

Bakteriyel translokasyon kavramı ve klinik önemi

Dr. Mehmet KAPLAN, Dr. Mehmet OĞUZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

Barsak mukozasının esas görevi besinlerin sindirilmesi ve emilmesidir. Bunun yanında barsak epители ayrıca, organizmanın iç ortamını barsak lümeni içeriğinden ayıran bir bariyer görevi görür. Bu barsak bariyer görevinin ortadan kalkması, barsak içindeki bakteri ve toksinlerin yerel yada bölgesel dokulara geçmesine neden olur. Bu olay barsaktan bakteri translokasyonu olarak adlandırılır ve canlı enterik bakterilerin; mide-barsak kanalının sağlam mukozasından, normalde steril olan barsak dışı dokulara geçmesi ile gösterebilir. Barsaktan translokasyon yıllardır bilinen bir olay olmasına rağmen, patolojik önemi yakın zamanlara kadar anlaşılamamıştır (1, 3, 20, 21). Sağlıklı kişilerde tesadüfi olarak meydana gelebilmekte ancak kötü sonuçlara neden olmamaktadır. Öte yandan bakteriel translokasyonun, multipl organ yetmezliğinin patojenezinde önemli rolü olabileceğine dair yayınlar gittikçe artmaktadır (2, 4, 5, 6, 7, 20, 21). Yapılan hayvan çalışmalarında; barsak epitel bariyerinin bozulmasının, bakteriel translokasyon eğilimini artttığı ve sitokin aracılı bir inflamatuar cevabı başlattığı gösterilmiştir. Deney hayvanları ve insanlarda mide-barsak kanalının bariyer özelliğini bozabilen değişik birçok patolojik nedenler vardır:

1. Hemoraji, iskemi (8, 11, 12, 13, 20)
2. İntestinal obstrüksiyon (1)
3. Immunosupresyon (1)
4. Termal yanıklar (15, 20, 22)



Dr. Mehmet KAPLAN

5. Nontermal travmalar (10, 16, 17)
6. Bakteriel enfeksiyon (20)
7. Radyasyon yaralanmaları (1)
8. Steril enflamasyon (9)
9. Sitotoksik ajanlar (1)
10. Tikanma sarılığı (14)
11. Villöz atrofi (açlık, glutamin gibi bazı lüminal besinlerin yokluğu yada TPN'a bağlı) (18, 20)
12. Karaciğer rezeksyonları (19)

MİDE BARSAK YÜZEY BÜTÜNLÜĞÜ

Tablo 1. Barsakların Nonspesifik Savunma Mekanizmaları

Mekanizma	Örnekler
Fiziksel	Epitel tabakası, barsak motilitesi
Salgısal	Mide asidi, safra asidi, proteolitik enzimler, müküs
Mikroflora	Yer işgali, bakteriel antagonizma
Hücresel	Makrofajlar, PMNL

Pestka J.J. Advances in Food and Nutrition Research 1993; 37: 1-66

Mide-barsak kanalı; yaklaşık 10^{13} ökaryotik hücreden oluşan 200 m^2 'lik iç yüzeyinde 10^{14} bakteri barındırır. Sindirim kanalının değişik seviyelerinde bakteri paterni ve yoğunluğu büyük farklılıklar gösterir (23, 33). Bu inanılmaz boyutlardaki mikroorganizma yoğunluğu ve çeşitliliğine rağmen sağlıklı bireylerde klinik olarak belirti verecek kadar önemli bir sorun meydana gelmez. Luminal mikroorganizmaların etkisizleştirilmesini sağlayan mekanizmalar Tablo-1'de özetlenmiştir. Mide asidi: Normalde aşırı miktarda bakteri içeren yiyeceklerin mide asidi ile karşılaşması, bakterilerde önemli miktarda azalmaya neden olur. Mide-barsak lümenini döşeyen epitel tabakası: Çoğu mikroorganizmanın mukozal yüzeye tutunma özelliğinin olmaması, bunların invazyonunu engeller. Sindirim sisteminin peristaltik hareketi: Birçok bakterinin epitele tutunamadan dışarı atılmasını sağlar. Türe spesifik endojen koruyucu flora: Normalde patolojik olasılıklı mikroorganizmalar özellikle distal barsak bölgelerinde 1/106 oranında bulunur ve bunlar da koruyucu floranın, bakteriel antagonizma olarak bilinen güçlü bir kontrolü altındadır (23, 33, 34, 35).

İyi çalışan luminal kontrole rağmen, mikrobial translokasyon olarak bilinen, bakteri, virus ve toksinlerin barsak engelini geçtiği ve başta lenf nodları olmak üzere komşu dokuların invaz yonu ile sonuçlandığı görülmüştür. Bu olay genellikle normal kabul edilmekte hatta, yerel bağıskılık sistemini uyardığı için faydalı olduğu da düşünülmektedir. Oysa hastalık durumunda patojen mikrop, mikrobik ürün yada kalıntıların aşırı translokasyonu bunların sis-

temik dolaşma geçmelerine neden olur (24, 25, 33, 34, 35). Bu gelişme klinik sepsisin başlamasına yada yerleşmesine ve bazen de multipl organ yetmezliğine (MOF) neden olabilmektedir.

Yüzey Koruyucu Sistem

İyi çalışan bir yüzey koruma sistemi (YKS), özellikle barsak duvarındaki lokalimmün sistem üzerine olan yükü azaltması nedeniyle, hastalıkların önlenmesinde oldukça önemli görevlere sahiptir.

Gastrointestinal mukoza tek tabaka epitelyumdan oluşur. Bunun altında immün sistem elemanları yer alırken luminal tarafta ise, mukoza karmaşık bir koruyucu tabaka ile örtülüdür. Bu tabakanın büyük kısmını, bir glikoprotein ağı olan ve koruyucu işlevi viskoelastik yapısından kaynaklanan mukus oluşturur. Müküs, koruyucu ve probiyotik bakteriler için bir matriks görevi gören, müsin ve glikolipit gibi birkaç önemli yapıtaşından oluşur.

Barsak epitel hücreleri hergün, müküs ise daha hızlı bir yenilenme döngüsü içindedir. Kimyasal maddeler, toksinler ve yiyeceklerle alınan mikroplar, mukoza bütünlüğüne ve dolayısıyla vücuta karşı sürekli bir tehdit oluştururlar. Endojen flora ve patojen bakteriler tarafından üretilen fosfolipaz, proteaz, üreaz ve oksidazlar ayrıca ksantin oksidaz gibi koruyucu hücrelerce üretilen enzimler membran ve hücreleri devamlı tehdit eden diğer tehlikeleurdir.

Surfaktanlar

Yüzey koruyucu fosfolipitler, mide barsak kanalında; müküs tabakasının yüzeyinde, mukoza hücre yüzeyinde ve lipozom benzeri kümelenmeler şeklinde müküs içinde bulunur.

Mide-barsak kanalındaki mukoza yüzeyinde bulunan fosfolipitler, sadece koruyucu mekanik bir destek sağlamakla kalmaz aynı zamanda, travmaya verilen erken cevaplardan birini oluşturan prostaglandin sentezinin başlamasında önemli bir ürün olan araşidonik asit yapımı için bir hammadde olarak da görev görür. Başta E serisi olmak üzere prostaglandinlerin mide barsak kanalında bazı koruyucu faktörleri uyardığı, trofik, sitoprotektif etkileri olduğu, mezenterik kan akımı ve epitelin yaşam süresini artırarak barsak mukozağını güçlendirdiği, mide ve ince barsak motilitesini hızlandırdığı barsak müküs glikoproteinlerinin yapımı ve salgılanmasını artırdığı ileri sürülmüştür (23, 26). Normal surfaktan koruyucu tabakası başlıca; fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin ve fosfatidil inozitol'den oluşur.

Gastrointestinal Müküs

Müküs yapımının kontrol mekanizmaları iyi bilinmemektedir. Asidite gibi bazı lüminal faktörler, enteral beslenme ve bazı hormonların rol oynadığı bilinmektedir (23). Müküs yapımının artırılmasına yönelik yapılan çalışmalarda; mukoza rejenerasyonunun ve müsin yapımının hızlandırılması, surfaktan ve müküs yapan spesifik bakterilerin üretilmesi ve üçüncü ve belkide en gerçekçi ve umut verici olanı da bir çeşit yalancı müküs gibi görev gören müküs benzeri özelliklere sahip olan jellerin kullanılması denenmiştir. Pektin bu özelliklere sahip olan bir jeldir. Pektin gıda teknolojisinde, jel oluşturmak ve gıdanın koyulaştırılması için kullanılan bir maddedir. Mide boşalmasını geciktirdiği ve lümen içinde sabit bir yapıksan tabaka ve kalınlık oluşturduğu bilinmektedir. Pektin ayrıca, lümen içinde metalleri zayıf bir şekilde bağlayarak bir şelat görevi görür. Böylelikle, peroksi-radikallerin çok daha güçlü radikallere dönüşümünü katalizleyen metal aracılı reaksiyonları öner.

Rolandelli ve arkadaşları (27), deneysel kolit modelinde beslenme durumları ne olursa olsun pektin içeren enteral diyetle beslenen hayvanlarda barsak hasarının azaldığını göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalar da pektinin, ratlarda indometazine bağlı barsak

ülser gelişimini önlediği, aynı şekilde ratlarda perfüzyon sonrası peroksit radikallerine bağlı mukoza hasarın azaldığı ve özellikle hidroksil radikallerine bağlı hasarın pektinle tamamen önlenebildiği gösterilmiştir (23).

Muzda, başta fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin ve fosfatidil inozitol olmak üzere müküs içinde ve mukoza hücre yüzeyindekine benzer membran fosfolipitleri bulunur. Ayrıca özellikle olgunlaşmamış olanları pektin yönünden oldukça zengindir. Best ve arkadaşları (28), Hills ve Kirwood (29); muzun ve özellikle de olgunlaşmamış olanlarının ratlarda deneysel peptik ülsere karşı ranitidin ve omeprazolle tamamen karşılaşırabilecek derecede etkili olduğunu göstermişlerdir. Daha sonraları etanol ve indometazinle oluşturulan peptik ülserlerde de benzer sonuçlar alınmıştır.

Mukoza Beslenme

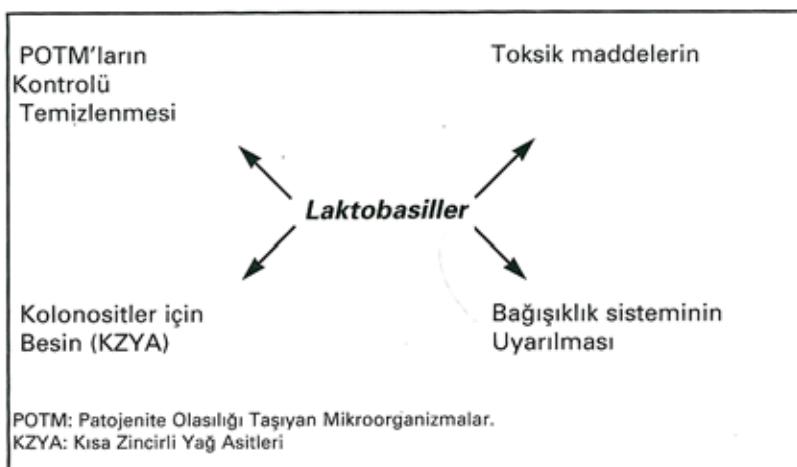
Kolonositler, sistemik dolaşımından yeterli oranda beslenemeler ve gerekli besinlerinin büyük kısmını lümen içinden karşılarlar. Total parenteral beslenmede ve bazen lifsiz diyetlerin kullanıldığı durumlarda olduğu gibi, lif içeren besinler alınmadığında, barsak mukozaında şiddetli bir atrofi meydana gelir. Başta kolon olmak üzere liflerin barsakta fermentasyonu ile, kolon mukozaının ana yakıtı olan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşur.

Lif içeren enteral beslenme yapılmadığında, normal mukoza hücrelerde atrofi meydana gelmesine ek olarak önemli bir gelişme de, müküs üreten Goblet hücrelerinde atrofi olmasıdır ve buna bağlı olarak koruyucu müküs tabakasında zayıflama meydana gelir. Verilen antibiyotiklerin patojen olasılıklı bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olması ve buna ek olarak yetersiz enteral beslenme sonucu oluşan mukoza atrofi, septik komplikasyonların gelişmesine neden olmakta yada rol oynamaktadır.

Probiyotik Bakteriler

Laktobasilusların kolonda bilinen en az 4 işlevi vardır:

- 1.Patojenik olasılıklı bakterilerin kontrol edilmesine katkıda bulunur.
- 2.Başa KZYA'ları olmak üzere bazı besinlerin üretilmesini sağlar.
- 3.Toksik özellikler taşıyan bazı maddelerin



Şekil1. Laktobasillerin olası işlevleri.

barsaktan temizlenmesini sağlar.

4.Barsağın ve vücutun bağıışıklık sistemini uyarmak. (23, 30) (Şekil-1).

Ideal olarak bir beslenme solüsyonu; surfaktan, glikolipit, müküs, özel ferment edilebilir lif ve probiyotik bakteriler içermelidir. Böyle bir diyetin hazırlanması pratik olarak zor ve pahalıdır. Yulaf, diğer yiyeceklerde göre 100 kat fazla membran fosfolipidi içerir, başta suda çözünebilen β -glukan olmak üzere liften zengindir ve insan kası proteinlerine oldukça benzerlik gösteren bir amino asit paterni vardır. Örneğin glutaminden zengindir. Böyle bir formül içeren solüsyon laktobasillerle beraber verildiğinde ratlarda ve insanlarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Mililitresinde 10^9 laktobasil içeren ferment edilmiş yulaflı beslenme solüsyonu yoğun bakım hastalarında kullanıldığından benzer sonuçlar elde edilmiştir. MOF gelişen 5 yoğun bakım hastası bu formülle beslendiğinde hepsinin iyileştiği, tedavi sırasında APACHE II skorlarında devamlı bir düşme gözleendiği ve yoğun bakım ünitesinden çıkabilecek duruma geldiği bildirilmiştir (23). Benzer şekilde ferment edilmiş yulaf beslenme formülü verilen ratlarda; asetik asitle oluşturulmuş kolitin önlenebildiği yada iyileştirildiği (31) ayrıca, subtotal karaciğer rezeksiyonu yapılan ratlarda translokasyonu önleyebildiği (32) ileri sürülmüştür. Bengmark ve Jeppsson (23) ratlarda çekumun bağlanması ve delinmesi ile yaptıkları bir abdominal sepsis modelinde fer-

mente edilmiş yulafı, antibiyotik uygulamasıyla karşılaştırmışlardır. Bu modelde 24 saat sonra tüm kontrol hayvanlarında bakteremi ve abdominal sepsis gözlenirken, ferment edilmiş yulaf verilen grupta, geniş spektrumlu antibiyotik verilen grupta benzer oranda bakteremi ve abdominal sepsiste anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir.

ENTERİK BAKTERİLERİN TRANSLOKASYONU

Bu yüzyılın başlarında (1900-1901), Ford değişik deney hayvanları ve insanların karaciğer, dalak ve böbreklerinde canlı bakteriler tespit etmiştir (36). Bu tarihten 1950'li yıllara dek değişik araştırmacılar tarafından, tamamen sağlıklı köpeklerin karaciğerlerinde anaerobik bakteriler tespit edilmiş ve bu bakterilerin barsak mukoza geçirgenliğinin artması ile mide-barsak kanalından portal kana ve karaciğere geçtiği düşünülmüştür (37). Virüs, bakteri, mantar, endotoksin gibi değişik maddelerin mukozal engeli geçerek, mide barsak kanalından normalde steril olan barsak dışı bölgelere geçmesini tanımlamak amacıyla; absorbsiyon, persorbsiyon, transmural geçiş ve translokasyon gibi değişik terimler kullanılmıştır. Mide-barsak kanalından bakterileri geçişini tanımlamak amacıyla translokasyon terimini ilk defa Wolochow ve ark. (38) ile Fuller ve Jayne-Williams (39) kullanmıştır.

Bakteriel Translokasyonun Tanımı

Bakteriel Translokasyon; Canlı iç ortamındaki enterik bakterilerin savunma mekanizmalarını aşarak, mide-barsak kanalından; normalde steril olan mezenterik lenf nodları (MLN), dalak, karaciğer, böbrek, peritoneal boşluk ve kan gibi barsak dışı dokulara geçmesidir.

Bakteriel translokasyon, bakterilerin bir yerden başka bir yere geçmesini basitçe tanımlanmakta ve oldukça karmaşık olan transport mekanizmaları hakkında bilgi vermemektedir.

Sedman ve arkadaşlarının (1) insanlarda bakteriel translokasyon sikliğini ve translokasyona yatkınlığı artıran faktörleri tespit etmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, genel cerrahi hastalarında bakteriel translokasyon sikliğinin % 10.3 olduğunu ve en sık distal intestinal obstrüksiyon ve inflamatuar barsak hastalıklarında riskin arttığını, hem aerop hem de anaeropların transloke olabileceği bildirilmiştir.

Bakteriel translokasyon 3 ana mekanizma ile meydana gelmektedir.

- 1.Barsaktaki bakterilerin aşırı çoğalması
- 2.Konakçı bağıışıklık sisteminin yetersizliği
- 3.Mukozal bütünlüğün bozulması

1. Bakteriel Aşırı Çoğalma

Yapılan çalışmalarda erişkin sağlıklı farelerin MLN, dalak yada karaciğerinde Escherichia coli gibi yerli bakteriler kültüre edilememiştir (40). Bu farelerde, yerleşik enterik bakteriler sağlam mukozal epitelden sürekli olarak geçerler ancak bu geçiş düşük oranlarda meydana gelmekte ve lamina propria'dan geçikleri sırada yada MLN gibi değişik retikülo-endotelyal organlarda savunma mekanizmaları tarafından ortadan kaldırılırlar. Berg ve Garlington (40) yaptıkları bu çalışmada çekal florayı doğrudan mide içine inoküle ettiğten sonra 1 hafta boyunca MLN'ndan yerli enterik bakterileri kültüre etmişlerdir. Bu bakteri türleri farelerin mide-barsak kanalında oldukça yüksek popülasyonlara ulaşarak, ilk hafta boyunca yerli ekosistem'in stabilize olması ve büyüyen popülasyonu antagonize etmesine yetecek zamanı bulmadığı, ancak daha sonra ekolojik denge oluştuğunda antagonizmanın başladığı ve MLN örneklerinde bakteri üretilemediği bildirilmiştir.

Oral antibiyotik tedavisi alan hastalarda mey-

dana gelen ekolojik bozulma ve belli bir endojen yada eksojen bakteri aşırı çoğalmasına model oluşturmak amacıyla fareler oral antibiyotiklerle dekontamine edilerek, antibiyotiğe dirençli belli bir bakterinin aşırı çoğalması sağlanarak çalışmalar yapılmıştır. Berg (42) bu klinik olaya benzetebilmek amacıyla sadece kısa bir süre için ve sadece tek tip antibiyotiğin oral olarak verildiği farelerde bakteriel translokasyon ve çekal popülasyon seviyesini ölçmüştür. Farelerin içme suyuna 4 gün boyunca penisilin-G konmuş ve sonunda penisilin-G kesilmiş, fareler değişik zamanlarda öldürülerek çekum ve MLN'larından kültürler alınmıştır. Çekumda zorunlu anaerobların sayısı 1000 kat azalırken, enterobakterilerin sayısında 10.000 kat artış tespit edilmiştir. Berg bu durumu Enterobakterilere antagonistik olan endojen mikroflora bölümünün, penisilin tedavisi ile ortadan kaldırılmasına bağlı olduğunu ileri sürmüştür. Enterobakteri popülasyonundaki artış ile paralel olarak MLN'na olan Enterobakter translokasyonu da artmıştır. Dördüncü günün sonunda tüm MLN kültürleri pozitif bulunmuştur. Penisilin-G kesildiğinde zorunlu anaerob popülasyonu eski seviyesine doğru çoğalmaya, Enterobakteri popülasyonu ise azalmaya başlamıştır. Ancak mide-barsak kanalında eski ekolojik dengenin oturması oldukça uzun bir süre gerektirmiştir. Antibiyotiğin kesilmesinden sonraki 31. güne kadar MLN kültürleri negatifleşmemiştir. Sadece 4 gün verilen oral penisilin tedavisinin, mide-barsak ekolojisini antibiyotik kesilmesine rağmen, bakteriel translokasyonun uzun bir süre daha devam edecek kadar ciddi boyutlarda bozabildiğini göstermiştir. Benzer sonuçlar oral klindamisin ve metronidazol kullanıldığından da elde edilmiştir.

Barsak mukozası; antijen ve bakteri gibi partiküllerin translokasyonuna karşı hem mekanik hemdeimmünolojik bir engel görevi görür. Ancak bu engel mükemmel değildir ve küçük miktarlarda antijen ve az sayıda bakteri mukozal lamina propria içinden mide-barsak kanalını geçerler (41). Lümen içindeki bakteri-

terilerin temizlenmesi, MLN'nda bulunan makrofajların temel görevi olduğu söylenebilir. Herhangi bir klinik durumda, barsaktaki hangi bakteri türünün transloke olacağı önceden belli olmadığına göre, geliştirilecek immünolojik bir tedavi yöntemi, geniş bir bakteri türünün translokasyonunu önleyebilecek şekilde düzenlenmelidir. Bu düşünceye dayanarak, makrofajları nonspesifik olarak aktive ettiği bilinen bazı immünomodülatörlerin MLN'a olan bakteriel translokasyonu önlemesi gerektiği ileri sürülebilir.

Bu hipotezleri denemek için Berg ve Itoh (50) yaptıkları bir çalışmada nonspesifik bir makrofaj aktivatörü olan *P. acnes* verilen antibiyotikle dekontamine edilmiş farelerde, içme sularına katılan *E. coli* C25'in MLN'a transloke olmadığını tespit etmişlerdir. Gautreaux ve Berg (51) başka bir çalışmada, *P. acnes* ile bağışıklaşmış farelerin MLN yada dalaklarından alınan hücreleri, bağışıklaşmamış farelere verdiklerinde, bu hücrelerin MLN'a *E. coli* translokasyonunu önlediğini tespit etmişlerdir. Ancak bu olaya makrofajlar dışında katkıda bulunan diğer faktörlerinde bulunabileceği düşünüldüğünde bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. Bakteriel translokasyona karşı verilen konakçı immün cevabı ile ilgili çalışmaların çoğu, başta makrofajlar ve T hücreleri olmak üzere hücre aracılı bağışıklık üzerine yoğunlaşmıştır. T lenfositlerine bağlı bağışıklığın rolünü araştırmak amacıyla, konjenital olarak atimik olan yada timektomize fareler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Atimik farelerin MLN, dalak, karaciğer ve böbreklerinde % 50 oranında, başta *E. coli* ve *L. acidophilus* olmak üzere spontan bakteri translokasyonu tespit edilirken bu oran ötimik farelerde sadece % 5 olarak bulunmuştur (44). Bu farelere timus nakli yapıldığında bu oran % 50'den % 8'e düşmüştür. Benzer şekilde timektomize farelerde translokasyon % 46 iken kontrol gurubunda % 5 bulunmuştur (45). Hücre aracılı bağışıklık özellikle transloke olan bakterilerin MLN'ndan dalak, karaciğer ve böbrek gibi diğer bölgelere yayılmasını önlemede daha etkili olduğu düşünülmektedir. Atimik farelerin, birçok bakteriel, viral ve mikotik enfeksiyonlara daha duyarlı oldukları iyi bilindiğinden, bu farelerde transloke olan bakterilerin sistemik

yayılmalarına da duyarlı oldukları açıklar.

3. Hasarlanmış Mukozadan Bakteri Translokasyonu

Bakteriel translokasyonda, en önemli konakçı savunma mekanizması sağlam barsak mukozasıdır ve sağlıklı erişkinlerin MLN'nda normalde enterik bakteri üretilememiştir. Ancak, barsakta bakteriel aşırı çoğalma yada bağışıklık sisteminde yetersizlik olduğunda enterik bakteriler sağlam mukozayı kolayca geçebilirler. Mukozanın fiziksel harabiyeti de, bakteriel aşırı çoğalma yada immün yetersizlik durumu olmasa bile bakteriel translokasyona neden olabilmektedir.

Yanıkların, deney hayvanlarında enterik bakterilerin translokasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (15, 20, 22, 41). Yapılan çalışmalar, termal yanıklardan sonra gelişen mukozal hasar ve permeabilite artmasına bağlı olarak bakteriel translokasyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Toplam vücut yüzeyinin % 25'inde yanık oluşturulan farelerin çekum ve ileumu ilk 24 saat içinde incelemiğinde mukozada yaygın ülserasyonlar tespit edilmiştir (46). Bakteriel translokasyon bu dönemde meydana gelir ve mukozanın iyileşmesiyle hızla düzelir.

İskemi ve hemorajik şok barsakta mukozal hasar yaparak bakteriel translokasyona sebep olur (8, 11, 12, 13, 20, 41, 47). Diğer dokularda olduğu gibi barsaklarda da oksijenin ani düşüşü, ATP'nin yıkılarak ADP ve AMP olarak bilinen difosfo ve monofosfo derivelerine dönüşmesine neden olur. Mukozada içindeki enerji metabolizmasının bozulması, yüzey koruyucu müküs yapımını baskılar. Hasarın şiddetine bağlı olarak barsak villuslarının uç kısımlarında geçici olarak dökülme yada yaygın hemorajik nekroz ve sonuça barsak mukozasında dökülme görülür. Ancak iskemide sadece hipoksia değil aynı zamanda reperfüzyon da mukozal hasara eşlik eder. AMP hücre dışına geçerek hipoksantine dönüşür. Aynı anda ksantin dehidrojenaz (XDH) ksantin oksidaza dönüşür (XOD). Bu olaya D/O dönüşümü denir. Rat barsağı XDH yönünden zengindir ve bu nedenle D/O dönüşümü hızlıdır. Ancak doku oksijeneze kanla reperfüze olduğunda, XOD hipoksantini ksantine dönüştür ki bu ürün de gelen oksijenle etkileşerek mukozal hasardan sorumlu agresif O₂ radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu olaylar zincirine iskemi/reperfüzyon

Tablo 2. Bakteriel translokasyon basamakları.

Mekanizma	MLN	Dalak	Karaciğer	Kan	Ölüm
1. Mukozal engelin bozulması	1.basamak				
2. Bakteriel aşırı çoğalma	1.basamak				
3. İmmüno-kompromize konakçı			2. basamak		
Nonletal kombinasyon	3. basamak				
Letal kombinasyon	3. basamak				

sendromu yada IRS denir.

Oksijen radikallerinin barsak mukozasında IRS'ye bağlı hasar meydana getirdikleri iyi bilinmektedir. XOD tarafından hipoksantinin ksantine dönüşümü olayında meydana gelen O₂ radikallerinin kaynağının PNL'ler olduğu düşünülmektedir. İskemi sırasında PNL'ler barsak mukozasında hızla çoğalarak endotele tutunur ve permeabilite artışına neden olur. Barsak reperfüzyonundan 15 dakika sonra akciğerlerde de gösterilebilen bu olay, bir oksijen radikal temizleyicisi olan süperoksit dismutaz (SOD), yada PNL'lerin uygun antikorlarla normalin % 10'unun altına düşürülmesiyle baskılanabilmektedir (47). Şaşırıcı bir şekilde hipotermik (28 °C) reperfüzyonun benzer koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (48).

Mide-barsa kanalı normalde geniş bir endojen gram negatif bakteri popülasyonu barındırdığından, barsıklarda aşırı miktarlarda endotoksin doğal olarak bulunur. Bakteri hücre çoğalması ve özellikle bakteri ölümü yada lizisi sırasında endotoksin açığa çıkar. Buna rağmen endotoksinin sadece çok az bir kısmı sağlıklı barsıklardan emilir ve bu az miktarındaki endotoksin karaciğer Kupffer hücreleri tarafından detoksifiye edilir. Travmalı yada ağır hastalarda bakteri yada endotoksin, barsak mukoza engelini aşarak dokulara yada sistemik dolaşma geçebilirler. Deitch ve arkadaşları (49), farelerin periton boşluğununa tek doz endotoksin verdikten 24 saat sonra periton, MLN, dalak, karaciğer ve kanda transloke olmuş endojen bakteri için kültür almışlardır. Endotoksinin, MLN'na bakteri translokasyonunu doza bağımlı olarak artırdığı, dalak ve karaciğer kültürlerinin negatif bulunduğu bildirilmiştir. Endotoksin

verilmiş farelerin mide-barsak dokusu histolojik olarak incelendiğinde mukozal bariyerde fiziksel bir bozulma tespit edilmiştir. İleal ve çekal lamina propria'nın ödemli olduğu, villus uçlarında olduğu gibi bazı alanlarda epitelin lamina propria'dan ayrıldığı gözlenmiştir. Duodenal, jejunal ve kolonik mukoza normal bulunmuş bu nedenle ileal ve çekal mukozal engelin bozulması, endotoksine bağlı translokasyonun nedeni olarak gösterilmiştir.

Bakteriel Translokasyonun Patojenezi

Mide-barsak kanalından bakteri translokasyonu başlıca üç faktör tarafından başlatılır.

1. Mide barsak kanalındaki ekolojik dengenin bozularak aşırı bakteriel çoğalmanın meydana gelmesi,
2. Konakçı bağılıklık sisteminin çeşitli nedenlerle çökmesi.
3. Barsak mukozasının fiziksel harabiyete uğraması

Bakteriel translokasyon patojenezi üç ayrı basamakla gerçekleşir (Tablo-2). Sağlıklı hayvan ve insanlarda spontan bakteriel translokasyon çok düşük oranda meydana gelir ancak, bu az sayıdaki bakteri konakçı bağılıklık sistemi tarafından ortadan kaldırılarak klinik bir probleme neden olmaz.

Translokasyonun ilk basamağında, oral antibiyotik alanlarda olduğu gibi, endojen bakteriler MLN'a geçerler ancak genellikle sistemik yolla diğer dokulara geçmezler. İmmün sistem bu düşük miktarlardaki bakterileri ortadan kaldırarak, hastalık oluşumu engellenir. Ancak transloke olan bakterinin virulansı yüksek ise, konakçı immün sistemi yetersiz kalır ve bakteri

diğer dokulara geçebilir.

Translokasyonun 2. basamağında transloke olan bakterilerin, MLN'ndan; karaciğer, dalak ve böbrek gibi diğer dokulara yayılmasıyla gerçekleşir. İkinci basamak, konakçı immün sistemindeki zayıflığa bağlı olarak gelir. Bu basamakta da transloke olan bakterinin virulans özelliklerine bağlı olarak enfeksiyon, konakçı immün sistemi tarafından sınırlanabilir.

Üçüncü ve sonuncu basamakta transloke olan

bakteriler, kan ve periton boşluğu gibi bölgelere sistemik yayılım gösterir. Konakçı bu dönemdeki sistemik enfeksiyondan kurtulabileceği gibi; mide barsak kanalındaki bakteriel aşırı çoğalmanın derecesine, immün yetmezliğin şiddetine, mukozal hasarın yaygınlığına ve bakterinin patojenik özelliklerine bağlı olarak septik şoka da girebilir.

KAYNAKLAR

1. Sedman P.C., Macfie J., Sagar P. et al. The Prevalence of Gut Translocation in Humans. *Gastroenterol* 1994; 107: 643-649
2. Lemaire L.C.J.M., Van Lanschot J.J.B., Stoutenbeek C.P. et al. Bacterial Translocation in Multiple Organ Failure: Cause or Epiphomenon Still Unproven. *Br J Surg* 1997; 84: 1340-1350
3. Fink M.P. Gastrointestinal Mucosal Injury in Experimental Models of Shock, Trauma, and Sepsis. *Crit Care Med* 1994; 19: 627-641
4. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The Gastrointestinal Tract: The "Undrained Abscess" of Multiple Organ Failure. *Ann Surg* 1993; 218: 2; 111-119
5. Carrico J., Meakin J.L. Multiple Organ Failure Syndrome. *Arch Surg.* 1986; 121; 196-208
6. Moore F.A., Moore E.E. Evolving Concepts in The Pathogenesis of Postinjury Multiple Organ Failure. *Surg Clin Of North Am* 1995; 75: 2; 257-273
7. Cerra F.B., Maddaus M.A., Dunn D.L. et al Selective Gut Decontamination Reduces Nosocomial Infections and Length of Stay but Not Mortality or Organ Failure in Surgical Intensive Care Unit Patients. *Arch Surg* 1992; 127; 163-169
8. Yao Y.M., Bahrami S., Leichtfried G. Et al. Pathogenesis of Hemorrhage-Induced Bacteria/Endotoxin Translocation in Rats. *Ann Surg* 1995; 221; 4; 398-405
9. Gardiner K.R., Erwin P.J., Anderson N.H. et al. Colonic Bacteria and Bacterial Translocation in Experimental Colitis. *Br J Surg* 1993; 80: 512-516
10. Peitzman A.B., Udekuw A.O., Ochoa J., Smith S. Bacterial Translocation in Trauma Patients. *J Trauma* 1991; 31; 8; 1083-1087
11. Saydjadi R., Beertuizen G.J.J.M., Townsend C.M. et al. Bacterial Translocation and Its Relationship to Visceral Blood Flow, Gut Mucosal Ornithine Decarboxylase Activity, and DNA in Pigs. *J Trauma* 1991; 31; 5; 639-644
12. Redan J.A., Rush B.F., Lysz T.W. et al. Organ Distribution of Gut-Derived Bacteria Caused by Bowel Manipulation or Ischemia. *Am J Surg* 1990; 159; 85-90
13. Deitch E.A., Bridges W., Baker J. Et al. Hemorrhagic Shock-Induced Bacterial Translocation is Reduced by Xanthine Oxidase Inhibition or Inactivation. *Surgery* 1988; 104; 191-198
14. Parks R.W., Clements W.D.B., Smye M.G. et al. Intestinal Barrier Dysfunction in Clinical and Experimental Obstructive Jaundice and Its Reversal by Internal Biliary Drainage. *Br J Surg* 1996; 83; 1345-1349
15. Huang K.F., Chung D.H., Herndon D.N. Insulinlike Growth Factor I (IGF-1) Reduces Gut Atrophy and Bacterial Translocation After Severe Burn Injury. *Arch Surg* 1993; 128; 47-54
16. Reed L.L., Martin M., Mangano R. Et al. Bacterial Translocation Following Abdominal Trauma in Humans. *Circ Shock* 1994; 42; 1-6
17. Brathwaite C.E.M., Ross S.E., Nagele R. Et al. Bacterial Translocation Occurs in Humans After Traumatic Injury: Evidence Using Immunofluorescence. *J Trauma* 1993; 34; 4; 586-590
18. Spaeth G.S., Gottwald T., Specian R.D. et al. Secretory Immunoglobulin A, Intestinal Mucin, and Mucosal Permeability in Nutritionally Induced Bacterial Translocation in Rats. *Ann Surg* 1994; 220; 6; 798-808
19. Wang X., Andersson R., Soltesz V. Et al. Water-Soluble Ethylhydroxyethyl Cellulose Prevents Bacterial Translocation Induced by Major Liver Resection in the Rat. *Ann Surg* 1993; 217; 155-167
20. Saadia R., Schein M., MacFarlane C., Boffard K.D. Gut Barrier Function and the surgeon. *Br J Surg* 1990; 77; 487-492
21. Edmiston C.E., Condon R.E. Bacterial Translocation. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1991; 173; 73-83
22. Munster A.M., Smith-Meech M., Dickerson C., Winchurch R.A. Translocation. Incidental Phenomenon or true Pathology? *Ann Surg* 1993; 218; 3; 321-327
23. Bengmark S., Jeppsson B. Gastrointestinal Surface Protection and Mucosa Reconditioning. *JPEN* 1995; 19; 5; 410-415
24. Deitch E.A. Bacterial Translocation of The Gut Flora. *J Trauma* 1990; 30; S184-189
25. Brooks SG., May J., Sedman P. Et al. Translocation of Enteric Bacteria In Humans. *Br J Surg* 1993; 80; 901-902
26. Helton W.S., Garcia R. Oral Prostaglandin E2 Prevents Gut Atrophy During Intravenous Feeding but Not Bacterial Translocation. *Arch Surg* 1993; 128; 178-184
27. Rolandelli R.H., Saul S.H., Settle G. et al. Comparison of Parenteral and Enteral Feeding With Pectin in Experimental Colitis in The Rat. *Am J Clin Nutr* 1988; 47; 715-721
28. Hills B.A., Kirwood C.A. Surfactant Approach To The Gastric Mucosal Barrier: Protection of Rats by Banana Even When Acidified. *Gastroenterol* 1989; 97; 294-303
29. Best R., Lewis D.A., Nasser N. Anti-ulcerogenic Activity of The Unripe Banana (*Musa* Species). *Br J Pharmacol* 1984; 82; 107-116
30. Pestka J.J. Food, Diet and Gastrointestinal Immune Function.

- Advances in Food And Nutrition Research 1993; 37: 1-66
31. Fabia R., Ar'Rajab A., Johansson M-L. Et al. Impairment of Bacterial Flora in Human Ulcerative Colitis and Experimental Colitis in The Rat. *Digestion* 1993; 54; 248-255
32. Wang X.D., Soltesz V., Molin G. et al. The Rol of Oral Administration of Oatmeal Fermented by *Lactobacillus Reuteri* R21LC on Bacterial Translocation After Acut Liver Failure Induced by Subtotal Liver Resection in The Rat. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30; 180-185
33. Simopoulos A.P., Corring T., Rerat A (eds). Intestinal Flora, Immunity, Nutrition and Health. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 1993, vol 74, pp 1-21
34. Cottier H., Kraft R. (eds). Gut-Derived Infectious-Toxic Shock (GITS). Curr Stud Hematol Blood Transfus. Basel, Karger, 1992, No 59, pp 1-18
35. Laiissue J.A., Gebbers J-O The Intestinal Barrier and The Gut-Associated Lymphoid Tissue. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* Basel, Karger, 1992, No 59, pp 19-43
36. Ford W.W. On The Bacteriology of Normal Organs. *J Hyg* 1901; 1; 277-284
37. Chau A.Y.S., Goldbloom V.C., Gurd E.N. Clostridia Infection As A Source of Death After Ligation Of The Hepatic Artery. *Arch Surg* 1951; 63; 390-402
38. Wolochow G., Hildebrand G.J., Lamanna C. Translocation of Microorganisms Across The Intestinal Wall of The Rat: Effects of Microbial Size And Concentration. *J Infect Dis* 1966; 116; 523-528
39. Fuller R., Jayne-Williams D.J. Resistance of The Fowl (*Gallus Domesticus*) To Invasion By Its Intestinal Flora. II. Clearence of Translocated Intestinal Bacteria. *Res Vet Sci* 1970; 11; 368-374
40. Berg R.D., Garlington A.W., Translocation of Certain Indigenous Bacteria From The Gastrointestinal Tract To The Mesenteric Lymph Nodes And Other Organs In A Gnotobiotic Mouse Model. *Infect Immun* 1979; 23; 403-411
41. Cottier H., Kraft R. (eds). Gut-Derived Infectious-Toxic Shock (GITS). Curr Stud Hematol Blood Transfus. Basel, Karger, 1992, No 59, pp 44-65
42. Berg R.D. Promotion of The Translocation of Enteric Bacteria From The Gastrointestinal Tracts of Mice By Oral Treatment With Penicillin, Clindamycin, Or Metronidazole. *Infect Immun* 1981; 33; 854-861
43. Berg R.D. Bacterial Translocation From The Gastrointestinal Tracts of Mice Receiving Immunosuppressive Chemotherapeutic Agents. *Curr Microbiol* 1983; 8; 285-292
44. Owens W.E., Berg R.D. Bacterial Translocation From The Gastrointestinal Tract of Athymic (nu/nu) mice. *Infect Immun* 1980; 24; 308-312
45. Owens W.E., Berg R.D. Bacterial Translocation From The Gastrointestinal Tracts of Thymectomized mice. *Curr Microbiol* 1982; 7; 169-174
46. Deitch E.A., Winterton J., Berg R.D. Thermal Injury Promotes Bacterial Translocation From The Gastrointestinal Tract In Mice With Impaired T-cell mediated Immunity. *Arch Surg* 1986; 121; 97-101
47. Cottier H., Kraft R (eds): Gut-Derived Infectious-Toxic Shock (GITS). Curr Stud Hematol Blood Transfus. Basel, Karger, 1992, No 59, pp 163-203
48. Jurkovich G.J., Pitt R.M., Curreri P.W., Grander D.N. Hypothermia Prevents Increased Capillary Permeability Following Ischemia-Reperfusion Injury. *J Surg Res* 1988; 44; 514-521
49. Deitch E.A., Berg R., Specian R. Endotoxin Promotes The Translocation Of Bacteria From The Gut. *Arch Surg* 1987; 122; 185-190
50. Berg R.D., Itoh K. Bacterial Translocation From The Gastrointestinal Tract-Immunologic Aspects. *Microecol Ther* 1986; 16; 131-149.
51. Gautreaux M.D., Berg R.D. Immunologic Mechanisms Preventing Bacterial Translocation From The Gastrointestinal Tract. *Microecol Ther* 1990; 76; 287-193.