

Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör Uygulamasının Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Deneklerde İmmünolojik Parametrelere Etkisi

THE EFFECT OF GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR ON THE IMMUNE PARAMETERS IN EXPERIMENTAL OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Dr.Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ, Dr.Selim AYZAZ*, Dr.Elmir BAYRAMOĞLU,
Dr.Musa AKOĞLU, Dr.Ali DEMİRBAÇ, Dr.Sezai YILMAZ, Dr.Vedat KIRIMLIOĞLU

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği,
(*) Hematoloji-İmmünoloji Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

Amaç: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör uygulanmasının tıkanma sarılığı oluşturulan deneklerde immünolojik parametrelere etkisi.

Durum Değerlendirmesi: Tıkanma sarılığı önemli bir klinik problem olup böbrek yetmezliği, kardiyovasküler sekeller, koagülasyon bozuklukları, gastrointestinal kanama, gecikmiş yara iyileşmesi, sekonder biliyer siroz ve sepsis sarılığa bağlı gelişebilen komplikasyonlardır.

Yöntem: Deneysel çalışmamızda 28 denekten oluşan 4 grup oluşturduk. 1. grup Sham, 2. grup Sham+GM-CSF uygulanan deneklerden oluştu. 3. ve 4. grup sarılık oluşturulan deneklerden meydana geldi. 4.grupta sarılık oluşturulan deneklere 7 gün süre ile 5µgr/kg GM-CSF subkutan uygulandı. Tüm gruplarda nötrofil, lenfosit, lökosit IFN-α CD32, CD34, CD64 düzeylerine bakıldı.

Çıkarımlar: Sarılık grubunda nötrofil, lenfosit ve lökosit sayısı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05). IFN-α ve CD düzeyleri sarılıklı grupta diğer gruplara göre düşük bulundu. Sarılık+GM-CSF uygulanan grupta nötrofil lenfosit, lökosit sayıları yükselmiş olarak bulundu. IFN-α düzeyi bu grupta yüksek bulundu. CD34-CD64 düzeyleri anlamlı olmamakla beraber GM-CSF grubunda yükselmiş bulundu. CD32 düzeyleri GM-CSF uygulanan gruplarda anlamlı olarak artmış bulundu.

Sonuçlar: Tıkanma sarılığının ciddi ve mortalitesi yüksek septik komplikasyonlarının önlenmesinde ve bozulan makrofaj-nötrofil fonksiyonlarının düzeltilmesinde GM-CSF kullanılmasının klinik çalışmalar sonunda değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tıkanma sarılığı, GM-CSF, immünolojik parametreler

SUMMARY

Obstructive jaundice is an important clinical problem. Jaundice dependent complications are renal insufficiency, cardiovascular sequels, coagulation defects, gastrointestinal bleeding, delayed wound healing, secondary biliary cirrhosis and sepsis. In our experimental study we performed four groups that consist of 28 rats. First group consisted of sham rats. 2nd group consisted of sham and GM-CSF applied rats. 3rd and 4th groups consisted of rats that had obstructive jaundice. In 4th group we applied 5µgr/kg GM-CSF subcutaneously to the rats for 7 days. We measured the levels of neutrophils,

lymphocytes, leukocytes, IFN- α , CD32, CD34, CD64 in all groups.

In jaundice group neutrophils, lymphocytes and leukocytes counts are found significantly lower compared to other groups ($p < 0.05$). IFN- α and CD levels are found lower in jaundiced group compared to other groups. In jaundice with GM-CSF applied group neutrophils, lymphocytes leukocytes and IFN- α levels are found higher CD32 levels are found higher in GM-CSF applied groups. The difference were found significant.

We concluded that GM-CSF is an effective factor to prevent serious and high mortality septic complications of jaundice and to restore defected macrophage-neutrophils functions and it seems to us GM-CSF can be placed therapeutic protocols in the obstructive jaundice after clinical studies.

Keywords: Obstructive jaundice, GM-CSF, immunologic parameters

Hiperbilirubinemi ve tıkanma sarılığının sistemik sekelleri son yıllarda iyibir şekilde ortaya konulmaya başlanmıştır. Tıkanma sarılığı hepatik ve sistemik fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanabilmektedir (1,2).

Tıkanma sarılığının yol açabileceği problemler böbrek yetmezliği, kardiyovasküler, değişiklikler koagülasyon bozuklukları, gastrointestinal kanama, gecikmiş yara iyileşmesi, karaciğer yetmezliği, kolanjit, sekonder biliyer sinoz, sepsis olarak ortaya çıkmaktadır (3,4,5).

Sepsis tıkanma sarılığında morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olarak gösterilmektedir. Tıkanma sarılığındaki sepsis, kolanjit ve konakçının savunma mekanizmasındaki yetersizlikten ortaya çıkmaktadır. Safranin barsağa akamaması sonucu intestinal mukoza safra tuzları, pigmentleri ve fosfolipitlerden faydalanamamaktadır. Bu maddelerin antioksidan ve antienfektif etkileri azalmakta, bakteri popülasyonu artmakta ve bakteriyel translokasyona zemin oluşmaktadır (6).

Tıkanma sarılığında immün sistemde defekt ortaya çıktığı fagosit ve nötrofil fonksiyonlarında bozukluk geliştiği bildirilmektedir (7).

Granülosit Makrofaj Koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) hematopoetik bir büyüme faktörü olup nötrofil kemotaksisini, makrofaj aktivitesini uyarmakta ve immün sistemi harekete geçirmektedir. GM-CSF kemik iliğindeki öncü sistem hücrelerinin olgunlaşmasını uyarmakta, fagositoz ve konakçının savunmasını artırmaktadır.

Bu çalışmada deneysel oluşturulan tıkanma sarılığı modelinde GM-CSF uygulanmasının immünolojik parametrelere olumlu etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Ankara Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Bu

amaçla 4 grup oluşturuldu.

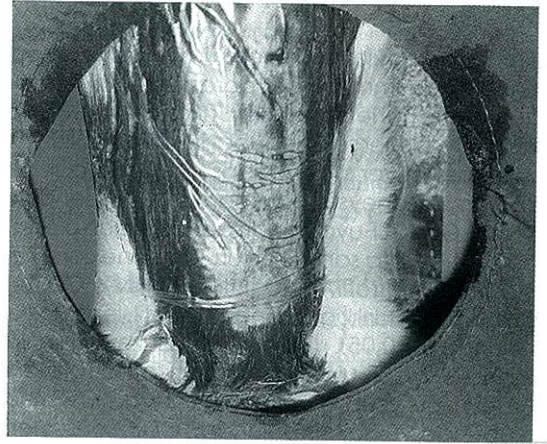
Grup 1: Sham grubu

Grup 2: Sham grubu + GM-CSF uygulanan grup

Grup 3: Tıkanma sarılığı oluşturulan grup

Grup 4: Tıkanma sarılığı + GM-CSF uygulanan grup

Bu deneysel çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen Wistar Albino cinsi 28 adet sıçan kullanıldı. Tüm denekler standart laboratuvar yemi ile beslendi. Tüm deneklere intramusküler ketamin hidroklorür ile anestezi uygulandı. Deneklerin karın traş yapıldıktan sonra üstleri cerrahi drape ile örtüldü (Resim 1).



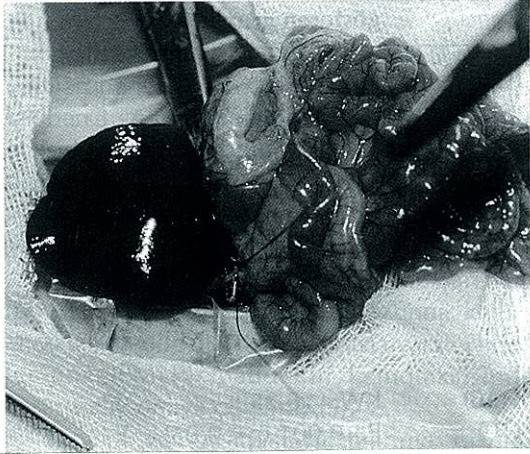
Resim 1

Tüm deneklere 3cm'lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. 1.grupta deneklerde batına girildikten sonra karaciğer sağ lobu yukarıya doğru çekilerek koledok bulundu. Düz bir penset ile koledok tutulup bırakıldı ve işleme son verildi. Karın kapatıldı (Sham grubu).

2.grupta yukarıdaki işlemlere ek olarak postoperatif 1.günden itibaren 7 gün süre ile 5 μ gr/kg rHu GM-CSF (Lökomaks) subkutan uygulandı.

3.grupta koledok bulundu. Alttan ve üstten

askıya alındı. 5/0 prolen ile çift bağlandı. Rekanalizasyon olmaması için kesildi (Resim 2).



Resim 2

4.grupta 3.gruptaki aynı işlemler yapıldı. Batın kapatıldıktan sonra 7 gün süre ile 5µgr/kg rHu GM-CSF subkutan olarak uygulandı.

Tüm deneklerden postoperatif 10.günde kan alındı ve bu işlemi takiben denekler sakrifiye edildi.

Total lenfosit sayısı ve tam kan sayımı hematolojik otoanalizör (Coulter Counter, STKS, USA) ile ölçüldü.

Biyokimyasal parametrelerden total bilirubin, direkt bilirubin düzeyleri biyokimyasal otoanalizör (Hitachi 911 Boehringer MN, ALMANYA) ile ölçüldü.

İnterferon-α düzeyleri ELISA yöntemi ile (Endojen, USA) tayin edildi. Normal değerleri 0-2.6pg/ml'dir.

Flow Sitometrik Analiz

Bu deneysel çalışmada fagositik aktivitede etkili olan monoklonal antikorlar (CD34, CD32, CD64) çalışıldı.

Monoklonal (CD34, CD32, CD64) antikor çalışmalarını için alınan antikoagülanlı kan liyising solüsyonla (%50 dietilen glycol, %15 formaldehit) oda ısısında 12 dakika bekletildi. 250g'de 5 dakika santrifüje edildi. Süpernatant atıldı. Hücreler tamponlanmış fosfat solüsyonu ile (PBS, Ph:7.2±0.2; 0.01mol/L PO₄ 0.15mol/L NaCl) 2 kez yıkandı. Hücreler Celfix ile fikse edildi.

Örnekler FACSCAN flow sitometri cihazında (Becton Dickinson Immunocytometry System) analiz edildi. Kalibrite ve standart antikorlar ile kontroller yapılarak kalibrasyon sağlandı. CD34

kapı almaksızın (no gate) ve bütün hücrelerde, CD64 monositlerde, CD32 makrofaj, granülosit ve B hücrelerinde 10.000 hücre popülasyonunda sayılarak düzeyleri hesaplandı.

İstatistiksel analizler için Kruskal-Wallis varyans analiz testi ile Mann Whitney U testi kullanıldı. P < 0.05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Deneklerden kaybedilen olmadı. Nötrofil sayısı sarılık grubunda diğer gruplara göre düşük olarak bulundu. GM-CSF uyguladığımız sarılıklı deneklerde (Grup 4) nötrofil sayıları yükselmiş olarak bulundu.

Lenfosit sayısı değerlendirildiğinde 3.gruptaki deneklerde lenfosit sayısı diğer gruplara göre düşük olarak saptandı. Grup 2 ve 4'de lenfosit sayısı artmış olarak saptandı (Grup 2: Sham + GM-CSF), (Grup 4: Sarılık + GM-CSF uygulanan grup).

Sarılıklı deneklerde azalmış lenfosit sayısında GM-CSF uygulanması ile 4.grupta belirgin artış olduğu saptandı.

Lökosit sayısı açısından gruplar değerlendirildiğinde 3.grupta belirgin bir lökopeni saptandı. GM-CSF uygulanan sarılık grubunda (4) lökosit sayısında artışlar ortaya çıktı.

Total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri incelendiğinde sarılık oluşturulan 3. ve 4.grupta bilirubin düzeyinin yükseldiği saptandı. 3.grupta ortalama direkt bilirubin düzeyi 7.9gr/dl, 4.grupta ise 12gr/dl olarak bulundu. Deneklerdeki IFN-α düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda IFN-α düzeyi ortalama 5.02pg/ml olarak bulundu. GM-CSF uygulanan normal deneklerde (2) IFN-α düzeyinde artış saptandı. 2.grupta IFN-α düzeyi ortalama 8.2pg/ml olarak bulundu.

Sarılık oluşturulan grupta IFN-α düzeyi 14.4 pg/ml olarak bulundu. Sarılık + GM-CSF uygulanan 4.grupta ise IFN-α düzeyleri diğer gruplara göre yüksek bulundu. IFN-α düzeyi 4.grupta 43.5 pg/ml olarak ölçüldü.

CD-32 düzeyi sarılık grubunda düşük olarak bulunmuş, GM-CSF uygulanması ile anlamlı artışlar saptanmıştır.

Sonuçlar ile ilgili istatistiksel değerlendirmeler Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Retiküloendotelial sistem (RES) mezankimal hücrelerden, makrofajlardan oluşmaktadır.

TABLO 1: GRUPLARIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Parametreler	Grup	Arit.Ort. \pm SD (n)	P=0.05 düzeyinde farklılık gösteren gruplar
Total Bilirubin	Grup 1	0.37 \pm 0.16 (10)	KW = 24.5 P = 0.004 (p < 0.05) 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
	Grup 2	0.69 \pm 0.18 (10)	
	Grup 3	12.43 \pm 1.73 (10)	
	Grup 4	16.83 \pm 1.46 (10)	
Direkt Bilirubin	Grup 1	0.13 \pm 0.09 (10)	KW = 23.7 P = 0.0007 (p < 0.05) 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
	Grup 2	0.31 \pm 0.13 (10)	
	Grup 3	7.92 \pm 1.04 (10)	
	Grup 4	12.62 \pm 2.45 (10)	
Lökosit	Grup 1	11828 \pm 8837 (10)	KW = 16.25 P = 0.001 (p < 0.05) 1-3, 2-3, 3-4
	Grup 2	9357 \pm 2078 (10)	
	Grup 3	3114 \pm 470 (10)	
	Grup 4	11285 \pm 5255 (10)	
Nötrofil	Grup 1	66.8 \pm 17.2 (10)	KW = 15.5 P = 0.0014 (p < 0.05) 1-3, 2-3, 2-4, 3-4
	Grup 2	76.5 \pm 7.9 (10)	
	Grup 3	27.2 \pm 10.3 (10)	
	Grup 4	69.7 \pm 13.9 (10)	
IFN- α	Grup 1	5.03 \pm 0.77 (10)	KW = 16.2 P = 0.001 (p < 0.05)* 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
	Grup 2	8.19 \pm 1.21 (10)	
	Grup 3	14.4 \pm 2.90 (10)	
	Grup 4	43.5 \pm 10.8 (10)	
Lenfosit	Grup 1	37.14 \pm 31.9 (10)	KW = 23.7 P = 0.0013 (p < 0.05) 1-3, 2-3, 3-4
	Grup 2	61.71 \pm 28.5 (10)	
	Grup 3	8.03 \pm 4.4 (10)	
	Grup 4	69.29 \pm 12.4 (10)	

Karaciğer, dalak, akciğer, lenf bezleri ve kemik iliği bu sistem içinde yer alır. RES mikroorganizmalara karşı defans oluşturur. Ölü hücrelerin, hücre debrislerinin ve inorganik materyalin ortadan kaldırılmasını sağlar. İmmünolojik cevaptan yararlanır. Monositlerin, prostaglandinlerin, nötrofillerin sentezini sağlar.

Tıkanma sarılığında (TS) RES fonksiyonları bozulmaktadır. Bilier obstrüksiyon ne kadar uzun sürerse RES hücrelerinin bakteri ve endotoksini yok etme yeteneği de bozulmaktadır. TS'da RES'in karbon kolloidine karşı klirensi bozulmuştur (7).

TS'da morbidite ve mortalitenin en önemli

nedeni sepsistir. Safranin barsağa akamaması sonucu intestinal mukoza safra tuzları, pigmentleri ve fosfolipitlerden faydalanmamaktadır. Bu maddelerin antioksidan ve antienfektif etkileri azalmakta, bakteri popülasyonu artmakta ve bakteriyel translokasyona zemin oluşmaktadır (8).

Normal kişilerde lipopolisakkaritler (LPS) karaciğerdeki kuppfer hücreleri tarafından etkisiz hale getirilirken TS'da LPS'lerin temizlenememesi sonucu sistemik endotoksemi ve organ yetezliği gelişebilmektedir.

Tıkanma sarılığı RES'in fagositik fonksiyonlarında inhibisyona yol açmaktadır. Tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda RES'in karbon kolloid

klirensinde bozulma ortaya çıkmaktadır ve sarılık oluşturulmayan ratlara göre endotoksin uygulanmasını takiben endotok-semi ve mortalite sık görülmektedir (7).

DeneySEL bir çalışmada koledok ligasyonu yapılan deneklerde endotoksin uygulanmasını takiben 3.gün sonunda %90 oranında mortalite gelişirken, kontrol grubunda mortalite oranı %20 olarak bulunmuştur (8).

Roughreen ve arkadaşları eksperimental sarılık oluşturdukları bir çalışmada nonspesifik hücreSEL immüniteyi araştırmışlardır. C14 ile işaretlenmiş stafilokok aureus fagositozunda kemotaktan madde olan kemotaksisi uyaran F-met-leu-phe (FMLP) maddenin kemotaksisinde başarısızlık ortaya çıkmıştır (9).

Tanaka ve arkadaşları tıkanma sarılığı oluşturdukları deneklerde nötrofil kemotaksisinde ve bakteriyel fagositozda defekt olduğunu göstermişlerdir (10).

GM-CSF hematopoetik büyüme faktörü olup nötrofil kemotaksisini ve makrofaj aktivitesini uyarmaktadır. GM-CSF nonglikolize bir protein olup kemik iliğindeki öncü hücreleri stimüle etmekte, fagositozu uyarmaktadır. Amerika klinik onkoloji derneği tarafından hematopoetik büyüme faktörleri glikolize ve glikolije olmayan hücre yapılarına göre G-CSF ve GM-CSF olarak formüle edilmişlerdir. GM-CSF monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (11,12).

Tıkanma sarılığında gelişecek enfeksiyon ve sepsis multi organ yetmezliğinin hazırlayıcısı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bu tür infektif komplikasyonları önlemek, immunolojik parametreleri restore etmek önem kazanmaktadır.

Tıkanma sarılığında endotoksemiye önleme için bazı maddeler ve ilaçlar kullanılmakta ve araştırılmaktadır.

Preoperatif uygulanan safra tuzlarının sarıllıklı olgularda sistemik ve portal endotoksemiye azaltıcı etkisi olduğu ve postoperatif renal yetmezlikten koruduğu belirtilmektedir.

Laktulozun endotoksini inaktive ettiği ve sarıllıklı deneklerde septik komplikasyonlarının gelişimini engellediği belirtilmektedir (13).

Polimiksin B'nin endotoksini bağlayarak surviyi artırdığı deneySEL bir çalışmada gösterilmiştir. Ancak insanlarda polimiksin B'nin bu tür bir etkisi gösterilememiştir (14).

Molloy ve arkadaşları termal yaralanma oluşturdukları deneklerde GM-CSF uygulanma-

nın immun fonksiyonlara etkisini araştırdılar. Bu çalışmada yalnızca T lenfosit seviyeleri araştırıldı. GM-CSF'nin yanık sepsisinde bozulan T hücre proliferasyonuna restore ettiği ve IL-2 üretimini artırdığı gösterilmiştir (15).

Yalçın ve arkadaşları yanık sepsisine bağlı oluşan bakteriyel translokasyona G-CSF'ün etkisini araştırdılar. Ratlarda %30'luk yanık oluştuktan sonra 1×10^8 cfu Pseudomonas aeruginosa ile enfekte edildiler. Kontrol grubundaki ratlar %5'lik dekstrozu ile tedavi edilirken, tedavi grubundaki deneklere 100 mg/kg G-CSF subkutan uyguladılar. Çekal ve ince barsak bakteri kontenti açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, karaciğer, dalak ve mezenter lenf nodlarında bakteriyel popülasyonun G-CSF uygulanan deneklerde daha düşük olduğu saptandı (16).

Çalışmamızda normal deneklerde ve sarılık oluşturulan deneklerde GM-CSF ile total lenfosit sayısında, nötrofil sayısında istatistiksel açıdan anlamlı yükselmeler saptandı.

Nötrofil sayısı sarılık oluşturulan grupta diğer gruplara göre düşük olarak bulundu. GM-CSF uygulanan sarıllıklı deneklerde (Grup IV) ise nötrofil sayısında belirgin artışlar ortaya çıktı. GM-CSF uygulanan normal deneklerde ise nötrofil sayısında anlamlı derecede yükselmeler saptandı.

Cantürk ve arkadaşları diyabet oluşturdukları ratlarda çekum perforasyonu ile sepsis geliştirdikten sonra G-CSF'ün önleyici etkisini araştırdılar. Beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayısının G-CSF uygulanan deneklerde arttığını saptadılar (17).

Çalışmamızda lenfosit ve beyaz küre düzeylerinde sarılık oluşturulan grupta düşüşler saptandı. GM-CSF uygulanan sarıllıklı deneklerde, uygulanmayan sarıllıklı deneklere göre lenfosit ve lökosit sayısında anlamlı artışlar ortaya çıktı.

Total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri koledok ligasyonu yaptığımız 3. ve 4.gruptaki deneklerde yüksek olarak bulundu. Direkt bilirubin düzeyi 3. grupta 7.9 gr/dl. 4.grupta ise 12gr/dl olarak belirlendi.

İpek ve arkadaşları terminal ileumun bağlanma modeli ile oluşturdukları bakteriyel translokasyona G-CSF analogu olan filgrastim (Neupogen) uygulanmasının etkisini araştırdılar. G-CSF'ün translokasyonu önlemede anlamlı etkisi olduğunu belirttiler (18).

Paksoy ve arkadaşları deneySEL çalışmalarında splenektomi uyguladıkları deneklerde filgrastin

(G-CSF analogu) verilmesinin bakteriyel translokasyona etkisini araştırdılar. Splenektominin bakteriyel translokasyonu aktive ettiğini G-CSF ile translokasyonun belirgin şekilde azaldığını gösterdiler (19).

Önemli bir immün parametre olan IFN- α T lenfositler ve natürel killer hücreler tarafından oluşturulmaktadır. IFN- α makrofajların aktive olmasına öncülük etmektedir (20).

Deneyisel çalışmamızda IFN- α düzeyi sarılık grubunda 14.4 pg/ml (Normal: 0-2.6 pg/ml) bulunurken sarılık + GM-CSF uygulanan 4. grupta IFN- α düzeyi 43.5 pg/ml olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

CD32, CD64, CD34 monoklonal antikorlar olup Fc γ RII ve RI reseptörleridir. Hematopoetik hücre prekürsörlerince sentezlenirler. Fagositoz ve makrofaj aktivasyonunda rol oynamaktadırlar. GM-CSF ile monoklonal antikor düzeylerinde artışların olabileceği bazı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (21).

Deneyisel çalışmamızda CD32, CD64 ve CD34 monoklonal antikorlar incelendi. CD34 ve CD64 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.005$).

CD32 düzeyleri incelendiğinde; sarılık + GM-CSF uyguladığımız deneklerde sarınlık ve ilaç uygulanmayan deneklere göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Sarılık + GM-CSF uyguladığımız deneklerde hücre yüzeyinden eksprese edilen CD32 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Sham + GM-CSF uyguladığımız deneklerde CD32 düzeyi sham grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç olarak tıkanma sarılığı oluşturduğumuz deneklerde nötrofil, lenfosit, lökosit, IFN- α ve CD düzeylerinde azalma saptanırken, GM-CSF uygulanması ile immünolojik parametrelerde artış saptandı.

Tıkanma sarılığının ciddi ve mortalitesi yüksek septik komplikasyonlarının önlenmesinde, bozulan makrofaj-nötrofil fonksiyonlarının düzeltilmesinde GM-CSF kullanılmasının klinik çalışmalar ile desteklenmesi sonucunda yer bulacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Grey JD, Krukowski ZH, Matheson NA: Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1988;75:216-219.
2. O'Conner AM, Wilton PB, Barke RA et al: Effects

of biliary obstruction on hepatic clearance of bacteria. *Arch Surg* 1989;124:673-677.

3. Pain JA, Cahill CJ, Bailey ME: Perioperative complications in obstructive jaundice: Therapeutic considerations. *Br J Surg* 1985;72:942-945.

4. Blawey SL, Fearon KCH, Gilmour WH et al: Prediction of risk in biliary surgery. *Br J Surg* 1983;70:535-538

5. Cunzoz M, Potel J, Puente J: Anergy in jaundiced patients. *Br J Surg* 1988;75:147-149.

6. Katz S, Grosfeld JL, Gross K et al: Impaired clearance and trapping in obstructive jaundice. *Ann Surg* 1984;199:14-20.

7. Holman JM, Rikkers LF: Reticuloendothelial function and biliary obstruction. *Curr Surg* 1980;37:366-367.

8. Holman JM, Rikkers LF, Moody FG: Sepsis in the management of complicated biliary disorders. *Am J Surg* 1979;138:809-813.

9. Roughreen PT, Drath DB et al: Impaired nonspecific cellular immunity in experimental cholestasis. *Ann Surg* 1987;206:578-82.

10. Tanaka N, Ryden S, Serggvist L: Reticuloendothelial function in rats with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1985;72:946-949.

11. Anderlini P, Przepiorka D: Biologic and clinical effects of granulocyte colony stimulating factor in normal individuals. *Blood* 1996;88(8):2819-2825.

12. Glaspy JA, Golde DW: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): Preclinical and clinical studies. *Semin Oncol* 1992;19:386-394.

13. Diamond T, Rowlands BJ: Endotoxaemia in obstructive jaundice: The role of lactulose. *Surg Res* 1989;5:11-16.

14. Ingoldby CJH: The value of polymyxin B in endotoxaemia due to experimental obstructive jaundice and mesenteric ischemia. *Br J Surg* 1980;67:565-569.

15. Molley DP, Gamelli RL: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor modulates immune function and improves survival after experimental thermal injury. *Br J Surg* 1995;82:770-776.

16. Orhan Y, Cürsel S, Ferda K, Hakkı K et al: Effects of granulocyte colony-stimulating factor on bacterial translocation due to burn wound sepsis. *Surg Today* 1997;27:154-158.

17. Cantürk Z, Önen F: Effects of granulocyte colony stimulating factor against septicaemia on diabetic rats. *Surgical Infection Society Annual Meeting May 1997. Abstract book. Kocaeli University School of Medicine.*

18. İpek T, Paksoy M, Oral C, Doğusoy G, Ülker G: Ratlarda granülosit-koloni stimulan faktörün bakteriyel translokasyona etkisi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1996;3:79-84.

19. Paksoy M, İpek T, Oral C, Polat E, Doğusoy G: The effect of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on bacterial translocation in the splenectomized rat. *Hepato-gastroenterology* 1997;44:411-

416.

20. Heinzl FB: *The role of IFN-gamma in the pathology of experimental endotoxemia. J Immunol* 1990;145:2920-4.

21. Steinshawn S, Bergh K, Waage KA: *Effects of stem cell factor and granulocyte colony stimulating factor granulocyte recovery and Candida albicans infection*

in granulocytopenic mice. J Infect Dis 1993;168:1444-1448.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ

Mavişehir 85 No:39

06530 Ümitköy, Çayyolu, ANKARA