

Tıkanma Sarılığında Granülosit Koloni Stimülan Faktör Uygulamasının Bakteriyel Translokasyona Etkisi

THE EFFECT OF GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR ON BACTERIAL TRANSLOCATION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Dr.Süleyman BOZKURT, Dr.Faik ÇELİK, Dr.Özgür EKİNCİ

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, 4.Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada sıçanlarda geliştirilen ekstrahepatik kolestaz modelinde, Granülosit koloni stimülan faktörün (G-CSF) bakteriyel translokasyon (BTR) üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Durum Değerlendirmesi: Tıkanmasarılığında (TS) kolanjit ve/veya BTR kaynaklı portal yol ile endotoksemi meydana gelmekte bu da sepsise, septik şoka ve çoğul organ yetmezliğine sebep olmaktadır.

Yöntem: Kırk adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçan herbiri 10'ar denekten oluşan 4 gruba ayrıldı: Grup I: Kontrol, Grup II: Ortak safra kanalı ligasyonu (OSKL), Grup III: OSKL ve G-CSF injeksiyonu (10µg/kgkg subkütan), Grup IV: Sham laparotomi. Postoperatif 7.günde tüm deneklere tekrar laparotomi uygulandı ve serum bilirubin, alkalin fosfataz, ALT, AST, γGT, LDH, glükoz, albumin, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr) düzeyleri ölçüldü. Sıçanların ileoçekal bölge lenf düğümlerinden aseptik koşullarda, 3 ml Ringer solüsyonu içinde steril homojenatlar hazırlandı. Homojenatların 0.1 ml'si MacConkey ve kanlı agarlara ekildi. 48 saat sonra üreyen bakteri türleri ve homojenatın millilitresinde koloni oluşturulan ünite (CFU) sayıları belirlendi.

Çıkarımlar: Grup I ve IV biyokimyasal açıdan farklı bulunmadı. TS'nin temel biyokimyasal bulgularındaki artışlar Grup II ve III'te saptandı. Grup II ve III arasında ikter bulgularında fark olmaması beklenen bir sonuçtur. Grup II ve III arasındaki BUN ve Cr düzeylerindeki istatistiksel anlamlılık (p<0.001) ve Grup III'ün BUN ve Cr düzeylerinin Sham ve Kontrol gruplarındakinden farklı olmaması, G-CSF'ün endotoksemiye azalttığını ve böylece böbrek işlevlerinde düzelme oluşturduğunu göstermektedir. Hazırlanan homojenatlarda üreyen mikroorganizmalar E.Coli, Klebsiella gibi gram-negatif aerobik bakterilerdir. Gram-pozitif aerobik ve anaerobik bakteriler daha az oranda görülmüştür. CFU ve BTR değerleri Grup III'te Grup II'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha az bulunmuştur (p<0.001 ve p<0.01).

Sonuçlar: G-CSF, TS'nda meydana gelen BTR'ü azaltmaktadır, bunu hangi mekanizmayla yaptığı halen araştırma konusudur.

Anahtar kelimeler: Tıkanma sarılığı, bakteriyel translokasyon, G-CSF

SUMMARY

In obstructive jaundice (OJ), a portal endotoxemia resulting from cholangitis and/or bacterial translocation (BTR) is seen which initiate the septic process and perpetuate multiple organ failure. In this study we investigated the effect of G-CSF on bacterial translocation in experimentally created OJ. Forty Wistar-Albino rats were divided into Group I: Control (K), Group II: Choledochal ligation performed (CL), Group III: CL+G-CSF treatment (10µg/kg sc.), Group IV: Sham laparotomy (Sh). All experimental groups were sacrificed on seventh day postoperatively. The serum bilirubin, alkaline phosphatase, ALT, AST, γGT, LDH, glucose, albumine, BUN, creatinine (Cr) levels were measured. The mesenteric lymph node complexes were excised, homogenized in 3ml Ringer solution and plated on

MacConkey agar and blood agar. Plates were cultured for 48 hours and colonization is expressed as the number of colony-forming units (CFU) per ml homogenate. No significant differences were detected between K and Sh groups. In groups CL and CL+G-CSF, OJ was detected biochemically. A difference was seen between groups CL and CL+G-CSF regarding the BUN and Cr levels. The level of BUN and CR in group CL+G-CSF was similar to that of K and Sh groups. Based on these findings, G-CSF was found to decrease the endotoxemia and so regulates the renal functions. The mostly isolated microorganisms were E.Coli and Klebsiella. Gram-positive aerobs and anaerobs were isolated less frequently. The CFU and BTR ratios were statistically significant between groups CL and CL+G-CSF ($p<0.001$ and $p<0.01$). G-CSF decreases the BTR in OJ, but the actual mechanism needs to be investigated.

Keywords: Obstructive jaundice, bacterial translocation, G-CSF

Cerrahi hastalarda, hem yoğun bakım protokollerinde hem de preoperatif destek anlayışındaki gelişmelere rağmen halen mortalite ve morbiditeden başlıca sorumlu etkenler olarak enfeksiyöz komplikasyonlar göze çarpmaktadır. Bu ölümcül durum, septik şok veya ilerleyici çoğul organ yetmezliği sonucudur (1). Sepsis etyopatogenesinde önemli bir faktör de, cerrahi kliniklerinde sıklıkla karşılaşılan tıkanma sarılığıdır (TS) (2). Bilindiği gibi tıkanma sarılığında kolanjit ve/veya bakteriyel translokasyon (BTR) kaynaklı portal yol ile endotoksemi meydana gelmekte bu da sepsise, septik şoka ve çoğul organ yetmezliğine sebep olmaktadır (2).

Hematopoyetik hücrelerin işlevleri, çoğalmaları, farklılaşmaları ve gelişmeleri sitokin adı verilen eriyebilir polipeptidler tarafından düzenlenir (3). Sitokinlerin bir grubu yani hematopoyetik büyüme faktörleri in vitro olarak hematopoyetik ön hücrelerin çoğalma ve gelişimini uyarlamalarıyla özellenirler. Böylece olgunlaşmış kan hücreleri kolonileri oluşturur (3). İnsan granülosit koloni stimülan faktörü (G-CSF) kemik iliği stroma hücreleri, endotelial hücreler ve fibroblastlar tarafından salınan bir hematopoyetik büyüme faktörüdür. G-CSF, özellikle nötrofillerin büyüme ve gelişmesini uyarıcı etkisi olduğundan diğer hematopoyetik büyüme faktörlerinden ayrılır (4).

G-CSF, günümüzde nötropenik hastalarda özellikle kemoterapi uygulananlarda veya transplant hastalarında yaygın kullanım alanı bulmuştur. Son zamanlarda "enfeksiyöz kökenli hastalıklarda" da klinik yararları araştırılmaktadır (4). İşte bu fikirden yola çıkarak G-CSF'ün TS sonucu ortaya çıkabilecek BTR'a, dolayısıyla endotoksemi ve sepsise etkisini saptamak amacıyla bu deneysel çalışma yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Medikal Biyoloji Bilim Dalı'nda Ekim-Aralık 1996 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmada, sıçanlarda geliştirilen ekstrahepatik kolestaz modelinde, G-CSF'ün BTR ve kan biyokimyası üzerindeki etkilerini saptamayı amaçladık. Bunun için 40 adet (180-200 gram) Wistar-Albino tipi sıçan kullanıldı. Çalışmaya başlamadan 7 gün önce, her biri tek tek metabolik kafeslere yerleştirilen sıçanlar, %20 protein içeren yem ve su ile beslendiler. Denekler her biri 10'ar sıçandan oluşan aşağıdaki gruplara ayrıldılar.

Grup I : Kontrol

Grup II : Ortak safra kanalı ligasyonu (OSK)

Grup III : OSK ligasyonu ve G-CSF injeksiyonu

Grup IV : Sham laparotomi

Grup I'deki deneklere hiçbir işlem uygulanmadı. Grup II'deki deneklere ise eter anestezisi altında karın derileri traş edildikten ve polivinylpyrolidone iyot ile temizlendikten sonra orta hat kesisiyle laparotomi uygulandı. OSK ligasyonu 1972'de Lee'nin tariflediği şekilde yapıldı (5). Grup III'deki deneklere aynı ligasyon işlemi yapıldıktan sonra 10µg/kg G-CSF (Neupogen⇌r-met-HuG-CSF, Amgen Inc.& F.Hoffmann-La Roche Ltd. Switzerland) subkütan olarak deneklerin sakrifiye edildiği 7.güne kadar ense derilerine uygulandı. Sh grubunda ise laparotomi yapıldıktan ve OSK bulunup etraf dokulardan ayrıldıktan sonra bağlanmadan bırakıldı. Tüm deneklerin laparotomi kesileri çift kat üzerinden 3/0 prolenele devamlı dikişlerle olarak kapatıldı. Resüsitasyon için 5cc serum

TABLO 1: GRUPLAR ARASI SERUM BİYOKİMYA DEĞERLERİ

	Bilirubin mg/dl ± SD	ALT IU/L ± SD	AST IU/L ± SD	Alkalem F. IU/L ± SD	GGT IU/L ± SD
GRUP I (n=10)	0.567 ± 0.098	236.5 ± 29.2	53.1 ± 6.1	601.4 ± 68.2	2.2 ± 0.42
GRUP II (n=9)	7.565 ± 1.818***	2289.4 ± 738.7***	339.7 ± 1333.1***	1209.5 ± 422.7*	74.7 ± 25.6***
GRUP III (n=10)	6.674 ± 0.926**	1519.3 ± 1082.6**	264.8 ± 157.3**	1735.8 ± 471.8***	44.6 ± 19.8**
GRUP IV (n=9)	0.555 ± 0.142	249.1 ± 26.9	54.4 ± 9.4	602.7 ± 60.8	2.2 ± 0.44

***p < 0.001, **p < 0.01, *p < 0.05 (Kruskal-Wallis ANOVA Testi ve Dunn Multipl Karşılaştırma Testi)

fizyolojik operasyonu tamamlanan sıçanlara intraperitoneal olarak verildi. Tüm cerrahi çalışma aseptik şartlar korunarak yapıldı.

Postoperatif 7.günde tüm deneklere tekrar laparotomi uygulandı ve aşağıdaki işlemler yapıldı:

A. Biyokimyasal çalışma: İntrakardiyak ponksiyon ile denekler sakrifiye edildi ve alınan kan örneklerinde serum bilirubin, alkalem, fosfataz, ALT, AST, γGT, LDH, glukoz, albumin, BUN, kreatinin (Cr) düzeyleri çalışıldı.

B: Mikrobiyolojik çalışma: 1. Tüm sıçanlardan laparotomi yapılır yapılmaz periton sürüntü örneği alındı ve üreme olup olmadığı tespit edildi. 2. Sıçanların ileoçekal bölge mezenterlerindeki lenf düğümleri (MLN) aseptik koşullarda çıkarıldı. Lenf düğümlerinden 3 ml Ringer solüsyonu içinde steril homojenatlar hazırlandı. Oluşturulan homojenatların 0.1 ml'si MacConkey ve kanlı agarlara ekildi. 48 saat sonra üreyen bakteri türleri ve homojenatın mililitresinde koloni oluşturan ünite (CFU) sayıları belirlendi.

Tüm veriler toplanarak grupların ortalama

ve standard sapma değerleri belirlendi. Elde edilen sonuçlar gereğine göre Kruskal Wallis Nonparametrik ANOVA, Dunn Multipl Karşılaştırma Testi ve Fisher'in Exact Testi kullanılarak değerlendirildi ve 0.05'den küçük olasılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

OSK ligasyonu uygulanan sıçanlarda cerrahiden kısa süre sonra TS bulguları, yani akolik dışkılama, idrar koyulaşması gelişti. Grup II'deki bir denek postoperatif 3.gün, Grup IV'deki bir sıçan da postoperatif 7.gün öldü. Diğer denekler tüm çalışma boyunca sağlıklı kaldılar. Sakrifikasyon sırasında yapılan laparotomide Grup I ve IV'te intraabdominal bir patolojiye rastlanılmadı. Ancak Grup II ve III'deki deneklerin bir çoğunda şu patolojiler saptandı: Genişlemiş bir OSK kalıntısı ve karaciğerde sirotik, yeşil-sarı ödematöz görünüm, terminal ileum mezenterinde lenfadenopatiler, barsaklarda ödematöz, soluk görünüm. Çalışmadaki biyokimyasal değerlendirmeleri Tablo 1 ve 2'de görmek-

TABLO 2: GRUPLAR ARASI SERUM BİYOKİMYA DEĞERLERİ

	LDH IU/L ± SD	Albumin g/dl ± SD	Glüköz mg/dl ± SD	BUN mg/dl ± SD	Kreatinin mg/dl ± SD
GRUP I (n=10)	1663.7 ± 368.4	2.13 ± 0.16	50.7 ± 7.8	61.6 ± 5.4	0.75 ± 0.15
GRUP II (n=9)	3097.5 ± 809.7***	2.05 ± 0.2	38.1 ± 23.4	111.2 ± 21.4**	1.8 ± 0.31***
GRUP III (n=10)	3674 ± 682.2***	2 ± 0.31	45.3 ± 30.8	57.9 ± 16.6†	0.91 ± 0.21†
GRUP IV (n=9)	1797.5 ± 359.7	2.1 ± 0.24	50.5 ± 15.6	60 ± 10.3	0.81 ± 0.99

***p < 0.001, **p < 0.01, † Grup II ve III arasındaki karşılaştırmada p < 0.001 (Kruskal-Wallis ANOVA Testi ve Dunn Multipl Karşılaştırma Testi)

teyiz. Buradan da anlaşılacağı gibi Grup I ve IV biyokimyasal açıdan istatistiki olarak farklı değillerdir. TS'nin temel biyokimyasal bulguları olan serum bilirubin, alkalen fosfataz, ALT, AST, γ GT ve LDH artışları Grup II ve III'de saptanmıştır. Serum albümin, glikoz düzeyleri tüm gruplarda benzer olarak tespit edilmiştir. BUN ve Cr düzeyi ise Grup II'de artmış bulunmuş, Grup II ile III arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Sakrifikasyon sırasında alınan periton sürüntü örneklerinde üreme saptanmamış böylece kontaminasyon olmadığı tespit edilmiştir. BTR'ü göstermek amacıyla hazırlanan MLN homojenatlarında üreyen mikroorganizmalar, üreme oranları ve ml homojenat başına CFU sayıları Tablo 3'de verilmiştir. En çok üreyen mikroorganizmalar E.Coli, Klebsiella gibi gram-negatif aerobik bakterilerdir. Gram-pozitif aerobik bakteriler daha az oranda görülmüştür.

TARTIŞMA

TS'li hastalarda artmış morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli etken portal ve/veya sistemik endotoksemdir. Endotokseminin sebebi barsak kaynaklı endotoksinlerin emiliminin TS'nde artmasıdır. Endotoksinlerin portal kandan sistemik dolaşıma yayılımı, hepatik makrofaj ailesinin bir üyesi olan Kupffer hücrelerinin, endotoksin temizlemesinde bir bozukluğun oluşmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (1,6,7,8).

Karaciğer, sağlıklı ve sarılıklı hayvanlarda bakterilerin pek çoğunu temizleyen organdır. TS'nde fagositoz, opsonizasyon ve nötrofil kemotaksisinin bozulduğu ispatlanmıştır. Bu durumda sistemik dolaşımdaki bakteriler akciğerlerde tutularak yok edilmeye çalışılır (1). Deneysel OSK ligasyonunun hücrel immünitede baskılanmayla sonuçlandığı gösterilmiştir (7). Bunun biliver tıkanmayla ve bunun sonucunda karaciğer işlevlerindeki anormallikle doğrudan ilgili olduğu düşünülmektedir (2).

BTR edilgen bir olay olmaktan çok, kötü ve ölümcül sonuçlara yol açabilen etkin bir durumdur ve önlenmeye çalışılması, ciddi hastaların tedavisinde önemli bir tedavi aracıdır. Hasar sonrası miyelopoetik hücre sisteminde birçok değişimler gösterilmiştir, bunların arasında nötrofillerdeki kemotaksis ve bakterisidal aktivitede azalma, serum koloni stimulan aktivitede azalma sayılabilir (6). Bu çoğul bozuklukların varlığı, klinik septik olayların başlangıcından günler önce gösterilmiştir (9).

PMN kemotaksisindeki bir bozukluk, ki OSK ligasyonu yapılan hayvanlarda böyledir, periton boşluğunda birçok bakterinin varlığının devamına sebep olur, bu da sepsise yol açar. TS'nde makrofaj yetmezliğindeki bir başka olasılık kazanılmış cevapsızlık veya toleransdır (2,6).

G-CSF, 1980'lerde saflaştırılmış bir glikoproteindir. G-CSF nötrofillerin işlevlerini, üretim ve farklılaşmalarının kontrolünü sağlayan bir maddedir. Rekombinant insan G-CSF'ü (r-met-HuG-CSF), insan G-CSF geni taşıyan E.Coli

TABLO 3: GRUPLAR ARASI İLEOÇEKAL BÖLGE MEZENTERİNDEKİ LENF DÜĞÜMLERİNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR, ÜREME ORANLARI VE CFU DEĞERLERİ

	Oran	%	Gr-neg areob x10 ⁵ koloni/ml ort. ±SD	Gr-poz aerob x10 ⁶ koloni/ml ort. ±SD	Anaerob x10 ⁵ koloni/ml ort. ±SD
GRUP I (n=10)	0/10	0	-	-	-
GRUP II (n=9)	8/9•	88.8	854 ± 12***	176 ± 65***	48 ± 11***111
GRUP III (n=10)	3/10‡	30	293 ± 15***†	41 ± 10 †	12.3 ± 7.2*†
GRUP IV (n=9)	1/9	11.1	5.3	4.7	3.1

• p < 0.01, †p = 0.0198 (p < 0.05) Grup II ve III arasında (Fisher Exact Testi)

***p < 0.001, *p < 0.05, † Grup II ve III arasındaki karşılaştırmada p < 0.001 (Kruskal-Wallis ANOVA Testi ve Dunn Multipl Karşılaştırma Testi)

bakterisi tarafından üretilmektedir. İnsan G-CSF'üyle r-met-HuG-CSF arasında in vitro ve in vivo olarak farmakolojik farklar gösterilememiştir (3,4,9).

r-met-HuG-CSF sıçanlarda da etkilidir. Normal sıçanlarda r-met-HuG-CSF verildikten 12 h içinde dolaşımdaki lökosit sayısı 2 kat artar (nötrofilia) ve vital organlarda hiçbir yan etki görülmez (10,11).

Bir çalışmada enfeksiyonun 0'ncı saatinde verilen r-met-HuG-CSF'ün etkisinin, daha sonra verilenlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Biz de buna dayanarak OSK ligasyonu yapılır yapılmaz enjeksiyona başladık. Yapılan çalışmalar 24 saat doz aralıklı subkütan uygulamaya nötrofil cevabının diğer uygulamalardan daha iyi olduğunu göstermiştir (10). TS BTR'nu belirgin derecede uyarır. Bu etki 1 haftada maksimumdur. Bu süre E.Coli'nin barsak içi çoğalımıyla uyum içindedir (4,6,12,13). Çalışmamızda buna dayanarak r-met-HuG-CSF'ü 24 saatlik doz aralıklarıyla subkütan olarak postoperatif 7.güne kadar uyguladık.

Biyokimya sonuçlarımızda OSK bağlanmasına bağlı sarılık bulguları belirgin şekilde ortaya çıkmıştır. Sham ve kontrol gruplarında sonuçlar bakımından fark olmaması cerrahi işlemin çalışmayı etkilemediğini göstermektedir. Grup II ve III arasında sarılık bulgularında istatistiksel açıdan fark olmaması beklenen sonuçtur, r-met-HuG-CSF'ün sarılığı düzeltilmesi beklenemez. r-met-HuG-CSF'nin doza bağlı ve geri dönüşümlü olarak LDH, alkalin fosfataz ve karaciğer transaminazlarında yükselmeler yaptığı bildirilmiştir (4). Çalışmamızda benzer sonuçlar görülmüştür. Ancak alkalin fosfataz yükselmesi r-met-HuG-CSF'nin osteoklastları da uyarma yeteneğine bağlı olarak kemik kaynaklı olabilir (4).

Ayrıca r-met-HuG-CSF serum kolesterol ve glikoz seviyelerini de düşürür. Bu ikisini açıklamak zordur, ancak glikozdaki düşme hematopoyez artışına bağlı olabilir (4).

Hipoalbumineminin immün sistem bozukluğuyla uyumlu olduğu ve bunun sonucunda enfeksiyon gelişiminden yüksek oranda sorumlu olabileceği düşünülmüştür (7). Beslenme bozukluğu immün sistemi etkilemekten öte postoperatif komplikasyon oranını da tek başına etkilemektedir. Beslenme bozukluğu TS'li hastalarda kolayca görülebilir, serum albumin seviyeleri bu hastalarda operasyon riski açısından prognostik öneme sahiptir. Deneysel TS sonrası sıçanlarda

beslenme durumunda bozulma gösterilmiştir (7). Deneklerimizde glikoz ve albumin serum seviyelerinin düşük seyretmesi belki de sarılık sonrası gelişen beslenme bozukluğuna bağlanabilir. Ancak Greve ve ark. (7) OSK bağlanan germ-free sıçanlarda hücrel immünitenin basılanmasının hiperbilirubinemiye, artmış serum safra asitlerine ve sıçanların beslenme durumlarına bağlı olmadığını, bunun endotoksinlerle ilgili olduğunu göstermişlerdir.

TS'lerinde en önemli komplikasyonlardan biri de endotoksemiye bağlı böbrek yetmezliğidir. Çalışmamızda Grup II ve III arasındaki istatistiksel anlamlılık r-met-HuG-CSF'ün endotoksemiye azalttığını ve böylece böbrek fonksiyonlarında düzelme oluşturduğunu göstermektedir. Çünkü Grup III'ün BUN ve Cr düzeyleri Sham ve Kontrol gruplarındakinden farklı değildir. TS'nde endotoksemiye bağlı olarak böbrek içi kan akımı korteksten uzaklaşır ve renal vazokonstriksiyon, akut tübüler nekroza yol açar. Bu da TS'ndeki renal yetmezliğin temel patogenezi dir. TS olan hastalarda böbrek yetmezliği insidansı %9 olarak bildirilmiştir (14,15).

G-CSF nötrofil işlevini artırır. Ön klinik araştırmalarda r-met-HuG-CSF'ün dolaşımdaki nötrofil sayısını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, nötrofil kemik iliği deposu havuzlarında ve miyeloid ön hücre sayılarında bir artış olduğu da kanıtlanmıştır (4). Toda ve ark. (10) r-met-HuG-CSF'ün, konak savunmasının yararına olmak üzere nötrofil işlevlerini düzenlediğini ve ciddi bakteriyemi ve sepsiste tedaviye enfeksiyon başladıktan sonra bile başlanmış olsa ölümleri önlediğini göstermişlerdir.

Berg ve ark. (16) yaptığı bir çalışmada BTR'un en çok MLN'na olduğu ve MLN'nın ötesine yayılımın daha zor olduğu tesbit edilmiştir. Benzer sonuçlar Karsten ve ark. (17) tarafından da bildirilmiştir. Biz de buna dayanarak çalışmamızda sadece MLN'a olan BTR'u araştırdık.

Değişik çalışmalarda intraabdominal kolonizasyonun enterik organizmalar tarafından oluşturulduğu deneysel olarak gösterilmiştir ve en çok bulunan türler Enterococci, E.Coli ve Staphylococci'dir. Barsak lümeninde anaerobik bakterilerin sayısı aerobiklere göre çok olmasına rağmen anaerobiklerde BTR çok görülmez (12,14,16,18). Çalışmamızda da üreyen mikroorganizmalar literatürle uyumlu bulunmuştur, daha çok gram-negatif aeroblar üremiştir.

Translokasyon olayının sham ve kontrol grubunda görülmesi de translokasyonun spon-tan bir olay olduğunu gösterir (8,9,19). Mikro-biyal translokasyonun sağlıklı enterositlerden doğrudan geçerek olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda da sham grubunda %11.1 BTR gö-rülmüştür.

Literatürde TS geliştirilen deneklerde %17 ile %73 arasında tıkanma süresine bağlı de-ğişen oranlarda BTR gösterilmiştir (20). Reynold JV ve ark. (6) safra yolları bağlanmış sıçanlardan 2/3'ünde gram-negatif BTR göstermişlerdir. Çalışmamızda da OSK bağlanan sıçanlarda %88.8 oranında BTR görülmüştür.

Ayrıca CFU ve BTR, gruplar arasında (Grup II ve III) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ya-ni r-met-HuG-CSF, BTR'ü azaltmaktadır. Değişik çalışmalarda G-CSF'ün BTR'ü azalttığı gö-sterilmiştir. Mesela enfekte yanık oluşturulan sıçanlarda, G-CSF'ün subkütan uygulamasının MLN'da BTR'ü azalttığı gösterilmiştir (11,21). Paksoy ve ark. (22) çalışmalarında splenektomi-ze sıçanlarda G-CSF kullanımının BTR'ü azalt-tığını göstermişlerdir. Eaves-Pyles ve ark. (23), çalışmalarında yanık oluşturdukları sıçan mo-dellerinde, G-CSF uygulamasının sindirim siste-mi mukozasının bariyeri işlevini değiştirmede-ğini ancak transloke olan mikroorganizmaların yok edilmesini artırdığını saptamışlardır. Bir başka çalışmada G-CSF'ün makrofaj kaynaklı TNF üretimini azaltmak suretiyle ölümcül gram-negatif sepsisi önlediği bildirilmiştir (10). Gaar ve ark. (24) yaptıkları çalışmada sistemik enfeksiyon oluşturdukları sıçanlarda birlikte sitokin (G-CSF), antibiyotik ve immünstimulan tedavinin sağkalım süresini uzattığını göstermişlerdir. Buradan çıkardıkları sonuçla, gelecekte belki de bu tür tedavi protokolleriyle yüksek riskli elektif cerrahi uygulanan hastalarda iyi sonuçlar alınabilecektir. Toda ve ark. (10) yaptıkları çalışmada geliştirdikleri bir peritonit modelinde, G-CSF'ün peritonite dayalı çoğul organ yetmez-liğine bağlı mortaliteyi azalttığı ve karaciğer, akciğer ve böbrek işlevlerinde belirgin düzelme yaptığını bildirmişlerdir.

Rao ve ark.'nın (25) çalışmalarında ciddi pankreatit oluşturulan köpeklerde G-CSF'ün BTR'ü azaltmadığı ancak enfeksiyon oranında belirgin azalma olduğunu saptamışlardır.

SONUÇ

Riskli cerrahi ve politravmalı hastalarda,

enfeksiyonlara karşı savunma sistemlerinde baskılanmaya sebep olan, birçok hücrel ve hü-moral immünite bozuklukları gösterilmiştir. Bu hastalarda polimorfonükleer lökositlerin bakterileri fagosite etme ve öldürme yeteneklerin-deki değişmeler en önemli bulgulardır. Ayrıca barsak florasının barsak yoluyla transloke olabileceği ve bu tür hastalarda ciddi sistemik enfeksiyonlara yol açabileceğinden şüphelenil-mektedir.

BTR'la ilgili enfeksiyonların ciddiyeti, muko-zal bariyeri aşan bakterinin tipine ve onun ürün-lerine, konağın savunma sisteminin mikropları ve endotoksinleri öldürüp temizleme yeteneğine bağlıdır.

r-met-HuG-CSF'ün BTR'daki tedavi edici etkisi, fagositoz oranında uyarıma bağlı artış veya bakterisidal, bakteriyostatik mekanizmaların uyarımına bağlı ya da kemik iliğinden nö-trofillerin üretiminin artırılmasına bağlı olabilir.

Ancak hangi mekanizmaya bağlı olursa olsun r-met-HuG-CSF'ün TS'nda meydana gelen bakteriyel translokasyonu azalttığı bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Katz S, Grosfeld JL, Gross K, Plager DA, Ross D, Rosenthal RS, Hull M, Weber TR: Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive jaundice. *Ann Surg* 1984;199(1):14-20.
2. Scott-Conner CEH, Grogan JB, Scher KS, Bernstein JM, Bailey-Berk C: Impaired bacterial killing in early obstructive jaundice. *Am J Surg* 1993;308-310.
3. Yuo A, Kitagawa S, Ohsaka A, Saito M, Takaku F: Stimulation and priming of human neutrophils by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Qualitative and quantitative differences. *Biochemical and biophysical research communications* 1990; 171 (1):491-497.
4. Neupogen, Filgrastim (G-CSF) Product Monograph. Amgen Inc.&F.Hoffmann-La Roche Ltd. Ed. 1992 Second Edition, Basle Switzerland.
5. Lee E: The effect of obstructive jaundice on the migration of reticulo-endothelial cells and fibroblasts into early experimental granulomata. *Br J Surg* 1972;59:875-877.
6. Reynolds JV, Murchan P, Redmond HP, Watson RWG, Leonard N, Hill A, Clarke P, Marks P, Keane FBV, Tanner WA: Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: Association with bacterial translocation. *Br J Surg* 1995;82:534-538.
7. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA: Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: A study with germ-free

rats. *Gastroenterology* 1990;98:478-485.

8. Günay K, Kurdoğlu M, Ertekin C, Sürmen E, Ağaçfidan A, Savcı N: Safra tuzu uygulamasının biliyer obstrüksiyonlu ratlardaki endotoksemi ve renal yetersizlik üzerine etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996;9(4):230-237.

9. Gennari R, Alexander JW, Gianotti L, Eaves-Pyles T, Hartmann S: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor improves survival in two models of gut-derived sepsis by improving gut barrier function and modulating bacterial clearance. *Ann Surg* 1994;220(1):68-76.

10. Toda H, Murata A, Matsuura N, Uda K, Oka Y, Tanaka N, Mori T: Therapeutic efficacy of granulocyte colony stimulating factor against rat cecal ligation and puncture model. *Stem cells* 1993;11:228-234.

11. Yalçın O, Soybir C, Er ME, Köksay F, Er H, Öztürk R: yanığa bağlı bakteriyel translokasyona granülosit koloni stimulan faktörün etkileri. *Ulusal Travma Dergisi* 1995;1(2):185-188.

12. Reynolds JV, Murchan P, Leonard N, Gough DB, Marks P, Keane FBV, Tanner WA: Bacterial translocation in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1992; 79 (11):1241.

13. Parks RW, Clements WD, Pope C, Halliday MI, Rowlands BJ, Diamond T: Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. *J Anat* 1996;189:561-565.

14. Saadia R, Schein M, MacFarlane C, Boffard KD: Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg* 1990;77:487-492.

15. Pain JA, Cahill CJ, Gilbert JM, Johnson CD, Trapnell JE, Bailey ME: Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A multicentre study of bile salts and lactulose. *Br J Surg* 1991;78:467-469.

16. Wells CL, Maddaus MA, Simmons RL: Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Reviews of infectious diseases* 1988;10(5):958-979.

17. Karsten TM, van Gulik TM, Spanjaard L, Bosma A, van der Bergh Weerman MA; Dingemans KP, Dankert J, Couma DJ: Bacterial translocation from

the biliary tract to blood and lymph in rats with obstructive jaundice. *J Surg Res* 1998;74(2):125-130.

18. Clements WD, Parks R, Erwin P, Halliday MI, Barr J, Rowlands BJ: Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Cut* 1996;39(4):587-593.

19. Bark T, Katouli M, Ljungquist O, Mölby R, Swenberg T: Glutamine supplementation does not prevent bacterial translocation after non-lethal haemorrhage in rats. *Eur J Surg* 1995;161:3-8.

20. Kaya Y, Şahin A, Yurtsever O, Kiper H, Şengül M, Cücüyener M: Tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyon. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996;12(1):15-21.

21. Yalçın O, Soybir C, Köksoy F, Köse H, Öztürk R, Çokneşeli B: Effects of granulocyte-colony stimulating factor on bacterial translocation due to burn wound sepsis. *Surg Today* 1997;27(2):154-158.

22. Paksoy M, İpek T, Oral C, Polat E, Doğusoy C: The effect of granulocyte colony-stimulating factor on bacterial translocation in the splenectomized rat. *Hepatogastroenterology* 1997;44(14):411-416.

23. Faves-Ples T, Alexander JW: Granulocyte colony-stimulating factor enhances killing of translocated bacteria but does not affect barrier function in a burn mouse model. *J Trauma* 1996;41(6):1013-1017.

24. Gaar E, Naziri HC, Cheadle WC, Pietsch JD, Johnson M, Polk Jr HC: Improved survival in stimulated surgical infection with combined cytokine, antibiotic and immunostimulant therapy. *Br J Surg* 1994;81:1309-1311.

25. Rao R, Prinz RA, Kazantsev GB, Hecht D, Cattuso P, Jacobs HK, Djuricin G, Castelli M: Effects of granulocyte colony-stimulating factor in severe pancreatitis. *Surgery* 1996;119(6):657-663.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Süleyman BOZKURT
SSK Göztepe Eğitim Hastanesi
4.Cerrahi Kliniği
İSTANBUL