

Bakteriyel Translokasyon

Banur BOYNUKARA¹

Mustafa BERKTAŞ²

ÖZET

Bakteriyel translokasyon, yaklaşık yüz yıldır, canlı mikroorganizmaların intestinal epiteliyal bariyeri geçmesi olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, mikrobiyal translokasyonun kesin mekanizması bilinmemektedir. Aktif epiteliyal hücrelerin bakterileri içine almaları ve fagositler aracılığı ile olan transport, mezenterik lenf yumruları ve uzak organlara bakterilerin ekstraintestinal hareketi için muhtemel etkenler olarak ileri sürülmüştür. Translokasyon, immunosupresif ve şiddetli hastalarda intestinal orijinli portal sepsisle birlikte asıl proses olarak ileri sürülmüştür. Oysa birçok etiolojik faktör bakteriye translokasyonun patojenitesinde etkili olabilir. Mevcut klinik gözlemler, yalnız köpek, fare ve rat çalışmalarına dayandırılmıştır. Halihazırda araştırmalar, gastrointestinal bakteriye enfeksiyon ile intestinal mukozanın bütünlüğü arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için devam etmektedir.

Anahtar Kelime: Bakteriye translokasyon

SUMMARY

Bacterial Translocation

The phenomenon of bacterial translocation, the movement of viable indigenous microorganisms across the intestinal epithelial barrier, has been recognized for almost 100 years. At the present time, the precise mechanism of microbial transport is unknown. Active epithelial uptake and phagocyte-mediated transport have been proposed as likely explanations for the extraintestinal movement of bacteria to mesenteric lymph nodes and distant organ sites. Translocation has been proposed as the pivotal process associated with intestinal origin portal sepsis in seriously ill and immunocompromised patients. While several etiologic factors can be implicated in the pathogenesis of bacterial translocation, the present clinical implications are based almost solely on studies of dogs, rats and mice. Present investigations continue to suggest a causal relationship between intestinal mucosal integrity and infection by indigenous gastrointestinal bacteria.

Key Word: Bacterial translocation

İnfeksiyöz bir hastalık, patojen mikroorganizmaların konakçının normal dokularına yerleşmesi ve konakçının savunma mekanizmasının geçici olarak kırılmasıyla ortaya çıkar. Bu klasik tanımlamanın yanısıra, infeksiyöz bir bulaşmanın konakçıda meydana gelişi üç şekilde olabilir:

1-) Dermal ya da mukozal bariyerin mekanik olarak tahrip olması sonucu, daha önceden steril olan vücut bölgelerine eksojen ya da endojen floranın girişine imkan veren visseral organların yaralanması veya travmasından ileri gelen enfeksiyonlar,

2-) İatrojenik mekanizmalarla beraber, şirurjikal kontaminasyon, biomateryalle görülen enfeksiyonlar ile konakçının kommensal mikroflorası arasındaki homeostatik dengeyi düzenleyen antimikrobiyal ya da kemoterapötik etkenler gibi

terapötik modalitelerle birlikte görülen enfeksiyonlar,

3-) Barsağın, sistemik bir enfeksiyonun kaynağı olarak tanımlandığı ve sağlam intestinal mukoz membrandan bakterilerin geçişini tanımlayan bakteriye translokasyondur.

Translokasyon, epitel hücre bariyerini geçerek mezenteriyel lenf yumruları ve diğer uzak visseral organlara canlı bakteri göçü olarak tanımlanmaktadır (1,2). Bakteriye translokasyonun, travma ya da yanığı olan hastalarda gram negatif mikroorganizmalardan ileri gelen sepsisin bir nedeni olduğu ileri sürülmektedir (3). Ayrıca, intestinal sepsisin orijini, multiple organ yetmezliğinin morbiditesinde bir faktör olarak görülür (4). Cerrahi müdahaleye tabi tutulan hastalardaki bu olgunun potansiyel klinik etkisini anlama girişimi, translokasyonun tarihsel perspektifleri bu makalede karşılaştırılmıştır.

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

Mikrobiyal Translokasyonun Tarihi Gelişimi:

19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında, bir çok araştırmacı, peritona komşu ya da peritonun örttüğü organlardan kaynaklanan bakteriler tarafından oluşturulan, peritoneal boşluğun istilası ile sonuçlanan peritonitis olgularından bahsetmektedirler. Bazı Alman araştırmacılar, bu olguyu, tam olarak " periton içinde dolaşma " anlamına gelen " Durchwanderungs-Peritonitis " olarak tanımlamışlardır.

1891'de canlı bakterilerin sağlam intestinal duvarı geçebilecekleri *in vivo* olarak ortaya kondu (5). 1895'te Gram pozitif kokların herhangi bir etki olmadan sağlam intestinal mukozadan geçebilecekleri rapor edilmiştir (6). Bakterilerin, intestinal duvarın normal fonksiyonunu yitirmesi şartıyla, intestinal mukozadan peritona göç edebilecekleri ileri sürülmüştür (7). Bununla birlikte 1923'te, peritoneal kavitenin ardışık kültürlerinin elde edilmesiyle normal alimenter sistemden kaynaklanan bakterilerin sağlam barsağı geçerek peritonitis oluşturdukları tespit edilmiştir (8). 1929'da başka bir araştırmacı, "Durchwanderungs" terimini çok sıkıcı bulmuş ve perforasyon olmaksızın intestinal lumenin kaynaklanan intestinal floranın peritoneal kaviteye geçişiyle oluşturulan peritonitis formunu tanımlayan "Migratory Peritonitis" terimini uygun bulmuştur (9).

Birçok araştırmacı tarafından patolojik bir durum olarak görülen bakteriyel translokasyonun, nadiren hastalıkla sonuçlanan, normal bir olay olduğuna inanılmaktadır (10). Bu görüşü ileri süren araştırmacı, bakterilerin, lenfatik sistem içerisinde doğal hareketleriyle ya da intestinal duvardan göç eden polimorfonükleer lökositler içerisinde taşındıklarını ileri sürmektedir (10).

Konakçının beslenme durumu, intestinal duvardan mikrobiyal göçün oluşumunda önemli bir faktör olarak görülmüştür (9). Nutrisyonel stres durumunda, alimenter sistemden peritona mikrobiyal kontaminasyonun oranında bir artış olduğu gözlenmiştir. Malnutrisyon ve mikrobiyal metabolizmanın bir ürünü olarak salınan uçucu yağ asitleri mukozal permeabilitenin artışından sorumlu faktörler olarak ileri sürülmüşlerdir. Başka araştırmacılar (11,12), abdomende önemsiz bir travmanın, peritonun direncini düşürdüğünü ve barsaklardan kaynaklanan mikrobiyal göç vasıtasıyla invazyona daha duyarlı bir durum oluşturduğunu ileri sürmektedirler. Sindirim sisteminden kaynaklanan mikroorganizmaların geçişini predispoze kılan iki olasılığın daha olabileceği ileri sürülmüştür:

1-) Barsaklarda kronik yangı proseslerinin varlığı ya da kimyasal maddeler aracılığı ile abdominal kavitenin irritasyonu,

2-) Vücudun başka yerlerindeki hastalığa karşı konakçı direncinin kırılması (6).

Bu olgunun işleyiş mekanizması ve etiyolojisi hakkında, mikrobiyal göç ile ilgili yapılan tanımlamalar, gözlemler ve tahminler altmış yıldan beri olduğu gibi, halen geçerliliğini korumaktadır.

1928'de, çevresel ve fizyolojik stres

durumlarında, sağlam duodenal mukozadan canlı Gram negatif bakterilerin göçünü tespit etmek amacıyla bir köpekte deneme yapılmıştır (13). Yanıklar ya da travma örneğinde olduğu gibi, vücudun periferinde meydana gelen temaslar ya da uyarılar esnasında karaciğer ve dalak bölgesinde mikrobiyal permeabilitede bir artışın tespit edildiği ileri sürülmüştür (14). Daha önceki araştırma sonuçlarının aksine, bu araştırmanın sonuçları, intestinal duvardan göç ettikten sonra lenfatik sisteme giden yollar üzerinde bulunan bakterilerin portal venöz sisteme girebileceğini ve karaciğere taşınabileceğini göstermiştir.

Göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta, ilk çalışmaların lokal anestezi yapılarak gerçekleştirilmesidir. Stresli şartlarda köpeklerde yapılan bu çalışma doğal olarak sonuçları da etkilemiş olabilir. Gözlemlere dayanılarak, sağlıklı intestinal mukozanın varlığında oluşan " mikrobik-intestinal permeabilite " ve göçten sonra karaciğer ve mezenterik lenf yumrularında bakterilerin yüksek bir konsantrasyonda bulunması araştırmacıları ikna etmiştir.

1940'larda, başka araştırmacılar, akut böbrek yetmezliğinin bir tedavisi olarak peritoneal irrigasyonu denediler ve denenen hastaların çoğunda E.coli'nin sepsise neden olduğunu buldular (15). Genellikle diyaliz sıvısının E.coli, Enterobacter aerogenes ve Gram pozitif kokları içeren karışık bir mikrobiyal flora ile kontamine edilmiş olduğu görüldü.

Olguların birinde, fakültatif flora ile birlikte anaeroblar da tespit edildi. Üremik hastada, serozal irritasyonun intestinal bakterilerin transluminal göçünden sorumlu olduğu, hastalarda, E.coli'nin intestinal yükünü azaltmak için irrigasyondan önce sülfatalidin ile selektif olarak tedavi edilmeleri gerektiği ileri sürülmüştür (16). İntestinal migrasyondan ileri gelen mikrobiyal sepsisin riskini sınırlayan bu yaklaşım, barsakların selektif dekontaminasyonunda erken bir girişim olarak göz önünde tutulabilir. Bu problem deneysel olarak bir laboratuvar da araştırılmış, köpekler bilateral nefrektomi ile üremik hale getirilmiş ve peritoneal irrigasyondan sonra, diyaliz sıvısında E.coli tespit edilmiştir. Üremik olmayan köpeklerde, irrigasyondan sonra mikroorganizma tespit edilememiştir (17). Köpekler, streptomisin ve sulfatalidin ile oral olarak tedavi edilerek Gram negatif enterik bakteriler elimine edilseydi, fekal bakteriler ve irrigasyon sıvısından da E.coli izole edilmezdi. Bu gözlemler, araştırmacılara konakçının üremik durumunun neden olduğu transmural migrasyon olan peritoneal kontaminasyonun mekanizmasını ileri sürmek için rehberlik etmiştir.

Çalışmaların farklı bir serisinde peritonun " mono-oliat " ya da " gum tragacanth " ile kimyasal irritasyonunun, peritoneal kavitenin E. coli kontaminasyonu ile birlikte olduğu kanıtlandı. Bununla birlikte kontaminasyon, her kültür pleytinde 50'den daha az koloni ile sınırlıydı ve tüm köpekler irritantın geri alınması ile hemen negatif duruma geldiler (18). Çalışmaların bu

grubundan elde edilen en ilginç gözlem peritoneal irrigasyon sıvısından primer olarak *E. coli* ve *Enterobacter*'in izolasyonunda yatmaktadır. Bu yüzden bu gün, intestinal orijinli sepsis geçirdiğini sanılan hastalarda başlıca klinik öneme sahip izolatlar olarak bu organizmalar görünmektedir (19).

İntestinal Permeabilite ve Mikrobiyal Patogenezis:

1950 yılında, bir köpek üzerinde yapılan denemede, araştırmacılar radyoizotoplantı bir *E. coli* suşu hazırladılar ve bu canlı mikroorganizmayı hem gavaj hem de intravenöz olarak konakçıya verdiler. Bu araştırmacılar aynı zamanda işaretli ölü bakterileri de gavaj yolu ile verdiler. Peritoneal sedimentte mevcut olan radyoaktivite 24 saat sonra değerlendirildi. Serbest radyo izotopla peritonun penetrasyonu, işaretli bakterilerin transmural migrasyonundan daha az önemli bulundu. Peritoneal kavitede, işaretli bakterilerin intravenöz verilmesi, işaretli *E. coli*'nin gavajla verilmesinden önemli oranda daha az ölçülebilir radyoizotop tesbiti ile sonuçlandı. Araştırmacılar, aynı zamanda, hem canlı hem de ölü *E. coli*'nin uygulanmasından 24 saat sonra peritoneumda benzer radyoaktiviteyi buldular (20). Nitekim bu çalışmalar, yeni standartlarla incelendiğinde, elde edilen bulgular, abdomende oluşan travma ya da penetre olmayan yaralanmanın peritoneal kaviteye Gram negatif bakterilerin göçü ile sonuçlandığını tesbit eden daha önceki çalışmaların bulgularını doğrulamaktadır. Önceleri, mikrobiyal göç için mikroorganizmaların mutlaka canlı olması gerektiği, toksinler ya da nekrotize edici enzimler gibi doğal virulans faktörlerinin dahi transmural geçiş için gerekli olmadığı düşünülmemekte idi.

Bakterilerden başka, karbonhidrat granülleri, karbon tozu ve bakteriofajları içeren partiküllerin sağlam intestinal duvardan geçtikleri araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (21-23). Bazı araştırmacılar, hareketsiz partiküllerin fagositik hücreler tarafından alınıp mezenterik lenf yumrularına taşındığını ileri sürmüşlerdir (24). Bu, 1926'da (10) ileri sürülen mekanizma ile açıkça benzer bir durum göstermektedir. Bakteriofaj translokasyon çalışmalarında, *E. coli* T1 fajının göç ettiği fakat mezenterik sirkülasyona girmediği kanıtlanmıştır. Bundan başka, ratlara oral olarak uygulanan sayıyla kıyaslandığında lenfatik sistemde az sayıda faj partikülü bulunmuştur (24). Bu bulgular, araştırmacıların (18) bulguları ile uygunluk içinde olup, translokasyonun kendiliğinden geçici bir olay olduğu fikrini desteklemektedir.

Bakteriyel translokasyon hakkında yapılan ilk çalışmalar, peritonun mikrobiyal kontaminasyonu üzerinde odaklanırken, daha yeni araştırma sonuçları, intestinal epitelyumdan mikrobiyal göçün, bakterilerin mezenterik lenf yumrularında hapsedilmesiyle sonuçlandığını kanıtlamaktadır. 1955'te farelerde yapılan selektif besleme çalışmalarıyla,

Serratia marcescens'in intestinal mukozadan geçerek lenf yumrularına girdiği kanıtlanmıştır (26). 1966'da hem maya (*Saccharomyces cerevisiae*) hem de bakterilerin (*Serratia marcescens*) intestinal duvardan transloke olduğu ve lenf yumrularına girdiği kanıtlanmıştır (27). İntestinal mukozadan intestinal bakterilerin migrasyonu ile intestinal mukozanın spesifik patojenler tarafından invazyonu arasında önemli bir fark gözetilmektedir. Bakteriyel translokasyon ile intestinal mukozanın mikrobiyal invazyonu arasında göz önünde bulundurulacak farklılıklarda unutulmaması gereken önemli bir nokta, çoğu translokasyon çalışmalarında sindirim sisteminin histopatolojik olarak normal görünümde olmasıdır.

Tipik olarak, *S. typhimurium*, *L. monocytogenes*, *V. cholera*, *C. jejuni* ve *E. histolytica* gibi intestinal patojenlerle birlikte seyreden mukozal invazyon, kısmen doğal virulans faktörlerine bağlıdır ki bu faktörler, sıklıkla normal intestinal mikrobiyal floranın değişiklikleri ile birlikte görülürler (28-32). Diğer taraftan mikrobiyal translokasyon, normal florayı oluşturan mikroorganizmaların intestinal duvardan hareketini hızlandıran bir mekanizmadır.

Barsakların normal kommensal florası hem de geleneksel intestinal patojenler genel mekanizmaları paylaşabilirler. Bu mekanizmalar, her iki bakteri grubunun, sağlam intestinal mukozadan geçişine olanak sağlarlar. Bu kapasite, bakteri hücrelerinin yüzeyindeki spesifik lektinler ya da adhesinler vasıtasıyla yönetilir. Genellikle bu adhesinler, normal olarak kommensal fekal florada mevcut olmayan gen kümeleri tarafından kodlanırlar (33). Bu yüzden, hem patojenik hem de spesifik adhesin ve lektinlere sahip olan kommensal mikroorganizmaların barsaklara girişi, bakterilerin daha sonraki transmural geçişleri için bir gereksinim olabilir.

Vasküler donanımdan yoksun intestinal mukozada bakteriyel transmigrasyon 15 saatte gelişir. İlk görülen mikroorganizma *Clostridium*'ları takiben *Staph. aureus*'tur, daha sonra ise *Enterobacter* familyası yer alır. Bu şartlar altında anaerobik bakteriler, intestinal mukozadan aerobik mikroorganizmalarla aynı oranda göç ederler ve lumen dışındaki konsantrasyonu, geleneksel translokasyon çalışmalarında görülen bakteri konsantrasyonundan daha fazladır (34). İskemi için sekonder olan bu gelişme mikrobiyal translokasyonun yerini alamaz. Neticede enzimler ve doku otolizi, peritona, hem mukozal hem de luminal floranın sızmasını baskılar. Bakterilerin visseral yüzeye göçü ile devitalizasyonu arasında önemli bir geçikme zamanının olması gerekir. Alimenter sistemde yoğun mikrobiyal göç, yalnızca bu karışık durumlarda gözlenir.

Kommensal Mikrobiyal Ekoloji ve Bakteriyel Translokasyon:

İntestinal sistemin mikrobiyal ekolojik yapısı önemli derecede metabolik ve fizyolojik farklılıklar

gösterir ve üç farklı çevreye ayrılabilir. Bunlar; intraluminal fekal içerik, müsin ve mukozal yüzeydir. İnce barsakların intraluminal içeriği geçici mikrobiyal kontaminantlar ve müsin ile barsak mukozasından kaynaklanan endojen bakteriyel sığınmacılardan oluşur. İnce barsakların distal kısmı ve kolonlarda, gaita ile karışık yerleşmiş zengin bir polimikrobik flora mevcuttur. Barsaklarda baştan sona yerleşmiş bulunan kalın müsin tabakası lümen ile mukoza arasında geçici bir zondan ibaret olup, bakteriyel üremeyi kamçılayan protein ve polisakkaritleri içeren bir çevredir. Proksimal barsak, predominant olarak fakültatif bakteriyel flora içermekle birlikte mikrobiyal yoğunluğu azdır (35). Oysa ince barsakların distal kısmı ve kolonda anaeroblar predominant mukozal bir populasyon sergilerler. Bakteriyel translokasyon bu intestinal çevreden gelir.

Araştırmacılar 1930-1980 yılları arasında yoğun bir şekilde fakültatif Gram negatif bakterilerin transmural migrasyon ile olan ilişkisini araştırdılar. Bu araştırmalarda zorunlu anaerobik mikroorganizmalar ise, nadiren gözlemlendi (13,14, 17,19,26). Gnotobiyotik farelerde farklı kommensal bakterilerin intestinal mukozadan translokasyon oranları araştırıldı. *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *Pseudomonas türleri* gibi Gram negatif bakterilerle enfekte farelerin mezenterik lenf yumrularında en fazla (%89), *Laktobasil*, *Stafilokok* ve *Enterokoklar* gibi fakültatif Gram pozitif bakteriler (%43), zorunlu anaeroblar ise mezenterik lenf yumrularında % 30 oranında tesbit edildi (36). Bir başka araştırmada Güçlü ve ark. (2), sistemik antibiyotik ve kolon lavajı uygulanan sıçanlarda, özellikle anaerob bakteriyel translokasyonun kontrol grubuna göre % 60 oranında azaldığı saptanmıştır. Bununla birlikte, farelerle yapılan bazı çalışmalarda zorunlu anaerobların da transloke olabildikleri gözlemlenmiştir. Anaeroblar arasında *Bakteroides türlerinin* mikrobiyal translokasyonda *Clostridium*'ları takiben en fazla potansiyeli oluşturdukları gözlemlenmiştir (37).

İnce ve kalın barsakların mikrobiyal populasyonu, konakçının normal fizyolojik ve nutrisyonel aktiviteleri ile bir denge içerisinde. Bu intestinal mikroorganizmaların ekolojik stabilitesi, eksojen mikroorganizmalar tarafından mukozal kolonizasyonuna karşı baskılayıcı direnç olarak gelişir (38). Bundan başka, mukozal yüzeye yerleşen anaerobik bakteriler, insanlarda kolonizasyon rezistansını düzenleyen başlıca determinantlar olarak görülmüşlerdir. Farelerde asıl kolonizasyon direncinden sorumlu yerli floranın değişmesinin, bakterilerin hızla lenf yumrularına yayılımı ile sonuçlandığı ispatlanmıştır (39). Çalışmaların başka bir bölümünde, intestinal mukozanın geçirgenlik özelliklerinin, selektif intestinal dekontaminasyonundan sonra değiştiği ispatlanmıştır. Metronidazol ile tedavi edilen farelerin (bu madde anaerobları predominant olarak inhibe eder) mezenterik lenf yumrularında fakültatif Gram negatif enterik bakterilerin translokasyonunda

artış görülmüştür. Bununla birlikte, basitrasin ve streptomisin (aerobları predominant olarak inhibe ederler) ile tedavi edilen ratlar, florayı oluşturan bakteri translokasyonu sergilemişlerdir. Alternatif olarak, fareler, streptomisine dirençli *E. coli* ile enfekte edildiklerinde tüm tedavi gruplarında dirençli mikroorganizmaların transloke olduğu gözlemlenmiştir (40). Hem fakültatif hem de anaerobik bakteriyel flora üyelerinin transmigrasyon fenomenini kontrol etmekte bazı rollere sahip olduğu ileri sürülmektedir.

Yapılan bir araştırmada gnotobiyotik farelerde, sekal bir homojenatın intragastrik inokulasyonundan sonra, *E. coli* ve *Lactobacillus acidophilus*'un mezenterik lenf yumrularına transloke olabileceklerini kanıtlanmıştır (41). Benzer inokulasyonlardan sonra, spesifik patojen free (SPF) farelerde translokasyon görülmemiştir. SPF farelerin translokasyonu inhibe eden bazı endojen mekanizmalarla korunduğu ileri sürülmektedir. Bundan başka, kontrol grubu SPF farelerle kıyaslandığında gnotobiyotik farelerin daha yüksek bir *E. coli* yoğunluğu gösterdikleri tesbit edilmiştir (41). Farklı bir seri çalışmada ise, barsaklardaki başlıca anaerobik bakterilerin varlığı neticesinde bakteriyel antagonizma ile mikrobiyal translokasyonu inhibe edilebildiği kanıtlanmıştır (42). Model çalışmasında, yerli anaerobik bakterilerin varlığı, streptomisine dirençli *E. coli* suşunun yoğunluğunu azaltmıştır. Anaerobik floranın yokluğunda ise *E. coli* suşu, barsağa hızlı bir şekilde kolonize olmuş ve mezenterik lenf yumrularına transloke olmuştur (42).

İntestinal transmigrasyonda önemli faktörler olarak intestinal mukozanın kolonizasyonu ve mikrobiyal aşırı üreme, spesifik bir gözlemden daha ileri öneme sahiptir. Önemli klinik bir problem olan ve intestinal stazis ile sonuçlanan "Blind Loop Sendromu", malabsorbsiyon ve steatorrhea'ya yol açan yaygın bakteriyel üreme ile birlikte seyrederek (43). Eğer, mevcut hayvan modellerinde, bakteriyel üreme şartlarından sonra translokasyon geçerli olsaydı, mezenterik lenf yumruları ve daha uzak organlara mikrobiyal transmigrasyonda bir artış beklenenecekti. Gerçekten, intestinal obstrüksiyon ve benzeri şartlarda barsaklar, ekstra intestinal kontaminasyonun bir kaynağı olarak iş görecektir. İatrojenik faktörler, bakteriyel translokasyonda bir role sahip olabilirler. Penisilin ve klindamisin oral olarak uygulanmasıyla, intestinal zorunlu anaerobik bakteriyel populasyonun azaldığı kanıtlanmıştır. Sekumdaki fakültatif enterik bakterilerin konsantrasyonundaki artışla birlikte, translokasyonda da bir artışın olduğu gözlemlenmiştir (46). Endojen zorunlu mikrobiyal populasyonun, anaeroblara karşı etkili antibiyotik ajanlarla tahribi, konakçının regional lenf yumrularına fakültatif bakterilerin ekstra intestinal göçüne karşı predispoze kılabilir. Bazı araştırmacılar, deneylerde streptomisin, basitrasin-streptomisin ve metronidazolün etkilerini karşılaştırarak bu oluşumu doğrulamışlardır (47).

Anaeroblar, translokasyonun önlenmesi ve kolonizasyon direncinde önemli bir role sahipken, lenf yollarına göçü etkileyen faktörler çok daha kompleksir ve muhtemelen normal endojen floranın diğer komponentlerini içerirler. Bir araştırmacı, mikrobiyal transmigrasyon ve mukozal hücre kültürü üzerinde ricinoleik asitin etkisini araştırmıştır. Ricinoleik asit, mukozal bariyerin tahribi ile sonuçlanan kolumnar goblet hücrelerinin dökülmesine neden olur. Bakteriyel translokasyon, ilk olarak ricinoleik asitin uygulanmasından 6 saat sonra tesbit edilmiş ve 4 gün sonra en yüksek düzeye ulaşmıştır (48). Bu bulgular, mikrobiyal translokasyonun, alimenter sistemin yapısal ve ekolojik değişikliklerini takiben oluşabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, en önemli predispozisyon faktörlerin, kommensal mikroflora ve anaerobların düzenleyici rolünü ayarlayan normal mukoza ile birlikte mikrofloradaki değişiklikler olduğu görülmektedir.

Konakçının İmmunolojik Yeteneği ve Translokasyon:

Bir çok araştırmada, intestinal mukoza ile ilgili immunolojik faktörler, endojen floranın transmural göçünü önleyen önemli determinantlar olarak gözlenmiştir. 1955'te iyonize edici radyasyonun, fareleri fakültatif bakteriyemiye predispoze kıldığı kanıtlanmıştır (25). Bazı araştırmacılar, T-hücrelerine bağlı immun fonksiyonun rolünü araştırmışlar ve kongenital olarak atimik nud farelerinde (nu/nu %50) heterozigot (nu / +) farelerle kıyaslandığında (%5) mikrobiyal translokasyonda artış olduğu kanıtlanmıştır. Homozigot farelere heterozigot farelerden alınan timus implante edildiğinde ise, istatikselsel açıdan heterozigot kontrol farelerinden farklı olarak translokasyon oranı da % 8'e düşmüştür (49). T-hücrelerine bağlı immunitede bir yetmezliğe ilave olarak homozigot farelerde, barsakların lamina propriasında IgA üreten plazma hücrelerinin salgılarının azalmasıyla ilişkili olarak IgA üretiminde de azalma olduğu gözlenmiştir. Antikor sekresyonundaki bir yetmezliğin, endojen bakterilerin barsak mukozasına yapışmalarına ve onu takiben diğer organlara transmural migrasyonlarına neden olduğu ileri sürülmüştür.

5-fluorouracil, methorexate ve cyclophosphamide gibi immunosupresif ve sitotoksik etkenlerin farelerde bakteriyel translokasyonu arttırdığı belirlenmiştir (50). Son zamanlarda, ince barsak transplantasyonlarından önce, siklosporin verilen ratlarda, mezenterik lenf yumrularına ve diğer organlara bakteriyel translokasyon oranında bir artış gözlemlendiği tesbit edilmiştir (51). Kontrol grubundaki tümör taşımayan farelerle (%9) kıyaslandığında S-180 sarkoma taşıyan farelerde artan bir translokasyon (%36) görülmüştür. Tümör taşıyan fareler translokasyon esnasında, baskılanmış gecik-

miş tip aşırı duyarlılık ve nötrofilik lökositozis sergilemişlerdir (52).

Bakteriyel translokasyonun *Propionibacterium acnes* ile nonspesifik stimulasyonla inhibe edilebildiği kanıtlanmıştır. Patojenlerden arındırılmış monoasosiye *P. acnes*'in intraperitoneal enjeksiyonundan sonra *E. coli*'nin insidensi %75'ten %41'e düşmüştür (53). T-hücre mekanizmalarının direncini arttırarak oluşturulacak immunostimulasyon ile intestinal duvardan bakteriyel göçün inhibe edilebileceği ileri sürülmüştür. Bu öneriyle birlikte başka bir araştırmacı, interleukin-2'nin uygulanmasından sonra T-hücre fonksiyonunun stimule edildiğini ve mezenterik lenf yumrularına olan translokasyonda ölçülebilir düzeyde bir azalmanın olduğunu tesbit etmiştir. Ayrıca, yardımcı T hücrelerinin aktivitesinin inhibisyonunun farelerde normal bir sekal mikroflora varlığında, translokasyon oranının önemli derecede arttırmadığı görülmüştür (54). Bu bulgular, T hücrelerine bağlı immunitenin mezenterik lenf yumrularına translokasyonu düzenlemede önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir.

1926'da, bakterilerin polimorf nükleer (PMN) lökositler içerisinde mezenterik lenf yumrularına ve daha uzak organlara taşınabileceği ileri sürüldü (9). Fakat araştırmacının hipotezini test etme araçlarından yoksun olması nedeniyle bu konu teorik bir tartışmadan öteye gidemedi. PMN transportu, son zamanlarda araştırmacıların ortaya koymuş olduğu gibi translokasyon için ilginç bir potansiyel mekanizmadır. İmmunokomponent ve makrofaj yetmezlikli farelerin (C3H/HeJ) kullanılmasıyla, translokasyonun deprese olduğu kanıtlandı. Bundan başka, hem fluoresan işaretli bakteriler hem de işaretli inert latex partiküller kullanılarak makrofajlarda bu işaretli maddeler tesbit edilirken lenfositlerde tesbit edilemedi (55). Bu çalışmanın bulguları hem canlı hem de inert partiküllerin intestinal mukozadan geçebileceğini kanıtlamaktadır.

Translokasyon için bir köpek modelinde, fluoresan latex partikülleri, izole edilmiş jejunal segmentler aşılandılar. Sekiz gün sonra laparotomi yapıp izole barsak segmentini drene eden ana mezenterik lenf yumruları alındı ve denemeye alınan tüm köpeklerde incelenen fagositik hücrelerin sitoplazmalarında latex partikülleri tespit edildi (24). Bu çalışmaların sonuçları, fagositik hücrelerin inert partikülleri intestinal lumenden mezenterik lenf yumrularına taşıyabileceğini doğruladı.

Mikrobiyal translokasyonun kesin mekanizması belirlenmemiş olmasına rağmen, muhtemelen tüm fagositik hücreler, ekstraintestinal bölgelerin mikrobiyal kontaminasyonunda önemli bir role sahiptirler.

Mikrobiyal Translokasyonun Sistemik Gücü:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, normal konakçı ya da nonasosiyel gnotobiyotik hayvanlarda çoğunlukla mezenterik lenf yumrularında nadiren de diğer anatomik bölgelerde transloke olan bakterilerin bulunabileceğini kanıtlamıştır. İlk çalışmaların sonuçları, peritoneal kontaminasyonun, sağlam barsaklardan mikrobiyal göçün sonucunda oluştuğunu kanıtlamaktadır (8,10,14,17). Bu bize, insanlarda translokasyonun, potansiyel klinik önemini göz önünde tutmamızda rehberlik etmektedir. Mikrobiyal göç hakkındaki çok eski tanımlamalar bilimsel dayanaktan yoksundurlar. Genelde hepsi, konakçıyı travmatik olarak yaralayan ya da onu strese sokan genel predispoze edici faktörleri kapsamaktadırlar. Translokasyon hakkındaki genel tanımlama, intrinsik bir yaralanma olmadan, sağlam mukozadan bakteriyel göçün meydana gelişini ileri sürer. Şiddetli hastalıklarda, hastanın septik olduğu esnada intestinal mukozanın sağlam olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu, özellikle, iskemik intestinal hastalık örneklerinde kaçınılmazdır. Zira böyle bir durumda, karaciğer ya da portal sirkülasyonda bakteriler bulunabilir (56). Barsak bütünlüğü kendi başına yapısal olarak uyum içerisindedir ve bu yüzden portal sepsis daima geleneksel olarak tanımlanan bir translokasyon olayı ile olmayabilir (33). Çalışmaların çoğunda, mikrobiyal sepsis üzerinde hemorajik şokun önemi araştırılmıştır. Akut hemorajik şokun, sağlam mukozal bariyeri tahrip ettiği ve barsaktan çıkan bakterilerin sistemik yayılmasına yol açtığı bildirilmektedir (57). Bulguları itibarıyla farklılık arzeden bir çalışmada, hemorajik şokun akut epizotlarının, mezenterik lenf yumrularına ya da uzak organlara bakteriyel translokasyonda istatistiksel olarak önemli bir artışla sonuçlanmadığı ortaya konmuştur (58). Aynı dönemde yapılan bir başka çalışmada, ratlarda pankreas yangısı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada nedeniyle koledok kanalı ligatüre edilmiştir. 24 saat sonra bazı ratlarda femoral artere bir kanül ile girilip kan alınmak suretiyle hipovolemik şok oluşturulmuştur. Bunun sonucunda hipovolemik şoka bağlı olarak translokasyon görülmemiştir. Bununla birlikte hipovolemik şokun varlığında ya da yokluğunda akut pankreatitli ratlar lenf yumrularına ve diğer organlara translokasyon sergilemişlerdir (59). Başka araştırmacılar, hem canlı hem de ölü olarak radyoizotoplantmış E. coli'yi ratlara vererek 48 saat sonra süperior mezenterik arteri ligatüre etmişlerdir. Bu araştırmacılar ligatür işleminden 5 saat sonra kanda canlı ve ölü radyoizotoplu E. coli tesbit etmişlerdir. Ayrıca böbrek ve karaciğerde de bu bakterilere rastlanmıştır (60). Bu deneysel bulguların değişkenliği, intestinal mukozadaki iskemik durumların iyi tanımlanması, neticede geçici hipovolemik epizotların barsaktan kaynak-

lanan sepsisle ilişkili olup olmayacağını ileri sürecektir. Şokun bu mevcut modellerinin bakteriyel translokasyon üzerinde, internal hemorajinin etkisini hesaba katmadığı, neticede diğer enfeksiyöz proseslerde asıl adjuvantlar olarak kan ürünlerinin görülmüş olmasını kaydetmek önemlidir (61).

Obstruksiyon, barsaklarla ilişkili sepsisin insidensini etkileyen diğer bir önemli faktördür. Obstrüktif hastalığın iki önemli modelinde, safra kanalının ligatüre edilmesinin mezenterik lenf yumrularına enterik translokasyonla sonuçlandığı görülmüştür (59,60). Obstruksiyonlu hastalardan elde edilen ileal mukozal segmentin histolojik analizi, villiler boyunca submukozal ödemin varlığını göstermiştir. Koledok kanalının obstruksiyonundan sonra, kaybolan mukozal fırçamsı kenar bütünlüğünün hem bakteri hem de bakteri ürünlerine (endotoksin) permeabiliteyi artırdığı ileri sürülmüştür (62). Önceki çalışmaların bulguları, eksojen endotoksinin Gram negatif bakterilerin lenf yumrularına translokasyonunu stimüle edeceğini kanıtlar durumdadır (63). Bununla birlikte şimdilik, insanlarda hastalığın bu prosesin neticesinde gelişeceği hakkında yeterli delil yoktur.

İnsanlarda oluşabilen translokasyon ile ilgili ileri sürülen son bulgular göstermiştir ki, barsaklardaki herhangi bir yaralanma ile birlikte oldukça yaygın bir translokasyon ortaya çıkabilir, fakat bunun sonucunda nadiren hastalık gelişebilir. İnce barsakları obstrüksiyonlu olan 17 hastanın 10'unda, laparotomi sonunda translokasyon açısından pozitif mezenterik lenf yumruları tesbit edilmiştir ve E. coli, en fazla izole edilen bakteri olarak görülmüştür(649). Bakteriyel translokasyonun, mikrobiyal bir üremenin sonunda mı, yoksa sekonder iskemiyeye yol açan mukozal bir yaralanma sonucunda mı oluştuğu bilinmemektedir. Mezenterik lenf yumrularında translokasyon olduğu belirlenen hastalardan hiç birinin herhangi bir klinik enfeksiyon geçirmediğinin tesbit edilmesi önemlidir. İntestinal obstrüksiyon, translokasyon için açıkça bir predispozan faktör olarak görülmektedir. İnce barsaklarda yapılacak minimal manipulasyonlar, sağlam intestinal duvardan bakterilerin translokasyonunu stimüle edecektir. Araştırmacılar barsakların hafif manipulasyonlarının mezenterik lenf yumrularına bakteriyel translokasyonla sonuçlandığını kanıtlamışlardır (60,65). Tüm bu kanıtlar pozitif kültüre sahip lenf nodüllerinin, bakteriyel translokasyonun potansiyel klinik öneminin duyarsız bir işareti olabileceğini göstermektedir.

Translokasyonun insan hastalıklarında bir faktör olarak görülebilmesi için, bir kaç potansiyel olayın eşzamanlı olarak oluşması gerekir. Araştırmacılar, kombine olarak selektif antibiyotik ve immünoşüpresif tedavinin uygulanması durumunda, translokasyonun peritonitis ve sepsisle sonuçlanacağını ortaya koymuşlardır. Aynı ayrı değerlendirildiklerinde, hem antibiyotik tedavisi hem de hem de immünoşüpresif tedavi mezenterik lenf yumrularında translokasyona neden olurlar.

Fakat daha uzak organlara geçiş olmaz (44). Yanık oluşturulan bir ratta, termal yaralanmanın mezenterik lenf yumrularında bakteriyel artışla birlikte seyrettiği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte ratlar, yalnızca E. coli ile birlikte seyreden dekontaminasyonu takiben uzak organlara önemli bir mikrobiyal yayılma ve translokasyon sergilemişlerdir. Yanıklı farelere penisilin tedavisi yapıldığında, barsaklardaki zorunlu anaerop flora deprese edilmiş ve fakültatif enterik bakteriler için iyi bir üreme ortamı sağlandığından sayılarında artış gözlenmiştir. Ayrıca çok sayıda organın yanısıra, mezenterik lenf yumrularında da enterik mikroorganizmalar tespit edilmişlerdir (45). İncelenen farklı bir çalışma serisinde ise, translokasyon ve visseral organların kontaminasyonu, T-hücre yetmezlikli atimik farelerde, termal yaralanma ile birlikte oluşturulan kırık örneklerinden, travma ya da amputasyondan sonra görülmüştür (66,67).

Son çalışmalar, termal yaralanma ya da iyonize edici radyasyondan sonra intestinal mukozanın bütünlüğü üzerinde odaklanmıştır. Yaygın termal yanıklı hastalar, yanığı olmayan kontrol grubu ratlarla kıyaslandığında, yanıklı hastalarda laktoz permeabilitesinde artış olduğu gözlenmiştir (68).

Yaralanmadan sonraki kısa süre içerisinde permeabilite artışının olması mukozal mikroanatominin bütünlüğünde bir değişimin göstergesi olabilir (69). Bununla birlikte, bu hastalarda klinik enfeksiyonun oluşumundan da bahsedilmektedir. Araştırmacılar, tek doz 1/100 centigray x-radyasyonuna maruz bırakılan farelerde enterik lenf nodüllerindeki kültürlerle translokasyonun %100 olduğunu ortaya koymuşlardır. Translokasyon, irradyasyondan 2 saat sonra oluşmuş ve bütün ratların kesildiği dördüncü güne kadar devam etmiştir. Dokunun histolojik muayenesi, irradyasyondan 12 saat sonra intestinal mukozada bazı yangısal değişikliklerle birlikte maksimal doku ödemi ve dördüncü ülserasyon geliştiğini göstermiştir (70). Araştırmacılar, mezenterik lenf düğümlerine olan bakteriyel göçün, değişikliğe bağlı olarak uyarılmış organlarda bağımsız olarak ortaya çıktığını savunmuşlardır. Son zamanlarda abdominal radyasyondan sonra verilecek glutaminin bakteri translokasyonunu azalttığı ileri sürülmüştür (71). Araştırmacılar, Sprague-Dawley ratları oral olarak glutamin verilmesinden sonra 1000 centigray radyasyonla iyonize etmişler ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda önemli bir azalmanın olduğunu ispatlamışlardır. Oysa, translokasyonu önlemede glutaminin kesin mekanizması bilinmemektedir. Glutaminin enterosit metabolizmasında önemli bir substrat olduğu ve hücrelerin dönüşümünün devamı için nükleik asit metabolizmasında nitrojen vericisi fonksiyonu yüklediği bilinmektedir. Mekanizma ne olursa olsun, glutamin barsak mukozasının yapısını koruyan ve mezenterik lenf yumrularına bakteriyel göçü engelleyen bir etkiye sahiptir.

Fakültatif intestinal bakterilerin konsantrasyonunda bir artışa neden olan protein malnutrisyonu, termal yaralanma durumlarında bile translokasyonu kolaylaştırmamaktadır (72). Bununla birlikte bakteri translokasyonuna neden olan endotoksinin varlığında protein malnutrisyonunun bir risk faktörü olduğu görülmektedir (73).

Protein malnutrisyonu varlığında, akut endotoksinle ilişkili yaralanmalar, yetersiz bakımlı ratlara nazaran daha şiddetli seyeder. Her iki faktör arasında sinerjik bir etkinin olduğu ileri sürülmektedir. Total parenteral nutrisyonun (TPN) mezenterik lenf yumrularına enterik translokasyonu artırdığı kanıtlanmıştır (74). Bu oluşumun mekanizması, intestinal sekretör Ig A konsantrasyonundaki bir azalma ile birlikte, fakültatif intestinal mikroorganizmaların konsantrasyonunda bir artışı takiben intestinal mukozal kitlede önemli bir azalma şeklinde meydana gelmektedir (75). Bir rat modelinde, glutamin ilave edilmiş total parenteral nutrisyonun mikrobiyal translokasyonu azalttığı kanıtlanmıştır (76). Glutamin ilavesi alan ratlar, normal besinle beslenen kontrol grubundaki hayvanlara benzer şekilde sekretör Ig A seviyeleri sergilediler (76). Esansiyel olmayan bir amino asit olarak sınıflandırılan glutamin, intestinal hücreler tarafından kullanılan başlıca enerji kaynağı olup ve strese karşı konakçının biyokimyasal cevabında önemlidir. Bu yüzden, uzun süre intravenöz besleme intestinal mukozanın atrofisi ile birlikte seyeder. Total parenteral beslemeden sonra translokasyonda bir artışın olması sürpriz değildir. Glutamin ilavesi ile birlikte total parenteral nutrisyonun mukozal kitle artışını, DNA ve protein miktarını ve mukozal kalınlığı artırarak mukozal atrofiyi önlediği kanıtlanmıştır (77). Glutamin ilavesinin ikinci bir grup faydası ise, immun fonksiyonlarda artış, yanıklı ve travmalı hastalarda yaranın iyileşme sürecinde hızlanma ve letal endotoksinlerin etkilerine karşı koruyucu özelliği olabilir.

İntestinal lumenden mezenterik lenf yumrularına bakteriyel translokasyon, vücudun başka bir yerindeki enfeksiyonun bir neticesi olarak da oluşabilir. Kontamine edilmiş bir fibrin pıhtısının implantasyonundan sonra, intraabdominal bölgelere bakteri translokasyonu olduğu görülmüştür. Araştırmacılar, barsak duvarından geçişe peritondaki yangısal hasarın neden olduğunu tahmin etmektedirler (78). Bu oluşumun potansiyel bir mekanizması olan fekal peritonitise, peritonu kontamine eden Gram negatif bakteriler tarafından endotoksin salınımı neden olabilir. Başka araştırmacılar, hem intramüsküler hem de intraperitoneal olarak uygulanan toksinin enterik Gram negatif basillerin mezenterik lenf yumrularına translokasyonu artırdığını bildirmişlerdir (63). Endotoksinin intestinal mukozanın permeabilitesini artırdığını ve multiple organ yetmezliği ile ilişkili olduğu görülmüştür (79,80). Endotoksinin yalnız başına barsaklardan peritoneuma bakterilerin yayılmasını kolaylaştırabilmesi olası değildir. Fakat endotoksin salınımı peritoneal yaralanma ile

birleştirildiğinde, sinerjistik etkileşme olabilir ve intestinal enterik bakterilerin peritoneal kontaminasyonu ve transmural migrasyonu artabilir.

Tablo 1. Bakteriyel translokasyonla birlikte seyreden etiyolojik faktörler.

Faktörler:	Kaynak No:
iyonize edici radyasyon	25,70,71
Endotoksin	63,73,79
Travma	10,13
Beslenme ile ilgili stres	8,73
Peritoneal yangı	5,17,19,63
Böbrek yetmezliği	14,16
Mikroflora değişikliği	39,41,44,45
İntestinal mukozal değişiklikler	40,70,77
Obstruksiyon	60,62
Hemorajik şok	56,60
Hücre defektleri (karşılıklı etkileşimlerde defektler)	49,52,54,55
Sekretör immunglobulin A yetmezliği	47,75,76
Fagositik hücre fonksiyonundaki defektler	49,55
Total parenteral beslenme	74
Sinerjistik etkileşimler	
Antibiyotik ajanlar ve immunosüpresyon	55
Protein malnutrisyonu ve endotoksin	73
Termal yaralanma ve aşırı bakteriyel üreme	56
Termal yaralanma ve enerji	66
Termal yaralanma ve travma	67,68

Şirurjikal Olarak Tedavi Edilen Klinik İmplikasyonlar:

Mikrobiyal translokasyon sıklıkla E. coli olmak üzere fakültatif Gram negatif bakterileri içeren bir prosestir. Bu nedenle gastrointestinal sistem, potansiyel enfeksiyonların yayılmasında bir rezervuar olabilir. Gram negatif bakteriler potansiyel enfeksiyonun yayılması için bir rezervuar olarak iş görebilirler. Gram negatif enfeksiyonlar, yoğun bakım ünitelerindeki ağır hastalarda en büyük sorun olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Enfeksiyon meydana geldiğinde çoğu kez etken bakteri şu "multiple drog resistance" özelliği gösterir (81). Gram negatif bakteriyemi yüksek mortalite oranları ile birlikte seyreder. E.coli, Klebsiella, Enterobakter ve Pseudomonas türleri en çok izole edilenlerdir (82). Bakteriyel translokasyon sepsiste rolü olan faktörlerin listesi Tablo 1de belirtilmiştir. Enfeksiyonlu hastaların çoğunda önem arzeden peritonitisle birlikte, multiple organ yetmezliği ve kontrol edilemeyen bakteriyel translokasyon arasında güçlü bir ilişki vardır (83,84).

Şimdiye kadar, translokasyon mekanizması tam olarak anlaşılammış ve sadece tanımlayıcı hayvan çalışmaları ve deneysel gözlemlere

dayandırılan ölüm ve persistan sepsisle ilişkili bir olay olduğu tahmin edilmiştir. Bu gün hala geçerli olan bakteri translokasyonu hakkındaki hipotez; flora üyesi aerobik Gram negatif bakterilerin enterositlerin içerisine aktif olarak alınmasını sağlayan endositozisi takiben ekzositozis ve mezenterik lenf yumrularına fagositik transportu şeklinde açıklanmaktadır (53,55). Bu olayların karşılıklı olarak birbiriyle bağdaşması gerekmez. Ancak enterosit ve fagositlerin yerli enterik bakterilerin ekstraintestinal yayılmasını kolaylaştırmak için birbirlerini etkileyebildikleri tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, TPN kullanılan hastalarda olduğu gibi, hücre kavşaklarına enterosit hücrenin yapısal bütünlüğünün zayıflamasının söz konusu olduğu şartlarda, translokasyon prosesinin önemli olduğu gözardı edilmemelidir (62). Çok fazla miktarda saprofitik mikroorganizma verilerek intestinal floranın patojen mikroorganizmaları ile karşılaştırıldığında translokasyona katılan patojenlerin bir çok türü identifiye edilebilmiştir. Buna ilaveten, ilgili literatürler, translokasyon eğiliminin tek fiziko-patolojik mekanizmasının sepsisle ilişkili olduğunu, gerçekte ise tek bir mekanizma ile ilişkili olmadığını göstermektedir. İntestinal mukozadan bakterilerin geçişi bir rastlantı olabilir. Translokasyondan sonra mezenteriyel lenf nodüllerinden izole edilen bakteriler kendi başlarına belirleyici değildirler. Neticede bu olay, bölgesel olarak direne edilen tüm lenf nodülleri için uyarıcı bir rol üstlenmektedir.

Sonuç olarak; 19. yüzyılda tarif edilen "durchwande-rungs-peritonitis" önemli bir gelişme göstermiştir. Şirurjikal olarak tedavi edilmeyen hastalarda direkt etkisi hakkında henüz yeterince bilgi mevcut değildir. Konakçidaki fizyopatolojik değişiklik ile intestinal bakterilerin ekolojisindeki değişikliğin yapıcı nedeni ortaya konulamamıştır. Translokasyon, klinik hastalarda potansiyel enfeksiyon kaynağı olması nedeniyle önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Berg R.B.: Mechanisms confining bacteria to the gastrointestinal tract. Am. J. Clin. Nutr.,33: 2474-84, 1980.
2. Güçlü M.E., Akalın E., Gürler N., Zandi H., Ataseven A., Parlak M., Güçlü U., Gök H.: Deneysel major hepatik rezeksiyon yapılan sıçanlarda bakteriyel translokasyon oluşumuna sistematik antibiyoterapi ve barsak lavajının etkileri, ANKEM Derg 10 (1): 28-33, 1996.
3. Deitch E.A.: Bacterial translocation from the gut: A mechanism of infection. J.Burn Care Rehabil., 8:475-82, 1987.
4. Carrico J., Meakin J.L.: Multiple organ failure syndrome. Arch. Surg.,121:196-208, 1986.
5. Fraenkel A.: Ueber peritoneale infektion. Wien. Klin. Wochenschr.,4:241-256, 1981.
6. Flexner S.: Peritonitis caused by invasion of the Micrococcus lanceolatus from the intestine. Jonns Hopkins Hosp. Bull.,6:64-67, 1985.

7. Hornemann F.: Beitrag zur frage ueber die bakterien-durs, chlassigkleit der schleimhaut des magendarmkanals. Zschr. Hyg.,64:39-67, 1911.
8. Mandl F.: Beitrag zur frage ler krypto-genetischen peritonitis. Deut. Zschr. Chir., 182:289-307, 1923.
9. Abt I.: Pediatrics. Vol. 3,p289. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1923.
10. Von Girke E.: Handbuch der speziellen Pathologische Anatomie und Histologie. Vol. 6, p.44. Berlin: Juilius Springerr,1926.
11. Kaufmann E.: Lehrbuch der Speziellen Pathologische Anatomie. 7th Ed., p.119. Berlin: G. Reimer,1922.
12. Hertzler A.E.: TThe peritoneum. P.356-361. St Louis: C.V. mosby co.; 1921.
13. Arnold R., Brody L.: Passage of bacteria through the intect intestinal mucosa. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,25:247-248, 1928.
14. Arnold L.: Alterations in the endogenous enteric bacterial flora and microbic permeability of the intestinal wall in relation to the nutritional and meteorological changes. J.Hyg.,29:82-116, 1930.
15. Fine J., Frank H.A., Seligman A.M.: The treatment of ucte renal failure by peritoneal irrigation. Ann. Surg.,124:857-874, 1946.
16. Frank H.A., Seligman A.M., Fine J.: Further experiences with peritoneal irrigation for bacteria. N.Engl. J. Med.,242:747-751, 1950.
17. Schwinburg F.B., Frank H.A., Frank E.D.: transmural migration of intestinal bacteria during peritoneal irrigation in dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,71: 150-153, 1949.
18. Schwinburg F.B., Heimburg F.: Effect of chemical irritation of peritoneum on transmural migration of intestinal organisms. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,71: 146-150, 1949.
19. Trancrede C.H., Andermont, A.O.: Bacterial translocation and gram negatif bacteriemia in patients with hematological malignancies. J.Infect. Dis.,152:99-103, 1985.
20. Schwinburg F.B., Seligman A.M., Fine J.: Transmural migration of bacteria. N.Engl. J. Med.,242:747-751, 1950.
21. Volkheimer G., Schulz F.H.: The fenomena of persorption. Digest.,1:213-218, 1968.
22. Joel D.D., Laissure J.A., Le Fevre M.E.: Distrubition and fate of ingested carbon particles in mice. J. Reticuloendothel. Soc.,24: 477-478, 1978.
23. Keller R., Engler F.B.: Rate of bacteriofage across the intestinal wall of rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,109: 183-5, 1962.
24. Hildebrand G.J., Wolochow H.: Translocation of bacteriofage across the intestinal wall of rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,109: 183-5, 1962.
25. Wels C.L., Maddaus M.A., Erlandsen S.L.: Evidence for the phagocytic transport of intestinal particles in dogs and cats. Infect. Immun.,56: 278-282, 1988.
26. Gordon L.E., Ruml D., Hane H.J.: Studies on susceptibility to infection following ionizing radiation. The patogenesis of endogenous bacteremias in mice. J. Exp. Med.,102: 413-424, 1955.
27. Wolochow H., Hildebrand, G.J., Lamana, C.: Translocations of microorganisms across the intestinal wall of rat: Effect of microbial size and concentration. j. Infct. Dis.,116: 523-528, 1966.
28. Hohmann A.W., Schmidt G., Rowley, D.: Intestinal colonization and virulance of Salmonella in mice. Infect. Immun.,22: 763-770, 1978.
29. Racz P., Tenner K., Metro, E.: Experimental Listeria enteritis. An electron microscopic study of the epithelial phase in experimental Listeria infections. Lab. Invest., 26: 694-700, 1972.
30. Dekeyser P., Gossium-Detrain M., Butzler J.P., Sternon J.: Acute enteritis due to related vibrio: First positive cultures. J.: Infect. Dis.,125: 390-397, 1972.
31. Blaser M.J., Berkowitz I.D., LaForce F.M.: Campylobacter enteritis: Clinical and epidemiologic features. Ann. Intern. Med.,91: 179-189, 1979.
32. Sepulveda B.: Amebiasis: Host-pathogen biology. Rev. Infect. Dis.,4:836-842, 1982.
33. Normak S., Baga M.: Gentic and biogenesis of Escherichia coli adhesins. In: Microbial Lectins and Agglutinins Propertis and Biological Activity. Edited by D. Mirelman. P. 135. New York: John Wiley and Sons, 1986.
34. Kellerman G.D., Waterman N.G., Scharfenberg M.S.: Demonstration iv vitro of postmortem bacterial transmigrasyon. Am. C. Clin. Pathol.,66: 911-915, 1975.
35. Gracey M.: Intestinal microflora and bacterial overgrowth in early life. J. Pediatr. Gastr. Nutr.,1:13-22, 1982.
36. Steffen E.K., Berg R.D., Deitch E.A.: Comparition of translocation rate of various indigenous bacteria from gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. CJ. Infect. Dis.,157:1032-1038, 1988.
37. Debure A., Rambaud J.C., Ducluzeau R.: Translocations of stricly anaerobic bacteria from the intestinal tract to the mesenteric lymph nodes in gnotobiyotic rodents. Ann. Inst. Pasteur. Microbiol., 138:213-221, 1987.
38. Van Der Waaji D., Bergihuis-de Vries J.M. Lekkerkerk-van der Wess J.E.: Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic treated mice. J. Hyg.,69:405-411, 1971.
39. Idem C.: Colonization resistance of the digestive tract and spread of bacteria to the lymphatic organs in mice. J. Hyg.,70:335-342, 1972.
40. Wells C.L., Maddaus M.A., Reynolds C.M.: Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatif anaerobic intesttinal bacteria. Infect. Immun.,55: 2689-94, 1987.
41. Berg R.D., Garlington A.W.: Translocation of certain bacteria from gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in gnotobiotic mouse model. Infect.Immun.,23: 403-411, 1978.
42. Berg R.D., Owens W.E.: Inhibition of translocation of viable E. coli. from gastrointestinal tract of mice by bacterial antagonism. Infect.Immun., 25: 820-827, 1979.

43. Donaldson R.M.: Studies on the pathogenesis of steatorrhea in blind loop syndrome. *J. Clin. Invest.*, 44: 1815-1825, 1965.
44. Berg R.D., Wommack T., Deitch E.A.: Immunosuppression and intestinal bacterial overgrowth synergistically promotes bacterial translocation. *Arch. Surg.*, 123: 1359-1364, 1988.
45. Deitch E.A., Maejima K., Berg R.D.: Effect of oral antibiotic and bacterial overgrowth on the translocation of GI tract microflora in burned rats. *J. Trauma*, 25:385-392, 1985.
46. Berg R.D.: Promotion of translocation of enteric bacteria from the gastrointestinal tract of mice by oral treatment with penicillin, clindamycin or metronidazole. *Infect. Immun.*, 33: 854-861, 1981.
47. Wells C.L., Maddaus M.A., Hechorek R.P., Simons R.L.: Role of intestinal bacteria in colonization resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 70:107-113, 1988.
48. Morehouse J.L., Specian R.D., Stewart J.J., Berg R.D.: Translocation of indigenous bacteria from the gastrointestinal tract of mice after Ricinoleic acid treatment. *Gastroenterology*, 91:673-682, 1986.
49. Owens W.E., Berg R.D.: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of athymic (nu/nu) mice. *Infect. Immun.*, 27: 461-467, 1980.
50. Berg R.D.: Bacterial translocation from gastrointestinal tract of mice receiving immunosuppressive chemotherapeutic agents. *Current. Microbiol.*, 8. 285-289, 1983.
51. Brovne B.J., Jhonson C.P., Edmiston C.E.: Cyclosporin may promote gut associated sepsis following small bowel transplantation. Presented at the 24th Annual Meeting of the association for Academic Surgery, Houston, November 1990.
52. Penn R.L., Maca R.D., Berg, R.D.: Increased translocation from gastrointestinal tracts of tumor bearing-mice. *Infect. Immun.*, 47: 793-798, 1985.
53. Fuller K.G., Berg R.D.: Inhibition of bacterial translocation from gastrointestinal tract by nonspecific immunostimulation. Edited by B.S. Wosteran. P.195-198. Boston: Alan, R. Liss, 1985.
54. Maddaus M.A., Wells C.L., Plat, J.L.: Effect of T cell modulation on translocation of bacteria from the gut and mesenteric lymph node. *Ann. Surg.*, 207: 387-398, 1987.
55. Wells C.L., Maddaus M.A., Simons R.L.: Role of macrophage in translocation of intestinal bacteria. *Arch. Surg.*, 122: 48-53, 1987.
56. Bennion R.S., Wilson S.E., William, R.A.: Early portal anaerobic bacteremia in mesenteric ischemia. *Arch. Surg.*, 119: 151-155, 1984.
57. Baker J.W., Deitch E.A., Li M.: Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J. Trauma*, 28. 896-906, 1988.
58. Redan J.A., Rush B.F., Lysz T.W.: Organ distribution by bowel manipulation or ischemia. *Am. J. Surg.*, 159: 85-90, 1990.
59. La Rocco M.T., Smith G.S., Cocanour C.S.: Bacterial translocation from the gut is not induced by acute hemorrhagic shock. *Gastro-enterology. Suppl.*, 98: 458, 1990.
60. Runkel N.S., Smith G.S., Rodriquez, L.F., La Rocco, M.T.: Influence of shock bacterial translocation acute experimental pancreatitis. *Gastroenterology, Suppl.*, 98: 233, 1990.
61. Hau T., Hoffman I., Simons R.L.: Mechanisms of adjuvant effect of hemoglobin in experimental peritonitis. *Surgery*, 83: 223-231, 1978.
62. Deitch E.A., Sittik K., Li M.: Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am. J. Surg.*, 159: 79-84, 1990.
63. Deitch E.A., Berg RD., Specian R.: Endotoxine promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch. Surg.*, 122: 185-190, 1987.
64. Deitch E.A.: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch. Surg.*, 124: 699-701, 1989.
65. Guzman-Stein G., Bonsack M., Liberty J.: Intestinal handling facilitates enteric bacterial translocation. *Surg. Forum*, 38: 75-76, 1987.
66. Deitch E.A., Winterton J., Berg, R.D.: Thermal injury promotes the bacterial translocation from the gastrointestinal tract in mice with impaired T-cell-mediated. *Immunity, Arch. Surg.*, 121: 97-101, 1985.
67. Deitch E.A., McIntyre-Bridges R.: Effect of stress and trauma on bacterial translocation from the gut. *J. Surg. Res.*, 42: 536-542, 1987.
68. Jones W.G., Minei J.P., Barber A.E.: Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann. Surg.*, 107: 411-416, 1990.
69. Deitch E.A.: Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery*, 107:411-416, 1990.
70. Guzman-Stein G., Bonsack M., Liberty J. Delaney J.P.: Abdominal radiation causes bacterial translocation. *J. Surg. Res.*, 46:104-107, 1989.
71. Souba W.W., Klimberg V.S., Hautamaki R.D.: Oral glutamine reduced bacterial translocation following abdominal radiation. *J. Surg. Res.*, 48:1-5, 1990.
72. Deitch E.A., Winterton J., Berg, R.D.: Effect of starvation malnutrition and trauma on gastrointestinal tract and bacterial translocation. *Arch. Surg.*, 122: 1019-1024, 1987.
73. Li M., Specian R.D., Deitch E.A.: Effects of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora in mice. *J.P.E.N.*, 13: 572-578, 1989.
74. Alverdy J.C., Aoy E., Moss G.S.: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Ann. Surg.*, 202: 681-684, 1985.
75. Alverdy J.C., Chi H.S., Sheldon G.S.: The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity, the importance of enteric stimulation. *Ann. Surg.*, 202:681-684, 1985.
76. Burke D.J., Alverdy J.C., Moss G.S.: Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. *Arch. Surg.*, 154. 1396-1399, 1989.
77. O'Dwyer S.T., Smith R.J., Hwang T.L., Wilmore D.W.: Maintenance of small bowel mucosa

with glutamine- enriched parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*,13: 579-585, 1989.

78. Wells C.L., Rotstein O.D., Pruett T.L., Simmons R.I.: Intestinal bacteria translocated in to experimental intra abdominal abscesses. *Arch. Surg.*, 121: 102-107, 1986.

79. Walker R.I.: The contribution of endotoxin to mortality in hosts with compromised resistances. *Exp. Hematol.*,6: 172-184, 1979.

80. Lehmann V., Freudenberg M.A., Galanos C.: Lethal toxicity of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor in normal and D-galactosamine treated mice. *J. Exp. Med.*,165: 657- 663, 1987.

81. Weinstein R.A., Kabins S.A.: Strategies for prevention and control of multiple drug resistance nosocomial infections. *Am. J.Med.*,70:449-454,1981.

82. Center for Disease Control . National Nosocomial Infection Study Report, Annual Summary. 1975, Atlanta, Center for Disease Control,1977.

83. Fry D.E., Pearlstein L., Fulton RL.: The microbiology of multiple organ failure. *Arch. Surg.*,123: 309-315, 1988.

84. Marshall J.C., Christou L.V., Horn R., Meakins J.L.: The microbiology of multiple organ failure. *Arch. Surg.*,123: 309-315, 1988.