

# Splenektomi Yapılan Sıçanlarda *Streptococcus pneumoniae* ile Oluşturulan Sepsis Üzerinde Levofloksasin ve İntravenöz İmmüoglobülinlerin Etkileri

THE EFFECTS OF LEVOFLOXACIN AND INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS ON SEPSIS DUE TO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN SPLENECTOMIZED RATS

Dr. Mustafa ALDEMİR<sup>1</sup>, Dr. M. Faruk GEYİK<sup>2</sup>, Dr. Şerife AKALIN<sup>2</sup>, Dr. Salih HOŞOĞLU<sup>2</sup>,  
Dr. İbrahim TAÇYILDIZ<sup>1</sup>, Dr. Celal AYZAZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Diyarbakır

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada splenektomi yapılan sıçanlarda *Streptococcus pneumoniae* ile oluşturulan sepsis üzerinde, levofloksasin ve intravenöz immüoglobülinlerin (İVİG) etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Durum değerlendirmesi:** Splenektomi, bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün yanıtı bozar. Splenektomi sonrası ortaya çıkan sepsis, şiddetli bakteriyemi ve hatta ölüm ile sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur.

**Yöntem:** 60 adet Sprague-Dawley cinsi yenidoğan sıçanlar, rastgele her biri 12'şerli beş gruba ayrıldı. Tüm sıçanlar, im. ketamine (5 mg/kg) ile uyutuldu. Grup 1'deki (Sham) ratlarda, batin açıldıktan sonra sadece dalak mobilize edildi. Diğer gruptaki ratlarda ise laparotomi sonrası, splenektomi uygulandı. Grup 2-5'teki tüm sıçanlara, splenektomiden 7 gün sonra, *S. pneumoniae* suşu inoküle edildi. İnokülasyondan 15 saat sonra, kantitatif bakteri sayımı (cfu=colony forming unit/ml) için tüm ratlardan 0.1 cc kan alındı. Kültür için kan alındıktan hemen sonra ilaç tedavilerine başlandı. Grup 2-5'teki sıçanlara sırasıyla, serum fizyolojik, levofloksasin, İVİG ve hem levofloksasin hem de İVİG verildi. Tedaviden 24 ve 48 saat sonra bakteri sayımı için kan alındı. Tüm sıçanlar, 72. saatte kan kültürleri ve biyokimyasal tetkikler için (Ig G,A,M) için kan örnekleri alınarak sakrifiye edildiler.

**Çıkarımlar:** Grup 2-5'teki tüm sıçanlarda, *S. pneumoniae* inokülasyonu sonrası üreme oldu. Grup 3'ün 48 ve 72. saatlerde yapılan kan kültürlerindeki üreme (sırasıyla, %41.7 ve %25), grup 2'ninkilere kıyasla (sırasıyla, %100 ve %100) önemli derecede az idi (sırasıyla, p<0.05 ve p=0.001). Yine grup 4'ün 72. saatteki pozitif kültür oranı (%41.7), grup 2'ninkine (%100) kıyasla önemli derecede az idi (p<0.05). Grup 5'in 24, 48 ve 72. saatlerdeki pozitif kültür oranları (sırasıyla %41.7, %16.7 ve %0), grup 2'ninkilerden anlamlı derecede az idi (sırasıyla, p<0.05, p<0.001 ve p<0.001). Grup 3-5'te 24, 48 ve 72. saatlerde kanda üreyen bakteri sayıları, grup 2'ninkilere kıyasla önemli derecede az idi (p<0.001). İVİG tedavisi verilen grupların (grup 4,5) IgG düzeyleri, İVİG tedavisi verilmeyen grup 2 ve 3'ün IgG düzeylerinden önemli düzeyde fazla idi (p<0.001).

**Sonuçlar:** Bu çalışma, tek başlarına ve beraberce uygulanan levofloksasin ve İVİG'in, splenektomi yapılan sıçanlarda *S. pneumoniae* ile oluşturulan sepsis üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** rat, splenektomi, sepsis, *Streptococcus pneumoniae*, levofloksasin, intravenöz immüoglobülinler

## SUMMARY

This experimental study was conducted to investigate the effects of levofloxacin and intravenous immunoglobulins (IVIG) on sepsis due to *Streptococcus pneumoniae* in splenectomized rats. Splenectomy impairs the immune response to bacterial infections. Postsplenectomy sepsis is a serious complication that can result in fulminant bacteremia and even death. Sixty infant Sprague-Dawley rats were randomized into 5 groups containing 12 rats each. All rats were initially anaesthetized by intramuscularly injection of Ketamine (5 mg/kg). In the group 1, after the abdomen was opened, spleen was mobilized. In the other groups, splenectomy was performed. All of this animals (in the groups 2-5) were inoculated with *Streptococcus pneumoniae* seven days after splenectomy. Fifteen hours after inoculation, blood (0.1 cc) was obtained for bacterial counts (cfu) and immediately drug therapy was given. The saline solution, levofloxacin, IVIG, levofloxacin plus IVIG were given in group 2-5 rats respectively. Twenty-four, 48 and 72 hours after initial therapy, blood samples were obtained from all rats for bacterial counts and biochemical examination (Ig G,A,M) and during 72<sup>nd</sup> hours rats were sacrificed. After inoculation in the groups 2-5 rats positive cultures were obtained. During 48<sup>th</sup> and 72<sup>nd</sup> hours, positive cultures (41.7% and 25%) of rats in groups 3 were significantly lower than (100% and 100%) those of group 2 ( $p<0.05$  and  $p=0.001$ , respectively). Positive culture ratio (41.7%) in the group 4 was significantly lower than (100%) that of group 2 ( $p<0.05$ ). During 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup> and 72<sup>nd</sup> hours, positive cultures (41.7%, 16.7% and 0%) in the group 5 were significantly lower than those of group 2 ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$  and  $p<0.001$ ). During 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup> and 72<sup>nd</sup> hours, bacterial counts in the groups 3-5 were significantly lower than those of group 2 ( $p<0.001$ ). The IgG levels of groups 4 and 5 were significantly higher than those of groups 2 and 3 ( $p<0.001$ ). The present experimental study has demonstrated that levofloxacin and IVIG, both alone and combine, are useful on sepsis due to *S. pneumoniae* in splenectomized rats.

**Key words:** rat, splenectomy, sepsis, *Streptococcus pneumoniae*, levofloxacin, intravenous immunoglobulins

## GİRİŞ

Dalak, immün sistemde önemli bir rolü olan organdır. Splenektomi, bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün yanıtı bozar. Splenektomi sonrası sepsis (SSS) ise, şiddetli bakteriyemi ve hatta ölüm ile sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur.<sup>[1-3]</sup> Özellikle yenidoğanlarda ve daha az olmak üzere erişkinlerde SSS ile ilişkili yüksek mortalite oranları bildirilmiştir.<sup>[4-6]</sup> SSS'nin en yaygın etkenleri, *Haemophilus influenzae* tip B ve *Streptococcus pneumoniae*'dir.<sup>[2,7]</sup>

Dünyada, son 20 yılda penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli *S. pneumoniae* suşları ciddi boyutlarda artmıştır.<sup>[8-10]</sup> Flurokinolonlar, Gram-negatif enfeksiyonlara karşı oldukça yüksek etkinlik sağlamışlardır.<sup>[11]</sup> Pnömonsik enfeksiyonlara karşı kullanılan çeşitli kinolonlardan, en etkili olanının levofloksasin olduğu tespit edilmiştir.<sup>[12]</sup> İntravenöz immünglobülinlerin (İVİG), endotoksin veya bakteriyel antijenler gibi yabancı antijenleri nötralize ettikleri bilinmektedir. Septik durumlarda İVİG'in uygulanması ile, mortalite oranları azaltılabilir.<sup>[13,14]</sup> Bu çalışmada splenektomi yapılan sıçanlarda *S. pneumoniae* ile oluşturulan sepsis üzerinde, levofloksasin ve İVİG'in etkilerini araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında, etik komite onayı alındıktan sonra

yapıldı. Ağırlıkları 10-15 gram olan 60 adet Sprague-Dawley cinsi yenidoğan (7 günlük) sıçanlar, randomize olarak 12'şerli 5 gruba ayrıldı. Sıçanlara, im. ketamin (5 mg/kg) ile uyutulduktan sonra, steril şartlarda orta hat laparotomi uygulandı. Grup 1'deki (Sham) ratlarda, batın açıldıktan sonra dalak mobilize edildi ve batın 4/0 ipekle kapatıldı. Diğer gruptaki ratlarda ise laparotomi sonrası, splenektomi uygulandı. Splenektomiden 7 gün sonra, bu sıçanlara *S. pneumoniae* suşundan, serum fizyolojik içinde hazırlanmış 0.5 cc süspansiyon, intraperitoneal olarak inoküle edildi. İnokulasyondan 15 saat sonra, kantitatif bakteri sayımı için tüm ratlardan 0.1 cc kan alındı. Kanlar, beyin-kalp infüzyonu içeren steril şişelerde 10 kat ve sonra da steril serum fizyolojik içinde 10 kat seyreltildiler. Her bir seyreltiğin, 20 µL'si kanlı agar ve eosine metilen blue agar (EMB) besiyerlerine ekildi. Tüm ekimler, 37°C'de 24-48 saat gözlemlendi ve elde edilen koloniler belirlendi. Bu kolonilerdeki bakteri sayısı, cfu (colony forming unit) /ml olarak hesaplandı.

Kültür için kan alındıktan hemen sonra ilaç tedavilerine başlandı. Grup 2'deki sıçanlara, 1 cc/gün serum fizyolojik intraperitoneal uygulandı. Grup 3'teki sıçanlara, levofloksasin (Tavanic®, Hoechst Marion Roussel, İstanbul) 100 mg/kg/gün dozunda intramüsküler yolla verildi. Grup 4'teki sıçanlara ise, İVİG (İnsan immünoglobülin-G, 50 mg/ml) (Octagam®, Octapharma, Austria) 300 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal yolla verildi. Grup 5'teki sıçanlara, hem levofloksasin hem

**Tablo 1.** Pozitif kan kültürlerinin gruplara göre dağılımı

	ilk*	24. sa*	48. sa*	72. sa*
Grup 1	0/12 (%0) <sup>a</sup>	0/12 (%0) <sup>a</sup>	0/12 (%0) <sup>a</sup>	0/12 (%0) <sup>a</sup>
Grup 2	12/12 (%100)	12/12 (%100)	12/12 (%100)	12/12 (%100)
Grup 3	12/12 (%100)	7/12 (%58.3)	5/12 (%41.7) <sup>b</sup>	3/12 (%25) <sup>c</sup>
Grup 4	12/12 (%100)	10/12 (%83.3)	7/12 (%58.3)	5/12 (%41.7) <sup>d</sup>
Grup 5	12/12 (%100)	5/12 (%41.7) <sup>f</sup>	2/12 (%16.7) <sup>e</sup>	0/12 (%0) <sup>e</sup>

\*Pozitif kültür/yapılan kültür. <sup>a</sup> grup 1'e karşı grup 2, p<0.001, <sup>b</sup> grup 3'e karşı grup 2, p<0.05, <sup>c</sup> grup 3'ye karşı grup 2, p=0.001, <sup>d</sup> grup 4'e karşı grup 2, p<0.05, <sup>e</sup> grup 5'e karşı grup 2, p<0.001, <sup>f</sup> grup 5'e karşı grup 2, p<0.05.

**Tablo 2.** Grupların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların hesaplanan CFU sayıları

Gruplar	CFU (ilk)*	CFU (24. sa)*	CFU (48. sa)*	CFU (72. sa)*
Grup 1	0	0	0	0
Grup 2	184 (56-200)	265 (120-1300)	458 (354-700)	800 (560-1400)
Grup 3	153 (24-80)	39 (0-120) <sup>a</sup>	0 (0-68) <sup>a</sup>	0 (0-24) <sup>a</sup>
Grup 4	168.5 (86-2200)	83 (0-180) <sup>a</sup>	39 (0-84) <sup>a</sup>	0 (0-420) <sup>a</sup>
Grup 5	168 (80-2200)	0 (0-142) <sup>a</sup>	0 (0-32) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>

\* Medyan (min-maks) x10<sup>3</sup>  
<sup>a</sup> Grup 3,4,5'e karşı grup 2, p<0.001.

İViG uygulandı. Ayrıca, tedaviden 24 ve 48 saat sonra bakteri sayımı için kanlar alındı. Tüm sıçanlar, 72. saatte kan kültürleri ve biyokimyasal tetkikler için (Ig G,A,M) kan örnekleri alınarak sakrifiye edildiler.

İstatistiksel analizlerde; gruplar arası ölçümsel değerlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve posthoc TUKEY HSD testi uygulandı. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında  $\chi^2$  (Fisher exact) testi uygulandı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler medyan (minimum-maksimum) ve aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi.

## SONUÇLAR

Grup 2-5'teki tüm sıçanlarda, *S. pneumoniae* inokülasyonu sonrası üreme oldu. Grup 2'nin tüm zamanlarda alınan kan kültürlerinde üreme oldu. Grup 3'ün 48. ve 72. saatlerde yapılan kan kültürlerindeki üreme (sırasıyla, %41.7 ve %25), grup 2'ninkilere kıyasla (sı-

rasıyla, %100 ve %100) önemli derecede az idi (sırasıyla, p<0.05 ve p=0.001). Yine grup 4'ün 72. saatteki pozitif kültür oranı (%41.7), grup 2'ninkine (%100) kıyasla önemli derecede az idi (p<0.05). Hem İViG hem de levofloksasin tedavisi uygulanan splenektomili sıçanlardaki (grup 5) 24., 48. ve 72. saatlerdeki pozitif kültür oranları (sırasıyla %41.7, %16.7 ve %0), grup 2'deki sıçanlarınkinden önemli derecede az idi (sırasıyla, p<0.05, p<0.001 ve p<0.001). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 1, Şekil 1).

Grup 3-5'te 24., 48. ve 72. saatlerde kanda üreyen bakteri sayıları, grup 2'ninkilere kıyasla önemli derecede az idi (p<0.001). Bu arada tedavi gruplarında, tedavi süresinin uzaması ile üreyen bakteri sayısı da giderek azaldı. Tedavi grupları arasında, bakteri sayısı açısından önemli bir fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 2). İViG tedavisi verilen grupların (grup 4,5) IgG düzeyleri, İViG tedavisi verilmeyen grup 2 ve 3'ün IgG düzeylerinden önemli düzeyde yüksek idi (p<0.001). Sple-

**Tablo 3.** Grupların immünoglobülin değerleri

Gruplar	IgG (mg/dl)*	IgA (mg/dl)*	IgM (mg/dl)*
Grup 1	161.5±4.4	25.6±1.8	24.5±1.3
Grup 2	159.2±5.7	23.2±1.5	22.7±2.1
Grup 3	159.8±6	24.3±1.7	23.3±1
Grup 4	262.5±12.5 <sup>a,b</sup>	25.8±1.6 <sup>c</sup>	24.4±1
Grup 5	265.9±9.6 <sup>a,b</sup>	25.3±1.8 <sup>c</sup>	25.3±2 <sup>d</sup>

\* Aritmetik ortalama±Standart sapma, <sup>a</sup> grup 4,5'e karşı grup 2, p<0.001, <sup>b</sup> grup 4,5'e karşı grup 3, p<0.001, <sup>c</sup> grup 4,5'e karşı grup 2, p<0.001, <sup>d</sup> grup 5'e karşı grup 2, p<0.001.

nektomi uygulanan grup 2'nin IgG düzeyi, sham grubunkinden (grup 1) daha az olmakla beraber, aradaki fark önemsiz düzeyde idi (p>0.05). Grup 4 ve 5'in IgA düzeyleri, grup 2'ninkinden önemli düzeyde yüksek idi (p<0.001). Ayrıca grup 5'in IgA düzeyi, grup 2'ninkinden önemli düzeyde yüksek idi (p<0.001) (Tablo 3).

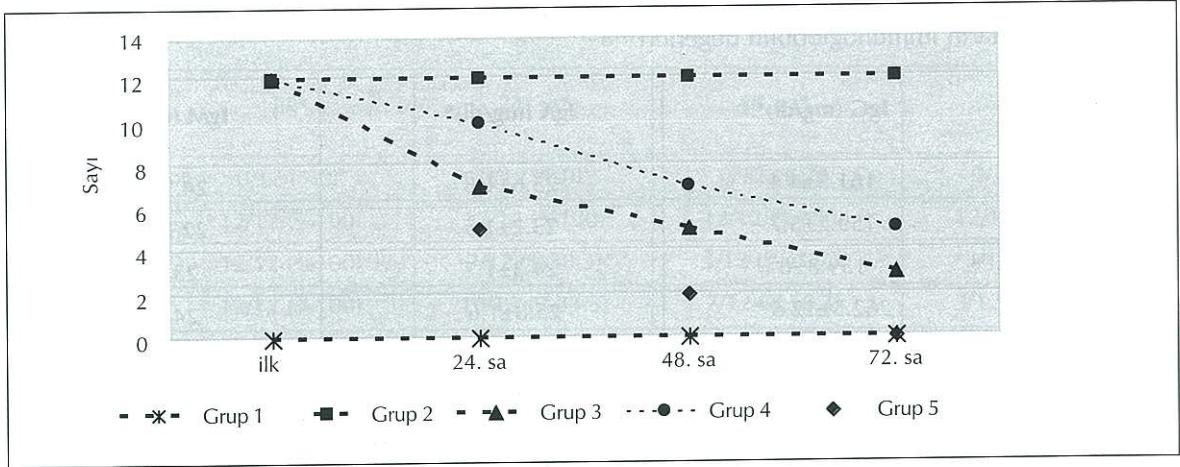
## TARTIŞMA

Dalak, immün sistemde önemli bir rolü olan organdır. Kapsüllü bakterilerin fagositozunu artıran opsoninler, dalakta üretilirler.<sup>[15,16]</sup> Fagositozu uyaran lökosit-spesifik peptid aktivatörü denen tuftsin, dalakta üretilir. Tuftsin aktivitesi, normal insanlarda splenektomiden yaklaşık iki ay sonra kaybolur.<sup>[17,18]</sup> Splenektomi, bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün yanıtı bozar. SSS ise, şiddetli bakteriyemi ve hatta ölüm ile sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur.<sup>[11-31]</sup> Özellikle yenidoğanlarda ve daha az olmak üzere erişkinlerde SSS ile ilişkili yüksek mortalite oranları bildirilmiştir.<sup>[4-6]</sup> Splenektomi yapılmış çocuklarda, IgG'de azalma ve IgA'da yükselme gibi birtakım serum immünoglobülin değişiklikleri olmaktadır.<sup>[19]</sup> Chaimoff ve arkadaşları<sup>[20]</sup>, kaza sonrası splenektomi yapılan kişiler ile kontrol grubundakilerin serum immünoglobülin seviyelerini kıyaslamışlar ve her iki grubun IgG düzeylerinde herhangi anlamlı değişme olmadığını, splenektomili hastaların IgA düzeylerinin arttığını ve IgM düzeylerinin azaldığını tespit etmişler. Bizim çalışmamızda, İVİG tedavisi verilen grupların IgG düzeyleri, İVİG tedavisi verilmeyen grup 2 ve 3'ün IgG düzeylerinden önemli düzeyde fazla idi. Bu, vermiş olduğumuz İVİG'in çok büyük bir kısmının IgG içermesindedir.

SSS'nin en yaygın etkenleri, *H. influenzae* tip B ve *S. pneumoniae*'dir.<sup>[2,5]</sup> *S. pneumoniae*, toplumdaki

zanımlı pnömonilerin en yaygın etkenlerinden biridir.<sup>[21]</sup> Bu patojen en sık nazofaringeal yolla taşınır. Normalde, nazofaringeal floranın bir kısmını oluşturur ve sağlıklı çocukların yaklaşık üçte birinde normal florada bulunur.<sup>[22,23]</sup> Bu çalışmada, splenektomi yapılan gruplarda bakteri inokülasyonu sonrası üreme olması, deney planımızın uygun olduğunu göstermektedir. Dünyada, son 20 yılda penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli *S. pneumoniae* suşları ciddi boyutta artmıştır.<sup>[8-10]</sup> Fluorokinolonlar, Gram-negatif enfeksiyonlara karşı oldukça yüksek etkinlik sağlamışlardır.<sup>[11]</sup> Pnömonik enfeksiyonlara karşı kullanılan çeşitli kinolonlardan, en etkili olanının levofloksasin olduğu tespit edilmiştir.<sup>[12]</sup> Bizim çalışmamızda, levofloksasin verilen splenektomili sıçanlarda, 24., 48. ve 72. saatlerdeki pozitif kültür oranları sırasıyla, %58.3, %41.7 ve %25 şeklindeydi. Ancak levofloksasin, streptokok sepsise karşı, 48. ve 72. saatlerde etkin bir iyileşmeye neden olmuştur.

Holder ve arkadaşları<sup>[24]</sup> yanık oluşturulan sıçanlarda, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı, erken dönemde İVİG kullanımının doza bağımlı olarak tam koruma sağladığını tespit etmişler. Ford ve arkadaşları,<sup>[25]</sup> splenektomi uygulanmış yenidoğan sıçanlarda, pnömokoklara karşı İVİG ile başarılı sonuçlar elde etmişler. İVİG'in antienfeksiyöz fonksiyonları, mikrobiyal ajanlara İVİG'in Fab kısmının bağlanması ile yürütülür. IgG antikorlarının, yüksek bağlanma eğilimleri vardır. IgA, D ve E molekülleri komplemanı klasik yoldan aktive edemezler ya da aktiviteleri oldukça düşüktür. IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>3</sub> kompleman sisteminin güçlü uyarıcısıdır. Virüslerin ve bakteriyel toksinlerin nötralizasyonu gibi antimikrobiyal etkiler yapabilirler. Bunlar, viral partiküller ve bazı Gram-pozitif bakteri endotoksinleri gibi protein antijenlere karşı savunmada rol oynayan esas antikorlardır. IgG<sub>2</sub> ise Gram-negatif bakteri dış



Şekil 1. Gruplarda üreyen pozitif kültürlerin dağılımı.

kapsülleri ve endotoksinleri gibi polisakkarit antijenler için daha spesifiktir.<sup>[26,27]</sup> IgG'nin antijen-spesifik fonksiyonları, klasik yolla komplemanın aktivasyonu, bakteri hücre duvarı lizisi, mikrobiyal partiküllerin opsonizasyonu ve virüs nötralizasyonu yoluyla yürütülür.<sup>[28]</sup>

Ig G,A,M'den zengin immünoglobülin preparatları, kandaki endotoksin konsantrasyonları ve bakteriyel translokasyonu anlamlı şekilde azaltmıştır. Antibiyotik tedavisi, kandaki mikroorganizmaları azaltabilir, ancak endotoksin seviyeleri 10 kat artmasına sebep olurlar.<sup>[29]</sup> Sepsiste olduğu gibi, endotoksin konsantrasyonları tüm organların fonksiyonunu bozabilir.<sup>[30]</sup> Bu endotoksinler, verildikten hemen sonra etki eden İVİG yoluyla nötralize edilebilirler. Kronik sepsis varlığında, tedavide İVİG'den çok daha etkili olan interlökin 2 verilmesi yoluyla immün sistem uyarılabilirse de, oldukça yavaş olarak etki ederler. Antibiyotikler, bakterileri öldürürken yüksek endotoksin salınımına neden olurlar. Antibiyotiklerle tedavi sonrası salınan endotoksinlerin, özellikle ilerlemiş sepsis olgularında, İVİG yoluyla ya da immün sistemin aktivasyonu yoluyla nötralize edilebilirler.<sup>[29]</sup> Bizim çalışmamızda, İVİG ile tedavi edilen splenektomili sıçanlarda, 24., 48. ve 72. saatlerdeki pozitif kültür oranları sırasıyla, %83.3, %58.3 ve %41.7 şeklindeydi. Ancak İVİG, streptokoksik sepsise karşı, sadece 72. saatte etkin bir iyileşme sağlayabildi. Hem İVİG hem de levofloksasin tedavisi uygulanan splenektomili sıçanlardaki, 24., 48. ve 72. saatlerdeki pozitif kültür oranları sırasıyla, %41.7, %16.7 ve %0 şeklindeydi ve grup 2'nin üreme oranlarından önemli derecede az idi. Bu da her iki ilacın beraber uygulanmasının, streptokoksik sepsise karşı, 24., 48. ve 72. saatlerde etkin bir iyileşmeye neden olacağını göstermektedir. Bu arada tedavi gruplarında, tedavi süresinin

uzaması ile üreyen bakteri sayısının azaldığını ve tedavi verilmeyen splenektomili sıçanlara kıyasla daha az bakteri ürediğini gözlemledik. Ortaya çıkan bu sinerjistik etki, antibiyotik tedavisi sonrası ortaya çıkan endotoksinlerin İVİG yoluyla nötralize edilmesi veya İVİG'in bakterilerin opsonizasyonunu kolaylaştırmasına bağlı olabilir.

Sonuçta, bu çalışmada deneysel pnömokoksik splenektomi sonrası sepsiste, levofloksasin ve İVİG tedavilerinin tek tek etkili oldukları, ancak her ikisinin bir arada verilmesi ile daha iyi sonuçlar alınacağı kanaatine vardık.

## KAYNAKLAR

1. West KW, Grosfeld JL: Postsplenectomy sepsis: historical background and current concepts. *World J Surg* 1985; 9:477-83.
2. Leonard AS, Giebink GS, Baesl TJ, Krivit W: The overwhelming postsplenectomy sepsis problem. *World J Surg* 1980; 4:423-32.
3. Gopal V, Bisno AL: Fulminant pneumococcal infections in 'normal' asplenic hosts. *Arch Intern Med* 1977; 137:1526-30.
4. Singer DB: Postsplenectomy sepsis. *Perspect Pediatr Pathol* 1973; 1:285-311.
5. Bisno AL: Hyposplenism and overwhelming pneumococcal infection: a reappraisal. *Am J Med Sci* 1971; 262:101-7.
6. Whitaker AN: Infection and the spleen: association between hyposplenism, pneumococcal sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Med J Aust* 1969; 14:1213-9.
7. Ellis EF, Smith RT: The role of the spleen in immunity. With special reference to the post-splenectomy problem in infants. *Pediatrics* 1966; 37:111-9.
8. Goldstein FW, Garau J: 30 years of penicillin-resistant S

- pneumoniae: myth or reality? Lancet 1997; 350:233-4.
9. Klugman KP, Koornhof HJ: Worldwide increase in pneumococcal antibiotic resistance. Lancet 1989; 19:444.
  10. Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview. Clin Infect Dis 1992; 15:77-83.
  11. Andriole VT. The future of the quinolones: Drugs 1999; 58:1-5.
  12. Fremaux A, Sissia G, Geslin P: In-vitro bacteriostatic activity of levofloxacin and three other fluoroquinolones against penicillin-susceptible and penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. J Antimicrob Chemother 1999; 43:9-14.
  13. Haque KN, Zaidi MH, Bahakim H: IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. Am J Dis Child 1988; 142:1293-6.
  14. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Hockenschnieder M, Rauthmann D, Balıkcıoğlu S, Coldewey R, Deicher H: Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. Crit Care Med 1991;19:1104-13.
  15. Wright AE, Douglas SR, Sanderson JB: An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis. Rev Infect Dis 1989; 11:827-34.
  16. Merikanto J, Ruuskanen O, Eskola J, Ruutu P, Louhimo I: Immunologic consequences of neonatal splenectomy. J Pediatr Surg 1980;15:651-4.
  17. Najjar VA, Nishioka K: "Tuftsin": a natural phagocytosis stimulating peptide. Nature 1970; 228:672-3.
  18. Constantopoulos A, Najjar VA, Smith JW : Tuftsin deficiency: a new syndrome with defective phagocytosis. J Pediatr 1972; 80:564-72.
  19. Claret I, Morales L, Montaner A: Immunological studies in the postsplenectomy syndrome. J Pediatr Surg 1975; 10:59-64.
  20. Chaimoff C, Douer D, Pick IA, Pinkhas J: Serum immunoglobulin changes after accidental splenectomy in adults. Am J Surg 1978; 136:332-3.
  21. File TM Jr, Tan JS: Incidence, etiologic pathogens, and diagnostic testing of community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med 1997; 3:89-97.
  22. Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, Reed GW, Batson AB, Palmer PS, Holland KL, Edwards KM: Streptococcus pneumoniae colonization in the young child: association with otitis media and resistance to penicillin. J Pediatr 1995; 127:533-7.
  23. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y: Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. Tonawanda/Williamsville Pediatrics. J Infect Dis 1997; 175:1440-5.
  24. Holder IA, Naglich JG: Experimental studies of the pathogenesis of infections due to Pseudomonas aeruginosa. Treatment with intravenous immune globulin. Am J Med 1984; 76:161-7.
  25. Ford EG, Hennessey PJ, Jennings LM, Black T, Andrassy RJ: Gamma-globulin enhances survival in pneumococcal-challenged asplenic infant rats. J Pediatr Surg 1989; 24:815-7.
  26. Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, Lacroix-Desmazes S, Lefranc C, Desai R, Kazatchkine MD: Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. Clin Exp Immunol 1996; 104:3-9.
  27. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, Counts GW, Bowden RA, Peterson FB, Witherspoon RP, et al: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. N Engl J Med 1990; 323:705-12.
  28. Siber GR, Snyderman DR: Use of immune globulins in the prevention and treatment of infections. Curr Clin Top Infect Dis 1992; 12:208-56.
  29. Seifert J, Nitsche D, Groper H. Influence of immunoglobulin and interleukin 2 on the translocation of microorganisms from gut into blood. J Anat 1996; 189:549-52.
  30. Swank GM, Deitch EA: Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. World J Surg 1996; 20:411-7.

---

#### KATKIDA BULUNANLAR

##### Çalışmanın düşünülmesi ve planlaması:

Dr. M. Faruk Geyik, Dr. Mustafa Aldemir,  
Dr. Celal Ayaz

##### Verilerin elde edilmesi:

Dr. Şerife Akalın, Dr. M. Faruk Geyik

##### Verilerin analizi ve yorumlanması:

Dr. İbrahim Taçyıldız, Dr. Salih Hoşoğlu

##### Yazının kaleme alınması:

Dr. Mustafa Aldemir

##### İstatistiksel değerlendirme:

Dr. Salih Hoşoğlu

---

#### YAZIŞMA ADRESİ

Mustafa ALDEMİR  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İlk ve Acil Yardım AD, 21280 Diyarbakır  
Telefon: 0412- 248 82 84  
Faks: 0412- 248 84 40 / 248 85 20  
e-posta: maldemir21@hotmail.com

# Mekanik İkterli Hastalarda Anerji

## ANERGY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Dr. Hakan H. AVCI, Dr. Mehmet Altan KAYA,  
Dr. Süleyman BOZKURT, Dr. Faik ÇELİK

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, 4. Cerrahi Kliniği, İstanbul

### ÖZET

**Giriş:** Mekanik ikterli hastalarda cerrahi girişim, artmış morbidite ve mortalitesi ile risklidir. Gecikmiş hücre aracılı immün yanıtta bozukluk olarak tarif edilen anerji, cerrahi hastalarında yüksek komplikasyon, sepsis oranı ve mortalite riski taşır. Anerji ile mekanik ikter ilişkisini bir prospektif nonrandomize çalışma ile değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Multitest tekniği Eylül 1997-1999 arasında 57 hastada kullanıldı. Antijenler ön kolun volar yüzlerine enjekte edildi ve sonuçlar 48 saat sonra değerlendirildi. Hastalar immünkompetan, nisbi anerjik ve anerjik olarak gruplandırıldı.

**Sonuçlar:** Preoperatif olarak kontrol grubunda iki hasta nisbi olarak anerjikti. Çalışma grubunda 14 hasta nisbi anerjik, 18 hasta anerjikti. Postoperatif değerlendirmede 12 hasta immünkompetandı. 8 hasta nisbi anerjik ve 12 hasta anerjikti.

**Değerlendirme:** Yaşlılık, malignite, sepsis, protein enerji malnütrisyonu, travma ve cerrahi operasyonlar gecikmiş hücre aracılı immüniteyi baskılayan faktörlerdir. Preoperatif olarak anerjik olup, postoperatif anerjik kalan hastalarda prognoz, anerjinin düzeldiği hastalara göre daha kötüdür.

**Anahtar kelimeler:** anerji, mekanik ikter, cerrahi

### SUMMARY

**Background:** Surgery in patients with obstructive jaundice carries high risk with its severe morbidity and mortality. Anergy described as impairment in delayed cell mediated immune response carries high complication and sepsis rate, and mortality risk in surgical patients. The relationship of anergy and obstructive jaundice is assessed in a prospective nonrandomized study.

**Method:** Between September 1997- 1999 Multitest technique is used in 57 patients. Antigens are injected in the volar face of forearm and results assessed 48 hours later. Patients are grouped as immunocompetant, relatively anergic and anergic.

**Results:** Preoperatively two patients were relatively anergic in the control group. In the study group 14 patients were relatively anergic and 18 were anergic. In the postoperative assessment 12 patients were immunocompetant, 8 were relatively anergic and 12 were anergic.

**Conclusion:** Being aged, malignancy, sepsis, protein- energy malnutrition, trauma and surgical operations are factors supressing the delayed cell mediated immunity. Patients whom anergic preoperatively and remaining anergic postoperatively has worse prognosis, complications and mortality, in comparison to patients whom anergy is better.

**Key words:** anergy, obstructive jaundice, surgery

### GİRİŞ

Tanısal yöntemler, perioperatif ve postoperatif bakımdaki gelişmelere rağmen mekanik ikterli hastalarda yüksek morbidite ve mortalite oranları

vardır. Hiperbilirübineminin ciddiyeti, beslenme durumu, alta yatan malignite ve ileri yaş bu artmış komplikasyon oranları ile ilgili faktörlerdendir. Sarılıklı hastalarda saptanan risk faktörleri anemi, hiperbilirübinemi, hipoalbuminemi ve üremiyi içe-

rir. Ancak komplikasyonların azaltılması için harcanan çabalar bu hastalarda başarısız kalmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Mekanik ikterde nedensel bağlantılar halen tam kurulamamış olsa dahi immün süpresyon yüksek komplikasyon oranlarına neden olabilir.<sup>[1]</sup>

Erken ve/ veya gecikmiş hücre aracılı immün yanıtta bozukluk veya spesifik antijenlere azalmış reaktivite olarak tarif edilen anerji, postoperatif sepsis ve septik komplikasyonların artmasında birbirinden bağımsız çeşitli çalışmalarda bir faktör olarak belirtilmiştir.<sup>[1,3,4]</sup> Bazı çalışmalarda anerjinin cerrahi hastalarda artmış komplikasyon, sepsis ve ölüm riski ile beraber olduğu bildirilmiştir.<sup>[5,6,7,8]</sup>

Çalışmamızda mekanik ikter ve anerji ilişkisini, uygulanan tedavi sonrası değişimi ve bunun morbidite, mortalite ve prognoz ile bağlantılarını değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1997-1999 tarihleri arasında 32 hastada prospektif nonrandomize, kontrollü bir çalışma yürütüldü. Hastane Yerel Etik Kurul kararı alındı. Hastalar yapılacak işlemler konusunda bilgilendirildi ve yazılı izin alındı. Hastaların yaş sınırları 53-90 (ortalama yaş 65.4, median 62) arasında idi. Hastalardan 20'sinde pankreas başı tümörü, 12'sinde ise kolesisto-koledokolithiasis mevcuttu, kontrol grubu 25 hastadan oluşuyordu. Hastaların preoperatif ve postoperatif kilo, AST, ALT, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin değerleri, albümin, hemoglobin, hematokrit ve lökosit düzeyleri incelendi. Yandaş tümörü olan ve son 6 ay içinde operasyon, radyoterapi veya kemoterapi öyküsü olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Postoperatif

komplikasyonlar, özellikle intraabdominal apse, anastomoz kaçakları, yara enfeksiyonları, akciğer ve üriner sistem enfeksiyonları yönünden hastalar takip edildi.

Hücre aracılı immüniteyi değerlendirmek için Multitest tekniği (Multitest CMI Merieux Institute, Miami, Florida, ABD) kullanıldı. Bu yöntemle hastalara tek ponksiyon ile yedi antijen ve gliserin kontrol olarak verildi. Testte her biri 0.03 ml dozlar içinde 550 000 Merieux ünite/ml tetanus, 1 100 000 Merieux ünite/ml difteri, 2000 Merieux ünite/ml grup C streptokok, 300 000 ünite/ml tüberkülin, 2000 Merieux ünite/ml candida, 150 Merieux ünite/ml trikophyton, 150 Merieux ünite/ml proteus mirabilis antijenleri mevcut olup kontrol total hacmin %70'i ağırlıkta gliserol solüsyonundan oluşmaktadır. Antijenler ön kolun volar yüzlerine enjekte edildi ve 48 saat sonra kontrol edildi. En büyük ve en küçük çapların ortalaması >2 mm olduğu zaman yanıt pozitif kabul edildi. Yedi antijenin ortalama yanıtlarının toplamı her hastanın skorunu oluşturmaktadır. Multitest tekniği ile hastalar immün sistemi sağlam (>10 mm erkeklerde ve >5 mm kadınlarda), nisbi anerjik (2-10 mm erkeklerde ve 2-5 mm kadınlarda) ve anerjik (negatif yanıt veya <2 mm) olarak gruplandırıldı. Preoperatif ve postoperatif anerji değerleri karşılaştırıldı. İstatistiki değerlendirmede paired t test kullanıldı.

## SONUÇLAR

İki yıllık bir sürede 32 ikterli hasta ve kontrol grubu olarak 25 hasta ile bir prospektif çalışma yürütüldü. Kontrol grubu inguinal herni ve guatr gi-

**Tablo 1.** Hastaların immünite durumu, komplikasyon ve mortalite oranları

Preop	Postop	n	Benign	Malign	Komplikasyon	Exitus
NA→	NA	6	0	6	1	0
NA→	S	8	6	2	1	0
A →	A	12	2	10	7	5
A →	NA	2	0	2	1	0
A →	S	4	4	0	1	0
Toplam		32	12	20	11	5

NA: nisbi anerjik; A: anerjik; S: sağlam



Preoperatif	Postoperatif	N	Komplikasyon
A →	A	1	Intraabdominal kolleksiyon-drenaj-iyileşme
		1	Pulmoner enfeksiyon-iyileşme
		3	Sepsis-exitus
		2	Solunum yetmezliği-exitus
A →	NA	1	Yara enfeksiyonu
A →	S	1	Stres ülserleri-GI kanama-iyileşme
NA →	NA	1	Yara enfeksiyonu
NA →	S	1	Yara enfeksiyonu
NA: nisbi anerjik; A: anerjik; S: sağlam			

bi selim nonikterik hastalarından oluşuyordu. Kontrol grubunda preoperatif iki kişi nisbi anerjik diğerleri ise sağlam idi, postoperatif bu hastaların immünite durumunda değişiklik saptanmadı. Preoperatif incelemede 14 hastanın nisbi anerjik, 18 hastanın ise anerjik olduğu görüldü. Nisbi anerjik hastaların 6'sında primer patoloji koledok taşı, 8'inde ise periampuller tümör, anerjik hastaların ise 6'sında koledok taşı, 12'sinde ise periampuller tümördü. Postoperatif değerlendirmede ise 12 hastada immün sistemin sağlam olduğu, 8 hastada nisbi anerji, 12 hastada ise anerji olduğu görüldü. Hastaların anerji düzeyi ve komplikasyonlar ara-

sındaki ilişki Tablo 1'de, komplikasyonların dağılımı Tablo 2'de ve biyokimyasal sonuçların değerlendirilmesi Tablo 3'te gösterilmiştir.

#### TARTIŞMA

Mekanik ikterli hastalardaki cerrahi girişimler, böbrek yetmezliği, gastrointestinal hemoraji, koagülasyon bozuklukları, yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon sıklığında artış gibi komplikasyonlarla birlikte olup artmış morbiditesi ve mortalitesi ile yüksek riskli işlemlerdir.<sup>[7,8,9,10]</sup> Gecikmiş hücre aracılı immün yanıtta bozukluk olarak

**Tablo 3.** Pre- ve postoperatif biyokimya sonuçlarının değerlendirilmesi

	Preoperatif	Postoperatif	P value	Normal sınırlar
ALT (IU)	126	66.9	0.0645 (ns)	0-46
AST (IU)	127	86.9	0.298 (ns)	0-46
ALP (IU)	613.2	308.7	0.0604 (ns)	64-306
GGT (IU)	231.6	105	0.0727 (ns)	6-43
Total Bil. (mg/dl)	15.3	6.9	<0.0001 (s)	0.1-1.5
Direk Bil. (mg/dl)	10.1	3.5	<0.0001 (s)	0.0-0.4
Albumin (g/dl)	3.36	2.99	0.3793 (ns)	3.5-5.5
Hemoglobin (g/dl)	11.14	10.96	0.1280 (ns)	E14-18 K12-16
Hematokrit (%)	33.3	32.2	0.5878 (ns)	E42-52 K37-47
Lökosit sayımı (x 10 <sup>3</sup> /mm)	10486	11571	0.2560 (ns)	4.8-10.8
s: anlamlı, ns: anlamlı değil				

tarif edilen anerji postoperatif sepsis ve septik komplikasyonların artmasında birbirinden bağımsız çeşitli çalışmalarda bir faktör olarak belirtilmiştir,<sup>6,7,11,12,13,14</sup> ancak tersi iddialar da mevcuttur. Ausobsky ve arkadaşları çalışmalarında anerji ve postoperatif sepsis arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir.<sup>115</sup> Hücre aracılı immüniteyi baskılayıcı faktörler arasında ileri yaş, malignite, sepsis, protein-enerji malnütrisyonu, travma ve cerrahi operasyonlar iyi bilinen nedenlerdendir.<sup>115</sup> Mekanik ikterde immün süpresyon mekanizması bilinmemektedir ve tahminen multifaktöriyeldir. Deneysel ve klinik çalışmalar sistemik endotoksemi oluştuğunu göstermiştir. Endotoksinlerin sarılıklı hastalarda görülen komplikasyonların çoğundan sorumlu olduğu bilinmektedir.<sup>131</sup>

M. Cainzos ve arkadaşları çalışmalarında 119 sarılıklı hastada 3 yıllık bir inceleme neticesinde anerji ve postoperatif sepsis arasında bir ilişki olduğunu ve preoperatif nisbi anerji veya anerji olan hastalarda artmış postoperatif sepsis olduğunu göstermişlerdir.<sup>161</sup> Safra yolu taşı olan hastalar üzerindeki bir çalışmada da 7 olası faktörü (ileri yaş, hipoalbuminemi, lökositoz, azalmış hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit, siroz ve hiperbilirubinemi) incelemiş, ileri yaş, hipoalbuminemi veya lökositoz ile anerji arasında bir ilişki saptamamışlardır. 12 g/dl altı hemoglobin ve <% 35 hematokrit değerlerinin akut kolesistitli hastalarda anerji veya nisbi anerji ile ilgili olduğunu saptamışlardır. Koledokolithiasisli hastalarda serum bilirubin değeri ile anerji arasında da bir ilişki olduğunu saptamışlardır.<sup>161</sup> Biz tüm hastalarda preoperatif bilirubin değerlerinin postoperatif dönemde anlamlı bir şekilde düştüğünü gözledik, anerji düzeyi ile bir korelasyon araştırılmamıştır. Araştırmacılar diğer bir çalışmada da 12 mg/dl ortalama bilirubin değerini anerji veya nisbi anerji gelişmesinde eşik değer olarak saptamış, anerji ile benign veya malign etioloji arasında bağlantı olmadığı kanaatine ulaşmıştır.<sup>1161</sup> Çalışmamızda biz preoperatif ve postoperatif anerji durumu ile postoperatif septik komplikasyonların ilişkisini inceledik ve biyokimyasal değerlerdeki değişimleri değerlendirdik. Preoperatif olarak anerjik olan ve postoperatif anerjik kalan hastalarda prognozun bir düzelmeye olan hastalara göre daha kötü olduğunu gözledik. Komplikasyonlar daha fazla idi ve tüm mortalite bu hasta grubunda idi (Tablo 1). Preoperatif olarak anerjik veya nisbi anerjik olup anerjinin postoperatif olarak düzelmeye

hastalarda yara enfeksiyonu gibi minör komplikasyonlar daha fazlaydı (Tablo 2). Erken laboratuvar sonuçlarının incelemesinde (postoperatif 9. gün) total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinde anlamlı değişiklikler ve ALT, GGT ve ALP düzeylerinde kısmi değişiklikler saptadık (Tablo 3). Bu sonuçlar mekanik ikterin gerilemesine bağlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

Moesgaard ve arkadaşları 750 hastayı değerlendirmiş ve biliyer, gastroduodenal ve kolorektal cerrahide anerjik hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar ve yara enfeksiyonlarının daha fazla olduğu sonucuna ulaşmıştır. Kısa ve uzun süreli antibiyotik profilaksisini karşılaştırmış ve kısa süreli profilaksinin yeterli olduğu sonucuna ulaşmışlardır.<sup>171</sup> Biz çalışmamızda bu yönden bir değerlendirilmede bulunmadık.

Bu hasta gruplarında sıvı-elektrolit dengesinin ve beslenme durumunun düzeltilmesinden sonra erken dönemde altta yatan patolojinin düzeltilmesi önerilmektedir.<sup>1161</sup> Bu sonuçlarla biz anerjik olup anerjik olarak ameliyat sonrası devam eden hastaların prognozlarının daha kötü olabileceği kanaatine ulaştık.

## KAYNAKLAR

1. Kennedy JA, Kirk SJ, McCrory DC, Halliday MI, Barclay GR, Rowlands BJ. Modulation of immune function and weight loss by L- arginine in obstructive jaundice in the rat. *Br J Surg* 1994; 81, 1199- 1201.
2. Schwartz SI. Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. In: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC (eds). *Principles of Surgery*. 7th ed. Mc Graw- Hill Companies, New York, 1999: 1437- 1467.
3. Regan MC, Keane RM, Little D, Bouchier- Hayes. Postoperative immunological function and jaundice. *Br J Surg* 1994; 81, 271- 273.
4. Taylor EJ (issue ed). *Dorland I, Newman WA (eds). In: Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 27th ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1988: 79.*
5. Diamond T, Parks RW . Perioperative Management of Obstructive Jaundice. *Br J Surg* 1997 ; 84, 147- 149.
6. Cainzos M, Poyel J, Puente JL. Anergy in patients with biliary lithiasis. *Br J Surg* 1989; 76, 169- 172.
7. Lacaine F, Fourtanier G, Fingerhut A, Hay J. Surgical mortality and morbidity in malignant obstructive jaundice. *Eur J Surg* 1995 ; 161, 729- 734.
8. Cainzos M, Potel J, Puente JL. Anergy in jaundiced patients. *Br J Surg* 1988; 75, 147- 149.
9. İnan M, Sayek I, Tel BC, Şahin- Erdemli I. Role of

endotoxin and nitric oxide in the pathogenesis of renal failure in obstructive jaundice. Br J Surg 1997; 84, 943-947.

10. Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice. Br J Surg 1995; 82, 877- 884.
11. Heimann TM, Aufses AH. Surgical complications and skin test reactivity in patients with inflamatory bowel disease. Arch Surg 1984; 119, 885- 887.
12. Christou NV, Meakins JL. Delayed hypersensitivity in surgical patients: A mechanism for anergy. Surgery 1979; 86, 78- 86.
13. Pietsch JB, Meakins JL, Mac Lean LD. The delayed hypersensitivity response: Application in clinical surgery. Surgery 1977; 82, 349- 355.
14. Johnson WC, Ulrich F, Meguid MM, et al. Role of delayed hypersensitivity in predicting postoperative morbidity and mortality. Am J Surg 1979; 137, 536- 542.
15. Ausobsky JR, Bean P, Proctor J, Pollack AV. Delayed hypersensitivity response for the prediction of postoperative complications. Br J Surg 1982; 69, 346- 348.
16. Cainzos M, Alcalde JA, Potel J, Puente JL. Hyperbilirubinemia, jaundice and anergy. Hepatogastroenterology 39: 330- 332.
17. Moesgaard F, Lykkegaard- Nielsen M. Preoperative cell- mediated immunity and duration of antibiotic prophylaxis in relation to postoperative infectious complications. Acta Chir Scand 1989, 155: 281- 286.

## KATKIDA BULUNANLAR

### Çalışmanın düşünülmesi ve planlaması:

Dr. Hakan Avcı, Dr. Mehmet Altan Kaya,  
Dr. Faik Çelik

### Verilerin elde edilmesi:

Dr. Hakan Avcı, Dr. Mehmet Altan Kaya

### Verilerin analizi ve yorumlanması:

Dr. Mehmet Altan Kaya, Dr. Faik Çelik,  
Dr. Süleyman Bozkurt

### Yazının kaleme alınması:

Dr. Mehmet Altan Kaya

### İstatistiksel değerlendirme:

Dr. Mehmet Altan Kaya

---

## YAZIŞMA ADRESİ

Mehmet Altan KAYA

Telli Kavak Sok. Mediha Hanım Apt. 18/17 81080

Erenköy, İstanbul

Telefon: 0216- 368 06 93

Faks: 0216- 566 40 45

e-posta: amkaya@hotmail.com