

Deneysel Olarak Tıkanma İkteri Geliştirilen Ratlarda Bakteriyel Translokasyonun Gösterilmesi

Serdar Güngör¹, Nükhet Kurultay¹, A. Gamze Şener¹, H. Hakan Er¹, Atilla Çökmez²,
Metin Türker¹

Özet: Tıkanma ikterlerinde, mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilen spontan bakteriyel infeksiyonlar ve sepsis ile sıkça karşılaşılabilmektedir. Son zamanlarda bu komplikasyonların temelinde, intestinal kaynaklı endotokseminin yattığına dair bulgular elde edilmiştir. İntestinal endotoksemi tıkanma ikteri gibi katabolik süreçlerde gelişen bakteriyel translokasyon sonucunda oluşmaktadır. Bakteriyel translokasyonun gelişmesindeki en önemli faktör olarak intestinal mukoza harabiyeti suçlanmıştır. Çalışma İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Cerrahi Bölümünde, 3 gruba ayrılmış (grup 1: sham laparotomi; grup 2: koledok ligasyonu ve grup 3: koledok ligasyonu + elementer diyet); toplam 45 adet Sprague-Dawley türü erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. 14 günlük tıkanma ikteri periyodunu takiben, mezenterik doku, karaciğer ve dalaktan alınan biyopsiler, ekildikleri besiyerlerinde aerop ve anaerop koşullarda inkübe edildi. Bakteriyel translokasyon indeksi olarak, gram başına düşen mikroorganizma sayıları hesaplandı. Grup 1'de hiç üreme gözlenmedi. Grup 2 ve 3 arasında bakteriyel translokasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak, tıkanma ikterinde bakteriyel translokasyonun anlamlı biçimde arttığı gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Tıkanma ikteri, bakteriyel translokasyon.

Summary: Demonstration of bacterial translocation in an experimental obstructive jaundice model in rats. In obstructive jaundice it is often to get face to face mortality and morbidity that are the result of bacterial infections and sepsis. Recently, it is found that intestinal endotoxemia is the base of these complications. Intestinal endotoxemia have become from bacterial translocation developing on catabolic process like obstructive jaundice. In the origin of bacterial translocation the intestinal mucosa destruction is claimed. This study has taken Atatürk Training and Research Hospital of Izmir Experimental Surgery Unit, and total 45 male Sprague-Dawley rats in 3 groups (group 1: sham laparotomy; group 2: common duct ligation; group 3: common duct ligation +special diet) were used. After 14 days obstructive jaundice period, biopsies that are taken from mesenteric tissue, liver and spleen were inoculated in culture media both aerobically and anaerobically. As a bacterial translocation index, the number of microorganism per gram was calculated. In group 1, no growth was observed, and in group 2 and 3 for the bacterial translocation no difference was found statistically ($p> 0.05$). As a result, it was found that bacterial translocation was significantly increased in obstructive jaundice.

Key Words: Obstructive jaundice, bacterial translocation.

Giriş

Tıkanma ikterleri, cerrahların sık karşılaştıkları ve beraberinde ciddi sorunların görülebildiği hastalıklardır. Günümüzde tıbbi bakım ve tedavideki gelişmelere rağmen, tıkanma ikterli hastalarda operatif mortalite ve morbidite hâlâ yüksektir (1-3). Tıkanma ikterli hastalarda, bakteriyel infeksiyonlar, spontan bakteriyel peritonit ve sepsis insidansında bir artış olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Postoperatif dönemde bu hastalarda sıklıkla görülen intraabdominal infeksiyonlar ve yara infeksiyonları, halen hastalar ve cerrahlar için ciddi bir sorundur (3-7).

Çeşitli etyolojik faktörler sonucunda, enterik bakterilerin sağlam olan barsak duvarını aşarak, portal ve sistemik

dolaşıma katılmalarına “bakteriyel translokasyon” adı verilmektedir.

Tıkanma sarılığında endotoksin, hastaların %50'sinde periferik dolaşımda saptanmıştır. Endotoksemi oluşum mekanizmasında, incebarsaklarda safra tuzlarının olmayışına bağlı olarak mikrofloranın değişimi ve karaciğerdeki retikuloendotelial hücre fonksiyonunun bozulması suçlanmaktadır. Sonuç olarak tıkanma sarılığı sürecinde septik komplikasyonların oluşumunda başlangıç noktası intestinal sistem olarak görülmektedir. Diğer birçok infeksiyöz ya da katabolik süreçte bozulan intestinal bariyer kaçınılmaz bir biçimde tıkanma ikterinde de hasara uğramaktadır (8-11). Deneysel hayvanı modellerinde tıkanma ikterlerinde bakteriyel klirensin hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif mikroorganizmalar için azalmış olduğu, bakteriyel fagositozda ve retikuloendotelial sistem fonksiyonlarında bozukluk olduğu bildirilmiştir (12-15).

Biz de bu ön bilgiler ışığında, tıkanma ikteri oluşturulan sıçanlarda bakteriyel translokasyon gelişim insidansını araştırmak üzere deneysel bir çalışma planladık.

(1) Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Yeşilyurt-İzmir

(2) Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, Yeşilyurt-İzmir

Tablo 1. Nütrisyon Solüsyonlarının Formülleri

	Spesifik Nütrisyon Solüsyonu 250 ml
Kalori	250
Protein (gr)	10.5
Yağ (gr)	3.9
Karbonhidrat (gr)	23.4
Vitamin A (IU)	1500
Vitamin D (IU)	70.5
Vitamin E (IU)	7.9
Vitamin K (IU)	12.75
Vitamin C (IU)	53
Folik asid (mcg)	105
Vitamin B1 (mg)	0.40
Vitamin B2 (mg)	0.45
Vitamin B12 (mcg)	1.6
Niasin (mg)	5.3
Kolin (mg)	105
Biotin (mcg)	79
Pantotenik asid (mg)	2.65
Sodyum (mg)	232
Potasyum (mg)	390
Klorür (mg)	359
Kalsiyum (mg)	176
Fosfor (mg)	176
Magnezyum (mg)	70.5
İyod (mcg)	26.5
Bakır (mg)	0.4
Çinko (mg)	4.5
Demir (mg)	3.38
Selenyum (mcg)	16.5
Krom (mcg)	16.3
Molibden (mcg)	30

Yöntemler

Tıkanma iktlerinde bakteriyel translokasyonun ne derecede arttığını araştırmak üzere İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Cerrahi Bölümüyle birlikte sıçanlar üzerinde bir çalışma yapıldı.

Araştırma, üç gruba ayrılmış 45 adet "Sprague-Dawley" türü erkek sıçan (200-240 gr) üzerinde yürütüldü.

Denekler

Denekler randomize olarak üç gruba ayrıldılar.

Grup 1 (Sham Laparotomi Grubu, n=15): Laparotomi sonrası koledok çevresinde diseksiyon yapıldı.

Grup 2 (Tıkanma İkteri Grubu, n=15): Laparotomi sonrası koledok ligasyonu uygulandı ve postoperatif dönemde beslenme standard sıçan yemi ve su ile sürdürüldü.

Grup 3 (Tıkanma İkteri + Spesifik Nütrisyon Grubu, n=15): Laparotomi sonrası koledok ligasyonu uygulandı ve postoperatif dönemde beslenme spesifik nütrisyon solüsyonu, standard sıçan yemi ve su ile sürdürüldü.

Operasyon

Sıçanlar tartıldı ve 100 mg/kg dozda intraperitoneal ketamin hidroklorür ile genel anestezi sağlandı. Anestezi sonrasında karın bölgesindeki tüyler tıraş edildi ve povidon iyod ile dezenfeksiyon sağlandı. Yaklaşık olarak 3 cm'lik bir medyan insizyon ile batına girildi. Grup 1'de sadece koledok çevresinde diseksiyon uygulandı. Grup 2 ve 3'te ise koledok 4/0 ipek ile iki kez bağlandı. Karın katları 4/0 ipek ile kapatıldı. Cilt sütü-re edildi.

Gruplardaki denekler postoperatif 1. günden itibaren her biri ayrı kafeslere alınarak izlendiler. Her üç grupta da deneklere günün ilk beslenmesi olarak hazırlanan solüsyonlar verildi. Deneğin solüsyonu tam olarak tüketmesinden sonra beslenmeye standard sıçan yemi ve su ile devam edildi.

Değerlendirme İşlemleri

Tüm sıçanlara operasyonun 14. gününde 100 mg/kg dozda intraperitoneal ketamin hidroklorür ile anestezi uygulandı. Karın bölgesinin temizliğinden sonra aynı insizyondan batına girildi. Önce peritonun kanamasız bir yerinden steril pamuklu çubuklar ile iki adet sürüntü alındı. Bunlardan biri, 2 ml beyin-kalp infüzyon buyyonu içeren, diğeri 4 ml tiyoglukolat buyyonu içeren steril tüplere kondu (Periton sürüntü örneklerinde üreme olan denekler çalışma dışında bırakılacaktır). Daha sonra portal venden portal kan örneği (~2 ml) ve vena cava inferior'dan sistemik kan örneği (~2 ml) alınarak, 1'er ml kan ayrı ayrı tiyoglukolat buyyonu ve beyin-kalp infüzyon buyyonu içeren bifazik kan kültürü besiyerlerine koyuldu.

Son olarak mezenter lenf bezleri, karaciğer ve dalaktan doku örnekleri alındı ve denek, aort transeksiyonu ile sakrifiye edildi. Alınan doku örnekleri steril şartlarda hassas tartı ile tartıldı ve ağırlıklar kaydedildi. Dokular homojenize edildikten sonra, 4 ml tiyoglukolat buyyonu ve 2 ml beyin-kalp infüzyon buyyonu içeren steril tüplerdeki besiyerlerine ekildiler. Aerop hemokültürler 1 hafta, anaerop hemokültürler 15 gün 37°C'de etüvde bekletildi ve günlük takipleri yapıldı. Periton sürüntüleri ve doku parçaları da sıvı besiyerine ekimden ortalama 4 saat sonra; %5 koyun kanlı agar, çikolata agarı ve EMB besiyerlerine 0.01 mm çaplı öze ile çift olarak ekildi. Yarısı aerop olarak, yarısı da anaerobik kavanozun içine konduktan sonra etüve kondu. Aerop kültürler 48 saat, anaerop kültürler 4 gün boyunca takip edildi. Üreme olan hemokültürler, standard bakteriyolojik teknikler kullanılarak tanımlandı. Oluşan bakteri koloni sayıları kaydedildi. Kolonizasyon saptanan dokularda, bakteriyel translokasyon indeksi olarak, doku gramı başına düşen mikroorganizma sayısını hesaplamak için aşağıdaki formüller kullanıldı (16).

$$\text{Doku gramı başına düşen koloni sayısı (cfu/gr)} = \frac{(N \times D \times a \times b)}{W}$$

N: Plaktaki koloni sayısı

D: İnokulum sulandırım değeri.

a: Örneğin bulunduğu sıvı besiyeri miktarı (ml).

b: İnokulum miktarı.

W: Örneğin ağırlığı (gr).

Aerop mikroorganizmalar için:

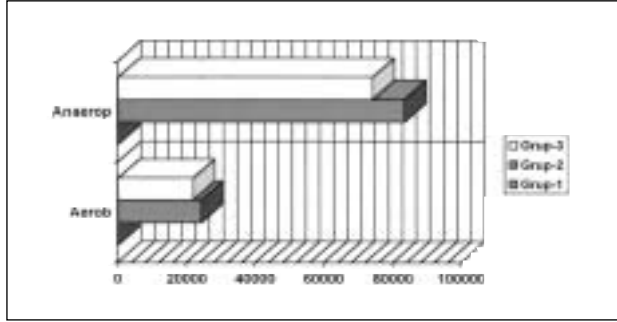
Koloni sayısı $\times 1 \times 2 \times 100$ /doku ağırlığı (gr)

Anaerop mikroorganizmalar için:

Koloni sayısı $\times 1 \times 4 \times 100$ /doku ağırlığı (gr)

Tablo 2. Mezenterik Dokuda Elde Edilen Ortalama Değerleri ve Grafik

	Doku Ağırlığı (mg)	Aerop Koloni Sayısı	Anaerop Koloni Sayısı	Aerop Bakteri/gr	Anaerop Bakteri/gr
Grup 1	288.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Grup 2	310.5	36.1	60.5	24 225.9	83 142.4
Grup 3	291.4	31.5	53.2	21 814.7	74 070.8



İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ ve altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

İlk operasyonun 14. gününde uygulanan relaparotomilerde; grup 1'deki deneklerin tümünde, kolayca ayrılabilen az sayıda yapışıklıklar dışında patolojik bulgu saptanmazken, diğer 2 gruptaki deneklerin tümünde, karaciğerde sirotik görünüm ve koledokta kistik dilatasyon mevcuttu (Resim 1). Peritonan alınan sürüntü örneklerinin hiçbirinde üreme olmadı.

Bakteriyel Translokasyon

Mezenter

- Aerop kolonizasyon: Grup 1'de alınan mezenter doku örneklerinde aerop bakteri kolonizasyonu saptanmadı. Grup 2'de gram doku başına düşen aerop bakteri ortalama sayısı 24 225.9 olarak hesaplanırken, grup 3'te; 21 814.7 olarak bulundu. Grup 2 ile 3'ün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$; $p = 0.494$). Buna karşın hem grup 1 ile 2, hem de grup 1 ile 3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.000$; $p = 0.000$).
- Anaerop kolonizasyon: Grup 1'de alınan mezenter doku örneklerinde anaerop bakteri kolonizasyonu saptanmadı. Grup 2'de gram doku başına düşen anaerop bakteri ortalama sayısı 83 142.4 olarak hesaplanırken, grup 3'te; 74 070.8 olarak bulundu. Grup 2 ile 3'ün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$; $p = 0.576$). Buna karşın hem grup 1 ile 2, hem de grup 1 ile 3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.05$; $p = 0.000$; $p = 0.001$) (Tablo 2).

Karaciğer

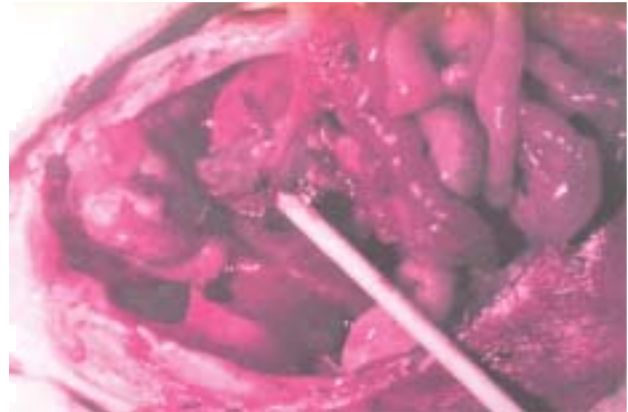
- Aerop kolonizasyon: Grup 1'de alınan karaciğer doku örneklerinde aerop bakteri kolonizasyonu saptanmadı. Grup

2'de gram doku başına düşen aerop bakteri ortalama sayısı 6210.0 olarak hesaplanırken, grup 3'te; 5464.4 olarak bulundu. Grup 2 ile 3'ün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$; $p = 0.820$). Buna karşın hem grup 1 ile 3, hem de grup 1 ile 3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.05$; $p = 0.001$; $p = 0.018$).

- Anaerop kolonizasyon: Grup 1'de alınan karaciğer doku örneklerinde anaerop bakteri kolonizasyonu saptanmadı. Grup 2'de gram doku başına düşen anaerop bakteri ortalama sayısı 56 189.1 olarak hesaplanırken, grup 3'te; 53 430.9 olarak bulundu. Grup 2 ile 3'ün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$; $p = 0.468$). Buna karşın hem grup 1 ile 2, hem de grup 1 ile 3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.05$; $p = 0.000$; $p = 0.003$) (Tablo 3).

Dalak

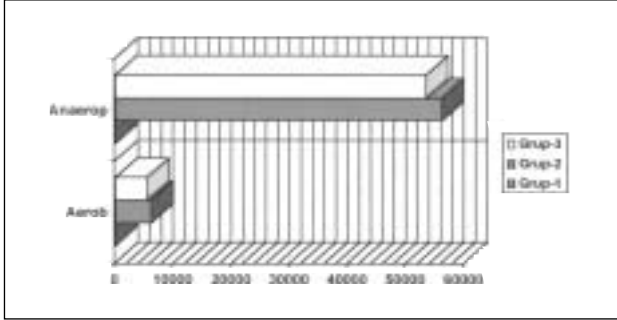
- Aerop kolonizasyon: Grup 1'de alınan dalak doku örneklerinde aerop bakteri kolonizasyonu saptanmadı. Grup 2'de gram doku başına düşen aerop bakteri ortalama sayısı 19 894.6 olarak hesaplanırken, grup 3'te; 13 323.1 olarak bulundu. Grup 2 ile 3'ün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$; $p = 0.310$). Buna karşın hem grup 1 ile 2, hem de grup 1 ile 3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.05$; $p = 0.002$; $p = 0.010$).
- Anaerop kolonizasyon: Grup 1'de alınan dalak doku örneklerinde anaerop bakteri kolonizasyonu saptanmadı. Grup 2'de gram doku başına düşen anaerop bakteri ortalama sayısı 120 156.9 olarak hesaplanırken, grup 3'te; 69 084.7 olarak bulundu. Grup 2 ile 3'ün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$; $p = 0.152$). Buna karşın hem grup 1 ile 3, hem de grup 1 ile 3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.05$; $p = 0.000$; $p = 0.000$) (Tablo 4).



Resim 1. Koledokta kistik dilatasyon ve karaciğerde sirotik görünüm.

Tablo 3. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Ortalama Değerleri ve Grafik

	Doku Ağırlığı (mg)	Aerop Koloni Sayısı	Anaerop Koloni Sayısı	Aerop Bakteri/gr	Anaerop Bakteri/gr
Grup 1	498.4	0.0	0.0	0.0	0.0
Grup 2	531.7	15.3	68.7	6210.0	56189.1
Grup 3	477.4	13.7	65.7	5464.4	53430.9



İrdeleme

Tıkanma ikterli hastalarda, bakteriyel infeksiyonlar, spon-tan bakteriyel peritonit ve sepsis insidansında bir artış olduğu uzun zamandır bilinmektedir (17,18). Bu komplikasyonların oluşma sıklığı çeşitli serilerde %8 ile %25 arasında değişmekte olup, %78'lere varan mortalite oranları bildirilmektedir (17,19). Bu infeksiyonların yaklaşık olarak %70'inden fazlasında intestinal orijinli Gram-negatif enterik mikroorganizmalar sorumludur (20). Tıkanma ikterinde, intestinal mukozal bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açan faktörler ve intestinal bakterilerin ekstraintestinal organlara yayılımı, çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (8-11). Bizim çalışmamızda da, tıkanma ikteri oluşturulan gruplarda, kontrol grubuna göre bakterial translokasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir.

Tıkanma ikterinde oluşan, bakteriyel translokasyondaki bu artıştan, intestinal mukozadaki fiziksel hasar, intestinal bakteri sayısında anormal artış ve immün sistemdeki zayıflama sorumlu tutulmaktadır (9). Bu üç mekanizma içerisinde üzerinde en çok çalışılanı, intestinal mukoza hasarı olmuştur. Deitch ve arkadaşları (9), deneysel bir tıkanma ikteri modelinde incebarsakta morfolojik değişiklikleri gösterdiler. Yine, Ding ve arkadaşları (21) da incebarsak mukozasında nonspesifik anomaliler tanımladılar. Bu iki çalışmada da; fiziksel hasarın mukozal bariyerin kırılmasına ve translokasyona yol açabileceği öne sürüldü. Bu çalışmaların ışığında, intestinal mukoza hasarını en aza indireyecek ajanların bakterial translokasyonu azaltabileceği fikri ile deneysel çalışmalar yapıldı (22,23).

Ayrıca ikterli hastalardaki infektif komplikasyon oranının yüksekliğinden Kupffer hücreleri aktivasyonundaki bozukluk

(24), endotoksinlere bağlı selüler immünite bozukluğu (25), karaciğerden antiendotoksin salgılayan IgA üretiminin azalması (26), anergi (27), retikuloendotelial sistem disfonksiyonu (12-15), makrofajların fagositer disfonksiyonu (28,29), yeterli immün cevabın oluşmaması (30), peritoneal nötrofil kemotaksisinin azalması (31) ve bu faktörlerin sonucunda gelişen bakteriyel klirens bozulması (32-34) sorumlu tutulmaktadır. Muhtemelen mukozal bariyer fonksiyonu azalır. Histopatolojik olarak vil-löz ödem gelişir ve epitel lamina propriadan yükselir, intestinal bakteri ve endotoksinlerle mukozal bariyer bozulması sonucu bakteriyel translokasyon oluşur (9).

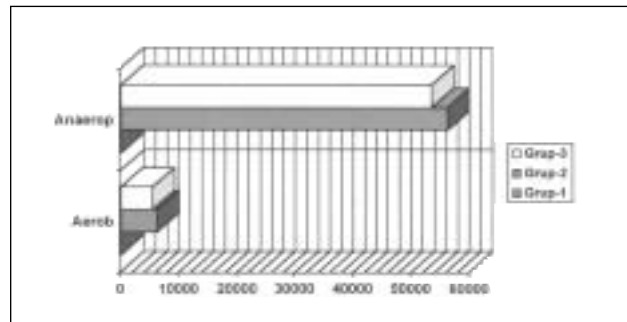
Ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonlarında görülen komplikasyonların patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak, sistemik endotoksemisinin rolünü destekleyen kanıtlar artmaktadır (35).

Tıkanma sarılığında endotoksin, hastaların %50'sinde periferik dolaşımda saptanmıştır (36-38). Endotoksemi oluşum mekanizmasında; incebarsaklarda safra tuzlarının olmayışına bağlı olarak mikrofloranın değişimi ve karaciğerdeki retikuloendotelial hücre fonksiyonunun bozulması suçlanmaktadır (37).

Sonuç olarak tıkanma sarılığı sürecinde septik komplikasyonların oluşumunda başlangıç noktası intestinal sistem olarak görülmektedir. Diğer birçok infektif ya da katabolik süreçte bozulan intestinal bariyer kaçınılmaz bir biçimde tıkanma ikterinde de hasara uğramaktadır. Kritik hastalıklar süresince glutamin bulunabilirliğinin azalması, bağırsak bariyerinin bozulmasında bir faktör olabilir. Bu bozulma kronik hipermetabolik bir duruma neden olarak sepsis ve multiorgan yetmezliğine gidişe yol açabilir. İntraselüler glutamin konsantrasyonunun azalması sepsis ağırlığı ve yüksek mortalite ile direkt olarak ilişkili görülmektedir (39).

Tablo 4. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Ortalama Değerleri ve Grafik

	Doku Ağırlığı (mg)	Aerop Koloni Sayısı	Anaerop Koloni Sayısı	Aerop Bakteri/gr	Anaerop Bakteri/gr
Grup 1	383.4	0.0	0.0	0.0	0,
Grup 2	405.4	29.3	81.2	19 894.6	120 156.9
Grup 3	420.6	28.8	69.7	13 323.1	69 084.7



Schimpil ve arkadaşları (22)'nin yaptıkları deneysel bir çalışmada, tıkanma ikterinde artmış olan bakteriyel translokasyon, intestinal mukozal malondialdehid ve myeloperoksidaz aktivitesinin, enteral glutamin (1 gr/kg) uygulaması ile azaltılabildiği gösterilmiştir. Araştırmacılar aynı çalışmada allopürinolin de glutamin benzeri olumlu etkilerini saptamışlardır.

Erbil ve arkadaşları (23)'nin İstanbul Onkoloji Enstitüsü'nde sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri deneysel bir çalışmada, tıkanma ikterinde oral glutamin ve oral safra tuzlarının bakteriyel translokasyonu üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Glutaminin, bakteriyel translokasyonu önlemede daha etkin olduğu gözlenen bu çalışmada araştırmacıların vardığı sonuç, bakteriyel translokasyonda, intestinal mukozal bütünlüğünün, lümen içi bakteri çoğalmasından daha önemli bir faktör olduğudur.

Biz de, yaptığımız deneysel çalışmada, koledok ligasyonu ile tıkanma ikteri oluşturulan sıçanlarda, bakteriyel translokasyonun arttığını gösterdik. Deneklerde, karaciğerde makroskopik olarak biliyer siroz görünümü ve koledokta kistik dilatasyon gelişti. Bakteri translokasyonu, biyopsi alınan mezenter, karaciğer ve dalak dokularında anlamlı olarak yüksekti. Koledok ligasyonu ile birlikte enteral elementer diyet verilen deneklerde, bakteri translokasyonunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sonuç olarak, tıkanma ikterinde bakteriyel translokasyon anlamlı biçimde artmaktadır ve ekstra olarak diyete katılan vitamin ve bazı minerallerin bakteriyel translokasyonu önlemede çok önemli bir katkısı yoktur.

Kaynaklar

1. Tontuş O, Coşkun S, Erengül C, Pişkinpaşa M. Obstrüktif sarılıklı hastalarda cerrahi morbidite ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri. *Klin Den Cerrahi Derg* 1993; 1: 228-31
2. Yüzen Y, Öncel T, Engin S, Aldemir S, Akyıldız A. Tıkanma sarılığında mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Ulusal Cerrahi Derg* 1993; 9: 238-43
3. Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA. Surgical morbidity and mortality in one hundred twenty-nine patient with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1988; 75: 216-9
4. Pain JA, Cahill CJ, Bailey ME. Perioperative complications in obstructive jaundice: therapeutic considerations. *Br J Surg* 1985; 72: 942-5
5. Roughneen PT, Kumar SC, Pellis NR, Rowlands BJ. Endotoxemia and cholestasis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 205-10
6. Holman M, Rikkers LF, Moody FG. Sepsis in the management of complicated biliary disorders. *Am J Surg* 1979; 138: 809-13
7. Pellegrini CA, Allegra P, Bongard FS, Way LW. Risk of biliary surgery in patients with hyperbilirubinemia. *Am J Surg* 154: 111-7
8. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993; 17: 1081-5
9. Deitch EA, Sitting K, Li M, Berg RD, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159:79-4
10. Llover JM, Bartoli R, Planas R, Cabre E, Jimenez M, Urban A, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats. its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994; 35: 1648-52
11. Sedman PC, Macfie J, Sagar P. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107:643-9
12. Ball SK, Grogan JB, Collier JB, Scott-Conner CEH. Bacterial phagocytosis in obstructive jaundice. *Am Surg* 1991; 57: 67-72
13. Ding JW, Anderson R, Stenram V, Lunderquist A, Bengmark S. Effects of biliary decompression on reticuloendothelial function in jaundiced rats. *Br J Surg* 1992; 79: 648-52
14. Tanaka N, Ryden S, Bergqvist L, Christensen P, Bengmark S. Reticuloendothelial function in rats with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1985; 72: 946-9
15. Thompson RLE, Hoper M, Diamond T, Rowlands BJ. Development and reversibility of T lymphocyte dysfunction in experimental obstructive jaundice. *Br J Surg* 1990; 77:1229-32
16. Parks RW, Clements VDB, Stay MG, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by intestinal biliary drainage. *Br J Surg* 1996; 1345-9
17. Gilgert JA, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis: an update. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:365-70
18. Mihas AA, Toussaint J, Hsue HS, Dotherow P, Achord JL. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: clinical and laboratory features, survival and prognostic indicators. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 520-2
19. Al Amri SM, Allam AR, Al Mofleh IA. Spontaneous bacterial peritonitis and culture-negative neutrocytic ascites in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 433-6
20. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 257-75
21. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willen R, Bengmark S. Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. *J Surg Res* 1994; 57: 238-45
22. Schimpil G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Hollwarth M. Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut* 1996; 39: 48-53
23. Erbil Y, Berber E, Özarmağan S, Seven R, Eminoglu L, Çalış A, Olgac V, Gürlü N. The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(29): 2791-5
24. Regan ML, Keane RM, Little D, Bouchrer-Hages D. Postoperative immunological function and jaundice. *Br J Surg* 1994; 81:271-73
25. Greve JM, Gouma DJ, Soeters PB, Baurman WA. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: a study with germ-free rats. *Gastroenterology* 1990; 98:478-85
26. Armstrong CP, Dixon JM, Taylor TV, Dasies GG. Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. *Br J Surg* 1984; 71:234-8
27. Lainzoz M, Pofel J, Puente JL. Anergy in jaundiced patients. *Br J Surg* 1988; 75:147-9
28. Ding JW, Nassberger L, Anderson R, Bengmark S. Macrophage phagocytic dysfunction and reduced metabolic response in experimental obstructive jaundice. *Eur J Surg* 1994; 160: 437-42
29. Megison SM, Dunn LW, Hodon JW, Chao H: Effects of biliary obstruction on mononuclear phagocyte system function and cell mediated immunity. *Br J Surg* 1991; 78: 568-71
30. Chabgnaud BE, White JG, Nge CH, Grogan JE, Scott-Conner CEH. Splenocytes from bile duct ligated rats: do not elicit a normal immune response in the intact host. *Am Surg* 1994; 60: 7-11
31. Andry O J, Grogan JB, Griswold JA, Scott-Conner CEH. Peritoneal neutrophil chemotaxis is impaired in biliary obstruction. *Am Surg* 1992; 58: 28-31
32. Scott-Conner CEH, Grogan YB, Scher KS, Benstein J. Impaired clearance of Escherichia coli bacteremia in early biliary obstruction. *Am J Surg* 1989; 157: 210-4
33. Scott-Conner CHE, Benstein JM, Scher KS, Mark ME. The effect of biliary obstruction on a gram-negative bacteremic challenge: a preliminary report. *Surgery* 1986; 99: 679-83
34. Ding JW, Anderson R, Norgren L, Stenram V, Bengmark S. The influence of biliary obstruction and sepsis on reticuloendothelial function in rats. *Eur J Surg* 1992; 158: 157-64
35. Clemens VDB, Parks RW, Erwin P, Halliday MI, Ban J, Rowlands BJ. Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Gut* 1996; 39: 587-93
36. Gill RA, Goodman MW, Golfus GR, Onstad GR, Bubrick MR. Aminopyrine breath test predicts surgical risk for patients with liver disease. *Ann Surg* 1983; 198: 701-4
37. Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, Davies GC. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut* 1983; 24: 845-52
38. Blarney SL, Feavon KCN, Gilmour WH, Osborne DH, Carter DC. Prediction of risk in biliary surgery. *Br J Surg* 1983; 70: 535-8
39. Shrants EP, Bellman GJ, Cerra FB. The inflammatory response, immune dysfunction and immunonutrition. In: *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine*. Vol. 2. 1996: 2276-84