sayısı azalır. Jejunumda az sayıda anaerop çomak şeklindeki bakteriler bulunursada, bu bölgenin florasını maya, laktobasil, alfa-hemolitik streptekok gibi fakültatif anaerop gram(+) mikroorganizmalar oluşturur. Jejunumdan ileuma doğru ilerledikçe mikroorganizmaların tür ve sayılarında artış görülür. İleumun başlangıcında anaerop ve aerop organizmalar eşit sayıdadır. Barsak florasının % 99'undan fazlasını anaerop bakteriler oluşturmaktadır (39).

2.6.2. Bakteriyel Translokasyon Mekanizması

Normal flora bakterilerinin bağırsak lümeninden ayrılarak bağırsak dışına çıkabileceği bilinmektedir. Bağırsak mikroflorasının aşırı çoğalması, mukoza bariyerinin bozulması ve konağın immünolojik durumu bakteriyel translokasyon

mekanizmasındaki başlıca faktörlerdir. Normal bağırsak florası patojen mikroorganizmaların bağırsakta kolonizasyonunu ve translokasyonunu kontrol eder. Bu olaya kolonizasyon direnci de denilmektedir (39).

Epitelin apikal yüzündeki villuslar anaerobik bakterilerden oluşan biofilm ile örtülü mukus tabakası ile çevrelenmiştir. Bu başlıca enterobakterler olmak üzere aerobik gram (-) enterik basillerin aşırı çoğalmasını sınırlar ve patojen bakterilerin enterositlere yapışmasını önler. Enterik aerobik gram (-) bakterilerin artışı veya anaerobik mikrofloranın azalması bakteriyel translokasyona eğilimi artırır (40).

Translokasyona uğrayan bakteriler intrasellüler patojenlerdir. Fagositoza direnç gösterirler, lökositlerin içinde çoğalabilirler ve lökositlerin dışında da canlı kalabilirler. Anaerop bakteriler nadiren translokasyona neden olurlar. Bu anaeropların mukozada kolonize olarak epitelyuma bağlanamaması ya da epitele bağlansalar bile fagositoza daha duyarlı olmaları ile açıklanmaktadır. *Esherishia coli, Klebsiella pneumoniae* ve diğer enterobakterler, *Pseudomonas aeruginosa,* enterokok, laktobasiller, stafilokok cinsi bakteriler en sık translokasyona uğrayan bakterilerdir (41).

Gastrik asidite, pankreatikobiliyer sekresyon, intestinal immünolojik faktörler ve başlıca intestinal peristaltizm bağırsağın mikrobiyolojik dengesini koruyan endojen faktörlerdir (33).

2.6.3. Bakteriyel Translokasyona Karşı Savunma Mekanizmaları

1- Fiziksel savunma mekanizması

- Epitel tabakası
- İntestinal peristaltizm

2- Sekretuar savunma mekanizması

- Mide asiditesi
- Safra asitleri ve safra tuzları
- Mukus yapımı
- Proteolitik enzimler

3- Bakteriyel savunma mekanizmaları

- Bakteriyel antagonizma
- Kolonizasyon rezistansı

4- İmmunolojik savunma mekanizmaları

- Sekretuar Immunoglobulinler (Ig)
- Makrofajlar ve Polimorfonükleer lökositler (PMNL)

2.6.3.1. Bağırsak Bariyeri

Bağırsak bariyeri patojen mikroorganizmalara ve toksik ürünlere karşı önemli bir savunma görevi yapar. Bağırsağın hücresel bariyerini; kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu tabaka ve bunların arasına serpiştirilmiş olan goblet hücreleri, lenfositler ve M hücreleri gibi özel hücreler oluşturur. Normal

epitelyum hücresinin yapı ve fonksiyonunun ve sıkı bağlantılarının korunması bakterilerin transepitelyal ve transsellüler göçünü önler.

2.6.3.2. Bağırsağın İmmünolojik Bariyeri

Peyer plakları, lenf folikülleri, lamina propria lenfositleri, mezenterik lenfoid hücreler ve IgA'dan oluşur. Antijenik uyarı sonrasında oluşan T ve B lenfositler peyer plaklarından ayrılarak mezenter lenf düğümlerine oradan da lenfatikler yoluyla vücudun çeşitli bölgelerine giderler.

İntestinal lümene IgA sekresyonu bakteriyel invazyona karşı ilk defans çizgisini oluşturur. IgA bakterilerin barsak duvarına yapışmasını ve fagositozu önlemektedir buda lokal immunitenin translokasyonu engellemesini sağlar. Bununla birlikte IgA eksikliği barsak kaynaklı infeksiyon sıklığının artışına yol açmamaktadır. Bunun tersine IgG ve IgM fagositoza yol açarak bakteri translokasyonunu hızlandırmaktadır (4,7,42,43).

Bakteriyel translokasyon oluşması için çeşitli fizyolojik mekanizmaların zarara uğraması gerekmektedir :

1- Bağırsağın patojen olmayan anaerobik mikroorganizmalarca kolonizasyonu diğer bakterilerin mukozaya bağlanmasını önler ve bakteriyel çoğalmayı azaltır. Antibiyotik kullanımı, intestinal staz ve beslenme değişikliği sonucu bağırsak florasının içeriğinde değişiklikler olur ve translokasyon ile sonuçlanır (43).

2- Bağırsağın mukoza ve mukus tabakası normalde bariyer olarak yeterlidir. Enterositlere direkt hasar veya intestinal kan akımının azalması, hemorajik şok ve termal yaralanma ya da total paranterel nutrisyon (TPN) esnasında barsak mukozasında atrofi oluşması durumlarında bu bariyer geçirgen hale gelebilir (43).

3- İmmun sistemin baskılandığı durumlarda bakteriler fagositozdan kaçarak transloke olabilirler (34,43).

4- Çeşitli kemoterapötik ilaçlar ve steroidler bakteriyel tranlokasyonu artırırlar. Atimik farelerde MLN' ye %50 translokasyon olduğu gösterilmiştir. Bu da T lenfositlerin translokasyonda rol aldığını göstermektedir (34,43).

2.6.4. Tıkanma Sarılığında Bakteriyel Translokasyon

RES doku makrofajları olarak tanımlanır. Başlıca karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliğinde bulunurlar. Bakteri, endotoksin, immun kompleks ve hücre debrisleri gibi partiküler materyallerin temizlenmesinden sorumludurlar. Yapılan deneysel çalışmalar safra yolu tıkanmasını takiben RES fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (44).

Karaciğerdeki Kupffer hücreleri RES aktivitesinin %80-90'ından sorumludur. RES fonksiyonu tıkanma sarılığı, travma, cerrahi ve sepsis gibi durumlarda deprese olur. RES fonksiyonunun bozulması bağırsaktan endotoksin absorbsiyonunun artması ile sonuçlanır (45). Tıkanma sarılığı olan hastalarda morbidite ve mortaliteden sorumlu olan endotoksemi başlıca 2 ana faktör sonucu

oluşmaktadır. Bunlardan birincisi; bağırsak bariyer fonksiyonundaki bozukluk sonucu bakteri ve toksinlerinin portal dolaşıma geçmeleri ikincisi ise mononükleer fagositik fonksiyonlardaki bozukluktur (3,4).

Endotoksin absorbsiyonundaki artışın ince bağırsakta safra tuzlarının yokluğu ile de ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Safra tuzlarının luminal akımı antibakteriyel etki ve endotoksinler üzerinde direkt deterjan etkisine sahiptir (46). Deneysel ve klinik çalışmalarda sarılıklı hayvan ve insanlarda oral safra tuzları verilmesinin endotoksin absorbsiyonunu azaltarak postoperatif renal yetmezlikten koruduğu gösterilmiştir (47,3). İntraluminal safra akımının olmaması bağırsakta değişikliklere ve mukozal hasara yol açmaktadır. Safranın farklı komponentlerinin, IgA, fosfolipidler ve bilirubinin ayrı ayrı rolü vardır. Yapılan çalışmalarda enterositlerin bakterilerce invazyonuna karşı safranın inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. Sekretuar IgA eksternal vücut sıvılarındaki predominant Ig'dir. IgA selektif olarak safra içine verilir (48). Tıkanma sanlığı olan hastalarda endotokseminin nedenlerinden biri de bu fonksiyonun bozulmasıdır.

Tıkanma sarılığı ve sirozda intestinal mukozada yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Bunların sonucunda bakterilere ve makromoleküllere karşı geçirgenlik artar. Aynca safra yolu tıkanıklığı olan hastalarda kan-safra bariyeri bozulmuştur. Buda safrada gram (-) bakterisi olan hastalarda endotoksemiye neden olabilmektedir (49).

Bağırsak duvarındaki oksidatif hasar, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve nitrik oksit (NO) gibi ürünlerin artışı intestinal motilite bozukluğuna neden olur. Ayrıca ince bağırsak transit zamanında gecikme gibi, bağırsağın motor

fonksiyonunda bozulmada bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olur. Tıkanma sarılığında ve sirozda immun savunma mekanizması bozuktur ve bakteriyel translokasyonda bariz bir artış görülür. Bunun sonucunda ise enterik bakteriler ve onların endotoksin gibi ürünleri kana geçer (49).

Sonuç olarak tıkanma sarılığı olan bir hastada

1- RES fonksiyonları bozulur

2- Bakteriyemi ve endotoksemi gelişir

3- İntestinal mukozanın yapı ve fonksiyonunda değişiklikler oluşur

4- Serum opsonin aktivitesi ve bakteriyostatik kapasitede azalma olur

5- Bağırsak duvarında oksidatif hasar oluşur

6- Safra tuzlarının luminal akımı engellenir

7- İmmun sistemin fonksiyonları bozulur.

Bütün bunların sonucunda tıkanma sarılğı olan hastalarda bağırsak bariyerinin bozulmasına bağlı olarak bakteriyel translokasyon oluşmaktadır.

2.7. Serbest Oksijen radikalleri (SOR)

Hücre zedelenmesinde açıklanabilen mekanizmalardan biriside kısmen oksijen türevleri ile aktifleşen serbest radikallere bağlı gelişen hasardır (50). Serbest radikaller; kimyasal, oksijen ve diğer gaz toksisiteleri, hücresel yaşlanma, fagositoz, inflamasyon, tümör harabiyeti ve diğer olaylarda genel bir doku zedelenmesi sürecini izleyerek etkili olurlar (51). Serbest radikal bir veya iki birleşmemiş elektron içeren stabil olmayan bir moleküldür. Serbest radikaller

elektronu çiftlemek için başka moleküllerle reaksiyona girme eğilimindedir. Vücutta fizyolojik şartlarda, belli oranda üretilen radikaller, enzimatik veya nonenzimatik yollarla temzilenerek bir denge oluşturulmakta ve metabolizma kontrol altında tutulmaktadır. Serbest radikaller; iltihap, kanserogenez, iskemi / reperfüzyon hasarı, yaşlanma, ateroskleroz, diyabet gibi hastalıklarda tüm organ ve dokularda gelişen hasardan sorumludur (50,51). Çeşitli SOR molekülleri oksijenin redüksiyonu ve eksitasyonuyla yapılabilir. Serbest radikaller; oksidatif fosforilasyon, pürinlerin iki basamaklı katabolizması, araşidonik asit yolu, demir ile katalizlenen reaksiyonlar, solunum patlaması gibi olayların meydana gelmesi sonucu endojen kaynaklı olabileceği gibi, doksorobusin, bleomisin, tetraklorid gibi ajanların alınması sonucu da ortaya çıkabilir (52,53). Biyolojik sistemlerde tartışmasız olarak kabul gören en önemli radikaller SOR'dur. Moleküler oksijen fazla reaktif değildir ve başka atomlarla kolay reaksiyona girmez. Çeşitli kaynaklardan gelen yüksek enerjili elektronlarla karşılaşan oksijenin tek değerli redüksiyonu başlayabilir (51,52).

Süperoksit normal hücre metabolizmasında olmayan bir üründür ve mitokondriyal, endoplazmik retiküler, nükleer membran elektron transport zincirleri, çözünebilir proteinler, aldehit oksidaz ve ksantin oksidaz gibi yapıların derivasyonu ile oluşur. Süperoksit radikali bir serbest oksijen radikali olmakla birlikte organizmaya direkt olarak fazla zarar vermez. Süperoksit radikalinin asıl önemi bir hidrojen peroksit kaynağı olmasıdır. Diğer radikallerin oluşumunda süperoksitin önemli bir rolü vardır (52,53). Hidrojen peroksit bütün membranlardan kolaylıkla geçebilen, böylece oluştuğu bölgeden daha uzak

yerlerde etki gösteren önemli bir radikaldir. Hidrojen peroksit oksijenin doğrudan reaksiyonu veya süperoksitin dismutasyonu sonucu ortaya çıkar. Hidrojen peroksit katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından parçalanarak detoksifiye edilir (54).

Hidroksil; hidrojen peroksitin daha fazla indirgenmeye maruz kalması sonucunda oluşan son derecede toksik, çok kısa ömürlü ve reaktif bir radikaldir. Kısa yarı ömrü nedeni ile canlı organizmalarda tespiti çok zordur. Yarı ömrü çok kısa olan bu radikal çok reaktif yapısından dolayı herhangi bir enzim sisteminden etkilenmez. Singlet Oksijen oksijenin dışarıdan enerji alarak uyarılmış formuna verilen isimdir. Aşırı singlet oksijen oluşumunun porfiria ve psöriazis gibi hastalıklarda rol oynadığı bilimektedir. Singlet oksijenin DNA hasarı ve mutasyon yapabildiği de bilinmektedir (53,55).

2.7.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Organizmada Yaptığı Hasarlar

Serbest radikaller ve özellikle oksijen türevi serbest radikaller çok reaktif olduklarından dolayı nükleik asitler, serbest aminoasitler, proteinler, lipidler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere, canlı organizmaların yapısındaki hemen hemen tüm biyomoleküllerle reaksiyona girerek bunlar üzerinde geriye dönüşlü veya dönüşsüz etkiler meydana getirebilmektedirler (55,56).

SOR'un en reaktif olanı hidroksil radikalidir ve yarı ömrü birkaç mikrosaniyedir. Mitokondriler ya da mikrozomlarda oluşan serbest radikallerin

hücrenin diğer bölümlerini direkt olarak etkilemesi pek mümkün değildir. Ancak bir serbest radikal, radikal olmayan bir moleküle etkileşerek, onun serbest radikal haline gelmesine neden olabilir (serbest radikal indüksiyonu) ve bu olay bir zincir şeklindeki binlerce reaksiyonu başlatabilir (56). Böylece serbest radikaller, oluştukları yerlerin uzağındaki hücresel komponentlere bu zincirleme reaksiyonların yıkım ürünleri aracılığıyla etki edebilirler. Hidrojen peroksit hücreye doğrudan hasar vermez fakat tüm biyolojik membranlardan (hücre, mitokondri, nükleer membran gibi) kolayca geçebilir ve yukarıda bahsedildiği gibi süperoksit varlığında hidroksil radikaline dönüşebilir. İşte bu nedenle güçlü bir hasarlayıcı potansiyele sahiptir (53,56).

Hidroksil radikali ise yakınındaki hemen her biyolomolekül ile reaksiyona girebilir ve ilgili hasarlanmayı (örnegin; lipid peroksidasyonunu başlatma, DNAda kırılma ve hasarlanmalar) yapabilir (55).

2.7.2. Tıkanma Sarılığında Oluşan Serbest Oksijen Radikallerinin Doku Hasarındaki Rolü

Kolestaz sonrası hepatositlerde hücresel şişme, intraduktal basınç artışına bağlı karaciğerde iskemik hasar ve sonuç olarak SOR ortaya çıkar. Bilirubinin bağırsağa akmaması sonucunda yağda eriyen vitaminlerin (Vitamin A, E, D, K) absorbsiyonu bozulur. Antioksidan özelligi olan vitamin E ve A seviyesindeki azalma, SOR'a bağlı olarak gelişen doku hasarını artırır.

Tıkanma sarılıklı hastalarda plazma ve hepatik peroksit seviyeleri, normal hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hepatosellüler yaralanmaya sekonder olarak plazma lipoperoksidazlarında yükselme ve antioksidan olan vitamin E seviyesinde azalma tespit edilmistir (57,58).

2.7.3. Endojen Antioksidanlar

Canlılar SOR'a karşı çeşitli korunma mekanizmalarına sahiptirler. Canlı organizmada başlıca endojen serbest oksijen radikali üretim kaynakları; mitokondriyal elektron transport zinciri, oksijenaz enzim reaksiyonları ve antimikrobiyal aktivite sırasında oluşan solunum patlaması ve otooksidasyon reaksiyonlarıdır. Normal hücrenin yapısal organizasyonu serbest radikal oluşumunu en aza indirir. Endojen serbest radikal gidericileri enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir (59).

1. Enzimatik mekanizmalar:

a- Süperoksit Dismutaz (SOD): Çok toksik etkileri olan süperoksit radikalinin oluşumunu engelleyen en önemli endojen koruyucu mekanizma SOD'dur. Süperoksitin dismutasyonunu çok hızlandırır ve hidrojen peroksit oluşur (59).

b- Glutatyon Peroksidaz (GSH–Px): Glutatyon; glisin, sistein ve glutamat'tan oluşan bir tripeptittir. GSH-Px aminoasitin yükseltgenmesinde, glutatyon redüktaz (GR) ise indirgenmesinde rol oynar. GSH-Px enzim sistemi

akciğer, karaciğer ve eritrositlerde önemli rol alır. Bu enzimin eksikliğinde sepsis, akut respiratuar distres sendrom, multi organ yetmezlik sendromu meydana gelir (56).

c- Katalaz: Organizmadaki tüm hücrelerin membranlarında yaygın şekilde bulunur. Hidrojen peroksit'in suya indirgenmesini katalizleyerek hidroksil radikali gibi toksik metabolitlerin oluşumunu engeller (56,60).

d- Mitokonriyal sitokrom oksidaz sistemi: Hücre içinde oksijeni kullanarak toksik metabolit oluşumunu engeller. Bu yol oksijenin fizyolojik olarak kullanılan yoludur. Bu sistemden arta kalan oksijen diğer endojen antioksidan enzimler tarafından yıkılarak toksik metabolit oluşumu engellenir (56,60).

2. Nonenzimatik koruyucu mekanizmalar: Vitamin A, E, C, albumin, sistein, ürat, transferin ve serüloplazmin gibi birçok antioksidan maddeleri içerir (61).

2.8. Glutamin

Glutamin insan vücudunda önemli miktarda bulunan ve üretilebilen serbest, non esansiyel, nötral bir aminoasittir. Glutamin vücutta hızlı çoğalan hücrelerin önemli bir metabolik substratıdır. Ameliyat, sepsis, yaralanma ve diğer katabolik olayları takiben hücre içi glutamin depoları %50'den fazla, plazma seviyesi ise %25'den fazla azalır (62).

Glutamin intestinal mukoza üzerinde trofik etkisi ve permeabiliteyi azaltıcı etkisiyle bağırsak metabolizması ve fonksiyonunun devamı için vazgeçilmezdir. Oral glutamin veya glutamik asit desteğinin bağırsak bazal membranını koruyacağı ve cerrahi sonrası komplikasyonları azaltacağı savunulmuştur. Perioperatif glutamin desteğinin anastomoz bölgesinde matür kollajen artışı ile epitelyal bütünlüğü sağlayarak anastomoz dayanıklılığını artırdığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı ispatlanmıştır (63).

Rezeksiyon sonrası bağırsaktaki uyumsal hiperplazide; hormonların yanı sıra enteral ve intravenöz besinlerin, immün sistem ve bağırsak fonksiyonları üzerindeki etkileri nedeniyle kritik hastalara, glutaminden zenginleştirilmiş diyet verilmesi faydalı olur. Glutamin'in bu etkilerinin yanısıra, L-Alanyl-L-Glutamin şeklindeki kararlı dipeptid yapının aminoasit transferini artıracağı bildirilmiştir (64).

Glutamin vücutta en yaygın bulunan aminoasittir ve bir çok metabolik fonksiyonda önemli role sahiptir. Diğer amino asitlerin aksine sadece glutamin'in iki nitrojen atomu vardır ve nitrojen mekiği olarak bilinir. Glutamin hücre tarafından glutamin sentetaz aracılığıyla sentezlenebildiği için non-esansiyel aminoasit olarak değerlendirilmiştir (65,66).

Gastrointestinal sistemden emilen aminoasitlerin bir kısmı karaciğere giderken bir kısmıda hücre içi aminoasit havuzunda toplanıp protein ve diğer nitrojen içeren maddelerin sentezinde kullanılır. Glutamin ise enterositlerde metabolize olur ve enterositler için gerekli enerjinin büyük kısmını sağlar.

Glutamin'in yara iyileşmesinde dolaylı bir rolü vardır. Fibroblastlar, epitelyal hücreler, enterositler, lenfositler ve makrofajlar gibi hızla çoğalan hücrelerin enerji kaynağıdır. Katabolik durumlar ve elektif cerrahi gibi durumlarda; eksikliğinin kaçınılmaz oluşu ve yerine koyma ile nitrojen dengesinin ve immunosupresyonun iyileştirilmesi mümkündür (14,67).

Glutamin ayrıca böbrek tubulus hücresi, lenfositler, fibroblastlar gibi hızlı çoğalan hücrelerin en önemli enerji kaynağıdır. Glutamin dokular arasında nitrojen transferini sağlar ve böbrek amonyumunun en önemli kaynağıdır. Protein sentezini regüle eder ve tüm hücrelerin nükleik asit biyosentezinin en önemli öncü maddesidir. Glutamin'in en önemli sentez ve depolama yeri iskelet kaslarıdır. Buradaki konsantrasyonu dolaşan kandakinin yaklaşık 30 katıdır (4,68).

Glutamin'in vücutta en büyük kullanıcısı gastrointestinal sistemdir. Enterositlerin başlıca enerji kaynağı olan glutamin enterositlerde trofik etkiye sahiptir (4,5,7). Glutamin ince barsak hücrelerinin mitokondrilerinde glutaminaz aktivitesi sayesinde önce glutamata daha sonra alfa ketoglutarata dönüşür. Trikarboksilik asit (krebs) döngüsüne katılarak ATP üretimi sağlanır (71). Kolonositler enerji kaynağı olarak kısa zincirli yağ asitleri ve glutamini kullanırlar (70).

Bağırsak ve bağışıklık sisteminde birçok hücre hızla çoğalmaktadır (14). Glutamin bu durumu hem enerji hem de biyosentetik prekürsör kaynağı işlevi görerek kolaylaştırır. Glutamin bağırsak duvarının bütünlüğünün korunmasına yardımcı olarak, septisemi ve multipl organ yetmezliğine yol açabilecek bakteriyel translokasyonu önler (4,5).

Glutamin, dokuları serbest radikal hasarına karşı koruyan majör bir antioksidan olan glutatyon sentezinin öncülüğünü de yapabildiğinden, şok sonrası mukozal hasardan korunmada ve post-iskemik reperfüzyonda rol oynayabilir (71).

Etkin bir bariyer olarak ve muhtemelen antioksidan koruma özelliğini artırarak gerçekleştirdiği savunma aracılığıyla bağırrsağın korunmasına yardımcı olmasından başka, glutamin optimal immün savunmayı başka yollardan da kolaylaştırır. Lenfosit proliferasyonu ile nötrofil ve makrofajların fonksiyonlarını optimal olarak yerine getirmeleri açısından da esansiyel özellikte bir maddedir.

Plazma glutamin düzeylerinin düşük olduğu durumlarda**;** T-Lenfositler baskılanır, nötrofillerin bakterisidal fonksiyonları bozulur, makrofajların fagositik aktiviteleri ve IL-1 yapımı azalır (72).

2.8.1. Stres Altında Glutamin Metabolizması

Kritik hastalarda stres altında kan ve doku glutamin düzeyleri düşer ve bu düşüş hastanın anabolik döneme geçişine kadar devam eder (73). Bu olay stres altındaki hastalarda endojen glutamin üretiminin tüketimden az olduğunun ve diyetle glutaminin bu tür hastalara verilmesi gerektiğinin göstergesidir (74).

2.8.2. Sepsis ve Glutamin

Sepsiste glutamin eksikliği çok ciddidir ve travmadan sonra olan hiperkatabolizmadakinden daha uzun sürer. Bu durumda erken dönemde glutamin

iskelet kasına ilave olarak akciğerlerden salınır, geç dönemde ise böbrekler devreye girer. Böbrekten amonyum salgısı azalır. Bu değişiklik böbrek yetmezliğine ve böbreğin asit-baz dengeleme fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Endotoksemi durumunda intestinal glutamin tutulumu düşer, karaciğerde tutulumu 10 kat artar ve muhtemelen glukoneogenezis, ürogenezis, protein, nükleotid ve glutatyon sentezinde kullanılır (75).

Bakteriyel translokasyonu önlemek veya azaltmak için bağırsak bariyer fonksiyonunu artırıcı ürünler denenmektedir. Bu amaçla araştırılan ürünlerin başında da glutamin gelmektedir (76).

2.9. Probiyotikler

Bu yüzyılın baslarında Metchnikoff, faydalı mikroorganizmalara dikkat çekerek ilk probiyotik kavramını öne sürmüştür. Metchnikoff, intestinal flora bakterilerinin protein hidrolizi sonucu oluşturduğu amonyak, aminler ve indol gibi maddelerin konakta intoksikasyona neden olduğunu ve enerjisini protein hidrolizi yerine karbonhidrat fermantasyonundan sağlayan laktik asit bakterilerinin kullanımının faydalı sonuçlar verdiğini bildirmiştir. Ancak, bilimsel olarak bu organizmaların tanımlanması yirminci yüzyılın sonlarında mümkün olmuştur. Lilly ve Stillwell'in 1965'de, Parker'in de 1974 yılında kullandıkları probiyotik kavramını, 1989 yılında Fuller canlı mikrobiyal besin olarak, konağın mikrobiyal florasını düzenleyen, konak için faydalı mikroorganizmalar olarak tekrar

tanımlamıştır (77). Probiyotikler yeterli miktarlarda tüketildiğinde konakçıya sağlık kazandıran yaşayan mikroorganizmalardır (78).

Bağırsağın doğal florası ve mukoza bütünlüğünün korunmuş olması, bağırsak lümenindeki patojen bakterilere karşı organizmanın savunmasındaki en önemli parametrelerdir. Bu savunma mekanizmalarının bozulması, bakteriyel translokasyona yol açar ve hastalık şiddetinin artmasına neden olur. Deneysel kolit modellerinde mezenterik lenf nodları, karaciğer ve dalakta bakteriyel translokasyon gösterilmiş, kolon inflamasyonu ve bakteriyel translokasyonun yaygınlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Probiyotiklerin, bakteriyel translokasyonu azalttığı ya da engellediği gösterilmiştir (79).

2.9.1. Probiyotik Mikroorganizmaların Özellikleri

Probiyotikler mide asit salgısına diğer bakterilere göre daha dayanıklı, safra tuzlarına ve lizozim enzimine daha dirençlidir. *Lactobacillus* türleri incebağırsakta fazla sayıda bulunurken *Bifidobacterium*'lar kalınbağırsakta bulunurlar. Probiyotik bakteriler; laktik asit, asetik asit, hidrojen peroksit, bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üreterek, bağırsaklarda istenmeyen mikrofloranın çoğalma hızını kontrol eder ve mikrofloranın dengede olmasını sağlarlar (80).

Probiyotik olarak kullanılacak mikroorganizmalarda bazı özelliklerin olması gereklidir. Güvenilir olmalı, kullanıldığı insan ve hayvanda yan etki oluşturmamalı, sağlıklı insan bağırsağından alınmış olmalı ve stabil olmalıdır.

Düşük pH ve safra tuzları gibi olumsuz çevre koşullarından etkilenmeden bağırsakta metabolize olmalıdır. Bağırsak hücrelerine tutunabilmeli ve kolonize olabilmelidir. Karsinojenik ve patojenik bakterilere antagonistik etki yapmalıdır. Antimikrobiyal maddeler üretmelidir. Konakçıda hastalıklara direnç gibi yararlı etkiler oluşturabilmelidir. Antibiyotiklere dirençli olmalı, antibiyotiğe bağlı ortaya çıkan hastalıklarda bağırsak florasını düzenlemek amacı ile kullanılabileceğinden, bağırsaktaki antibiyotiklerden etkilenmemelidir. Üretim ve depolama sırasında canlılığını ve aktivitesini koruyabilmelidir. Probiyotikler patojenik olmamalı ve toksin üretmemelidir. Çok suşlu preparatların hazırlanmasına uygun olmalıdır. Probiyotik üretiminde kullanılan suşlar aktarılabilir antibiyotik direnç genleri içermemelidir (81,82).

2.9.2. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar

Probiyotik üretiminde yaygın olarak kullanılan laktik asit bakterileri *Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococus, Leuconostoc, Pediococcus* ve *Enterococcus* cinsine ait türlerdir. Bu mikroorganizmaların ortak özelliği karbonhidratları fermente ederek laktik asit oluşturmalarıdır. Laktik asit bakterileri dışında probiyotik olarak kullanılan diğer mikroorganizmalar ise *Bacillus, Saccharomyces* ve *Aspergillus*'tur. Her iki grubun etki mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılıkları birbirinden farklıdır (83).

2.9.3. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Probiyotikler, konak canlıyı patojenlere karşı koruyarak ve immün sistemini güçlendirerek etki gösterirler.

2.9.3.1. Probiyotiklerin Antibakteriyel Mekanizması

Probiyotiklerin ürettiği antimikrobiyal moleküller patojen mikroorganizmaların çoğalmasını sınırlar. Probiyotik suşlar hidrojen peroksit, organik asit, bakteriosin gibi etken maddeler sayesinde antibakteriyal özellik gösterirler (84). İn vitro olarak yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; laktobasillusların bir çoğu asetik asit ve laktik asit gibi metabolitlerinden ve pH'yı düşürmelerinden dolayı bakteriyel patojenlerin çoğalmasını engeller. Bazı laktobasiller (*Lactobacillus lactis, Lactobacillus casei Shirota* yada *Lactobacillus acidophilus* YIT 0070 suşları) hidrojen peroksit üreterek, *Escherichia coli* 0157:H7 çoğalmasını sınırlandırmışlardır (85). *L. Casei subsp. rhamnosus* Lcr35 suşunun süpernatantı dokuz insan patojeni bakterinin (Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), Enteropatojenik *E. Coli* (EPEC), *Klebsiella pneumoniae, Shigella flexneri, Salmonella typhimirium, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis* ve *Clostridium difficile*) üremesini inhibe etmiştir (86). İnsan sindirim sisteminden izole edilen lactobasillus suşlarının gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen dört patojenin (*Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli* ve *C. difficile*) üremesini sınırlandırdığı saptanmıştır (87). *L. casei GG,* in vitro olarak gram pozitif ve gram negatif bakterilerin çoğuna karşı 'mikrosin' adı verilen hücre dışı inhibitör bir madde üretir (88). Ancak, bu bileşiklerin sağlık üzerine etkide anahtar rol oynadığını gösteren her hangi bir sonuç invivo olarak belirtilmemiştir (89).

2.9.3.2. Probiyotiklerin Adezyon Mekanizması

Probiyotiklerin patojen mikroorganizmalara karşı intestinal sistemde bir bariyer oluşturarak, epitel hücrelerinin bu mikroorganizmalarla bağlanma derecesini azalttığı düşünülür. Laktik asit bakterilerinin intestinal epitel hücreleriyle adezyonunu sağlayan çeşitli yüzey determinantları vardır. Laktik asit bakterilerinin mikrobiyal adezyonu; pasif kuvvetler, elektrostatik ilişkiler, hidrofobik, sterik kuvvetlerle ve lipoteikoik asit, lektinlerle kaplı özgün yapılarla ilişkilidir (90). Toksin ve patojenlerin bağlanmasının engellenmesi, müsin gibi konak faktörlerin uyarımı ya da reseptörlere kompetetif bağlanma hipotezinin öne sürülmesine karşın, inhibisyon mekanizması henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır (89)

2.9.3.3. Probiyotiklerin Antiapoptotik Etkisi

Yoğun probiyotik içeriği olan kefirin ratlarda radyasyonla indüklenen apoptozise karşı koruyucu etkisi saptanmıştır. Matsuu ve ark. kolonda X-ışını ile indüklenen apoptozis üzerine kefirin koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada, radyasyon verilmeden önce 12 gün fermente süt kefiri verilen ratlarla kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, kefir verilen ratlarda apoptotik indeksin ve aktif kaspaz-3 (Cas3) ekspresyonunun önemli oranda azaldığını göstermişlerdir (91). Bu etki en belirgin olarak kriptlerde stem hücrelerinin olduğu bölgede izlenmiştir. Kefirin antiapoptotik etkisi Cas3 aktivasyonunun inhibe olmasına bağlanmıştır.

Yine insan melanoma hücrelerinde ultraviole ile indüklenen apoptozise karşı kefirin koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmişir (92). Fermente süt ürünlerinin pelvik malignensilerde radyasyon tedavisinden sonra ortaya çıkan kronik bağırsak rahatsızlıklarını azalttığı bilinmektedir (93).

2.9.3.4. Probiyotiklerin Antioksidan Etkisi

Kefirin antioksidan etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Güven ve ark. farelerde karbon tetraklorür (CCl4) ile indüklenen oksidatif hasarda kefirin GSH ve GSH-Px seviyelerini arttırarak, lipid peroksidasyonunu ise azaltarak vitamin E'den daha koruyucu etki gösterdiğini saptamışlardır. (94). Farelerde probiyotiklerle yapılmış bir çalışmada probiyotiklerin D-galaktozamin ile oluşturulmuş karaciğer hasarında hepatosit hasarını, inflamasyonu ve proinflamatuar sitokinleri azalttığı ve antioksidan aktiviteyi artırdığı saptanmıştır (95). Yine başka bir çalışmada probiyotiklerin karaciğerdeki iskemi reperfüzyon hasarından SOD'u artırarak koruyucu etki gösterdikleri saptanmıştır (96). Kefirle yapılmış bir çalışmada azoxymethane verilerek kolonik kriptlerde anormal formasyon oluşturulan ratlarda kefirin GSH, NO gibi antioksidanları arttırdığı saptanmış ve kefirin antioksidan rol oynadığı belirtilmiştir (97).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (16/05/2011 tarih, B.30.2.GÜN.0.05.06.00/112-9173 sayılı onay belgesi) Gazi Üniversitesi Labaratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde (GÜDAM) yapıldı.

Çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen GÜDAM labaratuarlarında üretilerek standart rat diyeti ile beslenen 30 adet Wistar-Albino türü erkek rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak 6'şarlı gruplar halinde Sham grubu, Kontrol grubu, Glutamin grubu, Probiyotik grubu ve Glutamin+Probiyotik grubu olarak ayrıldı. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı.

Sham grubu anestezik maddelerin ve olası kontaminasyon riskinin diğer gruplarla karşılaştırılması, çalışmanın standardize edilmesi amacıyla oluşturuldu.

Sham grubu (n=6) : Anestezi altında yapılan laparatomi sonrası ana safra kanalı ortaya konularak karın kapatıldı ve postoperatif dönemde ratlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

Kontrol grubu (n=6) : Anestezi altında yapılan laparatomi sonrası ana safra kanalı 4/0 ipek sütürlerle iki yerinden bağlandı ve rekanalizasyonu engellemek amacıyla iki sütürün arası kesilerek tıkanma sarılığı oluşturuldu. Postoperatif dönemde ratlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

Glutamin grubu (n=6) : Anestezi altında yapılan laparatomi sonrası ana safra kanalı 4/0 ipek sütürlerle iki yerinden bağlandı ve rekanalizasyonu engellemek amacıyla iki sütürün arası kesilerek tıkanma sarılığı oluşturuldu. Postoperatif dönemde 10 gün boyunca ratların suyuna %3'lük L-Glutamin (Resource Glutamin, Nestle, Turkey) 4,5 mg/kg/gün olacak şekilde ilave edildi.

Probiyotik grubu (n=6) : Anestezi altında yapılan laparatomi sonrası ana safra kanalı 4/0 ipek sütürlerle iki yerinden bağlandı ve rekanalizasyonu engellemek amacıyla iki sütürün arası kesilerek tıkanma sarılığı oluşturuldu. Postoperatif dönemde 25 mg/kg *Saccharomyces boulardii* (Reflor, Sanofi-Synthelabo, Turkey) içeren 1 ml serum fizyolojik postoperatif 12. ve 24. saatlerde gavaj yolu ile verildi.

Glutamin+Probiyotik grubu (n=6) : Anestezi altında yapılan laparatomi sonrası ana safra kanalı 4/0 ipek sütürlerle iki yerinden bağlandı ve rekanalizasyonu engellemek amacıyla iki sütürün arası kesilerek tıkanma sarılığı oluşturuldu. Postoperatif dönemde 25 mg/kg *S. boulardii* (Reflor, Sanofi-Synthelabo, Turkey) içeren 1 ml serum fizyolojik postoperatif 12. ve 24. saatlerde gavaj yolu ile verildi. 10 gün boyunca ratların suyuna %3'lük L-Glutamin (Resource Glutamin, Nestle, Turkey) 4,5 mg/kg/gün olacak şekilde ilave edildi.

3.1. Anestezi ve Cerrahi Prosedür

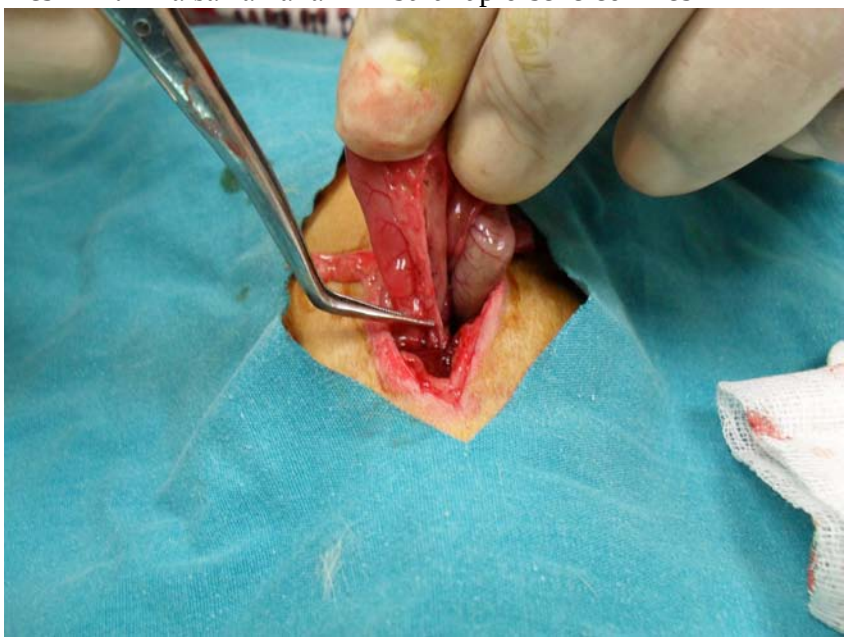
Tüm cerrahi işlemlerde genel anestezi oluşturmak amacı ile 30 mg/kg Ketamin HCI (Ketalar flk, Phizer) ve 3 mg/kg Xylazine HCI (Rompun flk, Bayer) ratların sağ arka bacaklarından intramüsküler olarak uygulandı.

Genel anestezi sağlandıktan sonra dört ekstremitesinden kesim tahtasına tespit edilen ratların karın ön duvarları traş edildi ve %10 povidon iodine ile saha temizliği yapıldı. Sadece insizyon bölgesi açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Ksifoid'in hemen altından başlanarak yaklaşık 3 cm'lik orta hat insizyon ile cilt ve ciltaltı dokular geçilerek karına ulaşıldı. Sham grubunda ana safra kanalı bulundu ve bırakıldı. Diğer gruplarda ise karaciğer hilusundan duodenuma doğru uzanan ve ince bir tubuler yapı olarak izlenen ana safra kanalı bulunduktan sonra çevre yağ dokularından disseke edildi (Resim 1), proksimalinden ve distalinden disektör ile dönülerek 4/0 ipek sütürle iki yerinden bağlandı (Resim 2 ve 3) ve rekanalizasyonu engellemek amacıyla iki sütürün arasından kesildi (Resim 4). Takiben karın içine 1 mL serum fizyolojik enjekte edilerek katlar anatomik plana uygun olacak şekilde 4/0 ve 5/0 ipek sütürlerle primer kapatıldı ve işlem sonlandırıldı. Sütür hattı %10 povidon iodine ile temizlendi.

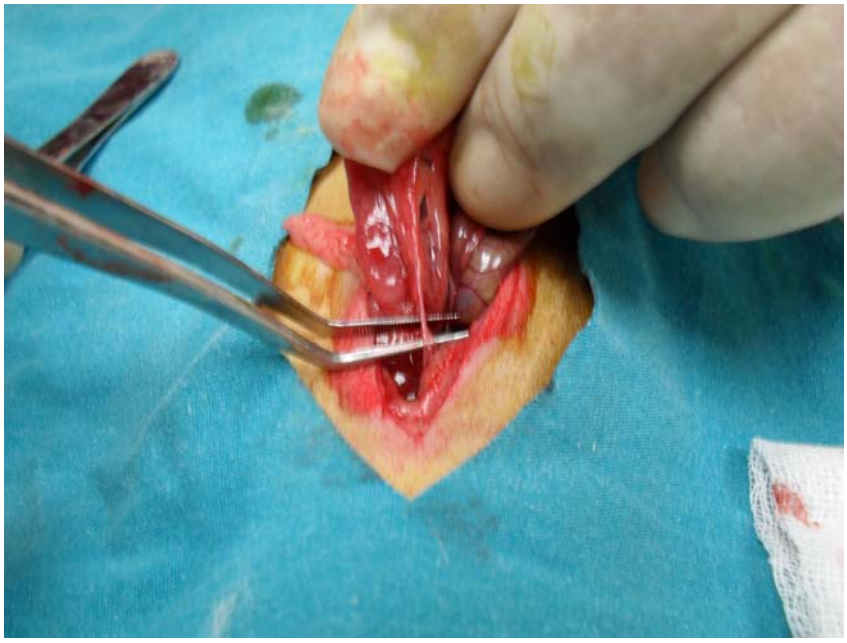
Tüm gruplarda postoperatif 3. günde sarılık gelişti ve ratlar gruplara özgü şekilde beslendi. Tüm ratlara postoperatif 10. günde 30 mg/kg Ketamin HCI (Ketalar flk, Phizer) ve 3 mg/kg Xylazine HCI (Rompun flk, Bayer) ratların sağ arka bacaklarından intramüsküler olarak uygulandı. Genel anestezi sağlandıktan sonra ratların karın bölgesine %10 povidon iodine ile saha temizliği yapıldı.

Sadece insizyon bölgesi açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Anestezi altında, steril şartlarda intrakardiak kan alınarak ratlar sakrifiye edildi. Kan kültürü ve biyokimyasal analiz için uygun şekilde ayrıldı (kontaminasyonu engellemek amacıyla öncelik kültüre verildi). Eski insizyonlarından karına girildi. Eksplorasyonda ana safra kanalı bağlanan ratların tümünde bağlanılan yerin proksimalindeki safra yollarının ileri derecede dilate olduğu gözlendi. Histopatolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler için; steril şartlarda karaciğer, dalak, MLN ve terminal ileum örnekleri alınarak uygun şekilde ayrıldı.

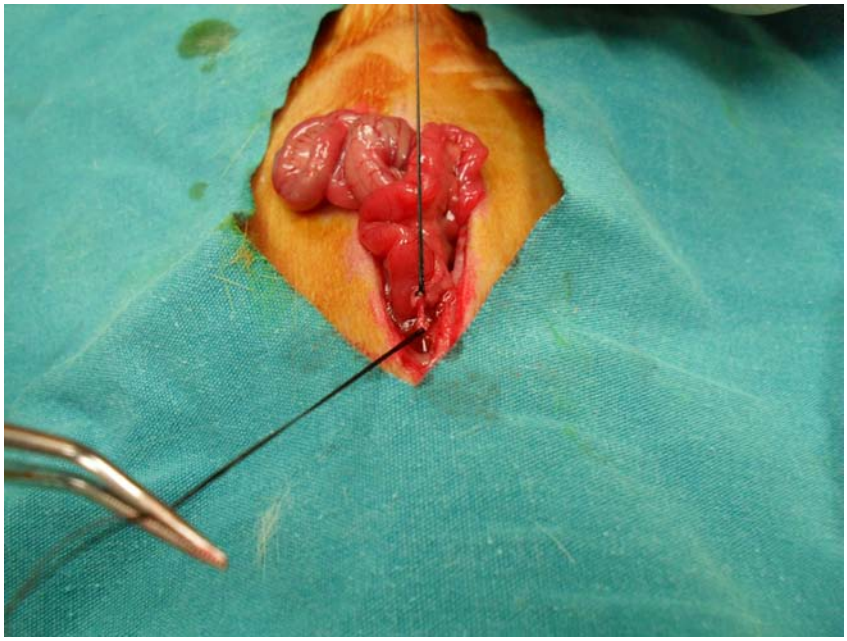
Resim 1: Ana safra kanalının bulunup diseke edilmesi



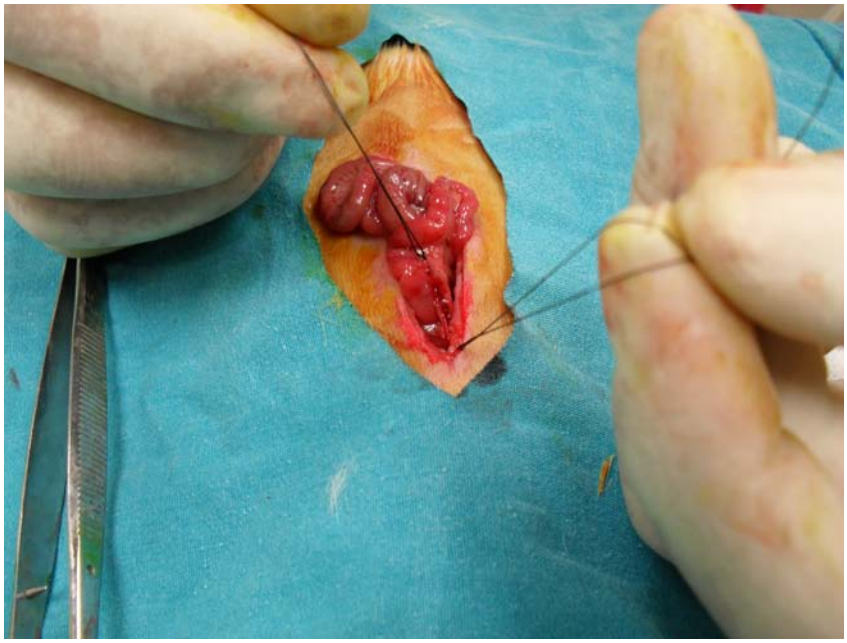
Resim 2: Ana safra kanalının disektörle dönülmesi



Resim 3: Ana safra kanalının proksimal ve distalden bağlanması



Resim 4: Ana safra kanalının kesilmesi



3.2. Biyokimyasal İnceleme

Tüm gruplardaki ratların kanları anestezi altında enjektör ile intrakardiak olarak alındı (kontaminasyonun engellenmesi amacıyla öncelik kan kültürüne verildi). Kan örnekleri slikonlu tüplere alındı. 6500 devirde 5 dakikalık santrifüj işleminden sonra serumlar ayrıldı. Örneklerden; AST, ALT, ALP, Total Bilurubin, Direkt Bilurubin değerleri UV fotometrik, kolorimetrik ve enzimatik yöntemlerle tayin edildi.

3.2.1. Glutatyon (GSH) Tayini

GSH düzeylerinin tayini için Cayman Chemical'dan temin edilen Glutathione Assay Kit kullanılmış ve kit protokolüne göre çalışma gerçekleştirilmiştir.

Bu kit, GR ile optimize bir enzimatik geridönüşüm metodu kullanmaktadır. GSH'ın sülfidril grubu, DTNB (5-5'-ditio-bis-2-(nitrobenzoik asit), Ellman reaktifi) ile reaksiyona girerek sarı renkli 5-tio-2-nitrobenzoik asit (TNB) oluşturur. Beraberinde oluşan disülfit GSTNB, GR tarafından indirgenerek GSH'ı geri dönüştürür ve daha fazla TNB oluşturur. TNB oluşumu, geri dönüşen reaksiyonla ve dolayısıyla numunelerdeki GSH konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

Karaciğer dokuları, kalan eritrositleri uzaklaştırmak amacıyla PBS (phosphate buffered saline, pH=7,4) ile yıkandı. Doku, 5mL/g doku olacak şekilde potasyum fosfat tamponu (50mM, pH=6-7, 1mM EDTA) içinde homojenize edildi. Ardından, 10,000 x g'de +4°C'de 15 dakika süreyle santrifüj edilerek süpernatant alındı ve buzda bekletildi. Çalışma öncesi süpernatantlar kitde belirtilen şekilde deproteinize edildi ve deneye alındı. Öngörüldüğü şekilde gerçekleştirilen prosedür sonrasında 410 nm'de end point olarak okundu. Glutatyon düzeyleri μM/g yaş doku olarak hesaplandı.

3.2.2. Glutatyon Redüktaz (GR) Tayini

Glutatyon redüktaz tayini için Cayman Chemical'dan temin edilen Glutathione Reductase Assay Kit kullanılmış ve kit protokolüne göre çalışma gerçekleştirilmiştir.

Kit, GR aktivitesini Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidasyon oranını kullanarak belirlemektedir. NADPH'ın NADP+'ye oksidasyonu 340 nm'de absorbans düşüşüyle beraber seyreder ve numunedeki GR aktivitesiyle doğru orantılıdır.

Karaciğer dokuları, kalan eritrositleri uzaklaştırmak amacıyla PBS (phosphate buffered saline, pH=7,4) ile yıkandı. Doku, 5mL/g doku olacak şekilde potasyum fosfat tamponu (50mM, pH=7,5, 1mM EDTA) içinde homojenize edildi. Ardından, 10,000 x g'de +4°C'de 15 dakika süreyle santrifüj edilerek süpernatant alındı. Buzda bekletilen süpernatantlar deneye alındı. Üretici firma tarafından yazılan prosedürün uygulanması sonrasında absorbanslar 340nm'de dakikada bir okunarak toplamda 5 zaman noktası oluşturuldu. GR aktivitesi nmol/dk/g yaş doku olarak hesaplandı.

3.2.3. Nitrik Oksit (NO) Tayini

Serumda nitrat/nitrit düzeylerinin tayini için Cayman Chemical'dan temin edilen Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit kullanılmış ve kit protokolüne göre çalışma gerçekleştirilmiştir.

Kit, total nitrat/nitrit düzeylerinin 2 basamaklı bir yolla ölçümünü sağlamaktadır. İlk basamakta nitrat, nitrat redüktaz enzimi katalizörlüğünde nitrite dönüşmektedir. İkinci basamakta ise eklenen Griess reaktifleri, nitriti mor bir azo bileşiğine çevirir. Renk oluşumu total nitrat/nitrit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Ratlardan alınan kan örnekleri serum tüplerine aktarıldı ve serumun ayrılması amacıyla 2000 x g'de +4°C'de 15 dakika santrüfüj edildi. Serumlar, çalışmaya alınmadan önce arka plan absorbansını azaltmak amacıyla ultrafiltre edildi. Önerilen prosedüre göre yapılan deneyin ardından 540 nm'de okuma gerçekleştirilerek sonuçlar μM olarak hesaplandı.

3.2.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini

Serumda SOD enzim aktivitesinin tayini için Cayman Chemical'dan temin edilen Superoxide Dismutase Assay Kit kullanılmış ve kit protokolüne göre çalışma gerçekleştirilmiştir.

Kit, ksantin oksidaz ve hipoksatin tarafından üretilen süperoksit radikalinin tespiti için bir tetrazolium tuzundan yararlanmaktadır. Bir ünite SOD, süperoksit radikalinin %50 dismutasyon göstermesi için gereken enzim miktarı veya tetrazolium tuzundan oluşan formazan boyanın açığa çıkmasını %50 inhibe eden enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır. Dolayısıyla SOD miktarı, renk oluşumuyla ters orantılıdır.

Ratlardan alınan kan örnekleri serum tüplerine aktarıldı ve serumun ayrılması amacıyla 2000 x g'de +4°C'de 15 dakika santrüfüj edildi. Üretici firmanın öngördüğü prosedüre göre yapılan çalışmanın ardından 450 nm'de okuma gerçekleştirilerek, sonuçlar U/mL olarak hesaplandı.

3.3. Mikrobiyolojik İnceleme

Tüm gruplardaki ratların; karaciğer, dalak, MLN ve kan örnekleri sterilizasyon ve dezenfeksiyon şartlarına uyularak labaratuvar ortamında alındı. Kan kültürleri biyokimyasal parametreler çalışılmadan önce Müler Hilton Broth besiyerine steril şartlarda ekildi. Karaciğer, dalak ve MLN örnekleri ratların sakrifiye edildiği ortamda steril ependorflara konuldu ve ekim için uygun şartlar altında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Labaratuarına gönderildi. Doku örnekleri kanlı agar ve EMB (Eosin Metilen Blue) agara ekildi. Anaerob jar kullanılarak anaerob ortam oluşturuldu. Tüm örnekler 2 gün boyunca 37^{o}C'lik etüvde bekletildi. Üreyen mikroorganizmaların tiplendirilmesi için Gram boyama yapıldıktan sonra Gr (-) ler için üçlü besiyeri kullanıldı.

3.4. Histopatolojik İnceleme

Tüm gruplardan alınan karaciğer örnekleri %10'luk tamponlanmış formolde 3 gün fikse edildi. Alkol, aseton, ksilen ve parafin işlemlerinden sonra bloklandı. Bloklardan 4 mikronluk kesitler alınarak Hematoksin-Eozin boyası ile

boyandı. Dokuların histopatolojik incelemesi, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen tek bir patolog tarafından yapıldı. Preparatlar Olympus marka ışık mikroskobunda 15X ve 20X büyütme ile değerlendirildi. Mikroskoba bağlı olan Olympus marka fotoğraf makinası ile fotoğraflandı.

3.4.1.Karaciğerde Apoptozis Tayini

Preperatlar Calabrese ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki gibi ışık mikroskobunda 15X büyütme ile değerlendirildi. Hücre büzüşmesi, kromatin yoğunlaşması, kromatin parçalanması ve apoptotik cisimcikler sayılarak yüzde olarak ifade edildi.

3.4.2. Karaciğerde Stoplazmik Vakualizasyon Tayini

Preperatlar Calabrese ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki gibi ışık mikroskobunda 20X büyütme alanında 0 (sıfır) ile 4 arasında olacak şekilde skorlandı.

0 = Stoplazmik vakualizasyon yok

1 = Minimal (< %10 stoplazmik vakualizasyon)

2 = Hafif (%10 - %40 stoplazmik vakualizasyon)

3 = Orta (%40 - %70 stoplazmik vakualizasyon)

4 = Şiddetli (> %70 stoplazmik vakualizasyon)

3.4.3. Terminal İleumda İntestinal Bariyerin Değerlendirilmesi

Tüm gruplardan alınan terminal ileum örnekleri %10'luk tamponlanmış formolde 3 gün fikse edildi. Alkol, aseton, ksilen ve parafin işlemlerinden sonra bloklandı. Bloklardan 4 mikronluk kesitler alınarak Hematoksin-Eozin boyası ile boyandı. Dokuların histopatolojik incelemesi, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen aynı patolog tarafından yapıldı. Preparatlar Olympus marka ışık mikroskobunda değerlendirildi. Mikroskoba bağlı olan Olympus marka fotoğraf makinası ile fotoğraflandı.

Ypsilantis ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadaki gibi histopatolojik parametreler incelendi (105). (Tablo 1)

Tablo 1: Terminal İleumda İntestinal Bariyerin Değerlendirilmesi

İntestinal Tabaka	Lezyon
Mukoza	- Nötrofil İnfiltrasyonu - Lenfosit İnfiltrasyonu
İntestinal Kript	- Hiperplazi - Nötrofil İnfiltrasyonu - Lenfosit İnfiltrasyonu
Stroma	- Ödem - Hiperemi - Nötrofil İnfiltrasyonu - Lenfosit İnfiltrasyonu
Submukoza	- Nötrofil İnfiltrasyonu - Lenfosit İnfiltrasyonu - Hiperemi / Vasküler dilatasyon
Seroza	- Hiperemi / Vasküler dilatasyon
Mezenter	- Hiperemi / Vasküler dilatasyon

3.5. İstatiksel İnceleme

Araştırmanın verileri SPSS (Version 15.0) programı ile bilgisayara aktarılıp analiz edildi. Araştırmada istatistiksel analiz olarak; Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis Varyans Analizi, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi, χ^2 testi kullanılmıştır. p değerinin 0.05'den küçük olması "istatistiksel olarak anlamlı " şeklinde değerlendirilmiştir. Ortalamalar; aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Tablo 2: Tüm Grupların AST, ALT ve ALP Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	AST	**ALT**	**ALP**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	**Ortalama±SD**
Sham (n=6)	143,17±26,64	46,33±13,01	126,50±52,78
Kontrol (n=6)	388,33±45,09	139,17±71,33	380,50±71,79
Glutamin (n=6)	395,83±69,51	262,67±96,25	311,67±45,76
Probiyotik (n=6)	406,40±90,57	153,40±34,50	298,80±53,34
Glutamin+Probiyotik (n=6)	573,33±122,14	167,83± 53,99	326,67±98,04
	p=0,001	**p=0,001**	**p=0,003**

Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır

5 grubun AST, ALT, ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Fark Sham grubundan kaynaklanmaktadır. Sham grubunun AST, ALT ve ALP kan değerleri ortalaması diğer gruplara göre daha küçüktür (Benfori düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır).

Tablo 3: Tüm Grupların Total Bilirubin ve Direk Bilirubin Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Total Bilirubin	**Direk Bilirubin**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**
Sham (n=6)	0,09±,001	0,09±,001
Kontrol (n=6)	11,62±2,12	9,35±1,32
Glutamin (n=6)	10,38±1,34	8,61±1,002
Probiyotik (n=6)	11,46±1,64	9,10±1,12
Glutamin+Probiyotik (n=6)	11,01±1,38	8,84±,923
	p=0,004	**p=0,004**

Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır

5 grubun Total Bilirubin ve Direk Bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Fark Sham grubundan kaynaklanmaktadır. Sham grubunun Total Bilirubin ve Direk Bilirubin kan düzeyleri ortalaması diğer gruplara göre daha küçüktür.(Benfori düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır)

Tablo 4: Tüm Grupların GSH, GR, SOD ve NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	GSH	**GR**	**SOD**	**NOx**
	Ortalama± SD	**Ortalama±SD**	**Ortalama ±SD**	**Ortalama±SD**
Sham (n=6)	0,62±0,02	338,68±51,52	4,47±,29	22,17±5,40
Kontrol (n=6)	0,53±0, 042	377,26±115,90	4,03±0,28	27,94±4,24
Glutamin (n=6)	0,49±0,12	505,13±206,65	3,84±0,80	23,29±1,58
Probiyotik (n=6)	0,48±0,05	558,41±163,36	3,24±0,33	24,19±1,14
Glutamin+Probiyotik (n=6)	0,52±0,06	426,07±42,63	3,72±0,69	24,04±1,80
	p=0,007	**p=0,033**	**p=0,022**	p=0,083

Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır

5 grubun GSH, GR, SOD kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). GSH değerleri arasındaki fark Sham grubundan kaynaklanmaktadır. Sham grubunun GSH kan düzeyi ortalaması diğer gruplara göre daha küçüktür.(Benfori düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır)

5 grubun NOx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 5: Sham grubu ve Kontrol grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Sham (n=6)	**Kontrol (n=6)**	**P**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	143,17±26,64	388,33±45,09	**0,004**
ALT	46,33±13,01	139,17±71,33	**0,004**
ALP	126,50±52,78	380,50±71,79	**0,004**
Total Bilirubin	0,09±,001	11,62±2,12	**0,002**
Direk Bilirubin	0,09±,001	9,35±1,32	**0,002**
GSH	0,62±0,02	0,53±0, 042	**0,004**
GR	338,68±51,52	377,26±115,90	0,631
SOD	4,47±,29	4,03±0,28	**0,030**
NOx	22,17±5,40	27,94±4,24	0,128

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Sham grubu ve Kontrol grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, GSH, SOD kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Sham grubu ve Kontrol grubunun GR ve NOx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 6: Sham grubu ve Glutamin grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Sham (n=6)	**Glutamin (n=6)**	**P**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	143,17±26,64	395,83±69,51	**0,004**
ALT	46,33±13,01	262,67±96,25	**0,004**
ALP	126,50±52,78	311,67±45,76	**0,004**
Total Bilirubin	0,09±,001	10,38±1,34	**0,002**
Direk Bilirubin	0,09±,001	8,61±1,002	**0,002**
GSH	0,62±0,02	0,49±0,12	**0,006**
GR	338,68±51,52	505,13±206,65	0,150
SOD	4,47±,29	3,84±0,80	0,229
NOx	22,17±5,40	23,29±1,58	0,127

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Sham grubu ve Glutamin grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, GSH kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Sham grubu ve Glutamin grubunun GR, SOD ve NOx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 7: Sham grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Sham (n=6)	**Probiyotik (n=6)**	**P**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	143,17±26,64	406,40±90,57	**0,006**
ALT	46,33±13,01	153,40±34,50	**0,006**
ALP	126,50±52,78	298,80±53,34	**0,006**
Total Bilirubin	0,09±,001	11,46±1,64	**0,003**
Direk Bilirubin	0,09±,001	9,10±1,12	**0,003**
GSH	0,62±0,02	0,48±0,05	**0,006**
GR	338,68±51,52	558,41±163,36	**0,006**
SOD	4,47±,29	3,24±0,33	**0,006**
NOX	22,17±5,40	24,19±1,14	0,068

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Sham grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, GSH, GR, SOD kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Sham grubu ve Probiyotik grubunun NOx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 8: Sham grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Sham (n=6)	**Glutamin+Probiyotik (n=6)**	**p**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	143,17±26,64	573,33±122,14	**0,004**
ALT	46,33±13,01	167,83± 53,99	**0,004**
ALP	126,50±52,78	326,67±98,04	**0,010**
Total Bilirubin	0,09±,001	11,01±1,38	**0,002**
Direk Bilirubin	0,09±,001	8,84±,923	**0,002**
GSH	0,62±0,02	0,52±0,06	**0,006**
GR	338,68±51,52	426,07±42,63	**0,016**
SOD	4,47±,29	3,72±0,69	0,054
NOx	22,17±5,40	24,04±1,80	0,109

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Sham grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, GSH, GR kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Sham grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun SOD ve NOx kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 9: Kontrol grubu ve Glutamin grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Kontrol (n=6)	**Glutamin (n=6)**	**P**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	388,33±45,09	395,83±69,51	0,423
ALT	139,17±71,33	262,67±96,25	**0,025**
ALP	380,50±71,79	311,67±45,76	0,078
Total Bilirubin	11,62±2,12	10,38±1,34	0,262
Direk Bilirubin	9,35±1,32	8,61±1,002	0,150
GSH	0,53±0, 042	0,49±0,12	0,631
GR	377,26±115,90	505,13±206,65	0,200
SOD	4,03±0,28	3,84±0,80	0,337
NOX	27,94±4,24	23,29±1,58	0,054

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Kontrol grubu ve Glutamin grubunun ALT kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Kontrol grubu ve Glutamin grubunun AST, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 10: Kontrol grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Kontrol (n=6)	**Probiyotik (n=6)**	**P**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	388,33±45,09	406,40±90,57	0,583
ALT	139,17±71,33	153,40±34,50	0,465
ALP	380,50±71,79	298,80±53,34	0,144
Total Bilirubin	11,62±2,12	11,46±1,64	0,855
Direk Bilirubin	9,35±1,32	9,10±1,12	0,927
GSH	0,53±0, 042	0,48±0,05	0,201
GR	377,26±115,90	558,41±163,36	0,068
SOD	4,03±0,28	3,24±0,33	**0,010**
NOx	27,94±4,24	24,19±1,14	0,068

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Kontrol grubu ve Probiyotik grubunun SOD kan değerleri arasında iststistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Kontrol grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin GSH, GR, NOx kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 11: Kontrol grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Kontrol (n=6)	**Glutamin+Probiyotik (n=6)**	**p**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	388,33±45,09	573,33±122,14	**0,037**
ALT	139,17±71,33	167,83± 53,99	0,200
ALP	380,50±71,79	326,67±98,04	0,337
Total Bilirubin	11,62±2,12	11,01±1,38	0,688
Direk Bilirubin	9,35±1,32	8,84±,923	0,337
GSH	0,53±0, 042	0,52±0,06	1,000
GR	377,26±115,90	426,07±42,63	0,199
SOD	4,03±0,28	3,72±0,69	0,470
NOX	27,94±4,24	24,04±1,80	0,055

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Kontrol grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST kan değerleri arasında iststistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Kontrol grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin GSH, GR, SOD, NOx kan değerleri arasında iststistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 12: Glutamin grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Glutamin (n=6)	**Probiyotik (n=6)**	**P**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	395,83±69,51	406,40±90,57	0,584
ALT	262,67±96,25	153,40±34,50	0,144
ALP	311,67±45,76	298,80±53,34	0,784
Total Bilirubin	10,38±1,34	11,46±1,64	0,273
Direk Bilirubin	8,61±1,002	9,10±1,12	0,465
GSH	0,49±0,12	0,48±0,05	0,465
GR	505,13±206,65	558,41±163,36	0,465
SOD	3,84±0,80	3,24±0,33	0,119
NOX	23,29±1,58	24,19±1,14	0,360

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Glutamin grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx kan değerleri arasında iststistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 13: Glutamin grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Glutamin (n=6)	**Glutamin+Probiyotik (n=6)**	**p**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	395,83±69,51	573,33±122,14	**0,037**
ALT	262,67±96,25	167,83± 53,99	0,078
ALP	311,67±45,76	326,67±98,04	0,423
Total Bilirubin	10,38±1,34	11,01±1,38	0,337
Direk Bilirubin	8,61±1,002	8,84±,923	0,631
GSH	0,49±0,12	0,52±0,06	0,873
GR	505,13±206,65	426,07±42,63	0,521
SOD	3,84±0,80	3,72±0,69	0,688
NOX	23,29±1,58	24,04±1,80	0,629

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Glutamin grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST kan değerleri arasında iststistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05). Glutamin grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx kan değerleri arasında iststistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Tablo 14: Probiyotik grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

	Probiyotik (n=6)	**Glutamin+Probiyotik (n=6)**	**p**
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	
AST	406,40±90,57	573,33±122,14	**0,028**
ALT	153,40±34,50	167,83± 53,99	1,000
ALP	298,80±53,34	326,67±98,04	0,201
Total Bilirubin	11,46±1,64	11,01±1,38	0,584
Direk Bilirubin	9,10±1,12	8,84±,923	0,715
GSH	0,48±0,05	0,52±0,06	0,273
GR	558,41±163,36	426,07±42,63	**0,044**
SOD	3,24±0,33	3,72±0,69	0,200
NOX	24,19±1,14	24,04±1,80	0,715

Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Probiyotik grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST ve GR kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05). Probiyotik grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, SOD ve NOx kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

4.2. Mikrobiyolojik Bulgular

Tablo 15: Karaciğerde bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması

Karaciğer Kültürü	**Üreme (-) ve %**		**Üreme (+) ve %**	
Sham (n=6)	6	%100	0	%0
Kontrol (n=6)	1	%16,7	5	%83,3
Glutamin (n=6)	4	%66,7	2	%33,3
Probiyotik (n=6)	2	%33,3	4	%66,7
Glutamin + Probiyotik (n=6)	4	%66,7	2	%33,3
Toplam (n=30)	17	%56,7	13	%43,3
	χ^2 = 9,62 *		**p=0,047**	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır.

Karaciğerde bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik ve Glutamin+ Probiyotik grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Sham grubunda karaciğer kültüründe bakteri görülme oranı % 0; Kontrol grubunda % 83,7; Glutamin grubunda % 33,3; Probiyotik grubunda % 66,7; Glutamin+Probiyotik grubunda ise % 33,3' dür.

Tablo 16: Karaciğerde bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması

Karaciğer Kültürü	**Üreme (-) ve %**		**Üreme (+) ve %**	
Kontrol (n=6)	1	%16,7	5	%83,3
Glutamin (n=6)	4	%66,7	2	%33,3
Probiyotik (n=6)	2	%33,3	4	%66,7
Glutamin + Probiyotik (n=6)	4	%66,7	2	%33,3
	χ^2 = 4,16 *		p=0,244	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır.

Karaciğerde bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: Karaciğerde bakteri üremesi açısından koloni sayılarının Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik gruplarının karşılaştırılması.

Karaciğer Kültürü Koloni Sayısı	**0,00 ve %**		**1,00 ve %**		**2,00 ve %**	
Sham (n=6)	6	%100	0	%0	0	%0
Kontrol (n=6)	1	%16,7	0	%0	5	%83,3
Glutamin (n=6)	4	%66,7	2	%33,3	0	%0
Probiyotik (n=6)	3	%50	3	%50	0	%0
Glutamin+Probiyotik(n=6)	4	%66,7	2	%33,3	0	%0
Toplam (n=30)	17	%58,6	7	%24,1	5	%17,2
	χ^2 = 29,13 * **p=0,000**					

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır. 0,00= 0 koloni; 1,00= 1-4 koloni; 2,00= 8-20 koloni

Karaciğer kültüründe bakteri üremesi koloni sayısı açısından karşılaştırıldığında Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Karaciğer kültüründe bakteri üremesi açısından farkı oluşturan grubun Sham grubu olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 18: Karaciğer kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı

Karaciğer Kültürü	**Sham**		**Kontrol**		**Glutamin**		**Probiyotik**		**Glutamin+Probiyotik**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Üreme yok	6	%100	1	%16,6	4	%66,7	3	%50	4	%66,7
C.freundii	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
E.coli	0	%0	5	%83,3	2	%33,3	2	%33,3	2	%33,3
Enterobacter	0	%0	0	%0	0	%0	2	33,3	0	%0
K.oxytoca	0	%0	4	66,7	0	%0	0	%0	0	%0
K.spp	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
P.mirabilis	0	%0	1	16,6	0	%0	0	%0	0	%0

Tablo 19: Dalakta bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin,Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması

Dalak Kültürü	**Üreme (-) ve %**		**Üreme (+) ve %**	
Sham (n=6)	6	% 100	0	% 0
Kontrol (n=6)	1	% 16,7	5	% 83,3
Glutamin (n=6)	4	% 66,7	2	% 33,3
Probiyotik (n=6)	4	% 66,7	2	% 33,3
Glutamin+Probiyotik (n=6)	6	% 100	0	% 0
Toplam (n=30)	21	%70	9	%30
	χ^2 = 14,14 *		**p=0,007**	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır.

Dalakta bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Sham grubunda dalak kültüründe bakteri görülme oranı % 0; Kontrol grubunda % 83,3; Glutamin grubunda % 33,3; Probiyotik grubunda % 33,3; Glutamin+Probiyotik grubunda ise % 0'dır.

Tablo 20: Dalakta bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması

Dalak Kültürü	**Üreme (-) ve %**		**Üreme (+) ve %**	
Kontrol (n=6)	1	% 16,7	5	% 83,3
Glutamin (n=6)	4	% 66,7	2	% 33,3
Probiyotik (n=6)	4	% 33,3	2	% 66,7
Glutamin+Probiyotik (n=6)	6	% 100	0	% 0
	χ^2 = 9,92*		**p=0,019**	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır.

Dalakta bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 21: Dalakta bakteri üremesi açısından koloni sayılarının Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları arasında karşılaştırılması.

Dalak Kültürü Koloni Sayısı	**0,00 ve %**		**1,00 ve %**		**2,00 ve %**	
Sham (n=6)	6	%100	0	%0	0	%0
Kontrol (n=6)	1	%20	1	%20	3	%60
Glutamin (n=6)	4	%66,7	2	%33,3	0	%0
Probiyotik (n=6)	4	%80	1	%20	0	%0
Glutamin+Probiyotik (n=6)	6	%100	0	%0	0	%0
Toplam (n=30)	21	%75	4	%13,3	3	%10,7
	χ^2 = 20,35* **p=0,009**					

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır. 0,00= 0 koloni; 1,00= 1-4 koloni; 2,00= 10-22 koloni

Dalak kültüründe bakteri üremesi koloni sayısı açısından karşılaştırıldığında Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Dalak kültürlerindeki üreme farklılığı karaciğerdekinin aksine Sham grubundan kaynaklanmamaktadır. Bu sonuç dalağın göstermiş olduğu immünolojik fonksiyonla ilişkilendirilmiştir.

Tablo 22: Dalak kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı

Dalak Kültürü	**Sham**		**Kontrol**		**Glutamin**		**Probiyotik**		**Glutamin+Probiyotik**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Üreme yok	6	%100	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
C.freundii	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
E.coli	0	%0	4	%66,7	2	%33,3	2	%33,3	3	%50
Enterobacter	0	%0	0	%0	0	%0	2	%33,3	0	%0
K.oxytoca	0	%0	3	%50	0	%0	1	%16,6	0	%0
K.spp	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
P.mirabilis	0	%0	1	%16,6	0	%0	0	%0	0	%0

Tablo 23: MLN'de bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin , Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması

MLN Kültürü	**Üreme (-) ve %**		**Üreme (+) ve %**	
Sham (n=6)	6	%100	0	%0
Kontrol (n=6)	0	%0	6	%100
Glutamin (n=6)	3	%50	3	%50
Probiyotik (n=6)	2	%33,3	4	%66,7
Glutamin + Probiyotik (n=6)	3	%50	3	%50
Toplam (n=30)	14	%46,7	16	%53,3
	χ^2 = 13,63*		**p=0,009**	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır.

MLN'da bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Sham grubunda MLN kültüründe bakteri görülme oranı % 0; Kontrol grubunda % 100; Glutamin grubunda % 50; Probiyotik grubunda % 66,7; Glutamin+Probiyotik grubunda ise % 50' dır.

Tablo 24: MLN'de bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması.

MLN Kültürü	**Üreme (-) ve %**		**Üreme (+) ve %**	
Kontrol (n=6)	0	%0	6	%100
Glutamin (n=6)	3	%50	3	%50
Probiyotik (n=6)	2	%33,3	4	%66,7
Glutamin + Probiyotik (n=6)	3	%50	3	%50
	χ^2 = 5,05*		p=0,168	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır.

MLN'da bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

MLN kültüründe bakteri üremesi açısından farkı oluşturan grubun Sham grubu olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 25: MLN'da bakteri üremesi açısından koloni sayılarının Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları arasında karşılaştırılması.

MLN Kültürü Koloni Sayısı	**0,00 ve %**		**1,00 ve %**		**2,00 ve %**	
Sham (n=6)	6	%100	0	%0	0	%0
Kontrol (n=6)	0	%0	0	%0	6	%100
Glutamin (n=6)	3	%50	3	%50	0	%0
Probiyotik (n=6)	2	%33,3	4	%66,7	0	%0
Glutamin+Probiyotik(n=6)	3	%50	3	%50	0	%0
Toplam (n=30)	13	%44,8	10	%34,5	6	%20,7
	χ^2 = 38,50* **p=0,000**					

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır. 0,00= 0 koloni; 1,00= 1-3 koloni; 2,00= 15-40 koloni

MLN kültüründe bakteri üremesi koloni sayısı açısından karşılaştırıldığında Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 26: MLN kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı

MLN Kültürü	**Sham**		**Kontrol**		**Glutamin**		**Probiyotik**		**Glutamin+Probiyotik**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Üreme yok	6	%100	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
C.freundii	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
E.coli	0	%0	5	%83,3	3	%50	3	50	3	%50
Enterobacter	0	%0	2	%33,3	0	%0	1	16,6	0	%0
K.oxytoca	0	%0	4	%66,7	0	%0	0	%0	0	%0
K.spp	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
P.mirabilis	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0

Tablo 27: Kan kültüründe bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması

Kan kültürü	Üreme (-) ve %		Üreme (+) ve %	
Sham (n=6)	6	% 100	0	% 0
Kontrol (n=6)	0	%100	6	%100
Glutamin (n=6)	5	%83,3	1	%16,7
Probiyotik (n=6)	3	%50	3	%50
Glutamin+Probiyotik (n=6)	5	%83	1	%16,7
Toplam (n=30)	19	%63,3	11	%36,7
	χ^2 = 16,82*		**p=0,002**	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır.

Kan kültüründe bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Sham grubunda kan kültüründe bakteri görülme oranı % 0; Kontrol grubunda % 100; Glutamin grubunda % 16,7; Probiyotik grubunda % 50; Glutamin+Probiyotik grubunda ise %36,7' dır.

Tablo 28: Kanda bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması.

Kan kültürü	Üreme (-) ve %		Üreme (+) ve %	
Kontrol (n=6)	0	%0	6	%100
Glutamin (n=6)	5	%83,3	1	%16,7
Probiyotik (n=6)	3	%50	3	%50
Glutamin+Probiyotik (n=6)	5	%83,3	1	%16,7
	χ^2 = 11,51*		**p=0,009**	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır.

Kan kültüründe bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 29: Kan kültüründe bakteri üremesi açısından koloni sayılarının Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları arasında karşılaştırılması.

Kan Kültürü Koloni Sayısı	**0,00 ve %**		**1,00 ve %**	
Sham (n=6)	6	%100	0	%0
Kontrol (n=6)	0	%0	6	%100
Glutamin (n=6)	5	%83,3	1	%16,7
Probiyotik (n=6)	3	%50	3	%50
Glutamin+Probiyotik (n=6)	5	%83,3	1	%16,7
Toplam (n=30)	18	%62,1	11	%37,9
	χ^2 = 16,82*		**p=0,002**	

* : Ki-kare önemlilik testi uygulanmıştır. 0,00= 0 koloni; 1,00= 1-2 koloni

Kan kültüründe bakteri üremesi koloni sayısı açısından karşılaştırıldığında Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Glutamin ve Probiyotik ayrı ayrı ve birlikte verildiğinde kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların koloni sayısını azaltmaktadır.

Tablo 30: Kan kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı

Kan Kültürü	**Sham**		**Kontrol**		**Glutamin**		**Probiyotik**		**Glutamin+Probiyotik**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Üreme yok	6	%100	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
C.freundii	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
E.coli	0	%0	5	%83,3	1	16,6	2	33,3	1	%16,6
Enterobacter	0	%0	1	%16,6	0	%0	1	16,6	0	%0
K.oxytoca	0	%0	3	%50	0	%0	0	%0	0	%0
K.spp	0	%0	1	%16,6	0	%0	0	%0	0	%0
P.mirabilis	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0

4.3. Histopatolojik Bulgular

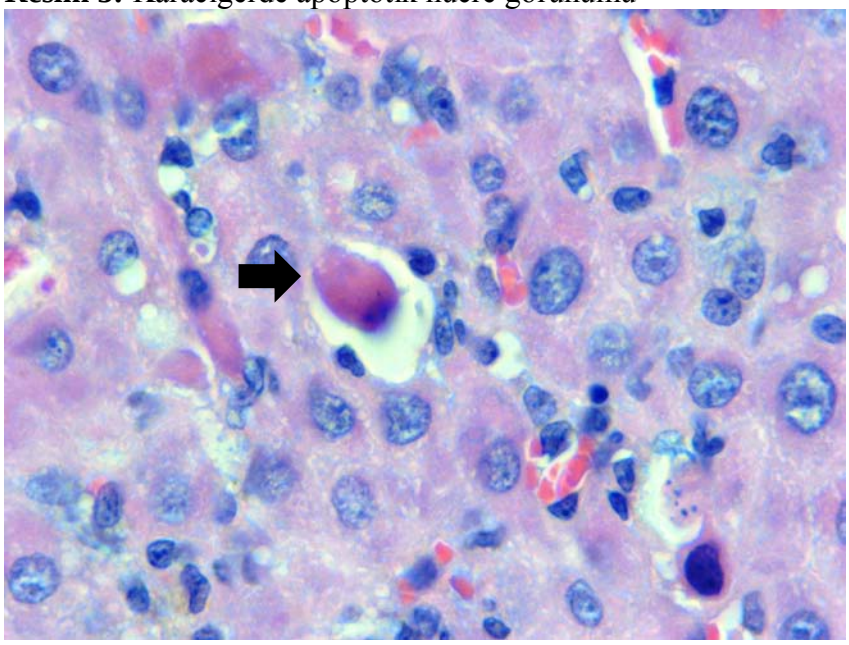
Yapmış olduğumuz çalışmada karaciğerdeki apoptozis'in (Resim 5) sadece probiyotik verilen grupta anlamlı olarak armış olduğu görülmektedir. Bu yüzden probiyotiklerin apoptozis üzerine etkin olduğu kanısına varılmıştır.

Apoptozis arttığında; terminal ileumda lamina propriada ödem, vasküler konjesyon, nötrofil infiltrasyonu, submukozal vasküler konjesyon, serozal vasküler konjesyon ve mezenterik vasküler konjesyon arttığı gibi diğer faktörleride öne alıp incelediğimizde aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tüm gruplar arasında terminal ileumda epitelde nötrofil ve lenfosit, intestinal hiperplazi, intestinal nötrofil ve lenfosit, submukozada nötrofil ve lenfosit bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Karaciğerde stoplazmik vakuolizasyon incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Resim 5: Karaciğerde apoptotik hücre görünümü



Hematoksin-Eozinx1000 büyütme alanı

5. TARTIŞMA

Tıkanma sarılığı, safranın bağırsağa akımının engellenmesi sonucunda karaciger hücreleri ve safra yolları içinde safra birikimidir (2). Bağırsağa safra geçişinin azalması veya olmaması sonucunda safra ile atılan maddelerin kanda birikimi gerçekleşir. Safra yollarındaki tıkanıklık sonucu organizmada bazı patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. İmmun sistemin baskılanması, RES fonksiyonlarında bozulma, barsak duvarında oksidatif hasar, intestinal mukozanın yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler, safra tuzlarının enterohepatik dolaşımının bozulması dolayısıyla antibakteriyel ve deterjan etkisinin engellenmesi, bakteriyemi ve endotoksemi bunlardan başlıcalarıdır. Tüm bu değişiklikler barsak bariyer sisteminin bozulmasına ve bakteriyel translokasyon oluşmasına yol açmaktadır (3,4).

Bakteriyel translokasyon barsağın bariyer görevinin ortadan kalkması sonucu barsak içindeki canlı veya ölü bakteriler ve bunların toksik ürünlerinin karaciğer, dalak, MLN ve sistemik dolaşıma yayılması olarak tanımlanmaktadır. Bu geçiş normal şartlarda gerçekleşmemektedir. Yanık, açlık, mekanik intestinal obstrüksiyon, cerrahi travma, safra yolu tıkanıklığı, şok gibi durumlarda barsak bariyer fonksiyonunun ve mukozal bütünlüğünün bozulması, bakterilerin absorbsiyonunu artırarak barsak dışına çıkmasına ve sistemik dolaşıma ulaşmasına neden olmaktadır. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda bakteri translokasyonunun incebarsak yolu ile olduğu gösterilmiştir (3,4,7,37).

Gr(-) endotoksemi ve sepsis tıkanma sarılığı olgularında morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Tıkanma sarılığı olgularında yüksek insidanslarda bildirilen portal ve sistemik endotoksemi; postoperatif komplikasyonların fizyopatolojisinde endotoksinlerin suçlanmasına yol açmıştır. İnce bağırsaklarda safra olmadığı zaman mukoza; safra tuzları, pigmentleri ve fosfolipidlerden faydalanamaz. Bu maddelerin yokluğunda intestinal endotoksinlerin nötralizasyonu ve eliminasyonu azalmakta, intestinal bakteri sayısı artmakta, bakteriyel translokasyona zemin oluşmaktadır. Tıkanma sarılığında lipopolisakkaritler ve diğer toksinler portal ven yolu ile karaciğere gelmektedir. Fonksiyonları azalmış veya bozulmuş Kupffer hücreleri lipopolisakkarit ve diğer antijenleri elimine edememekte ve sistemik endotoksemiye gidiş ortaya çıkabilmektedir (98,99).

Tıkanma sarılığında endotoksemi gelişiminde iki etkenin katkısı olduğu varsayılmaktadır. Birincisi, sindirim kanalında safra tuzlarının normalde sağladıkları anti-endotoksin etkinin yokluğuna bağlı olarak kalınbağırsaklarda oluşan büyük endotoksin havuzundan portal dolaşıma endotoksin emilmesidir. İkincisi ise; tıkanma sarılığında hepatik kupffer hücrelerinin fagositik işlevinin bozulması nedeni ile bağırsaklardan kaynaklanan endotoksin'in sistemik dolaşıma geçmesidir. Ortaya çıkan sistemik endotoksemi, sonuçta organ işlevlerinin bozulmasına neden olacak şekilde inflamatuar yanıtı aktive eder. Plazma bilirubin düzeyi yüksek veya düşük olan hastalar arasında portal endotoksin düzeyi açısından anlamlı fark bulunamamışsa da, sistemik endotoksemi bilirübin düzeyi yüksek olanların %55' inde saptanırken düşük olanların ise yalnızca %11' inde

saptanabilmiştir. Endotoksin'in bağırsaktan kaynaklandığını telkin edecek şekilde portal endotokseminin (% 38-67) bazen sistemik endotoksemiden (% 35-45) daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu varsayımı temel alan tedavi yollarında; Taurokolat, Nadeoksikolat ve Na-kenodeoksikolat gibi safra asitlerinin oral replasmanı denenmiş, sonuçta bu ajanların bağırsaklardan portal dolaşıma endotoksin emilmesini engellediği saptanmıştır. Deneysel tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyon sıklığı koledok bağlanmasından 3-7 gün sonra % 33, 2 hafta sonra ise %47' dir. Obstrüksiyonun kendisinden ziyade, bağırsak lümeninde safra yokluğu bakteriyel translokasyonun nedeni gibi görünmektedir (3,4,7,37,38).

Karaciğerdeki Kupffer hücreleri RES aktivitesinin %80-90'ından sorumludur. RES fonksiyonu tıkanma sarılığı, travma, cerrahi ve sepsis gibi durumlarda deprese olur. RES fonksiyonunun bozulması bağırsaktan endotoksin absorbsiyonunun artması ile sonuçlanır (45). Tıkanma sarılığı olan hastalarda morbidite ve mortaliteden sorumlu olan endotoksemi başlıca 2 ana faktör sonucu oluşmaktadır. Bunlardan birincisi; barsak bariyer fonksiyonunda bozukluk, bunun sonucu bakteri ve toksinlerinin portal dolaşıma geçmeleri, ikincisi ise mononükleer fagositik fonksiyonda bozukluktur (3,4).

Parks ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, safra kanalı tıkanıklığı oluşturulduktan l hafta sonra alınan kan, MLN, karaciğer ve dalak kültürlerinde bakteriyel translokasyonun kontrol grubuna göre arttığı ve terminal ileum mukozasında morfolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (46).

Erbil ve arkadaşlarının bir çalışmasında, ana safra kanalı tıkanıklığı sonrası oluşan bakteriyel translokasyona, deoxycholate, laktuloz ve glutaminin etkisi

araştırılmıştır. Her üç ürününde bakteriyel translokasyonu azalttığı ama en çok etkinin glutamin verilen grupta olduğu gösterilmiştir (100).

Geyik ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ana safra kanalı bağlanan ratlarda oluşan bakteriyel translokasyona bir probiyotik ajan olan *Saccharomyces boulardii* verilmesi araştırılmış ve bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir (16).

Yaptığımız çalışmada tıkanma sarılığı oluşturduğumuz gruplarda (Kontrol grubu, Glutamin grubu, Probiyotik grubu, Glutamin+Probiyotik grubu) kanda, MLN'de, karaciğerde ve dalakta bakteriyel translokasyon olduğunu saptadık. Glutamin ve probiyotik ajan olan *S.boulardii*'yi ayrı ayrı ve birlikte verdiğimiz gruplarda kontrol grubuna göre kanda, MLN'da, karaciğerde ve dalakta bakteriyel translokasyonda istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) azalma tespit ettik.

30 deneğin üreme değerleri arasındaki ilişki Kendall's korelasyon testi ile değerlendirildiğinde, karaciğer ve dalak başta olmak üzere üreme ve koloni sayısındaki artış; MLN ve kanda da üreme ve koloni sayısındaki artışla doğru orantılıdır.

Karaciğerde bakteri üremesi Sham grubu hariç diğer gruplarda tespit edilmiştir. Buda tedavinin ancak kısmen faydalı olduğunu göstermektedir.

Dalakta bakteri üremesi açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Glutamin+Probiyotik grubunda ise dalakta bakteri üremesi engellenmiştir, buda Glutamin ve Probiyotik'in birlikte verilmesinin dalakta daha aktif bir etki gösterdiğini ifade etmektedir.

Buna göre tıkanma sarılığında Glutamin ve probiyotik ajan olan S.boulardii'nin ayrı ayrı ve birlikte verildiğinde bakteriyel translokasyonu önemli ölçüde azalttığını düşünmekteyiz.

Tıkanma sarılığında serum total bilirubini artar, total bilirubin düzeyi 3 mg/L üzerine çıktığı zaman klinik olarak sarılık belirir. Total bilirubinin %60'dan fazlasını direkt bilirubin oluşturur. Malign tıkanıklıklarda bilirubin progresif olarak artar. Serum transaminazları olan AST ve ALT normalin 2-3 katı artarken, ALP normalin 10 katı artar. Uzamış ekstrahepatik tıkanmalarda ALP'nin normal olması nadirdir. GGT bunlara paralel olarak normalin 2-4 katı artış gösterir (36).

Safra yolları obstrüksiyonu bulunan hastalarda kan biyokimyasında özellikle bilirubin ve ALP değerlerinde artış olmaktadır. Bununla birlikte kolestaz nedeniyle karaciğerdeki hasarlanma sonucunda AST, ALT, GGT seviyelerinde de artış gözlenmektedir (36).

Ana safra kanalı bağlanmış deney hayvanlarında serbest oksijen radikallerini ortamdan uzaklaştıran GSH, katalaz ve SOD gibi enzimlerin aktivitesi azalır, böylece SOR'un oluşturacağı doku hasarına duyarlılık artar (7). SOR tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu yapısal ve fonksiyonel hücre hasarına neden olur (101).

Tıkanma sarılığında SOR'un oluşumu artar ve antioksidan aktivite azalır. Tıkanma sarılığında oluşan bir diğer problem de lipid peroksidasyonudur. Tıkanma sarılığında safra asitleri ve toksik safra tuzlarının etkisi ile hücre mitokondrisinden SOR salınmakta ve bu da hücre membranında oksidatif

harabiyete yol açmaktadır. Tıkanma sarılığında gelişen oksidatif stres önemli bir apoptozis öncüsü olarak ortaya çıkmaktadır (102,103,104).

Yaptığımız deneysel çalışmada tıkanma sarılığı oluşturduğumuz ratlarda AST, ALT, ALP, Total bilirubin ve Direkt bilirubin değerlerinde artış olduğunu saptadık. Tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda Glutamin ve probiyotik ajan olan *S.boulardii'*yi ayrı ayrı ve birlikte verdiğimiz gruplar karşılaştırıldığında ALP, Total bilirubin ve Direkt bilurubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ile Glutamin grubu karşılaştırıldığında ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubu ile Glutamin+Probiyotik grubu, Glutamin grubu ile Glutamin+Probiyotik grubu ve Probiyotik grubu ile Glutamin+Probiyotik grubu karşılaştırıldığında AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Bu nedenle glutamin ve probiyotiğin birlikte verilmesinin AST değerlerini arttırdığı sonucuna ulaşıldı.

Tıkanma sarılığı oluşturduğumuz ratlarda GSH, GR, SOD ve NOx değerleri karşılaştırıldığında Kontrol grubuyla Probiyotik grubu arasında SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) fark saptandı. Probiyotik grubuyla Glutamin+Probiyotik grubu arasında GR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) fark saptandı. GSH ve NOx değerleri içinse istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yaptığımız bu deneysel çalışmada biyokimyasal parametreler yorumlandığında :

1- Sham grubundaki AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD değerleri beklendiği gibi diğer gruplardan düşüktür.

2- AST, ALT, ALP arasındaki ilşki beklenenen farklı değildir. Birinin artışı diğerlerinide artırmaktadır.

3- GSH kullanıldıkça ise AST, ALT, ALP'nin azaldığı sonucuna ulaşılmıştır.

4- GR değerleri Sham grubu ile Kontrol grubu arasında farklı değilken; Probiyotik ve Glutamin+Probiyotik grubunda yüksek olarak tespit edilmiştir. Bunun nedeni ise gerek Glutamin gerekse Probiyotik'in, hem tek tek hemde birlikte GR'yi artırarak koruyucu etki göstermesi nedeniyledir. Burada dikkat çekmesi gereken asıl sonuç ise Glutamin ve Probiyotik'in GR'ı artırıcı etkileri tek tek kulanımında daha fazlayken birlikte kullanıldığında daha az artırmasıdır. Bunun nedeni üzerine çalışmalar yapılması gereklidir.

5- SOD değerlei azaldığında Total Bilirubin değerlerininin azalması arasında güçlü bir ilşki vardır. Buda SOD'un Total Bilirubin değerlerinin azalmasına yardımcı olduğunu ispat eder.

6- Sham grubu ile Glutamin grubu arasında SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken; Sham grubu ile Probiyotik grubu arasında SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması probiyotiklerin SOD kullanımına ve etki etmesine yardımcı olduğunu düşündürmektedir. Nitekim glutamin ve probiyotiğin birlikte kullanılmasında bu etki pek gözlenmemektedir.

7- NOx değerleri sadece Sham grubunda diğer gruplara göre daha düşük olsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada NOx artışının, farklı yerlerde koruyucu mekanizmasının olduğunu gösteren bir ilişki saptanmamıştır.

Yaptığımız bu deneysel çalışmada histopatolojik parametreler yorumlandığında :

1- Tıkanma sarılığı oluşturduğumuz ratlarda karaciğerde oluşan apoptozis değerlendirildiğinde sadece Probiyotik grubunda istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir artış olduğu görüldü. Buradan yola çıkarak Probiyotikler tek başına apoptozis üzerine etkilidir denilebilir. Glutamin ise bu etkinliği azaltmaktadır.

Apoptozis arttığında; terminal ileumda lamina propriada ödem, vasküler konjesyon, nötrofil infiltrasyonu, submukozal vasküler konjesyon, serozal vasküler konjesyon ve mezenterik vasküler konjesyon arttığı gibi diğer faktörleride öne alıp incelediğimizde aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır.

2- Tıkanma sarılığı oluşturduğumuz ratlarda karaciğerde stoplazmik vakuolizasyon incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

3- Tıkanma sarılığı oluşturduğumuz tüm ratlarda terminal ileumda epitelde nötrofil ve lenfosit, intestinal hiperplazi, intestinal nötrofil ve lenfosit, submukozada nötrofil ve lenfosit bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak tıkanma sarılıklı hastalarda bakteriyel translokasyonun azaltılması, ilişkili komplikasyonların azaltılması amacıyla Glutamin ve Probiyotik kullanımının morbidite ve mortaliteyi azaltacağı kanaatine varmış bulunmaktayız.

6. SONUÇ

Tıkanma sarılığı oluşturduğumuz ratlarda (Kontrol grubu, Glutamin grubu, Probiyotik grubu, Glutamin+Probiyotik grubu) kanda, MLN'da, karaciğerde ve dalakta bakteriyel translokasyonun olduğunu saptadık. Glutamin ve probiyotiğin ayrı ayrı ve birlikte verildiği gruplarda kanda, MLN'da, karaciğerde ve dalakta bakteriyel translokasyonda iststistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu saptadık. Buna göre Glutamin ve probiyotiğin ayrı ayrı ve birlikte kullanımı ile bakteriyel translokasyonun önemli ölçüde azaldığını düşünmekteyiz.

Tıkanma sarılığı oluşturduğumuz ratlarda biyokimyasal olarak AST, ALT, ALP, Total Bilirubin ve Direkt Bilirubin seviyelerinde artış olduğunu saptadık. Glutamin'in tek başına verimesinin ALT değerlerini arttırdığı, Glutamin ve probiyotiğin birlikte verilmesinin ise AST değerlerini arttırdığı sonucuna ulaşıldı.

Ratların karaciğer dokularında GSH, GR, SOD, NOx seviyeleri çalışıldı. Kontrol ve Probiyotik grubu karşılaştırıldığında Probiyotik grubunda SOD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Probiyotik grubu ile Glutamin+Probiyotik grubu karşılaştırıldığında Glutamin+Probiyotik grubunda GR değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi.

Tıkanma sarılığı oluşturduğumuz ratlarda karaciğerde oluşan apoptozis değerlendirildiğinde sadece Probiyotik grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü. Karaciğerde stoplazmik vakuolizasyon incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak tıkanma sarılığı oluşturduğumuz ratlarda Glutamin ve Probiyotik'in ayrı ayrı ve birlikte kullanımı bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır fakat probiyotiğin etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Tüm bu veriler ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde özellikle probiyotikler için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1- Rage RV, Nahrwold DL: Cholangitis, choledocholithiasis and bile duct strictures. In Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. Edited by Zuidema GD. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991, pp 199-209.

2- Aran Ö: Safra yolları hastalıkları. Sayek İ.(ed)Temel cerrahi 1996;cilt 2:1299

3- Parks RW, Clements WD, Pope C, Halliday MI, Rowlands BJ, Diamond T. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. J Anat. 1996 Dec;189 (Pt 3):561-565.

4- Margaritis VG, Filos KS, Michalaki MA, Scopa CD, Spiliopoulou I, Nikolopoulou VN, Vagianos CE.Effect of oral glutamine administration on bacterial translocation,endotoxemia,liver and ileal morphology,and apoptosis in rats with obstructive jaundice. World J Surg. 2005 Oct;29(10):1329-34.

5- Sheen-Chen SM, Hung KS, Ho HT, Chen WJ, Eng HL. Effect of glutamine and bile acid on hapatocyte apoptosis after bile duct ligation in the rat. World J Surg. 2004 May;28(5):457-60. Epub 2004 Apr 19.

6- Schwartz SI. Liver. In: Sielaff TD, Curley SA (Eds). Principles of Surgery (8th Int. ed.). McGraw-Hill, Philadelphia 2004; pp 1139–1187.

7- Karatepe O, Acet E, Battal M, Adas G, Kemik A, Altiok M, Kamali G, Koculu S, Catay A, Kamali S, Karahan S.Effect of glutamine and curcumin on bacterial translocation in jaundiced rats. World J Gastroenterol. 2010 Sep 14;16(34):4313-20.

8- Aydogan A, Kismet K, Kilicoglu B, Erel S, Ozcan AH, Gollu A, Yildiz E, Akkus MA.Effects of various enteral nutrition solutions on bacterial translocation and intestinal morphology during the postoperative period. Adv Ther. 2007 Jan-Feb;24(1):41-9.

9- Sabuncuoglu MZ, Kismet K, Kilicoglu SS, Kilicoglu B, Erel S, Muratoglu S, Sunay AE, Erdemli E, Akkus MA. Propolis reduces bacterial translocation and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice.World J Gastroenterol. 2007 Oct 21;13(39):5226-31.

10- Li W, Chan AC, Lau JY, Lee DW, Ng EK, Sung JJ, Chung SC. Superoxide and nitric oxide production by Kupffer cells in rats with obstructive jaundice: Effect of internal and external drainage. J Gastroenterol Hepatol. 2004 Feb;19(2):160-5.

11- Akaike T, Ando M, Oda T et al. Dependence on 02-generation by xanthine oxidase of pathogenesis of influenza virus infection in mice. J Clin Invest 1990; 85: 739-745

12- Clement WDB, Halliday I, Me Caigue MD, et al: Effects of extrahepatic obstructive jaundice on kupffer cell clearance capacity. Arch Surg 1993 128: 200-205.

13- Sahin T, Aydin S, Yüksel O, Bostanci H, Akyürek N, Memiş L, Başaran N.Effects of the probiotic agent Saccharomyces Boulardii on the DNA damage in acute necrotizingpancreatitis induced rats. Hum Exp Toxicol. 2007 Aug;26(8):653-61.

14- Tang ZF,Ling YB,Lin N,Hao Z,Xu RY.Glutamine and recombinant human growth hormone protect intestinal barrier function following portal hypertension surgery. World J Gastroenterol 2007 Apr 21;13(15):2223-8.

15- Karen M, Yuksel O, Akyürek N, Ofluoğlu E, Cağlar K, Sahin TT, Paşaoğlu H, Memiş L, Bostanci H. Probiotic agent Saccharomyces boulardii reduces the incidence of lung injury in acute necrotizing pancreatitis induced rats. J Surg Res. 2010 May 1;160(1):139-44. Epub 2009 Mar 9.

16- Geyik MF, Aldemir M, Hosoglu S, Ayaz C, Satilmis S, Buyukbayram H, Kokoglu OF. The effects of Saccharomyces boulardii on bacterial translocation in rats with obstructive jaundice. Ann R Coll Surg Engl. 2006 Mar;88(2):176-80.

17- Wake K, Kawai Y, Smedsrod B. Re-evaluation of the reticulo-endothelial system.Ital J Anat Embryol 2001;106 (2 Suppl 1):261-269.

18-Bouwens L, Baekeland M, Wisse E. Cytokinetic analysis of the expanding Kupffer-Cell Population in rat liver. Cell Tissue Kinet 1986; 19: 217-226.

19- İto L, Hiroyuki M, Kosugi L, Shirasawa H. Alteration in Fc receptor activity in sinusoidal endotelial cells and Kupffer cells during D-Galactosamine (GaIN)-induced liver injury in rats.Virchows Arch B Ceel Pathology 1990;58:417.

20- Stenback A, Meurling S, Cantar C, Lundholm M, Wallander J, Johnsson C. The effect of mesenteric lymphadenectomy and Kupffer cell depletion on bacterial translocation. J Surg Res 2002; 102: 207-214.

21- Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. 1972; Apoptosis: Abasic biological phenomenon with widespread implications in tissue kinetics. Br J Cancer; 26: 239-57.

22- Mene P, Amore A. 1998; Apoptosis: potential role in renal diseases. Nephrol Dial Transplant; 13: 1936-43

23- Cohen J. 1993; Programmed cell death and apoptosis in lyphocyte development and function.; Ches;, 103(3): 99S.

24- McGee J.O'D., Isaacson PG and Wright NA. 1992; Cell injury and cell death. Oxford Textbook of Pathology. Vol: 1 (3.1.2), 142-147.

25- Batman F,Arslan S: Karaciğer fizyolojisi. Sayek İ.(ed). Temel cerrahi 1996;cilt 2:1205

26- Carol E, H. Scott –Conner, M.D., PH.D., and James B. Grogan, PH.D. The pathophsysiology of Biliary Obstruction and Its Effect on Phagocytic and Immune Function 316-336(1994)

27- Lee RG, Cholestasis and biliary obstruction: In Diagnostic Liver Pathology: 1.Edition. Mosby-Year Book Inc, St. Louis-Missouri, 1994.pp: 81–107.

28- Benjamin IS. Biliary tract obstruction-pathophysiology. Surgery of the Liver and Biliary Tract. Second Edition. Blumgart LH (Ed). Chuchill Livingstone.Longman Group Limited. London. 1994:135–146.

29- Scott-Conner CEH, Gragon JB. The Pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. J Surg Res 1994. 57, 316–336.

30- Miyoshi H, Rust C, Guicciardi ME, Gores GJ. NF-_B is activated in cholestasis and functions to reduce liver injury. Am J Pathol 2001; 158;967–975.

31- Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia-reperfusion injury. Hepatology 2000; 169–173.

32- Koeppel TA, Trauner M, Baas JC, Thies JC, Schlosser SF, Post S, Gebhard MM, Herfarth C, Boyer JL, Otto G. Extrahepatic biliary obstruction impairs microvascular perfusion and increases leukocyte adhesion in rat liver. Hepatology 1997; 26: 1085–1091.

33- Nieuwenhuijs VB, Van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LMA. Obstructive jaundice. Bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. Digestion 2000;62:255–261.

34- Kimmings AN, Van Deventer SJH, Obertop H, Rauws EAJ, Huibregtse K,Gouma DJ. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. Gut 2000; 46: 725–731.

35- Kahng KU, Rosylin JJ. Jaundice. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H. (eds). Maingot's Abdominal Operations. Tenth edition. Prentice Hall International (UK) Limited, London. 1998:315–335.

36- Nychytailo MIu, Malyk SV: Biochemical markers in diagnosis and prognosis of obturative jaundice. Klin Khir. 2004 ; ;(8):13-18.

37- Zulfikaroglu B, Zulfikaroglu E, Ozmen MM, Ozalp N, Berkem R, Erdogan S, Besler HT, Koc M, Korkmaz A.The effect of immunonutrition on bacterial translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. Clin Nutr. 2003 Jun;22(3):277-81.

38- Sheen-Chen S., Chau P., Haris W., Obstructive jaundice alters kuppfer cell function independent of bacterial translocation. Journal of Surgical Research 80, 200-209,1998

39- Guarner F, Malagelada JR: Gut flora in health and disease. Lancet 2003; 361:512-519

40- Kennedy JA, Parks RW, Clements WDB, Rowlands BJ: Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: Association with bacterial translocation. Br J Surg 1995; 82: 1433

41- Duffy LC: Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. J Nutr 2000; 130: 432-436

42- Ohshio G, Manabe T, Tobe T et al: Circulating immune complex, endotoxin and biliary infection in patients with biliary obstruction. Am J Surg 1988; 155:343-347

43- Albillos A, Hera A: Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation : working out the role of probiotics and antioxidants. J Hepat 2002;37:523-526

44- Sheen-Chen SM, Hung KS, Ho HT, Chen WJ, Eng HL: Effect of glutamine and bile acid on hepatocyte apoptosis after bile duct ligation in the rat. World J Surg. 2004 ; 28 (5):457-60

45- Ding JW, Anderson R, Stenham U et al: Effect of biliary decompression on reticuloendothelial function in jaundiced rats. Br J Surg 1992; 79: 648-652

46- Parks RW, Cameron CH, Gannon C et al: Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. J Path 2000; 192: 526-532

47- Lorenzo-Zuniga V, Bartoli R, Planas R et al: Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation and endotoxemia in cirrhotic rats. Hepat 2003; 37: 551-557

48- 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

49- Sakrak O, Akpinar M, Bedirli A, Akyurek N, Aritas Y: Short and long-term effects of bacterial translocation due to obstructive jaundice on liver damage. Hepatogastroenterology. 2003 ;50(53):1542-6

50- Kenneth BB, Bruce NA. The free radical theory of aging matures. Phsiol Review 1198; 78:547–581.

51- Elstner EF. Oxygen radicals: Biochemical basis for their eficiancy. Klin Wochenschr 1191; 69:949–956.

52- Reilly PM, Schiller HJ, Bulker GB. Pharmacalogic approach to tissue injury mediated by free radicals and reactive oxygen metabolites. Am J Surg 1991; 161:488–489.

53- Akkus I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları Konya. 1995. Saglık Dizisi 5:38.

54- Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leucocyts dependent inflammatory reactions. Ann J Pathol 1982; 107:397–408.

55- Tanırgan G, Koldas M, Uras F. Serbest radikaller: Serbest Radikal Biokimyasına Giris. SS. Haseki Tıp Bülteni Aralık 1994; 3:304–308.

56- Özdemir G. Reaktif oksijen partikülleri: Oksidan moleküller, serbest radikaller. Roche BES, 1993.

57- Muriel P, Suarez OR. Role of lipid peroxidation in biliary obstruction in the rat. J Appl Toxicol 1994; 14:423–426.

58- Li W, Chan ACW, Lau JYW, et al. Superoxide and nitric oxide production by Kupffe cells in rats with obstructive jaundice: Effect of internal and external drainage J of Gastr. & End. 2004; 19:160–165.

59- McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions J Biol Chem. 1970; 245:1374–1382.

60- Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of referange range. Clin Chim Acta. 1991; 196:143–152.

61- Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. Br J Sug 1994; 81:637–47.

62- Tannuri U, Carrazza FR, Iriya K. The effects of glutamine supplemented diet on the intestinal mucosa of the malnourished growing rat. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2000;55(3):87-92.

63- Campos FG, Waitzberg DL, Logulo AF, Mucerino DR, Habr-Gama A. The role of glutamine in nutrition in clinical practice. [Article in Portuguese] Arq Gastroenterol 1996;33(2):86-92. [Abstract]

64- da Costa MA, Campos AC, Coelho JC, de Barros AM, Matsumoto HM. Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003;27(3):182-6.

65- Lacey J.M., Wilmore D.W., Is glutamine conditionally essential aminoacid Nutr Rew 1990 :297-309.

66- Miller A.L., Therpeutic Considerations of L-Glutamine : A Review of the Literature Altren Med Rev 1999;4:239-248.

67- Wilmore D.W. The effect of glutamine supplemantation in patients following elective surgery and accidental injury, J Nutr 2001;131: 2543-9

68- Dudrick P.S., Souba W.W. aminoacids in surgical nutrition . Principles and practice. Surg clin North Am 1991;71(3):459-477

69- Souba W.W., Herskowitz K., Klimberg V.S. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolizm. Ann Surg 1990;211:543-551

70- Hong R.W., Helton W.S., Rounds J.D., Wilmore D.W. Glutamine-suplemented TPN preserves hepatic glutathione and improves survival following chemotherapy. Surg Forum 1990; 41: 9-11

71- Hong R.W., Rounds D.J., Helton W.S., Robinson M.K., Wilmore D.W. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. Ann Surg 1992; 21 S: 114-19.

72- Wallace C., Keast D. Glutamine and macrophage function. Metabolism 1992; 41: 1016-20

73- Grant J. Use of L-glutamine in total parenteral nutrition. J Surg Res 1988;44:506-513.

74- Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R., Von Der Decken A., Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen ballance. Ann Surg 1989;209;455-461

75- Kitani K. Et all. Hepatoprotective effect of ursodeoxycholicacid in experimental animals. In: Strategies for the Treatment of Hepatobiliary Diseases: Paumgartner G. Stiehl A, Barbara LRodaE(eds) Kluwer Academic Publishers Dordrecht/Boston /London. 1990. pp. 43-56.

76- Aldemir M, Geyik MF, Kokoglu OF, Buyukbayram H, Hosoglu S, Yagmur Y: Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. ANZ J Surg. 2003 Sep;73(9):722-6.

77- Fuller R, Perdigon G. Probiotics 3- Immunomodulation by the gut microflora and probiotics. Kluwer Academic Publishers 2000.

78- Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. Int J Food Microbiol 1998; 39: 237-238.

79-İler M. İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Probiyotikler. Güncel Gastroenteroloji Dergisi.2005; 9(3):134-40

80- Erkmen O. Probiyotik bakterilerin önemi. Gıda bilimi ve Tek. 2000;5(1):26-32.

81- Gismondo MR, Drago L. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. International Journal of Antimicrobiol Agents, 1999, 12;287-292.

82- Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Mattö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. Journal of Biotechnology. 2000,84;197-215.

83- Mombelli B, Gismondo MR. The use of probiotics in medical practice. Antimicrobial Agents . 2000, 16;531-536.

84- Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, Seppo Salminen. Probiotics: mechanisms and established effects. International Dairy Journal 1999, 9;43-52.

85- Ogawa M, Shimizu K, Nomoto K, Tanaka R, Hamabata T, Yamasaki S, Takeda T. Inhibition of in vitro growth of Shiga toxin-producing Escherichia coli O157:H7 by probiotic lactobacillus strains due to production of lactic acid. International Journal of Food Microbiology 2001, 68;135-140.

86- Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B. Probiotic activities of Lactobacillus casei rhamnosus: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. Research in Microbiology 2001,152;167–173.

87- Strus M, Pakosz K, Gosciniak H, Przondo-Mordarska A, Rozynek E, Pituch H, Meisel-Mikołajczyk F, Heczko PB. Antagonistic activity of Lactobacillus bacteria strains against anaerobic gastrointestinal tract pathogens (Helicobacter pylori, campylobacter coli, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile). Medycyna Doswiadczalnai Mikrobiologia 2001, 53;133–142.

88- Shah U, Walker WA. Adverse host responses to bacterial toxins in human infants. J Nutr 2000; 130(suppl): 420-425.

89- Rastall RA, Gibson GR, Gill HS, Guarner F, Klaenhammer TR, Pot B, Reid G, Rowland IR, Sanders ME. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. FEMS Microbiology Ecology 2005,52;145-152

90- Servin AL, Coconnier MH. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. Best practice & Research Clinical Gastroenterology 2003, 17(5); 741-754.

91- Matsuu M, Shichijo K, Okaichi K, Wen CY, Fukuda E, Nakashima M, Nakayama T, Shirahata S, Tokumaru S, Sekine I. The protective effect of fermented milk kefir on radiation-induced apoptosis in colonic crypt cells of rats. J Radiat Res (Tokyo). 2003,44;111-115.

92- Nagira T, Narisawa J, Teruya K. Suppression of apoptosis in UV-damaged human melanoma cells kefir was mediated through the inhibition of caspase-3 activation. by a fermented milk, Kefir. In: Animal Cell Technology: Products from Cells, Cells as Products, Eds. A. Bernard et al. 1999, Kluwer Academic Publishers. The Netherlands. 437–439.

93- Henriksson R, Franzén L, Sandström K, Nordin A, Arevärn M, Grahn E. Effects of active addition of bacterial cultures in fermented milk to patients with chronic bowel discomfort following irradiation. Support Care Cancer 1995; 3:81–83.

94- Guven A, Gulmez M. The effect of kefir on the activities of GSH-Px, GST, CAT, GSH and LPO levels in carbon tetrachloride-induced mice tissues. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2003;50:412-416.

95- Osman N, Adawi D, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G. Endotoxin- and Dgalactosamine- induced liver injury improved by the administration of Lactobacillus, Bifidobacterium and blueberry. Dig Liver Dis. 2007 Sep;39(9):849-856.

96- Xing HC, Li LJ, Xu KJ, Shen T, Chen YB, Sheng JF, Chen Y, Fu SZ, Chen CL, Wang JG, Yan D, Dai FW, Zheng SS. Protective role of supplement with

foreign Bifidobacterium and Lactobacillus in experimental hepatic ischemia-reperfusion injury. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Apr;21(4):647-656.

97- Cenesiz S, Devrim AK, Kamber U, Sozmen M. The effect of kefir on glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels in mice with colonic abnormal crypt formation (ACF) induced by azoxymethane (AOM). Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2008 Jan;115(1):15-19

98- Plusa S, Webster N, Primrose J. Obstructive jaundice causes reduced expression of polymorphonuclear leucocyte adhesion molecules and adepressed response to bacterial wall products in vitro. Gut 1996; 38:784- 787.

99- Regan MC, Keane RM, Little D. Postoperative immunological function and jaundice. Br J Surg 1994;81:271–273.

100- Erbil Y, Berber E, Ozarmagan S et al: The effects of sodium deoxycholate,lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. Hepatogastroent 1999; 46: 2791-2798

101- Ogetman Z, Dirlik M, Caglikulekci M, Canbaz H, Karabacak T, Yaylak F, Tamer L, Kanik A, Aydin S. The effect of aminoguanidine on blood and tissue lipid peroxidation in jaundiced rats with endotoxemia induced with LPS. J Invest Surg. 2006;19(1):19-30

102- Shieh P, Zhou M, Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. Upregulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide occurs later than the onset of the hyperdynamic response during sepsis. Shock 13(4); 325-329, 2000.

103- Buttke JM, Sandrtrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. Immunol Today 1994; 15: 7–10.

104- Szabo C, Cuzzocrea S, Zingarelli B, O'Connor M, Salzman AL. Endothelial dysfunction in a rat model of endotoxic shock. Importance of the activation of poly (ADP-ribose) synthase by peroxynitrite. J Clin Invest. 1997; 100(3): 723–35.

105- Ypsilantis P, Lambropoulou M, Anagnostopoulos C, Tsigalou C, Vasiliadis C, Kortsaris A, Papadopoulos N, Simopoulos C. Pringle maneuver exacerbates systemic inflammatory response and multiple organ injury induced by extended liver radiofrequency ablation. Hum Exp Toxicol. 2011 Mar 7. [Epub ahead of print]

8. ÖZET

Safra yollarındaki tıkanıklık sonucu organizmada bazı patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bunlardan biride bakteriyel translokasyondur. Tıkanma sarılığında çeşitli maddelerle bakteriyel translokasyon ve bunun sonuçları araştırılmıştır. Fakat Glutamin ve Probiyotiğin birlikte kullanımı araştırılmamıştır. Bizde buradan yola çıkarak immünonütrisyonla birlikte probiyotik kullanımının tıkanma sarılığında gelişen patolojik süreç üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada 200-250 gr ağırlığında 30 erkek Wistar Albino rat her grupta 6 adet olacak şekilde gruplara ayrıldı. Sham grubunda sadece karın açıldı. Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik gruplarında ise tıkanma sarılığı oluşturuldu. Örneklerden standart biyokimyasal parametreler dışında GSH, GR, SOD, NOx, bakteriyel translokasyon ve histopatolojik parametreler çalışıldı.

Karaciğer fonksiyonunu gösteren standart biyokimyasal değerler açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Buna karşın Glutamin ve Probiyotiğin tek tek ve birlikte verildiği gruplarda bakteriyel translokasyonun azaldığı, antioksidan sistem parametrelerini gösteren değerler arasında Kontrol grubunda SOD, Glutamin grubunda GSH, Probiyotik grubunda GSH, GR, SOD; Glutamin+Probiyotik grubunda ise GSH ve GR için anlamlı ($p<0,05$) değerler saptandı. NOx açısından fark saptanmadı. Histopatolojik olaraksa Probiyotik grubunda apoptozisin diğer gruplara göre daha fazla olduğu tespit edildi.

Tıkanma sarılığında Glutamin ve Probiyotiğin tek tek ve birlikte kullanımı

bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır. Fakat özellikle Probiyotiğin antioksidan sistem parametrelerine ve karaciğere olan etkilerinin aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Tıkanma sarılığı, bakteriyel translokasyon, glutamin ve probiyotik

9.SUMMARY

Some pathologic changes occur in the organism as a result of biliary tract obstruction. One of these is bacterial translocation. Various substances and the consequences of bacterial translocation in obstructive jaundice were investigated but the combined insult with glutamine and probiotic has not been previously examined. From there, we aimed to investigate the effects of using probiotic with immunonutrition in an experimental model of obstructive jaundice on pathologic proceseses.

In this study; thirty male Wistar-Albino rats weighing 200 to 250g were divided into five groups including 6 rats in each group. In sham operated group only laparotomy was done. Obstructive jaundice was developed in control, glutamine, glutamine+probiotic groups. Blood samples were drawn for the measurement of standart biochemical accounts and tissue samples for bacterial translocation, histopathological assessment and measurement of GSH, GR, SOD, NOx.

Standard biochemical values showing liver function, there were no statistically differences between the groups. However, bacterial translocation reduces in groups which glutamine and probiotic applied together and individually, the parameters showing antioxidant system values SOD in control group, GSH in glutamine group, GSH, GR, SOD in probiotic group, GSH and GR in glutamine+probiotic group s tatistically significant differences were confirmed

($p<0,05$). There was no difference in terms of NOx. Histopathologically, the probiotic group, apoptosis was found to be higher than the other groups.

Together and individual use of glutamine and probiotic in obstructive jaundice reduces bacterial translocation. However, especially in order to clarify the effects of probiotic on antioxidant system parameters and the liver, further studies are needed.

Keywords: Obstructive jaundice, Bacterial translocation, Glutamine, Probiotic

10.EKLER

10.1. Tablo Listesi

Tablo 1: Terminal İleumda İntestinal Bariyerin Değerlendirilmesi **51**

Tablo 2: Tüm Grupların AST, ALT ve ALP Kan Değerlerinin **53**
Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

Tablo 3: Tüm Grupların Total Bilirubin ve Direk Bilirubin **54**
Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

Tablo 4: Tüm Grupların GSH, GR, SOD ve NOx Kan Değerlerinin **54**
Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

Tablo 5: Sham grubu ve Kontrol grubunun AST, ALT, ALP, **55**
Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx
Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

Tablo 6: Sham grubu ve Glutamin grubunun AST, ALT, ALP, **55**
Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan
Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

Tablo 7: Sham grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, **56**
Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx
Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

Tablo 8: Sham grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, **56**
ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx
Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı

Tablo 9: Kontrol grubu ve Glutamin grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı **57**

Tablo 10: Kontrol grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı **57**

Tablo 11: Kontrol grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan DeğerlerininOrtalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı **58**

Tablo 12: Glutamin grubu ve Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı **58**

Tablo 13: Glutamin grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı **59**

Tablo 14: Probiyotik grubu ve Glutamin+Probiyotik grubunun AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GSH, GR, SOD, NOx Kan Değerlerinin Ortalama ±Standart Sapma Değerlerinin Dağılımı **59**

Tablo 15: Karaciğerde bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması **60**

Tablo 16: Karaciğerde bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması **60**

Tablo 17: Karaciğerde bakteri üremesi açısından koloni sayılarının Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik gruplarının karşılaştırılması **61**

Tablo 18: Karaciğer kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı **61**

Tablo 19: Dalakta bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması **62**

Tablo 20: Dalakta bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması **62**

Tablo 21: Dalakta bakteri üremesi açısından koloni sayılarının Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları arasında karşılaştırılması. **63**

Tablo 22: Dalak kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı **63**

Tablo 23: MLN'de bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması **64**

Tablo 24: MLN'de bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması. **64**

Tablo 25: MLN'da bakteri üremesi açısından koloni sayılarının Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları arasında karşılaştırılması. **65**

Tablo 26: MLN kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı **65**

Tablo 27: Kan kültüründe bakteri üremesi açısından Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması **66**

Tablo 28: Kanda bakteri üremesi açısından Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+ Probiyotik gruplarının karşılaştırılması. **66**

Tablo 29: Kan kültüründe bakteri üremesi açısından koloni sayılarının Sham, Kontrol, Glutamin, Probiyotik, Glutamin+Probiyotik grupları arasında karşılaştırılması **67**

Tablo 30: Kan kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı **67**

10.2. Resim Listesi

Resim 1: Ana safra kanalının bulunup diseke edilmesi **43**

Resim 2: Ana safra kanalının disektörle dönülmesi **44**

Resim 3: Ana safra kanalının proksimal ve distalden bağlanması **44**

Resim 4: Ana safra kanaının kesilmesi **45**

Resim 5: Karaciğerde apoptotik hücre görünümü **68**

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Deniz

Soyadı: YÜCEL

Dogum Yeri ve Tarihi: Ankara, 14.04.1978

Eğitimi:

2006-2011: Gazi Üniveristesi Tıp Fakültesi, ANKARA
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

1996-2003: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

1992-1995: Başkent Lisesi, Ankara

1984-1992: Şehitlik İlköğretim Okulu,ANKARA

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

1- Oktem H, Gozil R, Calguner E, Bahcelioglu M, Mutlu S, Kurkcuoglu A, Yucel D, Senol E, Babus T, Kadioglu D. Morphometric study of a horseshoe kidney. Med Princ Pract. 2008;17(1):80-3.

2- Karakose M, Peker T, Gulekon N, Yucel D, Oktem H.Numerical variation of the celiac trunk and anatomical variation in origin and course of the dorsal pancreatic artery. Saudi Med J. 2006 Aug;27(8):1232-5.