

# Mekanik ikterde candida albicans translokasyonu: Deneysel çalışma

Candida albicans translocation in obstructive jaundice: An experimental study

Orhan Alimoğlu\*, Bülent Kaya\*, Mustafa Şahin\*, Muammer Kiraz\*\*,  
Ramazan Eryılmaz\*, Uğur Çevikbaş\*\*\*, Yıldız Yeğenoğlu\*\*

## Amaç:

Bu deneysel çalışmada mekanik ikterli sıçanlarda oral Candida verilmesinden sonra Candida albicans translokasyonunun araştırılması amaçlandı.

## Durum Değerlendirmesi:

Candida albicans en sık sistemik enfeksiyona sebep olan fungal patojendir. Mekanik ikterli hastalarda en sık ölüm sebebi septik komplikasyonlar ve böbrek yetmezliğidir.

## Yöntem:

Her grupta 10'ar adet Wistar-Albino erkek sıçan olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Grup I'deki sıçanlara laparotomi sonrası herhangi bir işlem yapılmaksızın karın duvarı 3/0 prolene ile kapatıldı. Grup II'de grup I'dekine ek olarak sıçanlara işlem sonrası 1. gün orogastrik Candida inokulasyonu gerçekleştirildi. Grup III'de laparotomi sonrası koledok 3/0 ipek ile bağlandı, kesildi ve karın kapatıldı. Grup IV'de koledok diseke edildikten sonra 3/0 ipek ile bağlanarak kesildi ve karın kapatıldı. İşlem sonrası sıçanların biyokimyasal olarak ikterleri bilirubin ölçümleri ile teyit edildi ve 3. gün sıçanlara oral Candida inokulasyonu gerçekleştirildi. Yedinci gün tüm gruplarda patolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal tetkik için inferior vena kavadan kan örnekleri ve karaciğer hilusundan, mezenter lenf nodu ve çekumdan doku örnekleri alındı.

## Bulgular:

Mikrobiyolojik değerlendirmede Grup IV'de lenf nodunda Candida pozitifliği anlamlı derecede daha fazla idi (p=0.020). Grup II ile karşılaştırıldığında grup IV'de çekumda Candida kolonizasyonu daha fazla miktarlarda tespit edildi. Bu iki grup, grup I ve III ile karşılaştırıldığında karaciğer, lenf nodu ve çekum pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi (p<0.001). Grup IV'de karaciğerde patolojik değişiklikler Grup I ve III'e göre anlamlı derecede daha fazla iken (p<0.05), Grup IV'de lenf nodu reaktif değişiklikleri diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazla idi (p<0.01 ve p<0.001). Aynı şekilde Grup IV'de çekumda patolojik değişiklikler Grup I ve III'e göre anlamlı derecede daha fazla olup (p<0.001 ve p<0.05), Grup II'de çekumda patolojik değişiklikler Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha fazla olarak bulundu (p<0.01).

## Sonuç:

Mekanik ikterde, ağızdan verilen Candida süşunun intestinal kolonizasyonu ve translokasyonu artmaktadır.

## Anahtar Kelimeler:

Pilonidal sinüs, aspiratif dren.

Candida albicans dünyada en sık enfeksiyona sebep olan fungal patojendir. Tedavi edilmeyen olgularda sistemik Candidiazise bağlı mortalite %63-85 arasında değişmektedir. Gastrointestinal sistem normal florasının yaklaşık %20'sini oluşturan mikroorganizma olmasına rağmen özellikle immünsüprese, travma geçirmiş, diabetik, kanser hastaları ve yenidoğanlarda tedaviye dirençli sistemik enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Risk faktörleri arasında nötropeni, vasküler kateter uygulaması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme, hemodiyaliz, abdominal cerrahi, yanıklar ve kronik steroid kullanımı sayılabilir(1-5).

Cerrahi kliniklerinde sık rastlanan mekanik ikterli hasta grubunda hücrel immünitinin birçok yönü baskılanmakta, karaciğer retikuloendotelial sistemdeki hücre hasarına bağlı Candidanın fagositozu gerçekleşmemektedir(6). Bu da oluşabilecek Candida enfeksiyonlarının daha ölümcül seyredeceği anlamına gelmektedir. Mekanik ikterli hastalarda safra akımının kesilmesi ile birlikte intraluminal safra tuzlarının antienterotoksik etkisi ortadan kalkacağından barsak florasındaki değişikliğe bağlı olarak bakterilerin (7-10) ve mantarların intestinal mukozadan translokasyonunun daha sık olacağı öngörülebilir. Mikroorganizmaların, özellikle bakterilerin sistemik yayılım öncesi fazda intestinal mukozadaki kolonizasyon ve translokasyonu literatürde geniş bir şekilde araştırılmıştır(11-14). Benzer deneysel çalışmalar aynı sıklıkla olmamakla birlikte Candida için de mevcuttur(15). Özellikle total parenteral beslenen, geniş yanığı mevcut sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda Candida translokasyonu ortaya konmuştur(16,17).

Mekanik ikterli olgularda Candida translokasyonu konusunda çalışma mevcut değildir. Bu deneysel çalışmanın amacı mekanik ikterli ratlarda Candida albicans translokasyonunu değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışma, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde etik kurul onayı alınarak, İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Patoloji Anabilim Dalları ile Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Biyokimya bölümlerinin katkıları ile gerçekleştirildi.

Tüm sıçanların günlük içme suyuna, oral Candida inokulasyonu yapılmadan 4 gün önce Streptomisin 2 mg/ml ve Gentamisin sülfat 0.1

\* Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, I. Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, İSTANBUL

\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İSTANBUL

Dr.Orhan ALİMOĞLU

Mevlana Mah. Hekimsuyu Cad. Dostluk Sitesi D1 Blok D:13

Küçükköy 34080 Gaziosmanpaşa/İSTANBUL

Tel: (0212) 536 26 23

e-mail: oalimoglu@yahoo.com

mg/ml kondu ve sıçanlar sakrifiye edilinceye kadar devam edildi. Amaç sıçanların intestinal floralarını değiştirip Candida kolonizasyonunu kolaylaştırmaktı. Denekler laboratuvar şartlarında, metalik kafeslerde takip edildi. Beslenmeleri standart sıçan yemi ve yukarıda tarif edilen hazırlanmış içme suyu ile sağlandı. Deneyde CSB 2730 (KUEN 1546) Candida albicans suşu kullanıldı. Suşun 37°C sabouraud dekstroza agar da pasajları yapıldıktan sonra Mac Farland yöntemi ile mililitrede 10<sup>9</sup>cfu olacak şekilde hazırlanan Candida suspansiyonları orogastrik beslenme sondaları ile sıçanlara verildi(18).

Her grupta 10'ar adet 250-300 gr ağırlığında Wistar-Albino erkek sıçan olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Sıçanlara Ketamin HCL 90 mg/kg intraperitoneal verilerek genel anestezi sağlandı ve karın cildi traş edildikten sonra orta hat laparotomi yapıldı. Grup I'deki sıçanlara karında herhangi bir işlem yapılmaksızın karın duvarı 3/0 prolene ile kapatıldı. Grup II'de grup I'e ek olarak sıçanlara işlem sonrası 1. gün orogastrik Candida inokulasyonu gerçekleştirildi. Grup III'de laparotomi sonrası koledok 3/0 ipek ile bağlandı, kesildi ve karın kapatıldı. Grup IV'de grup III'e ek olarak işlem sonrası sıçanların biyokimyasal olarak iktterleri bilirubin ölçümleri ile teyit edildi ve 3. gün oral Candida inokulasyonu gerçekleştirildi.

Tüm sıçanlara 7. gün Ketamin HCL 90 mg/kg intraperitoneal verilerek genel anestezi sağlandı ve orta hat laparotomi uygulandı. Patolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal tetkik için inferior vena kavadan kan örnekleri ve karaciğer hilusundan, mezen- ter lenf nodu ve çekumdan doku örnekleri alındı.

Deneklerden steril koşullarda alınan karaciğer, lenf nodu ve çekum örnekleri bekletilmeden mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılarak sıvı glikozlu Sabouraud besiyerine aktarıldı. Steril bir cam baget yardımı ile birkaç dakikalık süre boyunca küçük parçalara ayrılan örnekler besiyeri içinde iyice süspanse edildi daha sonra Pedrideki katı glikozlu Sabouraud besiyerine azaltma yöntemi ile ekim yapıldı. 37°C'de inkübasyonu yapılan besiyerlerinden 2-3. günlerde mayalar izole edildi; klamidospore, artrospore, blastospore ve hif yapılarının tanımlanması için mısır unlu jeloze çizgi ekim ve ayrıca germ tüp deneyleri yapıldı. Klamidospore oluşturup, germ tüpü yapan mayalar Candida albicans olarak tanımlandı. Candida koloni oluşumu makroskopik olarak incelendi. Yarı kantitatif olarak yapılan değerlendirmede agar-daki üreme miktarları negatif (-) (0 koloni), artı bir (+) (1-10 koloni), artı iki(++) (10-100 koloni), artı üç (+++) (100'den fazla koloni) olarak skorlandı.

Çekum, lenf nodu, karaciğerden (KC) alınan doku örnekleri Hema-toksilen -Eosin ile boyanarak histopa-

tolojik değerlendirilmeye alındı (19). Bu dokularda iltihabi inflamasyonun olması patolojik olarak değerlendirildi. KC'de patolojik değişiklikler; yer yer epitelooid histiyositlerden oluşan yapıların, büyüklü küçüklü düzensiz olması çevresinde hafif fibröz doku ve lenfositlerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonunun görülmesi KC granülomu olarak kabul edildi. Lenf folikülerinde büyüme, germinatif merkezlerinde genişleme, sinusoidlerde genişleme, histositlerde artış ve dokuda hafif lenfosit artışı izlenmesi lenf nodunda reaktif değişiklikler olarak yorumlandı. Çekumdan alınan kesitlerde mukozanın incelenmesi, kriptaların azalması, deforme olması ve bunların bir kısmının epiteli içerisinde lenfositlerin görülmesi kriptit olarak kabul edildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Ki-kare, Fisher exact test, Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamızda Grup III ve IV'de tüm sıçanlarda klinik olarak iktter (idrara rengi koyulaşması, sklera ve ciltte sararma) oluştu. Örneklemeye için yapılan laparatomilerde mekanik iktter oluşturulmuş sıçanlarda proksimal koledokta kistik genişleme ve karın içi organ serozalarının sarı renge boyandığı tespit edildi. Grup IV'de bir sıçanda karaciğerde mak-

**Tablo 1a:** Biyokimyasal sonuçlar (Kruskal Wallis analizi)

	Grup I		Grup II		Grup III		GrupIV		
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
Üre	27.70	15.82	33.10	19.26	37.10	16.52	50.20	9.40	.015*
Kreatinin	.41	.20	.66	.27	.95	.26	.53	.59	.000***
T Bil	.76	.24	.76	.24	4.78	4.38	15.46	2.85	.000***
D Bil	.45	.22	.42	.27	10.43	4.18	10.51	2.06	.000***
AST	32.60	10.48	36.90	18.97	82.50	42.81	548.10	321.11	.000***
ALT	26.70	12.74	31.90	16.80	82.40	45.74	162.30	78.81	.000***
GGT	24.40	10.22	21.60	8.95	96.60	34.17	80.10	23.78	.000***
ALP	63.20	27.12	64.10	27.31	853.20	486.67	1028.2	537.49	.000***

**Tablo 1b:** Biyokimyasal sonuçları ikili grupta (Mann Whitney U testi)

	Grup I-II	Grup I-III	Grup I-IV	Grup II-III	Grup II-IV	Grup III-IV
Üre	.579	.190	.002**	.684	.015	.063
Kreatinin	.023	.000***	.023	.023	.052	.000***
T BİL	.971	.000***	.000***	.000***	.000***	.000***
D BİL	.796	.000***	.000***	.000***	.000***	.684
AST	.684	.000***	.000***	.003**	.000***	.000***
ALT	.481	.000***	.000***	.000***	.000***	.005**
GGT	.481	.000***	.000***	.000***	.000***	.579
ALP	.912	.000***	.000***	.000***	.000***	.393

*p<0.0125 anlamlı kabul edildi*

roskopik olarak Candidaya bağlı olduğu düşünülen granülom tespit edildi. Sıçanların takipleri boyunca Candidanın dermatit gibi yüzeysel ya da sepsis benzeri sistemik tutulumuna ait bulgu tespit edilmedi ve intestinal perforasyon, intraabdominal abse oluşumu görülmedi.

#### Biyokimyasal Sonuçlar

Sıçanların üre, kreatinin, total bilirubin ve direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT değerleri Tablo 1a (Kruskal Wallis analizi) ve 1b'de (Mann Whitney u testi) gösterilmiştir. Hiçbir grupta normal değer üzerinde CRP değeri tespit edilmedi.

#### Mikrobiyolojik Sonuçlar

Kan kültürleri: Dört grupta inferior vena kavadan alınan kan örnekleri ekimi sonrası kan kültürlerinde üreme tespit edilmedi.

Karaciğer Kültürleri: Candida inokulasyonu yapılmayan grup I ve grup

III'ün KC doku örneklerinde mikrobiyolojik olarak Candida tesbit edilmedi. Grup II'de sıçanların 2'sinde KC örnek ekimi sonrası Candida üremesi saptandı. Koloni değerlendirilmesi yarı kantitatif olarak yapıp her ikisi de artı bir (+) olarak kaydedildi. Grup IV'de ise 7 sıçanın KC' de Candida üredi. Bunlardan iki tanesi artı iki (++) ve 5 tanesi artı bir (+) olarak skorlandı.

Lenf Nodu Kültürleri: Grup I ve grup III'de lenf nodlarında Candida tespit edilmedi. Grup II'de 3 lenf nodu örneğinde Candida tespit edildi (1'i artı bir (+), 2'si artı iki (++)). Grup IV'de skoru artı bir (+) ile artı üç (+++) arasında değişmekte olan 9 sıçanda üreme tespit edildi.

Çekum Kültürleri: Grup I ve III'de Candida üremez iken grup II'de 8 örnekte (3'ü +2, 5'i +1) grup IV'de 8 örnekte (7'si +3, 1'i +1) Candida

üremesi gerçekleşti. Grup II ile karşılaştırıldığında grup IV'de çekumda Candida kolonizasyonu daha fazla miktarlarda tespit edildi. Mikrobiyolojik sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Grup IV'de lenf nodu pozitifliği anlamlı derecede daha fazla idi ( $p=0.020$ ). Grup II ve IV arasında karaciğer ve çekumda Candida kolonizasyonu bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0.070$ ). Bu iki Grup, Grup I ve III ile karşılaştırıldığında karaciğer, lenf nodu ve çekum pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ( $p<0.001$ ).

#### Histopatolojik Sonuçlar

Grup IV' de karaciğerde patolojik değişiklikler Grup I ve III'e göre anlamlı derecede daha fazla iken ( $p<0.05$ ), Grup IV' de lenf nodu reaktif değişiklikleri diğer gruplara

**Tablo 2:** Mikrobiyolojik Sonuçlar

	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Ki-kare P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
KC Normal Üredi			8	80.0			3	30.0	0.070
			2	20.0			7	70.0	
LN Normal Üredi			7	7.00			1	10.0	0.020*
			3	30.0			9	90.0	
ÇEKUM Normal Üredi			2	20.0			2	20.0	-
			8	80.0			8	80.0	

*KC; Karaciğer, LN; Lenf nodu P<0.05 anlamlı kabul edildi*

**Tablo 3a:** Histopatolojik değerlendirme (Ki-Kare)

	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Ki-kare P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
KC Normal Granülom	10	100.0	9 1	90.0 10.0	10	100.0	5 5	50.0 50.0	13.3 0.0043
LN Normal Reaktif Değişiklikler	8 2	80.0 20.0	8 2	80.0 20.0	7 3	70.0 30.0	10	100.0	18.3 0.0001
CEKUM Normal Kript	8 2	80.0 20.0	1 9	10.0 90.0	6 4	60.0 40.0	10	100.0	19.0 0.0009

KC; Karaciğer, LN; Lenf nodu P<0.05 anlamlı kabul edildi

gore anlamlı derecede daha fazla idi ( $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ). Aynı şekilde Grup IV' de çekumda görülen patolojik değişiklikler Grup I ve III'e göre anlamlı derecede daha fazla olup ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ), Grup II'de çekumda görülen patolojik değişiklikler Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha fazla olarak tespit edildi ( $p<0.01$ ). Gruplar arası istatistiksel değerlendirme tablo 3a (Ki -kare)ve 3b'de (Fisher exact test) gösterilmiştir.

### Tartışma

Son yıllarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi, yoğun bakım ünitelerinin artması, malignite ve immunosupresyon ile daha sık karşılaşılması ile fungal enfeksiyonların insidansı artmıştır. Birçok çalışma Candida enfeksiyonuna bağlı septik tablonun oluşumu için gastrointestinal sistemi kaynak olarak göstermektedir(20-22). Barsak mukozasında meydana gelen Candida kolonizasyonu diğer sistemik etkilerin ortaya çıkabilmesi için ön şarttır. Candida translokasyonu ve enfeksiyon gelişimi konakçı ile patojen organizma Candida arasındaki ilişkiye bağlıdır ve burada temel belirleyici faktör konakçının immunolojik durumudur. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen immüsuprese hastalarda translokasyon sonrası sepsis gelişmekte, mortalite, multiorgan yetmezliği nedeni ile olmaktadır(23,24).

İntestinal mukozada bulunan makrofajlar tarafından fagosite edilen mikroorganizmaların mezenter lenf nodu, karaciğer ve sistemik dolaşıma geçişi olarak tanımlanan translokasyon literatürde özellikle bakteriler için çok geniş bir biçimde araştırılmıştır(25-29). Translokasyonun gerçekleşmesi için en sık ve önemli görülen koşullar gastrointestinal sistem mukoza bütünlüğünün bozulması, lümen içi mikroorganizma sayısının artarak ciddi kolonizasyon meydana gelmesi ve immün yetmezliklerdir. Translokasyon riskini artıran olaylar, intestinal obstrüksiyon, geniş yanıklar, kemoterapi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi sayıca artırılabilir etkenlerdir.

(30-34) Ayrıca açlık, genel anestezi, anestezi sırasında oluşabilecek hipotansiyon, kateterizasyon, kanama, cerrahi travma bilinen translokasyon nedenleridir. Literatürde intraperitoneal Ketamin uygulanmasının Candida translokasyonuna neden olduğu yönünde bulgular mevcut değildir. Ancak genel olarak değerlendirildiğinde her türlü travma ve invazif işlemin translokasyona yol açacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde Candida translokasyonu ile ilgili çalışmalar bakteriyel translokasyon kadar sık değildir. Normal mikrofloranın elemanı olan Candida fırsatçı bir patojendir. Araştırmacılar tarafından özellikle

geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını sonrası gelişen intestinal kandidiyaz vakaları bildirilmiştir(35). Lösemi, lenfoma gibi hematolojik maligniteler başta olmak üzere, kanser nedeni ile kemoterapi uygulanmış hastalarda ciddi Candida sepsisi gelişmekte ve gastrointestinal sistem translokasyon kaynağı olarak bildirilmektedir(36,37). Candida translokasyonu için intestinal lümendeki kolonizasyon tek başına translokasyon için çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Daha önce belirtilen birçok risk faktörünün aynı hastada birleşmesi halinde Candidanın intestinal kolonizasyonu ve translokasyonunu arttırmaktadır.

Mekanik ikterli hastalarda en sık ölüm sebebi septik komplikasyonlar ve böbrek yetmezliğidir(38,39). Son yıllarda uygulanan gelişmiş cerrahi müdahale teknikleri ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen translokasyon ve endotoksemiye bağlı sepsis ve multiorgan yetmezliği mortaliteden sorumlu tutulmaktadır. Deitch ve ark.(8) koledok ligasyonu yapılan sıçanlarda bakteriel translokasyonu araştırmışlar ve kontrol grubunda %5 olan translokasyonu koledok ligasyonu uygulanan sıçanlarda % 33 olarak bulmuşlardır.

Candida albicansa karşı immunolojik savunma primer olarak retikuloendotelial hücreleri oluşturan doku makrofajları ve dolaşımdaki nötrofiller tarafından yapılarak orga-

**Tablo 3b:** Histopatolojik değerlendirme ikili grupta (Fisher exact test)

	Grup I-II	Grup I-III	Grup I-IV	Grup II-III	Grup II-IV	Grup III-IV
KCgranülom oluşumu	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05
LN reaktif değişiklik	p>0.05	p>0.05	p<0.001	p>0.05	p<0.001	p<0.01
Çekum Kriptit	p<0.01	p>0.05	p<0.001	p>0.05	p>0.05	p<0.05

KC: Karaciğer, LN: Lenf nodu P<0.05 anlamlı kabul edildi

nizmanın intraselüler fagositozu gerçekleştirilmeye çalışılır. Katz ve ark.ları (40) mekanik ikter oluşturulan sıçanlarda intravenöz rad-yoaktif olarak işaretlenmiş Candida albicansı sistemik dolaşıma vererek mikroorganizmanın dolaşımdan temizlenmesini takip etmişlerdir. Normal sıçanlarda eşit oranda karaciğer ve akciğer dokusu tarafından dolaşımdan temizlenen Candidanın mekanik ikterli sıçanlarda karaciğerden çok daha az miktarda temizlendiği ve ağır yükün akciğerlere devredildiğini tespit edilmişler. Koledok bağlandıktan sonra gelişen periduktal inflamasyon ve fibrozun intraparakimal basıncı artırarak sinusoidlere gelen kan akımının azaltıp mikroorganizmaların dolaşımdan temizlenmesini güçleştirdiği ifade edilmiştir. Bu açıdan bakıldığında mekanik ikter gelişmiş hastalarda Candida enfeksiyonunun daha kolay septik tabloya sebep olabileceği öngörülebilmektedir.

Candida albicans gastrointestinal sistemin her bölgesinde kolonize olabilirken maksimum tutulumun çekumda olduğu ifade edilmektedir(18,41,42). Çalışmamızda çekumdaki maksimum candida kolonizasyonun Grup IV'deki deneklerde saptanması anlamlı bulunmuştur. Bu artış Grup IV'de meydana gelen translokasyon artışıyla paralellik göstermektedir. Meydana gelen bu kolonizasyonun artış sebebini multifaktöryel olarak değerlendirmekteyiz.

Barsak lümeninde safra yokluğu ile mikroflorada meydana gelen ve mukoza geçirgenliğini artıran olaylar, mikrofloranın bozulması, mukozal immün hücrelerin fonksiyon bozulduğu kolaylaştırıcı sebepler olarak sayılabilir. Çalışmamızda oral Candida verilmeyen gruplarda (Grup I ve III) çekumda Candida kolonizasyonunu tespit etmedik ve bu durumu beklenen bir sonuç olarak değerlendirdik.

Bendel ve ark.(15) Candida kolonizasyonu ve translokasyonunu parenteral antibiotik baskısı altında ve immunosupresyon için deksametazon verdikleri sıçanlarda araştırmışlardır. Bu iki faktörün Candida translokasyonunu artırdığını göstermişlerdir. Yine Takahashi ve ark. (43) oluşturduğu Candida translokasyon modelinde protein-kalori yetersizliği ile takip edilen sıçanlarda intestinal epitelde keratin ve musinöz tabakalarda incelmeye olduğu ve dışarıdan Candida verilmesi ile uzun dönem devam eden Candida kolonizasyonunun gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Yine bu sıçan grubunda siklofosfamid ya da metotraksat gibi ajanlar ile uygulanan kemoterapi sonrası Candida translokasyonu ve kandideminin arttığı gözlenmiştir. Meis ve ark.(44) HIV(-), kemoterapi nedeni ile immunosupresyona girmiş kemik iliği nakilli hastalarda kandidemi sıklığının arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda intestinal bariyeri

geçtikten sonra mikroorganizmanın ilk olarak mezenterik lenf nodları aracılığı ile karaciğere ulaştığını kabul ettik. Nitekim Grup II ve IV'de Candida inokulasyonu sonrası karaciğerde granülom oluşumu tespit edildi. Grup IV'de bir sıçanda bu tutulum makroskopik olarak da izlendi. Birçok çalışma karaciğer tutulumunun Candida enfeksiyonlarında önemini gündeme getirmiştir. Ishii ve ark.(45) lösemi nedeni ile tedavi gören hastalarında Candida nedeni ile multipl karaciğer absesi gelişmesi üzerine abse tedavisine Amfoterisin B nin perkutan transhepatik portal vene uygulanması ile başarılı tedaviye ulaşmışlardır.

Candidanın ilk translokasyon basamağı olarak mezenterik lenf nodlarını kullandığı bilinmektedir. Çalışmamızda oral Candida verilen denek lenf nodlarının birçoğunda reaktif değişiklikler tespit edildi. Bu değişikliklerin intestinal mukozada Candida kolonizasyonuna sekonder mi yoksa non-spesifik değişiklikler mi olduğunu net ortaya koyamadık. Lenf nodlarında histopatolojik olarak Candida invazyonu gösterilememiştir. Biz bu durumu Candidanın lenf nodlarına geçtiğini fakat burada ciddi bir invazyon yaratmadan karaciğer ve diğer organlara transloke olduğu şeklinde açıkladık. Çünkü Candidanın dokuda mikrobiyolojik olarak varlığı mevcutken ciddi granülomatoz reak-

siyon ya da invazyon yapmayabileceği bilinmektedir.

Çalışmamızın ortaya koyduğu ilginç sonuçlardan biri de grup II'de oral Candida verilmesini takiben oluşan kolonizasyon az miktarda olmakla beraber, %20 oranında görülen karaciğere yayılımdır. Bu açıdan herhangi bir risk faktörü olmaksızın gerekli kolonizasyon ortamı gerçekleştiğinde normal populasyonda bile Candida translokasyonu olabileceği düşünülebilir. Literatürde prematür yenidoğanlarda spontan, sağlıklı erişkinlerde sadece geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası intraabdominal kandidiyaz olguları bildirilmiştir(46). Bu nedenle gizli seyir gösteren, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış hastalarda intraabdominal abse ayırıcı tanısında Candidal abse hatırlanması gereken bir patoloji olmalıdır.

Oral Candida inokulasyonu yapılan gruplar dahil olmak üzere hiçbir grupta kan kültürlerinde Candida üremesi tesbit edilmedi. Ayrıca sıçanların sakrifikasyonuna dek septik tablo gelişen sıçan olmamıştır. Kara-

#### Summary:

#### Candida albicans translocation in obstructive jaundice: An experimental study

**Purpose:** Candida Albicans is the most common fungal pathogen that cause infection. Septic complications and renal failure are the most common causes of death in patients with obstructive jaundice. We investigated the translocation of oral administration of Candida albicans in rats with obstructive jaundice.

**Materials and Methods:** Forty male wistar-albino rats were divided into 4 Groups. In Group I, laparotomy was performed and without any intervention the abdomen was closed with 3/0 prolene suture. In group II, laparotomy was done and abdomen was closed. On first postoperative day, candida inoculation was administered intragastrically. In group III, following laparotomy, common bile duct was ligated and cut than the abdomen was closed. In group IV, common bile duct was ligated and cut and then on 3rd post-operative day oral candida inoculation was administered. On 7th day, blood from vena cava inferior and tissue samples from liver, mesenteric lymph nodes, and cecum were collected for pathological, microbiological and biochemical investigations from all rats.

**Results:** Microbiological lymph node positivity was statistically higher in group IV (p:0.020). When compared with Group II, candida colonization in cecum was higher in Group IV. Lymph node and cecum positivity were statistically higher in Group II and IV than Groups I and III (p<0.001). Histopathological changes in liver were statistically higher in group IV than in Groups I and III (p<0.05). Histopathological changes in the lymph nodes were statistically higher in group IV when compared with other Groups (p<0.01 and p<0.001). Histopathological changes in the cecum were statistically higher in Group IV when compared with Groups I and III (p<0.001 and p<0.05). Also, histopathological changes in the cecum were statistically higher in Group II than Group I (P<0.01).

**Conclusion:** Obstructive jaundice results in increase of colonisation and translocation of orally administered Candida albicans.

**Key words:** Candida albicans, obstructive jaundice, translocation.

ciğer tutulumu sonrasında sepsis ya da kandidemi beklenen sonuçlardır. Biz sıçanları oral Candida verilmesinden 7 gün sonra sakrifiye ettik. Bu açıdan bakıldığında kandidemi gelişmemesini sıçanların erken evrede kandidemi gelişmeden sakrifiye ederek çalışmanın bitirilmesi ile açıklıyoruz. Sepsis tablosunda parametre olarak kullandığımız bir akut faz reaktanı olan CRP değerleri tüm

sıçanlarda normal seviyelerde tespit edilmiştir. Bu sonuç mikrobiyolojik olarak tespit edemediğimiz sepsis ve kandideminin biyokimyasal olarak onaylanması biçiminde yorumlanabilir.

Sonuç olarak, ağızdan verilen Candida suşunun ikterli ratlarda intestinal kolonizasyonu ve translokasyonu artmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis, 1996; 22 Suppl 2:89-94.
2. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics, 1984; 73:144-52.
3. Butler KM, Baker CJ. Candida: an increasingly important pathogen in the nursery. Pediatr Clin North Am, 1988; 35:543-63.
4. Blinzler L, Fischer K, Just HM, et al. [Importance of mycoses in intra-abdominal infections] Langenbecks Arch Chir 1997; 382:5-8.
5. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. Clin Infect Dis, 1996; 22:73-88.
6. Clements WD, Halliday MI, McCaigue MD, et al. Effects of extrahepatic obstructive jaundice on Kupffer cell clearance capacity. Arch Surg, 1993; 128:200-4.
7. Parks RW, Clements WD, Pope C, et al. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. J Anat, 1996; 189:561-5.
8. Deitch EA, Sittig K, Li M, et al. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. Am J Surg, 1990; 159:79-84.
9. Yılmazlar T, Korun N, Karagöz C, ve ark. Deneysel Obstrüktif Sarılıktaki Bakteriyel Translokasyon Sonucu Bakterilerin Multiorgan Yayılımı. Cerrahi Tıp Bülteni, 1995; 4:218-24.
10. Gürsel C, Güçlü ME, Tuncer Ü, ve ark. Ekstrahepatik Kolestazda Oluşan Mikrobiyal Translokasyonun Düzeltilmesinde İnternal Bilier Drenaj Girişiminin Etkileri. Ankem Dergisi, 1992; 6:186.
11. Berg RD. Inhibition of Escherichia coli translocation from the gastrointestinal tract by normal cecal flora in gnotobiotic or antibiotic-decontaminated mice. Infect Immun, 1980; 29:1073-81.
12. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch Surg, 1989; 124:699-701.
13. Chuang JH, Shieh CS, Chang NK, et al. Role of parenteral nutrition in preventing malnutrition and decreasing bacterial translocation to liver in obstructive jaundice. World J Surg, 1993; 17:580-5.
14. Katmer T, Erbil Y, Önder H, ve ark. Total Parenteral Beslenmede Bakteriyel Translokasyon ve Glutamin Kullanımı. Ulusal Cerrahi Dergisi, 1994; 10:193-9.
15. Bendel CM, Wiesner SM, Garni RM, et al. Cecal colonization and systemic spread of Candida albicans in mice treated with antibiotics and dexamethasone. Pediatr Res, 2002; 51:290-5.
16. Pierro A, van Saene HK, Donnell SC, et al. Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition. Arch Surg, 1996; 131:176-9.
17. Inoue S, Peck MD, Alexander JW. Fungal translocation is associated with increased mortality after thermal injury in guinea pigs. J Burn Care Rehabil, 1991; 12:19-22.
18. Wiesner SM, Jechorek RP, Garni RM, et al. Gastrointestinal colonization by Candida albicans mutant strains in antibiotic-treated mice. Clin Diagn Lab Immunol, 2001; 8:192-5.
19. Andrutis KA, Riggle PJ, Kumamoto CA, et al. Intestinal lesions associated with disseminated candidiasis in an experimental animal model. J Clin Microbiol, 2000; 38:2317-23.
20. Pappo I, Polachek I, Zmora O, et al. Altered gut barrier function to Candida during parenteral nutrition. Nutrition, 1994; 10:151-4.
21. Colombo AL, Branchini ML, Geiger D, et al. Gastrointestinal translocation as a possible source of candidemia in an AIDS patient. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1996; 38:197-200.
22. de Repentigny L, Phaneuf M, Mathieu LG. Gastrointestinal colonization and systemic dissemination by Candida albicans and Candida tropicalis in intact and immunocompromised mice. Infect Immun, 1992; 60:4907-14.

23. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*, 1999; 27:887-92.
24. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med*, 1995; 155:1177-84.
25. MacFie J. Bacterial translocation in surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl*, 1997; 79:183-9.
26. Sedman PC, Macfie J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology*, 1994; 107:643-9.
27. Reed LL, Martin M, Mangano R, et al. Bacterial translocation following abdominal trauma in humans. *Circ Shock*, 1994; 42:1-6.
28. Fink MP. Effect of critical illness on microbial translocation and gastrointestinal mucosa permeability. *Semin Respir Infect*, 1994; 9:256-60.
29. Oruç M.T, Kulacıoğlu H, Doğan H, ve ark. Oral lactulose prevents bacterial translocation in obstructive jaundice "An experimental study". *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 2000; 11:108-12.
30. Deitch EA, Berg R. Bacterial translocation from the gut: a mechanism of infection. *J Burn Care Rehabil*, 1987; 8:475-82.
31. Illig KA, Ryan CK, Hardy DJ, et al. Total parenteral nutrition-induced changes in gut mucosal function: atrophy alone is not the issue. *Surgery*, 1992; 112:631-7.
32. Sugiura T, Tashiro T, Yamamori H, et al. Effects of total parenteral nutrition on endotoxin translocation and extent of the stress response in burned rats. *Nutrition*, 1999; 15:570-5.
33. Tosun EA, Küpeliöğlu R, Karahan S, ve ark. Total Parenteral Beslenmede Bakteriyel Translokasyona Antibiyotiklerin Etkileri [Deneysel Çalışma] *Ankem Dergisi*, 1994; 8:137.
34. Yalçın O, Soybir G, Er E, ve ark. Yanığa Bağlı Bakteriyel Translokasyona Granülosit Koloni Stimulan Faktörün Etkileri. *Ulusal Travma Dergisi*, 1995; 1:185-8.
35. Ruiz-Sanchez D, Calderon-Romero L, Sanchez-Vega JT, et al. Intestinal candidiasis. A clinical report and comments about this opportunistic pathology. *Mycopathologia*, 2002; 156:9-11.
36. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med*, 2002; 112:380-5.
37. Marina NM, Flynn PM, Rivera GK, et al. *Candida tropicalis* and *Candida albicans* fungemia in children with leukemia. *Cancer*, 1991; 68:594-9.
38. Scott-Conner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res*, 1994; 57:316-36.
39. Ding JW, Andersson R, Soltész V, et al. The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *Eur Surg Res*, 1993; 25:11-9.
40. Katz S, Merkel GJ, Folkening WJ, et al. Impaired clearance and organ localization of *Candida albicans* in obstructive jaundice. *J Pediatr Surg*, 1991; 26:904-6.
41. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonization: inhibition of *Candida* adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by bacterial antagonism. *Infect Immun*, 1985; 49:654-63.
42. Kennedy MJ, Volz PA, Edwards CA, et al. Mechanisms of association of *Candida albicans* with intestinal mucosa. *J Med Microbiol*, 1987; 24:333-41.
43. Takahashi K, Kita E, Konishi M, et al. Translocation model of *Candida albicans* in DBA-2/J mice with protein calorie malnutrition mimics hematogenous candidiasis in humans. *Microbial Pathogenesis* 2003; 35:179-87.
44. Meis JF, Ruhnke M, De Pauw BE, et al. *Candida dubliniensis* candidemia in patients with chemotherapy-induced neutropenia and bone marrow transplantation. *Emerg Infect Dis*, 1999; 5:150-3.
45. Ishii H, Hiruma K, Morio S, et al. [Multiple liver abscesses due to *Candida albicans* in a patient with acute promyelocytic leukemia: percutaneous transhepatic intraportal administration of amphotericin B] *Rinsho Ketsueki*, 1990; 31:330-4.
46. Adderson EE, Pappin A, Pavia AT. Spontaneous intestinal perforation in premature infants: a distinct clinical entity associated with systemic candidiasis. *J Pediatr Surg*, 1998; 33:1463-7.