

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSSEL MEKANİK İKTER MODELİNDE URSODEOKSİKOLİK ASİT VE GLUTAMİNİN BAKTERİYEL TRANSLOKASYON, KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİNE OLAN ETKİLERİ

Nejdet BİLDİK,¹ Ayhan ÇEVİK,¹ Burak KADIOĞLU,¹ Hüseyin EKİNCİ,¹ Mehmet ALTINTAŞ,¹
Gülay DALKILIÇ,¹ Aylin GÜL,² Mustafa GÜLMEN¹

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹2. Genel Cerrahi Kliniği, ²Patoloji Bölümü

Bu çalışmada, obstrüktif sarılık oluşturulan hayvan modellerinde ursodeoksikolik asit ve glutaminin bakteriyel translokasyon, karaciğer histopatolojisi ve karaciğer fonksiyon testlerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı. Deney hayvanı olarak ağırlıkları 200-280 gr arasında değişen, Wistar Albino cinsi 60 adet dişi sıçan üzerinde çalışıldı. Her grupta 20 adet hayvan içeren üç grup oluşturuldu. Deney grubundaki hayvanlarda cerrahi işlem sonrası 3 gün içinde ikter gelişti. Dördüncü gün sıçanların diyetine 10 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit (Ursofalk®) ve 4 ml/kg/gün L-alanil L-glutamin içeren solüsyon (Dipeptiven®) eklendi. Tüm sıçanlardan bakteriyel translokasyonu belirlemek üzere mezenter, çekum ve kan örnekleri alındı. Biyokimyasal parametreler için kan örneği alındı. Histopatolojik inceleme için karaciğerden örnekler alındı. Mekanik ikter oluşturduğumuz sıçanlarda AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin ve direkt bilirubin seviyelerinde artış olduğu belirlendi. Sıçanlarda hafif derecede yağlanma saptanırken ursodeoksikolik asit ve glutamin kullanılan gruptakilerde bu oranın azaldığı saptandı ve total bilirubin düzeyleri arasında fark saptanmadı. Sonuç olarak, mekanik ikterli hastalarda bakteriyel translokasyon ve karaciğerdeki hasarlanmada ursodeoksikolik asit ve glutaminin operasyon öncesi ve sonrası verilmesinin mekanik ikterli hastalardaki morbidite ve mortalite üzerinde önemli ölçüde olumlu etkileri olduğunu savunmaktayız.

Anahtar Sözcükler: Glutamin; mekanik ikter; ursodeoksikolik asit.

THE EFFECTS OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND GLUTAMINE ON BACTERIAL TRANSLOCATION, LIVER FUNCTIONS AND HEPATIC HISTOPATHOLOGY IN RATS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

In this study, our aim was to investigate the effects of ursodeoxycholic acid and glutamine on bacterial translocation, hepatic histopathology and liver function tests in animal models with obstructive jaundice. Sixty female Wistar Albino rats weighing 200-280 g were used. Twenty rats were assigned to each of three groups. The experiment group developed icterus on the 3rd postoperative day, and 10 mg/kg/day ursodeoxycholic acid (Ursofalk®) and 4 ml/kg/day L-alanyl L-glutamine solution (Dipeptiven®) were added to their diet with orogastric intubation on the 4th postoperative day. Investigated parameters were AST, ALT, ALP, GGT, total (T) bilirubin, and direct (D) bilirubin. Mesenteric, cecum and blood samples were collected in order to determine bacterial translocation. For measurement of biochemical parameters, blood sample was obtained. For histological investigation, samples of liver tissue were obtained. Our study demonstrated elevated levels of AST, ALT, GGT, ALP, and T and D bilirubin in rats with mechanical icterus. While the ursodeoxycholic acid and glutamine-administered group exhibited a significant decline in AST, ALT, GGT, ALP, and D bilirubin levels, there was no difference regarding T bilirubin levels. We concluded that in the case of bacterial translocation and liver damage, preoperative and postoperative ursodeoxycholic acid and glutamine administration in patients with mechanical icterus may have positive effects on morbidity and mortality.

Key Words: Glutamine; mechanical icterus; ursodeoxycholic acid.

Başvuru tarihi: 4.1.2009 **Kabul tarihi:** 4.4.2009

İletişim: Dr. Nejdet Bildik. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, 34865 Cevizli, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 1251 **e-posta:** bildiknejdet@yahoo.com

Kolestaz, safranin bağırsak akımının engellenmesi sonucu karaciğer hücreleri ve safra yolları içinde safra birikimidir.^[1] Bağırsağa safra geçişinin azalması veya olmaması safra ile atılan maddelerin kanda birikmesine neden olur. Safra yollarında tıkanıklık sonucu organizmada bazı patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Retiküloendotelial sistem fonksiyonlarında bozulma, immün sistemin baskılanması, intestinal mukozanın yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler, bağırsak duvarında oksidatif hasar, safra tuzlarının enterohepatik dolaşımının bozulması dolayısıyla antibakteriyel ve deterjan etkisinin engellenmesi, bakteriyemi ve endotoksemi bunlardan başlıcalarıdır.^[2,3] Tüm bu değişiklikler bağırsak bariyer sisteminin bozulmasına ve bakteriyel translokasyon oluşmasına yol açmaktadır.^[4] Bunun yanında karaciğerde staz sonucu hepatositlerde dejenerasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kanama pıhtılaşma sürelerinde uzama, kanama diyatezi riskinin artması, bilirubin yüksekliğine bağlı mental değişiklikler meydana gelir.

Bakteri translokasyonu bağırsağın bariyer görevinin ortadan kalkması sonucu bağırsak içindeki canlı veya ölü bakteriler ile bunların toksik ürünlerinin karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodları (MLN) ve sistemik dolaşıma yayılması olarak tanımlanmaktadır.^[5] Bakteri translokasyonunun oluşumunda normal bağırsak florasındaki değişiklikler, immün sistem ile ilgili problemler ve mukozal bariyerinin bozulması gibi faktörler önemli rol oynarken, obstrüktif sarılık, travma, yetersiz beslenme ve protein malnutrisyonu gibi faktörlerin de translokasyon oluşumunda etkili olabileceği düşünülmüştür.^[4,6] Günümüzün modern tanı ve tedavi yaklaşımlarına rağmen safra yolları obstrüksiyonlarında ortaya çıkan ve ağırlıklı olarak gram negatif mikroorganizmalara bağlı olan sepsis hala ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Genellikle hafif bir kolanjit tablosu ile kendini gösteren enfeksiyon hali, patolojinin ilerlemesi ile septik şok veya çoklu organ yetmezliği sendromuna dönüşebilir.^[3,5] Bu nedenle birçok araştırmacı tarafından, hem bakteri translokasyonu mekanizmalarını ortaya koymaya yönelik hem de bu mekanizmaları önlemeye yönelik klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaktadır. Ursodeoksikolik asit ve glutaminin bakteriyel translo-

kasyonu önlemedeki etkinlikleri çalışmalarla gösterilmiştir.^[7]

Bu çalışmada, obstrüktif sarılık oluşturulan hayvan modellerinde ursodeoksikolik asit ve glutaminin bakteriyel translokasyon, karaciğer histopatolojisi ve karaciğer fonksiyon testlerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, 2009 yılında deney hayvanları etik kurulunun onayı alınarak İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde ve etik kurulu onayı alınarak Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya, Mikrobiyoloji ve Patoloji laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Deney hayvanı olarak ağırlıkları 200-280 gr arasında değişen Wistar Albino cinsi toplam 60 adet dişi sıçan üzerinde çalışıldı.

Her grupta 20 adet hayvan içeren deney, kontrol ve sham grubu olmak üzere toplam 3 grup oluşturuldu.

Grup I, Sham grubu (n=20): Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup batın kapatıldı ve takiben hayvanlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

Grup II, Kontrol grubu (n=20): Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup 4/0 ipek ile bağlanan hayvanlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

Grup III, Deney grubu (n=20): Laparotomi sonrasında ana safra kanalı ortaya konup 4/0 ipek ile bağlanan hayvanlara 3 gün süre ile standart yem ve su verildi. Dördüncü günden itibaren 7 gün süre ile diyetlerine ursodeoksikolik asit ve glutamin eklendi.

Tüm hayvanlara 50 mg/kg ketamin sodyum ile (intraperitoneal) genel anestezi sağlandıktan sonra batın ön duvarı tüyleri kesilerek povidon iyot ile saha temizliği yapıldı. Median laparotomi ile batına girildi. Sham grubunda ana safra kanalı bulundu ve bırakıldı. Kontrol ve deney grubu hayvanlarda ana safra kanalı bulundu. Disektör ile ana safra kanalı döndü ve 4/0 ipek ile bağlandı (Şekil I). Takiben katlar anatomisine uygun olarak

5/0 ipeklerle kapatıldı. Dikiş hattı povidon iyot ile temizlendi. Hayvanlar anesteziden çıkmak üzere sıcak ortama alındı. Operasyon sonrası altıncı saatte oral beslenmeye başlandı.

Deney grubundaki hayvanlarda cerrahi sonrası 3 gün içinde ikter gelişti ve dördüncü gün diyetlerine orogastrik tüp yardımı ile 10 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit (Ursofalk®) ve 4 ml/kg/gün L-alanil L-glutamin içeren solüsyon (Dipeptiven®) eklendi. Yedi gün boyunca hayvanlar bu şekilde beslendi. Cerrahi sonrası onuncu günde tüm hayvanlar yüksek doz eter inhalasyonu ile sakrifiye edilerek eski insizyonlarından batınlarına girildi. Makroskopik olarak ana safra kanalı bağlanan deney hayvanlarının tümünde bağladığımız yerin proksimalinde kalan safra yollarının ileri derecede dilate olduğu gözlemlendi (Şekil II).

Tüm hayvanlardan bakteriyel translokasyonu belirlemek üzere mezenter, çekum ve kan örnekleri alındı. Biyokimyasal parametreler için kan örneği alındı. Histopatolojik inceleme için karaciğerden örnekler alındı.

Mikrobiyolojik İnceleme

Tüm gruplardaki hayvanların mezenter lenf nodu ve çekum sürüntü örnekleri, kan örnekleri sterilizasyon ve dezenfeksiyon şartlarına uyulan laboratuvar ortamında gerçekleştirildi. Mezenter lenf

nodu örneği steril petri kabında ikiye bölündü ve steril olarak kanlı agara sürülerek ekildi. Çekum sürüntü örneği Carry-Blair transport besi yerine alındı. Kan örnekleri intrakardiyak olarak steril iğneli enjektör ile Bactec (Becton-Dickinson, ABD) hemokültür şişelerine alındı.

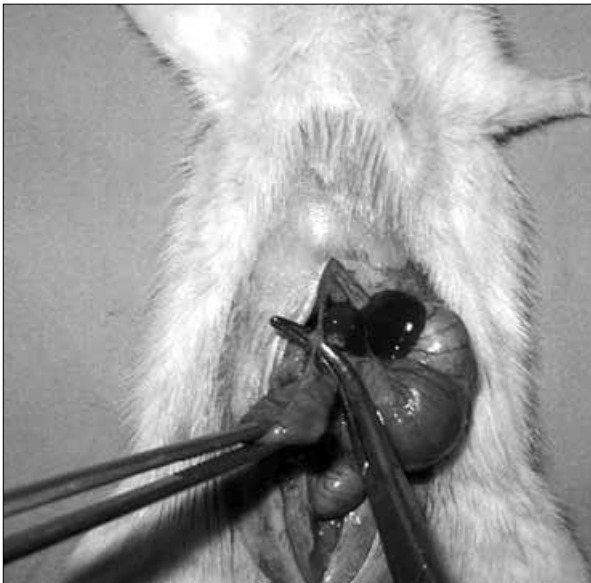
Anaerop kültür için ekim yapılan besiyerleri GASPAK kavanozuna konularak oksijensiz ortam sağlandı. Tüm besiyerleri 35-37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Üreme olan kültürlerdeki bakterilerin gram özellikleri ve tür tanımlaması yapıldı.

Biyokimyasal İnceleme

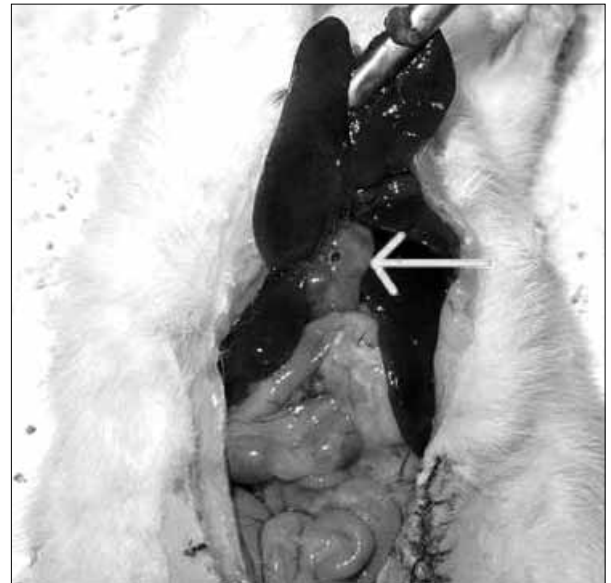
Tüm gruplardaki hayvanların kanları iğneli enjektörle intrakardiyak olarak alındı (Kontaminasyonu engellemek için öncelik kan kültürüne verildi). Kan örnekleri silikonlu tüplere alındı. Beş dakika 6500 devirde santrifüj sonrası serumlar ayrıldı. Örneklerden AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri MODULAR (Roche®) cihazı ile UV fotometrik, kolorimetrik ve enzimatik yöntemlerle tayin edildi.

Histopatolojik İnceleme

Karaciğer örnekleri %10'luk tamponlanmış formolde 3 saat fiksede edildi. Alkol, aseton, ksilen ve parafin işlemlerinden sonra bloklandı. Bloklardan 4 mikronluk kesitler alınarak Hematoksin-Eozin boyası ile boyandı. Preparatlar Olympus BX50



Şekil I. Disektör ile ana safra kanalının dönülmesi.



Şekil II. Dilate safra yolları ve ikter.

Tablo I. Biyokimyasal parametrelere ilişkin karşılaştırmalar

	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
AST	107,35	13,61	970,35	211,86	542,65	175,83	0,001**
ALT	90,50	18,39	246,10	102,99	148,70	145,85	0,001**
GGT	28,35	14,88	46,80	15,72	28,35	23,41	0,002**
ALP	136,80	56,29	1391,40	449,22	766,75	260,48	0,001**
Total bilirubin	0,34	0,13	14,26	1,85	14,36	1,54	0,001**
Direkt bilirubin	0,10	0,04	11,33	1,81	10,30	1,56	0,001**

** p<0,01 ileri düzeyde anlamlı.

ışık mikroskobunda 40 ve 100 büyütme ile değerlendirildi. Mikroskoba bağlı olan Olympus marka fotoğraf makinası ile fotoğraflandı. Aynı patoloj tarafından inceleme alındı.

Karaciğer yağlanması ve safra tıkaçları değerlendirildi. Yağlanma 4 grupta değerlendirildi.

(i) Yağlanma yok; (ii) Hafif derece yağlanma: %33'den daha az yağlanma; (iii) Orta derece yağlanma: %33-%66 arasında yağlanma; (iv) Ağır derece yağlanma: %66'dan fazla yağlanma.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0" programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma için alınan örnekler Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya, Mikrobiyoloji ve Patoloji laboratuvarlarında değerlendirilmiştir. Biyokimyasal parametrelere ilişkin karşılaştırmalar Tablo I'de görülmektedir.

kin karşılaştırmalar Tablo I'de görülmektedir.

AST düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup I'in AST düzeyi Grup II (p=0,001; p<0,01) ve Grup III'ten (p=0,001; p<0,01) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup II'nin AST düzeyi Grup III'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p=0,001; p<0,01).

ALT düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup I'in ALT düzeyi Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür (p=0,001; p<0,01); Grup III'ten anlamlı düzeyde düşüktür (p=0,014; p<0,05). Grup II'nin ALT düzeyi Grup III'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p=0,001; p<0,01).

GGT düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup II'nin GGT düzeyi Grup I (p=0,001; p<0,01) ve Grup III'ten (p=0,001; p<0,01) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup I ve Grup III'ün GGT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=1,000; p>0,05).

ALP düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup I'in ALP düzeyi Grup II (p=0,001; p<0,01) ve Grup III'ten (p=0,001; p<0,01) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup II'nin ALP düzeyi Grup III'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p=0,001; p<0,01).

Tablo II. Kan kültüründe bakteri varlığına göre karşılaştırmalar

		Grup I		Grup II		Grup III		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kan kültürü	+	3	15,0	20	100,0	10	50,0	0,001**
	-	17	85,0	-	-	10	50,0	

** p<0,01 ileri düzeyde anlamlı.

Tablo III. Kan kültüründe üreyen bakteri tiplerinin dağılımı

	Grup I		Grup II		Grup III	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Üreme yok	17	85,0	0	0	14	70,0
S. aureus	3*	15,0	1*	5,0	0	0
E. coli	0	0	15	75,0	5	25,0
Enterobacter	0	0	2	10,0	0	0
K. pneumoniae	0	0	2	10,0	0	0
P. mirabilis	0	0	4	20,0	0	0
C. freundii	0	0	2	10,0	0	0
Peptostreptokok	0	0	0	0	0	0
B. fragilis	0	0	0	0	0	0
Clostridium Sp.	0	0	0	0	0	0

* Grup I ve Grup II'de görülen S. aureus kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

Tablo IV. Mezenter lenf nodunda bakteri varlığına göre karşılaştırmalar

		Grup I		Grup II		Grup III		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Mezenter lenf nodu	+	-	-	20	100,0	8	40,0	0,001**
	-	20	100,0	-	-	12	60,0	

** p<0,01 ileri düzeyde anlamlı.

Total bilirubin düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup I'in total bilirubin düzeyi Grup II (p=0,001; p<0,01) ve Grup III'ten (p=0,001; p<0,01) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup II ve Grup III'ün total bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,989; p>0,05).

Direkt bilirubin düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup I'in direkt bilirubin düzeyi Grup II (p=0,001; p<0,01) ve Grup III'ten (p=0,001; p<0,01) istatistiksel olarak ileri düzeyde

de anlamlı düşüktür. Grup II'nin direkt bilirubin düzeyi Grup III'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,045; p<0,05).

Kan kültüründe bakteri varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup I'de kan kültüründe bakteri görülme oranı %15 iken; Grup II'de %100 ve Grup III'de %50 oranında kan kültüründe bakteri görülmüştür (Tablo II, Tablo III).

Mezenter lenf nodunda bakteri varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01) (Tablo IV). Grup I'de mezenter lenf nodunda bakteri üre-

Tablo V. Mezenter lenf nodunda üreyen bakteri tiplerinin dağılımı

	Grup I		Grup II		Grup III	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Üreme yok	20	100,0	0	0	12	60,0
S. aureus	0	0	0	0	1*	5,0
E. coli	0	0	20	100,0	5	25,0
Enterobacter	0	0	4	20,0	0	0
K. pnomnia	0	0	5	25,0	0	0
P. mirabilis	0	0	3	15,0	0	0
C. freundii	0	0	0	0	0	0
Peptostreptokok	0	0	0	0	0	0
B. fragilis	0	0	0	0	0	0
Clostridium Sp.	0	0	0	0	0	0

* Grup III'de görülen S. aureus kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

Tablo VI. Çekumda bakteri varlığına göre karşılaştırmalar

		Grup I		Grup II		Grup III		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Çekum	+	2	10,0	20	100,0	10	50,0	0,001**
	-	18	90,0	-	-	10	50,0	

** p<0,01 ileri düzeyde anlamlı.

Tablo VII. Çekumda üreyen bakteri tiplerinin dağılımı

	Grup I		Grup II		Grup III	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Üreme yok	18	90,0	0	0	10	50,0
S. aureus	2*	10,0	0	0	0	0
E. coli	0	0	20	100,0	10	50,0
Enterobacter	0	0	1	5,0	0	0
K. pnomnia	0	0	4	20,0	0	0
P. mirabilis	0	0	6	30,0	1	5,0
C. freundii	0	0	2	10,0	0	0
Peptostreptokok	0	0	1	5,0	0	0
B. fragilis	0	0	1	5,0	0	0
Clostridium Sp.	0	0	1	5,0	0	0

*Grup I'de görülen S. aureus kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

mesi görülmezken; Grup II'nin tamamında mezenter lenf nodunda bakteri üremesi görülmüştür. Grup III'ün ise %40'ında mezenter lenf nodunda bakteri üremesi görülmüştür (Tablo V).

Çekumda bakteri varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01) (Tablo VI). Grup I'de çe-

kumda üreyen bakteri oranı %10 iken, Grup II'nin tamamında çekumda bakteri üremesi görülmüştür. Grup III'ün ise %50'sinde çekumda bakteri üremesi görülmüştür (Tablo VII).

Karaciğerde yağlanmaya göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup I'de hiçbir hay-

Tablo VIII. Karaciğerde yağlanmaya göre karşılaştırmalar

		Grup I		Grup II		Grup III		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Karaciğerde	+	20	100,0	11	55,0	17	85,0	0,001**
yağlanma	-	-	-	9	45,0	3	15,0	

** p<0,01 ileri düzeyde anlamlı.

vanın karaciğerinde yağlanma olmazken, Grup II'nin %55'inde, Grup III'ün %85'inde karaciğerde hafif yağlanma görülmüştür (Tablo VIII) (Şekil IIIa, IIIb).

TARTIŞMA

Bakteri translokasyonu, canlı mikroorganizmaların yanısıra cansız mikroorganizmalar ve endotoksinlerin bağırsak epitel mukozasını aşarak lamina propria ve oradan da MLN'ye geçişi ile diğer dokulara yayılımı olarak tanımlanmıştır.^[8]

Bakteriyel translokasyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İntestinal mikroflora ile konak defans mekanizmaları (mukozal bariyer, immünolojik defans, gastrik asidite, gastrointestinal motilite) arasındaki dengenin bozulmasının, bakteriyel translokasyonda başlıca rolü oynadığı düşünülmektedir.^[4,9]

Safra kanalı tıkanıklığı sonrası oluşan kolestazda, bağırsak bariyer fonksiyonunda bozulma, immün sistemde baskılanma ve mononükleer fagositik fonksiyonda hasarlanma bakteriyel translokasyona neden olmaktadır.^[10]

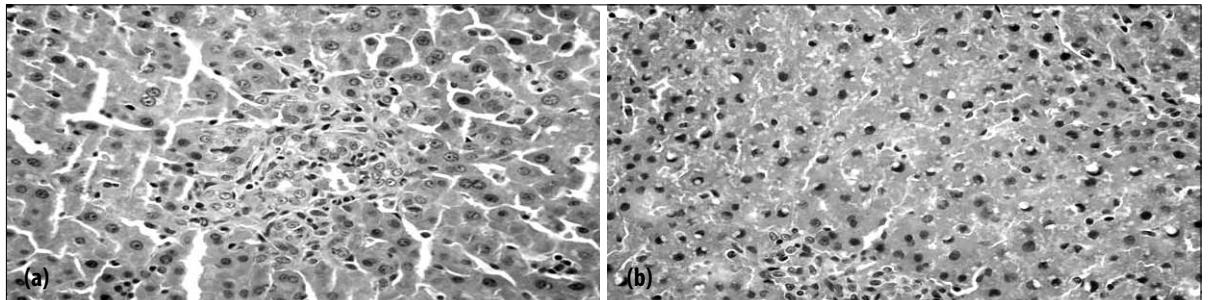
Parks ve ark.'nın^[8] yaptıkları bir çalışmada, safra kanalı tıkanıklığı oluşturulduktan 1 hafta sonra alınan kan, MLN, KC ve dalak kültürlerinde bakte-

riyel translokasyonun kontrol grubuna göre arttığı ve terminal ileum mukozasında morfolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir.^[8]

Bir çalışmada, ana safra kanalı tıkanıklığı sonrası oluşan bakteriyel translokasyona, deoksikolat, laktuloz ve glutaminin etkisi araştırılmıştır. Her üç üründe bakteriyel translokasyonu azalttığı ama en çok etkinin glutamin verilen grupta olduğu gösterilmiştir.^[11] Bir diğer çalışmada ana safra kanalı bağlanan sıçanlarda oluşan bakteriyel translokasyona ursodeoksikolik asit, glutamin ve poliklonal immünglobulin verilmesi araştırılmış ve her üç ürünün de bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir.^[12]

Yaptığımız çalışmada mekanik ikter oluşturduğumuz sıçanlarda (Grup II ve Grup III) kanda, mezenter lenf nodunda ve çekum serozasında bakteriyel translokasyon olduğunu saptadık. Ursodeoksikolik asit ve glutamin verdiğimiz grupta (Grup III) kontrol grubuna göre kanda, MNL'de ve çekumda bakteriyel translokasyonda istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) azalma saptadık. Buna göre ursodeoksikolik asit ve glutaminin bakteriyel translokasyonu önemli ölçüde azalttığını düşünmekteyiz.

Safra yolları obstrüksiyonu bulunan hastalarda



Şekil III. (a) Karaciğer portal triadı, yağlanma yok. (b) Karaciğer hücresinde mikroveziküler yağlanma.

KAYNAKLAR

kan biyokimyasında özellikle bilirubin ve ALP değerlerinde artış olmaktadır. Bununla birlikte kolestaz nedeniyle karaciğerdeki hasarlanma sonucunda AST, ALT, GGT seviyelerinde de artış gözlenmektedir.^[13-15]

Ogato ve ark.^[16] ve Souba ve ark.'nın^[17] çalışmaları mekanik ikter oluşturulan hayvan grubuna ursodeoksikolik asit verilmesini takiben hepatositlerde görülen mikroveziküler yağlanmada önemli azalma ve buna bağlı olarak AST, ALT ve GGT değerlerinde düşme olduğunu göstermiştir. Yaptığımız çalışmada mekanik ikter oluşturduğumuz sıçanlarda AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin ve direkt bilirubin seviyelerinde artış olduğunu saptadık. Ursodeoksikolik asit ve glutamin verdiğimiz grupta (Grup III) AST, ALT, GGT, ALP ve direkt bilirubin düzeylerinde anlamlı ölçüde azalma ($p<0,001$) saptarken total bilirubin düzeylerinde Grup II ve Grup III arasında fark saptamadık. Buna göre ursodeoksikolik asit ve glutaminin karaciğer fonksiyon testleri üzerinde ve direkt bilirubin düzeylerinde azaltıcı etki yarattığını düşünmekteyiz.

Safra yolu obstrüksiyonunda kolestaza bağlı olarak hepatositlerde safra asitlerinin toksik etkisi ile hepatosit hasarı olmaktadır.^[18,19] Klinik olarak karaciğer fonksiyon testlerindeki artış histopatolojik olarak hepatositlerde yağlanma ve safra tıkaçı olarak görülmektedir.^[20]

Galle ve ark.'nın yaptığı çalışmada ursodeoksikolik asitin safra tuzlarının hepatositler üzerindeki hasarlanmayı önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır.^[21,22] Yaptığımız çalışmada mekanik ikter oluşturduğumuz sıçanlarda %45 oranında hafif derecede yağlanma saptadık, ursodeoksikolik asit ve glutamin kullandığımız gruptaki sıçanlarda bu oranın %15 seviyesine indiğini saptadık. Buna göre ursodeoksikolik asit ve glutaminin karaciğer hasarlanmasını azalttığı kanısına vardık.

Sonuç olarak, mekanik ikterli hastalarda, bakteriyel translokasyon ve karaciğerdeki hasarlanmada ursodeoksikolik asit ve glutaminin, operasyon öncesi ve sonrası verilmesinin mekanik ikterli hastalardaki morbidite ve mortalite üzerinde önemli ölçüde olumlu etkileri olduğunu savunmaktayız.

1. Ratych ER, Smith WG. Anatomy and physiology of the liver. In: George D, Zuidema GE, editors. Surgery of the alimentary tract. 4th ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 357-74.
2. Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Patsoukis N, Georgiou C, Nikolopoulou V, Scopa CD. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol Scand* 2004;180(2):177-85.
3. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990;212(4):496-510.
4. Pain JA, Bailey ME. Prevention of endotoxaemia in obstructive jaundice--a comparative study of bile salts. *HPB Surg* 1988;1(1):21-7.
5. Brooks SG, May J, Sedman P, Tring I, Johnstone D, Mitchell CJ, et al. Translocation of enteric bacteria in humans. *Br J Surg* 1993;80(7):901-2.
6. Aldemir M, Geyik MF, Kökoğlu OF, Büyükbayram H, Hoşoğlu S, Yağmur Y. Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *ANZ J Surg* 2003;73(9):722-6.
7. Sileri P, Morini S, Sica GS, Schena S, Rastellini C, Gaspari AL, et al. Bacterial translocation and intestinal morphological findings in jaundiced rats. *Dig Dis Sci* 2002;47(4):929-34.
8. Parks RW, Stuart Cameron CH, Gannon CD, Pope C, Diamond T, Rowlands BJ. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *J Pathol* 2000;192(4):526-32.
9. Nychytaïlo MIu, Malyk SV. Biochemical markers in diagnosis and prognosis of obturative jaundice. [Article in Ukrainian] *Klin Khir* 2004;(8):13-5. [Abstract]
10. Kennedy JA, Parks RW, Clements WD, Rowlands BJ. Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: association with bacterial translocation. *Br J Surg* 1995;82(10):1433-4.
11. Nieuwenhuijs VB, van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LM. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion* 2000;62(4):255-61.
12. Ohshio G, Manabe T, Tobe T, Yoshioka H, Hamashima Y. Circulating immune complex, endotoxin, and biliary infection in patients with biliary obstruction. *Am J Surg* 1988;155(2):343-7.
13. Poo JL, Estanes A, Pedraza-Chaverri J, Cruz C, Uribe M. Effects of ursodeoxycholic acid on hemodynamic and renal function abnormalities induced by obstructive jaundice in rats. *Ren Fail* 1995;17(1):13-20.

14. 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.
15. Koutelidakis I, Papaziogas B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Makris J, Pavlidis T, Giamarellou H, et al. Systemic endotoxaemia following obstructive jaundice: the role of lactulose. *J Surg Res* 2003;113(2):243-7.
16. 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.
17. Souba WW, Herskowitz K, Klimberg VS, Salloum RM, Plumley DA, Flynn TC, et al. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. *Ann Surg* 1990;211(5):543-51.
18. Kuru B, Dinc S, Altinok G, Aksoz T, Camlibel M, Gulcelik MA, et al. Effect of different enteral nutrients on bacterial translocation in experimental obstructive jaundice. *Eur Surg Res* 2004;36(1):45-52.
19. 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 balance. *Ann Surg* 1989;209(4):455-61.
20. Lacaille F, Paradis K. The immunosuppressive effect of ursodeoxycholic acid: a comparative in vitro study on human peripheral blood mononuclear cells. *Hepatology* 1993;18(1):165-72.
21. Fracchia M, Soubrane O, Houssin D, Galatola G. Temporary resolution of obstructive jaundice during ursodeoxycholic acid therapy in a patient with primary sclerosing cholangitis and a dominant biliary stricture. *Ital J Gastroenterol* 1995;27(8):430-5.
22. Houdijk AP, Teerlink T, Bloemers FW, Westdorp RI, van Leeuwen PA. Gut endotoxin restriction prevents catabolic changes in glutamine metabolism after surgery in the bile duct-ligated rat. *Ann Surg* 1997;225(4):391-400.