



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



# **SIÇAN MODELİNDE KISA BARSAK SENDROMUNA BAĞLI GELİŞEN KARACİĞER FİBROZİSİNE PROBİYOTİK KULLANIMININ ETKİSİ**

**Dr. Aynur GURBANOVA**

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR**

**ANKARA  
2022**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇAN MODELİNDE KISA BARSAK SENDROMUNA BAĞLI  
GELİŞEN KARACİĞER FİBROZİSİNE PROBİYOTİK  
KULLANIMININ ETKİSİ**

**Dr. Aynur GURBANOVA**

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR**

**ANKARA  
2022**

**Ankara Üniversitesi**

**Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Sıçan modelinde kısa barsak sendromuna bağı gelişen karaciğer fibrozisine probiyotik kullanımının etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, 22. 07. 2020 tarihinde, 2020-13-121 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı:** Aynur Gurbanova

**Tarih:** 07. 04. 2022

**İmza:**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

**I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN**

|                            |                                 |                                        |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Adı, Soyadı</b>         | : Fahri Dr.Aynur GURBANOVA      | <b>Sınav tarihi:</b><br><br>18.04.2022 |
| <b>Anabilim/Bilim Dalı</b> | : Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı |                                        |
| <b>Tez Danışmanı</b>       | : Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR |                                        |

**II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER**

**Tezin Başlığı: : “Sıçan Modelinde Kısa Bağırsak Sendromuna Bağlı Gelişen Karaciğer Fibrozisine Probiyotik Kullanımının Etkisi ”**

**Tezin Niteliği:** ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

**Kaçıncı tez sınavı olduğu:** ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

**III. KARAR**

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

**IV. AÇIKLAMALAR**

*Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız*

**Jüri Başkanı**

Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK  
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**

Prof. Dr. Suzi DEMİRBAĞ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**

Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR  
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

## ÖZGÜNLÜK RAPORU

### SIÇAN MODELİNDE KISA BARSAK SENDROMUNA BAĞLI GELİŞEN KARACİĞER FİBROZİSİNE PROBİYOTİK KULLANIMININ ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**10**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**9**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR



## ÖNSÖZ

Önce bir doktor olarak, daha sonra Çocuk Cerrahı olarak yetiştirildiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi bölümünden mezun olacağım için gurur duyuyorum.

Bize her zaman bir baba, bir eğitmen, zor günlerimizde bize hep doğru yolu gösteren, asistan eğitimine, düşüncesine önem veren Prof. Dr. Murat Çakmak'a,

Tecrübesinden her zaman faydalandığımız, yaptığı her ameliyatından, söylediği her sözünden bir şey öğrendiğimiz, asistan eğitimine kattığı yenilikçi düşünceleriyle bizi gururlandıran Prof. Dr. Aydın Yağmurlu'ya,

Bize her türlü ameliyatı yaptırmayı, anlatmayı seven, cerrahi yeteneğimizin gelişmesi ile yakından ilgilenen Prof. Dr. Meltem Bingöl Koloğlu'na,

Hem eğitimimde, hem hayatımda gerçek ablalık yapan, cerrahi becerisine hayran olduğum, kliniğe ilk geldiğim günden buraya kadar üstümde emeği çok olan, tez danışmanım Doç. Dr. Gülnur Göllü Bahadır'a,

Her zaman arkamızda olan, asistanlarına çocuk cerrahisindeki tüm ameliyatlara yaptırmak isteyen, bizi sadece çocuk cerrahı olarak değil iyi insan ve doktor olarak yetiştiren, aynı zamanda kendisinin cerrahisine hayran olduğum Doç. Dr. Ufuk Ateş'e,

Bizim uzmanımız olduğu için çok mutlu olduğum, kendisinden hem cerrah olarak hemde insan olarak çok şey öğrendiğim, bize karşı her zaman ağabeylik yapan, bundan sonraki hayatımda hep arayacağım Uzm. Dr. Ergun Ergün'e minnettarım.

Cerrahi branş anestezişiz olmadığı için bizi hep destekleyen, her türlü cerrahide ekibimizi hoşgörü ve sabırla karşılayan başta Doç. Dr. Özlem Selvi Can'a ve tüm ekibine çok teşekkür ederim.

Eğitimimizdeki katkılarından ve öğretimindeki sabrından dolayı başta Prof. Dr. Ömer Suat FİTÖZ olmakla birlikte tüm ekibine çok teşekkür ederim.

Asistanlığa yeni başladığım dönemde bana kendi bildiklerini öğretmeye çalışan kıdemlilerim Op. Dr. Kutay Bahadır ve Op. Dr. Anar Gurbanov'a, eğitimime başladığım ilk günden beri bana hep yardım eden, kendisinden çok şey öğrendiğim, bugünkü cerrahi becerimde emeği çok olan kıdemlim Op. Dr. SümeYYe SöZduyar'a, abartmalarıyla bizi bazen endişelendiren, çoğu zaman güldüren eşkıdemlim Dr. Fırat Serttürk'e, kendi değişik tarzı,

cerrahi fantezileriyle bizi güldüren Dr. Anar Jafarov'a, kendisiyle çalıştığım için memnun olduğum Dr. Bahtiyar Mehti'ye, tez projemde bana yakından yardımcı olan Dr. Merve Bülbül'e, doktorluğuna güvendiğim, işini mkemmek yapan Dr. Pari Khalilova'ya, çalışmasında beklenmedik yükseliş göstererek en favori mezime dönen Dr. Ege Evin'e, birlikte çalışmaktan zevk aldığım Dr. Rufana Jannatova, Dr. Kader Gücenmez, Dr. İrem Kksaldı, Dr. Ege Ekiyor, Dr. Aysel Memmedli ve Dr. Denizcan İnal'a da teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimiz boyunca işimizi doğru ve rahat koşullarda yapmamızda emeği çok olan servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Aynur Gurbanova

Ankara 2022



## İÇİNDEKİLER

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| Etik Beyan                                             | i         |
| Kabul Onay Sayfası                                     | ii        |
| Özgünlük Raporu                                        | iii       |
| Önsöz                                                  | iv        |
| İçindekiler                                            | vi        |
| Kısaltmalar Dizini                                     | viii      |
| Tablolar Dizini                                        | ix        |
| Şekiller Dizini                                        | x         |
| Grafikler Dizini                                       | xi        |
| <br>                                                   |           |
| <b>1. TÜRKÇE ÖZET</b>                                  | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRACT</b>                                     | <b>2</b>  |
| <b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                | <b>3</b>  |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>                               | <b>4</b>  |
| 4.1. Etiyoloji                                         | 4         |
| 4. 2. Fiziopatoloji                                    | 6         |
| 4.3. Barsak Adaptasyonu                                | 7         |
| 4.4. KBSkomplikasyonları                               | 8         |
| 4.4.1. İshal                                           | 8         |
| 4.4.2. Kolestaz                                        | 8         |
| 4.4.3. Hepatik Kolestaz ve Karaciğer Hastalığı         | 9         |
| 4.4.4. KBS’de TPB ve TPB Bağımlı Karaciğer Yetmezliği  | 10        |
| 4.4.5. KBS’de Enterik Staz ve Portal Venöz Endotoksemi | 11        |
| 4.4.6. D laktik Asidoz                                 | 11        |
| 4.5. Probiyotikler                                     | 11        |
| <b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                              | <b>14</b> |
| 5.1. Deney Protokolü ve Hayvan Modeli                  | 14        |
| 5.2. Anestezi                                          | 14        |
| 5.3. Cerrahi İşlem                                     | 15        |
| 5.3.1. Sham Grubu                                      | 15        |
| 5.3.2. KBS Oluşturulan Grup                            | 16        |

|                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.4. Probiyotiğin Hazırlanması</b>                     | <b>19</b> |
| <b>5.5. Cerrahi sonrası bakım</b>                         | <b>20</b> |
| <b>5.6. Deneklerden Doku ve Kan Örneklerinin Alınması</b> | <b>21</b> |
| <b>6. BULGULAR</b>                                        | <b>25</b> |
| <b>7. TARTIŞMA</b>                                        | <b>34</b> |
| <b>8. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>                               | <b>38</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                       | <b>39</b> |



## KISALTMALAR DİZİNİ

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>KBS</b>          | Kısa Barsak Sendromu                                |
| <b>PB</b>           | Parenteral Beslenme                                 |
| <b>TPB</b>          | Total Parenteral Beslenme                           |
| <b>İÇV</b>          | İleoçekal Valv                                      |
| <b>CCK</b>          | Kolesistokinin                                      |
| <b>VİP</b>          | Vazointestinal Peptid                               |
| <b>GİP</b>          | Gastrointestinal Peptid                             |
| <b>TNF alfa</b>     | Tümör nekroz faktör alfa                            |
| <b>IL 1</b>         | İnterlökin 1                                        |
| <b>KBS+pro</b>      | Kısa barsak oluşturulup probiyotik alan sıçan grubu |
| <b>Sham+pro</b>     | Sham grubu probiyotik alan sıçan grubu              |
| <b>NEK</b>          | Nekrotizan Enterokolit                              |
| <b>BY</b>           | Barsak yetmezliği                                   |
| <b>ALT</b>          | Alanin AminoTransferaz                              |
| <b>AST</b>          | Aspartat AminoTransferaz                            |
| <b>LDH</b>          | Laktatdehidrogenaz                                  |
| <b>TG</b>           | Trigliserid                                         |
| <b>5'NT</b>         | 5'nükleotidaz                                       |
| <b>ALP</b>          | Alkalenfosfataz                                     |
| <b>MRS</b>          | MAN, Rogosa, Sharpe                                 |
| <b>E. coli</b>      | Escherichia coli                                    |
| <b>L. plantarum</b> | Lactobacillus plantarum                             |
| <b>MT</b>           | Masson Trikrom                                      |
| <b>JIA</b>          | Jejuno-ileal atrezi                                 |
| <b>HE</b>           | Hemotoksilin Eozin                                  |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Çocuklarda KBS etiyolojisi .....                                           | 5  |
| <b>Tablo 2.</b> Barsak yetmezliğine bağlı gelişen karaciğer hastalığının etiyolojisi ..... | 10 |
| <b>Tablo 3.</b> Grupların ortalama ağırlıkları .....                                       | 26 |
| <b>Tablo 4.</b> Gruplardaki biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri .....           | 27 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|           |                                                                                                          |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1a. | Transekte edilecek ileal barsak ansı .....                                                               | 15 |
| Şekil 1b. | Rezeksiyon yapılmaksızın transekte edilen ileal barsak ansı .....                                        | 16 |
| Şekil 1c. | Uç uca anastomoz yapılan ileal barsak ansı .....                                                         | 16 |
| Şekil 2a. | Karın orta hat kesisi.....                                                                               | 17 |
| Şekil 2b. | Barsak mezosunun hazırlanması .....                                                                      | 17 |
| Şekil 2c. | Rezeksiyon yapılması planlanan barsağın sınırlarının cetvelle belirlenmesi .....                         | 18 |
| Şekil 2d. | Rezeksiyon yapılması planlanan barsağın mezosunun bağlanması .....                                       | 18 |
| Şekil 2e. | Barsağın rezeke edilmiş hali.....                                                                        | 19 |
| Şekil 2f. | Uç uca barsak anastomozu .....                                                                           | 19 |
| Şekil 3.  | Deneklere gavajlaprobiyotik verilmesi.....                                                               | 20 |
| Şekil 4a. | Karın C şeklinde açılması.....                                                                           | 21 |
| Şekil 4b. | Portal venden kan alınması.....                                                                          | 21 |
| Şekil 4c. | Karaciğerden histopatolojik örnekleme yapılması .....                                                    | 22 |
| Şekil 5.  | Sham (a) ve Sham+pro (b) gruplarına ait kesitlerin HE boyalı mikrografları .....                         | 30 |
| Şekil 6.  | Sham (a), Sham+pro (b), KBS (c) ve KBS+pro(d) gruplarına ait kesitlerin<br>HE boyalı mikrografları ..... | 30 |
| Şekil 7.  | KBS (a-f) grubuna ait kesitlerin HE boyalı mikrografları.....                                            | 31 |
| Şekil 8.  | KBS+pro (a-f) grubuna ait kesitlerin HE boyalı mikrografları .....                                       | 32 |
| Şekil 9.  | Sham (a), Sham+pro (b), KBS (c) ve KBS+pro(d) gruplarına ait kesitlerin<br>MT boyalı mikrografları.....  | 33 |

## GRAFİKLER DİZİNİ

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Grafik 1.</b> Grupların ağırlık takip çizelgesi .....                             | 26 |
| <b>Grafik 2.</b> E. coli bakterilerinin deney boyunca üreme çizelgesi .....          | 28 |
| <b>Grafik 3.</b> Enterobacteriaceae bakterilerin deney boyunca üreme çizelgesi ..... | 28 |
| <b>Grafik 4.</b> Koliform bakterilerin deney boyunca üreme çizelgesi.....            | 29 |
| <b>Grafik 5.</b> L. plantarum bakterilerin deney boyunca üreme çizelgesi .....       | 29 |



## 1. TÜRKÇE ÖZET

**Amaç:** Kısa barsak sendromunda (KBS) total parenteral beslenmeden bağımsız gelişen karaciğer hasarına probiyotik kullanımının etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışma ortalama ağırlığı 280 g olan 51 erkek Wistar Albino sıçan ile gerçekleştirildi. Gruplar sham grubu (n=14), sham probiyotik verilen grup (n=14), kısa barsak sendromu grubu (n=11), kısa barsak sendromu probiyotik verilen grup (n=12) olarak ayrıldı. KBS gruplarında barsakların %75'i rezeke edildi. Probiyotik gruplarına *L. plantarum* verildi. Tüm deneklerden iki gün ara ile taze dışkı örnekleri alındı. Deney sırasında, sıçanların ağırlıkları ilk hafta günlük, ardından haftalık olarak kaydedildi. Deneklerden yedi haftanın sonunda kan örnekleri ve histopatolojik inceleme için karaciğer biyopsileri alındı.

**Bulgular:** Probiyotik alan sıçanların daha fazla ağırlık kazancı olduğu, ( $p<0,005$ ), karaciğer fonksiyon değerlerinin daha düşük olduğu ( $p<0,005$ ) ve barsak enteroflorasında daha fazla üremeye sahip olduğu gözlemlendi. Probiyotik alan KBS grubundaki sıçanların karaciğer histopatolojisinde fibrozis gelişmediği, karaciğer hücre dejenerasyonu ve hepatik sinüzoidlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığı ve mikroveziküler lipid birikiminin gerilediği gözlemlendi.

**Sonuç:** Uzun segment barsak rezeksiyonu uygulanan sıçanlara *L. plantarum* probiyotiğinin verilmesinin uzun dönemde gelişebilecek karaciğer fibrozisini azalttığını, malnütrisyonu önlediğini ve barsak florasında disbiyozu düzelttiğini gösterildi.

**Anahtar kelimeler:** kısa barsak sendromu, probiyotik, karaciğer fibrozisi

## 2. ABSTRACT

**Aim.** It was aimed to show the effect of probiotic use on liver damage independent of total parenteral nutrition in short bowel syndrome.

**Materials and methods.** The study was carried out on 51 male Wistar Albino rats with an average weight of 280 g. The groups were divided into sham group (n=14), sham probiotic given group (n=14), short bowel syndrome group (n=11), short bowel syndrome probiotic given group (n=12). In the short bowel syndrome groups, 75% of the intestines were resected. *L. plantarum* was given to probiotic groups. Fresh stool samples were taken from all subjects with an interval of two days. During the experiment, the weight of the rats was recorded daily for the first week and then weekly. Blood samples and liver biopsies were taken from all subjects for histopathological examination at the end of seven weeks.

**Results.** It was observed that the rats receiving probiotics had higher weight gain ( $p < 0.005$ ), lower liver function values ( $p < 0.005$ ), and more growth in the intestinal enteroflora. It was observed that fibrosis did not develop in the liver histopathology of the rats in the short bowel group receiving probiotics, liver cell degeneration and inflammatory cell infiltration in the hepatic sinusoids were reduced and microvesicular lipid accumulation regressed.

**Conclusions.** The results of our study showed that the administration of probiotics to rats which had undergone long segment bowel resection reduced liver fibrosis that may develop in the long term, prevented malnutrition and corrected dysbiosis in the intestinal flora.

**Key Words:** short bowel syndrome, probiotic, liver fibrosis

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kısa barsak sendromu (KBS), en genel tabiriyle ince barsak kaybı sonrası, geride kalan kısa barsaktan yetersiz sindirimin ve emilimin olmasıdır. KBS yenidoğan döneminde en sık gastroşizis, volvulus, nekrotizan enterokolit (NEK) nedeniyle, daha büyük çocuklarda ise Crohn hastalığı, mezenter infarktı, barsak neoplazisi, travma nedeniyle ve operasyonlar sonrası görülebilir (1). KBS sonrası hastaların ölüm nedeni literatürde genellikle karaciğer yetmezliği olarak gösterilmiştir (2). KBS'li hastalarda total parenteral beslenmeye (TPB) bağlı kolestaz, hiperlipidemi ve bakteriyel translokasyon gelişerek karaciğer yetmezliğine neden olabilir (3). Normal gastrointestinal sistemde, barsak lümenini kaplayan ve barsak translokasyonunu engelleyen bir bariyer mevcuttur. Kısa barsak sendromlu hastalarda, staza bağlı olarak bu bariyer bozulmuştur. Bakteriyel translokasyon sonucu normal floraya ait bakteriler kan dolaşımına katılarak, hepatik inflamasyona, bunun sonucu olarak da hepatik fibroze neden olur (3).

Probiyotikler, normal barsak florasında bulunan faydalı bakterilere benzer olan mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin çeşitli gastrointestinal hastalıklarda faydalı olabileceği düşünülmüş ve çok fazla çalışma yapılmıştır. Probiyotikler barsak florasını şekillendirerek bir çok barsak hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Probiyotik alımının genel olarak vücuda pek çok faydalı etkisinin olduğu ve bağışıklığı güçlendirdiği, insan barsak florasını düzenleyerek obezite, diyabet ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi metabolik hastalıkların gelişiminin önlenmesinde rol oynayabileceği kabul edilmektedir (4). Probiyotik uygulamalarının bu hastalıkların prognozunu ve yönetimini iyileştirdiği gösterilmiştir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda probiyotiklerin tek suş şeklinde kullanımı sıklaşmıştır. Probiyotik suşlarının genomik ve mikrobiyolojik özellikleri, etki spektrumları açısından önemlidir (6). Bu çalışmada KBS nedeniyle gelişen karaciğer yetmezliğine probiyotiklerin etkisi araştırıldı.

#### 4. GENEL BİLGİLER

Çocuklarda KBS, ince barsağın uzunluğunda doğuştan veya sonradan meydana gelen azalmayla karakterize ciddi bir durumdur (7). Bebeklerde otonom enteral fonksiyon için gereken minimum barsak uzunluğu, sağlam bir ileoçekal valv ile birlikte yaklaşık 40 cm'dir (8). Geniş barsak rezeksiyonu sonucu geride kalan barsak segmentinde yetersiz emilim ve sindirim, buna bağlı da aşırı sıvı kaybı, besin emilim bozukluğu, elektrolit anormallikleri, enfeksiyonlara karşı duyarlılıkta artış, parenteral beslenme (PB) ile ilişkili komplikasyonlar gelişir. Ağırlık kazanmayı ve büyümeyi de etkiler. Çocuklarda KBS, tedavi edilmediği takdirde mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. KBS'nin şu anki tanımı, barsak rezeksiyonu sonrası hastanın 60 günden fazla süreyle PB ihtiyacı olması veya barsak uzunluğunun beklenenin %25'inden az olmasıdır (9). PB'nin kullanımı, hastaların ölüm oranını azaltmış, yaşam kalitesini artırmış ve KBS'den etkilenen çocuklarda genel prognozu iyileştirmiştir. Bununla birlikte, uzun süreli PB kullanımı ciddi karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlara yol açmıştır. Ancak KBS'li hastalarda PB kullanılmadığı durumda da uzun dönemde karaciğer yetmezliği gelişebildiği bilinmektedir.

##### 4.1. Etiyoloji

KBS'nin en yaygın etiyolojilerini nekrotizan enterokolit (NEK) (%35), intestinal atrezi (%25), gastroşizis (%18), malrotasyon sonrası volvulus (%14), geri kalanını ise Hirschsprung hastalığı ve diğer daha nadir tanılar oluşturur (1). Birden fazla barsak rezeksiyonu gerektiren Crohn hastalığı, yetişkinlerde KBS'nin önde gelen bir nedeni iken, çocuklarda nadiren KBS ile sonuçlanır.

**NEK**, tüm olguların neredeyse üçte birini oluşturan KBS'nin en yaygın nedenidir (7, 10). NEK, genellikle prematüre doğanları etkileyen ve klinik olarak önemli uzun ve kısa vadeli sonuçları olabilen, yaşamı tehdit eden yaygın bir durumdur. Erken doğan hastaların yaklaşık %7-10'unda NEK gelişir. Etkilenenlerin de yaklaşık %30-50'sinde cerrahi müdahale gerekir. Bu hasta alt grubunda mortalite dikkate değerdir ve uzun dönemde komplikasyon oranı (KBS, yapışıklığa bağlı ileus vb) yüksektir. En yaygın uzun dönem komplikasyonu KBS'dir (11).

**Barsak atrezileri**; KBS'ye en sık neden olacak barsak atrezisi jejuno-ileal atrezi (JIA) türüdür ve yaklaşık 5000'de 1 ila 14. 000 canlı doğumda birdir. Etkilenen çocukların üçte birinden fazlası prematüre doğar. Antenatal polihidramnios, postnatal gaita çıkışının olmaması

veya geç ve az miktarda gaita çıkışının olması, karındadistansiyon gelişmesiyle tanı alır. Genellikle postnatal olarak tanı konulur. Ameliyat sırasında yapılan barsak rezeksiyonunun uzunluğuna göre barsak atrezilerinde de uzun dönemde KBS gelişebilir (12).

**Gastroşizis**, fetüsün karın ön duvarının tam kat defektidir vekarın içi organların amniyotik zar örtüsü olmadan amniyotik boşluğa çıkmasıyla sonuçlanır. Gastroşizis insidansı değişken olarak bildirilmektedir, ancak 10. 000 canlı doğumda yaklaşık 3-4,5 olgudur. Gastroşiziste sağkalım %90 ve üzeridir, ancak bebeklerin bir grubu, doğumda zaten mevcut olan barsak hasarının ciddiyetine göre önemli bir morbidite yaşar. Uzun süreli amniyon sıvısı teması nedeniyle çoğu zaman barsak dolaşımında ve devamlılığında bozulma olması nedeniyle barsak rezeksiyonu yapılır ve buna bağlı da KBS gelişebilir (13).

**Volvulus**; sindirim sisteminin bir bölümünün kendi üzerine veya bir başka barsak bölümü etrafında dönerek barsak nekrozu oluşturabilecek kadar ciddi bir klinik durumdur. Özellikle vasküler pedikülün bükülmesiyle barsaklarda nekroz riski olduğundan cerrahi olarak acil bir durumdur. Volvulus nedeniyle operasyon geçiren hastaların rezeke edilen barsak uzunluğuna göre uzun dönemde KBS gelişebilmektedir.

**Hirschsprung hastalığı**; Rektumdan başlayarak daha proksimaldeki barsaklara kadar uzanabilen aganglionozis ile karakterizedir (14). Genellikle daha nadir görülen uzun segmentli formlarında KBS gelişebilir. Ayrıca kısa segment olup geç dönemde tanı alan hasta gruplarında, genişlemiş olan ganglionik barsakların rezeksiyonu sonrası ileri dönemde KBS gelişebilir.

Çocuklardaki KBS'nin yaklaşık %20'si yenidoğan döneminin dışında gelişir (15). Volvulus ve travma önde gelen etiyolojilerdir. Yeni gelişen tedavi modelleri sayesinde erişkinde sık görülen KBS nedeni olan Crohn hastalığı çocuk yaş grubunda sık görülen nedenler arasında görülmemektedir.

**Tablo 1.** Çocuklarda KBS etiyolojisi

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>Nekrotizanenterokolit (NEK)</b>           |
| <b>Barsak atrezileri</b>                     |
| <b>Gastroşizis</b>                           |
| <b>Volvulus</b>                              |
| <b>Hirschsprung hastalığı (uzun segment)</b> |

## 4. 2. Fizyopatoloji

KBS gelişen çocuklarda çıkarılan barsak uzunluğu ve çıkarılan barsağın jejunum ve ileum olması emilim yüzeyinin azalmasına, beslenme intoleransına ve metabolik sorunlara yol açar (10). İnce barsak, gastrointestinal sistemde sindirim ve besin emilimini düzenleyen en büyük organdır. İnce barsakta, jejunum makro ve mikro besin emiliminin büyük çoğunluğundan sorumludur (7). Demir, duodenumda ve proksimal jejunumdaiki değerlikli metal katyon taşıyıcıları yoluyla emilir (16). Laktoz sindirimi öncelikle jejunum ve proksimal ileumda gerçekleşir. Safra asitleri ve B12 vitamini öncelikle distal ileumda emilir. Günde yaklaşık 8-10 L sıvı ince barsaktan geçer ve bunun %98'i ince barsakve kolon tarafından emilir (16). Sıvının büyük çoğunluğu ince barsakta emilir ve geri kalanının ise kolonda emilimi yapılır (17).

İnce barsak rezeksiyonu yapılan hastalar ameliyattan 24-48 saat sonra başlayan ve uzun süre devam eden intestinal adaptasyon sürecine girer. İntestinal adaptasyon, mukozal hiperplazi, villuslarda azalma, barsak kriptlerinde artma şeklinde olur.

Kalan barsak segmentinin uzunluğuna bağlı olarak hastalığın klinik gidişatı önemli ölçüde değişir. Proksimal rezeksiyonlu hastalarda (jejunum) geçici fakat önemli düzeyde gastrik asit hipersekresyonunun ortaya çıkması daha olasıdır. Bu, muhtemelen asit salgılanmasının endojen inhibitörlerinin (sekretin, kolesistokinin, nörotensin) üretiminin azalmasına ikincildir (18). Gastrik hipersekresyon peptik ülserlere, pankreatik enzimlerin inaktivasyonuna ve emilim bozukluğuna neden olabilir (7).

Buna rağmen, proksimal barsak rezeksiyonlu hastalar, distal rezeksiyonlu (yani ileum) hastalardan daha iyi postoperatif barsak fonksiyonuna sahiptir. Öncelikli olarak sıvı ve elektrolit emilim kapasitesine sahip olması, safra asidi ve vitamin B12'nin emilim yeri olması ve "ileal fren" olarak bilinen birincil inhibitör geribildirim mekanizması yoluyla barsak geçişini yavaşlatması nedeniyle ileumun varlığı önemlidir (19). Bozulmuş enterohepatik dolaşıma bağlı safra asidi malabsorpsiyonu gelişmesi, safra asitlerinin kolona ulaşmasına neden olur. Bu da kolonik flora tarafından serbest safra asitlerinin artan dekonjugasyonu ile sonuçlanır, sonuç olarak su sekresyonu ve barsak hareketliliği uyarılarak koleretik ishale neden olur (18). Enterohepatik dolaşımın bozulması aynı zamanda hepatik safra sekresyonunu da değiştirir ve KBS'li hastaların %40'a varan kısmında görülen kolelitiazisi ortaya çıkarır (20). Ayrıca ileum kaybı, intestinal motilite üzerinde inhibitör etkisi olan peptit YY ve glukagon benzeri peptit-1'in üretimini azaltır, bu da intestinal geçiş süresinde bir azalmaya yol açar (18). İleoçekal valv (İÇV) varlığı, enteral otonomiye ulaşmanın ve PB'i kesmenin güçlü bir öngörücüsüdür (21). İÇV, kolonik içeriğin bakteriyel translokasyonunu önlemek için bir bariyer görevi görür ve

barsak geçiş suresini yavaşlatır. İV'nin kaybı, besin emilim bozukluğunu artırarak KBS semptomlarını şiddetlendirir ve ince barsakta aşırı bakteri üremesini teşvik eder (19). Azalan barsak uzunluğu hızlı geçişin yanı sıra azalan peristaltik kapasite nedeniyle intraluminal staz ile sonuçlanır (18). Bu, ince barsak genişlemesini ve artan bakteri stazını destekler. Bu dönemde kullanılan antimotilite ajanları ve proton pompa inhibitörleri kommensal florayı bozma ve bakteriyel aşırı çoğalmayı teşvik etme potansiyeline sahiptir (18). KBS'da grlen ince barsakta aşırı bakteriyel üreme normal enterosit-bakteriyel-lenfoid dengesini bozarak mukozal inflamasyona, safra asitlerinin dekonjugasyonuna, yağ ve yağda çözünen vitamin absorpsiyonunun azalmasına neden olur. Karbonhidratların bakteriler tarafından daha fazla bozulmasına yol açarak kalori eksikliğini daha da kötüleştirir. Nihayetinde, aşırı bakteri üremesi, gelişme geriliğinin kötüleşmesine, önemli gastrointestinal semptomlara (karın ağrısı, şişkinlik ve ishal), tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, sepsise ve PB'dan ayrılmanın gecikmesine neden olur (22).

KBS'li ve sağlam kolonlu çocuklarda nadir grlen bir komplikasyon D- laktik asidozdur. Karbonhidratları fermente eden Lactobacillus bakterisinin aşırı artışına ikincil olarak ortaya çıkar. Bu durum klinik olarak asidoz, uyuşukluk ve konfüzyon ile kendini gösterir (2).

#### **4.3. Barsak Adaptasyonu**

Rezeksiyondan sonra kalan barsak, barsak adaptasyonu olarak bilinen bir süreçten geçer. Bu, absorpsiyon yüzey alanını artıran ve absorpsiyonu iyileştiren morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri içeren telafi edici bir yanıttır. Bu değişiklikler arasında villus yüksekliğinde ve kript derinliğinde artış, barsak kalibresinde artış, enterosit sayısında artış, barsak epitelinin hiperplazisi ve epitelyal taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunda artış yer alır (23). Bu süreç, barsak rezeksiyonundan kısa bir süre sonra başlar ve en güçlüsü ilk iki yılda iken, 60 aya kadar devam eder (9). KBS'de tıbbi ve cerrahi tedavinin birincil amacı, enteral bağımsızlığı yeniden sağlamak için barsak adaptasyonunu arttırmaktır. Barsak adaptasyonu, masif ince barsak rezeksiyonuna yanıt olarak geride kalan barsağın, henüz fizyolojisi yeterince anlaşılmamış olsadakritik bir fizyolojik tepkisidir. Adaptasyon, villus yüksekliğinin ve kript derinliğinin artması, böylece epitel yüzey alanının genişletilmesi esasına dayanır ve bu sayede hasta PB'e bağlı olmaktan kurtulabilir (24). İnce barsağın geniş bir fonksiyonel rezervi vardır ve barsak uzunluğunun  $\leq$  %50'si olan rezeksiyonları barsak adaptasyon mekanizmaları aracılığıyla kompanse edebilir (25).

#### 4.4. KBS Komplikasyonları

Emilim yüzeyinin kaybı ve durdurulamayan ishal sonrası besinlerin malabsorbsiyonu, elektrolit ve su kaybı, malnutrisyon, kilo kaybı, barsak enteroflorasının azalması, gastrik asit hipersekresyonu, fonksiyonel pankreas yetersizliği, hiperoksalüri, biliyer taş oluşumu, kemik hastalıkları (osteopeni, osteomalazi), TPB ile ilişkili sepsis ve TPB'den bağımlı veya bağımsız gelişen karaciger yetmezliği KBS'de en sık gözlenen komplikasyonlardır. KBS sonrası gelişen komplikasyonlar aşağıda alt başlıklar halinde tanımlanmıştır.

##### 4.4.1. İshal

İshal KBS'li hastalarda en sık görülen semptomdur. Kontrolsüz ve dirençli ishal KBS'li hastaların morbiditesinde en önemli faktördür (27). Bu nedenle ishalin etkili bir şekilde yönetimi birincil öneme sahiptir. İshalin temel mekanizmaları arasında artan mide hipersekresyonuna bağlı gelişen asidite, pankreas enzimlerini denatüre ve inaktive ederek sindirim bozukluklarına neden olan safra tuzları ve bu gibi patofizyolojik yollar bulunur. Distal ileum rezeksiyonu sonrası biriken safra tuzları ishalin daha da şiddetlenmesine ve malabsorbsiyona neden olur. Son olarak nörointestinal hormonal geri bildirim sisteminin (peptit YY, glukagon benzeri peptit-1) yavaşlaması ve barsak florasındaki disbiyozis barsak pasajının hızlanmasına neden olur (28).

##### 4.4.2. Kolestaz

KBS'li hastalarda safra tuzu azalması, safra çamuru ve safra taşı oluşumu sık görülür(2).

Altı ayından küçük KBS'li bebeklerde kolestaz, steatozdan daha sık görülmektedir. KBS'li hastalarda kolelitiazisin patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte birkaç faktörün katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Bunlardan birisi ileal barsak rezeksiyonu sonrası bozulan safra asidi emiliminin entero-hepatik yolağı da etkileyerek safra asitlerinin kolesterol ile aşırı doymuş hale gelmesidir. Sonuçta hepatik safra asidi sekresyonunda azalma ve safra stazı ortaya çıkar. Başka bir olası mekanizma da azalmış enterik hormonal uyarım nedeniyle safra kasılmalarının azalması bunun da safra stazı ve safra çamuru oluşumuna yol açmasıdır (26). Diğer bir mekanizma ağızdan besin alımının azalması ve dolayısıyla kolesistokinin (CCK) üretiminin de azalması, sonuçta safra kesesinin boşalmasının azalması ile birlikte ileumdan yeniden emilim eksikliğinin oluşmasıdır. Sonuç olarak safra tuzları kaybedilecek ve safra taşı oluşumu indüklenmiş olacaktır (27). Kolelitiazis, özellikle kolesterol taşları, KBS'li hastaların %44'e varan kısmında ortaya çıkabilir (28). Kolelitiazis için risk faktörleri arasında

PB kullanımı, terminal ileumun rezeksiyonu ve rezeksiyon sonrası <120 cm'lik barsak rezidüsü kalması yer alır. Yapılan çalışmalar KBS hastalarında, hastaların yaklaşık %100'ünün zaman içinde semptomatik safra taşı hastalığı geliştireceğini öne sürmektedir. Oral alımı az olan KBS hastalarında safra kesesi kontraksiyonunun azalması nedeniyle taşlı kolesistit riski yüksektir. Bu nedenle malabsorbsiyona rağmen oral alım teşvik edilmelidir.

#### **4.4.3. Hepatik Kolestaz ve Karaciğer Hastalığı**

Hepatik kolestatik ve hepatik steatoz varlığı, barsak yetmezliği (BY) ile ilişkili karaciğer hastalığı varlığının göstergesidir. Çocuklarda etkili tedavi sınırlıdır. Kolestatik hastalarda safra akışını güçlendirmek için ursodeoksikolik asit sıklıkla kullanılsa da etkinliği gösterilememiştir (29).

Kesitsel çalışmalar TPB alan hastaların (çocuklar > yetişkinler) %5-85'inde karaciğer fonksiyon testinde değişikliklerin saptandığını bildirmiştir (30). KBS olan hastalarda histopatolojik olarak, steatoz ve steatohepatit, duktopeni ve perivenüler/portal fibrozis varlığı ortaya konulmuştur. Bebeklerde (<6 ay) kolestatik steatozdan daha siktir, fibrozise ilerleme ve son evre karaciğer yetmezliği daha hızlıdır. Yetişkinlerde ve daha büyük çocuklarda ise steatoz kolestatikden daha siktir, fibrozise ilerleme ve son dönem karaciğer yetmezliği daha yavaştır.

Yenidoğanlarda ve bebeklerde, periportal inflamasyon, Kupffer hücre hiperplazisi, hücrel ve kanaliküler kolestatik, safra kanalı proliferasyonu, portal safra kanalı tıkaçları ve periportal fibrozis ile birlikte karaciğer histolojisinde genellikle kolestatik bir süreç belirgindir (31, 32). Kolestatik ve inflamasyon sadece hasta PB alırken devam ediyor gibi görünse de sadece BY durumunda bile görülebilmektedir. Serum total ve direk bilirubin seviyeleri histolojik hasarın boyutu ile korelasyon göstermeyebilir ve belirgin histolojik hasara rağmen normal olabilir (33).

KBS'un bir diğer önemli özelliği periportal ve perisinüzoidal fibrozistir. Bu durum haftalar ve aylar içinde gelişebilir ve dikkat çekici bir şekilde PB durdurulduktan ve hasta enteral beslenmeye döndükten (yıllar sonra) sonra bile uzun süre devam edebilir. Uzun segment ince barsak rezeksiyonu yapılan hastalarda hepatik fibrozisin daha hızlı progresyon gösterdiği ortaya konulmuştur (34). Proinflamatuvar ve fibrojenik sitokinlerin ve hepatik fibrozis ile ilişkili büyüme faktörlerinin kalıcı olarak yüksek oranda sentezlenmesinin (PB uygulamasıyla ilişkili olmayan faktörler) KBS'nin karaciğer fibrozisine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (35).

**Tablo 2.** Barsak yetmezliğine bağlı gelişen karaciğer hastalığının etiyolojisi

- Prematürite ve düşük doğum ağırlığı
- PB süresi
- Geride kalan barsak uzunluğu
- Azalmış enterohepatiksirkulasyon
- Enteral beslenme eksikliği
- Tekrarlayan sepsis atakları
- PB'nintoksikkomponentleri(peroksidler)
- Protein yetersizliği
- Esansiyel yağ ve klor eksikliği
- Aşırı dekstroz ve lipid emülsiyonu (1g/kg/gün)

#### 4.4.4. KBS'de TPB ve TPB Bağımlı Karaciğer Yetmezliği

TPB ortaya çıkması, KBS ile ilişkili BY tedavisinde yeni bir umut doğurmuştur. Ancak TPB bu hastaların sağkalımlarını artırmasıyla birlikte yeni terapötik prosedürlerin yanı sıra yeni sorunlar ve sorular da ortaya çıkarmıştır. TPB, BY olan hastalarda sağ kalım artışı sağlamasına rağmen, septisemi, hiperglisemi, venöz tromboz ve karaciğer hastalığı gibi potansiyel bir komplikasyon kaynağıdır. KBS'li çocuklarda TPB barsak nakli ihtiyacını uzun vadede geciktirmekle beraber, karaciğer nakil ihtiyacını da arttırmaktadır. Ne yazık ki, TPB bağımlı KBS'li çocuk hastalarda %40 ile %60 arasında kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği görülür (36). Klinik spektrum hepatik steatoz, kolestaz, kolelitiazis, karaciğer fibrozu ve daha nadiren biliyer siroza ilerleme, portal hipertansiyon gelişimi ve karaciğer yetmezliğini içerir. Gastrin, motilin, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptitler, sekretin, pankreatik polipeptit, glukagon ve vazoaktifintestinal peptit (VIP) gibi gastrointestinal hormon seviyeleri, özellikle PB'li hastalarda azalır. Bu durum safra kesesi kontraktilesinin azalmasına ve barsakstazına yol açar. Barsakstazı bakteriyel büyüme, bakteriyel translokasyon, sepsis (çocuklarda kolestazı şiddetlendirir) ve litokolik asit (sıçan karaciğerinde toksik hale gelen) üretimi ile ilgilidir (37). CCK'nın azalması, safra kesesinin boyutunu ve büzülme kabiliyetini etkiler, böylece safra çamuru oluşur. TPB bağımlı KBS'li hastalarda karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak muhtemelen hepatik inflamasyonda proinflamatuvar sitokinler rol oynamaktadır (38).

#### 4.4.5. KBS’de Enterik Staz ve Portal Venöz Endotoksemi

KBS’li hastalarda barsak floralarındaki değişikliklerin, klinik sonucu önemli ölçüde etkilediği düşünölmektedir. KBS’li hastalar bakteriyel translokasyon, bakteriyemi ve karaciğer hastalığına yatkındır. KBS'li hastaların, barsak dismotilitesi ve/veya İÇV gibi anatomik koruyucuların eksikliği nedeniyle barsak mikrobiyal kolonizasyonundaki değişikliklere daha duyarlı oldukları düşünölmektedir.

KBS’li çocuk hastalarda genişlemiş kısa barsak segmentinde bakteriyel translokasyon, sistemik enfeksiyon ve karaciğer hasarına neden olmaktadır. Birçok çalışmadada gösterildiği gibi, staza uğrayan Gram negatif ve Gram pozitif bakteri endotoksinleri mukozal hasarlanmaya neden olarak mukozal geçirgenliği arttırmaktadır (3). Sonuçta bu durum barsak epitelyal bariyerinin bozulmasına, epitelyal hücre apoptozuna ve barsak mukozal proinflatuvar sitokinlerinin ekspresyonuna neden olur. Bu endotoksinler barsak duvarından lenfatik dolaşıma, oradan mezenterik venöz sisteme geçerek portal sisteme gelirler. KBS nedeniyle mezenterik venöz basıncın düşük olması portal staza neden olmaktadır. Bu endotoksinler karaciğer Kupffer hücrelerine CD 14 reseptörleriyle bağlanarak interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) salgılanmasına neden olurlar ve kronik hepatik inflamasyon, nekroz ve fibrozis oluşturlar (39).

#### 4.4.6. D laktik Asidoz

Kolon düzeyinde patolojisi bulunmayan KBS'li çocuklarda nadir görölen bir komplikasyon D- laktik asidozdur. Karbonhidratları fermente eden Lactobacillus bakterinin fazla üremesine sekonder olarak ortaya çıkar. Bu durum klinik olarak asidoz, uyuşukluk ve konfüzyon ile kendini gösterir (2).

#### 4.5. Probiyotikler

Probiyotikler, çoğu insan barsağında doğal olarak bulunan faydalı mikroorganizmaları içerir. Probiyotikler, çeşitli gastrointestinal hastalıklarda geniş çapta çalışılmıştır. En çok çalışılan türler arasında Lactobacillus, Bifidobacterium ve Saccharomyces bulunur(40). Bakteriler ve mayalar dahil olmak üzere probiyotikler, insan sağlığı üzerinde faydalı etkiler gösteren canlı mikroorganizmalardır. Son dönemde, probiyotik bakteriler araştırılmakta ve çeşitli barsak hastalıkları için umut verici bir adjuvan tedavi olarak görölmektedirler. Probiyotiklerin barsak mikrobiyotasını şekilendirerek çoklu barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceğine ve genel sağlığı desteklediğine dair birçok klinik çalışma mevcuttur (41).

Modern zamanda, probiyotikler, insan barsak sağlığını geliştirme sürecinde halkın ilgisini çekmiştir ve probiyotiklere simbiyotik olarak prebiyotiklerin eklenmesi de önerilmiştir. Bu nedenle, küresel probiyotik pazarı hızla büyümüştür ve bu durum probiyotiklerin yalnızca ek olarak değil aynı zamanda bir gıda olarak görölmesine neden olmuştur (42). Probiyotik alımının genel sağlığı ve bağışıklığı arttırdığı öne sürölmüştür. Artık insan barsak florasının obezite, diyabet ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi metabolik hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği kabul edilmektedir (4). İlginç bir şekilde, probiyotiklerin uygulanmasının bu hastalıkların prognozunu ve yönetimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (5). Ek olarak bireysel probiyotik suşlarının genomik ve mikrobiyolojik özellikleri tedavide önem teşkil etmektedir. Probiyotikler, insan barsak sağlığını korumak ve iç flora homeostazını iyileştirmek için sürekli olarak kullanılabilir (43). Sonuç olarak, asidik ortamda yaşayamayan zararlı bakterilerin sayısı azalır ve asidik ortamda iyi gelişen faydalı bakteriler çoğalarak barsak florasını dengeler.

Barsak florasının bu dengeli bileşimi bir kez bozulduğunda ishale, inflamasyona ve hatta kolon kanserine neden olabilir. Probiyotiklerin uygulanması, bu barsak hastalıklarını önlemek için terapötik bir yaklaşım olarak önerilmiştir. Probiyotiklerin anti-mikrobiyal, anti-inflamatuvar ve hatta anti-kanserojenik aktiviteleri olduğu kabul edilmektedir.

Prematüre bebekler, BY veya KBS olan çocuklar, BY ile ilişkili karaciğer hastalığına duyarlıdır. Çocuklarda BY'e bağlı gelişen karaciğer hastalıkları ilerleyici kolestaz ve biliyer fibrozis ile karakterizedir. Bu durumlar uzun süreli PB uygulamasına bağlı bireylerde de görölebilir.

Bir çok yeni çalışmada probiyotiklerin karaciğerde antihireplidemik, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilerinin gösterilmiş olmasına dayanarak bu çalışmada da KBS'ye ikincil gelişen karaciğer hasarlanmasına probiyotiklerin tek suş halinde kullanılmasının etkinliğini gösterilmesi planlandı (44, 45, 46). Karaciğer hasarını önlemek amacıyla probiyotiklerin tek suş halinde kullanılmasına dair bir çok yayın mevcuttur (6, 47, 48, 49). Çeşitli fermente gıdaların üretiminde anahtar rol oynayan *L. plantarum*, laktik asit bakterilerinin en önemli türlerinden biridir. *L. plantarum*, toprak ve insan barsağı gibi çeşitli ortamlarda bulunur ve potansiyel bir probiyotik olarak kabul edilir (50). Bazı *L. plantarum* suşları, karaciğer enzim aktivitesini geliştirerek ve serum trigliserid ve toplam kolesterol düzeylerini azaltarak hepatoprotektif etkiler gösterir (51, 52).

*L. plantarum* suşu safra asit hidrolazı, immunomodulatör ve antimikrobiyal özellikler göstermektedir (53). Safra asidi hidrolaz aktivitesi, bakterilerin safra direncine katkıda bulunabilen ve safra asidi konsantrasyonunu düşürerek hastanın kolesterol metabolizmasına fayda sağlayan ikincil safra asidi metabolizması için önemlidir (54). Bununla da kolestaza bağlı

karaciğer yetmezliğini azaltmaktadır (55). *L. plantarum*, TNF- $\alpha$  tarafından indüklenen epitelyal bariyer fonksiyon bozukluğunu ve IL-8 salgılanmasını inhibe eder. Bunlara ikincil olarak epitel hücrelerinde sitokin kaynaklı apoptozu önlediği bulunmuştur (56).



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Deney sırasında ağırlıkları 240-320 gr olan, Wistar Albino cinsi 60 erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar Ankara Üniversitesi Deney Hayvan Laboratuvarında uygun ağırlığa gelene kadar büyütüldü. Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda hayvanlar oda sıcaklığı  $21 \pm 2^\circ\text{C}$  olan ve 12 saat aydınlık-karanlık (aydınlık period 08. 00-20. 00) ortamın sağlandığı koşullarda, uygun büyüklükteki kafeslerde, her kafeste tek hayvan olacak şekilde standart sıçan yemi ve sebeke suyu ile beslendi. Çalışma süresince denekler, Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Kullanım Temel Prensipleri'ne ve Helsinki Deklarasyonu Tavsiyeleri'ne uygun olarak takip edildi. Tüm cerrahi uygulamalar Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda sterilite koşullarına uygun şekilde yapıldı. Deneklere verilen probiyotik Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı'ndan temin edildi. Deneklerden alınan kan örnekleri Ankara Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, alınan karaciğer örnekleri Ankara Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Çalışmadaki deney hayvanlarının kullanımı için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deney Etik Kurulu'ndan 22 Temmuz 2020 tarihinde 2020-13-121 karar numarasıyla onayı alındı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı ile istatistiksel analiz yapılarak her grupta 15'er sıçan olacak şekilde toplamda 60 sıçan kullanılması uygun görüldü.

### 5.1. Deney Protokolü ve Hayvan Modeli

Denekler rastgele her grupta 15 sıçan olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

1. Sham grubu (n=15)
2. Sham probiyotik verilen grup (n=15) (Sham+pro)
3. Kısa barsak grubu (n=15) (KBS)
4. Kısa barsak oluşturulup probiyotik verilen grup (n=15) (KBS+pro)

### 5.2. Anestezi

Cerrahi işlem öncesi tüm denekler, 12 saat süreyle aç bırakıldı. Kas içine verilen 30 mg/kg ketamin hidroklorür (İnterhas Tıbbi ve Kimyev ürünler San. Ve Tic. A. Ş. ), ve 2 mg/kg ksilazin

(Bayer Türk Kimya San. Ltd. A. Ş. ) ile deneklere anestezi uygulandı. Ameliyat öncesi kas içi 50 mg/kg seftriakson (Abdi İbrahim İlaç San. A. Ş) ile profilaksi yapıldı.

### 5.3. Cerrahi İşlem

Anestezi sonrası deneklerin karın bölgesi tıraş edildi, %10 povidon iyodin solüsyonla (Batticon solüsyon, Adeka, Türkiye) temizlendi.

#### 5.3.1. Sham Grubu

Karın orta hat kesisi ile girildi. İleoçekalvalvin 15 cm proksimalinden ileum transekte edildi ve rezeksiyon yapılmaksızın 6/0 poliglaktin (Undryed Braided, Mexico) suture ile uç-uca anastomoz yapıldı. Her denek için standardizasyonu sağlamak amaçlı toplam 6 dikiş atıldı. Periton, fasya, cilt altı 3/0 ipek (Doğsan, Trabzon, Turkey) suture ile devamlı, cilt de aynı materyalle devamlı olarak ayrı bir katman olarak kapatıldı. Karın kapatılmadan önce tüm deneklerin karın içine 5 ml steril pirojen olmayan %0, 9 serum fizyolojik ameliyat sonrası hidrasyon amaçlı verildi.

Şekil 1’de cerrahi işlemin basamakları gösterilmiştir.



**Şekil 1a.** Transekte edilecek ileal barsak ansı



**Şekil 1b.** Rezeksiyon yapılmaksızın transekte edilen ileal barsak ansı



**Şekil 1c.** Uç uca anastomoz yapılan ileal barsak ansı

### **5.3.2. KBS Oluşturulan Grup**

Karın orta hat kesisi ile girildi. Treitz bağının 5 cm distali ile ileoçekal valvin 10 cm proksimali arasındaki ince barsaklar mezenterik damarlar ve vasküler ark korunarak bağlandı ve kesildi. Barsaklar, 5 cm jejunum, 10 cm ileum bırakılacak şekilde hazırlanarak rezeke edildi. Böylece incebarsakların %75'i eksize edildi. Jejunum ve ileum, 6/0 poliglaktin (Undryed Braided, Mexico) sütür ile tek tek uç-uca anastomoz edildi. Her denek için standart olması amacıyla toplam altı dikiş konuldu. Periton, fasya, cilt altı 3/0 ipek (Doğsan, Trabzon, Turkey) sütür ile devamlı, cilt de aynı malzeme ile devamlı olarak ayrı bir katman şeklinde kapatıldı. Karın kapatılmadan önce tüm deneklerin karın içine 5 ml steril, pirojen olmayan %0, 9 serum fizyolojik, ameliyat sonrası hidrasyon amaçlı verildi.

Şekil 2’de ameliyatın bütün basamakları gösterilmiştir.



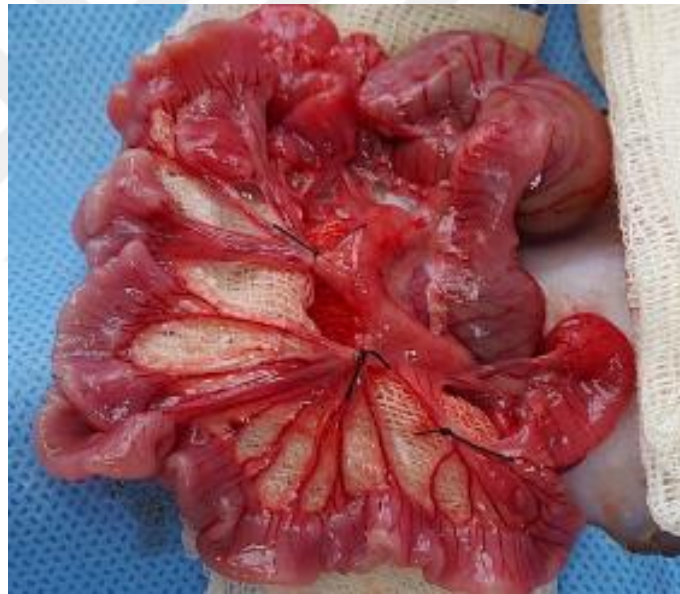
**Şekil 2a.** Karın orta hat kesisi



**Şekil 2b.** Barsak mezosunun hazırlanması



**Şekil 2c.** Rezeksiyon yapılması planlanan barsağın sınırlarının cetvelle belirlenmesi



**Şekil 2d.** Rezeksiyon yapılması planlanan barsağın mezosunun bağlanması



**Şekil 2e.** Barsağın rezeke edilmiş hali



**Şekil 2f.** Uç uca barsak anastomozu

#### **5.4. Probiyotiğin Hazırlanması**

Deneyisel çalışmada probiyotik kültür olarak *L. plantarum* ATCC 14917 suşu kullanıldı. Deney hayvanlarına verilmek üzere -18° C’de tutulan suş buz içerisinde çözdürüldükten sonra Tryptone Soy Broth’a (TSB, LAB004 Acumedia) geçilerek 24 saat 37° C’de inkübe edildi. Daha sonra suşun kontrol ve deneyde kullanılacak konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla

da MAN, ROGOSA ve SHARPE Agar (MRS, Merck 64271) kullanıldı. Bu kapsamda bir gece TSB'de inkübe edilen suşlar MRS Agar'a çizme plak metodu ile ekilerek 24-48 saat 37° C'de anaerob ve aerob ortamda inkübe edildi. Anaerob koşullarda, inci beyazı koloniler *L. plantarum* olarak değerlendirildi. Deney hayvanlarına aktif verilmek üzere ilgili kolonilerden tekrar TSB'lere ekimler yapılarak 37° C'de 24 saat inkübe edildi. Miktarın belirlenmesi amacıyla da deney günü tekrar MRS Agar'lara ekimleri gerçekleştirildi. Miktarı belirlendikten sonra deney hayvanlarına aynı miktarda probiyotik verilmesi amacıyla *L. plantarum* bakterisinden 10<sup>8</sup> kob/ml olacak şekilde steril tüplerde hazırlıklar tamamlandı.

### 5.5. Cerrahi sonrası bakım

Ameliyat sonrası her kafeste tek sıçan olacak şekilde yerleştirildi. Tüm deneklere ameliyattan sonraki ilk 24 saat sadece şebeke suyu, ameliyat sonrası 1. gün 8 g, daha sonra 22 g standart sıçan yemi ve şebeke suyu verilerek eş besleme yapıldı. Ameliyat sonrası 1. günde 2 gruba (Sham+pro, KBS+pro) pasajlanmış 10<sup>8</sup>kob/ml *L. plantarum* 1x1 ml gavajla verildi (Şekil 3). KBS+pro ve KBS gruplardaki deneklerden 2 gün aralarla taze gaita örneği toplandı. Gaitalardaki floranın belirlenmesi amacıyla örnekler Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı'nda uygun besiyerinde ekimi yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde ilk hafta günlük olarak, daha sonra haftalık olarak tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Hastalanan ve ölen denekler çalışma dışında bırakıldı. Ölen deneklere otopsi yapılarak ölüm nedenleri araştırıldı.



**Şekil 3.** Deneklere gavajlaprobiyotik verilmesi

## 5.6. Deneklerden Doku ve Kan Örneklerinin Alınması

Yedi haftalık takip süresinin ardından deneklere kas içi Ketamin Hidroklorür 30 mg/kg dozundan uygulandı. Anesteziyi takiben, açıklığı karın sol tarafa bakan C şeklinde geniş bir kesi ile karın açıldı (Şekil 4). Tüm deneklerin portal veninden uygun miktarda kan toplandı (Şekil 5) ve karaciğer sol lobundan küçük parça halinde materyal alındı (Şekil 6). Daha sonra deneklere intrakardiyak hava verilerek sakrifiye edildi.



**Şekil 4a.** Karnın C şeklinde açılması



**Şekil 4b.** Portal venden kan alınması



**Şekil 4c.** Karaciğerden histopatolojik örnekleme yapılması

#### **Biokimyasal parametrelerin çalışılması**

Hayvanlardan alınmış 51 kan örneği Merkez Laboratuvarı'na getirilerek, santrifüj cihazında 4000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar ependorf tüplerine 2 parça halinde porsiyonlandı. Örnekler çalışılacağı zamana kadar Endokrin Laboratuvarındaki -80 °C 'de muhafaza edildi. Örnekler çalışılacağı gün -80°C'den çıkarılıp, oda sıcaklığına getirilerek vorteks vasıtasıyla serum homojenizasyonu sağlandı. 5'NT için ayrılan serumlar Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki Araştırma Laboratuvarı'nda manuel olarak çalışıldı. Diğer parametreler olan ALT, AST, GGT, ALP, Total bilirubin, Direkt bilirubin, Triglisericid ve LDH RocheCobas c503 cihazında çalışıldı.

#### **Deney hayvanlarının gaitalarından yapılan mikrobiyolojik ekimler**

Deney hayvanlarından steril pens yardımıyla steril tüplere en az 25 g olacak şekilde tüm gruplardan gaita örnekleri toplanarak 2 saat içerisinde 4°C'de laboratuvara getirildi. Laboratuvara getirilen gaita örneklerinden steril olarak 10'ar gram poşetlere alınarak üzerine steril 90 ml peptonlu su (PS, Bacteriologicalpeptone, LP0037 Oxoid) ilave edildi. Örneklerin homojenizasyonu için easyMix® blender ile 2 dakika homojenizasyon yapıldı. Homojenizasyon sonrası alt dilüsyonlar hazırlanarak gaitalarda başta L. plantarum olmak üzere aerobmezofil genel canlı, Enterobacteriaceae, koliform bakteriler ve E. coli analizleri yapıldı. Dilüsyonların hazırlanması amacıyla steril olarak içerlerinde 9ml PS bulunan tüplere ilk dilüsyondan 1'er ml alınıp ilave edildi.

#### **AerobMezofil Genel Canlı (AMGC) analizi**

Hazırlanan homojenizattan alt dilüsyonlar hazırlanarak Tryptone Soya Agar'a (TSA, CM 0131, Oxoid) damla plak yöntemi ile klasik kültür ekimleri yapıldı. Ekim sonrası plaklar 24-48

saat 37° C’de aerob ortamda inkübe edildi. Bu amaçla her bir örnekten iki paralel ekim gerçekleştirildi. İnkübasyon sonrası plaklardaki tüm koloniler AMGC olarak değerlendirildi.

#### **L. plantarum analizi**

Hazırlanan homojenizattan alt dilüsyonlar hazırlanarak MRS Agar’a damla plak yöntemi ile klasik kültür ekimleri yapıldı. Ekim sonrası plaklar 24-48 saat 37° C’de anaerob ve aerob ortamda inkübe edildi. Bu amaçla her bir örnekten iki paralel ekim gerçekleştirildi. İnkübasyon sonrası anaerob ortamda inkübe edilen plaklardaki parlak, beyaz, kenarları düzgün koloniler L. plantarum olarak değerlendirildi.

#### **Enterobacteriaceae analizi**

Hazırlanan homojenizattan alt dilüsyonlar hazırlanarak VioletRed Bile Agar’a (VG, CM 0107, Oxoid) yayma plak metodu ile ekimler yapıldı. Plaklar inkübasyon için 24-48 saat 37° C’de etüve alındı. İnkübasyon sonrasında vişne çürüğü renginde koloniler Enterobacteriaceae olarak değerlendirildi.

#### **Koliform bakteri analizi**

Hazırlanan homojenizattan alt dilüsyonlar hazırlanarak VioletRed Bile Lactose Agar’a (VL, CM 0485, Oxoid) yayma plak metodu ile ekimler yapıldı. Plaklar inkübasyon için 24-48 saat 37° C’de etüve alındı. İnkübasyon sonrasında vişne çürüğü renginde koloniler koliform bakteriler olarak değerlendirildi.

#### **E. coli analizi**

Hazırlanan homojenizattan alt dilüsyonlar hazırlanarak Tryptone Bile-X-glucuronide Agar’a (TBX, 116122 Millipore) yayma plak metodu ile ekimler yapıldı. Plaklar inkübasyon için 24-48 saat 37° C’de etüve alındı. İnkübasyon sonrasında mavi renkte koloniler E. coli olarak değerlendirildi.

#### **Karaciğer doku örneklerinin ışık mikroskopisinde histopatolojik incelemeye hazırlanması**

Deney gruplarından alınan karaciğer dokusu örnekleri tespit amacıyla %10’luk fosfat tamponlu formalin solüsyonunda 72 saat süreyle fikseedilerek akan çeşme suyu altında yıkandı. Daha sonra dereceli alkollerden geçirilerek (%75, %96 ve %100) dehidratasyon işlemleri tamamlanan dokular ksilene alındı, şeffaflandıktan sonra 60 °C’lik etüvde sıvı parafinle 3 saat inkübe edildi ve parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM 2125RT) ile 4 µm kalınlığında kesitler alındı ve ışık mikroskobu incelemesi için Hematoksilen-Eozin (HE) ve Mallory Azan (MA) ile boyandı.

Hematoksilen-Eozin boyaması için bir gece etüvde bekletilen kesitler, deparafinizasyon amacıyla 30 dakika ksilende bekletildi. Sonrasında sırasıyla %100, %96 ve %75'lik dereceli alkol serilerinden geçirilerek distile suya alındı. Kesitler hematoksin boyası ile boyandıktan sonra çeşme suyuna alınarak mordanlama işleminin ardından eozin solüsyonunda bir dakika boyandı. Takiben yeniden suya alınarak yıkama işlemi gerçekleştirildi. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra kesitler dereceli alkollerden geçirildi ve ksilende 20 dakika bekletildikten sonra entellan kullanılarak lamelle kapatıldı.

Masson Trikrom boyası için deparafinize edilen dokular %100, %96 ve %75 alkol serilerinden geçirilerek distile suya alındı. Bouin solüsyonunda 56 derecede 1 saat bekletilen dokular, sarı renk akana kadar musluk suyunda yıkandı. Distile su sonrası Weiger'in demirli hematoksininde 10 dk bekletilip, boya akıncaya kadar musluk suyunda tutuldu. Distile su ile yıkandı ve Biebreich Scarlet Asit Fuksin solüsyonunda 15 dk bekletildi. Distile su sonrası önce Fosfomolibdik asitte 5dk, sonrasında Anilin blue ile 5 dk bekletildi. Distile su ile muameleden sonra Asetik suya daldırıp çıkarılan preparatlar, %75, %96, %100 alkol serilerinden geçirilip Ksilol ile şeffaflandırıldı. En son olarak kesitler entellan kullanılarak kapatıldı.

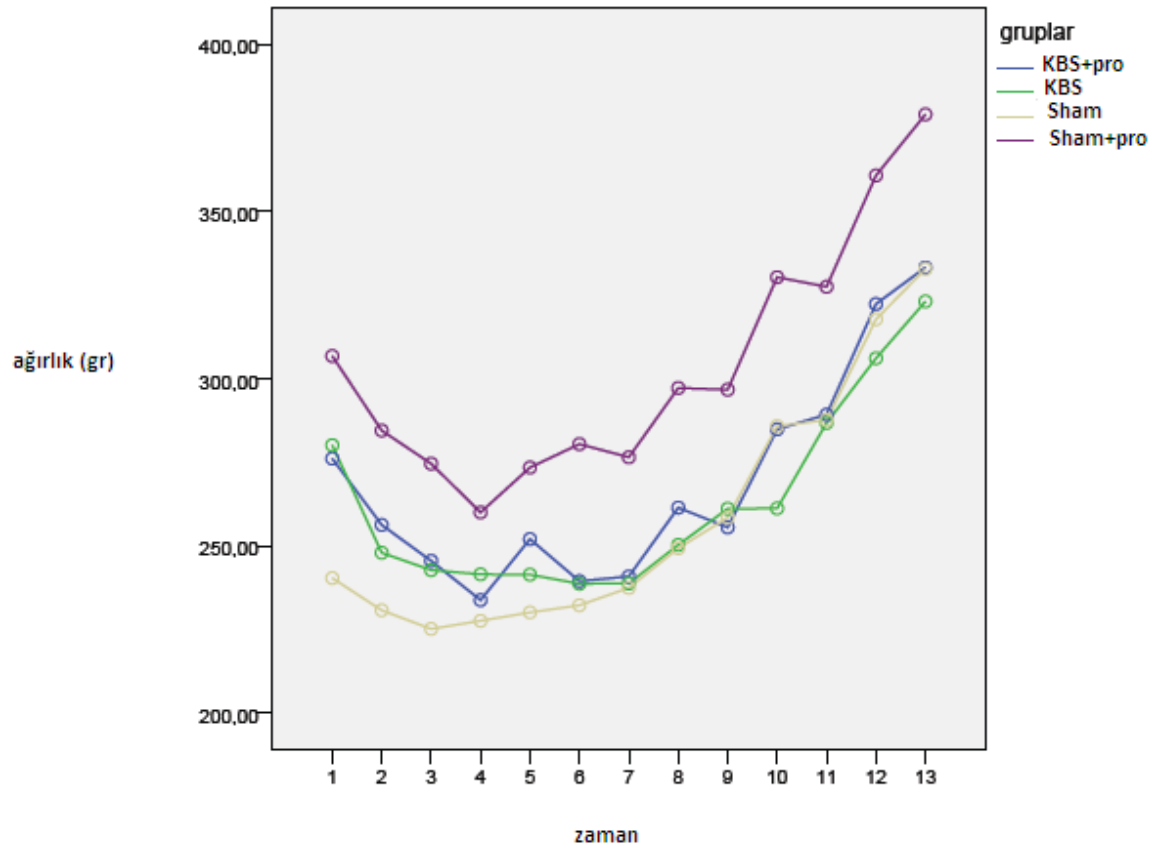
## 6. BULGULAR

Çalışmanın yedi haftasını 51 sıçan tamamlayabildi. Sham grubu deneyi 14 sıçanla tamamladı. Gruptan ölen deneğin (%6, 6) otopsisinde cerrahi komplikasyon görülmedi, ölüm öncesi beş günü geçen ishali mevcuttu. Sham+pro grubu deneyi 14 sıçanla tamamlandı. Gruptan ölen deneğin (%6, 6) otopsisinde anastomoz kaçağına bağlı gelişen abse görüldü. KBS grubundan deneyi 11 sıçan tamamladı. Ölen deneklerde (%20) yapılan otopsilerde, dört denekten üçünde (%20) ölüm nedeni anastomoz proksimalinde intestinal perforasyon, birinde (%6, 6) cerrahi strese bağlı ölüm olduğu saptandı. Çalışma sonunda KBS+pro grubundan deneyi sonuna kadar 12'si tamamladı. Ölen deneklerde (%20) yapılan otopsilerde, üç denekten birinde (%6, 6) ölüm nedeni intestinal kaçak ve takipeden karın içi abse gelişimi, birinde (%6, 6) kanama ve birinde (%6, 6) cerrahinin uzun dönem komplikasyonu olan malnütrisyonla bağlı ağırlık kaybı ve sonrasında ölüm görüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm deneklerin anastomoz bölgesi normal olarak izlendi, barsak ansları arasında minimal yapışıklıklar gözlemlendi, tüm deneklerin karaciğer görünümünde makroskopik özellik izlenmedi. Kesi yeri enfeksiyonuna rastlanmadı.

### Ağırlık takip sonuçları

Çalışma boyunca sıçanların ağırlıkları ilk bir haftada günlük, daha sonraki altı hafta boyunca haftalık olarak hassas teraziyle tartıldı. Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz yapıldı ve gruplar arasındaki ağırlık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.001$ ). Tüm gruplar içinde en çok ağırlık artışı olan probiyotik alan gruplardı. En yüksek kilo artışı olan Sham+pro grubu iken onu takip eden diğer grup KBS+pro olarak gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmada KBS grubunda KBS+pro grubuna göre daha az ağırlık artışı olduğu görüldü. Deneklerin ağırlık çizelgesi Grafik 1'de gösterilmiştir. Grupların ortalama ağırlıkları Tablo 3'de gösterilmiştir.



**Grafik 1.** Grupların ağırlık takip çizelgesi

**Tablo 3.** Grupların ortalama ağırlıkları

| Gruplar  | Ortalama ağırlık(gr) | Sapma değeri | En düşük ağırlık(gr) | En büyük ağırlık(gr) |
|----------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|
| Sham     | 258                  | 8, 050       | 241                  | 274                  |
| Sham+pro | 303                  | 8, 050       | 287                  | 319                  |
| KBS      | 263                  | 9, 082       | 244                  | 281                  |
| KBS+pro  | 268                  | 8, 695       | 251                  | 286                  |

### Biokimyasal parametre sonuçları

Çalışmanın sonunda tüm deneklerden portal venözkan örneği alındı. Örnekler uygun şartlarda çalışılarak AlaninAminTransferaz (ALT), AspartatAminTransferaz (AST), GamaGlutaminTransferaz (GGT), Total Bilirubin, DirektBilirubin, AlkalenFosfataz (ALP), LaktatDehidrogeaz (LDH), Triglicerid (TG), 5 nükleotidaz (5'NT) parametrelerine bakıldı. Sonuçlara istatistiksel analiz yapıldı. GGT, TotalBilirubin, Direkt Bilirubin, LDH, 5'NT değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Gruplar arası yapılan analizde ALT değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ). En düşük ortalama ALT değeri KBS+pro grubunda görüldü.

Gruplar arası yapılan analizde AST değerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ). Burada da AST değeri en düşük görülen grubun KBS+pro grubu olduğu görüldü.

ALP değerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ( $p=0.005$ ). ALP değeri en düşük görülen grubun KBS olduğu görüldü, onu takip eden diğer grup KBS+pro idi.

İstatistiksel olarak anlamlı olan diğer bir parametre TG idi ( $p=0.001$ ). Gruplar içerisinde en düşük TG değerinin Sham grubunda olduğu görüldü.

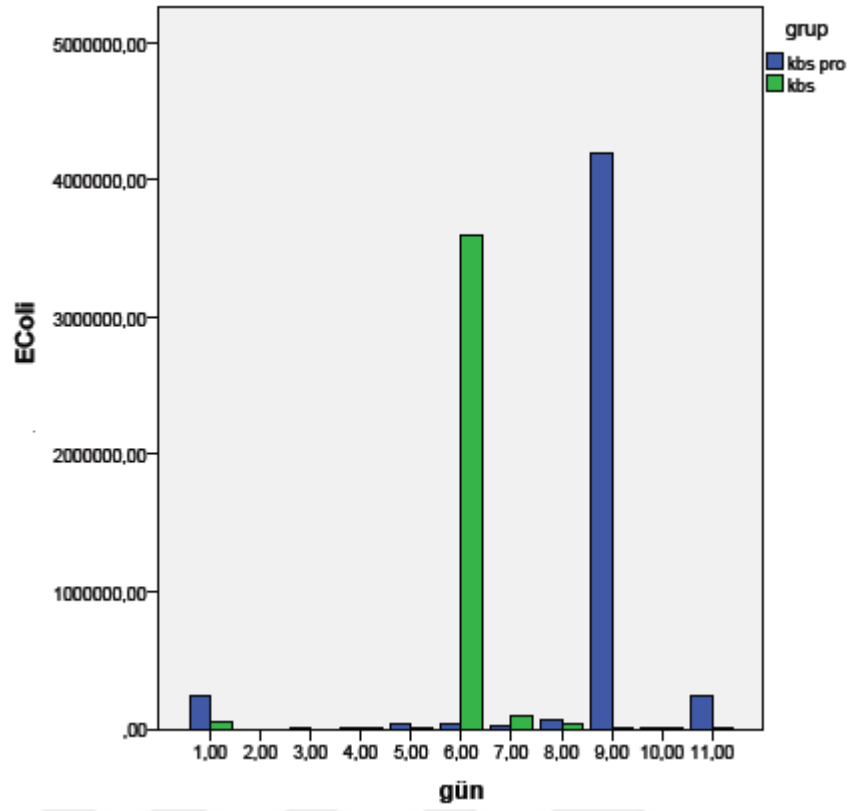
Grupların ortalama biokimyasal parametre değerleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Gruplardaki biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri

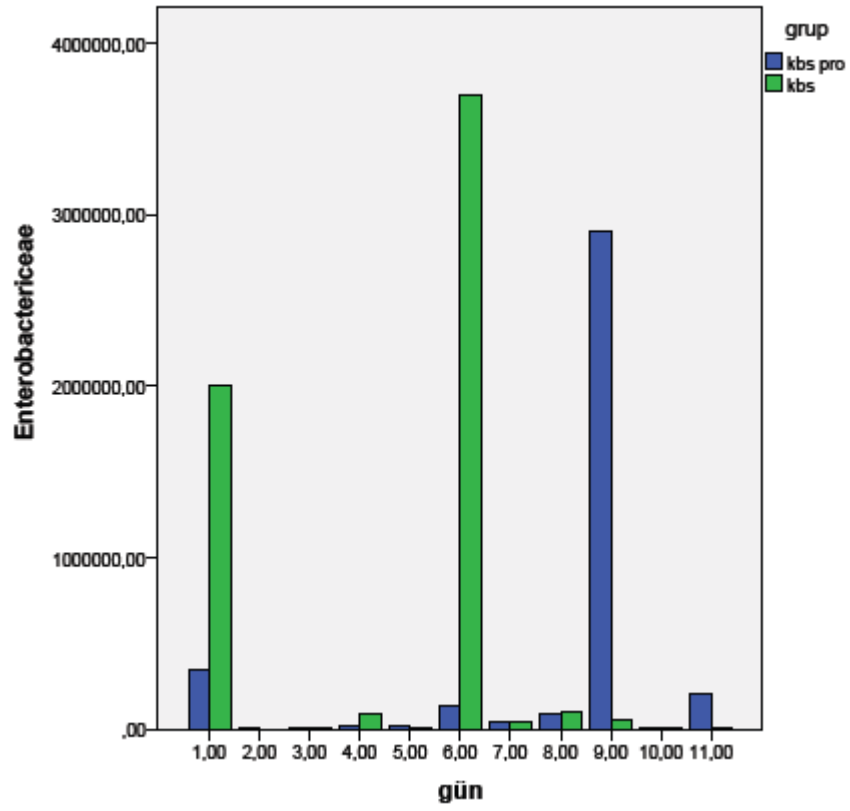
| Gruplar  | ALT<br>U/L | AST<br>U/L | ALP<br>U/L | TGD<br>mg/dL | GGT<br>U/L | LDH<br>U/L | T.<br>bilirubin<br>mg/dL | D.<br>bilirubin<br>mg/dL | 5’NT<br>IU/mg |
|----------|------------|------------|------------|--------------|------------|------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| Sham     | 58         | 158        | 103        | 72           | 0,00       | 1182       | 0,046                    | 0,014                    | 0,011         |
| Sham+pro | 57         | 187        | 103        | 124          | 0,00       | 1779       | 0,040                    | 0,013                    | 0,017         |
| KBS      | 49         | 148        | 72         | 91           | 0,01       | 1039       | 0,058                    | 0,019                    | 0,00          |
| KBS+pro  | 42         | 122        | 88         | 149          | 0,00       | 1108       | 0,045                    | 0,017                    | 0,00          |

### Gaita kültür sonuçları

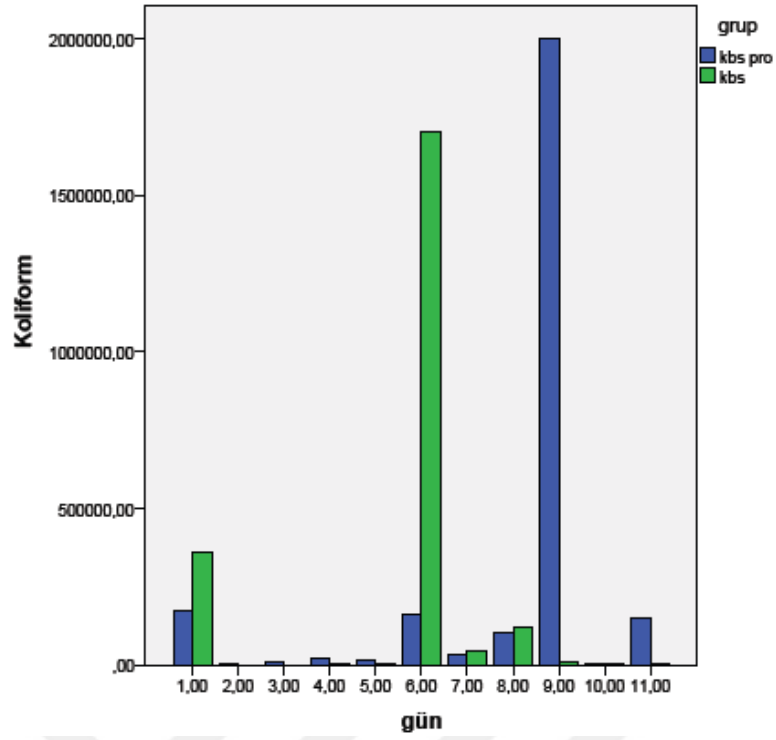
Deney boyunca beşgün aralıklarla KBS ve KBS+pro gruplarından gaita örnekleri alınarak kültürleri çalışıldı. KBS+pro grubunda, çalışmanın ilk 10 gününde enteroflorada azalma görüldü. 10. günden sonra KBS+pro grubunun enteroflorasında bakteri miktarında artış görüldü. E. coli, Koliform, Enterobacteriaceae ve L. plantarum türlerindeki bakterilerin miktarının ilk operasyondan sonra ani düşüş gösterdiği, ancak 10. günde her iki grupta tekrar yükseldiği görüldü. KBS+pro grubunda ameliyat öncesindeki değerden daha yüksek orana ulaştıkları görüldü. Tryptone Soya Agarında üreyen aerob mezofil genel canlı analizinde ve MRS ortamda deney boyunca gruplar arasında ve tek grup halinde takipte anlamlı farklılık oluşturmayacak kadar üreme oldu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0.005$ ).



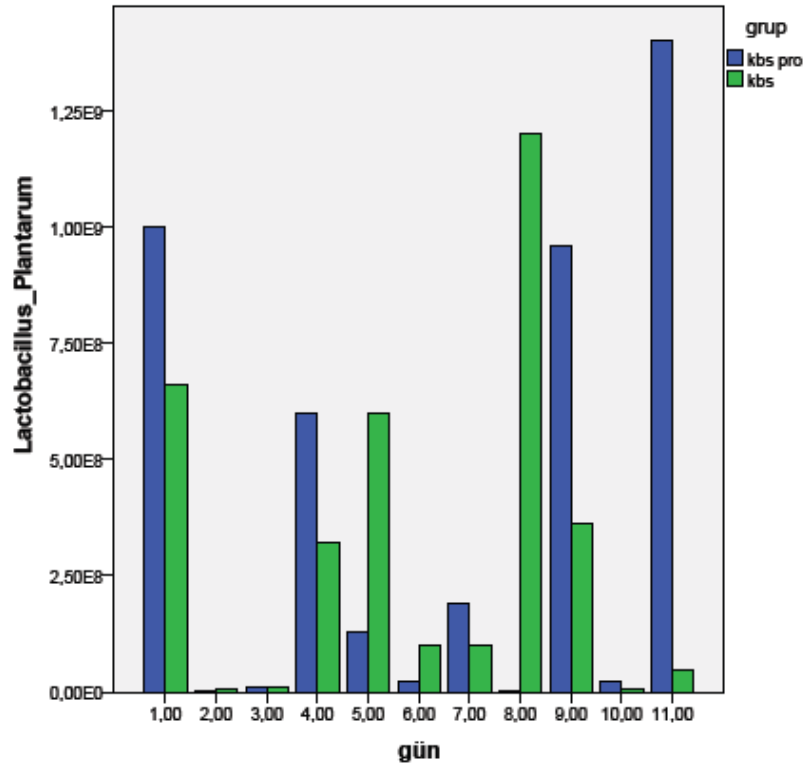
**Grafik 2.** E. coli bakterilerinin deney boyunca üreme çizelgesi



**Grafik 3.** Enterobacteriaceae bakterilerin deney boyunca üreme çizelgesi



**Grafik 4.** Koliform bakterilerin deney boyunca üreme çizelgesi

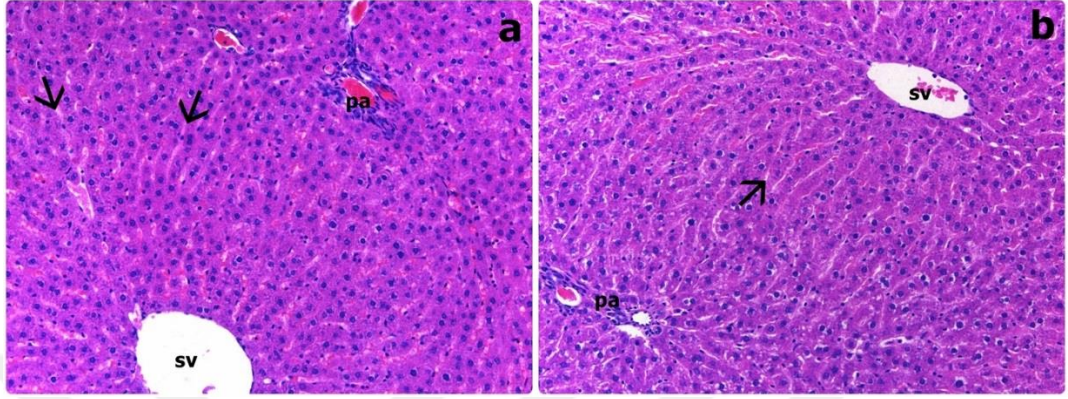


**Grafik 5.** L. plantarum bakterilerin deney boyunca üreme çizelgesi

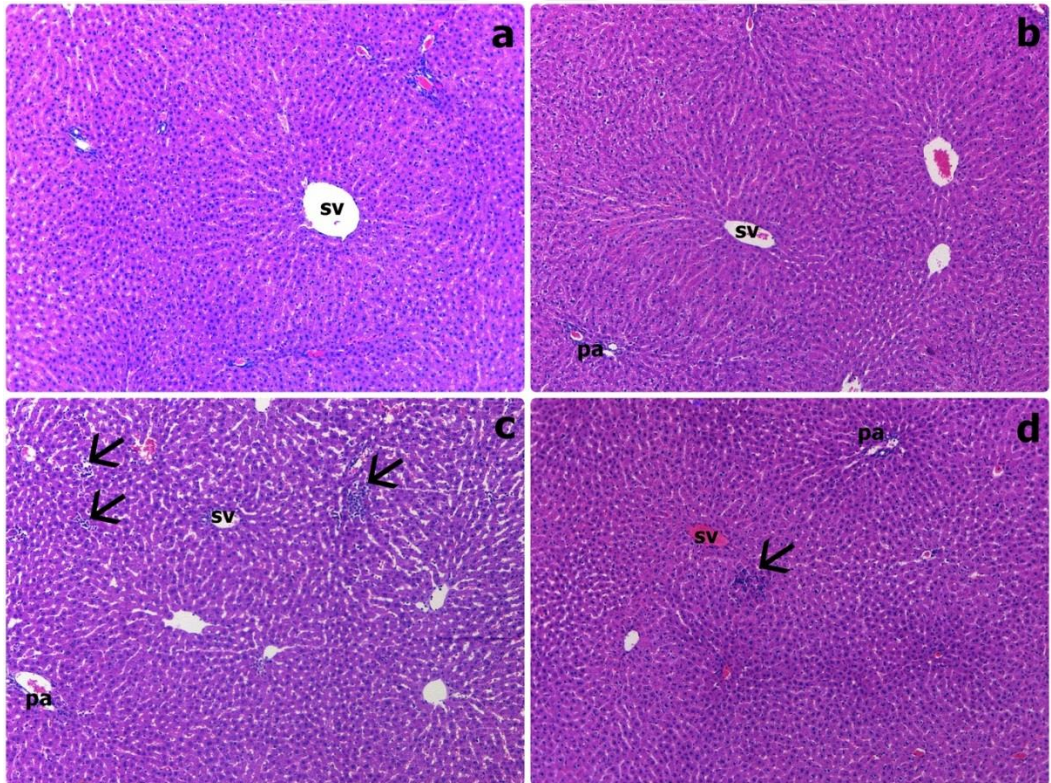
#### Karaciğer histopatolojik inceleme sonuçları

Sham ve Sham+pro gruplarına ait kesitlerin ışık mikroskobu incelemesinde klasik karaciğer lobülleri, santral venden ışınsal biçimde uzanan hepatositler ve sinüzoidler olağan

görünümde izlendi. Portal alanlarda portal ven ve hepatik artere ait interlobüler dalların yanı sıra kübik epitelle döşeli safra kanalı ve lenf kapilleri yapıları izlendi (Şekil 5a-b, Şekil 6a-b). Bununla birlikte Sham+pro gruplarında özellikle portal alana yakın hepatositlerde sitoplazmik vakuolizasyon dikkat çekti. Masson Trikrom (MT) boyamasıyla elde edilen görüntülerde sham ve Sham+pro gruplarında periportal alanda olağan bağ dokusu yapısı izlendi (Şekil 9 a-b).

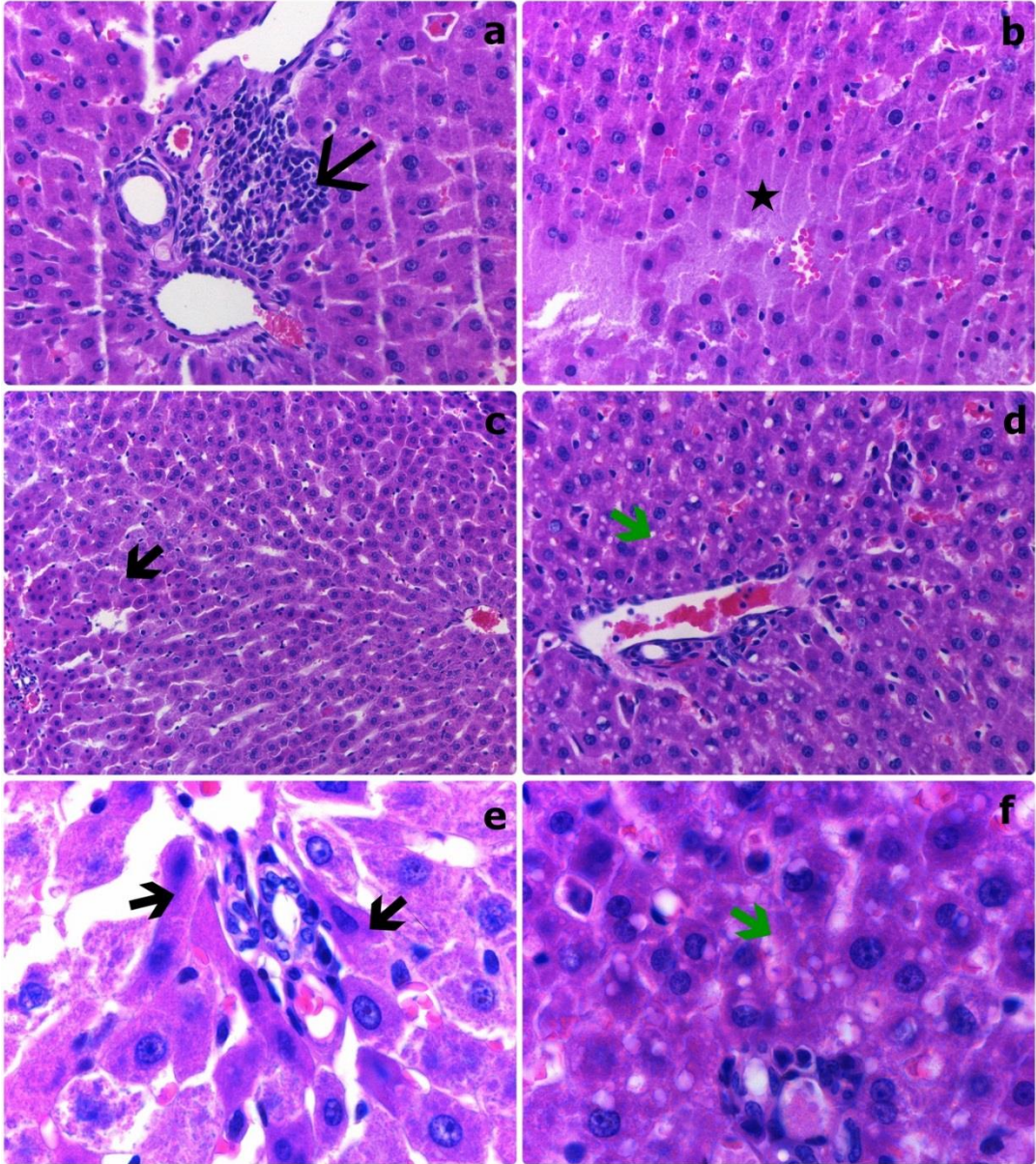


**Şekil 5.** Sham (a) ve Sham+pro (b) gruplarına ait kesitlerin HE boyalı mikrografları izlenmektedir. Sv: santral ven, pa: portal alan, ok: karaciğer sinüzoidleri. Büyütme (a-b) x 200.



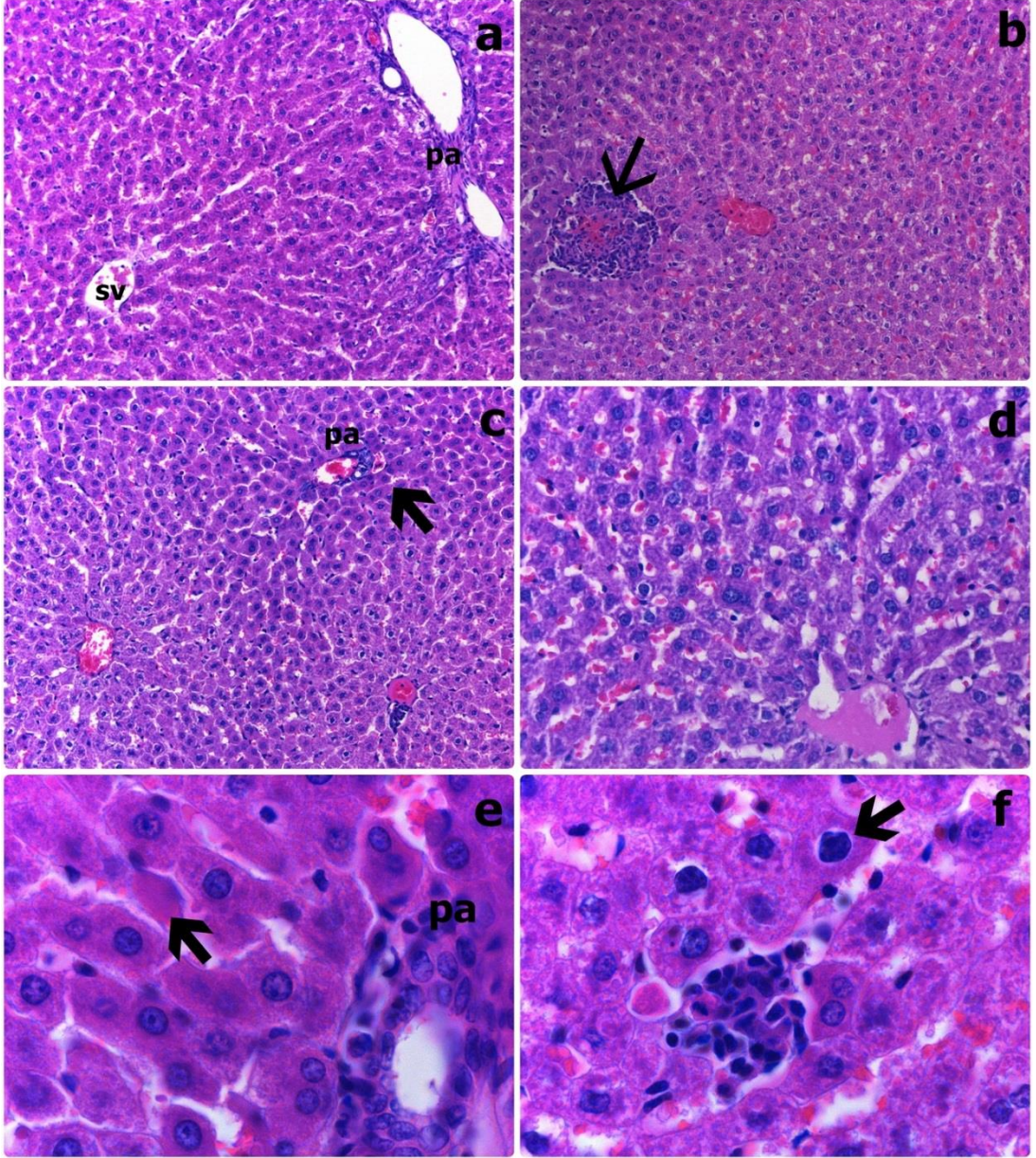
**Şekil 6.** Sham (a), Sham+pro (b), KBS (c) ve KBS+pro(d) gruplarına ait kesitlerin HE boyalı mikrografları izlenmektedir. Sv; santral ven, pa; portal alan, ok; inflamasyon, büyütme (a-d) x 100

KBS gruplarında karaciğer sinüzodlerinde dilatasyonla birlikte konjesyon bulguları görüldü (Şekil 6c). Kesitlerde fokal inflamatuvar hücre infiltrasyonları özellikle portal ve periportal alanlarda dikkat çekti (Şekil 6c, 7a). KBS gruplarında bir diğer bulgu nekrotik alanların gözlenmesi idi (Şekil 7b). Karaciğer asinüslerinde zon1 periportal alanlarda sitoplazmada artmış eozinofili gösteren hücreler ve bunlarında bazılarında piknotik çekirdekler ve karyolizis izlenirken özellikle zon 1’de bulunan hepatositlerde şişme ve dejenerasyon bulguları görüldü (Şekil7c, e). Aynı bölgede hepatositlerin sitoplazmasında mikroveziküler lipid birikimi izlendi (Şekil 7d, f). Periportal alanlarda MT boyamasıyla elde edilen görüntülerde hafif derecede fibrozis bulgusu saptandı (Şekil 9c).

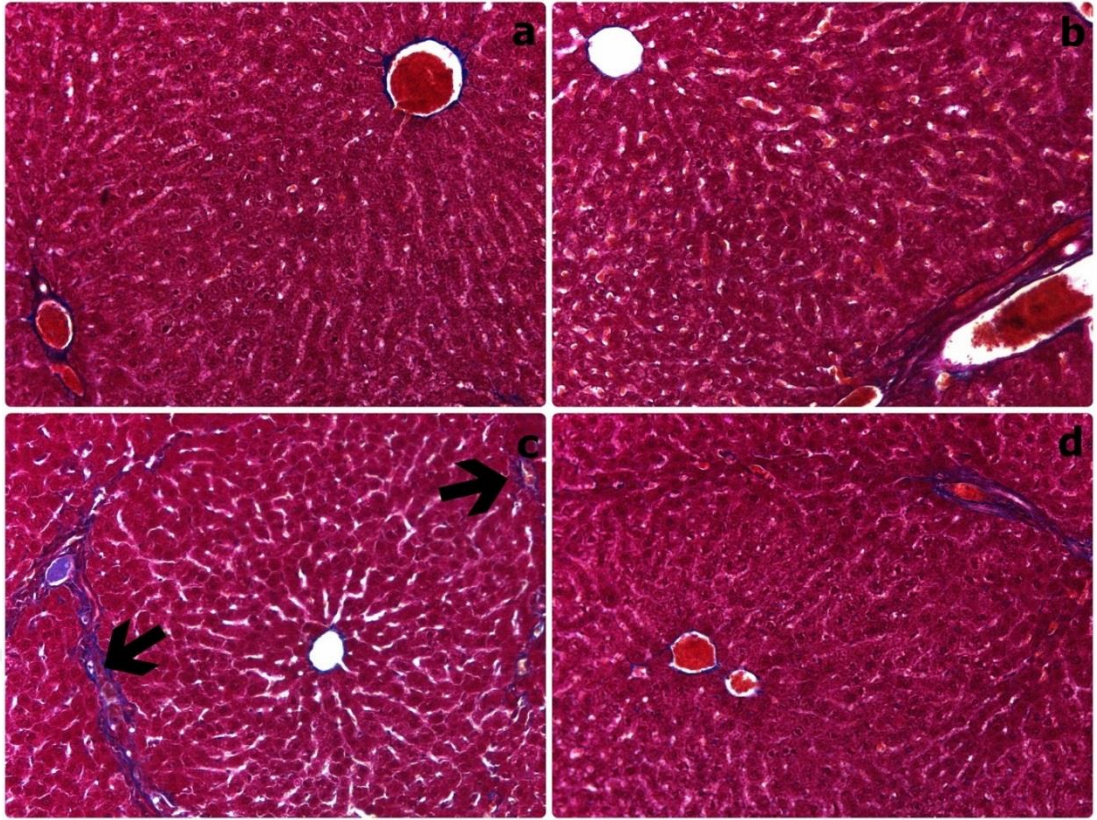


**Şekil 7.** KBS (a-f) grubuna ait kesitlerin HE boyalı mikrografları izlenmektedir. İnce ok; inflamasyon, yıldız: nekroz alanı, kalın ok: eozinofilik sitoplazmalı dejenere hepatositler, yeşil ok: sitoplazmik veziküller (mikroveziküler yağ birikimi)

KBS+pro gruplarında hepatik sinüzoidlerde dilatasyon bulgularının KBS grubuna oranla gerilediği (Şekil 8a, d), inflamatuvar hücre infiltrasyon odaklarının gözlem yapılan mikroskop alanı başına azaldığı (Şekil 8b), portal alanlar çevresinde eozinofilik sitoplazma içeren hücrelerin varlığını korumakla birlikte (Şekil 8c, e, f), KBS gruplarına oranla yoğunluğunun azaldığı, hepatik dejenerasyon bulgularının ve mikroveziküler lipid birikiminin gerilediği saptandı. MT boyamasıyla elde edilen görüntülerde periportal alanlarda fibrozis bulgusu gözlenmedi (Şekil 9d).



**Şekil 8.** KBS+pro (a-f) grubuna ait kesitlerin HE boyalı mikrografları izlenmektedir Sv: santral ven, pa: portal alan



**Şekil 9.** Sham (a), Sham+pro (b), KBS (c) ve KBS+pro(d) gruplarına ait kesitlerin MT boyalı mikrografları izlenmektedir. ok; fibrozis

## 7. TARTIŞMA

KBS, geniş barsak rezeksiyonu sonrasında gelişen malabsorbsiyon ve buna bağlı malnütrisyonla karakterize klinik bir durumdur (57). TPB almayan KBS'li hastalarda da uzun dönemde karaciğer yetmezliği oluşmaktadır. (58, 59). Uzun süreli enteral veya oral beslenmenin olmaması barsak florasının değişmesine, mevcut bakterilerin endotoksemisine, bakteriyemisine neden olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis akut karaciğer hasarına neden olan durumlardır ve KBS hastalarının mortalite ve morbiditesinde büyük bir paya sahiptir. KBS nedeniyle gelişen karaciğer yetmezliğinin patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür: barsak rezeksiyonu sonrası geride kalan barsağın uzunluğu, enteral beslenme eksikliği, PB süresi, tekrarlayan sepsis atakları ve intravenöz karbonhidrat veya lipid yükünün fazlalığı KBS ilişkili karaciğer yetmezliğinin gelişimi için önemli risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (60).

Barsak florası, bağışıklık fonksiyonu ve besin emiliminde ayrılmaz bir rol oynar. Barsak disbiyozu barsak bütünlüğü üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabilir ve teorik olarak bakteriyel veya endotoksin translokasyonu yoluyla KBS ilişkili karaciğer hastalığının gelişimini destekleyebilir.

Probiyotikler, barsak mikrobiyotasını modüle ederek ve barsak epitelyal bariyerini ve bağışıklık bozukluklarını iyileştirerek patolojik bakteriyel translokasyonu önleyebilir. Bugüne kadar probiyotiklerin çocuk hastalarda KBS ilişkili karaciğer hastalığı üzerindeki etkileri klinik ve/veya deneysel olarak değerlendirilmemiştir, bu nedenle klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır. Probiyotiklerin kullanılması sağlıklı floranın restore edilmesiyle teorik olarak KBS ilişkili karaciğer hastalığının gelişimini önleyebilir ve hatta iyileştirmesine neden olabilir. Yapılan bu çalışmada hipotez, probiyotiklerin KBS'de karaciğerdeki hasarını azalttığını ortaya koymaktı. Probiyotik alan sıçanların daha fazla ağırlık kazancı olduğu, karaciğer fonksiyon değerlerinin daha düşük olduğu ve barsak enteroflorasında daha fazla üremeye sahip olduğu gözlemlendi. Probiyotik alan KBS grubundaki sıçanların karaciğer histopatolojisinde fibrozis gelişmediği, karaciğer hücre dejenerasyonu ve hepatik sinüzoidlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığı ve mikroveziküler lipid birikiminin gerilediği gözlemlendi.

Son dönemde birçok hastalıkların tedavisinde probiyotikler kullanılırken daha çok tek suş halinde taze probiyotik kullanılmasının daha etkin ve daha hızlı sonuç verdiği görülmüştür. Kullanılan suşların normal florada bulunması ve oluşabilecek komplikasyonların patofizyolojik

yalaklarına etki edebilecek mekanizmasının olması gereklidir. Bu çalışmada da kullanılan *L. plantarum* birçok deneysel çalışmada kullanılmıştır (6, 47, 48, 49).

KBS'li hastaların en sık görülen ve sık takip edilmesi gereken semptomu ağırlık kaybıdır. Ağırlık kaybı genellikle tüm hastalıkların katabolik sürecini değerlendiren parametredir. Yapılan çalışmaların süresiyle ağırlık kaybındaki anlamlı fark doğru oranda değişmektedir. Soler ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada KBS oluşturan sıçanlarla sham grubu arasında anlamlı farklılık görülmüş. Ameliyat sonrası 14. günden sonra KBS oluşturulan grupta ilerleyici ağırlık kaybı kaydedilmiştir (61). Bu yapılan çalışmada da özellikle KBS grubunda olmakla beraber tüm gruplarda ameliyat sonrası 4. güne kadar hızlı ağırlık kaybı görüldü. Çalışmanın ilerleyen günlerinde tüm gruplardaki deneklerin ağırlık kazancı olduğu izlendi. Probiyotik alan gruplarda (Sham+pro ve KBS+pro) kilo alımı en yüksek izlendi.

Güçlü ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada KBS oluşturulan grup ile sham grubu arasında ağırlık kaybı açısından anlamlı bir fark görülmüş (62). Yaptığımız çalışmada ağırlık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Sham+pro grubu diğer gruplara göre grafikte en fazla yükselişte olan, en çok ağırlık kazancı olan grup olarak görüldü. Sham+pro grubundan sonra bu gruba yakın en yüksek ağırlık kazancı gösteren KBS+pro grubuydu. En düşük ağırlık kazancı oluşturan KBS grubu olarak gösterildi. Sonuçları bütün olarak ele almak gerekirse probiyotik alan grubun diğer gruplara göre daha fazla ağırlık kazancı olduğu görüldü. KBS olup probiyotik almayan grubun ise en düşük ağırlık alım oranına sahip olduğu izlendi.

Hsieh ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada alkolik steatohepatitli farelere *L. plantarum* aktif suşlarının kullanılmasının karaciğer hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir. Probiyotik suşu verilen grupla kontrol grubu arasında ALT ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüş (63). Yapılan bu çalışmada da ALT ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. Probiyotik alan KBS grubundaki sıçanların ALT ve AST değerleri en düşük olarak saptandı. Yine diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Buna nazaran Sham+pro grubunda aynı değerler en yüksek olarak saptandı. Bu sonuç, barsak disbiyozisi olmayan bireylerde probiyotiklerin düzenli olarak kullanılmasının hepatotoksik etki yapabileceğini gösterebilir. Rishi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da endotoksin verilerek karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlara *L. plantarum* suşu kullanılmış. Çalışmada karaciğer hasarı oluşturulan kontrol grubuyla probiyotik alan grup arasında ALT ve AST değerlerinde anlamlı fark görülmüş. Eş zamanlı olarak buradaki çalışmada sıçanlara verilen farklı türdeki probiyotik suşlarının serum ve karaciğer trigliseridler üzerindeki etkiler araştırıldı. *L. plantarum*

alan sıçanların TG düzeyinin kontrol grubu dahil diğer tüm gruplardan yüksek olduğu gösterilmiş (6). Çalışmamızda kullanılan *L. plantarum* probiyotiği serum TG düzeyine olan etkisi bu makaledeki TG değerlerindeki sonuçlarla benzerlik gösterdi. Sıçanların serum TG seviyelerinin probiyotik kullanılan gruplarda yüksek olduğu görüldü. Gruplar içinde en yüksek TG seviyesi olan grup KBS+pro'ydu. KBS grubu TG değeri ise en düşük sonucu verdi. *L. plantarum* alan grupların diğer kendi kontrol grubuna göre TG değerinin daha yüksek olması, bu probiyotik suşunun karaciğer yağlanmasını arttırma olasılığı olduğunu gösterdi.

Bu çalışmada diğer anlamlı fark olan biyokimyasal parametreler ALP'dir. ALP değeri KBS+pro ve KBS gruplarında en düşük orandadır ve Sham grubu ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Şahgond ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tioasetamidle hepatik ensefalopati yaratılan sıçanlara *L. plantarum* probiyotiki kullanılarak ALP değerlendirilmiş. ALP değeri probiyotik kullanılan grupta en düşük diğer gruplara göre de istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (64).

KBS'lu hastalarda barsak florasındaki disbiyoz bakterilerin aşırı çoğalmasına, fazla miktarda endotoksin salgılaması sonucunda endotoksemiye, bakteri translokasyonuna neden olmaktadır. Bunların sonucunda da karaciğer hasarı gelişmektedir. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *L. plantarum* barsak mikrobiyoflorasındaki bakteri çeşitliliğini arttırdığı görülmüş. *L. plantarum* barsak mikrobiyomunda *Allobaculum*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* gibi faydalı barsak bakterilerini daha büyük oranlarda barındırdığı gözlemlenmiştir (51). Yapılan bu çalışmada da KBS+pro grubunda normal enteroflorada olan *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, koliform gibi bakterilerin üreme hızı ve miktarının daha fazla olduğu görüldü. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada *L. plantarum* NA136 tedavisi olan farelerin barsak florasında *Allobaculum*, *Lactobacillus* ve en belirgin şekilde *Bifidobacterium* gibi probiyotiklerin çoğaldığı, patojenik bakterin azaldığı görülmüş. Bu sonuçlarla *L. plantarum*'un, barsak mikrobiyomunu düzelterek, barsak-karaciğer döngüsünü modüle ederek karaciğer hasarını önlediğini göstermişlerdir (51). Bu çalışmada da *L. plantarum* ATCC 14917 suşu kullanılan sıçanların gaita kültürlerinde *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, Koliform grubu bakteri oranlarının artarak bakteriyel translokasyonu azalttığı görüldü.

Literatüre bakıldığında D'Argenio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda CCl4 ile indüklenerek siroz oluşturulduktan sonra, simbiyotikle karaciğer fibrozisinin azaldığı görülmüş. Çalışmada normal sıçanlara kıyasla karaciğer fibrozisi olan sıçanlarda dolaşımdaki pro-inflamatuar sitokin TNF-alfa seviyeleri önemli ölçüde artarken, simbiyotik tedavisi alan grupta TNF-alfa'nın plazma düzeylerinin normalleştiği ve anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10'un önemli ölçüde arttığı görülmüş. KBS'da karaciğer fibrozisi patofizyolojisi aynı yolak

üzerinde kuruludur (45). Bu deneysel çalışmada da karaciğer fibrozisi KBS modeli oluşturulup probiyotik verilen sıçanlarda gözlemlenmedi.

Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada CCl<sub>4</sub> ile indüklenerek siroz oluşturulan sıçanlarda probiyotik tedavisinin bakteriyel translokasyonu ve proinflamatuvar durumu azalttığı görülmüş (46). Bu çalışmada da probiyotik alan KBS grubunun karaciğer histopatolojisinde de KBS grup sıçanlara göre inflamatuvar hücre infiltrasyon odaklarının gözlem yapılan mikroskop alanı başına azaldığı, portal alanlar çevresinde eozinofilik sitoplazma içeren hücreleri hepatik dejenerasyon bulgularının ve mikrovezikülerlipid birikiminin azaldığı görüldü.

Kasravi ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada D-galaktozaminleindüklenerek siroz oluşturulan sıçanlara oral olarak kullanılan *L. plantarum* DSM 9843 suşunun anti-endotoksin etkisi ile karaciğer hasarının ve bakteriyel translokasyonun önlenmesinde oldukça etkili olduğu gösterilmiş (49). Yapılan bu deneysel çalışmada da kullanılan *L. plantarum* ATCC 14917 suşunun KBS+pro grubu sıçanlarda karaciğer fibrozisini azalttığı ve karaciğer dejenerasyonunu azalttığı görüldü.

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

KBS sıçanlarda *L. plantarum* ATCC 14917 suşunun kullanılması ile deneklerin vücut ağırlığının artmasına, barsak enteroflorasının düzenlenmesine, karaciğer fonksiyon testlerinin gerilemesine etki ettiği saptandı. Ayrıca karaciğerde fibrozi engellediği de histopatolojik olarak gösterildi.



## 9. KAYNAKLAR

1. Gutierrez IM, Kang KH, Jaksic T. Neonatal short bowel syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011 Jun ;16(3):157–63.
2. Carroll RE, Benedetti E, Schowalter JP, Buchman AL. Management and Complications of Short Bowel Syndrome: an Updated Review. *Curr Gastroenterol Rep* 2016 Jul ;18(7):1-13.
3. Hukkinen M, Mutanen A, Pakarinen MP. Small bowel dilation in children with short bowel syndrome is associated with mucosal damage, bowel-derived bloodstream infections, and hepatic injury. *Surgery* . 2017 Sep 1 ;162(3):670–9.
4. Choi S, Hwang YJ, Shin MJ, Yi H. Difference in the Gut Microbiome between Ovariectomy-Induced Obesity and Diet-Induced Obesity. *J Microbiol Biotechnol*. 2017 Dec 1;27(12):2228–36.
5. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65.
6. Rishi P, Bharrhan S, Singh G, Kaur IP. Effect of *Lactobacillus plantarum* and L-arginine against endotoxin-induced liver injury in a rat model. *Life Sci*. 2011 Dec 5 ;89(23–24):847–53.
7. Chandra R, Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Apr 1;11(2):103–12.
8. Jaksic T. Short bowel syndrome (by Tom Jaksic and Biren Modi). *Semin Pediatr Surg*. 2018 Aug 1 ;27(4):207–8.
9. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, Sentongo T, Volpert D, Warner BW, et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Nov 1;65(5):588–96.
10. Mutanen A, Wales PW. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2018 Aug 1;27(4):209–17.
11. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev*. 2017 Dec 1;38(12):552–9.
12. Adams SD, Stanton MP. Malrotation and intestinal atresias. *Early Hum Dev*. 2014 Dec 1;90(12):921–5.

13. Skarsgard ED. Management of gastroschisis. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Jun 1;28(3):363–9.
14. Das K, Mohanty S. Hirschsprung Disease - Current Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. 2017 Aug 1;84(8):618–23.
15. Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, et al. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. *Ann Surg*. 2005 Sep;242(3):403–12.
16. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 May 1;38(1 Suppl):14S-22S.
17. Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM, De Koning BAE, Wijnen RMH, Rings EHHM. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr 1;30(2):249–61.
18. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 May 1;38(1 Suppl):38S-44S.
19. Mayer O, Kerner JA. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Feb 1;22(1):49–56.
20. Seetharam P, Rodrigues G. Short bowel syndrome: a review of management options. *Saudi J Gastroenterol*. 2011 Jul;17(4):229–35.
21. Demehri FR, Stephens L, Herrman E, West B, Mehringer A, Arnold MA, et al. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis. *J Pediatr Surg*. 2015;50(1):131–5.
22. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric Microbial Flora, Bacterial Overgrowth, and Short-Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan 1;4(1):11–20.
23. Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(4):427–37.
24. Schall KA, Holoyda KA, Isani M, Schlieve C, Salisbury T, Khuu T, et al. Intestinal adaptation in proximal and distal segments: Two epithelial responses diverge after intestinal separation. *Surgery*. 2017 Apr 1;161(4):1016–27.
25. Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Mar;37(2):161–70.
26. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2020 Mar 1;52(3):253–61.

27. Mullady DK, O'Keefe SJD. Treatment of intestinal failure: home parenteral nutrition. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;3(9):492–504.
28. Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. *Gut*. 1992;33(11):1493–7.
29. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2000;32(1):3–10.
30. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr 1;30(2):173–85.
31. Huard G, Fiel MI, Moon J, Iyer K, Schiano TD. Prevalence, Evolution, and Risk Factors for Advanced Liver Fibrosis in Adults Undergoing Intestinal Transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Sep 1;42(7):1195–202.
32. Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrenkranz RA, Zeltermann D, Reyes-Múgica M. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. *Pediatr Dev Pathol*. 2004 Nov;7(5):425–32.
33. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: clinical and histopathologic correlation. *J Pediatr Surg*. 1993;28(10):1270–5.
34. Mutanen A, Lohi J, Heikkilä P, Koivusalo AI, Rintala RJ, Pakarinen MP. Persistent abnormal liver fibrosis after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure. *Hepatology*. 2013 Aug;58(2):729–38.
35. Mutanen A, Lohi J, Sorsa T, Jalanko H, Pakarinen MP. Features of liver tissue remodeling in intestinal failure during and after weaning off parenteral nutrition. *Surgery*. 2016 Sep 1;160(3):632–42.
36. Kemp R, Correia RB, Sankarankutty AK, Dos Santos JS, Módena JLP, Mente ED, et al. Liver disease associated with intestinal failure in the small bowel syndrome. *Acta Cir Bras*. 2006;21 Suppl 1:67–71.
37. Atalay F, Ozcay N, Gundogdu H, Orug T, Gungor A, Akoglu M. Evaluation of the outcomes of short bowel syndrome and indications for intestinal transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(8):3054–6.
38. Courtney CM, Warner BW. Pediatric intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Jun 1;29(3):363–70.

39. Cole CR, Ziegler TR. Small bowel bacterial overgrowth: a negative factor in gut adaptation in pediatric SBS. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007 Dec [;9(6):456–62.
40. Capozza M, Laforgia N, Rizzo V, Salvatore S, Guandalini S, Baldassarre M. Probiotics and Functional Gastrointestinal Disorders in Pediatric Age: A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2022 Feb 16;10:805466.
41. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335–40.
42. de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr 1;17(5):809–17.
43. Sanders ME, Heimbach JT, Pot B, Tancredi D, Lenoir-Wijnkoop I, Lähteenmäki-Uutela A, et al. Health claims substantiation for probiotic and prebiotic products. *Gut Microbes*. 2011;2(3):127–33.
44. Lee WS, Chew KS, Ng RT, Kasmi K El, Sokol RJ. Intestinal failure-associated liver disease (IFALD): insights into pathogenesis and advances in management. *Hepatol Int*. 2020 May 1;14(3):305–16.
45. D’Argenio G, Cariello R, Tuccillo C, Mazzone G, Federico A, Funaro A, et al. Symbiotic formulation in experimentally induced liver fibrosis in rats: intestinal microbiota as a key point to treat liver damage? *Liver Int*. 2013 May;33(5):687–97.
46. Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, Vidal S, Sancho FJ, Rossi G, et al. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver Int*. 2015 Mar 1;35(3):735–45.
47. Yao C, Tian W, Song J, Wang J. Antihyperlipidaemic effect of microencapsulated *Lactobacillus plantarum* LIP-1 on hyperlipidaemic rats. *J Sci Food Agric*. 2020 Mar 30;100(5):2007–17.
48. Zhou YK, Qin HL, Zhang M, Shen TY, Chen HQ, Ma YL, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* on gut barrier function in experimental obstructive jaundice. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):3977–91.
49. Kasravi FB, Adawi D, Molin G, Bengmark S, Jeppsson B. Effect of oral supplementation of lactobacilli on bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *J Hepatol*. 1997;26(2):417–24.

50. Seddik HA, Bendali F, Gancel F, Fliss I, Spano G, Drider D. *Lactobacillus plantarum* and Its Probiotic and Food Potentialities. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017 Jun 1;9(2):111–22.
51. Zhao Z, Chen L, Zhao Y, Wang C, Duan C, Yang G, et al. *Lactobacillus plantarum* NA136 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota, improving intestinal barrier integrity, and attenuating inflammation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020 Jun 1;104(12):5273–82.
52. Li C, Nie SP, Zhu KX, Ding Q, Li C, Xiong T, et al. *Lactobacillus plantarum* NCU116 improves liver function, oxidative stress and lipid metabolism in rats with high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease. *Food Funct*. 2014 Dec 1;5(12):3216–23.
53. Beck BR, Park GS, Lee YH, Im S, Jeong DY, Kang J. Whole Genome Analysis of *Lactobacillus plantarum* Strains Isolated From Kimchi and Determination of Probiotic Properties to Treat Mucosal Infections by *Candida albicans* and *Gardnerella vaginalis*. *Front Microbiol*. 2019;10(MAR):433.
54. Burton DT, Cooper KR, Goodfellow WL, Rosenblatt DH. Uptake, elimination, and metabolism of <sup>14</sup>C-picric acid and <sup>14</sup>C-picramic acid in the American oyster (*Crassostrea virginica*). *Arch Environ Contam Toxicol*. 1984 Nov;13(6):653–63.
55. Ko JS, Yang HR, Chang JY, Seo JK. *Lactobacillus plantarum* inhibits epithelial barrier dysfunction and interleukin-8 secretion induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 7;13(13):1962–5.
56. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002 Dec 27;277(52):50959–65.
57. Muto M, Kaji T, Onishi S, Yano K, Yamada W, Ieiri S. An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients. *Surg Today*. 2022 Jan 1;52(1):12–21.
58. Taguchi S, Masumoto K, Yamanouchi T, Suita S. Decrease in hepatic circulation induces hepatic fibrosis in a neonatal piglet model with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2005 Oct;40(10):1592–7.
59. Thompson JS, Weseman RA, Rochling FA, Lyden E, Grant WJ, Vargas LM, et al. Cholecystectomy and Liver Disease in Short Bowel Syndrome. *J Gastrointest Surg*. 2016 Feb 1;20(2):322–7.

60. Alomari M, Nusairat L, Al Momani L, Chadalavada P, Covut F, Olayan M, et al. Effects of Probiotics on Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Adult Patients Receiving Prolonged Parenteral Support: A Tertiary Care Center Experience. *Nutr Clin Pract*. 2020 Jun 1;35(3):454–63.
61. Soler WV, Lee AD, D'albuquerque EMC, Capelozzi V, Albuquerque LC, Capelhuchnick P, et al. THE EFFECT OF ILEOCECAL VALVE REMOVAL IN A MODEL OF SHORT BOWEL SYNDROME. *Arq Bras Cir Dig*. 2019 ;32(1):e1417
62. Guclu M, Demirogullari B, Barun S, Ozen IO, Karakus SC, Poyraz A, et al. The effects of melatonin on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg*. 2014;24(2):150–7.
63. Hsieh P-S, Chen C-W, Kuo Y-W, Ho H-H. *Lactobacillus* spp. reduces ethanol-induced liver oxidative stress and inflammation in a mouse model of alcoholic steatohepatitis. *Exp Ther Med*. 2021 Jan 7;21(3):1-1
64. Shahgond L, Patel C, Thakur K, Sarkar D, Acharya S, Patel P. Therapeutic potential of probiotics - *Lactobacillus plantarum* UBLP40 and *Bacillus clausii* UBBC07 on thioacetamide-induced acute hepatic encephalopathy in rats. *Metab Brain Dis*. 2022 Jan 1;37(1):185–95.
65. Olieman J, Kastelijns W. Nutritional Feeding Strategies in Pediatric Intestinal Failure. *Nutrients*. 2020;12(1):177