

## DENEYSEL ÇALIŞMA

# Obstrüktif İkterde Oluşan Bakteriyel Translokasyon Üzerine Glutamin ve Sodyum Deoksikolat'ın Etkileri

### *The Effects of Sodium Deoxycholate and Glutamine on Bacterial Translocation in Obstructive Jaundice*

Dr.İbrahim BERBER, Dr.Emin GÜRLEYİK, Dr.Günay GÜRLEYİK,  
Dr.Nezahat GÜRLER\*, Dr.Levent BİLGİÇ\*\*

**ÖZET:** Değişik şartlar altında barsaktan kaynaklanan bakteriyel translokasyon birçok olguda infeksiyöz ve metabolik komplikasyonlardan sorumlu görülmektedir. Bu çalışmamızda obstrüktif ikterde gelişen translokasyon üzerinde sodyum deoksikolat ve glutaminin etkilerini ratlarda bir deneysel model ile araştırdık. Toplam 40 rat eşit olarak 4 gruba ayrıldı: Grup 1 yalnız laparotomi; grup 2 koledok bağlanması; grup 3 koledok bağlanması ve sodyum deoksikolat; grup 4 koledok bağlanması ve glutamin. Serum bilirubin, SGOT, SGPT, alkali fosfataz ve kreatinin değerleri ölçüldü. Mezenter lenf bezi, karaciğer, dalak dokularında ve kanda bakteriyolojik analiz, ve barsak içi bakteri koloni sayımı yapıldı. Histolojik olarak ileum mukoza yapısındaki değişiklikler incelendi. Mezenter lenf bezine translokasyon grup 2'deki 7 denekte saptandı ( $p=0.0098$ ). Grup 3'te iki ( $p=0.035$ ) ve grup 4'te bir ( $p=0.0098$ ) denekteki pozitif bulgu ile translokasyonun anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Grup 2 ve grup 4'te barsak içi bakteri koloni sayısında anlamlı artış belirlendi ( $p>0.0001$ ). Deoksikolat verilen grup 3'te obstrüktif iktere rağmen bakteri sayısında artış olmadı. İleum mukoza yapısının en iyi glutaminli grup 4'te korunduğu saptandı ( $p=0.193$ ). Sonuç olarak obstrüktif ikterli ratlarda, oral verilen sodyum deoksikolat barsak içi bakteri sayısını kontrol ederek, glutamin ise barsak mukoza yapısını ve direncini koruyarak barsaktan bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif ikter, Bakteriyel translokasyon, Barsak, Sodyum deoksikolat, Glutamin

**SUMMARY:** Bacterial translocation from the gut occurring under different conditions, is accepted responsible for some infectious and metabolic complications in many patients. In this paper we studied the effects of sodium deoxycholate and glutamine on bacterial translocation during obstructive jaundice with an experimental model in rats. Forty rats were equally divided into four groups:

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Emin GÜRLEYİK  
Bağdat cad. 330/15  
81070 Erenköy, İSTANBUL

Haydarpaşa Numune Hastanesi,  
Genel Cerrahi Kliniği,

\* İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

\*\* Biyokimya Anabilim Dalı,  
İSTANBUL

Group 1 only sham laparotomy; group 2 common bile duct ligation; group 3 duct ligation and sodium deoxycholate; group 4 duct ligation and glutamine. Serum bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, and creatinin levels were measured. Bacteriological analysis in the blood and in tissues of mesenteric lymph ganglion, liver, spleen, and intraluminal bacterial colonies count of the bowel were performed. Changes in the structure of ileal mucosa were examined histologically. Bacterial translocation to lymph ganglion was determined in 7 rats in group 2 ( $p=0.0098$ ). Translocation decreased significantly in group 3 with two ( $p=0.035$ ) and in group 4 with one ( $p=0.0098$ ) positive findings. Intraluminal bacterial colonies increased significantly in groups 2 and 4 ( $p<0.0001$ ). In group 3 there was no increase of bacterial colonies despite obstructive jaundice. Microscopic structure and resistance of ileal mucosa was best preserved in group 4 with glutamine ( $p=0.193$ ). We concluded that in rats with obstructive jaundice bacterial translocation from the gut is decreased with orally supplemented sodium deoxycholate by controlling intraluminal bacterial growth, and with glutamine by preserving structure and resistance of bowel mucosa.

**Key Words:** Obstructive jaundice, Bacterial translocation, Gut, Sodium deoxycholate, Glutamine

Bakteriyel translokasyon barsak lümeni içindeki mikroorganizmaların barsak mukozasından diğer doku ve organlara geçişi ve bu organlarda saptanmasıdır. Deneysel ve klinik çalışmalara göre sağlıklı canlılarda bakteri üretilmeyen bu dokularda şok, yanık, barsak tıkanması, endo-

toksemi, ekstrahepatik kolestaz, hücresele immü- nite bozuklukları, radyoterapi ve total parenteral beslenme gibi koşullarda bakterilerin bulunabileceği gösterilmiştir.<sup>1,2,3,4,5</sup> Barsak mukozasının en önemli görevlerinden birisi barsak duvarından bakteri geçişini engelleyen immünolojik fonksiyondur. Barsak flora dengesinin bozulması lümen içi bakteri sayısının artması, organizma immün yanıtının bozulması, barsak mukoza bütünlüğünün ve immünolojik fonksiyonunun bozulması bakteri translokasyonuna neden olabilir. Obstrüktif ikterli olgularda da safranın barsak lümenine geçişinin engellenmesi yukarıdaki dengeleri ve fonksiyonları bozarak translokasyona neden olabilmektedir. Bakteriyel translokasyon obstrüktif ikterli olgularda morbidite ve mortaliteyi artıran bir etken olarak görülmektedir.<sup>4,5,6,7,8</sup> Bu nedenlerden dolayı translokasyonun önlenmesine yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. Çalışmamızda obstrüktif ikterde gelişen bakteriyel translokasyon üzerinde glutamin ve sodyum deoksikolat (SD) etkilerinin ratlarda oluşturulan deneysel model üzerinde araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezinde, aynı fakültenin Patoloji, Mikrobiyoloji, Biyokimya Anabilim dallarının katkılarıyla gerçekleştirildi. Toplam 40 adet 165-220 g ağırlığında Wistar-Albino sıçan eşit sayıda hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı. Denekler oda ısısında, mekanik kafeslerde tutuldu ve standart sıçan yemi, su ile beslendi.

**Deneysel modelin hazırlığı:** Cerrahi işlem için tüm deneklere intraperitoneal 40 mg/kg sodyum thiopentone (Pentothal sodium, Abbott) ile genel anestezi uygulandı.

Grup 1 (kontrol-sham laparotomi): Median kesi ile laparotomi yapıldı. Karın eksplorasyonu yapıldı. Koledok bulundu askıya alındı, bağlanmadan bırakıldı. Kesi 3/0 ipek devamlı dikiş ile kapatıldı.

Grup 2 (koledok bağlanması): Median kesi ile laparotomi yapıldı. Koledok 4/0 ipek ile bağlandı. Kesi 3/0 ipek devamlı dikiş ile kapatıldı.

Grup 3 (koledok bağlanması ve sodyum deoksikolat): Grup 2'de olduğu gibi aynı işlemlerle koledok bağlandı. Bu gruptaki deneklere postoperatif 7 gün boyunca orogastrik tüp (5FG polietilen tüp) ile 5 mg/100g/gün sodyum deoksikolat verildi.

Grup 4 (koledok bağlanması ve glutamin): Grup 2'deki işlemler ile koledok bağlandı. Bu gruptaki deneklere postoperatif 7 gün boyunca orogastrik tüp ile 0.3g/kg/gün glutamin (Sigma USA) verildi.

**Örnek toplama:** Postoperatif 8.gün tüm deneklere intraperitoneal 40 mg/kg sodyum thiopentone ile genel anestezi uygulandı. Median kesi ile laparotomi yapıldı.

Biyokimya: Vena portadan 3ml kan alındı. Serum bilirubin, SGOT, SGPT, alkali fosfataz ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Mikrobiyoloji: Vena portadan alınan 1 ml örnekten bakteriyolojik kan kültürü yapıldı. Mikrobiyolojik analiz için steril koşullarda ileum mezodundan lenf gangliyonu, karaciğer ve dalaktan 1g'lık doku örnekleri alındı. Çekum içeriğindeki mikroorganizmaların kantitatif ve kalitatif analizi için çekum ve terminal ileumu içine alan segment iki ucundan bağlandı. Barsak içine 2ml serum fizyolojik verildi ve 1ml örnek alındı. Aerob kültür için örnekler kanlı jeloz, Endo ve Mc Conkey besiyerinde 35-37°C'de 48 saat inkübe edildi ve üreyen koloniler değerlendirildi. Anaerob kültür için tioglukonatlı besiyerine ekim yapıldı. Üreme görülenler kanlı jeloz, vitamin K ve hemin katkılı kanlı jelozda 37°C'de 48 saat inkübe edildikten sonra koloniler değerlendirildi.

Histopatoloji: Terminal ileum doku örneklerinden parafin bloklar hazırlandı. Kesitler hematoksilen-eozin ile boyanıp deney gruplarından haberi olmayan bir patolog tarafından ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Mukoza yapısını değerlendirme amacıyla villuslardaki basıklaşma, yapışma ve ödem kriter olarak alındı. Villuslardaki silinme (0-3) arasında değerlendirildi. Ödem varlığı (+) veya (-) olarak belirlendi.

TABLO 1: Deney gruplarında biyokimyasal analiz sonuçları

	0.51±0.14	10.08±1.2	10.44±1.8	10.39±1.5
Bilirubin(mg/dl)	0.51±0.14	10.08±1.2	10.44±1.8	10.39±1.5
SGOT(IU/L)	84.5±10.5	395.8±20.3	554±36.4*	395±20.4
SGPT(IU/L)	86±12	385.4±29	549.4±43.6*	404±14
Alkali fosf. (IU/L)	207.9±11.5	424.9±21.9	413±15	413.5±36.4
Kreatinin(mg/dl)	0.96±0.09	1.36±0.12**	1±0.06	0.996±0.08

\* Koledok bağlanan diğer gruplara göre anlamlı yüksektir (p>0.0001)

\*\* p>0.0001

İstatistik: Veriler bilgisayara yüklendi. İstatistik programında Student t test ve Fisher kesin test ile karşılaştırıldı. 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Biyokimya analiz sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Serum bilirubin, SGOT, SGPT, alkali fosfataz değerleri koledok bağlanan gruplarda, grup 1'e göre anlamlı yüksekti (p<0.0001). Koledok bağlanan gruplar karşılaştırıldığında SGOT ve SGPT değerleri sodyum deoksikolat verilen grup 3'te, diğer iki gruba göre, glutamin verilen grup 4 ve yalnız koledok bağlanan grup 2'den anlamlı yüksek bulundu (p<0.0001). Serum kreatinin düzeyi koledok bağlanan grup 2'de anlamlı yüksekti (p<0.0001), diğer gruplar arasında fark bulunmadı.

Kan kültüründe yalnızca koledok bağlanan grup 2'deki 5 denekte üreme görüldü (p=0.016). Bakteriyel translokasyonda en çok bu grupta tesbit edildi (Tablo 2). Grup 1'e göre mezenter lenf gangliyonuna translokasyon değerlendirildiğinde grup 2'de 7 pozitif ile (p=0.0098) anlamlı fark bulunurken, koledok bağlanan diğer iki grup 3 (p=0.5) ve 4(p=0.76) ile anlamlı fark yoktu. Mezenter lenf gangliyonunda üreyen mikroorganizmaların cins ve sıklığı; E.Coli %83, Bakteroides %73, Laktobasillus %64, Proteus %64, Klebsiella %45, Enterokok %45 ve Stafilokokkus aureus %27 olarak bulundu.

Barsak içeriğinde en sık üreyen mikroorganizmalar E.Coli, Bakteroides, Enterokok, Klebsiella, Proteus, Laktobasillus, Stafilokokkus aureus'tur. Barsak içeriğinde mikroorganizmaların koloni sayısı koledok bağlanan grup 2 ve 4'te anlamlı artarken (p<0.0001), ek olarak sodyum deoksikolat verilen grup 3'te artış saptanmadı (Tablo 3).

TABLO 2: Mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre bakteriyel translokasyon

	Lenf gangl.	Karaciğer	Dalak	Kan
Grup 1	1	0	0	0
Grup 2	7*	3	2	5**
Grup 3	2	1	0	0
Grup 4	1	0	0	0

\*p=0.0098, \*\*p=0.016

İleum mukozasının histolojik incelenmesinde kontrol grubunda normale yakın yapı bulunurken koledok bağlanan gruplarda değişik derecelerde mukozal yapının bozulduğu saptandı. Villuslarda basıklaşma, yapışma ve silinme en fazla grup 2'de görüldü. Glutamin verilen grup 4'te ise mukozal yapının normale yakın korunduğu belirlendi (p=0.193; Tablo 4).

TABLO 3: Barsak içeriğindeki mikroorganizmaların ml'deki koloni sayısı (Log<sub>10</sub>'a göre)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Koloni sayısı	6.7±0.3	8.3±0.34	6.8±0.6	8.5±0.4
		p>0.0001		p>0.0001

## TARTIŞMA

Obstrüktif ikterli insanlarda enfeksiyöz komplikasyonların artışı çeşitli faktörlere bağlanmıştır. Barsak içine safranin dökülememesi endotoksin artışına ve endotoksemiye yol açmaktadır, çünkü safra tuzlarının oluşan endotoksinleri bağlama kapasitesi vardır.<sup>9</sup> Barsak içinde safra olmasa mukoza yapısını bozarak intestinal permeabiliteyi artırmakta, endotoksin ve bakterilerin sistemik yayılımına neden olabilmektedir. Ayrıca organizma savunma sisteminde de zayıflama görülmektedir.<sup>4</sup> Obstrüktif ikterli olgularda yapılan çalışmalarda lökositlerin kemotaksis ve fagositoz işlevi zayıflamakta, hücre içi bakterisit etki azalmaktadır. Ek olarak kompleman ve opsonizasyon işlevlerinde de zayıflama gösterilmiştir.<sup>6,7,8,10</sup> İkterli olgularda retikuloendotelial sistem fonksiyonlarında da bozulma söz konusudur.<sup>6</sup> Barsak içine safra akımı olmayan olgularda malnütrisyon mevcudiyeti enfeksiyöz komplikasyonları artıran bir başka faktördür.<sup>11,12</sup>

TABLO 4: İleum mukozasının histopatolojik inceleme sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Villuslarda silinme	0.6±0.52	2.6±0.52	1.7±0.48	0.9±0.57
		p=0.00003	p=0.00017	p=0.193
Ödem	3/10	7/10	5/10	5/10
		p=0.08	p=0.32	p=0.32

Görüldüğü gibi bu komplikasyonların önemli bir bölümünün nedeni barsak içinde safra ve safra tuzları yokluğunun yarattığı endotoksin artışının mukoza yapısını bozarak intestinal permeabiliteyi artırması, sonuçta endotoksin ve bakterilerin barsak dışına geçişidir. Çalışmamızda patolojinin bu yönü üzerinde ağız yoluyla verilen sodyum deoksikolat (SD) ve glutamin'in etkileri obstrüktif ikterli ratlarda araştırılmıştır. Mezen-ter lenf düğümünün mikrobiyolojik analiz sonuçlarına bakıldığında, %70 ile translokasyonun en fazla olduğu grup 2'de %50 oranında bakteriyemi de saptanması obstrüktif ikterde belirgin bakteriyem translokasyon ve sistemik yayılım olduğunu teyit etmektedir. Buna karşın grup 3 ve 4'te translokasyonun %20 ve %10'a düşmesi ve bakteriyemi olmaması gerek SD, gerekse glutamin verilmesi ile translokasyonun anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Daha önceki çalışmalarda bulgulara göre ikterli sıçanlarda oluşan translokasyon safra drenajı ile anlamlı olarak azalmaktadır.<sup>13</sup>

Safranın translokasyondaki etkisi çeşitli yönlerden açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan ikisi safra tuzlarının barsak içi endoksin düzeyi ve bakteri üremesi üzerindeki etkileridir. Barsak içinde safra yokluğu endotoksin düzeyini artırmakta ve endotoksemiye neden olmaktadır. İntraperitoneal ve intramüsküler endotoksin enjeksiyonu ile yaratılan endotokseminin mukoza permeabilitesini artırarak bakteriyel translokasyonu artırdığı gösterilmiştir.<sup>4</sup> Endotoksin, ksantin oksidaz aktivitesini uyarıp reaktif oksijen radikallerinin sentezini artırarak barsak mukoza hasarına yol açabilir.<sup>14</sup> Endotoksinin uyardığı sitokin artışı da intestinal yapı ve işlevleri bozabilmektedir.<sup>15</sup> Çalışmamızda saptadığımız SD'in translokasyonu azaltıcı etkisinin bir bölümü endotoksin üzerinden olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalara göre obstrüktif ikterde oluşan siste-

mik endotoksemi oral safra tuzları kullanımını ile azalmaktadır. Safra asitleri endotoksinleri bağlayarak absorbe olmayan miçeller yapmakta ve endotoksemiye azaltmaktadır. SD'in en yüksek deterjan aktivitesi ile en yüksek endotoksin bağlama özelliğine sahip olduğu saptanmıştır.<sup>9,14</sup> SD'in endotoksin bağlama özelliği, endotoksin aracılığıyla oluşan mukoza hasarı ve intestinal permeabiliteyi kontrol etmesi bakteriyel translokasyonu azaltan bir faktör olabilir. Bulgularımıza göre SD verilen grup 3'te, grup 2'ye göre mukoza yapısının daha iyi olması ve translokasyonda anlamlı azalma bu düşüncüyü desteklemektedir.

Bunun yanında barsak içinde safra bulunmasının translokasyonu azaltmasındaki diğer önemli bir faktör safra tuzlarının bakteriler üzerindeki etkileridir. Çalışmamızda, koledok bağlanan grup 2 ve 4'te kontrol grubuna göre bakteri sayısında anlamlı artış görülürken, SD verilen grup 3'te safra akımı olmamasına karşın bakteri artışının önlenmesi safra tuzlarının bakteri üremesi üzerinde baskılayıcı etkisi ile açıklanabilir. Barsak içi bakteri sayısının kontrol altında tutulması translokasyonu azaltmaktadır. Safra yokluğunda lümen içi bakteri sayısının artışı sistemik yayılımı artıran önemli faktörlerden biridir. Safra asitleri bakteri çoğalmasını engellemektedir, özellikle anaeroblara kolaylıkla inhibe ederler.<sup>14</sup>

Barsak içi bakteri sayısını kontrol altında tutan safra tuzları kullanımının önemli bir dezavantajı karaciğer işlevi üzerindeki negatif etkileridir. Çalışmamızda ek olarak safra tuzu verilen grupta, koledok bağlanan diğer iki gruba göre SGOT ve SGPT değerlerindeki anlamlı artış oral alınan safra tuzlarının kolestatik etki ile karaciğer işlevini bozmasına bağlıdır. Daha önceki çalışmalarda bulgular da aynı yöndedir. Karaciğer üzerinde en az toksik etki ursodeoksikolik asit tuzlarında saptanmıştır. Karaciğer üzerindeki toksik etki safra tuzlarının hidrofobik özelliğine bağlanmış ve hidrofilik olan ursodeoksikolatın toksik olmaması bu savı teyit etmiştir.<sup>16,17</sup> Diğer safra tuzlarına göre ursodeoksikolat, karaciğer üzerindeki olumlu etkisine karşın bakteriyel translokasyon, endotoksemi ve böbrek yetmezliğini önlemede aynı derecede etkin bulunmamıştır.<sup>18</sup>

Çalışmamızda etkisi araştırılan bir başka madde glutamindir. Bu aminoasidin barsak mukozanın hücrelerinin başlıca enerji kaynağı olduğu anlaşıldıktan sonra mukozaya trofik etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.<sup>19,20,21,22,23,24</sup> Endotoksinin mukozaya hasarı ve translokasyon artışındaki rolünün bir bölümü glutaminin metabolizması üzerindeki etkisine bağlıdır. Endotoksemide glutaminaz enzim aktivitesi ve barsak hücrelerinin glutaminin tutulumunun azaldığı gösterilmiştir. Glutamin kullanımının azalması mukozal yapı ve işlevleri bozarak translokasyona neden olur.<sup>25</sup> Obstrüktif ikterde barsak içinde safra olmaması nedeniyle safra tuzlarının endotoksinin bağlayıcı ve bakteri üremesini baskılayıcı etkisi olmadan glutaminin bakteriyel translokasyon üzerinde ne derece etkili olabileceği merak konusudur. Nitekim glutamin verilen ikterli ratlarda barsak içi bakteri sayısında kontrol grubuna göre anlamlı artış olması, glutaminin bakteri üremesini baskılamadığını göstermektedir. Buna rağmen koledok bağlanan ratlarda oral glutamin verilmesinin bakteriyel translokasyonu anlamlı olarak azaltması barsak mukozası üzerindeki koruyucu etkisine bağlanmaktadır. Mukozanın yapısının histolojik incelenmesi, koledok bağlanan gruplar arasında mukozanın en iyi glutaminli grupta korunduğunu göstermektedir. Villusların yapısı değerlendirildiğinde koledok bağlanan glutaminli grupta mukozanın yapısından koledok bağlanmayan grup 1'e göre anlamlı fark yoktur.

Obstrüktif ikterde gelişen böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerinden bir bölümü safra akımının olmadığı barsak kaynaklı endotoksemi, bakteriyemi, sepsis ve ek olarak hiperbilirubinemi, safra asitleri etkisi ile su ve sodyum kaybıdır. Bu etkilerle gelişen malnutrisyon, hipovolemi, renal vazokonstriksiyon, intravasküler koagülasyon, böbrek perfüzyon azalması ve anoksi böbrek yetmezliğine neden olabilir.<sup>25,26,27,28,29</sup> Koledok bağlanan grupta serum kreatinin düzeyi anlamlı olarak artmış, buna karşın ek olarak SD ve glutamin verilen gruplarda artış olmamıştır. Safra tuzu ve glutamin kullanımı bakteriyel translokasyonu ve muhtemelen endotoksemiye engelleyerek koruyucu etki sağlamaktadır. Obstrüktif ikterli olgularda postoperatif böbrek yetmezliğini önlemede safra tuzlarının koruyucu etkinliği gös-

terilmiştir.<sup>9,25,26,27,28</sup> Bu gibi olgularda iyi hidrasyonla hipovoleminin düzeltilmesi, antibiyotik ve safra tuzu kullanımı ile barsak bakteri sayısının kontrolü, glutamin kullanımı ile barsak mukozasının korunması, ve sonuçta barsak kaynaklı endotoksemi ve bakteriyem translokasyonun azaltılması ile böbrek işlevleri üzerinde koruyucu etki sağlanabilir.

Obstrüktif iktere ek olarak safra tuzu, ve glutamin verilen gruplarda translokasyon anlamlı olarak azalmaktadır. SD bakteri üremesini ve sayısını baskılamakta, mukozayı kısmen korumaktadır. Glutamin bakteri sayısı artışını engellemesine karşın mukozanın yapısı ve direncini normale yakın koruyarak translokasyonu azaltmaktadır. Her iki maddenin pozitif ve negatif etkileri değerlendirildiğinde translokasyon açısından birbirlerini tamamlayıcı etkileri vardır. Obstrüktif ikterli olgularda kullanılmalarının postoperatif komplikasyonları azaltabileceği sonucuna varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Alverdy JC, Aoye E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988; 104:185-190.
2. Deitch EA: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989; 124:699-701.
3. Deitch EA, Berg R, Specian RD: Bacterial translocation from the gut. A mechanism of infection. *J Burn Care Rehabil* 1987; 8:475-482.
4. Deitch EA, Berg R, Specian RD: Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 1987;122:185-190.
5. Deitch EA, Sittig K, Li M, Berg R, Specian RD: Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159:79-83.
6. Katz S, Greosfeld JL, Gross K et al: Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive jaundice. *Ann Surg* 1984; 199:14-20.
7. Regan MC, Keane RM, Little D, Bouhier-Hayes D: Postoperative immunological function and jaundice. *Br J Surg* 1994;81:271-273.
8. Scott-Conner CE, Grogan JB, Scher KS, Bernstein JM, Bailey-Berk C: Impaired bacterial killing in early obstructive jaundice. *Am J Surg* 1993; 166:308-310.
9. Cahill CJ, Pain JA, Bailey ME: Bile salts, endotoxin and renal function in obstructive jaundice. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 519-522.
10. Van Bossuyt H, Desmaretz C, Gaeta GB, Wisse E: The role of bile acids in the development of endotoxemia during obstructive jaundice in rat. *J Hepatol* 1990; 10:274-279.
11. Chandra RK: Nutrition, immunity and infection: Present knowledge and future directions. *The Lancet* 1983; 26:688-691.
12. Chuang JH, Shieh CS, Chang NK, Chen WJ, Lin JN: Role of

- parenteral nutrition in preventing malnutrition and decreasing bacterial translocation to liver in obstructive jaundice. *World J Surg* 1993; 17:580-586.
13. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, et al: The effect of biliary decompression on bacterial translocation in jaundiced rats. *NPB Surg* 1993; 7:99-110.
  14. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willen R, Bengmark S: The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *Eur Surg Res* 1993; 25:11-19.
  15. Lanschot JJB, Mealy K, Wilmore DW: The effect of tumor necrosis factor on intestinal structure and metabolism. *Ann Surg* 1990; 212(6):663-670.
  16. Guldutuna S, Leuschner M, Wunderlich N, Nickel A, Bhatti S, Hubner K, Leuschner U: Cholic acid and ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. Changes in bile acid patterns and their correlation with liver function. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45(3): 221-5.
  17. Heuman DM, Komito SF, Pandak WM, Hylemon PB, Vlachevic ZR: Tauroursodeoxycholate (TUDC) protects against cholestatic and hepatocytolytic toxicity of more hydrophobic bile salts. *Hepatology* 1993; 18:607.
  18. Thompson JN, Edwards WH, Winearls CG, Blenkham JI, Benjamin IS, Blumgart LH: Renal impairment following biliary tract surgery. *Br J Surg* 1987; 74:843-847.
  19. Erbil Y, Şerbetçioğlu A, Dinççağ A: Total parenteral beslenme bakteriyel translokasyon. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1993; 7:141-145.
  20. Erbil Y, Şerbetçioğlu A, Taviloğlu K: Total parenteral beslenme lifli besinlerin ve antibiyotiklerin bakteriyel translokasyon üzerine etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1993;9:217-223.
  21. Grant J: Use of L-glutamine in total parenteral nutrition. *J Surg Res* 1988; 44:506-513.
  22. Hammarquist F, Wernerman J, Ali R: Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spores free glutamine in muscle counteracts the fall in muscle protein synthesis and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 1989; 209:455-461.
  23. Hwang T, O'Dwyer S, Smith R: Preservation of small bowel mucosa using glutamine enriched parenteral nutrition. *Surg Forum* 1986; 37:56-58.
  24. Johnson LR, Copeland EM, Dudrick SJ: Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. *Gastroenterology* 1975; 68:1177-1183.
  25. Souba WW, Herskowitz K, Klimberg US: The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. *Ann Surg* 1990; 211:543-551.
  26. Cahill CJ: Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice- the role of bile salts. *Br J Surg* 1983; 70:590-595.
  27. Evans HJR, Torrealba V, Hudd C, Knight M: The effect of preoperative bile salt administration on postoperative renal function in patient with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1982; 69:706-708.
  28. Pain JA, Cahill CJ, Gilbert JM, Johnson CD, Trapnell JE, Bailey ME: Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A multicentre study of bile salts and lactulose. *Br J Surg* 1991; 78:467-469.
  29. Thompson JN, Cohen J, Blenkham JI, McConnell JS, Blumgart RH: A randomized clinical trial of oral ursodeoxycholic acid in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1986; 73:634-636.