

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Prof.Dr.Adil KARTAL
ANABİLİM DALI BAŞKANI

MEKANİK BARSAK HAZIRLIĞI VE PROFLAKTİK ANTİBİYOTİĞİN BERABER
KULLANIMININ PRİNGLE MANEVRA SIYLA GELİŞEN BAKTERİYEL
TRANSLOKASYONA ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ

Bülent ERENOĞLU

Dr. Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yüksel TATKAN

(Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN)

KONYA 2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
GENEL BİLGİLER	5
MATERYAL - METOD.....	13
BULGULAR	18
TARTIŞMA	23
SONUÇ.....	28
ÖZET	29
SUMMARY.....	31
KAYNAKLAR	32
TEŞEKKÜR.....	37

GİRİŞ VE AMAÇ:

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 olmadığının bilincinde olunması gerekir.(1)

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 proflaktik antibiyotik seçiminde önemli faktörlerdir. Bunun yanında klinik çalışmalarla etkinliği gösterilmiş antibiyotik seçimi esastır. Ancak unutulmaması gereken noktalardan biri, kullanılan antibiyotiğin olası her patojeni etki spektrumunu içine almasına gerek olmadığıdır.(1)

Canlıların oral yolla aldığı su ve besinleri sistemik dolaşıma geçirmek Gastrointestinal sistemin en temel fonksiyonudur.Barsak lümeninden portal sisteme geçiş, seçici bir mukozal bariyer tarafından kontrol edilmektedir.Normal koşullarda barsak lümenindeki floral bakteriler ya da patojenite kazanmış bakterilerin mukozal bariyeri geçmesi imkansızdır.Ancak bazı durumlarda bu bariyerin bütünlüğünün kaybolması,mukozal beslenmenin azalması,lümen içi floral dengenin kontrolsuz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile bozulması,daha proksimalden venöz ya da arteriyel sistemdeki değişik nedenlerle olan obstrüksiyonlar,barsak lümeninde komplet ya da inkomplet tıkanıklıklar,karaciğerin safra sekresyonunu uzun süreli barsaklara aktaramaması sonucu retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının azalması,sistemik her türlü immün yetmezliğe zemin hazırlayan durumlarda mukozal bariyerde oluşan hasarlar sonucu, istenmeyen mikroorganizmalar bu bariyeri geçerek mezenterik lenf nodlarına ,başta dalak olmak üzere lenfoid organlara, kana ve sistemik dolaşıma yayılırlar, bu duruma bakteriyel translokasyon adı verilir.(2,3,4)

Postoperatif dönemde, çoğunlukla izah edilemeyen intestinal kaynaklı bakteri izole edilen ve mortalitesi yüksek olan sepsislerde bakteriyel translokasyon oluşumu gözardı

edilmemesi gereken bir konudur. Bir çok deneysel ve klinik çalışmada mezenterik vasküler yetmezlikler, yanık, hemorajik şok, gastrointestinal mukozanın perforasyonu, intestinal ve biliyer obstrüksiyon, total parenteral nutrisyon uygulaması, elementer diyetler, endotoksemi, immünolojik bozukluklar, karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon, gastrointestinal sistem florasının antibiyotiklerle bozulması, laparoskopik cerrahi girişimler ve her türlü özellikle kolon ve incebarsak operasyonları sonucunda bakteriyel translokasyon olduğu gösterilmiştir(2,5,6).

Tam olarak izah edilemeyen ve kaynağını intestinal orijinli patojenlerin oluşturduğu sepsis vakalarında bakteriyel translokasyon suçlanmıştır. Bu konuda bir çok hayvan modelinde bakteriyel translokasyon gelişmesini azaltmaya ya da önlemeye yönelik çalışmalara hız verilmiştir(7).

Pringle manevrası (hepatoduodenal ligamanın geçici oklüzyonu) da bakteriyel translokasyon oluşturan sebeplerden biridir. Karaciğer rezeksiyonlarında ve karaciğer travmalarında sıklıkla Pringle Manevrası uygulanır. Hepatoduodenal ligaman içinde hepatic arter, portal ven ve koledok bulunduğu için, bu manevra ile karaciğerin tüm damarsal kanlanması kesilir ve safranın barsağa akışı engellenir. Ayrıca barsaklardan karaciğere gelen venöz sistem oklüzyonu nedeni ile splanknik alanda konjesyon olur. Ortaya çıkan fizyopatolojik olaylarda temel mekanizmanın venöz obstrüksiyon sonucu oluşan barsak mukozasında konjesyon, ödem ve iskemi olduğu düşünülmektedir(7). Bu durum barsak mukozal bariyerinin bozulmasına, sonuç olarak da bakteriyel translokasyona neden olmaktadır.

Pringle Manevrası etkisiyle oluşan bakteriyel translokasyonun meydana getirdiği istenmeyen sonuçlardan kaçınmak için profilaktik antibiyoterapi uygulaması önerilmiştir(8). Burada istenen olabildiğince az sayıda mikroorganizmanın bakteriyel translokasyonda rol oynamasıdır. Bakteriyel translokasyonda saptanan mikroorganizmaların ana kaynağı kolon içeriğinde bulunanlardır.

Kolona uygulanan mekanik barsak temizliğinin kolon içeriğindeki bakteri sayısını azalttığı bilindiğine göre aynı etkinin Pringle Manevrası uygulamasında nasıl bir sonuç vereceğini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla tavşan deneyi modelimizde;

1. Pringle manevrası yapıldığı zaman bakteriyel translokasyon gelişip gelişmediğini ortaya koymak.
2. Bakteriyel translokasyon gelişen deneklerde, translokasyona neden olan bakteri türlerini saptamak.
3. Profilaktik olarak antibiyotik kullanımının bakteriyel translokasyonu ne kadar önleyebildiğini belirlemek.

4. Preoperatif mekanik barsak temizliğinin bakteriyel translokasyon gelişimini önlemede ne ölçüde etkili olduğunu göstermek

5. Hem preoperatif mekanik barsak hazırlığı yapılıp , hem de proflaktik parenteral antibiyotiğin beraber uygulanması ile bakteriyel translokasyon oluşup oluşmadığını tespit etmek için bir araştırma planladık.

GENEL BİLGİLER

Barsak kaynaklı bakterilerin oluşturduğu peritonitler ilk kez 1878 yılında Paris Tıp Akademisi'nde çalışan mikrobiyolog Louis Pasteur tarafından ortaya atılmıştır. 19. yüzyılın son ve 20. yüzyılın ilk dönemlerinde batın içindeki organlardan peritona invaze olan bakterilerin yol açtığı peritonit vakaları yayınlanmıştır. "Durchwanderungs peritonitis" adını ilk olarak Almanlar gezici peritonit anlamını ifade etmek için kullanmışlardır. 1891'de canlı bakterilerin barsak duvarından peritona geçtiği gösterilmiş, bu durumun barsak hastalıklarında oluşabileceği düşünülmüştür. Sonraki yıllarda bir araştırmacı bu duruma ilk kez İngilizce olarak migratory peritonitis ismini vermiş ve uzun süre bu isim kabul görmüştür(4). Wolocochow ilk defa 1966'da "Bakteriyel translokasyon" terimini kullandı. Barsağın anaerobik florasının potansiyel patojen bakterilerin kolonizasyonunu ve enfeksiyon oluşmasını önlediğini ilk kez Van der Waiz 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 bakteriyel translokasyona neden olduklarını tespit ettiler. Son zamanlarda Trancrede ve ark. lösemilerde Enterobakterilerin ve *Pseudomonas Aeroginosa* 'nın transloke olduğunu açıkladılar. Çalışmalarda daha seyrek olarak translokasyona uğrayan anaerob bakterilerden olan *Peptococlar* da izole edilmiştir(9).

Bakterilerin dışında endotoksin ve fungusların da aynı yolu izledikleri gösterilmiştir(10). Krause gönüllü olarak *Candida Albicans* içeren insanlarda *Candida'nun* bakteriyel translokasyon 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. multiorgan yetmezlikli hastaların üst gastrointestinal sisteminde bulunan mikroorganizmalarının ciddi enfeksiyonlara kaynak oluşturduğunu gösterdi.

Deneysel ve klinik çalışmalarda, canlı enterik bakterilerin transmural geçişinin ,yani bakteriyel translokasyonun barsak lümeninde bakterilerin aşırı üremesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır(11,12). Van Minen LP ve arkadaşları bunu doğrulamak için deneysel akut pankreatit geliştirilen ratlarda bakteriyel translokasyonun neden olduğu sepsisi önlemek için efektif subtotal

kolektomi yapmışlar ve anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir(13). Bakteriyel translokasyonda birçok predispozan faktör gösterilmiştir. Splanchnik kan akımını azaltan şok, mezenterik emboliler, parenteral nütrisyon, intestinal epitelyal harabiyet, yanlış antibiyoterapi bu faktörler arasında en önemlileridir.

Normal enterik floranın bozularak aşırı bakteri üremesi, hastanın immun sisteminin bozulması, barsak mukozasında hasar oluşması, travma, endotoksemi gibi nedenler bakteriyel translokasyonda temel nedenlerdir(14).

Konağın mekanik, bakteriyel ve immünolojik 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. İmmüoglobulin salgılanması ise immünolojik savunma sistemleri içerisinde özel yer tutmaktadır. Tüm bu unsurlara ilaveten mide asidi, safra tuzları ve retiküloendotelyal 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(15).

İzah edilemeyen sepsis durumlarında bakteriyel translokasyonun önemi açıkça anlaşılmasına rağmen önemli rol oynadığını destekleyen kanıtlar mevcuttur. Nozokomiyal 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 göstermişlerdir. Konu üzerine yapılan son çalışmalarda bunun aksine enteral nütrisyon ve probiyotikli ürünlerin verilmesinin bunu önlediğini bildirmişlerdir(16). Bu da parenteral nütrisyonun intestinal bariyer fonksiyonunu bozduğunu ve bakteriyel translokasyona predispoze durum oluşturduğu görüşünü destekler. Üst gastrointestinal sistem cerrahisi sonrası gelişen septik komplikasyonlar bakteriyel translokasyon temeline dayandırılarak açıklanmıştır(17).

Bir çok hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar sonucu bakteriyel translokasyonun 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, bakteriyel translokasyonu önlemek için mukozanın fiziksel bariyer fonksiyonu, primer öneme sahipken immün sistem de bu bariyeri destekleyici role sahiptir(18).

Çoğu çalışmada genellikle gram-negatif kaynaklı sepsise ve multi organ yetmezliğine kadar giden olaylar zincirinin başlamasında bakteriyel translokasyonun önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Öyle ki, tanımlanmış enfeksiyöz bir odak olmaksızın hipermetabolik yanıtı artırabilir ve sepsise yol açabilir(17,18,19,20,21,22).

Tıkanma sarılıklı hastaların safra kültürlerinde daha önce yapılan birçok çalışmada 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 gastrointestinal sisteme yönelik çalışmalara yoğunluk kazandırmıştır. Günümüzde gastrointestinal sistemin absorpsiyon fonksiyonu yanı sıra, endokrin, metabolik, immünolojik ve mukozal bariyer fonksiyonunun olduğu da bilinmektedir. Gastrointestinal sistemin yoğun bakteri popülasyonuna sahip olmasına rağmen, normal koşullarda sistemik dolaşıma geçip enfeksiyon yapmaması gastrointestinal mukozasının ne kadar güçlü bir bariyer olduğunu göstermektedir. Çekal bakteri popülasyonundaki artış ve intestinal mikroekolojik dengenin bozulması, bakteriyel translokasyonu kolaylaştırıcı bir faktör olarak gösterilmektedir(23). Hemorajik şok, yanık ve endotoksemide oluşan ksantin oksidaz aktivasyonu, bu değişikliklere neden olan primer sebepler olarak gösterilmektedir. Tıkanma sanlığında 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.

Bakteriyel translokasyonda mikroorganizmaların, lamina propriadan, transsellüler veya parasellüler geçişle; lenf, porta ve/veya diğer organlara geçtiği gösterilmiştir(24). Ancak mukozal bariyer hasarı ile konak immün sistemi arasındaki ilişki, translokasyona neden olan bakterilerin sepsise ne denli yol açacağını tayin eder. Intestinal 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 çalışmalarında karaciğer ve dalaktan kültürle bakteri üretildiği halde, hayvanların çoğu sağ kalmıştır(9,18).

Hayvan deneylerinde bakteriyel translokasyonun, yanık, hemorajik şok, gastrointestinal mukozanın perforasyonu, intestinal ve biliyer obstrüksiyon, total parenteral nütrisyon uygulaması, elementer diyetler, endotoksemi, immünolojik bozukluklar, karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon, gastrointestinal sistem florasının antibiyotiklerle bozulması, laparoskopik cerrahi girişimler ve majör karaciğer operasyonları sonucunda olduğu gösterilmiştir.(2,5,6) Etiyolojide birbirinden çok farklı etkenler rol oynamasına rağmen, prognozda en önemli rolü enfarkt derecesi belirlemektedir. İskemi neticesi oluşan mukoza hasarı bakteriyel translokasyona 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(18).

Bakteriyel translokasyonu başlatan sorumlu mekanizma değişen kan akımının yol açtığı iske mi ve reperfüzyon hasarıdır. Ancak, iskeminin yol açtığı doku hipoksisi de etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Gastrointestinal sistemde bakteriyel translokasyonun 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 vazoaktif ajanlar bakteriyel translokasyon 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(25).

Barsakların normal bariyer fonksiyonunu sürdürmesi için barsak mukozası ve intestinal bakterilerin arasındaki kompleks dengenin sürdürülmesi gereklidir . 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). Bakteriyel translokasyonun komple enteral diyetler, glutamin, lifli

gıdalar, bombesin gibi tropik hormonlar, selektif gastrointestinal sistem dekontaminasyonu ve intestinal iskeminin önlenmesi ile azaltılabileceği gösterilmiştir(5,27,28,29).

Günümüzde majör karaciğer rezeksiyonu sonrası mortalite oldukça azalmıştır, ancak çoğunluğu septik olan komplikasyonlar halen %15-33 oranlarında bildirilmektedir. Bakteriyel kontaminasyona safra kaçağı, eksternal kontaminasyon, immun yetmezlik, karaciğer doku hasarı sebep olabileceği gibi, patojenlerin majör kaynağının gastrointestinal sistem olduğu düşünülmektedir(30,31,32,33).

Gastrointestinal sistemden karaciğer operasyonlarında bakteriyel translokasyonun 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(25,30).

Portal kandaki gastrointestinal sistem kaynaklı endotoksin ve bakterileri, karaciğer Kupffer hücreleri yok eder. Ancak bu hücrelerin fonksiyonları karaciğer iskemisine yol açan durumlarda azalmaktadır. Hepatik fagositoz normal retiküloendotelial sistem fonksiyonunun %80'ini oluşturur. Karaciğer iskemisinin eşlik ettiği masif portal bakteriyemilerde, hepatic retiküloendotelial sistemin baskı altında kalması, bakterilerin sistemik dolaşıma geçmesine yol açar(2,30,35). Zymosan ile oluşturulan sistemik inflamasyon modelinde barsaklardan portal vene doğru bakteriyel translokasyon oluştuğu gösterilmişken, karaciğer rezeksiyonu modelinde bakteriyel translokasyonun mezenterik lenf nodları, torasik duktus ve sistemik dolaşım şeklinde ilerlediği saptanmıştır. Tokyay ve arkadaşları yanık modeli oluşturarak yaptıkları çalışmada ikinci yolu desteklemişlerdir. Araştırmacılar mezenter lenfadenektomi yaptıkları deneklerde, diğer organlarda bakteri bulunmasını buna delil olarak göstermişlerdir(19).

Bakterilerin barsak lümeninde mezenterik lenf nodlarına geçerken izledikleri yol da tartışmalıdır. Bazıları ülser villus uçlarından enterosit içine girerek geçtiğini iddia ederken, diğerleri morfolojik olarak intakt enterositler arasından geçiş olduğunu ileri sürmüşlerdir(5,30).

Portal hipertansiyonlu hastalarda bakteriyel translokasyona yatkınlık mevcuttur. Portal hipertansiyonda gastrointestinal sistem mukozasında iskemik değişiklikler oluşur ve dış etkenlerle zarar görmeye yatkın hale gelirler. Bu durumdan mukozadaki lökotrien B₄ ve endotelin-1 içeriğinin artması sorumlu tutulmuştur(36). Bir diğer görüşe göre venöz kan akımındaki dirence sekonder olarak, mukoza ve submukoza

arasında şantlar oluşur. Bu da mukozal hipoksiye yol açar(36). Mukozanın vasküler konjesyonu intestinal mukozal bariyeri bozar, permeabilite artar ve bakterilerin transmural geçişi için uygun ortam oluşur(36,37).

Garcia-Tsao ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada, akut portal hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda %92 oranında bakteriyel translokasyon 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, mezenterik lenf nodlarındaki bakterilerin vücuttan klirensi artar ve bakteriyel translokasyon azalır(34).

Pringle'in 1908 yılında kendi adıyla tanımladığı geçici vasküler oklüzyon tekniği ile karaciğer operasyonlarında bir dönüm noktası yaşanmıştır. Bu arada ultrasonik dissektörlerin kullanıma girmesi ile Pringle Manevrası uygulanan hasta sayısı giderek artmıştır(38). Hepatektomi sırasında kanamayı azaltmak için uygulanan Pringle Manevrası'nın, splanknik venöz konjesyona sekonder olarak bakteriyel translokasyona yol açtığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir(7,39).

Pringle Manevrası bakteriyel translokasyona iki mekanizma ile yol açabilir: Birincisi, portal triad klempanjı mukozal bariyer fonksiyonunu bozar. Enterik bakterilere barsak rezistansının, obstrüktif ve konjestif hemodinamiğe yol açan intestinal mikrosirkülasyonun gecikmesinden etkilendiği bildirilmiştir. Akyürek ve arkadaşları karaciğer iskemi-reperfüzyon konusunda yaptıkları çalışmada Pringle Manevrası'nın 20. dakikasında portal sistemde venöz göllenme ve intestinal ödeme dikkat çekmişlerdir(40). Bir çalışmada akut portal hipertansiyon oluşturulan sıçanların %90'unda mezenterik lenf nodlarında bakteriyel translokasyon varlığı tespit edilmiştir.

İkinci mekanizma oluşan karaciğer iskemisinin retiküloenteliyal sistem aktivitesinin bozulmasına yol açarak yukarıda anlatılan yolla bakteriyel translokasyona neden olmasıdır.

Moore ve arkadaşları 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. Koziol ve arkadaşlarının çalışması da bu sonucu desteklemektedir(41). Peitzman ve arkadaşları ise, hiçbir travma hastasında mezenterik lenf nodu pozitifliği saptayamamışlardır(42).

Pringle Manevrası karaciğer operasyonlarını kanama açısından güvenli hale getirirse de, iskemi ve buna bağlı komplikasyonlar oklüzyon süresinin ne kadar uzatılacağı sorusunu gündeme getirmiştir(43,44,45). Önceleri karaciğerin iskemiye ancak 15-20 dakika tolere 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(39,56). Buna rağmen pratikte en fazla 15-20 dakika oklüzyon yapılmaktadır.

Çetin ve arkadaşları 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(43).

Ferri ve arkadaşlarının 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.

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 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. 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 kontaminasyondaki 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.

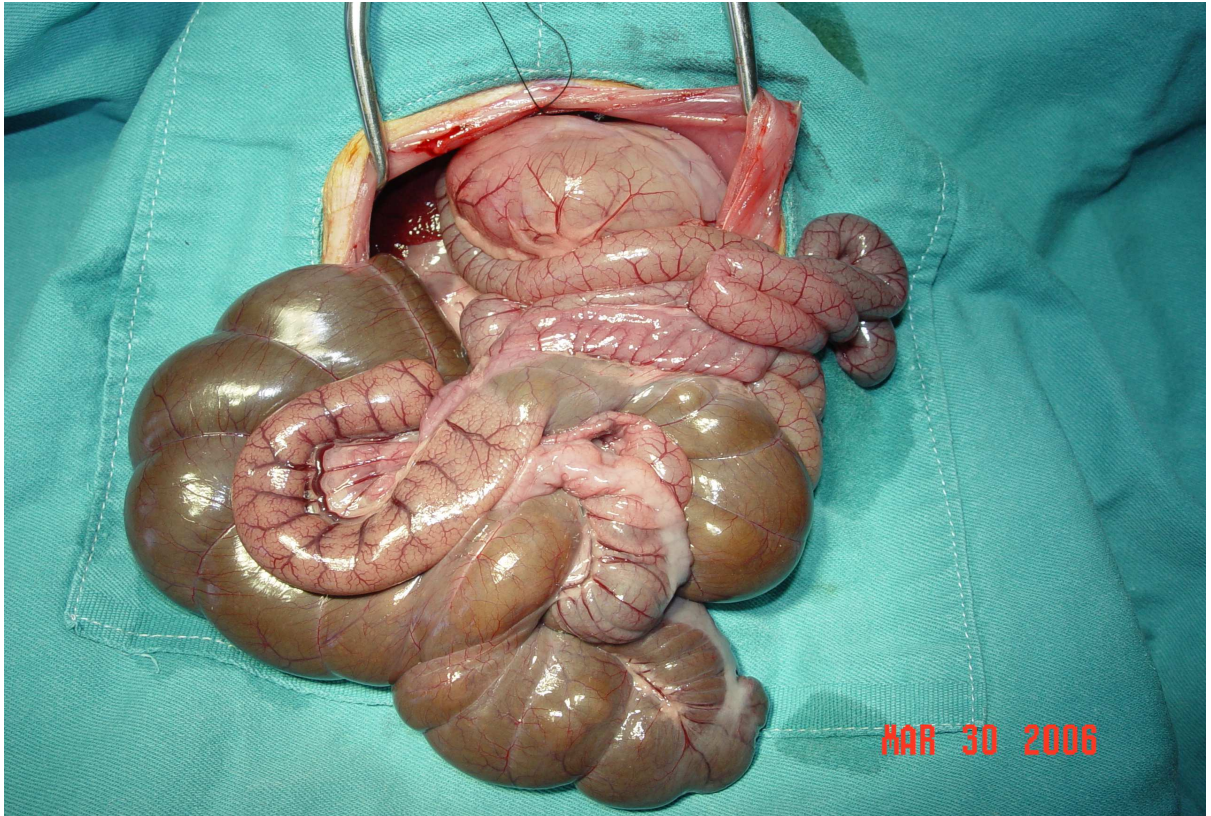
Cerrahide proflaktik antibiyotik kullanım endikasyonu temelde enfeksiyon riski %5 üzerinde olan girişimlerdir. Kullanılacak antibiyotiğin eksojen ve endojen mikroorganizmalara etkili spektruma sahip olması, farmakokinetik özellikleri, emniyet profili, hastanenin direnç paterni ve maliyeti proflaktik 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.

Yüksek Seviyeli Mekanik Lavman:

Barsak florasındaki bakteri yoğunluğunun fazla olması ile mezenterik lenf nodlarına geçen bakteri sayısında belirgin artışın olduğu daha önceki deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Son olarak Çevikel ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada çekal bakteri popülasyonundaki artış ve intestinal mikroekolojik dengenin bozulması, bakteriyel translokasyonu kolaylaştırıcı bir faktör olarak gösterilmektedir.(46) Bu nedenle mekanik barsak temizliği ile kolon florasındaki bakteri sayısının azaltılmasının translokasyonun azalması yönünde etki göstereceği genel kanıdır. Mekanik barsak temizliğinin sanki barsak florasını bozup bakteriyel translokasyonu artırabileceği akla gelse de, barsak mukozal bütünlüğü bozulmadığı sürece bakteriyel translokasyonda bir artış olmadığı görülmüştür(47).

MATERYAL VE METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak Deneysel Araştırma Merkezi'nde, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın da katkılarıyla gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 2500-3000 gram arasında değişen, 48 adet Yeni Zellanda cinsi erişkin erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar klima ısısı sabit tutulan ortamda paslanmaz çelik kafeslerde (1 tavşan/kafes), standart tavşan yemi ve su ile beslendi. Cerrahi girişim öncesinde tavşanlar bir gece önceden aç bırakıldılar. İşlemler öncesinde tavşanlara kulak arkası veninden damar yolu açıldı. Çalışma öncesinde 2 adet tavşanda ileoçekal bileşkeye kadar lavmanın etkili olabilmesi için gereken fleet lavman miktarı belirlendi.(Resim 1) Tavşanlara 100 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 10 mg/kg Xylazine hidroklorür %2 (Rompun,Bayer,İstanbul) karışımı ile i.v. olarak anestezi uygulandı. Batın traşı ve %10 Povidon-iyot (Betadine®, Kansuk, İstanbul) ile antiseptiyi takiben cerrahi prosedüre geçildi. Çalışma steril ortamda gerçekleştirildi.



Resim.1.Pringle Manevrası öncesi lavman yapılmış barsakların görünümü

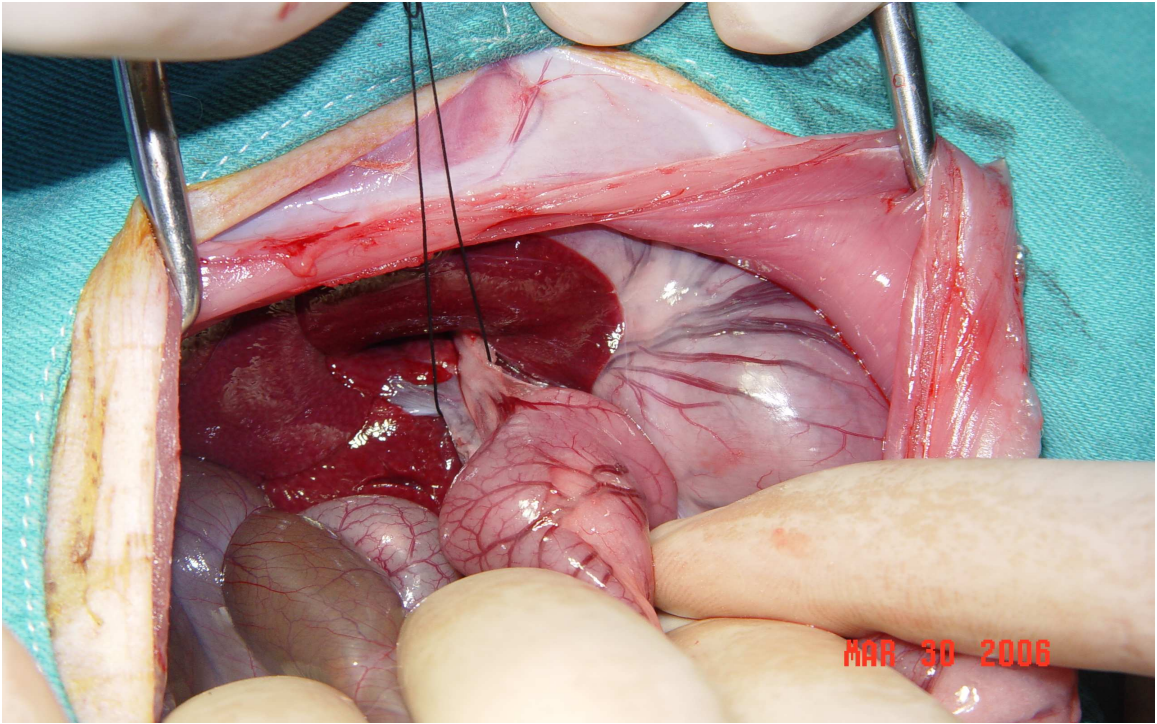
Tavşanlardan her biri 12'şer denekten oluşan 4 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol)'de; Median insizyonu takiben Pringle Manevrası oluşturmak amacıyla hepatoduodenal ligaman ortaya kondu (Resim 2) ve plastik buldog klemp ile klempe edilerek 30 dakikalık Pringle Manevrası yapıldı (Resim 3).

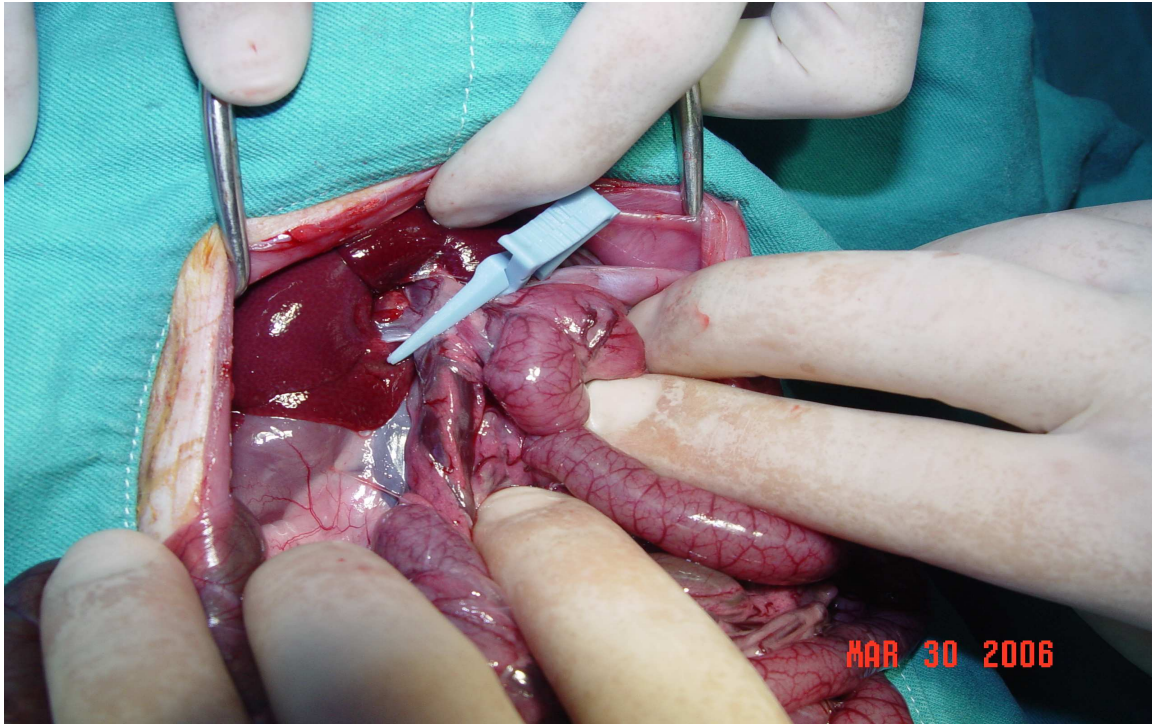
Karın cildi 3/0 vicril sütürlerle visseral organlara kontaminasyonu önlemek için kontinü kapatıldı.(Resim 4). 30 dakika sonra kültür materyallerinin alınması için batın tekrar açıldı.

Grup 2 (Cefizoksım)'de; cerrahi işlemlerden 45 dakika önce tavşanlara intravenöz olarak 100 mg/kg cefizoksım (Cefizox®, Eczacıbaşı, İstanbul) uygulandı. Daha sonra 1. gruptaki işlem tekrarlandı.

Grup 3 (Mekanik barsak temizliği)'de; cerrahi işlemlerden 48 saat önce tavşanlara sadece %5 Dextrozlu sıvı verildi.12 saat öncesinde ve 6 saat öncesinde birer adet Sodium phopshate(monobazik) 19 g, Sodium phopshate(dibazik) 7 g.'dan oluşan Fleet Enema(Kozmed İstanbul) ile kolon irrigasyonu yapıldı. Bilahere 1. gruptaki işlemler uygulandı.



Resim.2.Hepatoduedonal ligamanın askıya alınması



Resim.3.Pringle Manevrası

Grup IV(Mekanik barsak hazırlığı+cefizoksım): Cerrahi işlemlerden 48 saat önce tavşanlara sadece %5 Dextrozlu sıvı verildi.12 saat öncesinde ve 6 saat öncesinde birer adet Sodium phopshate(monobazik) 19 g, Sodium phopshate(dibazik) 7 g.'dan oluşan Fleet Enema(Kozmed İstanbul) ile kolon irrigasyonu yapıldı. Cerrahi işlemlerden 45 dakika önce tavşanlara intravenöz olarak 100 mg/kg cefizoksım (Cefizox®, Eczacıbaşı, İstanbul) uygulandı. Grup 1. deki işlemler aynen tekrarlandı.

Tüm gruptaki tavşanlarda, 30 dakikalık Pringle Manevrası sonrası batın tekrar açıldı. Önce steril 5 cc lik enjektör (Mikro-set 5®, Tıpset, İstanbul) ile vena portadan 5 cc. kan alındı. Daha sonra çekum mezosundan 3 adet mezenterik lenf nodu eksize edildi ve splenektomi uygulandı.

Alınan portal kan örnekleri BacTec™ (Becton Dickinson, Towsen, MD) kan kültür şişelerine inoküle edildi, takiben şişeler BacT ALERT 3D normodiometric cihazına (Becton Dickinson, Cockeysville, MD) yerleştirilerek 35°C'de enkübyona tabi tutuldu. Bakteri üremesi cihaz tarafından, 5 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 kolonize olmayan kültürler negatif kabul edildi. Koloni oluşturan besi yerlerinden bakteri örnekleri alınarak Gram boyamaları yapıldı.

Daha sonra Reader-Recorder, Sceptor™ System, Becton Dickinson, Cockeysville, MD) cihazında okunarak bakteri türü tayin edildi.



Resim.4.Pringle Manevrası sonrası cildin geçici olarak kapatılması

Cerrahi işlem sırasında çıkartılmış olan mezenterik lenf nodları ve dalaklar mutlak sterilizasyon kurallarına uyularak 2 cc lik enjektör içerisinde 15 numara bisturi ile parçalanıp ucuna steril 1,3 mm çaplı kan transfüzyon set iğnesi (UPS, İstanbul) takıldı. Enjektör içerisine dalak ve lenf nodları ayrı ayrı konarak kan kültür şişesine enjekte edildi.(Resim.5.)

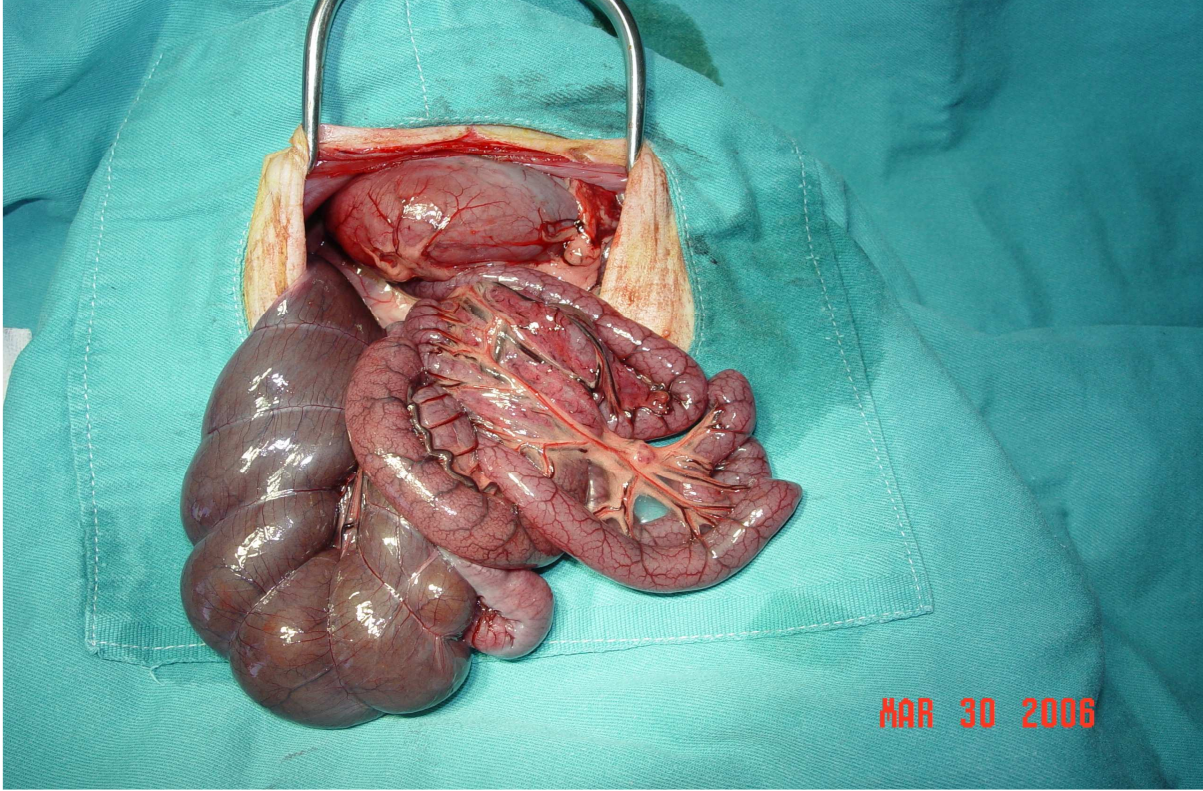
Yapılan kültürlerden elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırması, üremenin olup olmadığı istatistiki olarak üreme olup olmamasına göre Ki-kare testi ile yapıldı. 0.05 ten küçük P değerine sahip farklar kabul edildi.



Resim.5. Dokunun enjektör içinde parçalandıktan sonra steril şekilde kültür tüpüne enjeksiyonu

BULGULAR

Deney süresince tüm tavşanlar uygulanan girişimi tolere etti, hiçbir tavşan öngörülen süre içinde kaybedilmedi ve çalışma dışı bırakılmadı. Pringle Manevrası uygulanan tüm tavşanlarda, portal triad oklüzyonundan kısa bir süre sonra dalakta büyüme ve konjesyon, barsaklarda konjesyon ve ödem, mezenterik venlerde konjesyon(Resim 6) ve mezenterik lenf nodlarında büyüme olduğu gözlemlendi.



Resim.6.Pringle Manevrası sonrası venöz göllenme ve konjesyon

Elde edilen kültürlerdeki bakteri üremesi gözlenen örneklerin gruplara göre dağılımı Tablo A da görülmektedir.

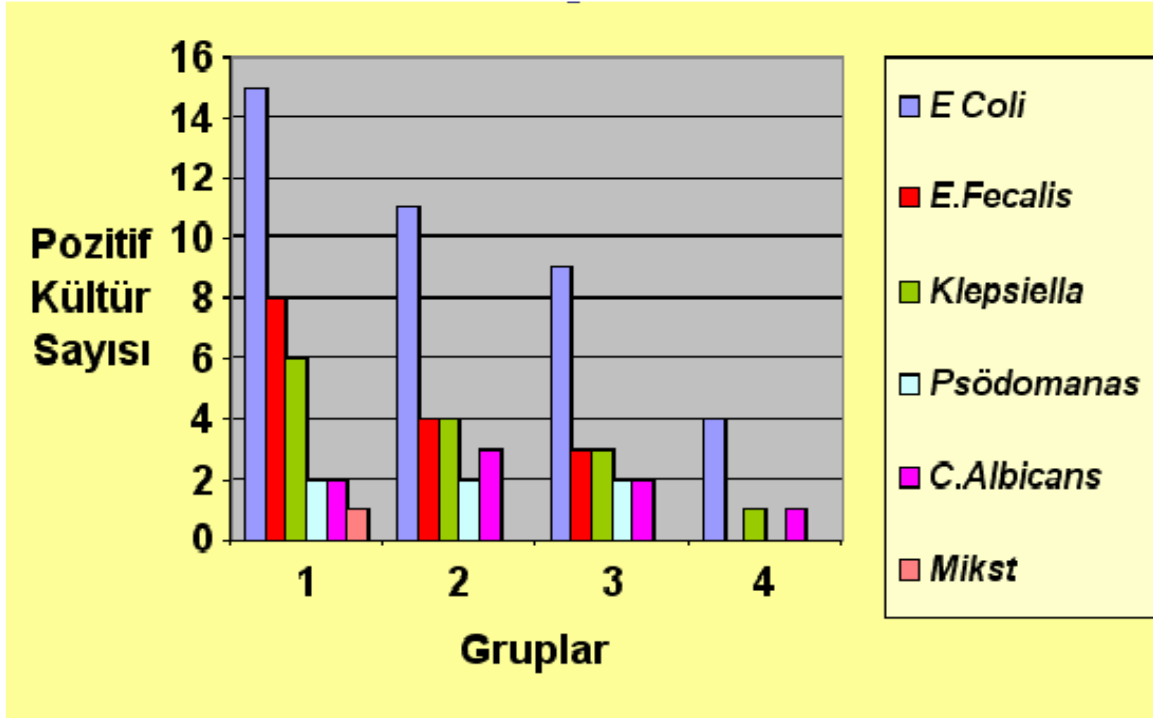
Tablo A.Bakteri üreyen denek sayıları

	1.Kontrol Grubu (n=12)	2.Antibiyotik verilen Grup (n=12)	3.Lavman yapılan Grup (n=12)	4.Lavman+Antibiyotik Yapılan Grup (n=12)
Pringle Manevrası Öncesi Portal Kan Örnekleme	Üreme Yok	Üreme Yok	Üreme Yok	Üreme Yok
Pringle Manevrası Sonrası Portal Kan Örnekleme	12	7	7	2
Mezenterik Lenf Nodu Örnekleme	11	8	5	2
Dalak Örnekleme	11	10	5	2

Üreyen bakteriler içerisinde en sık E.Coli görülmekle birlikte E.Fecalis, Klepsiella(Resim 7), Psödomonas, Candida Albicans(Resim 8) izole edilmiş olup 1 vakada E.Coli ve Klepsiella(Resim 9) birlikte görüldü.(Tablo B,Grafik 1)

Tablo B.Bakteri üreyen kültür sayısı

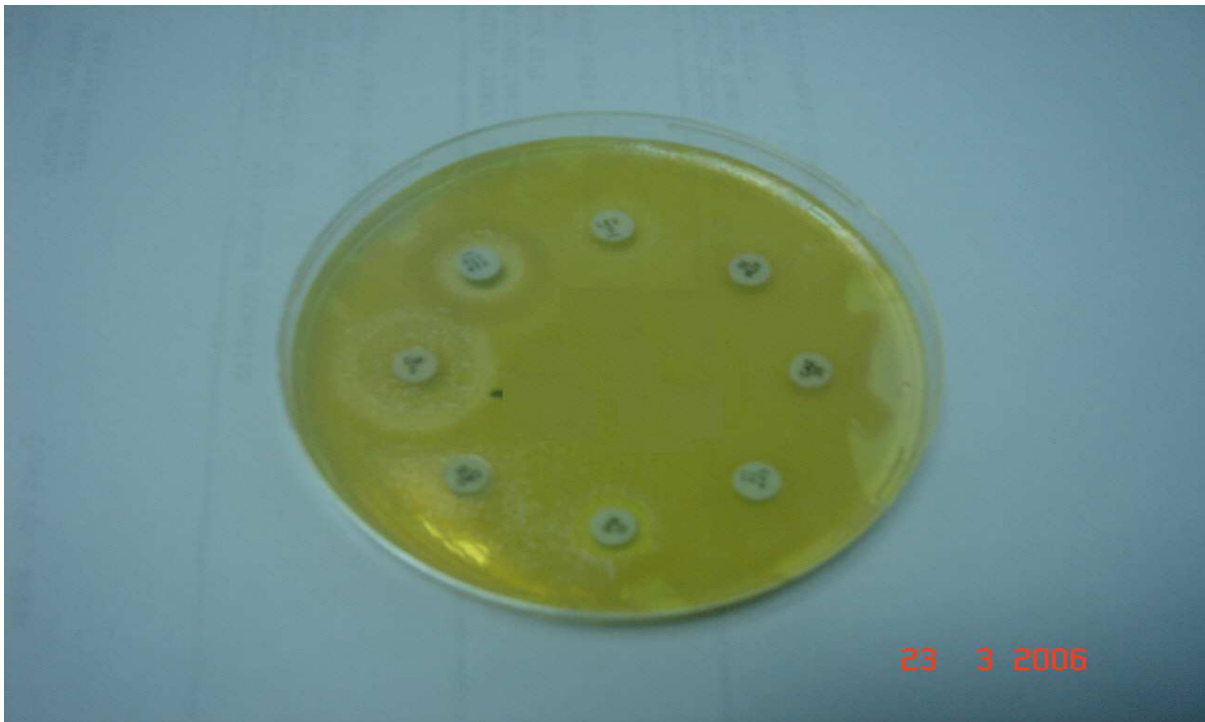
	1.Kontrol Grubu (n=12)	2.Antibiyotik verilen Grup (n=12)	3.Lavman yapılan Grup (n=12)	4.Lavman+Antibiyotik Yapılan Grup (n=12)
E Coli	15	11	9	4
E.Fecalis	8	4	3	0
Klepsiella	6	4	3	1
Psödomanas	2	2	2	0
C.Albicans	2	3	2	1
Mikst	1	0	0	0



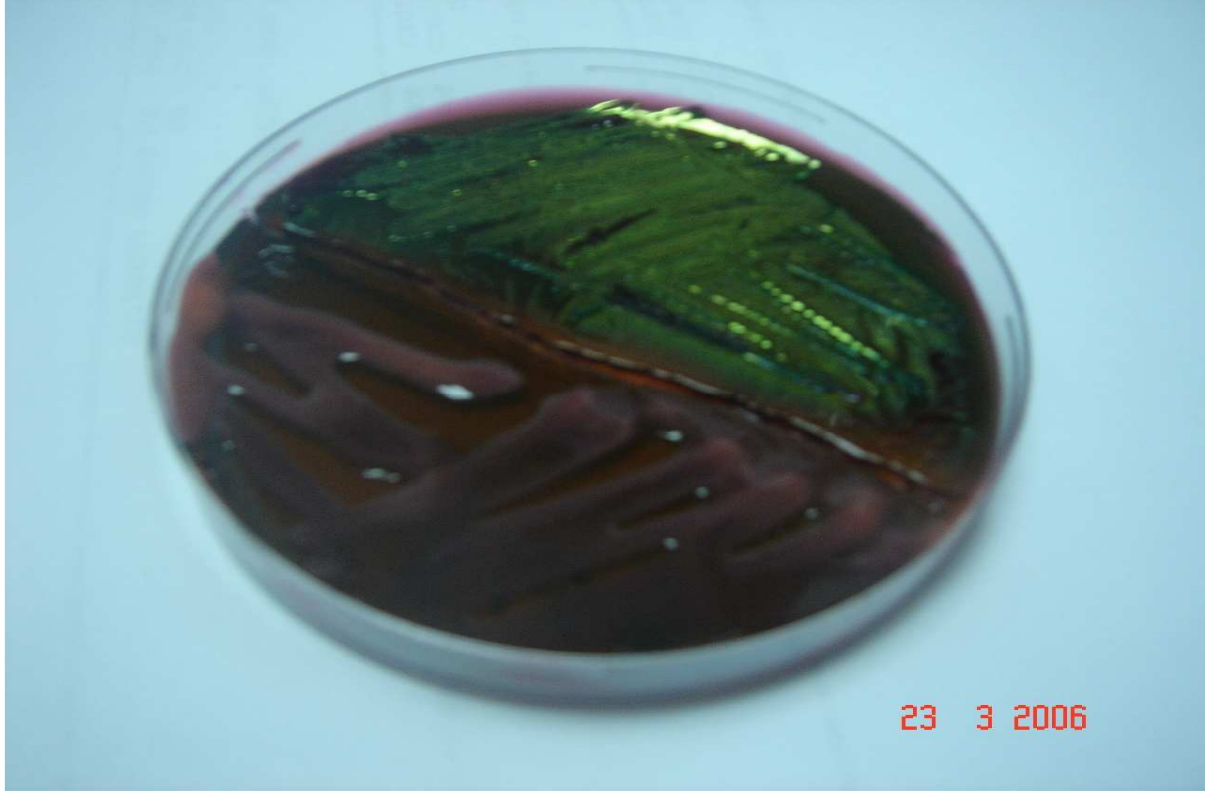
Grafik.1. Bakteri tipine göre kültürde pozitiflik sayısı



Resim.7.Klepsiella



Resim.8.Mantar



Resim.9. E.Coli ve Klepsiella

Herhangi bir örneklem grubunda (Pringle Manevrası sonrası portal ven kan kültürü ,mezenterik lenf nodu kültürü ve dalak kültürleri) üreme olup olmamasına göre 4 grup karşılaştırıldığında (Pringle Manevrası öncesi gruplar arasında fark gözlenmemesi nedeniyle istatistiki olarak değerlendirme dışı bırakıldı) toplamda en az üremenin parenteral antibiyotik ve mekanik lavmanın birlikte uygulandığı 4. grup olduğu belirlendi (Ki kare $\chi^2=8,85$, sd=3, $P<0.05$)

Parenteral antibiyotik ve mekanik barsak temizliğinin birlikte uygulandığı 4. grupta diğer 3 gruba göre hem Pringle Manevrası sonrası alınan portal ven kan örneklemeğinde ($P<0.001$), hem mezenterik lenf nodu kültür örneklemeğinde ($P<0.01$), hem de dalaktan yapılan kültür örneklemeğinde ($P<0.001$) daha düşük derecede üreme gözlemlendi.

Ayrıca sadece mekanik barsak temizliği yapılan 3. grupta, kontrol grubu 1 ve sadece parenteral antibiyotik verilen grup 2. ye göre mezenterik lenf nodu ve dalak kültür örneklemeğinde daha düşük oranda üreme olduğu gözlemlendi($P<0.05$).

Tablo.C.Ki-kare testi ile değerlendirme

	1.Kontrol Grubu(n=12)	2.Parenteral antibiyotik yapılan grup(n=12)	3.Lavman yapılan grup(n=12)	4.Antibiyotik+Lavman yapılan grup(n=12)
İşlem Öncesi Portal Kan Örneklemesi	0/12	0/12	0/12	0/12
İşlem Sonrası Portal Kan Örneklemesi	12/0	7/5	7/5	2/10 ^a
Mezenterik Lenf Nodu Örneklemesi	11/1	8/4	5/7 ^d	2/10 ^b
Dalak Örneklemesi	11/1	10/2	5/7 ^e	2/10 ^c
Toplam	12/0	10/2	9/3	6/6

^d ve ^e P<0.05 , ^b P<0.01 , ^a ve ^c P<0.001

^a $\chi^2 = 17.14$, sd=3, P<0.001

^b $\chi^2 = 15.11$,sd=3,P<0.01

^c $\chi^2 = 17.68$, sd=3,P<0.001

^d $\chi^2 = 6.75$, sd=2, P<0.05

^e $\chi^2 = 6.22$, sd=2, P<0.05

TARTIŞMA

Bakteriyel translokasyon, yıllar öncesinden klinik ve deneysel araştırmalarda gösterilmiştir. Değişik insan ve hayvan çalışmalarında bakterilerin barsak mukoza bariyerini geçtiği, buradan da mezenterik lenf nodlarına ve lenf kanallarıyla sistemik organlara ulaştığı düşünölmektedir. Ancak bu görüşe ters düşen çalışmalar da mevcuttur(34).

Barsak mikroflorasının, intestinal bariyerin devamlılığına olumlu yönde etkisi vardır. Kolonizasyon rezistansı, i mikrofloranın dış patojenlerin kolonizasyonunu önlemesidir. 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(14,20).

Yapılan çalışmaların çoğu, bakteriyel translokasyona neden olan bir çok durumlarla ilgili iken Pringle Manevrası gibi cerrahi manipölasyonlar sonrası oluşan bakteriyel translokasyon çalışmaları daha azdır.

Portal hipertansiyonun barsaklar üzerine etkileri, Pringle Manevrası'nın oluşturduğu etkilere benzer. Ancak portal hipertansiyon genellikle kronik bir tablodur(25,48). Pringle Manevrası, bazı durumlarda alternatifi olmayan ve uygulanması kaçınılmaz olan cerrahi bir teknik olduğundan, etkileri ayrı bir antite olarak ele alınmalıdır.

İlk kez 19.yüzyılın başlarında Hogart Pringle tarafından karaciğer rezeksiyonlarında koledok, hepatik arter ve portal veni içeren hepatoduodenal ligamanın geçici oklüzyonu tanımlamış, böylece karaciğer rezeksiyonlarında bir dönüm noktası yaşanmıştır(43). Pringle Manevrası uygulamaya girmeden önceki yıllarda karaciğer yaralanmalarında mortalite çok fazla iken bu manevra yapılmaya başlandıktan sonraki yıllarda mortalitede belirgin azalma gözlenmiştir.1990 lı yıllara kadar dünyada karaciğer ameliyatlarında vazgeçilmez yöntem olmuştur. Ancak son 30 yılda özellikle Radio Frekans yardımcı parankim kesilmesi ve son 5 yılda da Ligasure gibi cihazların kullanıma girmesiyle karaciğer ameliyatlarında başarı oranı artmış olup Şahin ve arkadaşları hepatosellüler karsinomlu vakalarda bile peroperatif kayda değer hemoraji olmadığını bildirmişlerdir(49). Günümüz şartlarında Radio Frekans yardımcı parankim kesilmesi ve Ligasure gibi pahalı ve ileri teknoloji ile deneyimli ekipman gerektiren yöntemlerin

her an acil ameliyatlarda kullanılabilirliği tartışmalıdır. Pringle Manevrası yine de majör karaciğer travmalarında alternatifi olmayan bir teknik olup, bu manevrayla ortaya çıkan karaciğerin iskemi/reperfüzyon hasarının, hepatik vasküler izolasyondan sonra oluşan iskemi/reperfüzyon hasarından daha az olduğu belirtilmektedir(50). Pringle Manevrası, splanknik konjesyon ve hepatik sıcak iskemiye, portal konjesyon da iskemik karaciğerde reperfüzyon hasarına sebep olur(51,52) Karaciğer hasarını azaltmak için kullanılan sistemik kortikosteroid ve PAF antagonistlerinin barsaklarda koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir(53)

Pringle Manevrası morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bakteriyel translokasyonun Pringle Manevrası'nda da oluştuğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır(31,39) Wang ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptıkları çalışmada, 10 dakikalık portal ven ligasyonundan 6 saat sonra, mezenterik lenf nodlarında %30 oranında kültür pozitifliği saptamışlardır. Bu oranın %70'lik hepatektomiden sonra %80, %90'lık hepatektomiden sonra ise %100'e yükselmiştir. Yazarlar rezekte edilen karaciğer doku miktarı ile portal ven basıncı arasında direkt ilişki bulunduğunu, ancak portal ven ligasyonunun tek başına bakteriyel translokasyon 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(3). Feri ve Furuchi'nin çalışmalarında Pringle Manevrası'nın bakteriyel translokasyona yol açtığı bildirilmiştir(7).

Karaciğer rezeksiyonlarında ortalama iskemi süresi 40 dakika civarındadır. Ancak tavşanda yaptığımız pilot çalışmada maksimum dayanma süresi 31 dk. olduğu görülerek, çalışmamızda iskemi süresini 20 dakika olarak tercih edilmiştir.

MacFie ve arkadaşları 279 hastayı kapsayan geniş bir seride cerrahi uygulanan hastalarda nazogastrik aspirasyon içeriği ve mezenterik lenf nodları kültürü ile postoperatif gelişen septik odakta yapılan kültürlerden izole edilen mikroorganizma türlerini araştırmışlardır. Septik odak ve nazogastrik aspirasyon içeriğinden tespit edilen özdeş mikroorganizma %30, nazogastrik aspirasyon içeriği ve mezeneterik lenf nodlarından tespit edilen özdeş mikroorganizma %31, lenf nodu ve septik odakta tespit edilen özdeş mikroorganizmanın %45 olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca lenf nodu örneklerinden en sık tespit edilen ve septik odakta 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 sistemin acil cerrahi gerektiren hastalar olup, postoperatif sepsis bu hastalarda sık gözlenmiştir. Bu sonuçlar ile bakteriyel

translokasyon ve septik morbidite artışının, proksimal ince barsak kolonizasyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.(17)

Kolon bakteriyel trasnlokasyonda en önemli kaynak olarak görülmektedir. Van Minen ve arkadaşları deneysel akut pankreatit geliştirdikleri bir denekte bakteriyel translokasyonu önlemek için proflaktik olarak subtotal kolektomi yapmışlar ve bakteriyel translokasyonun anlamlı düzeyde azaldığını göstermişlerdir(13). Bu bilgidен yola çıkarak biz de Pringle Manevrası öncesi barsak temizliği yapılmasının bakteriyel translokasyonu azaltacağını düşünerek çalışmamızda bu hususu amaçladık ve düşüncemizin doğru olduğunu gördük.

Uzun yıllar klinik önemi açıkça anlaşılamayan bakteriyel translokasyonun, sepsis oluşumunda önemli rol oynadığını destekleyen kanıtlar da mevcuttur. Nozokomiyal 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 bakteriyel translokasyonun azaldığı bildirilmiştir. Bu da parenteral nütrisyonun intestinal bariyer fonksiyonunu bozduğunu ve bakteriyel translokasyona predispozan bir durum oluşturduğu görüşünü desteklemektedir.

MacFie ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; gram negatif fakültatif anaeroblar ve özellikle *E.Coli* mezenterik lenf nodlarında tespit edilmesine rağmen, zorunlu anaeroblar tespit edilmemiştir. Zorunlu anaerob bakteriler intralüminal yoğun şekilde bulunmalarına rağmen, bakteriyel translokasyonda fazlaca etkin olmadıkları düşünülmüştür(20). Tüm bunlar translokasyon hızının yalnızca barsak permeabilitesindeki değişiklik ile açıklanamayacağını göstermektedir. Çalışmalarda daha seyrek olarak translokasyona uğrayan anaerob bakterilerden *Peptococlar* da izole edilmiştir.

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 bakteriyel translokasyonu önleyebilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda, değişik birçok antibiyoterapinin bakteriyel translokasyonu etkilediği bildirilmiştir(54). Brook, 1991'de radyasyona maruz kalmış sıçanlarda, ofloksasin ve penicilin G kombine tedavisiyle enterobakterilerin ve streptokokların neden olduğu bakteriyel translokasyonun azaldığını bildirmiştir(55). Brook ve arkadaşları insanda yaptıkları bir çalışmada; preoperatif antibiyotik verilen peritonitli vakalar hariç, kolesistektomi, vagotomi, ince barsak rezeksiyonu, gastrektomi gibi operasyonlar sonrasında %16 hastada bakteriyel translokasyon saptamışlardır. Ferri ve arkadaşları yaptığı klinik

çalışmada, Pringle Manevrası süresinin ortalama 40 dakika olduğu karaciğer rezeksiyonu yapılan 14 hastada, operasyonun bitiminde alınan mezenterik lenf nodlarında kültür sonuçlarının %43'ü pozitif bulunmuştur. Ancak pozitif olan hiçbir hastada postoperatif septik komplikasyon gelişmemiştir. Yazarlar bu sonucu proflaktik antibiyotik kullanımına bağlamışlardır(31). Gianotti ise, sıçanlarda deneysel akut nekrotizan pankreatitte polimiksin B, amikasin ve amfoterisin B ile erken mortaliteyi ve translokasyonla ilgili enfeksiyonları azaltabilmiştir. Zong ve arkadaşları yanık oluşturulan sıçanlarda, sistemik seftazidimin bakteriyel translokasyon üzerindeki etkisinin çok fazla olduğunu, karaciğer ve böbrekte organizmanın sayısını ciddi şekilde azalttığını bildirmektedir(56). Oysa Necefli ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, seftriaksonun mezenterik iskemide bakteriyel translokasyon üzerindeki etkisi araştırılmış ve sonuçta seftriaksonun bakteriyel translokasyon üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bizim cefizoxim uyguladığımız deneklerde kontrol grubuna göre bakteriyel translokasyonun hem portal vendede hem de dokuda anlamlı derecede azladığı görülmüştür.

Nekrotizan pankreatitli hastalarda septik komplikasyonlardan bakteriyel translokasyonun sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu hastalardaki ölümlerin %40-70'inden septik komplikasyonlar sorumludur. Nekrotizan pankreatitli hastalarda, proflaktik ve erken antibiyoterapi septik mortalite ve morbiditeyi %10-40 azaltmaktadır(53).

Literatürde, Pringle Manevrası'na bağlı oluşan bakteriyel translokasyonu önlemede, proflaktik antibiyotik ve mekanik barsak temizliğinin beraber kullanımının sonuçlarını açıklığa kavuşturan çalışmalara rastlanmadı. Bu nedenle bakteriyel translokasyonu önlemek için operasyon öncesi verilebilecek, özellikle E.Coli ve 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) bakteriyel translokasyonu önleyen önemli mekanizmalardan biridir.

Çalışmamızda dikkat çekici bir bulgu da sadece antibiyotik verilen deneklerde diğer gruplara ve kontrol grubuna göre daha fazla oranda *Candida* izole edilmiş olmasıdır. Fungusların da barsaklardan translokasyona uğrayabildikleri bilinmektedir. Burchler ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; akut nekrotizan pankreatitli ve erken antibiyoterapi (imipenem) uyguladıkları hastalarda beklenilenin aksine gram pozitif ve fungal enfeksiyonlara eğilimin arttığını tespit etmişlerdir(57). Çalışmamızda uyguladığımız cefizoximin en fazla bakteriyel translokasyona sebep olan gram negatif fakültatif aeroblar

üzerine etkisinden dolayı, barsak lümeninde fungal popülasyonu arttırarak candidiazis oluşturduğunu düşündük.

Bakteriyel translokasyonu başlatan sorumlu mekanizma, değişen kan akımının yol açtığı iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Ancak iskeminin yol açtığı doku hipoksisi de etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Gastrointestinal sistemde bakteriyel translokasyonun 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 vazoaaktif ajanlar, bakteriyel translokasyon 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.

Son 20 yıl içerisinde, çeşitli ciddi hastalıklarda büyük sorun oluşturduğu düşünülen bakteriyel translokasyon konusuna ilgi giderek artmıştır. Gerek etik olarak, gerekse çalışmamız bulgularının ışığı altında bakteriyel translokasyon riski bulunan cerrahi tekniklerde ve diğer bakteriyel translokasyon riski bulunan hasta gruplarında (yanık, travma ve immün yetmezliği olan yoğun bakım hastaları gibi) önlem almak morbidite ve mortalitede azalma sağlayacaktır. Her ne kadar çalışmamızda sadece parenteral antibiyotik verilen grup 2 ve sadece mekanik barsak temizliği yapılan grup 3 te, kontrol grubuna göre bakteriyel translokasyon oluşumunda belirgin azalma görülmüştür. Bakteriyel translokasyonu önlemede profilaktik antibiyotiğin tek başına mekanik lavmana göre etkinliğinin az olduğu tespit edilmiştir. Bakteriyel translokasyonu azaltmada en etkili yöntemin ise antibiyotikle beraber mekanik barsak temizliği yapılması olduğu istatistikî sonuçlarda görülmektedir.

SONUÇ:

Tavşanlar üzerinde yaptığımız araştırmalardan elde edilen sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1.Pringle Manevrası bakteriyel translokasyona neden olmaktadır.
- 2.Bu çalışma sonucunda tüm gruplara genellendiğinde %45 E.Coli, %18.5 Enterococcus fecalis, %17.2 Klepsiella, %9.8 Candida albicans, %7.4 Psödomonas auriginoza, %1.2 Mikst(E.Coli+Klepsiella) oranında bakteriyel translokasyona neden olmuştur.
- 3.Porflaktik antibiyotik kullanımı bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır.
- 4.Deneklerde tüm kolonun boşaltılmasını sağlayan mekanik barsak temizliği de bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır.
- 5.Tüm kolonun lavmanla mekanik olarak temizlenmesi ve parenteral antibiyotik kullanımının beraber uygulanması bakteriyel translokasyonu diğer tüm gruplardan daha anlamlı derecede azaltmaktadır.

Sonuç olarak;

Bakteriyel translokasyonu önlemede en etkili yöntem antibiyotik ve lavmanın birlikte kullanımı olmakla birlikte, sadece lavmanın, sadece antibiyotik kullanımına göre de daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmalarda antibiyotik uygulanan gruplarda daha belirgin olmak üzere Candida Albicans gibi fungus türlerindeki artışta, bu mikroorganizmanın cefizoximin etkinlik spektrumu dışında kalması rol oynayabilir. Bu nedenle bakteriyel translokasyonu önlemede antifungal antibiyotiklerin de verilmesi gerekebilir. Pringle Manevrası dahil olmak üzere bakteriyel translokasyon nedeni olabilecek her türlü durumun önceden tahmin edilerek parenteral antibiyotik ve mekanik lavmanın birlikte uygulanması ile başarılı bir cerrahinin, nedeni anlaşılmasız şekilde sepsisle gölgelenmesine engel olunabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, tavşanlarda Pringle Manevrası esnasında ortaya çıkan bakteriyel translokasyonun önlenmesinde en etkin yöntemin mekanik barsak temizliğine preoperatif parenteral antibiyotik eklenmesi ile olabileceğini araştırmak için yapıldı.

Yöntem:

Çalışmada ağırlıkları 2500-3000 gram arasında değişen, 48 adet Yeni Zellanda cinsi erişkin erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar klima ısısı sabit tutulan ortamda paslanmaz çelik kafeslerde (1 tavşan/kafes), standart tavşan yemi ve su ile beslendi. Tavşanlar 4 gruba ayrıldı. I. grup kontrol grubu, II. grup parenteral antibiyotik uygulan grup, III. grup mekanik barsak hazırlığı yapılan grup, IV. grup parenteral antibiyotik mekanik barsak temizliğinin eklendiği grup olarak belirlendi. Cerrahi girişim öncesinde tavşanlar bir gece önceden aç bırakıldılar. İşlemler öncesinde tavşanlara kulak arkası veninden damar yolu açıldı. Tavşanlara 100 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 10 mg/kg Xylazine hidroklorür %2 (Rompun, Bayer, İstanbul) karışımı ile i.v. olarak anestezi uygulandı. Batın traşi ve %10 Povidon-iyot (Betadine®, Kansuk, İstanbul) ile antisepsiyi takiben cerrahi prosedüre geçildi. Çalışma steril ortamda gerçekleştirildi. Pringle Manevrası öncesinde ve sonrasında portal venden kan kültürü çalışıldı. Karın cildi kontaminasyonları önlemek için continue kapatıldı. 20 dakikalık Pringle Manevrası sonrası mezenterik perişekal lenf nodlarından kültür için numuneler alındı. Yine splenektomi yapılarak dalak kültürü çalışıldı.

Durum Değerlendirilmesi:

Pringle Manevrası öncesi alınan portal kan örneklemede hiçbir denekte üreme olmadı. Kontrol grubuna göre diğer gruplardaki sonuçlar istatistiki olarak anlamlıydı. ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). Aynı ayrı değerlendirildiğinde ise mekanik barsak temizliği yapılan grupla sadece parenteral antibiyotik verilen grup arasında istatistiki olarak pek fark görülmedi. Mekanik barsak hazırlığına preoperatif parenteral antibiyotik eklenen 4. grupta diğer tüm gruplara göre istatistiki olarak oldukça anlamlı sonuçlar elde edildi.

Sonuç:

Bakteriyel translokasyon, sadece Pringle Manevrası n da değil daha bir çok cerrahi ve cerrahi olmayan nedenlerle de olabildiğinden, zamanında önlem alınmadığı takdirde çoğunlukla izah edilemeyen mortalitelere neden olan bir durumdur. Daha önceden de benzer çalışmalar

yapılarak bakteriyel translokasyonun önlenmesine çalışılmıştır. Bu durumda en efektif yöntemin, preoperatif verilen geniş spektrumlu bir antibiyotiğe, yine preoperatif mekanik barsak temizliğinin eklenmesi olduğu kanısındayız.

SUMMARY

INTRODUCTION:

In our study; we aimed to research the best method to prevent bacterial translocation during Pringle Maneuver in rabbits would be to add preoperative parenteral antibiotic treatment to mechanical intestinal cleaning.

METHOD:

In this study 48 New Zealand adult male rabbit is used. Their weight range was 2500-3000gr. The rabbits are fed by standard food and water under stable temperature of central heating in stainless steel cages. Rabbits were divided in groups. I. group was control group. II. group was given parenteral antibiotics. III. group is applied intestinal cleaning and IV. group is both applied intestinal cleaning and given parenteral antibiotics. The rabbits had starved overnight prior to surgical intervention. A mixture of 100mg/kg xylazine hydrochloride anesthesia has been applied to rabbits. Surgical procedure has followed cutting hair in the abdominal region and antisepsis with povidone iodine. Before and after Pringle Maneuver specimens are taken both from portal vein and portal blood culture 20 minutes after maneuver from mesenteric lymph nodes. Spleen culture is also studied after splenectomy.

EVALUATION OF THE CONDITION:

All of the culture results were negative in portal vein specimens taken before Pringle Maneuver. There was no significant difference between statistically the group in which mechanical intestinal cleaning added to the treatment and that in which only parenteral antibiotic treatment is added to mechanical intestinal cleaning, the results were significant statistically when compared with all the other groups.

CONCLUSION:

Bacterial translocation does not only occur in Pringle Maneuver but also in many surgical and nonsurgical causes and if necessary preventions have not been taken at the right time, it may cause unexplained mortalities most of the time. In previous studies, it has also been tried to prevent bacterial translocation. We expect; the best method is to add mechanical intestinal cleaning to preoperatively administered large spectrum antibiotic treatment.

Kaynaklar

1. Sayek İ. Cerrahide Antibiyotik Kullanımı: Türkiye Klinikleri 1998, 3: 12-16
2. 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.
3. Sorell WT, Quigley EMM, Jin G. Bacterial translocation In the portal hypertensive rat: Studies in basal conditions and on exposure to hemorrhagic shock Gastroenterology 1993, 104: 1722-1726.
4. Edmiston CE, Condon RE. Bacterial translocation. Surg Gynecol Obstet 1991, 173: 73-83.
5. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF. The process of microbial translocation. Ann Surg 1990, 212: 496-512
6. Shou G, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. Am J Surg 1994, 167: 145-150
7. B.Ferri M, Gabriel S, Gavelli A. Bacterial translocation during portal damping for liver resection. A clinical study. Arc Surg 1997, 132: 162-165
8. Ancel D, Barraud H, Peyrin-Biroulet L, Bronowicki JP. Intestinal permeability and cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol. 2006 Mar;30(3):460-468.
9. 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.
10. 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.
11. Guarner C, Runyon BA, Young S. İntestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. J Hepatol 1997, 26: 1372-1378.
12. Wang XD, Guo WD, Wang Q. 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.
13. Van Minnen LP, Nieuwenhuijs VB, de Bruijn MT, Verheem A, Visser MR, van Dijk JE, Akkermans LM, Gooszen HG. Effects of subtotal colectomy on bacterial translocation during experimental acute pancreatitis. Pancreas. 2006 Jan;32(1):110-4.

14. 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
15. Pace RF, Blenkarn JI, Edvards WJ, Intra-abdominal sepsis after hepatic resection. *Ann Surg* 1989, 209: 302 - 306.
16. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. 1: *Gut*. 2004 Feb;53(2):241-5.
17. 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. *GUT* 1999, 45; 2: 223-228,
18. Necefli A, Dolay K, Arikan Y, Güloğlu R et al. Deneysel mezenterik iskemide bakteriyel translokasyona seftriaksonun etkisi. *Ulusal Travma Dergisi* 1999, 5: 7-10
19. Necefli A, Dolay K, Arikan Y, Güloğlu R et al. Deneysel mezenterik iskemide bakteriyel translokasyona seftriaksonun etkisi. *Ulusal Travma Dergisi* 1999, 5: 7-10
20. Kaya E, Yılmazlar AT, özen Y. Sıçanlarda asetik asitle oluşturulan deneysel kolitte bakteriye translokasyonun incelenmesi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995, 11:378-386.
21. 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.
22. 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.
23. Çevikel MH, Özgün H, Boylu Ş, Demirkıran AE, Aydın N, Sarı C, Kozacı D, Erkuş M. İntestinal Obstrüksiyon Modelinde Bakteriyel Translokasyon ve Serum Prokalsitonin Düzeyleri Deneysel Çalışma. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 2003,17:1-8
24. Moore FA, Moore EE, Poggetti R. Gut bacterial translocation via the portal vein: A clinical perspective with torso trauma. *J Trauma* 1991, 31: 629-638.
25. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993, 17: 1081-185.
26. Çiftçi E, Tatkan Y, Şahin M. Tıkanma sanlığında E vitamini ve ursodeoksikolik asidin bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi* 1999, 7: 137-142.
27. Frankel M, Gabriel S, Gavelli A. Bacterial translocation during portal decompression for liver resection: A clinical study. *Arc Surg* 1997, 132: 162-165

28. 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.
29. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST. The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 1988, 104:917-923.
30. Wang XD, Andersson R, Soltesz V. Bacterial translocation after major hepatectomy in patients and rats. *Arc Surg* 1992,127: 1101-1106.
31. Ferri M, Gabriel S, Gavelli A, Bacterial translocation during portal damping for liver resection: A clinical study. *Arch surg* 1997, 132: 162- 165.
32. Pace RF, Blenkarn JI, Edvards WJ, et al: Intra-abdominal sepsis after hepatic resection. *Ann Surg* 1989, 209: 302 - 306.
33. 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.
34. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005 Mar;41(3):422-33
35. 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.
36. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G Allopurinol attenuates bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut* 1996, 39: 48-53.
37. 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.
38. Lai ECS, Fan ST, Lo CM. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma: An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995, 221: 291-298.
39. 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 damping in rats. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1993, 90: 3006-3017.
40. Akyurek N, Kafalı E, Muhtaroglu S. The Effect of Dimethylsulfoxide on Experimental Hepatic Ischemia. *Swiss Surg*. 2000;6:23-27
41. Moore FA, Moore EE, Poggetti R. Gut bacterial translocation via the portal vein: A clinical perspective with torso trauma. *J Trauma* 1991, 31: 629-638.

42. Peitzman AB, Udekwu AO, Ochoa J, Smith S. Bacterial translocation in trauma patients. *J Trauma*. 1991 Aug;31(8):1083-6; discussion 1086-7.
43. Çetin R, Kocaoğlu H, Karaoğuz M. Karaciğer rezeksiyonlarında vasküler oklüzyon süresi ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996, 12: 151-156.
44. Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR. Significant trends in the treatment of hepatic trauma: Experience with 411 injuries. *Ann Surg* 1992, 215; 492-502.
45. Horiuchi T, Muraoka R, Tabo T. Optimal cycles of hepatic ischemia and reperfusion for intermittent pedicle damping during liver surgery. *Arch Surg* 1995, 130: 754-758.
46. Cevikel MH, Ozgun H, Boylu S, Demirkiran AE, Sakarya S, Culhaci N. Nitric oxide regulates bacterial translocation in experimental acute edematous pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(4):329-35.
47. Deitch EA. Bacterial translocation of the gut flora: The Journal of Trauma 1990,30:12, 184-189
48. Guarner C, Runyon BA, Young S. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997, 26: 1372-1378
49. Şahin M, Kartal A, Tekin A, Pekin C. Our experiences in RF-assisted resection in liver tumors and hydatid cysts. *Ulusal Cerrahi* 2005, 21:37-40
50. Belghit J, Noun R, Zante E, Ballet T. Portal triad damping for hepatic vascular exclusion for major liver resection. *Ann Surg* 1996, 224: 155-161.
51. 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.
52. 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.
53. Taçyıldız İH, Arslan Y, Akıncı ÖF. 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.

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 animal mortality after irradiation, Antimicrob agents Chemoter Aug 1991; 35, 8: 1685-1687.
56. 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.
57. Büchler MW, Gloor B, Müller CA. Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection, Ann Surg 2000; 232, 5, 619-626

TEŞEKKÜR

Uzmalık tezimin hazırlanmasında emeklilik öncesi son günlerinde bile yardımlarını esirgemeyen sayın Prof.Dr.Yüksel TATKAN'a, bölüm başkanımız Sayın Prof.Dr.Adil KARTAL'a, Prof.Dr.Adnan KAYNAK'a, Sayın Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN'e , yine uzmanlık eğitimim boyunca bizlerin yetişmesinde her türlü fedakarlığı gösteren Sayın Prof.Dr.Şükrü ÖZER'e ,Prof.Dr.Metin BELVİRANLI'ya,Prof.Dr.Şakir TAVLI'ya ,Prof.Dr.Serdar Yol'a ,Doç.Dr.Şakir TEKİN'e , Doç.Dr.Faruk AKSOY' a ,Doç.Dr.Celalettin VATANSEV'e ,Yrd.Doç.Dr.Mehmet ERİKOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr.Ahmet TEKİN'e, Op.Dr.Tevfik KÜÇÜKKARTALAR'a ,Mikrobiyoloji Kliniği nden Sayın Prof.Dr.Mahmut BAYKAN'a İstatistik Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr.Sait BODUR'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tüm asistan, hemşire, sağlık memuru, bölüm sekreterlerine ve personel arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimim süresince sürekli desteğini esirgemeyen fedakar eşime, beni yetiştiren ve bu günlere getiren anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.