

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PRİNGLE MANEVRASINDA GELİŞEN BAKTERİYEL
TRANSLOKASYONUN PROFLAKTİK ANTİBİYOTİK
KULANIMI İLE ÖNLENMESİ**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

T.C. YÖK'ÜN TEZ MERKEZİ
DOKÜMANLAMA MERKEZİ

(UZMANLIK TEZİ)

102877

Dr. Sadullah GİRGIN

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. İbrahim H. TAÇYILDIZ

102877
DİYARBAKIR – 2001

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL – METOD.....	12
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA.....	21
ÖZET.....	27
SUMMARY.....	28
KAYNAKLAR.....	29

GİRİŞ

Gıdaların sindirimi ve emiliminden başka gastrointestinal mukozanın fonksiyonlarından biride normalde lümen içinde bulunan bakterilerin invazyonunu ve sistemik yayılımını önleyen bariyer olmasıdır ^(1,2,3). Belli bazı durumlarda canlı enterik bakteriler bu bariyeri geçerek mezenterik lenf nodlarına (MLN), lenfoid organlara (dalak gibi), kana ve sistemik dolaşıma yayılırlar, bu duruma bakteriyel translokasyon (BT) adı verilir ^(1,2,4).

Deneysel çalışmalarda yanık, hemorajik şok, gastrointestinal mukozanın perforasyonu, intestinal ve biliyer obstrüksiyon, total parenteral nutrisyon (TPN) uygulaması, elementer diyetler, endotoksemi, immunolojik bozukluklar, karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon, gastrointestinal sistem (GİS) florasının antibiyotiklerle bozulması, laparoskopik cerrahi girişimler ve majör karaciğer operasyonları sonucunda bakteriyel translokasyon olduğu gösterilmiştir ^(1,5-12). Pringle manevrası da bakteriyel translokasyon oluşturan sebeplerden biridir. Karaciğer rezeksiyonlarında ve karaciğer travmalarında sıklıkla Pringle manevrası (hepatoduodenal ligamanın geçici oklüzyonu) uygulanır. Hepatoduodenal ligaman içinde hepatik arter, portal ven ve koledok bulunduğu için, bu manevra ile karaciğerin tüm arteriyel kanlanması kesilir ve safranin barsağa akışı engellenir. Ayrıca barsaklardan karaciğere gelen venöz sistem oklüzyonu nedeni ile splanknik alanda konjesyon olur. Temel mekanizmanın venöz obstrüksiyon sonucu oluşan barsak mukozasında konjesyon, ödem ve iskemi olduğu düşünülmektedir ⁽¹³⁾.

Cerrahideki tüm gelişmelere rağmen perioperatif enfeksiyonlar halen önemini korumaktadır. Bu enfeksiyonların gelişmesi cerrahide morbidite ve mortalitenin artmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına ve maliyet artışına neden olmaktadır. Bu nedenle perioperatif enfeksiyonların önlenmesi son derece önemlidir. Bu enfeksiyonların önlenmesinde cerrahinin temel prensiplerine uyulması şüphesiz en önemli etkidir. Bunun yanında yapılan kontrollü çalışmalarla proflaktik antibiyotik kullanımı sonucu bu enfeksiyonların önemli boyutlarda azaltılabildiği gösterilmiştir. Ancak perioperatif antibiyotik kullanımının iyi bir cerrahi tekniğe, asepsi, ve antisepsi uygulamalarına alternatif olmadığı bilincinde olmamız gerekir ⁽¹⁴⁾.

Temelde enfeksiyon riski %5 üzerinde olan girişimlerde proflaktik antibiyotik kullanım endikasyonu vardır. Kullanılacak antibiyotiğin eksojen ve endojen mikroorganizmalara etkili spektrumuna sahip olması, farmakokinetik özellikleri, emniyet

profili, hastanenin direnç paterni ve maliyeti profilaktik antibiyotik seçiminde önemli faktörlerdir. Bunun yanında klinik çalışmalarla etkinliği gösterilmiş antibiyotik seçimi esastır. Ancak unutulmaması gereken noktalardan biri, kullanılan antibiyotığın olası her patojeni etki spektrumunu içine almasına gerek olmadığıdır ⁽¹⁴⁾.



AMAÇ

Son 20 yılın araştırma konularından biri olan BT, çeşitli modellerde araştırılmış ve değişik sonuçlar yayınlanmıştır. Pringle manevrası da bakteriyel translokasyon oluşturan sebeplerden biridir ve bundan sorumlu temel mekanizmanın venöz obstrüksiyon sonucu barsak mukozasında oluşan konjesyon, ödem ve iskemi olduğu düşünülmektedir⁽¹³⁾.

Cerrahideki tüm gelişmelere rağmen perioperatif enfeksiyonlar halen önemini korumaktadır. Bu enfeksiyonların gelişmesi cerrahide morbidite ve mortalitenin artmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına ve maliyet artışına neden olmaktadır. Bu nedenle perioperatif enfeksiyonların önlenmesi son derece önemlidir. Bu enfeksiyonların önlenmesinde cerrahinin temel prensiplerine uyulması şüphesiz en önemli etkidir. Bunun yanında yapılan kontrollü çalışmalarla profilaktik antibiyotik kullanımı sonucu bu enfeksiyonların önemli boyutlarda azaltılabildiği gösterilmiştir. Ancak perioperatif antibiyotik kullanımının; iyi bir cerrahi tekniğe, asepsi, ve antisepsi uygulamalarına alternatif olmadığı bilincinde olmamız gerekir⁽¹⁴⁾.

Deneysel çalışmamız;

1. Rat modelinde Pringle manevrası yapıldığı zaman BT gelişip gelişmediğini ortaya koymak.
2. BT gelişen deneklerde, translokasyona neden olan bakteri türlerini ve üreme yoğunluğunu saptamak.
3. Profilaktik olarak antibiyotik kullanımının BT'yi engelleyip engellemediği ve ne kadar önleyebildiğini belirlemek.
4. BT önlenmesine seftazidim ve sefotaksim etkilerini karşılaştırmak amacıyla planlandı.

GENEL BİLGİLER

Gıdaların sindirimi ve absorpsiyonundan başka, gastrointestinal mukozanın fonksiyonlarından bir diğeri de normalde lümen içinde bulunan bakterilerin invazyonunu ve sistemik yayılışını önleyen bariyer olmasıdır ^(1,2,3). Bazı durumlarda canlı enterik bakteriler bu bariyeri geçerek MLN, lenfoid organlara (dalak gibi), kana ve sistemik dolaşıma yayılırlar, bu duruma BT adı verilir ^(1,2,4).

19. yüzyılın son ve 20. yüzyılın ilk dönemlerinde batın içindeki organlardan peritona invaze olan bakterilerin yol açtığı peritonit vakaları yayınlanmıştır. Bu duruma ilk olarak Almanlar, gezici peritonit anlamına gelen “durchwanderungs-peritonitis” adını vermişlerdir. İlk olarak 1891’de canlı bakterilerin barsak duvarından peritona geçtiği gösterilmiş, bu durumun barsak hastalıklarında oluşabileceği düşünülmüştür. Ancak 1923’de periton boşluğundan yapılan kültürler ile bakterilerin sağlıklı sindirim sisteminden de barsak duvarı yoluyla geçerek peritonit oluşturduğu gösterilmiştir. 1929’da bir araştırmacı bu durumun ismini ilk kez İngilizce olarak migratory peritonitis ismini vermiş ve uzun süre bu isim kabul görmüştür ⁽⁴⁾. “Bakteriyel translokasyon” terimini ilk defa 1966’da Wolocochow kullandı. Van der Waaiz barsağın anaerobik florasının potansiyel patojen bakterilerin kolonizasyonunu ve enfeksiyon oluşmasını önlediğini gösterdi. Aynı araştırmacı özellikle anaerob basilleri içeren floranın, koruyucu rolünü kolonizasyon direnci olarak tanımladı. Earl ve ark. yaptıkları sıçan çalışmalarında *Escherichia coli* (*E.coli*), *Proteus*, *Enterobakter* gibi fakültatif anaerob bakterilerin, daha yüksek bakteriyemi yapma insidansına sahipken, zorunlu anaerobların yok denecek kadar az BT’ a neden olduklarını tespit ettiler. Trancrede ve ark. son zamanlarda lösemililerde Enterobakterilerin ve *Pseudomonas Aeroginosa*’nın transloke olduğunu açıkladılar. Çalışmalarda daha seyrek olarak translokasyona uğrayan anaerob bakterilerden olan *Peptococlar* da izole edilmiştir ⁽³⁾.

Bakterilerin dışında endotoksin ve fungusların da aynı yolu izledikleri gösterilmiştir ⁽¹⁵⁾. Krause gönüllü olarak *Candida Albicans* içeren insanlarda *Candida*’nın BT oluşturduğunu gösterdi. Rush şokla acile gelen travma hastalarında organ perforasyonu olmadan bakteriyemi veya endotoksemi olduğunu belirledi. Ayrıca büyük termal yanıklar ve sağlıklı gönüllülerde tek doz endotoksin verilmesinden sonra, translokasyon gösterilmiştir. Nihayet Marshall ve ark. multi

organ yetmezlikli hastaların üst gastrointestinal sisteminde bulunan mikroorganizmalarının ciddi enfeksiyonlara kaynak oluşturduğunu gösterdi⁽³⁾.

Deneysel ve klinik çalışmalarda, canlı enterik bakterilerin transmural geçişinin (yani BT'un), barsak lümeninde bakterilerin aşırı üremesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır^(16,17).

BT'da birçok predispozan faktör gösterilmiştir. Splanknik kan akımını azaltan şok, parenteral nütrisyon, intestinal epitelyal harabiyet, yanlış antibiyoterapi bu faktörler arasında en önemlileridir⁽³⁾.

Deitch ve ark. BT'a beş mekanizmanın yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Bunlar; normal enterik floranın bozularak aşırı bakteri üremesi, hastanın immun sisteminin bozulması, barsak mukozasında hasar oluşması, travma, endotoksemidir⁽¹⁸⁾.

Konağın mekanik, immünolojik ve bakteriyel savunmaları barsak bakteri veya endotoksinlerinin sistemik organ ve dokulara ulaşmasını engeller. Mekanik engeller; barsak peristaltizmi, mukus salgılanması, epitel yenilenmesi ve epitel bariyerinden oluşmaktadır. Bakteriyel savunma sistemlerinde ise bakteriyel antagonizma ve koloni direnci mevcuttur. İmmünoglobulin salgılanması ise immünolojik savunma sistemleri içerisinde özel yer tutmaktadır. Tüm bu unsurlara ilaveten mide asidi, safra tuzları ve retikuloendotelial sistem fonksiyonu gibi mekanizmalar barsak savunma sistemlerini tamamlayan faktörlerdir. Barsak orjinli sepsis hipotezinde; intestinal sistem florasında bulunan bakterilerin, intestinal epitelyal bariyeri geçerek uzak bölgelerdeki septik olaylarda rol aldıkları öne sürülmektedir. Birçok hayvan çalışmaları bunu desteklemektedir⁽³⁾.

BT'un klinik önemi açıkça anlaşılmasına rağmen sepsis oluşumunda önemli rol oynadığını destekleyen kanıtlar mevcuttur. Nazokomiyal enfeksiyonların büyük bir kısmından *E.coli* gibi barsak orjinli mikroorganizmaların sorumlu olması bu kanıtlardan biridir. Bundan daha önemlisi birçok yazar parenteral nütrisyon alan hastalarda septik komplikasyonların arttığını bunun aksine enteral nütrisyonun bunu önlediğini bildirmişlerdir. Bu da parenteral nütrisyonun intestinal bariyer fonksiyonunu bozduğunu ve BT'a predispozan durum oluşturduğu görüşünü destekler. Üst gastrointestinal sistem cerrahisi sonrası gelişen septik komplikasyonlar BT temeline dayandırılarak açıklanmıştır⁽¹⁹⁾.

Çeşitli hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar sonucu BT'un oluşması için aşağıdaki üç temel patofizyolojik faktörlerden en az birisi gereklidir;

1. Barsak mukoza bariyerinin bozulması: Translokasyonda ilk adım, endojen bakterilerin mukozadaki epitele veya bütünlüğü bozulmuş mukozal alanlara oturmasıdır. Normal bir barsakta peristaltik dalgalar mikroorganizmaların mukozal yüzeylere yapışmasına zaman tanımaz. Aynı zamanda lümen içindeki mukus kayganlık özelliği ile bakterilerin mukozaya yapışmasını engeller.

2. Ekolojik barsak mikroflorasının dengesinin bozulması (özellikle enterokokus artışı)

3. Bozulmuş konak bağışıklık sistemi: Genellikle normal barsak florasına sahip konakta, BT'u önlemek için mukozanın fiziksel bariyer fonksiyonu, primer öneme sahipken immün sistem de bu bariyeri destekleyici role sahiptir ^(3,20).

BT'un nadiren hastalık ile sonuçlanan normal bir durum olduğunu iddia edenlerin aksine, çalışmaların çoğunda genellikle gram-negatif kaynaklı sepsise ve multi organ yetmezliğine kadar giden olaylar zincirini başlatan faktör olduğu gösterilmiştir. Öyle ki, tanımlanmış enfeksiyöz bir odak olmaksızın hipermetabolik yanıtı artırabilir ve sepsise yol açabilir ^(1,2,4,5,21,22,23,24).

Daha önce yapılan birçok çalışmada tıkanma sarılıklı hastaların safra kültürlerinde özellikle gram negatif aerob bakterilerin yüksek oranda üreme gösterdiği saptanmış ve bu bakterilerin safra sistemine daha çok portal yolla geldiği gösterilmiştir. Sepsiste gram negatif aerob bakterilerin fizyopatolojik süreci başlatan önemli bir faktör olarak gösterilmeye başlanması ve sepsisli olguların bir kısmında odak gösterilememesi, endojen bakterilerin rezervuarı olan GİS'e yönelik çalışmalara yoğunluk kazandırmıştır. Günümüzde GİS'in absorpsiyon fonksiyonu yanı sıra, endokrin, metabolik, immünolojik ve mukozal bariyer fonksiyonunun olduğu da bilinmektedir. GİS'in yoğun bakteri popülasyonuna sahip olmasına rağmen, normal koşullarda sistemik dolaşıma geçip enfeksiyon yapmamaları GİS mukozasının ne kadar güçlü bir bariyer olduğunu göstermektedir. Çekal bakteri popülasyonundaki artış ve intestinal mikrobiyotik dengenin bozulması, BT'u kolaylaştırıcı bir faktör olarak gösterilmektedir. Hemorajik şok, yanık ve endotoksemide oluşan ksantin oksidaz aktivasyonu, bu değişikliklere neden olan primer sebepler olarak gösterilmektedir. Tıkanma sarılığında ise intestinal floradaki bazı bakteri türlerinin aşırı çoğalarak flora dengesinin bozulması ve endotoksinleri intestinal lümeninde

bağlayarak inaktive eden safra tuzlarının ve sIgA'nın intestinal lümendeki eksikliği, mukozal hasara neden olan faktörler olarak gösterilmektedir ⁽⁶⁾.

Mikroorganizmaların; BT'da lamina propiadan, transsellüler veya parasellüler geçişle; lenf, porta ve/veya diğer organlara geçtiği gösterilmiştir. Ancak mukozal bariyer hasarı ile konak immün sistemi arasındaki ilişki translokasyona neden olan bakterilerin eradike mi olacağını yoksa çoğalmaya devam edip sepsis mi yapacağını tayin eder. İntestinal savunma sistemlerinden sadece birinin bozulması veya hasara uğraması öncelikle mezenterik lenf bezlerinde, daha az oranla da karaciğer ve dalakta bakteriyel translokasyona yol açmaktadır. Nitekim bazı hayvan BT modellerinde karaciğer ve dalaktan kültürle bakteri üretildiği halde, hayvanların çoğu sağ kalmıştır ^(3,20).

Deneysel çalışmalarda yanık, hemorajik şok, gastrointestinal mukozanın perforasyonu, intestinal ve biliyer obstrüksiyon, TPN uygulaması, elementer diyetler, endotoksemi, immunolojik bozukluklar, karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon, GİS florasının antibiyotiklerle bozulması, laparoskopik cerrahi girişimler ve majör karaciğer operasyonları sonucunda BT oluştuğu gösterilmiştir ^(1,5-12). Etiyolojide birbirinden çok farklı etkenler rol oynamasına rağmen, prognozda en önemli rolü enfarkt derecesi belirlemektedir. İskemi neticesi oluşan mukoza hasarı BT'a yol açmaktadır. Transloke olan bakteriler karaciğer ve dalakta, daha sıklıkla da mezenter lenf bezlerinde çoğalmaktadırlar. Hatta diğer sistemik organlar da tutulabilmekte ve hasta multi organ yetmezliğine girebilmektedir. Barsak iskemisi, sitokinler, trombosit aktive edici faktör, tümör nekroz faktörü ve miyokardiyal depresyon faktörü gibi visseral sirkülasyondaki aktive edilmiş lökosit, trombosit, mast ve endotel hücrelerinden salgılanan mediatörlere bağlı inflamatuvar bir cevaptır. İskemik barsak, lokal ve sistemik patofizyolojik değişikliklere neden olmakta; bu da endotoksemi ve bakteriyemi oluşturmaktadır ⁽²⁰⁾.

BT'ü başlatan sorumlu mekanizma değişen kan akımının yol açtığı iskemi ve reperfüzyon hasarıdır. Ancak, iskeminin yol açtığı doku hipoksisi de etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır. GİS'de BT'un tanımlanmasından bu yana, lümen içindeki bakteriler sistemik enfeksiyon ve sepsis açısından kaynak olarak görülmüşlerdir. Hipotansiyon, hemodinamik dengesizlik veya intestinal perfüzyonu azaltan veya mukozal geçirgenliği arttıran vazoaaktif ajanlar BT veya sistemik endotoksemiye kolaylaştırabilirler. Deneysel çalışmalar bu varsayımları desteklese de, intestinal

bariyer fonksiyonunun kaybı ve sistemik enfeksiyonun gelişmesi, septik durum ve multi organ yetmezliği arasındaki neden sonuç ilişkisini açıklamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır ⁽¹⁰⁾.

Barsakların normal bariyer fonksiyonunu sürdürmesi için barsak mukozası ve intestinal bakterilerin arasındaki kompleks dengenin sürdürülmesi gereklidir ^(7,25). Tıkanma sarılıklarında barsakta safra bulunmaması, toksik maddelerin artışı ve immün sistemin baskılanması, endotoksemiye ve translokasyonu artırmaktadır. Safra asitlerinin ağız yoluyla verilmesi veya internal safra drenajının sağlanması translokasyonu ve endotoksemiye önlediği bildirilmektedir ⁽²⁶⁾. BT'un komple enteral diyetler, glutamin, lifli gıdalar, bombesin gibi tropik hormonlar, selektif GİS dekontaminasyonu ve intestinal iskeminin önlenmesi ile azaltılabileceği gösterilmiştir ^(5,9,15,27).

Günümüzde majör karaciğer rezeksiyonu sonrası mortalite oldukça azalmıştır, ancak çoğunluğu septik olan komplikasyonlar halen %15-33 oranlarında bildirilmektedir. Bakteriyel kontaminasyona safra kaçağı, eksternal kontaminasyon, immün yetmezlik, karaciğer doku hasarı sebep olabileceği gibi, patojenlerin majör kaynağının GİS olduğu düşünülmektedir ^(25,28,29,30,31).

GİS'den BT'un karaciğer operasyonlarında hangi yolla oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Bunun sebeplerinden biri karaciğer rezeksiyonu sırasında parankim içinde portal ven ligasyonuna bağlı artan portal venöz basınç olabilir. Portal staz barsakların fonksiyonel metabolizmasını ve intestinal bariyer mekanizmasını bozarak translokasyona yol açabilir ^(10,31).

Karaciğer Kupffer hücreleri, portal kandaki GİS kaynaklı endotoksin ve bakterileri yok eder. Ancak bu hücrelerin fonksiyonları karaciğer iskemisine yol açan durumlarda azalmaktadır. Hepatik fagositoz normal retikuloendotelial sistem fonksiyonunun %80'ini oluşturur. Karaciğer iskemisinin eşlik ettiği masif portal bakteriyemilerde, hepatik retikuloendotelial sistemin baskı altında kalması, bakterilerin sistemik dolaşıma geçmesine yol açar ^(1,28,32).

Zymosan ile oluşturulan sistemik inflamasyon modelinde barsaklardan portal vene doğru BT oluştuğu gösterilmişken, karaciğer rezeksiyonu modelinde BT'un mezenterik lenf nodları, torasik duktus ve sistemik dolaşım şeklinde ilerlediği saptanmıştır ⁽³¹⁾. Tokyay ve ark.'ı yanık modeli oluşturarak yaptıkları çalışmada ikinci yolu desteklemişlerdir. Araştırmacılar mezenter lenfadenektomi yaptıkları

deneklerde, diğer organlarda bakteri bulunmasının buna delil olarak göstermişlerdir (21).

Bakterilerin barsak lümeninde MLN'a geçerken izledikleri yol da tartışmalıdır. Bazıları ülsere villus uçlarından enterosit içine girerek geçtiğini iddia ederken, diğerleri morfolojik olarak intakt enterositler arasından geçiş olduğunu ileri sürmüşlerdir (5,33).

Portal hipertansiyonlu hastalarda BT'a yatkınlık mevcuttur. Portal hipertansiyonda GİS mukozasında iskemik değişiklikler oluşur ve dış etkenlerle zarar görmeye yatkın hale gelirler. Bu durumdan mukozadaki lökotrien B₄ ve endotelin-1 içeriğinin artması sorumlu tutulmuştur (34). Bir diğer görüşe göre venöz kan akımındaki dirence sekonder olarak, mukoza ve submukoza arasında şantlar oluşur. Bu da mukozal hipoksiye yol açar (35). Mukozanın vasküler konjesyonu intestinal mukozal bariyeri bozar, permeabilite artar ve bakterilerin transmural geçişi için uygun ortam oluşur (35,36).

Garcia-Tsao ve ark.'ın yaptıkları çalışmada, akut portal hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda %92 oranında BT saptanırken, kronik portal hipertansiyonda bu oran %20 seviyesinde gerçekleşmiştir. Akut dönemde bakteriyel translokasyon oranının yüksek olması, akut venöz konjesyon, ödem ve iskemi nedeniyle oluşan intestinal mukozal bariyer hasarına bağlanmıştır. Bu hasar akut dönemde şiddetli iken uzun vadede oluşan porto-sistemik şantlar nedeniyle giderek azalır, MLN'ndaki bakterilerin vücuttan klirensi artar ve BT azalır (10,37).

Pringle'in 1908 yılında kendi adıyla tanımladığı geçici vasküler oklüzyon tekniği ile karaciğer operasyonlarında bir dönüm noktası yaşanmıştır (38). Ancak ultrasonik dissektörlerin kullanıma girmesi ile Pringle manevrası uygulanan hasta sayısı giderek azalmıştır (39). Hepatektomi sırasında kanamayı azaltmak için uygulanan Pringle manevrasının, splanknik venöz konjesyona sekonder olarak BT'a yol açtığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (13,37).

Pringle manevrası BT'a iki mekanizma ile yol açabilir: Birincisi, portal triad klempajı intestinal bariyer fonksiyonunu bozar (13). Enterik bakterilere barsak rezistansının, konstrüktif ve konjestif hemodinamiğe yol açan intestinal mikrosirkülasyon gecikmesinden etkilendiği bildirilmiştir (31). Nakatani ve ark. karaciğer iskemi-perfüzyon konusunda yaptıkları çalışmada Pringle manevrasının 20. dakikasında gözledikleri portal sistemde venöz göllenme intestinal ödeme dikkat

çekmişlerdir ⁽⁴⁰⁾. Bir çalışmada akut portal hipertansiyon oluşturulan sıçanların %90'ında mezenterik lenf nodlarında BT varlığı tespit edilmiştir. İkincisi, oluşan karaciğer iskemisi retiküloenteliyal sistem aktivitesinin bozulmasına yol açarak yukarıda anlatılan yolla BT'a neden olur ⁽¹³⁾.

Moore ve ark. acil travma hastalarında intraoperatif aldıkları mezenterik lenf nodlarından yaptıkları kültürlerde %25 oranında pozitiflik saptamışlar, ancak sonraki 5 gün içinde aldıkları portal kan örneklerinde bakteriyemi gelişmediğini göstermişlerdir. Buna rağmen mezenterik lenf nodlarında kültür pozitifliği saptanan hastaların %30'unda multi organ yetmezliği gelişmesi dikkat çekicidir ⁽⁴¹⁾. Koziol ve ark.'nın çalışması da bu sonucu desteklemektedir ⁽⁴²⁾. Peitzman ve ark. ise, hiçbir travma hastasında MLN pozitifliği saptayamamışlardır ⁽¹³⁾.

Pringle manevrası karaciğer operasyonlarını kanama açısından güvenli hale getirirse de, iskemi ve buna bağlı komplikasyonlar oklüzyon süresinin ne kadar uzatılacağı sorusunu gündeme getirmiştir ^(38,43,44). Önceleri karaciğerin iskemiyi ancak 15-20 dakika edebileceğine inanılırken, deneysel iskemi-reperfüzyon çalışmaları 60-120 dakika süreli oklüzyonun geçici etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda da bu sürenin hipotermik koşullarda 90 dakikaya kadar uzayabileceği gösterilmiştir. ^(43,44,46) Buna rağmen en fazla 15-20 dakika oklüzyon yapılmaktadır ⁽⁴³⁾.

Çetin ve ark. karaciğer rezeksiyonu yaptıkları hastalarda 15'er dakikalık oklüzyonlara 5'er dakika ara verdiklerini, güvenli oklüzyon süresinin sirotik hastalarda 30 dakika, nonsirotik hastalarda 60 dakika bulduklarını açıklamışlardır ⁽³⁸⁾.

Ferri ve ark.'nın yaptığı klinik çalışmada, Pringle manevrası süresinin ortalama 40 dakika olduğu karaciğer rezeksiyonu yapılan 14 hastada, operasyonun bitiminde alınan lenf nodlarında kültür sonuçlarının %43'ü pozitif bulunmuştur. Ancak kültürleri pozitif olan hiçbir hastada postoperatif septik komplikasyon gelişmemiştir. Yazarlar bu sonucu profilaktik antibiyotik kullanımına bağlamışlardır ⁽¹³⁾.

Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Cerrahideki tüm gelişmelere rağmen perioperatif enfeksiyonlar halen önemini korumaktadır. Bu enfeksiyonların gelişmesi cerrahide morbidite ve mortalitenin artmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına ve maliyet artışına neden olmaktadır. Bu nedenle perioperatif enfeksiyonların önlenmesi son derece önemlidir. Bu

enfeksiyonların önlenmesinde cerrahinin temel prensiplerine uyulması şüphesiz en önemli etkidir. Bunun yanında yapılan kontrollü çalışmalarla profilaktik antibiyotik kullanımını sonucu bu enfeksiyonların önemli boyutlarda azaltılabildiği gösterilmiştir. Ancak perioperatif antibiyotik kullanımının iyi bir cerrahi tekniğe, asepsi, ve antisepsi uygulamalarına alternatif olmadığı bilincinde olmamız gerekir. Hastanın hastanede ameliyat öncesi dönemde daha kısa tutulması, ameliyat ve anestezi süresinin kısa olması, ameliyat öncesi antiseptik solüsyonlarla yıkanma ve kılların ameliyattan hemen önce alınması enfeksiyon olasılığını azaltan önemli etkenlerdir.

Profilaktik antibiyotik uygulaması cerrahide belli ilkeler içinde yapılmalıdır. Bu ilkeler son yıllarda uygun klinik araştırmaları temel almış bazı uluslararası yetkin komitelerce belirlenmiştir. Belli bir enfeksiyon riski olan girişimlerde olası etkene etkili olan antibiyotiklerin ameliyat öncesi kısa süreli olarak verilmeleri uygundur. Profilaksi kavramı içinde ekzojen ve endojen kontaminasyonu ikincil bakterilere etkili antibiyotikler seçilmelidir.

Cerrahide antibiyotik kullanımının iki temel rasyoneli vardır;

1. Bakteriyel florayı azaltmak ve olabilecek kontaminasyonu normal konakçı mekanizmalarının karşı koyabileceği düzeye getirmek ,
2. Ameliyat sırasında ve hemen sonrasında dokuda yeterli antibiyotik düzeyinin olması ve bakterileri inaktive etmesidir.

Cerrahide profilaktik antibiyotik kullanım endikasyonu temelde enfeksiyon riski %5 üzerinde olan girişimlerdir. Kullanılacak antibiyotiğin eksojen ve endojen mikroorganizmalara etkili spektrumuna sahip olması, farmakokinetik özellikleri, emniyet profili, hastanenin direnç paterni ve maliyeti profilaktik antibiyotik seçiminde önemli faktörlerdir. Bunun yanında kontrollü klinik çalışmalarla etkinliği gösterilmiş antibiyotik seçimi esastır. Ancak unutulmaması gereken noktalardan biri, kullanılan antibiyotiğin olası her patojeni etki spektrumunu içine almasına gerek olmadığıdır⁽¹⁴⁾.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Dicle Üniversitesi Sağlık Araştırma Merkezi'nde (DÜSAM) ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Etik Kurul onayı alınarak gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen, 30 adet Sprague Dawley cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar klima ısısı sabit tutulan ortamda paslanmaz çelik kafeslerde (10 rat/kafes), standart sıçan yemi ve su ile beslendi. Cerrahi girişim öncesinde sıçanlar bir gece önceden aç bırakıldılar. Sıçanlara 100 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) intramüsküler olarak anestezi uygulandı. Batın traşını ve %10 Povidon-iyot (Betadine®, Kansuk, İstanbul) ile antisepsiyi takiben cerrahi prosedüre geçildi (Resim 1). Çalışma steril ortamda gerçekleştirildi.

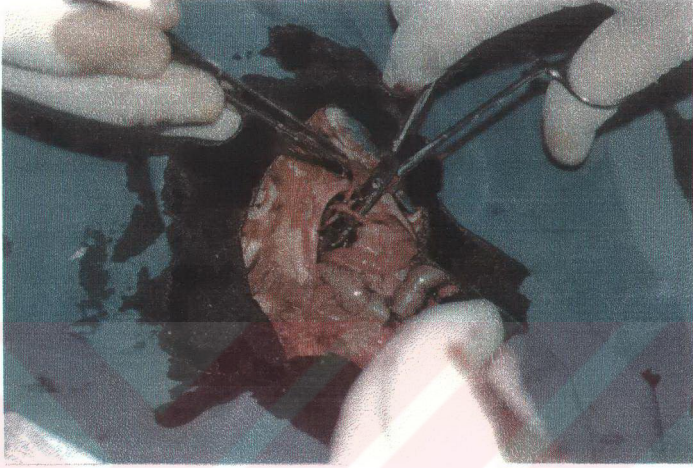


Resim 1: Batın traş ve dezenfeksiyonu

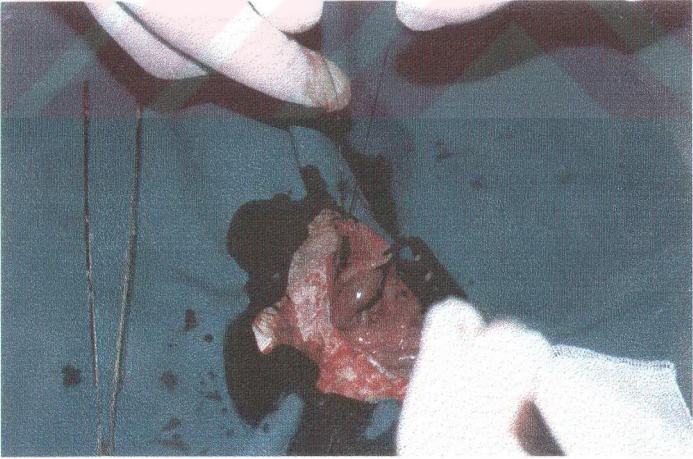
Sıçanlar her biri 10'ar denekten oluşan 3 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol)'de; median insizyonu takiben vena cava inferiorından 1cc. %0.9 sodyum klorür solüsyonu 3 dakika içinde verildi, Pringle manevrası oluşturmak amacıyla hepatodoudenal ligaman ortaya kondu (Resim 2) ve 2/0 ipek sütür materyali ile askıya alınarak 40 dakika Pringle manevrası yapıldı (Resim 3).

Batın 4/0 propilen sütürlerle visseral organlara kontaminasyonu önlemek için unblok kapatıldı (Resim 4). 40 dakika sonra kültür materyallerinin alınması için batın tekrar açıldı.



Resim 2: Hepatoduodenal ligamanın ortaya konması



Resim 3: Pringle manevrası

Grup 2 (Sefotaksim)'de; cerrahi işlemlerden yarım saat önce sıçanlara intramüsküler olarak 30 mg/kg sefotaksim (Sefagen®, Bilim, İstanbul) uygulandı. Bu süre sonunda median insizyonu takiben vena cava inferiordan 1cc. %0.9 sodyum klorür solüsyonu 3 dakika içinde verildi, Pringle manevrası amacıyla hepatodoudenal ligaman ortaya çıkarılarak 2/0 ipek sütürlü 40 dakika süreyle askıya alındı.. Batın separe 4/0 propilen sütürlerle unblok kapatıldı. 40 dakika sonra kültür materyallerinin alınması için batın tekrar açıldı.



Resim 4: Batının kapatılması

Grup 3 (Seftazidim)'de; cerrahi işlemlerden yarım saat önce sıçanlara intramüsküler olarak 30 mg/kg seftazidim (Fortum®, Glaxo-Wellcome, İstanbul) uygulandı. Bu süre sonunda median insizyonu takiben vena cava inferiordan 1cc. %0.9 sodyum klorür solüsyonu 3 dakika içinde verildi, Pringle manevrası amacıyla hepatodoudenal ligaman ortaya çıkarılarak 2/0 ipek sütürlü 40 dakika askıya alındı. Batın separe 4/0 propilen sütürlerle unblok kapatıldı. 40 dakika sonra kültür materyallerinin alınması için batın tekrar açıldı.

Her üç gruptaki sıçanlardan, 40 dakikalık Pringle manevrası sonrası batın tekrar açıldı. Önce steril insülin enjektörü (Mikro-set 5®, Tıpset, İstanbul) ile vena portadan 1 cc. kan alındı. Daha sonra çekum mezosundan 2-3'er adet mezenterik lenf nodları eksize edildi ve sıçanlara splenektomi uygulandı.

Alınan portal kan örnekleri BacTec™ Peds (Becton Dickinson, Towsen, MD) kan kültür şişelerine inoküle edildi, takiben şişeler BacTec 9240 normodiometric cihazına (Becton Dickinson, Cockeysville, MD) yerleştirilerek 35°C'de enkübasyona tabi

tutuldu. Bakteri üremesi cihaz tarafından, 10 gün boyunca takip edildi. Bu süre içinde üreme olmayan kültürler negatif kabul edildi. Üreme tespit edilen şişelerden standart plastik özelerle birer adet damla örnek alınarak, önceden hazırlanıp steril edilmiş kanlı ve EMB besi yerlerine ekim yapıldı. Etüvde 37°C'de 24-48 saat bekletildi. 48 saatte üreme olmayan kültürler negatif kabul edildi. Üreme olan besi yerlerinden bakteri örnekleri alınarak Gram boyamaları yapıldı. Daha sonra Reader-Recorder, Sceptor™ System, Becton Dickinson, Cockeysville, MD) cihazında okunarak bakteri türü tayin edildi.

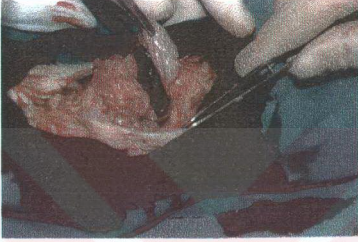
Cerrahi işlem sırasında çıkartılmış olan MLN'ları ve dalaklar hassas tartıda tartılarak doku ağırlıkları bulundu. Daha sonra içine steril kum bırakılmış, steril havanlara konularak üstüne 5 cc. saf su eklendi ve havanda iyice ezildi. Santrifüj (1000 devir/dakika) edilerek, kum ve doku artıkları çöktürülüp üstteki sıvıdan 1 cc. alındı. Alınan bu sıvı plak yüzeyine damlatma ve yayma yöntemiyle bakteri sayımı yapıldı. Bu yöntemde, içlerinde 9 cc. sulandırıcı saf su bulunan 4 adet tüp işlemin başında alınan inceleme örneğinden sulandırıcı tüplere sulandırmalar yapıldı. 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} ve 10^{-4} 'lük sulandırmalar elde edildi. Her tüpten 0.2 cc. damlalıklı pipetle alınıp, hazırlanan 3 plağa damlatıldı. Ve bunlar 2 cm çapında yayıldı. Plakların 15 dakika kuruması beklenerek, etüve bırakıldı. 24-48 saat sonra koloniler sayıldı. 1 gram dokudaki bakteri sayısını (Colony Forming Unit/CFU) bulmak için aşağıdaki formül kullanıldı ⁽⁴⁵⁾.

$$\text{1 gram dokudaki bakteri sayısı (CFU)} = \frac{\text{Eklenen sıvı volümü X Plaktaki ortalama koloni sayısı X Sulandırım}}{\text{Dokunun Gram Ağırlığı}}$$

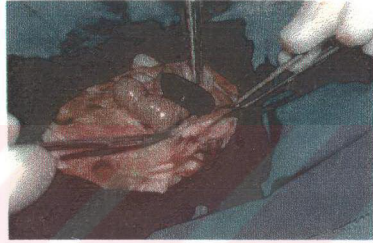
İstatistiksel analizde Chi-square, Kruskal Wallis testleri ve ortalamalar içinde tek yönlü analizi (tek yönlü tanımlayıcı istatistikler) kullanıldı ⁽⁴⁶⁾.

BULGULAR

Deney süresince tüm sıçanlar uygulanan girişimi tolere etti, hiçbir rat öngörülen süre içinde kaybedilmedi ve çalışma dışı bırakılmadı. Pringle manevrası uygulanan tüm sıçanlarda, portal triad oklüzyonundan kısa bir süre sonra splanknik alanda konjesyon gözlemlendi. Dalakta büyüme ve konjesyon, barsaklarda konjesyon ve ödem, mezenterik venlerde konjesyon ve MLN'ında büyüme olduğu gözlemlendi (Resim 5,6).

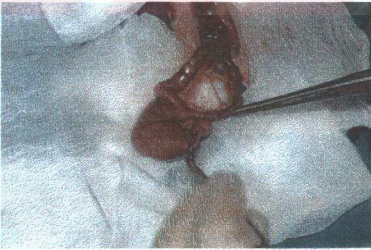


(A)



(B)

Resim 5: Pringle manevrası öncesi (A) ve sonrası (B) dalakın görüntüleri



(A)

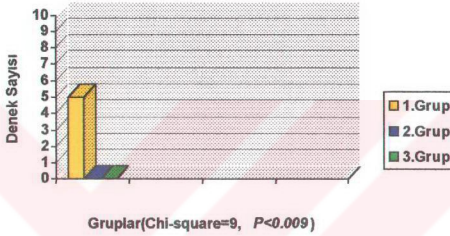


(B)

Resim 6: Pringle manevrası öncesi (A) ve sonrası (B) ileoçekal bölgenin görünümü

Grup 2 ve 3'de portal ven kanı örneklerinden yapılan kültürlerde üreme saptanmazken, grup 1'de 4 denekten alınan kan kültüründe üreme saptandı (Şekil1). Kan kültürlerinde üreme açısından, grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Chi-square=9, $p<0.009$).

Şekil 1: Bakteriye üreme saptanan kan kültürlerinin gruplara göre dağılımı



Kan kültürlerinde tüm üremeler inokulasyondan sonraki ilk 48 saat içinde gerçekleşti. Kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Grup 1'de portal ven kan kültürlerinde; 2 sayıda *E.coli* ürerken, 1 sayıda *C.pneumonia*, 1 sayıda ise *E.fecalis* üredi. Bakteri türü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Chi-square:9,5 $p>0.05$)

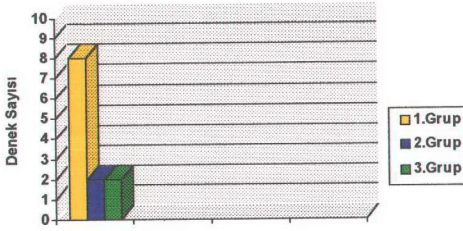
Tablo1: Gruplarda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizma türleri

Kanda Üreyen Bakteri Türü	Kontrol	Sefotaksim	Seftazidim	Toplam
<i>E.coli</i> (n)	2	0	0	2
<i>C.pneumonia</i> (n)	1	0	0	1
<i>E.fecalis</i> (n)	1	0	0	1
Toplam (n)	4	0	0	0

Chi-square:9,5 $p>0.05$

MLN'de yapılan kültürlerde grup 1'de 8, grup 2 ve 3'de ise 2'şer sayıda üreme gözlemlendi. MLN'de üreme açısından, grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Chi-square:10 $p<0.01$) (Şekil 2).

Şekil 2: Bakteriye üreme saptanan MLN kültürlerinin gruplara göre dağılımı



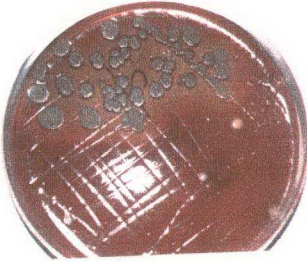
Gruplar (Chi-square:10, $p<0.01$)

MLN'ndan yapılan kültürlerde grup 1'de; 5 sayıda *E.coli*, 2 sayıda *C.pneumonia*, 1 sayıda mikst bakteri kültürü izole edildi. Grup 2 ve 3'te birer sayıda *E.coli* ve birer sayıda *C.albicans* izole edildi. MLN'nda en sık izole edilen bakteri türü *E.coli* ($n=7$) idi ve diğer bakteri türlerine oranla istatistiksel olarak anlamlılık vardı (Chi-square:15,5, $p<0.5$) (Tablo 2).

Tablo2: Gruplarda mezenterik lenf nodlarından izole edilen mikroorganizma türleri

MLN'nda Üreyen bakteri türü	Kontrol	Sefotaksim	Seftazidim	Toplam
<i>E.coli</i> * (n)	5	1	1	7
Miks Bakteri(n)	1	0	0	1
<i>C.pneumonia</i> (n)	2	0	0	2
<i>Candida</i> (n)	0	1	1	2
Toplam	8	2	2	12

Chi-square:15,5 $p<0.5$



(A)



(B)

Resim 7: EMB besi yerinde *Escherichia coli* (A) ve mikst bakteri (B) üremesi

MLN kültürlerinden hesaplanan CFU sayılarının median ve standart sapma (SD) verileri Tablo 5'te gösterilmiş olup, grup 1(kontrol)'deki CFU sayıları istatistiksel olarak grup 2 (sefotaksim) ve 3 (seftazidim)'teki CFU sayılarından anlamlı derecede fazla bulundu ($KW:14,2$ $p \leq 0,0001$). İleri istatistik analiz (Tukey HSA testi) uygulandığında grup 2'deki CFU sayılarının, grup 3deki CFU sayılarından istatistiksel olarak farklı, fakat grup 1'deki CFU sayılarından anlamlı olarak farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 3).

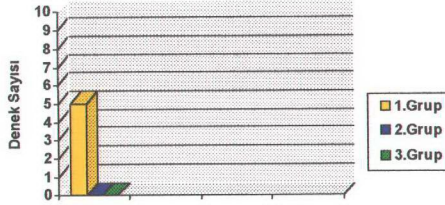
Tablo3: Gruplara göre MLN kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların hesaplanan CFU sayıları

Gruplar	CFU (median)	CFU (SD)*
Kontrol (n=10)**	212 000	136934.7
Sefotaksim (n=10)***	700	1494.4
Seftazidim (n=10)	1100	2424.4
Toplam (n=30)	712667	126752.8

*SD:Standart Sapma **Kruskal-Wallis Testi:14.2 $p \leq 0,0001$ *** Tukey HSA testi, $p < 0.05$

Pringle manevrası sonrası yapılan dalak kültürlerinde grup 1'de 5 sıçanda üreme saptanırken, grup 2 ve 3'teki sıçanlarda üreme saptanmadı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (Chi-square:12, $p < 0.002$) (Şekil 3).

Şekil 3: Bakteriyel üreme saptanan dalak kültürlerinin gruplara göre dağılımı



Gruplar (Chi-square:12.00, $p=0,002$)

Dalak kültürlerinde grup 1’de 4 sayıda *E.coli*, 1 sayıda mikst bakteri kültürü izole edildi. En sık izole edilen bakteri türü *E.coli* idi (Chi-square:12, $p<0,1$)(Tablo 4).

Tablo4: Gruplara göre dalak kültürlerinde izole edilen mikroorganizma türleri

Dalakta Üreyen Bakteri Türü	Kontrol	Sefotaksim	Seftazidim	Toplam
<i>E.coli</i> * (n)	4	0	0	4
Mikst Bakteri (n)	1	0	0	1
Toplam (n)	5	0	0	5

Chi-square:12, $p<0,1$

Dalak kültürlerinden hesaplanan CFU sayıları açısından; Grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,004$) (Tablo 5).

Tablo5: Gruplara göre dalak kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların hesaplanan CFU sayıları

Gruplar	CFU (Median)	CFU (SD)
Kontrol (n=10)	2320	2822.4
Sefotaksim (n=10)	0	0
Seftazidim (n=10)	0	0
Toplam (n=30)	2320	2822.4

Kruskal-Wallis Testi:11,47 $p<0,004$

TARTIŞMA

BT, pek çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada gösterilmiştir (1,5,6,12,19,47). Bakterilerin barsak lümeninden mukozal hücreler arasına geçtiği, buradan da MLN'na ve lenf kanallarıyla sistemik organlara ulaştığı düşünülmektedir (5,21,33). Bu görüşe aykırı fikirler de mevcuttur (31).

Daha önceki çalışmalar daha çok retiküloendoteliyal sistem ve immün sistem bozukluğuna bağlı BT ile ilgili iken, Pringle manevrası gibi cerrahi manipülasyonlar sonrası oluşan BT çalışmaları daha azdır (10,28,34,35,36,42,43).

Portal hipertansiyonun barsaklar üzerine etkileri, Pringle manevrasının oluşturduğu etkilere benzer. Ancak portal hipertansiyon genellikle kronik bir tablodur (10,16). Pringle manevrası, bazı durumlarda alternatif olmayan ve uygulanması kaçınılmaz olan cerrahi bir teknik olduğundan, etkileri ayrı bir antite olarak ele alınmalıdır. Karaciğer kanserli hastalar için hepatektomi, yaygın olarak kabul edilen tedavi şeklidir. Bununla beraber karaciğer yetmezliğine sebep olan postoperatif karaciğer fonksiyon bozuklukları da hala en büyük problemlerden biridir (48,49).

1908'de Hogart Pringle tarafından karaciğer rezeksiyonlarında koledok, hepatic arter ve portal veni içeren hepatoduodenal ligamanın geçici oklüzyonu tanımlanmış, böylece karaciğer rezeksiyonlarında bir dönüm noktası yaşanmıştır (38). Pringle manevrası 1990'lara kadar majör karaciğer rezeksiyonlarında rutin uygulanan bir teknik iken, bu tarihten sonra vasküler oklüzyon gerektirmeyen, karaciğerin vasküler yapılarına zarar vermeden rezeksiyon olanağı sağlayan ultrasonik dissektörlerin kullanıma girmesiyle Pringle manevrası uygulanan hasta sayısı giderek azalmıştır (39). Yinede majör karaciğer travmalarında alternatif olmayan bir teknik olup, Pringle manevrasında oluşan karaciğerin iskemi/reperfüzyon (İR) hasarının, hepatic vasküler izolasyondan sonra oluşan İR hasarından daha az olduğu belirtilmektedir (47). Pringle manevrası, splanknik konjesyon ve hepatic sıcak iskemiye, portal konjesyon da iskemik karaciğerde reperfüzyon hasarına sebep olur (50,51). Taçyıldız ve ark.'ı, Pringle manevrasının oluşturduğu karaciğer hasarının önlenmesinde değişik tedavilerin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada Pringle manevrasından sonra oluşan dalak konjesyonuna, barsak ödeme ve mezenterik venlerdeki göllenmeye dikkat çekilmiş, histolojik olarak da barsak mukozasında iskemik değişiklikler gözlenmiştir. Karaciğer

hasarını azaltmak için kullanılan sistemik kortikosteroid ve PAF antagonistlerinin barsaklarda koruyucu etkilerinin olduğunu gösterdiğini saptanmışlardır⁽⁵²⁾. Bizim çalışmamızda da Pringle uygulanan tüm sıçanlarda, oklüzyon süresinin artması ile belirgin hale gelen benzer makroskobik bulgular gözlenmiştir.

Pringle manevrasının BT oluşturduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır^(28,37). Wang ve ark sıçanlarda yaptıkları çalışmada, 10 dakikalık portal ven ligasyonundan 6 saat sonra, mezenterik lenf nodlarında %30 oranında kültür pozitifliği saptamışlar. Bu oranın %70'lik hepatektomiden sonra %80, %90'lık hepatektomiden sonra ise %100'e yükseldiğini saptamışlar. Rezeke ettikleri karaciğer doku miktarı ile portal ven basıncı arasında direkt ilişki saptamışlar. Ancak portal ven ligasyonunun tek başına BT sebebi olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu sonucu, deney modelinde portal ven ligasyon süresinin kısa olmasından dolayı, barsak hemodinamiğinin, fonksiyonunun ve morfolojisinin translokasyon oluşturacak kadar bozulmamasına bağlamışlardır⁽³¹⁾. Feri ve Furuchi'nin çalışmalarında Pringle manevrasının BT'a yol açtığı bildirilmiştir^(28,37). Karaciğer rezeksiyonlarında ortalama iskemi süresi 40 dakika civarında olduğu için, çalışmamızda iskemi süresini 40 dakika olarak tercih ettik^(28,53).

BT, cerrahi uygulanan hastalarda pek çok morbidite ve mortaliteye neden olabilir. MacFie ve ark. 279 hastayı kapsayan geniş bir seride cerrahi uygulanan hastalarda nazogastrik aspirasyon içeriği ve MLN kültürü ile postoperatif gelişen septik odaktan yapılan kültürlerden izole edilen mikroorganizma türlerini araştırmışlar. Septik odak ve nazogastrik aspirasyon içeriğinden tespit edilen özdeş mikroorganizma %30, nazogastrik aspirasyon içeriği ve MLN'ından tespit edilen özdeş mikroorganizma %31, lenf nodu ve septik odakta tespit edilen özdeş mikroorganizmanın %45 olduğu sonucu bulunmuştur. Ayrıca lenf nodu örneklerinden en sık tespit edilen ve septik odaktan en fazla sorumlu olan mikroorganizmanın *E.Coli* olduğu belirlenmiştir. Multipl mikroorganizmalar hastaların %39'unda görülmüştür. Bu hastaların büyük kısmı 70 yaş üstü, proksimal üst gastrointestinal acil cerrahi gerektiren hastalar olup, postoperatif sepsis bu hastalarda sık gözlenmiştir. Bu sonuçlar ile BT ve septik morbidite artışının, proksimal ince barsak kolonizasyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır⁽¹⁹⁾.

BT'un klinik önemi açıkça anlaşılmasına rağmen, sepsis oluşumunda önemli rol oynadığını destekleyen kanıtlar da mevcuttur. Nazokomiyal enfeksiyonların büyük bir kısmından *E.coli* gibi barsak orijinli mikroorganizmaların sorumlu olduğu görüşü

son zamanlarda kabul görmektedir. Parenteral nütrisyon alan hastalarda septik komplikasyonlar artarken, enteral nütrisyon alan hastalarda BT'nun azaldığı bildirilmiştir. Bu da parenteral nütrisyonun intestinal bariyer fonksiyonunu bozduğunu ve BT'a predispozan bir durum oluşturduğu görüşünü desteklemektedir ⁽¹⁹⁾.

Yerel barsak mikroflorası, intestinal bariyerin devamlılığına olumlu yönde etkisi vardır. Bu i mikroflora, dış patojenlerin kolonizasyonunu önler ve **kolonizasyon rezistansı** diye isimlendirilir. Bu endojen mikrofloranın düzenlenmesine birçok faktör etki eder. Barsakların lümeninde mikroekoloji bulunur. şöyle ki; fakültatif aerob bakterilerin ortamdaki oksijeni kullanmasıyla zorunlu anaerob bakterilerin yaşamını idame ettirebilmeleri için uygun ortam oluşur. Bu olaylar sonucunda koloni sayısı artan zorunlu anaerob bakteriler, *E.coli* ve diğer potansiyel patojen bakterilerin translokasyonunu önleyen asıl inhibitör mekanizmalardan biridir. Normal floradaki bozukluk koloni rezistansının harabiyeti için predispozan bir olaydır ^(3,19).

MacFie ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada; gram negatif fakültatif anaeroblar ve özellikle *E.coli* MLN'nda tespit edilmesine rağmen, zorunlu anaeroblar tespit edilmemiştir. Zorunlu anaerob bakteriler intralüminal yoğun şekilde bulunmalarına rağmen, BT'da fazlaca etkin olmadıkları düşünülmüştür ⁽¹⁹⁾. Daha önce zorunlu anaerob bakterilerin düşük oranda BT'a sebep oldukları bildirilmiştir. Tüm bunlar translokasyon hızının yalnızca barsak permeabilitesindeki değişiklik ile açıklanamayacağını göstermektedir. Çalışmalarda daha seyrek olarak translokasyona uğrayan anaerob bakterilerden *Peptococlar* da izole edilmiştir ⁽³⁾.

Deitch ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel çalışmalara göre; eğer mukozal bariyer mekanik olarak bozulmuş ise veya ciddi bir immün yetmezlik söz konusuysa, ne barsağın normal florasının korunması, ne de barsağın selektif dekontaminasyonu BT'u önleyememektedir. Ancak bazı çalışmalarda, değişik birçok antibiyoterapinin BT'u etkilediği bildirilmiştir ⁽⁵⁴⁾. Brook, 1991'de radyasyona maruz kalmış sıçanlarda, ofloksasin ve penicilin G kombine tedavisiyle enterobakterilerin ve streptokokların neden olduğu BT'un azaldığını bildirmiştir ⁽⁵⁵⁾. Brook ve ark. insanda yaptıkları bir çalışmada; preoperatif antibiyotik verilen peritonitli vakalar hariç, kolesistektomi, vagotomi, ince barsak rezeksiyonu, gastrektomi gibi operasyonlar sonrasında %16 hastada BT saptamışlardır ⁽²⁰⁾. Ferri ve ark. yaptığı klinik çalışmada, Pringle manevrası süresinin ortalama 40 dakika olduğu karaciğer rezeksiyonu yapılan 14 hastada, operasyonun bitiminde alınan MLN'nda kültür sonuçlarının %43'  pozitif

bulunmuştur. Ancak pozitif olan hiçbir hastada postoperatif septik komplikasyon gelişmemiştir. Yazarlar bu sonucu profilaktik antibiyotik kullanımına bağlamışlardır ⁽²⁸⁾. Gianotti ise, sıçanlarda deneysel akut nekrotizan pankreatitte polimiksin B, amikasin ve amfoterisin B ile erken mortaliteyi ve translokasyonla ilgili enfeksiyonları azaltabilmiştir ⁽⁵⁶⁾. Zong ve ark. yanık oluşturulan sıçanlarda, sistemik seftazidimin BT üzerindeki etkisinin çok fazla olduğunu, karaciğer ve böbrekte organizmanın sayısını ciddi şekilde azalttığını bildirmektedir ⁽⁵⁷⁾. Oysa Necefli ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, seftriaksonun mezenterik iskemide BT üzerindeki etkisi araştırılmış ve sonuçta seftriaksonun BT üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ⁽³⁾.

Nekrotizan pankreatitli hastalarda septik komplikasyonlardan BT'nin sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu hastalardaki ölümlerin %40-70'inden septik komplikasyonların sorumludur. Nekrotizan pankreatitli hastalarda, profilaktik ve erken antibiyoterapi septik mortalite ve morbiditeyi %10-40 azaltmaktadır ⁽⁵²⁾.

Literatürde, Pringle manevrasına bağlı oluşan BT'nu önlemede, profilaktik antibiyotik kullanımının sonuçlarını açıklığa kavuşturan çalışmalara rastlanmadı. Bu nedenle BT'ü önlemek için operasyon öncesi verilebilecek, enterokoklara etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerin etkisini araştırdık. Çalışmamızda anti-anaerob etki spektrumuna sahip antibiyotik profilaksisi uygulamadık. Bilinmektedir ki, anaerob bakterilerin oluşturduğu koloni rezistansı, potansiyel patojenlerin (*E.coli* gibi) BT'ünü önleyen önemli mekanizmalardan biridir ^(3,19).

Çalışmamızda gerek mezenter ve gerekse dalak kültürlerinde, en fazla izole edilen bakteri *E.coli* idi (sırasıyla; chi-square:15,5 $p<0,5$ ve chi-square:12 $p<0,1$). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olup literatür verileri ile paralellik göstermekteydi ^(3, 6,11,19,20,24,26,36,41). Kan kültürlerinde istatistiksel olarak belli bir bakterinin dominant fazlalığı gözlenmedi. Ancak gram negatif fakültatif aerob bakteriler (*E.coli*, *C.pneumonia* ve *E.fecalis*)'in izole edilmesi, sıklıkla translokasyondan sorumlu ajanların gram negatif fakültatif aerob bakteriler olduğu görüşünü desteklemektedir.

Kontrol grubunda MLN kültürlerinde üremenin, dalak ve kan kültürlerinden daha fazla olması, BT yayılım yolunun lenfatik yolla olduğu ve BT'un en sık MLN'na olduğu görüşlerini desteklemektedir ^(19,20,28,58).

Kontrol grubundaki sıçanların MLN kültürlerinde üreme, profilaktik antibiyotik uygulanan her iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı

(chi-square:10 $p<0,01$). Aynı zamanda proflaktik antibiyotiğin etkili olduğunu, antibiyotik uygulanan gruplarda dalak ve kan kültürlerinde üreme olmaması göstermektedir (dalak kültürü için chi-square:12 $p<0,002$ ve kan kültürü için chi-square:9 $p<0,009$).

BT konusunda yapılan çalışmaların çok azında, kültürlerde üreyen bakteri türü sayıları araştırılmıştır. Ancak çalışmalarda bu değerler istatistiksel analize alınmamıştı. Bizim çalışmamızda, MLN ve dalak kültürlerinde denek başına izole edilen ortalama bakteri türü sayısı (CFU) istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve gruplar arasında diğer analiz sonuçlarına paralel bulgular elde edildi. Kontrol grubunda MLN ve dalak kültürlerinde izole edilen ortalama CFU, proflaktik antibiyotik uygulanan her iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (sırasıyla $p\leq 0.0001$, $p<0.004$).

Çalışmamızda dikkat çekici bir bulgu da hem sefotaksim hem de seftazidim gruplarında birer sıçanın MLN kültürlerinde *Candida* izole edilmiş olmasıdır. Bilindiği gibi funguslar da barsaklardan translokasyona uğrayabilirler ^(3,15,53). Burchler ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada; akut nekrotizan pankreatitli ve erken antibiyoterapi (imipenem) uyguladıkları hastalarda beklenilenin aksine gram pozitif ve fungal enfeksiyonlara eğilimin arttığını tespit etmişlerdir ⁽⁵⁹⁾. Çalışmamızda uyguladığımız her iki antibiyotiğin, en fazla BT'a sebep olan gram negatif fakültatif aeroblar üzerine etkisinden dolayı, barsak lümeninde fungal popülasyonu arttırarak candidiazis oluşturduğunu düşündük. Bu nedenle, sonraki çalışmalarda ek olarak gram pozitif ve funguslara yönelik proflaksi gerekliliği göz önüne alınmalıdır.

MLN kültürlerinden izole edilen mikroorganizma açısından, her iki antibiyotik grupları arasında istatistiksel fark yoktu. Aynı zamanda her iki gruptaki CFU sayıları arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p<0.05$). Her iki grupta hem dalak hem de kan kültürlerinde mikroorganizma ürememesi, proflaktik antibiyotik uygulamasına bağlandı.

BT'ü başlatan sorumlu mekanizma, değişen kan akımının yol açtığı iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Ancak iskeminin yol açtığı doku hipoksisi de etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır. GIS'de BT'un tanımlanmasından bu yana, lümen içindeki bakteriler, sistemik enfeksiyon ve sepsis açısından kaynak olarak görülmüşlerdir. Hipotansiyon, hemodinamik dengesizlik ve intestinal perfüzyonu azaltan yada

mukozal geçirgenliği arttıran vazoaktif ajanlar, BT veya sistemik endotoksemiye kolaylaştırabilirler. İntestinal bariyer fonksiyonlarının kaybı ve sistemik enfeksiyonların gelişmesi ile multi organ yetmezliği arasındaki neden sonuç ilişkisini açıklamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır ⁽²⁰⁾.

Son 20 yıl içerisinde, çeşitli ciddi hastalıklarda büyük sorun oluşturduğu düşünölen BT konusuna ilgi giderek artmıştır. Gerek etik olarak, gerekse çalışmamız bulgularının ışığı altında BT riski bulunan cerrahi tekniklerde ve diğer BT riski bulunan hasta gruplarında (yanık, travma ve immün yetmezliği olan yoğun bakım hastaları gibi) profilaktik olarak geniş spektrumlu gram negatif aeroblara etkili antibiyotik uygulanmasının gerekli olduğu görüşündeyiz. Her ne kadar çalışmamız BT'ü önlemede profilaktik antibiyotiğin etkin olduğunu göstermekteyse de geniş çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları sefotaksim ve seftazidimin profilaktik olarak uygulanmasının BT'ü etkin bir şekilde önlediğini göstermektedir.



ÖZET

Amaç: Bu çalışma, ratlarda pringle manevrası esnasında ortaya çıkan bakteriyel translokasyon (BT) üzerinde profilaktik antibiotik (sefotaksim ve seftazidim) kullanımının etkinliğini araştırmak için yapıldı.

Durum Değerlendirilmesi:

Bakteriyel translokasyon, insanlarda görülebilir ve septik morbidite insidansında artışa sebep olur. Bakteriyel translokasyon, yanıklar, travma, şok ve cerrahi içeren bir dizi deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir. Pringle manevrasının bakteriyel translokasyona sebep olduğu daha önceden tespit edilmiştir. Profilaktik antibiotik kullanımı bu translokasyonu azaltabilir.

Yöntem: Ağırlıkları 250-300 gr olan 30 adet erkek Sprague- Dawley sıçanlar, 10'arlı 3 gruba ayrıldı. Tüm ratlar ketamin anestezisini takiben steril koşullarda orta hat laparotomi uygulandı. Grup 1'de, 40 dk. süreyle hepatoduodenal ligaman klampe edildi. Grup 2 (sefotaksim)'de cerrahi işlemlerden 30 dk önce sefotaksim 30 mg/kg im uygulandıktan sonra, 40 dk. süreyle Pringle manevrası uygulandı. Grup 3 (seftazidim)'de, cerrahi işlemlerden 30 dk. önce sefotaksim 30 mg/kg im. uygulandıktan sonra, 40 dk süreyle Pringle manevrası uygulandı. Kan kültürü için 1 ml portal kan örneği alındı. Yine kültür amaçlı, mezenter lenf nodları (MLN) biopsisi ve splenektomi uygulandı.

Çıkarımlar:

Portal ven kanı, MLN ve dalaktan elde edilen pozitif kültürler en sık grup 1' de idi. Grup 1 ile grup 2 ve 3 kıyaslandığı zaman, grup 1'de anlamlı derecede fazla üreme tespit edildi (sırasıyla; $p<0.009$, $p<0.01$, $p<0.002$). MLN ve dalakta en sık izole edilen bakteri *E.coli* idi ve diğer bakterilerle kıyaslanınca anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0.5$, $p<0.1$). Hem MLN hem de dalak kültürlerinde, grup 1'de hesaplanan CFU (Colony Forming Unit) sayısı diğer grupların CFU sayılarından anlamlı derecede fazla idi ($p\leq 0,0001$, $p<0.004$).

Sonuçlar: Çalışmamızda, portal triad klempajı sonrası MLN'ında, dalakta ve kanda anlamlı bakteriyel translokasyon ortaya çıktı. Sefotaksim'in ve seftazidim'in profilaktik olarak uygulanmasının, BT'ü etkin bir şekilde önlediğini tespit ettik. Ancak perioperatif antibiyotik kullanımının iyi bir cerrahi tekniğe, asepsi ve antisepsi uygulamalarına alternatif olmadığına unutmamalıyız.

SUMMARY

This study was undertaken to investigate the effectiveness of prophylactic antibiotics (Cefotaxime and Ceftazidime) on the bacterial translocation appearing due to pringle maneuver in rats. Bacterial translocation occurs in humans and is associated with an increased incidence of septic morbidity. It has been consistently demonstrated in a number of experimental models, including burns, trauma, shock, and surgery. It has been determined that the pringle maneuver causes bacterial translocation already. The prophylactic antibiotics may be decreased this traslocation. Thirty male Sprague- Dawley rats (250-300 gr) were divided into 3 groups each containing 10 rats. All rats were fulfilled midline laparatomy at sterile conditions under ketamine anesthesia. In the group 1 (Control), the hepatoduodenal ligament was clamped for 40 min. In the group 2 (Cefotaxime), Cefotaxime (30 mg/kg) was administrated intramuscularly before the surgical procedures (40 min) and the Pringle maneuver was performed (for 40 min). In the group 3 (Ceftazidime), Ceftazidime (30 mg/kg) was administrated intramuscularly before the surgical procedures (40 min) and the Pringle maneuver was performed (for 40 min). Samples of blood (1ml) were obtained from the portal vein for blood cultures. The mesenteric lymph node complex, spleen were removed for culture. The positive bacterial cultures obtained from MLN, spleen and blood were the most frequent in the group 1. The positive cultures of group 1 were significantly higher than those of grup2 and grup 3 ($p<0.009$, $p<0.01$, $p<0.002$, respectively). The most common enteric organism cultured from MLN and spleen was *E.coli* and its number was significantly higher than numbers of other bacteria ($p<0.5$, $p<0.1$). In the both cultures of MLN and cultures of spleen, the CFU of the group 1 was significantly higher than CFU of other groups ($p\leq 0,0001$, $p<0.004$). In our study, a significant bacterial translocation in MLNs, spleen and blood appeared after portal triad clamping. We determined that Cefotaxime and Ceftazidime were preventive on this translocation.

KAYNAKLAR

1. Mainous MR, Tso P, Berg RD, Deitch EA. Studies of the route, magnitude and time course of bacterial translocation in a model of systemic inflammation. *Arch Surg* 1991, 126: 33-37.
2. Sorell WT, Quigley EMM, Jin G et al. Bacterial translocation in the portal hypertensive rat: Studies in basal conditions and on exposure to hemoragic shock. *Gastroenterology* 1993, 104: 1722-1726.
3. Güloğlu R, Ertekin C, Necefli A, Yol S, Kurtoğlu M et al. Mezenterik iskemide serum fosfor seviye değişikleri ve bakteriyel translokasyon: *Ulusal Travma Dergisi* 1995; 1: 175-180.
4. Edmiston CE, Condon RE. Bacterial translocation. *Surg Gynecol Obstet* 1991, 173: 73-83.
5. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990, 212: 496-512.
6. Kaya Y, Şahin A, Yurtsever O et al. Tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyon. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996, 12: 15-21.
7. Kaya E, Yılmazlar AT, Özen Y et al. Sıçanlarda asetik asitle oluşturulan deneysel kolitte bakteriyel translokasyonun incelenmesi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995, 11: 378-386.
8. Eleftheriadis E, Kot zampassi K, Papanotas K et al. Gut ischemia, oxidative stress, and, bacterial translocation in elevadet abdominal pressure in rats. *World J Surg* 1996, 20: 11-16.
9. Frankel M, Gabriel S, Gavelli A et al. Bacterial translocation during portal clamping for liver resection: A clinical study. *Arc Surg* 1997, 132: 162-165.
10. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993, 17: 1081-185.
11. Lovet JM, Bartoli R, Planas R et al. Bacterial translocation in chirrhotic rats: Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994, 35: 1648-1652.
12. Shou G, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 1994, 167: 145-150.
13. Ferri M, Gabriel S, Gavelli A et al. Bacterial translocation during portal clamping for liver resection. A clinical study. *Arc Surg* 1997, 132: 162-165.

14. Sayek İ. Cerrahide Antibiyotik Kullanımı: Türkiye Klinikleri 1998, 3: 12-16.
15. Lemaire LCJ, van Lanschot JJB, Stoutenbeek CP. Bacterial translocation in multiple organ failure: Cause or epiphenomenon still unproven. Br J Surg 1997, 84: 1340-1350.
16. Guarner C, Runyon BA, Young S et al. İntestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. J Hepatol 1997, 26: 1372-1378.
17. Wang XD, Guo WD, Wang Q et al. The association between enteric bacterial overgrowth and gastrointestinal motility after subtotal liver resection or portal vein obstruction in rats. Eur J Surg 1994, 160: 153-160.
18. Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut as a portal entry for bacteremia: The role of protein malnutrition. Ann Surg 1987, 205: 681-692.
19. Macfie J, Boyle CO, Mitchell CJ, Buckley PM et al. Gut origin of sepsis a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora and septic morbidity. GUS 1999, 45; 2: 223-228.
20. Necefli A, Dolay K, Arıkan Y, Güloğlu R et al. Deneysel mezenterik iskemide bakteriyel translokasyona seftriaksonun etkisi. Ulusal Travma Dergisi 1999, 5: 7-10.
21. Kaya E, Yılmazlar AT, Özen Y et al. Sıçanlarda aserik asitle oluşturulan deneysel kolitte bakteriyel translokasyonun incelenmesi. Ulusal Cerrahi Dergisi 1995, 11: 378-386.
22. Singh G, Chaudry, KI, Chudler LC, Chaudry JH. Depressed gut absorptive capacity after trauma-hemorajik shock Restoration with diltiazem treatment. Ann Surg 1991, 214: 712-718.
23. Sullivan BJ, Swallow CJ, Girotti MJ, Rotstein OD. Bacterial translocation induces procoagulant activity in tissue macrophages: A potential mechanism for end-organ dysfunction. Arc Surg 1991, 126: 586-590.
24. Yalçın O, Soybir G, ER E et al. Yanığa bağlı bakteriyel translokasyona granüosit koloni stimulan faktörün etkileri. Ulusal Travma Dergisi 1995, 185-188.
25. Wang XD, Andersson R, Soltesz V et al. Bacterial translocation after major hepatectomy in patients and rats. Arc Surg 1992, 127: 1101-1106.
26. Çiftçi E, Tatkan Y, Şahin M et al. Tıkanma sarılığında E vitamini ve ursodeoksikolik asidin bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye etkisi. Klinik ve Deneysel Cerrahi 1999, 7: 137-142.

27. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST et al. The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 1988, 104:917-923.
28. Ferri M, Gabriel S, Gavelli A, et al: Bacterial translocation during portal clamping for liver resection: A clinical study. *Arch surg* 1997, 132: 162 – 165.
29. Pace RF, Blenkham JJ, Edwards WJ, et al: Intra-abdominal sepsis after hepatic resection. *Ann Surg* 1989, 209: 302 – 306.
30. Sitzmann JV, Greene PS. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm: A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann Surg* 1994, 219: 13-17.
31. Wang XD, Andersson R, Soltesz V et al. Effect of hypertension on bacterial translocation induced by major liver resection in rats. *Eur J Surg* 1993, 159: 343-350.
32. Katz S, Jimenez MA, Lehmkuhler WE, Grosfeld JL. Liver bacterial clearance following hepatic artery ligation and portocaval shunt. *J Surg Res* 1991, 51: 267-270.
33. Wang XD, Parsson H, Andersson R et al. Bacterial translocation, intestinal ultrastructure and cell membrane permeability early after major liver resection in the rat. *Br J Surg* 1994, 81: 579-584.
34. Ackerman Z, Karmeli F, Amir G, Rachmilewitz D. Gastric and colonic inflammatory and vasoactive mediators experimental portal hypertension. *Liver* 1996, 16: 12-18.
35. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G et al. Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut* 1996, 39: 48-53.
36. Vauthey JN, Duda P, Wheatley AM, Gertsch P. Portal hypertension promotes bacterial translocation in rats mono- and non mono-associated with *Escherichia coli* C25. *HPB Surg* 1994, 8: 95-100.
37. Furuchi K, Usami M, Ohyanagi H, Saitoh Y. Inhibitory effect of portal pooling, bacterial translocation, and Kupffer cell activation on hepatic regeneration after partial hepatectomy by repeated portal triad cross clamping in rats. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1993, 90: 3006-3017.
38. Çetin R, Kocaoğlu H, Karaoğuz M et al. Karaciğer rezeksiyonlarında vasküler oklüzyon süresi ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996, 12: 151-156.

39. Lai ECS, Fan ST, Lo CM et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma: An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995, 221: 291-298.
40. Nakatani T, Sakamoto Y, Ando H, Kobayashi K. Effects of platelet-activating factor antagonist E5880 on intrahepatic and metabolic responses to transient hepatic inflow occlusion and reperfusion in the rabbit. *World J Surg* 1996, 20: 1060-1068.
41. Moore FA, Moore EE, Poggetti R et al. Gut bacterial translocation via the portal vein: A clinical perspective with torso trauma. *J Trauma* 1991, 31: 629-638.
42. Wang XD, Soltesz V, Andersson R, Benmark S. Bacterial translocation in acute liver failure induced by 90 percent hepatectomy in the rat. *Br J Surg* 1993, 80: 66-71.
43. Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR et al. Significant trends in the treatment of hepatic trauma: Experience with 411 injuries. *Ann Surg* 1992, 215: 492-502.
44. Horiuchi T, Muraoka R, Tabo T et al. Optimal cycles of hepatic ischemia and reperfusion for intermittent pedicle clamping during liver surgery. *Arch Surg* 1995, 130: 754-758.
45. Bilgehan H. Bakteri sayma yöntemleri. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı Barış Yayınları, Fakülteler Kitapevi, İzmir ,Ocak 1995: 133-146.*
46. *Statica for windows release 4.5.A. Copyright Statsoft, inc. 1993.*
47. Belghit J, Noun R, Zante E, Ballet T. Portal triad clamping for hepatic vascular exclusion for major liver resection. *Ann Surg* 1996, 224: 155-161.
48. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, Lienhart A, Huguet C: Vascular occlusion for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209:211-218.
49. Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P, Gallot D: Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:689-693.
50. Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, Kim DK, Castro EB, Watson RC, Howland WS, Beattie EJ: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 1974; 180:644-652.
51. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ: Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg* 1990; 77:21-26.

52. Taçyıldız İH, Arslan Y, Akıncı ÖF et al. Pringle manevrasında oluşan karaciğer hasarının azaltılmasında topikal hipotermi, sistemik steroid ve PAF antagonisti uygulamasının etkinliği (abstract). Ulusal Travma Dergisi Kongre Özet Kitapçığı, İzmir, 1998: 66.

53. Belghit J, Noun R, Malafosse R et al. Continous versus intermitent portal triad clamping for liver resection. Ann Surg 1999, 3: 369-375.

54. Deitch EA. Bacterial translocation of the gut flora: The Journal of Trauma 1990, 30:12, 184-189.

55. Brook I, Ledneey GD: Ofloxacin and penecilin G combination therapy in prevention of bacterial translocation and aniinal mortality after irridation, Antimicrob agents Chemoter Aug 1991; 35, 8: 1685-1687.

56. Gianotti L, Munda R, Alexsander JW: Effect of different regimens of gut decontamination and mortality in experimental acut pancreatitis. Eur J Surg Feb 1995, 161(2): 85-92.

57. Zong G, Xiao O, Zhaang Y: Prophylactic effect of systemic Ceftazidime on bacterial translocation in scalded rats. Chinese J Plastic Surg 1994, 10(6): 456-458.

58. Woodcock NP, Sudhear V, El- Barghouti N, Perry EP, Macfie J. Bacterial translocation in patients undergoing abdominal aortic anevrysm repair. Br J Surg 2000, 4: 439-442.

59. Büchler MW, Gloor B, Müller CA et al: Acut necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection, Ann Surg 2000; 232, 5, 619-626

33