

T1300



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖTROPENİK OLMAYAN SIÇANLARDA OLUŞTURULAN  
ESCHERICHIA COLI PERİTONİTİNİN TEDAVİSİNDE  
ANTİBİYOTERAPİ İLE BERABER VERİLEN GRANÜLOSİT  
KOLONİ – UYARICI FAKTÖR (G-CSF)'ÜN ETKİNLİĞİ**

T1300/1-1

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Muhsin GÜLER**

**Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Filiz GÜNSEREN**

*"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"*

Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 97.02.0103.04 Proje No ile Desteklenmiştir.

**Antalya, 1999**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
Merkez Kütüphanesi

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emeiği geçen ve tez çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli imkanı sağlayan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Latife MAMIKOğLU'na,

Tez alışmalarımdaki yardımlarından dolayı tez danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr.Filiz GÜNSEREN'e, Fizyoloji, Mikrobiyoloji ve Halk Sağlığı Anabilim Dallarına ve Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm arkadaşlarıma,

Katkılarından dolayı Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi ve Biolab Medikal'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

**Dr.Muhsin GÜLER**

**Antalya, 1999**

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1 - 2</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3 - 22</b>
2.1. Peritonun anatomik yapısı ve fizyolojisi .....	3 - 4
2.2. Peritonun savunma mekanizmaları .....	4 - 7
2.3. Peritonit .....	7 - 17
2.4. Granülosit – koloni uyarıcı faktör .....	17 - 22
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>23 - 25</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>26 - 30</b>
<b>TARTIŞMA VE SONUÇLAR</b> .....	<b>31 - 36</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>37 - 38</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>39 - 47</b>

## KISALTMALAR

G-CSF	Granülosit Koloni-Uyarıcı Faktör
TNF	Tümör Nekroz Faktör
IL	İnterlökin
PMNL	Polimorfnüveli Lökosit
tPA	Doku Plazminojen Aktivatör
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
SBP	Spontan Bakteriyel Peritonit
CLP	Çekumun Bağlanması ve Delinmesi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Başta sepsis olmak üzere peritonitin neden olduğu komplikasyonlar tanıdaki ilerlemelere, uygulanan cerrahi girişimlere, antibiyotik tedavisi ve yoğun bakım desteğine karşın hala yaşamı tehdit etmektedir (1-3).

Sepsisin patofizyolojisinde bazı sitokinlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu bilgilerin ışığında sepsisin tedavisinde sitokin fonksiyonlarının düzenlenmesine yönelik çok sayıda strateji denenmiş olmakla beraber nihai bir sonuca ulaşılamamıştır (3-5).

Bir sitokin olan granülosit koloni-uyarıcı faktör (Granulocyte colony-stimulating factor = G-CSF) konağın savunmasında önemli rol oynayan nötrofillerin yapımını uyarmakta ve olgun nötrofillerin aktivasyonunu arttırmaktadır (4-8).

G-CSF bazı hayvan modellerinde nötropeni ile seyreden sepsiste yararlı bulunmuştur. Antikanser kemoterapi ve kemik iliği nakli uygulanmış hastalarda da nötropeniye bağlı infeksiyonu azaltan G-CSF, bu alanda klinik kullanıma girmiştir (4,5,8-12).

Nötropenik olmayan hayvan modellerinde infeksiyonun oluşturulmasından önce ve/veya esnasında başlanan G-CSF tedavisi prognozda yararlı bulunmuştur (4-7,13-15). Ancak infeksiyonun oluşturulmasından sonra antibiyotik tedavisine ek olarak başlanan G-CSF'ün etkinliği henüz yeterince ortaya konmamıştır (7,14,15).

Bu çalışma, nütropenik olmayan sıçanlarda *Escherichia coli* ile peritonit oluşturulduktan sonra başlanan antibiyoterapi ile beraber G-CSF tedavisinin etkinliğini araştırmak amacı ile planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1.Peritonun anatomik yapısı ve fizyolojisi:

Periton kavitesi diyafragmanın alt yüzünden pelvis tabanına kadar uzanır. Erkeklerde tamamen kapalı bir alan iken, kadınlarda fallop tüpleri buraya açılır. Mide, jejunum, ileum, çekum, apendiks, transvers ve sigmoid kolon, karaciğer, safra kesesi ve dalak bu kavitede yer alır.

Mezenter bağlantıları periton kavitesini bölmelere ayırarak kaynaktan uzak alanlara eksüda yayılımını önler (16).

Transvers mezokolon periton kavitesini suprakolik ve infrakolik aralığa ayırır, bu bölünme büyük omentum ile öne doğru uzatılır. İnce barsak mezenteri de infrakolik aralığı sağ ve sol aralığa ayırır.

Periton seröz bir membran olup, tüm kaviteyi kaplar. Barsakları ve mezenteri saran bölümüne visseral periton, karın duvarını içeriden çevreleyen bölümüne ise paryetal periton denir (16-18).

Paryetal periton çok sayıda somatik afferent sinir bulundurduğundan tüm uyarılara duyarlıdır. Paryetal peritonun keskin duyular alması ve inflamasyona yanıt olarak ağrının iyi lokalize edilmesi karın içi infeksiyon tanısında önemli rol oynar. Bununla beraber istemsiz olarak karın kaslarının kasılması, hassasiyet ve rebound hassasiyet olabilir. Visseral peritonun uyarılması genellikle bir organın distansiyonuna bağlıdır. Ağrı keskin değildir ve iyi lokalize edilemez (16).

Periton kavitesi vücudun en geniş ekstrasvasküler aralığı olup, yüzeyi yaklaşık 1-1.7 m<sup>2</sup>'dir. Bu erişkin bir kişinin tüm vücut yüzeyine eşittir (16,18-21).

Periton bazal membran üzerine oturmuş, tek sıralı yassı mezotel hücrelerinden oluşur. Altında lenfatikler, kan damarları ve sinir uçları bulunur (16,18,20).

Periton aralığında iç organ hareketine olanak sağlamak amacıyla yüzey ıslaklığını sürdürecektir kadar sıvı bulunur. Normalde bu sıvı 100 ml'nin altındadır (yaklaşık 50-75 ml). Seröz, açık sarı renkte olup, dansitesi 1016'dan, protein içeriği ise 3 gr/dl'den azdır (16,20-22). Mevcut proteinin çoğunu albümin oluşturur. Fibrinojen bulunmaz ve seröz sıvı pıhtılaşmaz, elektrolit konsantrasyonu yaklaşık olarak plazma gibidir (16). Çoğunluğunu mononükleer hücrelerin oluşturduğu az sayıda (%50 lenf, %4 makrofaj) lökosit ( $<300 \text{ mm}^3$ ) ve dökülmüş seröz hücreler bulunabilir (16,20-22).

Periton pasif olarak seçici geçirgen olup, su ve çoğu elektrolitin her iki tarafa geçişine olanak verir (16,18,20,21). Bu nedenle periton üreminin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda sıvı, elektrolit, antibiyotik ve hatta kan replasmanında, bunun dışında ventriküloperitoneal şant gibi durumlarda rezervuar olarak da kullanılmaktadır (16,21).

## 2.2. Peritonun savunma mekanizmaları

### a) Özgül olmayan savunma mekanizmaları:

Periton, enfeksiyona karşı özgül olmayan üç yol ile karşı koyar. Bunlar, bakterinin diyafragmatik stomata yolu ile hızlı absorpsiyonu, fagositoz ile destrüksiyonu ve enfeksiyonun abse ile sınırlandırılmasıdır (1,2,18-23).

### **Bakterinin lenfatiklere direk absorpsiyonu**

Diyafragmanın müsküler tabakasında dizilmiş olan periton mezotel hücreleri çok sayıda aralık ile kesintiye uğrar. Bu aralıkların her birine **stomata** adı verilir (21,22,24).

Bazal membrandaki aralıklar, diyafragmanın müsküler liflerine paralel uzanan lenfatik başlıklar ile stomatalar arasındaki bağlantıya olanak sağlarlar. Buradan hareketle lenf akımı diyafragmatik plevra altındaki ağa daha sonra substernal lenf nodları yoluyla ara lenfatik kanala doğru gerçekleşir. Normal durumlarda peritoneal kaviteden drene olan sıvının üçte biri diyafragmatik lenfatikler yoluyla geçer. Geri kalanı paryetal periton yoluyla atılır.



Diyafragmanın gevşemesi ile oluşan negatif basınç ile partiküller stomatalara emilirler. Diyafragmanın kasılması ile stomatalar kapanır ve lenf mediastinumuna (göğüs boşluğuna) doğru itilir (21).

Bunun dışında aralıkların büyüklüğü periton mezotel hücrelerinin etkisinde olan aktin ile kontrol edilir. 4-12  $\mu\text{m}$  olan normal ölçüleri inflamasyon durumunda artar. 0.5 - 2  $\mu\text{m}$  çapındaki bakteriler hızla absorbe edilir. Bunun yanında 10  $\mu\text{m}$  çapındaki partiküller ve hatta 23  $\mu\text{m}$  çapındaki deforme eritrositler bile burarlardan geçebilir (16,20,21).

Deneysel hayvan çalışmalarında periton kavitesine uygulanan bakterilerin yarısı 6 dakika içinde diyafragmatik lenfatikler yoluyla drene olmuş ve torasik kanalda ortaya çıkmıştır (20-22).

Bakterilerin periton kavitesinden hızla temizlenmesi peritonitin başlangıcındaki septik fazı açıklamaktadır (21,22).

### **Bakterinin fagositozu**

Periton kavitesindeki bakteri invazyonuna karşı olan ikinci lokal defans, hücresel ve humoral immünolojik savunma mekanizmalarıdır. Bu süreçte kompleman sistemi ve makrofajın aktivasyonu kilit rol oynar (18,20).

Kompleman sistemi antijen - antikor kompleksi, endotoksin, polisakkarit ve tripsin benzeri proteazlar gibi diğer bakteriyel ürünler ve hasarlı memeli hücre duvarı ile aktive olur (18,20,22).

Kompleman sistemi son ürününün (C5b-9) asit oluşturabilme yeteneğine bağlı olarak oluşan asit ile bakteri direk olarak lizise uğrar. Bu, bakterinin öldürülmesinde en önemli rolü oynar. Bununla beraber komplemanın makrofajı aktive edici yeteneği de vardır (18,20).

Periton mezotel hücreleri ilk olarak bakteri fagositozunu gerçekleştirir. Ancak aynı zamanda tümör nekroz faktör-alfa (tumor necrosis factor-alpha = TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 beta (interleukin-1 Beta = IL-1 $\beta$ ) gibi makrofaj ürünü sitokinlere yanıt olarak IL-8 ve polimorf nüveli lökosit (PMNL) için kemoatraktan oluşturarak PMNL'lerin periton kavitesine göçünde önemli rol

oyun ve kompleman aktivasyonuna yardımcı olur (18,20,21). Ancak periton mezotel hücreleri lipopolisakkarite doğrudan yanıt olarak IL-8 ve PMNL kemoatraktanı oluşturmaz (21)

PMNL'lerin kan damarlarından göçünün süreci, endotelial hücrelere yapışmaları ve endotelial birleşim yerleri arasından göçü ile başlar (18,20). Bu göç muhtemelen adezyon molekülleri (selektinler, integrinler ve belirli immunoglobulinler) ile kontrol edilmektedir (18,20,22).

Komplemana bağlı faktörlerin kemoatraktan oldukları uzun süredir bilinmekte olup, muhtemelen interlökinlerden daha önemlidirler. Komplemanın başlıca kemoatraktanları C3a, C5a ve C567 komponentleridir. Bakterinin opsonize olmuş olması fagosit hücre tarafından alınmasını hızlandırır. Bilinen en iyi opsonik faktörler C3b ve IgG'dir. Fagositlerden sonra bakterinin gerçek anlamda öldürülmesi moleküler oksijenin redüksiyonu ile oluşan süperoksit, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve hidroksil iyonları gibi yüksek reaktif oksijen bileşikleri ile mümkündür (18,20).

### **İnfeksiyonun abse ile sınırlandırılması**

Normalde fibrinolitik enzimlerin periton kavitesindeki görevi fibrin birikintilerini eritmektir. Ancak inflamasyon bu sistemi etkisiz kılar (21,25-29).

Doku plazminojen aktivatör (tissue plasminogen activator = tPA) insan peritonunda izole edilen esas plazminojen aktivatördür (2,27).

Periton dokusunda tPA salınımının azalması ve plazminojen aktivatör inhibitör (plasminogen activator inhibitor = PAI) salınımının artması fibrinolitik sistemi geri plana iten önemli nedenler olarak düşünülmektedir (29).

PAI normal peritonda saptanamaz düzeyde iken, inflamasyonlu peritonda saptanabilir düzeye ulaşır. Ancak tPA'ün düzeyi değişmeden kalır (21,27). PAI artışının nedeni muhtemelen TNF- $\alpha$ 'nın periton mezotel hücrelerine olan etkisine bağlıdır (21).

İnflamasyon sırasında histamin ve prostaglandinlerin mast hücrelerinden salınımı venüllerde geçirgenliğin artışına neden olmaktadır. Bunun sonucunda

periton kavitesinde, içinde fibrinojenin de olduğu eksüda birikmektedir. Aynı zamanda hasarlanan hücrelerden tromboplastin salınır. Tromboplastin protrombini trombine, trombin de fibrinojeni fibrine dönüştürür (1,20,21,25-29).

Fibrin bakterileri yakalayıp sepsise bağlı ölümü azaltmakla beraber, bakterilerin nötrofiller tarafından fagositozunu önlemekte ve abse oluşumuna neden olmaktadır (1,16,20,21,25,28-30).

#### b) Özgül olmayan savunma mekanizmaları:

Omentum inflamasyon alanına yapışarak inflamasyonu sınırlar. Bununla beraber omentum periton kavitesinde diyafragmatik stomatalar dışında yabancı partikül ve bakterilerin absorbe edilebildiği tek yerdir.

Omentum "taiches laiteuse" veya "milky spots" olarak adlandırılan hücre agregatları içerir. Milky spots mononükleer fagosit sisteme ait öncü hücreler içerir. Milky spots'ların kapillerler etrafında sarılarak oluşturdukları yapıya "omental glomerül" adı verilir (21,22).

İnflamasyon sırasında milky spots yapılarının sayısı ve büyüklükleri artar, bazılarında germinal merkezler oluşur ve antikor yapılı (22).

Omentumun Ly1<sup>+</sup> veya CD5 B lenfosit farklılaşma yeri olması, peritonla ilişkili lenfoid dokunun "intestinal thymus" işlevini üstlenmiş olabileceğini düşündürmektedir (21,22). Mevcut deliller bu işlevin bakteriyel infeksiyon sırasında immün yanıtta önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (21).

Sonuç olarak peritonun antijenlere maruz kalması ile lenfositlere bağlı özgül olan savunma mekanizmaları ikincil bir amplifikasyon sistemi oluşturarak peritonite bağlı sepsisi olan hastalar için önemli olabilir (22).

### **2.3.Peritonit:**

Peritonit, peritonun herhangi bir nedenden dolayı inflamasyondur (3,16,31,32). Peritonu kontamine eden mikroorganizmalar, tahriş edici kimyasal maddeler veya her ikisi birden inflamasyonu tetikleyebilir (16). Hatta apendiks

veya safra kesesi gibi infekte bir organı çevreleyen periton aralığında lokal steril peritonit gelişebilir (32).

Intraabdominal infeksiyon ise bakteri veya bakteri toksinleri ile oluşan peritonittir (3,31). Klinik olarak önemli peritonitlerin çoğu bakteri ile olduğundan, bu iki terim birbirinin yerine kullanılabilir (3).

Peritonitin sınıflandırılması anatomik yerleşim ve peritonun kontaminasyonu ile ilişkili patofizyolojik yanıtlara göre yapılmaktadır (2).

İnfeksiyon ile oluşan peritonitin primer ve sekonder olmak üzere başlıca 2 tipi vardır (16,32).

### **Primer peritonit**

Gastrointestinal sistem bütünlüğünde herhangi bir bozulma olmaksızın periton kavitesinin yaygın bakteriyel infeksiyonudur (32,33). Genel olarak spontan bakteriyel peritonit (SBP) olarak bilinmekte olup, ilk olarak 1950'li yılların sonları ile 1960'lı yılların başlarında tanımlanmıştır (32,34,35). Genellikle altta yatan hastalığa bağlı olarak mevcut olan asitin infeksiyonu söz konusudur (32,36-39). Bu antite başta siroz olmak üzere ilerlemiş karaciğer hastalıklarının genel komplikasyonudur (16,19,32-43).

### **SBP'nin varyantları**

Periton sıvı kültüründe bakteri izolasyonu ile beraber az sayıda ( $<250 \text{ mm}^3$ ) lökosit sayısı saptanan duruma "bakterasit" adı verilmiştir. Klinik seyir semptomların olup olmamasına bağlıdır. Bu durum konak yanıtından önceki erken kolonizasyonu ifade edebileceği gibi, klinik semptom ve bulguların olması infeksiyonu belirtir. Bu durumda morbidite ve mortalite SBP kadardır (16,32,35).

Bu durumun tersi de olabilir. Üremenin olmadığı lökosit sayısının yüksek sayıda ( $\geq 250 \text{ mm}^3$ ) saptandığı duruma da "kültür negatif nötroitik asit" adı verilmiş olup, SBP'nin diğer bir varyantını oluşturur (16,35,44). Sıklığı, parasentezle alınan asit sıvısının hasta başında kan kültür şişelerine ekimi ile azaltılabilir (16,32,35,41). Bunun dışında kültür negatif nötroitik asite neden

olabilen peritoneal karsinomatöz, pankreatit ve tüberküloz peritonit gibi diğer durumlar ekarte edilmelidir (35).

Primer peritonit çoğunlukla monomikrobiyal infeksiyon şeklinde olmaktadır (3,33). Sirozlu hastalarda enterik orjinli gram negatif basiller patojenlerin yaklaşık %70'ini oluşturur. *E.coli* en sık saptanan patojendir. Bunu *Klebsiella pneumoniae* izler (16,19,32,33,35,38,43). Gram pozitif koklar epizodların yaklaşık %25'inde saptanır. Sıklıkla izole edilen patojenler *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklar dahil, diğer streptokok türleridir (16,32,35). Anaerob ve mikroaerofilik organizmalar nadiren saptanır. Polimikrobiyal floraya bağlı infeksiyon %10'dan azdır (16,32,33,35). Anaeroblar kolon florasında baskın olmalarına karşın, etken olarak nadir saptanmaktadırlar. Bunun nedeni muhtemelen asitin *Bacteroides* türlerine karşı intrinsek bakteriyostatik aktivitesi ile rölatif olarak yüksek PO<sub>2</sub> içermesine, anaerob mikroorganizmaların barsak mukozasından geçişinin rölatif olarak az olmasına ve geçmişte kullanılan anaerob kültür tekniklerinin yetersiz kalmasına bağlıdır. (16,32,35).

Bakteremi aerob bakterilere bağlı primer peritoniti olan hastaların %75'inden fazlasında var iken, anaerob bakterilerle oluşan primer peritonitlerde nadirdir. Genel olarak kan ve periton sıvısından izole edilen bakteriler aynıdır (16,32).

Bakteriyel geçiş barsaktaki bakterinin barsak lümeninden çıkararak barsak duvarını geçmesi, barsak ve/veya mezenter lenf nodlarına kolonize olması şeklinde gelişen bir süreçtir (16,32,35).

Barsağın vasküler konjesyon ve ödem ile karakterize yapısal bozuklukları epitel hücre aralıklarını arttırmaktadır. Sirozlu hastalarda belirgin olan bu durum belki de barsağın geçirgenliğini arttırarak bakteri geçişini hızlandırmaktadır (35).

Sirozlu sıçanlarda asit varlığının bakteriyel geçişin gelişiminde önemli risk faktörü olduğu görölmektedir (35,45).

Barsağın dışına çıkan bakteri kan akımı dahil diğer dokulara yayılır. Sağlıklı konakta kana karışan bakteri IgG ve/veya kompleman sistemi tarafından

hızlı bir şekilde opsonize edilir ve daha sonra dolaşan nötrofiller tarafından yok edilir. Bununla beraber, sirozda humoral ve hücrel yanıtta azalmış serum kompleman düzeyleri, zayıflamış kemotaksis, bozulmuş nötrofil fagositoz aktivitesi ve azalmış makrofaj fonksiyonu gibi bozukluklar tanımlanmıştır (26,34-36). Bu bozukluklara ek olarak hepatik retiküloendotelial sistemin kanın bakteriden temizlenmesinde önemli yer tuttuğu bilinmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında bu klirensin sirozda bozulduğu gösterilmiştir (16,32,46). Sirozda intra ve ekstra hepatik portosistemik şantların olması portal hipertansiyon ile sonuçlanmakta, böylece hepatik klirens azalmakta, bakteremi uzamakta ve asit sıvısı infekte olmaktadır (16,32,35).

Primer peritonitin tanısı karın içinde içi boş herhangi bir iç organ yaralanmasının olmadığını göstermekle mümkündür. Bu durum ancak laparotomi sonrasında kesinleştirilebilir. Ancak son dönem karaciğer hastalarında laparotomiye bağlı ölüm %80 kadardır. Buna karşılık çok daha az invaziv bir yöntem olan paracentezle alınan periton sıvısı bulgularına dayanarak laparotomiye gerek kalmaksızın primer peritonit tanısı konabilmektedir (16,19,32,33,35,41)

Primer peritonitte periton sıvısında lökosit sayımı genellikle  $300/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir (16,19,32). Olguların %80'inden fazlasında granülosit hakimiyeti vardır. Bununla beraber diürez sırasında bazı kronik karaciğer hastalarının periton sıvılarında peritonit olmaksızın yüksek lökosit sayımı saptanabilmektedir.

Periton sıvısında protein konsantrasyonu hipoalbuminemi ve portal sistemden transüda ile dilüe olmasından dolayı 3.5 g/dl'den az olabilir.

Periton sıvısında primer bakteriyel peritonit tanısı amacıyla yararlı olabilen diğer parametreler pH'nın 7.35'den düşük olması ve laktat konsantrasyonunun 25 mg/dl'den yüksek olmasıdır. Bu parametrelerin, hücre sayısına göre daha çok özgül, ancak daha az duyarlı olmaları nedeniyle her üç parametrenin birlikte kullanılması tanısal doğruluğu artırmaktadır (16,32).

Periton sıvı sedimentinden hazırlanan gram boyamanın pozitif saptanması, tanısal değer taşımakla birlikte, olguların yaklaşık %60-80'inde negatif sonuçlanabilmektedir (16,32,33)

Kültür için alınan örnekler hasta başında kan kültür şişelerine ekilmelidir (35,41).

Primer bakteriyel peritonitte gram boyama çoğu kez negatif sonuçlandığından, başlangıçta seçilen antimikrobiyal tedavi sıklıkla etken olan gram negatif enterik bakterileri kapsayan empirik tedavi olmaktadır (16,32,33).

Yıllar önce SBP'nin tedavisi genel olarak bir  $\beta$  laktam ile, bir aminoglikozid kombinasyonu şeklinde yapılmaktaydı (35,38) Daha sonra bazı üçüncü kuşak sefalosporin antibiyotiklerin, ampisilin ile bir aminoglikozid kombinasyonu kadar etkili bulunduğu bildirilmiştir (16,32,35,38). Üstelik aminoglikozidlere göre daha emniyetli olmaları tercih edilmelerine neden olmuştur (16,19,32,35).

Geniş spektrumlu penisilinler (mezlosilin, tikarsilin, piperasilin, vd), karbapenemler (imipenem, vd) ve  $\beta$  laktam antibiyotik -  $\beta$  laktamaz inhibitör kombinasyonları (tikarsilin-klavulonat, ampisilin-sulbaktam, vd) ve florokinolonlar (ofloksasin, vd) gibi antimikrobiyal ajanlar etkili diğer alternatif seçeneklerdir (16,32,39).

Tedavi kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre değiştirilebilmektedir (16,32,33). Primer bakteriyel peritonitin klinik olarak kuvvetle şüphelenildiği, ancak tüm kültürlerin steril olduğu olgularda antimikrobiyal tedaviye devam edilmelidir. Tanı doğru ise, antimikrobiyal tedaviye başladıktan itibaren 24-48 saat içinde klinik düzelme ile beraber periton sıvısı lökosit sayımında anlamlı bir azalma olmaktadır. Düzelme saptanırsa antimikrobiyal tedavinin genel olarak 10-14 gün sürdürülmesi önerilmekte ise de, bazı hastalarda 5 günlük tedavinin yeterli olduğu gözlenmiştir. Periton içine antimikrobiyal ajan vermenin tedavi açısından gerekli olmadığı belirtilmektedir (16,32).

Primer peritonit tedavisi siroz hastalarının yarısından fazlasında başarılı olmaktadır. Ancak altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak ölüm oranı bazı serilerde %95 olarak bildirilmiştir (16,32,33).

SBP öyküsü olan, gastrointestinal sistem kanaması ile hastaneye başvuran veya periton sıvısından 1 g/dl'den az protein saptanan hastalarda, SBP gelişme riski yüksektir. Bu hastalarda norfloksasin, siprofloksasin veya trimetoprim-sulfametoksazol ile yapılan selektif intestinal dekontaminasyon (SID)'un SBP insidansını azalttığı gösterilmiştir (32,35,42,43).

### **Sekonder peritonit**

Sekonder peritonit, içi boş herhangi bir iç organın perforasyonuna bağlı olarak periton kavitesinin bakteriyel infeksiyonudur (33). Travma dışında genel etiyolojik nedenler olarak apandisit, duodenal ülser veya divertikülite bağlı sigmoid kolon perforasyonu, valvulus, kanser, ince barsağın strangülasyonu ve anastomoz kaçağına bağlı postoperatif komplikasyonlar sayılabilir (3,16,19,24,32,33,47,48). Dolayısıyla sekonder peritonite neden olan bakteriyel kontaminasyonun kaynağı endojen barsak florasıdır (16,18,20,24,48). Sekonder peritonitte çoğu zaman aerob ve anaerob bakteri karışımının yer aldığı, polimikrobiyal bir infeksiyon söz konusudur (3,16,33,48).

Bakterilerin sayı ve tipleri gastrointestinal sistemin distaline doğru gidildikçe artmaktadır (3,32,50). Proksimalde az oranda aerob (koliform) ve oral anaerob flora ( $10^4$  CFU/ml) bulunur (3).

Mide içeriğinin asidik olması, düşük konsantrasyonda ( $10^3$  CFU/ml) bakteri kolonizasyonuna olanak sağlamaktadır. Burada yer alabilen flora çoğunlukla fakültatif, gram pozitif, nispeten aside dirençli laktobasil gibi salyaya ait mikroorganizmalardan oluşmaktadır (16,24,32). Mide ve duodenum perforasyonu ilk 24 saat içinde periton kavitesini genellikle çok az veya hiç kontamine etmemektedir (50). Buna karşın, karsinom, gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi mide hastalıklarında ve  $H_2$  reseptör blokeri, antasit gibi asit düşürücü ilaçlar kullanıldığında midedeki bakteriyel kolonizasyon artmaktadır (3,16,24,32,33).



İleum *E. coli*, enterokok ve eşit miktarda *Bacteroides fragilis* gibi mutlak anaerob mikroorganizmalar içerir (16).

Kolonda bir mililitre feçeste bakteri konsantrasyonu  $10^{12}$ 'nin üzerinde bildirilmiştir. *E. coli* gibi fakültatif anaerobların çok sayıda olmasına karşın kolon florasının %99'undan fazlasını *Bacteroides*, *Fusobacterium* ve *Clostridium* gibi anaerob türler oluşturur (3,16,24,32).

Kolon perforasyonundan sonra yaklaşık 400-500'den fazla bakteri türü periton kavitesine salınır. Ancak çoğu seride ortalama olarak sadece 2-3 aerob ve 9 kadar anaerob bakteri türünün infeksiyon alanında kaldığı gösterilmiştir (2,3,16,18,19,24,32,33,51). Kolon perforasyonundan sonra en sık izole edilen anaerob *B. fragilis*, fakültatif anaerob ise *E. coli*'dir (2,3,16,19,24,32,48,50-52).

*E. coli* peritonitin erken dönemindeki bakteremiden, *B. fragilis* gibi anaeroblar ile *E. coli* ve belki de enterokok gibi diğer mikroorganizmalar ise peritonitin geç dönemindeki abse oluşumundan sorumludur (2, 3, 19, 21, 32, 49, 51-55). Abse oluşumu için aerob ve anaerob mikroorganizmaların birlikte bulunması gerekmektedir (3,49,51,52).

Anaerob ve fakültatif anaerob bakteriler arasında sinerji saptanmıştır. Polisakkarit kapsülleri ile fagositozdan korunan anaeroblar muhtemelen salgıladıkları yağ asitleri ile fagositozu baskılamaktadır. Böylece sadece anaeroblar değil, polimikrobiyal infeksiyonda yer alan fakültatif bakteriler de fagositozdan korunmuş olmaktadır (3,16,20,21,24,49,56).

Tek başlarına zararsız olan, ancak peritonit sırasında periton kavitesinde bulunabilen mukus, safra, kan ve pankreas salgıları gibi bazı maddeler bakteriyel infeksiyona katkıda bulunmaktadır (2,3,16,18,20,21,56-58).

Mukusta bulunan polisakkarit fagositozu etkisiz kılmaktadır. Safra tuzları deterjan etkileri ile yüzey gerilimini azaltarak mikroorganizma klirensini hızlandırmakta ve ölümcül bakteremiye neden olmaktadır (20,57).

Hemoglobin fagositoz yapan hücrelerle etkileşerek kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürmeyi azaltmaktadır (16,20,57). Nekrotik doku muhtemelen makrofajları aktive etmektedir (20).

Lokal travma veya bakteriyel infeksiyona bağlı olarak vasküler geçirgenlik artmaktadır. Bunun sonucunda periton kavitesine geçen sıvı da bakteriyel infeksiyona katkıda bulunmaktadır. Bu katkının periton sıvısındaki kompleman dilüsyonuna bağlı olduğu düşünölmektedir (16,59).

Sekonder peritonit tanısı için ateş, abdominal duyarlılık, rijidite, distansiyon gibi peritonit bulgularının veya görüntöleme teknikleriyle infeksiyon şüphesinin olması gereklidir (33,59).

Lökositoz ( $17.000 - 25.000/mm^3$ ) ile beraber sola kayma, diyafragma altında serbest hava veya ileusun varlığı tanıyı destekler (16,33).

Periton sıvısının aspirasyonu çoğu zaman tanıya yardımcı olmaktadır. Sıvı aspire edilemezse periton lavajı yapılmalıdır (16). Bir litre serum fizyolojik lavajı sonrasında alınan sıvıda  $500/mm^3$ 'den fazla lökosit saptanması intraabdominal patoloji varlığıyla korelasyon göstermektedir (33). Sıvının kan, pü, safra veya sindirilmiş yağ içerip içermediği kabaca muayene edilmeli, kimyasal olarak amilaz bakılmalı ve Gram boyama ile mikroskobik olarak incelenmelidir. Kompüterize tomografi intraabdominal infeksiyon şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde çok değerli bir görüntöleme tekniği olarak kabul edilmektedir (32).

Operasyon sırasında infeksiyon bulguları; periton inflamasyonu, pürölan veya bulanık eksüda, fibrin birikintileri, doku nekrozu, lokalize abse ve herhangi bir iç organ perforasyonunun görülmesidir (47).

Sekonder peritonitte prognoz; hastanın yaşı, periton kontaminasyonunun yeri ve süresi, yabancı materyalin varlığı, altta yatan batın içi olay ve etken mikroorganizmalar gibi birçok nedene bağlıdır (16). Bununla beraber, sonucu asıl belirleyen, infeksiyonun tipi ve kaynağından çok, ameliyat öncesi beslenme, organ yetmezliği, hastanın sistemik yanıtının şiddeti ve akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation = APACHE) II skorumasına göre önceden saptanan fizyolojik rezerv gibi konak faktörleridir (3,32,60-62).

Intraabdominal infeksiyonu olan hastaların hafif ateş ve lökositozdan septik şok ve organ yetmezliğine kadar değişebilen sistemik bulguları olabilmektedir (63). Ölümcül intraabdominal infeksiyonu olan hastaların yoğun bakım tedavisi yeni bir klinik sendromun ortaya çıkmasına yol açmıştır. **Tersiyer peritonit (tertiary peritonitis)** olarak adlandırılan bu sendromda, primer veya çoğu zaman sekonder peritonitin yeterli tedavisine karşın infeksiyon sürmekte veya tekrarlamaktadır (3,32,64). Bu tip peritonitlerde periton sıvısından enterokok ve mantar gibi düşük virulansa sahip mikroorganizmalar izole edilebilmekte veya hiç üreme saptanamayabilmektedir (32,64) Aynı şekilde infeksiyon odağı da saptanamayabilir (63). Yapılan çalışmalar septik yanıtın doğrudan bakteriye bağlı olmadığı, klinik tablodan konak yanıtının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (63,64).

Cerrahi ve antimikrobiyal tedavi intraabdominal infeksiyon tedavisinin temelini oluşturur (47,50,65). Cerrahi tedavinin amacı kontaminasyonu durdurmak, periton kavitesinden yabancı materyali uzaklaştırmak ve pürülan kolleksiyonun drenajını sağlamaktır (3,16,24,32,33,65).

Antimikrobiyal tedavi sekonder bakteriyel peritonitin cerrahi tedavisine yardımcıdır (19,24,48,50). Uygun antimikrobiyal tedavinin intraabdominal infeksiyon insidansını azalttığı gösterilmiştir (16,48). Böyle bir tedavide başlıca hedef mikroorganizmalar *E.coli* ve *B.fragilis*'tir (3,16,24,32,33,48,50,51,53,65).

Yapılan tüm çalışmalara karşın empirik antibiyotik tedavisinin spektrumu, operasyon sırasında alınan kültürlerin değeri ve en uygun tedavi süresi halen tartışmalıdır (3,54).

Sekonder peritonitin polimikrobiyal infeksiyon olması, dolayısıyla çoğu merkezde anaerob kültür olanaklarının bulunmaması ve kültür sonuçlarının zaman alıcı olması nedeniyle tedaviye çoğu zaman empirik başlanmaktadır (16,22,48,53,65).

Kültür sonuçlarının klinik ve prognoz ile ilgili kararları nadiren etkilemesi nedeniyle, operasyon sırasında rutin kültür alınması konusunda görüş birliği bulunmamaktadır (3,32,51,66,67).

Bir aminoglikozid ile anaerob etkili bir ajanın kombinasyonu intraabdominal infeksiyon tedavisinin temeli olarak kabul edilmiştir (32,33,36). Ancak aminoglikozidler, yan etkileri ve düşük pH'da etkisiz olmaları nedeniyle ilk seçilecek antibiyotik grubu olmaktan çıkmıştır (3,53). Bununla beraber, son bir ay içinde antibiyotik kullanımı, dirençli gram negatif basil izolasyonu ve operasyon öncesi hastanede uzamış yatış gibi özel durumlarda aminoglikozidlerin ilk seçilecek tedavideki yeri tartışmasızdır (32,55).

Üçüncü kuşak sefalosporinler çoğu *E.coli* suşuna etkilidir (3,53). Metronidazol ise anaerob bakterilere oldukça etkilidir (16,24,55). Üçüncü kuşak sefalosporin ile metronidazol kombinasyonu halen tedavide ilk seçenek olarak düşünülmektedir (16,53).

Özellikle stafilokok veya klostridya infeksiyonu durumunda klindamisin metronidazole alternatif kabul edilmektedir (24,53).

Nefrotoksisite veya  $\beta$  laktam allerjisi gibi durumlarda aztreonam veya florokinolon grubundan bir ajanın, bir anaerob ajanla kombinasyonunun etkili olacağı belirtilmektedir (24,32).

Aerob ve anaerob bakterilerin her ikisine etkili olan imipenem ve meropenem gibi karbapenemler; ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulonat ve piperasilin-tazobaktam gibi  $\beta$  laktam -  $\beta$  laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefoksitin gibi 2. kuşak sefalosporin ajanlarla monoterapi mümkündür (16,32,55). Bununla beraber, intestinal veya postoperatif kaynakta saptanmış peritoniti olan hastalarda monoterapinin henüz yeterli çalışılmamış olması ve birçok  $\beta$  laktam antibiyotiğin periton kavitesinde anaeroblara karşı etkisi tam olarak gösterilmemiş olduğundan tedaviye metronidazol eklenmesi önerilmektedir (3).

Özellikle doku kanlanması yetersiz olduğu şok durumunda intravenöz tedavi tercih edilmekte ve ancak hastanın durumunun düzelmesi koşulu ile oral tedaviye geçilebilmektedir (16,48). İntravenöz tedavinin ötesinde Mercer-Jones ve arkadaşları (48) tarafından 1998'de deneysel olarak oluşturulan abdominal sepsiste organ inflamatuvar sitokin yapımı ve nötrofil birikiminin kontrolüne

yönelik olarak sürekli antibiyotik infüzyonunun intermittant tedaviye göre daha etkili olduğu gösterilmiş ve bu konuda yeni çalışmalara gereksinim olduğu belirlenmiştir.

Operasyon sırasında irrigasyon sıvısına antibiyotik eklenmesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (2,16,19,24,32,33,69).

Yaygın peritonit ve abse tedavisinde 5-7 günlük antibiyotik tedavisi önerilmekle beraber, genel olarak inanılan ve pratikte de uygulanan, antibiyotik tedavisinin ateş ve lökosit sayısının normal sınırlara dönmesine kadar sürdürülmesidir (3,16,24,32,48,50,54).

#### **2.4.Granülosit koloni uyarıcı faktör**

(Granulocyte Colony-Stimulating Factor= G-CSF)

Koloni uyarıcı faktörlerin kimliği ilk olarak 1960'lı yılların ortalarında Metcalf, Sachs ve çalışma arkadaşlarının birbirlerinden habersiz olarak yürüttükleri öncü kan hücre kültürü çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda, olgun olmayan kan hücrelerinin yaşama, çoğalma ve farklılaşmasının bir bütün olarak koloni uyarıcı aktivite (colony-stimulating activity = CSA) olarak adlandırılan humoral faktörlerin sürekli varlığına bağlı olduğu görülmüştür (70).

Burges ve Metcalf tarafından farklı aktivitesi saptanan belki de ilk faktör G-CSF olup, bu faktöre ilk olarak granülosit makrofaj farklılaşma faktör (granulocyte - macrophage differentiation factor = GM-DF)'ü adı verilmiştir. G-CSF 1970'li yılların sonlarında kısmi olarak saflaştırılmış ve GM-DF'ünden farklı olduğu görülerek halen kullanılan son adı verilmiş bir sitokindir (70,71).

Nicola ve arkadaşları 1983 yılında sıçan G-CSF'ünü tanımlamalarının ardından, insan G-CSF'ü ilk olarak yassı ve mesane karsinomu hücrelerinin kültür süpernatından elde edilmiştir (14,70). Reseptör bağlanma ve biyolojik etki çalışmalarına dayanılarak G-CSF'ün, daha önce insan plasentasından elde edilen ve hematopoeze uyarıcı etkisi olan CSF- $\beta$  ile aynı olduğu görülmüştür (70,71). Doğal insan G-CSF'ü kromozom 17q-22 üzerinde tek bir gen tarafından

kodlanan ve 174 aminoasitten oluşan bir proteindir. Diğer bir doğal G-CSF ise 177 aminoasitten oluşmaktadır (14,70)

Yapısal olarak G-CSF, molekülün üç boyutlu yapısını korumada katkıda bulunan aminoasit halkaları ile bağlanmış dört sarmal yapı içermektedir. Doğal G-CSF glikolize halde olup, şeker kısmı molekül ağırlığının %4'ünü oluşturur. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ve klinik olarak kullanımda olan biri bakteri (177 aminoasit, glikolize olmayan protein) diğeri insan yassı hücre (174 aminoasit, glikolize protein) kaynaklı olan G-CSF'lerin etkileri doğal G-CSF'ün etkisi gibidir (14).

Uygun bir uyarı sonucunda farklı hücre tiplerinin G-CSF oluşturabilme yeteneği vardır. Monosit/makrofaj hücreleri endotoksin ile uyarıldıktan sonra G-CSF salarlar ve en önemli G-CSF kaynağıdır (14,70,72). Aynı zamanda TNF- $\alpha$  ve IL-1 salarak, G-CSF oluşturmak üzere, vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve mezotelyal hücreler gibi mezodermal kaynaklı hücreleri uyarırlar (70,71,73). İnvitro şartlarda G-CSF salgılanması bakteri endotoksini, TNF, IL-1, IL-3, IL-4, interferon gama (IFN- $\gamma$ ), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (granulocyte macrophage colony stimulating factor = GM-CSF), gibi farklı uyaranlar ile de gerçekleştirilebilmektedir.

İnvivo olarak G-CSF yapımının fizyolojik kontrolü tam olarak anlaşılammıştır. Özellikle normal hematopoezin sürdürülmesindeki rolü henüz yeterince açık değildir (70,74). Dolaşan G-CSF'ün düzeyi normal ve farklı olan bireylerde ölçülmüş ve normal kişilerde genellikle 100 pg/ml'nin altında saptanırken, infeksiyon veya sitotoksik tedavi ile kemik iliği nakli sonrası gibi stres durumlarında belirgin olarak arttığı saptanmıştır (2000 pg/ml'yi aşabilen düzeyler bildirilmiştir) (71,76,77).

G-CSF'ün dolaşan düzeyinin sıklık nötropenili hastalarda nötropenik faz sırasında arttığı saptanmıştır. Böyle bir ilişki, G-CSF fonksiyonunun eritropoetin ve diğer endokrin hormonlarına benzer geri besleme "feedback" mekanizmasının söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Ancak anti-G-CSF antikorları verilen normal köpeklerde nötropeninin gelişmesi, G-CSF'ünün normal nötrofil

sayısının devamı için de gerekli olduğunu göstermektedir. Periferal nötrofillerin sayısına duyarlı, olgun nötrofil sayısını sürdürecektir, azaltacak ya da arttıracak G-CSF düzeyini ayarlayan fizyolojik bir "neutrostat" varlığından da söz edilmektedir (70).

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda araştırmacılar G-CSF düzeyinin ateş, nötropeni, patojen tipi (gram-negatif bakteri infeksiyonlarında daha yüksek düzey) ve artmış bilirubin ve kreatinin düzeyleri ile uyum gösterdiğini ortaya koymuşlardır. G-CSF düzeyi aynı zamanda yenidoğanlarda, menenjitli hastaların beyin-omurilik sıvısında ve miyeloablatif tedavi gören hastalarda da artmaktadır (14,78)

İnfeksiyona karşı nötrofil yanıtının regülasyonunda G-CSF'ünün rolü tam anlaşılammakla birlikte, mevcut bilgiler bu faktörün normal kan nötrofil düzeyinin devamında önemli bir sitokin olduğu hipotezi ile tutarlılık göstermektedir. Endotoksin alımı, akut infeksiyonlar ve akut doku yaralanması, kısa bir süre içinde G-CSF düzeyinde artışa neden olmaktadır. G-CSF düzeyindeki artışa paralel olarak kan nötrofil sayısındaki artış, bu sitokinin kemik iliğini nötrofil yapımı ve salınımı için uyarıldığı hipotezi ile uygun düşmektedir (14).

Miyeloblast evresinden olgun nötrofillere kadar olan tüm hücrelerde G-CSF reseptörleri saptanmıştır. Reseptör sayısı matürasyon arttıkça çoğalır ve olgun nötrofilde çomak veya metamiyelositin 2-3 katı kadar reseptör bulunur (70).

İnsan miyeloid lösemi hücreleri ve lösemik kemik klonları, plasenta ile trofoblastik hücreleri ve akciğerin küçük hücreli karsinom hücrelerinde de G-CSF reseptörleri saptanmış olmasına karşın, hematopoetik olmayan bu hücrelerdeki fonksiyonları yeterince ortaya konamamıştır (70,79,80).

G-CSF'ün intravenöz verilmesinden 5-15 dakika, subkutan verilmesinden ise 30-60 dakika sonra, 1 saatten az süren geçici bir nötropeni gelişmektedir. Bunu takiben sonraki birkaç saatte kan nötrofil düzeyinde artış olmaktadır. Bu yanıt daha çok olgun nötrofilleri içermektedir (14,81).

Bununla beraber, dozun arttırılması çomak nütrofillerinin oranında da artışa yol açmaktadır (75).

Tek dozdan sonra nütrofil sayısı giderek azalmakta, ancak G-CSF'ün birkaç gün tekrarlanan dozları ile doza bağımlı olarak dolaşan nütrofillerde, 5-6 gün içinde sürekli bir artış olmaktadır. G-CSF'ün 2 hafta verilmesi durumunda artan nütrofil düzeyi sabit kalır veya hafifçe azalır.

Subkutan yoldan bir doz G-CSF verilmesiyle dolaşan nütrofillerde 2 saat içinde artış olduğu, bu artışın 12 saatte pik düzeylere ulaştığı ve normal düzeyine düşmeden önce 36 saat yüksek kaldığı gösterilmiştir (70).

G-CSF'ün kesilmesinden 4-7 gün sonra nütrofil düzeyi normale dönmektedir (75).

Normalde nütrofillerin hücre bölünmesinin son evresinden miyelosit evresine kadar olgunlaşması için yaklaşık 6 gün gereklidir. Günlük 30 µg'lık doz bu süreyi 4.5 güne, 300 µg/gün gibi daha yüksek dozlar ise yaklaşık 3 güne kadar kısaltır (14).

G-CSF'ün en sık yan etkisi olan kemik ağrısı, miyelotoksik kemoterapi sonrasında G-CSF alan hastaların %20'sinde ortaya çıkmakta ve genellikle basit analjeziklere yanıt vermektedir. Diğer nadir yan etkiler vaskülit ve anaflaktik reaksiyondur (73,75,78).

Granülopoezdeki regülasyonun yanında G-CSF, gelişen ve olgun nütrofillerin başta kemotaksis ve fagositoz olmak üzere fonksiyonlarını anlamlı bir şekilde arttırmaktadır (14,70).

### **G-CSF'ün nütropenik olmayan hayvan modellerinde oluşturulan infeksiyonlarda etkinliği**

G-CSF'ün, dolaşımdaki nütrofillerin sayısını arttırması ve bunların fonksiyonlarını potansiyalize etmesi ile birlikte, infeksiyona karşı konak cevabını güçlendirmesine ilişkin bildirilen etkileri, G-CSF düzeyinin infeksiyonlarda arttığına dair bulgularla birleştirilince, infeksiyonda G-CSF uygulamasının, *invivo* olarak araştırılmasına neden olmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda



G-CSF, n6tropenik olmayan bazı hayvan modellerinde oluşturulan infeksiyonların tedavisinde etkin bulunmuştur.

- a) **Yanık yarası infeksiyonu** : Yanık yarası *Pseudomonas aeruginosa* ile infekte edilmiş farelerde aynı anda başlanan G-CSF, serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında, sağkalımda belirgin bir artış sağlamıştır (82).
- b) **Neonatal sepsis** : B grubu streptokoklarla infekte edilmiş neonatal farelerin 72. saatteki sağkalımı, inokulasyonla aynı anda başlanan ampisilin ve gentamisin tedavisine G-CSF eklenmesi ile arttırılmıştır. G-CSF ve antibiyotik kombinasyonu %91 gibi bir sağkalım oranı sağlarken, tek başına G-CSF ve tek başına antibiyotik tedavilerinin sağkalım oranları sırasıyla %9 ve %28 olarak saptanmıştır (83). Başka bir çalışmada ise, yenidoğmuş sıçanlara 7 g6n boyunca verilen G-CSF'6n ardından B grubu streptokoklarla oluşturulan infeksiyonuna bağlı 6l6m oranında antibiyotik tedavisi ile beraber anlamlı derecede azalma sağlanmıştır (84).
- c) **Doku infeksiyonu** : Farenin kalça kasına *P.aeruginosa* verilmesinin hemen ardından uygulanan G-CSF tedavisi, bir haftalık çalışma s6resi içinde kontrol grubunda %6 olan sağkalım oranını %46'ya yükseltmiştir (85).
- d) **Pn6moni** : İntratrakeal *K. pneumoniae* uygulamasından 6nce, G-CSF ile 6n tedavi yapılan fare grubunda 72. saatte sağkalım oranı %90'ın 6zerinde saptanırken, kontrol grubundaki farelerin t6m6n6n bu s6re içinde 6ld6đ6 g6zlenmiştir (86).
- e) **Batın içi sepsis** : Postoperatif peritonitli bir sıçan modelinde profilaktik olarak verilen G-CSF'6n antibiyotik etkilerini arttırdığı g6zlenmiştir. 6l6m oranı 120. saatte kontrol grubunda %100 iken, tek başına antibiyotik verilen grupta %60 ve antibiyotik ile beraber profilaktik G-CSF verilen grupta ise %20 bulunmuştur (4). Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise, peritonit oluşturulan gruplardan G-CSF

profilaksisi uygulanan grupta 48. saatteki sağkalım oranı %78 olarak saptanırken, kontrol grubunda aynı süre için sağkalım oranı %38 olarak bulunmuştur (5).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hayvanlar :

119 adet 6-8 haftalık, yaklaşık 200 g ağırlığındaki erkek Albino sıçanlar, çalışmanın yapıldığı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Hayvanları ve Cerrahi Araştırma Ünitesi'nden temin edildi. Sıçanlara çalışma öncesi ve sonrasında ticari sıçan yemi ve musluk suyu ile serbest beslenme (ad-libitum) olanağı sağlandı. Hayvanlara mümkün olan en az ağrı ve sıkıntı verecek şekilde davranıldı.

### Bakteri süspansiyonunun hazırlanması :

ATCC *E.coli* 25922 suşu (Culture loop / Oxoid) koyun kanlı agar besiyerine ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi.

Saf kültür halinde üreyen bakteri suşlarının yoğunlukları serum fizyolojik (SF) içinde, 5 McFarland bulanıklık eşeline göre ayarlandı. Son konsantrasyonun  $5 \times 10^8$ /ml olması için, bu süspansiyonlar SF içinde 1/3 oranında dilüe edildi.

Bu işlem her çalışma grubu için aynı şekilde tekrarlandı.

### İlaçlar :

Rekombinant insan G-CSF (Recombinant human G-CSF= rhG-CSF) (Neupogen) Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi (Levent, İstanbul) tarafından sağlandı. Bu faktörün sıçanlarda etkili ve emniyetli olduğu gösterilmiştir (4,6,7,13). Seftriakson (Rocephin) da aynı şirketten sağlandı. Kullanımdan önce G-CSF %5 dekstroz, seftriakson ise %1 lidokain çözeltisi ile sulandırıldı.

### Yöntem :

Sıçanlarda 48. saat için %50 lethal doz (LD<sub>50</sub>)'u saptamak amacıyla yapılan pilot çalışmada uygun doz 3 ml steril SF içinde 5x10<sup>8</sup>/ml canlı bakteri olarak belirlendi (59).

Çalışmada hayvanlar rastgele seçilerek 6 ayrı grup oluşturuldu :

Grup 1 (n: 16) : Kontrol (K),

Grup 2 (n: 20) : Peritonit (P),

Grup 3 (n: 19) : Peritonit + antibiyotik (PA),

Grup 4 (n: 21) : Peritonit + G-CSF (50 µg/kg/gün) (PG-50),

Grup 5 (n: 20) : Peritonit + G-CSF (100 µg/kg/gün) (PG-100),

Grup 6 (n: 23) : Peritonit + antibiyotik + G-CSF (50 µg/kg/gün) (PAG-50).

Sıçan ve grup sayılarının çokluğu nedeniyle her grup ayrı çalışıldı.

Tüm sıçanlarda periton içine inokülasyondan önce inokülasyon yeri %10'luk povidon-iyot (Betadine) ile silindi ve kuruması beklendi.

K grubundaki sıçanlarda 22 numara enjektör ile sadece 3'er ml steril SF intraperitoneal (i.p) yoldan verildi. Diğer gruplardaki sıçanlarda bakteriyel peritonit (P) oluşturmak amacıyla 15-30 dakika önce hazırlanan ve 5x10<sup>8</sup>/ml canlı *E.coli* içeren süspansiyondan 3'er ml aynı şekilde i.p verildi.

Bakteri inokülasyonundan 3 saat sonra PA grubuna 26 numara (insülin) enjektör ile seftriakson 57.2 mg/kg dozda 0.125 ml volüm içinde quadriceps kasına intramüsküler (i.m) yoldan 24 saatte bir verildi (5,87).

Subkutan (s.c) yoldan G-CSF insülin enjektörü ile PG-50 grubuna 50 µg/kg dozda, 0.1 ml volüm içinde; PG-100 grubuna ise 100 µg/kg dozda, 0.2 ml volüm içinde 24 saatte bir verildi (4). Değişik iki dozda verilen G-CSF'üne yanıtın daha iyi olduğu doz (50 µg/kg) olarak belirlendi ve bu doz PAG-50 grubuna seftriakson ile beraber, aynı şekilde 24 saatte bir verildi.

24. saatte her grupta ölen sıçanlar sayıldı ve kaydedildi. Kalan sıçanların yaklaşık yarısı rastgele seçildi. Her birine eter anestezisi uygulandıktan sonra

periton lavajı amacıyla fosfat tamponu içinde 5 mM EDTA'nın 7 ml'lik solüsyonu 22 numara enjektör ile i.p yoldan verildi. Bir dakika masajdan sonra 2 ml'si geri aspire edildi (5). Ardından 0.04 ml %7.5 EDTA (K<sub>3</sub>) içeren kan sayım tüplerine (Bacton Dickinson VACUTAINER Systems Eur) enjekte edildi. Daha sonra orta median hattın laparotomi yapılarak abdominal aortaya ulaşıldı. Abdominal aorta disseke edilerek 2 ml kan örnekleri alındı ve aynı şekilde kan sayım tüplerine aktarıldı.

Kalan sıçanların takipleri ve ilaçları gruplara göre uygun olarak sürdürüldü. 48. saatte tüm sıçanlardan aynı şekilde periton sıvısı ve kan örnekleri alındı.

Periton sıvısındaki lökosit sayımı ile kandaki lökosit sayımı ve formülüne 2 saat içinde Cell-Dyn 3500 Veterinary Package (Abott) sistemi kullanılarak sıçan kategorisine bakıldı.

#### İstatistiksel değerlendirme :

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programı ile yapıldı.

Gruplar arasındaki sağkalım yüzdelerinin anlamlılığı ki kare ile test edildi.

24. ve 48. saat periton lökosit ile kan lökosit sayımı ve kan (PMNL) yüzdelerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğini saptamak için varyans analizi yapıldı. Varyans analizinde gruplar arasında fark tespit edildiğinde, farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için "post-hoc" analiz olarak en küçük önemli fark yöntemi kullanıldı.

Her grubun 24. ile 48. saat değerlerinin karşılaştırılması, bağımsız örneklerde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile analiz edildi.

Ortalamalar standart sapması ile birlikte gösterildi,  $\alpha$  yanılğı payı 0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Sağkalım :

Gruplarda meydana gelen tüm ölümler ilk 24 saat içinde meydana geldi. Çalışmamızda 24. - 48. saatler arasında ölüm gözlenmedi.

G-CSF'ün 100 µg/kg/gün verildiği PG-100 grubunda 20 sıçandan sadece 1'i sağ kaldı (%5) ve bu grup çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 50 µg/kg/gün G-CSF dozu ile devam edildi (PAG-50 grubu).

K grubundaki tüm sıçanlar sağ kaldı. Peritonit oluşturulan gruplarda sağkalım oranları Tablo 1'de verildi.

**Tablo 1.** Peritonit oluşturulan gruplarda sağkalım oranları.

Grup	Sağ kalan / Toplam	Sağ kalım ( % )
P	12/20	60.0
PA	18/19	94.7
PG-50	12/21	57.1
PAG-50	12/23	52.2

p= 0.05, PA grubu ile P, PG-50 ve PAG-50 farkı.

Sağkalım P grubunda %60 (12/20), PA grubunda %94 (18/19), PG-50 grubunda %57.1 (12/21) ve PAG-50 grubunda ise %52.2 (12/23) olarak bulundu. PA grubunda sağkalım diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

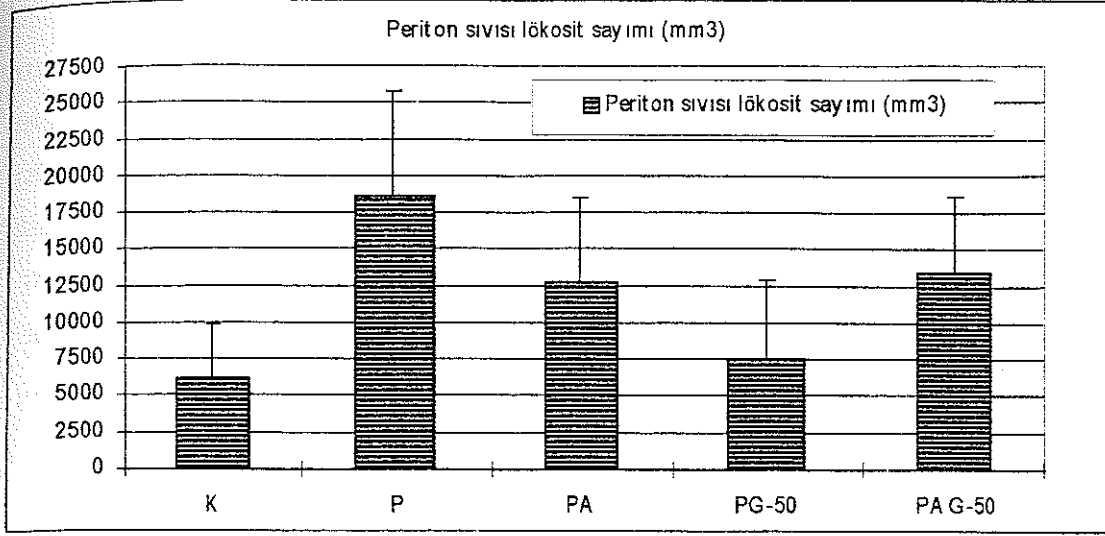
Periton sıvısı ve kan lökosit sayımı :

24. saatte alınan periton sıvısı ve kan lökosit değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 2'de verildi.

**Tablo 2.** 24 saatte alınan peritonit sıvısı ve kan lökosit değerlerinin gruplara göre dağılımı.

Grup	Periton sıvısı lökosit sayımı ( $\text{mm}^3$ )	Kan lökosit sayımı ( $\text{mm}^3$ )
K	6213 $\pm$ 3624	13278 $\pm$ 3817
P	18650 $\pm$ 7048	7828 $\pm$ 2561
PA	12780 $\pm$ 5748	7357 $\pm$ 2788
PG-50	7468 $\pm$ 5391	5335 $\pm$ 3661
PAG-50	13473 $\pm$ 5084	9670 $\pm$ 2966

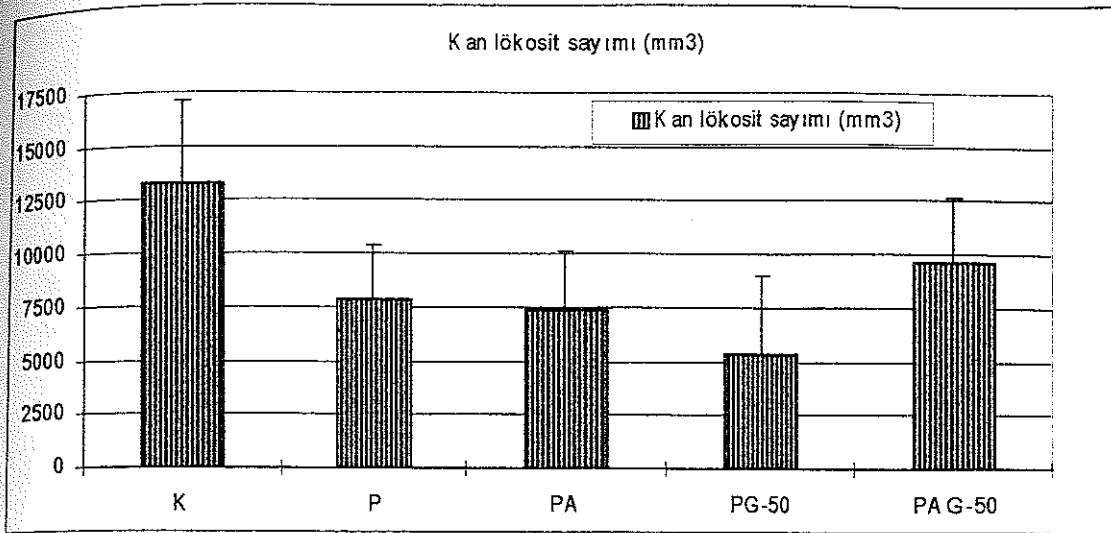
24. saatte alınan periton sıvısı lökosit değerleri K grubunda 6213 $\pm$ 3624, P grubunda 18650 $\pm$ 7048, PA grubunda 12780 $\pm$ 5748, PG-50 grubunda 7468 $\pm$ 5391 ve PAG-50 grubunda ise 13473 $\pm$ 5084 olarak bulundu. Periton sıvısı lökosit değerleri K grubunda en düşük, P grubunda en yüksek bulundu. K grubu; P, PA ve PAG-50 gruplarına göre, PG-50 grubu ise; P grubuna göre anlamlı derecede düşük idi (Grafik 1).



**Grafik 1.** 24. saatte alınan periton sıvısı lökosit değerleri (K ile P, PA ve PAG-50 farkı  $p=0.05$ , P ile PG-50 farkı  $p=0.05$ ).

24. saatte alınan kanlarda lökosit değerleri K grubunda  $13278 \pm 3817$ , P grubunda  $7828 \pm 2561$ , PA grubunda  $7357 \pm 2788$ , PG-50 grubunda  $5335 \pm 3661$  ve PAG-50 grubunda  $9670 \pm 2966$  bulundu. K grubu diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek idi. PAG-50 grubu PG-50 grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Grafik 2).





**Grafik 2.** 24. saatte alınan kanda lökosit değerleri (K ile P, PA, PG-50 ve PAG-50 farkı  $p=0.05$ , PG-50 ile PAG-50 farkı  $p=0.05$ ).

Kan PMNL yüzdeleri :

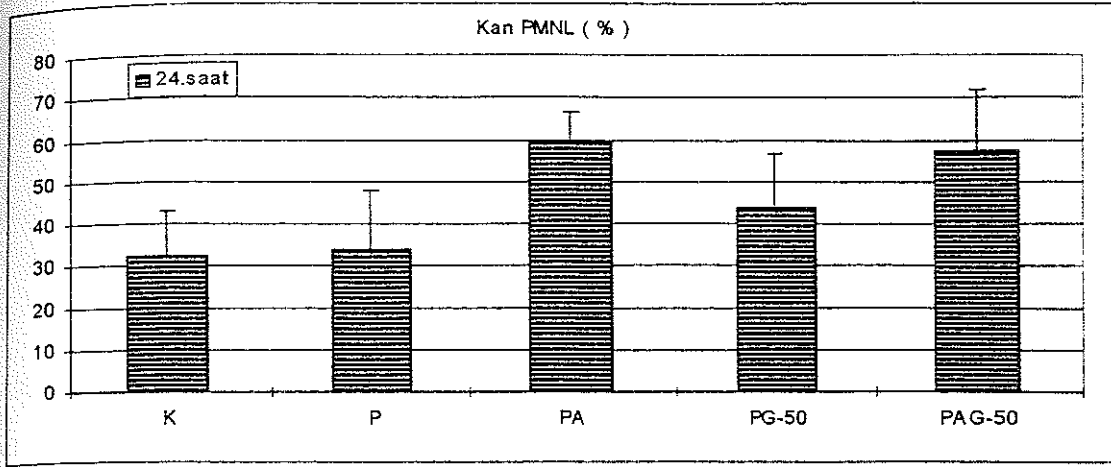
Her grubun kendi içinde 24. ile 48. saat kan PMNL yüzdeleri Tablo 3’de verildi

**Tablo 3.** Gruplarda 24. ve 48. saatlerdeki kan PMNL yüzdeleri.

Grup	Kan PMNL ( % )	
	24.saat	48.saat
K	32.0 ± 10.7	32.1 ± 13.0
P	33.8 ± 14.2	32.6 ± 19.3
PA	59.2 ± 7.2	21.6 ± 11.3
PG-50	43.7 ± 12.8	28.0 ± 32.2
PAG-50	57.5 ± 14.2	22.2 ± 6.0

24. ve 48. saatlerdeki kan PMNL yüzdeleri sırasıyla K grubunda  $32.0 \pm 10.7$  ve  $32.1 \pm 13.0$ ; P grubunda  $33.8 \pm 14.2$  ve  $32.6 \pm 19.3$ ; PA grubunda  $59.2 \pm 7.2$  ve  $21.6 \pm 11.3$ ; PG-50 grubunda  $43.7 \pm 12.8$  ve  $28.0 \pm 32.2$ ; PAG-50 grubunda ise  $57.5 \pm 14.2$  ve  $22.2 \pm 6.0$  olarak bulundu.

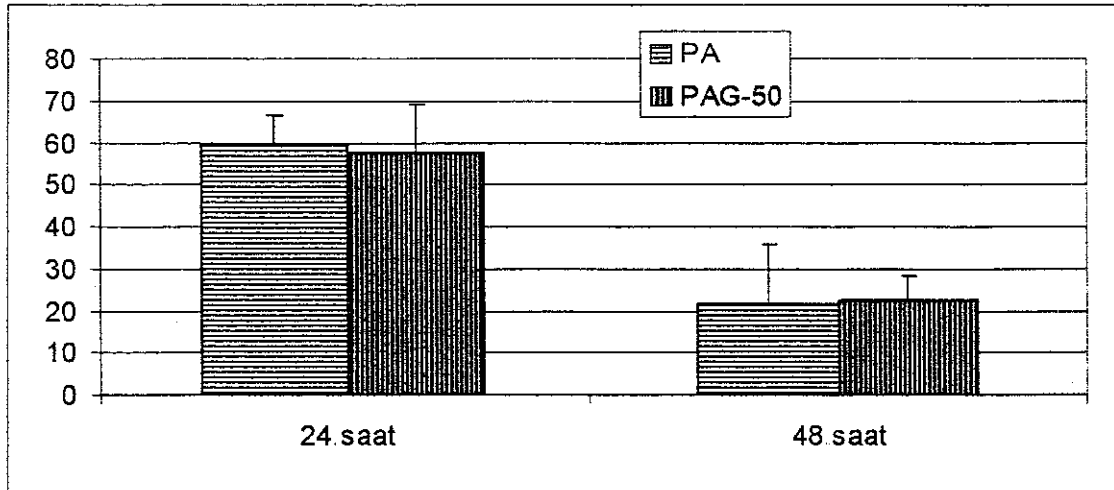
24. saatteki kan PMNL yüzdelerinde PA grubu; K, P ve PG-50 gruplarına göre, PAG-50 grubu ise; K ve P gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Grafik 3).



**Grafik 3.** Gruplara göre 24 saatteki kan PMNL yüzdeleri (PA ile K, P ve PG-50 farkı  $p=0.05$ , PAG-50 ile K ve P farkı  $p=0.05$ ).

48 saatteki kan PMNL yüzdelerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Kan PMNL yüzdeleri karşılaştırıldığında 24 saat PA ve PAG-50 değerleri 48 saatteki aynı grupların değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Grafik 4)



**Grafik 4.** PA ve PAG-50 gruplarında 24. ve 48. saat kan PMNL yüzdeleri (PA 24. saat ile PA 48. saat farkı;  $p=0.05$ , PAG-50 24. saat ile PAG-50 48 saat farkı  $p=0.05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇLAR

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde son yıllarda gündeme gelen yeni yaklaşımlar arasında konağın savunma mekanizmalarının güçlendirilmesi önemli yer tutmaktadır. Nötrofiller infeksiyon ajanlarını doğrudan ortadan kaldırabildikleri gibi, salgıladıkları aracılar yoluyla inflamasyonu da düzenlemektedirler. Bu nedenle infeksiyonların tedavisi amacıyla aktive edilmeleri, uygun bir yaklaşım gibi gözükmemektedir (8).

Son zamanlarda farklı hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda nötrofillerin yapımını ve fonksiyonlarını arttıran G-CSF'ün infeksiyondan önce profilaktik amaçla tek başına veya antibiyotik ile beraber verilmesi tedavide yararlı bulunmuştur (8,14).

Bu çalışmada peritonit oluşturulduktan sonra başlanan antibiyoterapi ile beraber G-CSF tedavisinin etkinliğini araştırmak amaçlandı.

Seftriakson ile beraber G-CSF'ün peritonit oluşturduktan 3 saat sonra verilmesinin nedenleri :

1. İnflamatuvar sitokin olarak bilinen TNF- $\alpha$ 'nın deneysel peritonit oluşturulmasından 2 saat sonra peritonda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (88,89).
2. Sepsisi izleyen nötropeniden sonra verilen G-CSF'ün çok az etkili olması nedeniyle, bu faktörün üşüme, titreme, ateş ve taşikardi gibi infeksiyon belirtileri ortaya çıkar çıkmaz mümkün olan en erken dönemde verilmesi öngörülmektedir (90).
3. Klinik uygulamalar göz önünde bulundurulacak olursa, klinik bulguların ortaya çıkmasının ardından, hastanın hekime başvurmasına kadar süre geçmektedir.

Peritonit modelinin (59) seçiminde ise hem primer, hem de sekonder peritoniti yansıtmak amaçlandı.

Literatüre bakıldığında en uygun G-CSF dozunun yapılan çalışmalarda farklılıklar gösterdiği görülmektedir (4,7,90,91). Bu nedenle biz hem 50, hem de 100 µg/kg/gün dozlarını çalıştık. Sağkalım oranını PG-50 grubunda %57.1 (12/21), PG-100 grubunda ise %5 (1/20) olarak bulduk. G-CSF dozunu belirlemeye yönelik çalışma sonuçlarımız daha önce bu amaçla yapılmış çalışma sonuçları ile benzerdir. Ishikura ve arkadaşları (90) hayvanlarda çekumun bağlanması ve delinmesi (cecal ligation and puncture=CLP) esnasında başlanan 50 µg/kg/gün G-CSF grubunda sağkalımı %21.4 (3/14), 100 µg/kg/gün G-CSF grubunda ise %14.3 (2/14) olarak bulmuşlardır. Toda ve arkadaşları (7) ise CLP uygulandıktan 3 saat sonra verilen tek doz G-CSF gruplarında sağkalımı sırasıyla 15 µg/kg grubunda %91.7 (11/12), 75 µg/kg grubunda %83.3 (5/6) ve 3 µg/kg grubunda ise %66.7 (4/6) olarak bulmuşlardır.

Gereç ve yöntem farklılığı nedeniyle çalışmalar arasında sayısal karşılaştırma yapmak olanaksızdır. Ancak her çalışma kendi içinde ele alınacak olursa, yaklaşık 50 µg/kg/gün G-CSF dozunun en uygun doz olduğu söylenebilir.

100-200 µg/kg üzerindeki G-CSF dozlarında sağkalımın azalması nötrofil ile beraber olgun granülosit fonksiyonlarının artması, dolayısıyla daha çok reaktif oksijen radikallerinin üretilmesine bağlanmaktadır (4). Bunun dışında G-CSF'ün subkutan verilmesinden 30-60 dakika sonra 1 saatten az süre geçici bir nötropeninin geliştiği belirtilmektedir (14,81). Bu bilgilerin ışığında yüksek G-CSF dozlarının erken geçici nötropeninin daha derin ve daha uzun sürmesine neden olması mümkündür.

Çalışmamızda meydana gelen tüm ölümlerin ilk 24 saat içinde olması *E.coli*'nin peritonitte erken sepsisten sorumlu olması ile açıklanabilir. CLP esnasında veya sonrasında başlanan tedavi çalışmalarında ilk 24 saatte farklı ölüm oranları bulunmuştur. Villa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (8),

ölümlerin çoğu ilk 24 saatte gözlenirken, Toda ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada daha az bir oranda, Ishikura ve arkadaşlarının (90) çalışmasında ise bu süre içinde hiç ölüm gözlenmemiştir.

Çalışmamızda PA grubunda sağkalım oranını peritonit oluşturulan diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. PG-50 ve PAG-50 grupları ile P grubu arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Toda ve arkadaşları (7) CLP anında ve 3 saat sonra G-CSF tedavisi başlanan gruplarda sağkalım oranlarını CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ancak G-CSF'ün CLP oluşturulmasından 6 saat sonra başlanması durumunda benzer şekilde anlamlı fark bulamamışlardır.

Goya ve arkadaşları (6) CLP oluşturulmasından hemen sonra başlanan tedavilerde G-CSF ve G-CSF + aztreonam gruplarında sağkalım oranını CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Villa ve arkadaşları (8) CLP oluşturulmasından hemen sonra başlanan tedavilerde antibiyotik ve antibiyotik + G-CSF gruplarında 24. saatteki sağkalım oranını CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ancak daha sonraki 10 günlük izlemde ise sağkalım oranını CLP grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada CLP + G-CSF grubu çalışılmamıştır.

Ishikura ve arkadaşları (90) CLP oluşturulmasından 3-4 saat sonra başlanan tedavilerde sefmetazol + G-CSF ile G-CSF grubundaki sağkalım oranını CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, ancak bu iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmada sefmetazol + CLP grubuna yer verilmemiştir.

G-CSF ile antibiyotiğin profilaktik olarak beraber verilmesinin bakterilerin öldürülmesinde additif etki gösterdiği, bu yararlı etkinin de nötrofillerin inflamasyondan önce uyarılmış olmasına bağlı olduğu öne sürülmektedir (8). Ancak biz infeksiyon oluşturduktan sonra uygulamış olduğumuz G-CSF içeren tedavilerde benzer bir etki gözlemedik. G-CSF ile antibiyotiğin peritonit oluşturulmasından 3 saat sonra verilmesi durumunda inflamasyona karşı koymada muhtemelen geç kalınmış olmaktadır. Profilaktik

olarak yapılmış olan bir başka çalışmada ise G-CSF'ün sağkalım oranını arttırmasının, bu faktörün serumdaki TNF- $\alpha$ 'yı baskılamasına bağlı olabileceği gösterilmiştir (4). İnflamasyon derecesini yansıtabilmek açısından serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin bakılamamış olması çalışmamızın bir eksiğidir.

K grubunda beklenildiği üzere 24. saatte alınan periton sıvısı lökosit değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük, kan lökosit sayımı ise yüksek bulundu (92). Bu sonuç, K grubunda peritonit oluşturulmamış olması ile açıklanabilir.

24. saatte alınan kan lökosit değerleri karşılaştırıldığında, PAG-50 grubu PG-50 grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Toda ve arkadaşları (7) 24. saatte alınan kan lökosit değerlerini karşılaştırdıklarında; G-CSF + CLP grubu ile CLP grubu arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Goya ve arkadaşları (6) ise, 24. saatte alınan kan lökosit değerlerini karşılaştırdıklarında, G-CSF + CLP ile G-CSF + aztreonam + CLP gruplarının değerlerini CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bunun dışında G-CSF + aztreonam + CLP grubu değerlerinde, G-CSF + CLP grubu değerlerine; aztreonam + CLP grubu değerlerinde ise CLP grubu değerlerine göre hafif bir artış saptamışlardır.

Biz çalışmamızda, 24. saatteki kan PMNL yüzdelerini PA grubunda; K, P ve PG-50 gruplarına göre, PAG-50 grubunda ise K ve P gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bunun dışında PG-50 grubu PMNL yüzdelerini; K ve P gruplarına göre yüksek bulduk, ancak anlamlı fark saptamadık.

Toda ve arkadaşları (7) 24. saatteki kan PMNL değerlerinde G-CSF + CLP ile CLP grupları arasında hiç fark saptamamışlardır.

Ishikura ve arkadaşları (90) 24. saatteki kan PMNL değerlerinde G-CSF + CLP grubunu CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada sefmetazol + CLP ve sefmetazol + G-CSF + CLP gruplarının PMNL değerlerinden bahsedilmemiştir.

K grubu dışındaki gruplarda 24. saat kan lökosit değerleri ile sağkalım oranları arasında ilişki kurulamamıştır. Ancak aynı zamandaki PMNL yüzdeleri ile sağkalım oranları arasında kısmen ilişki kurulabilir. PA grubunda PMNL

yüzdeleri en yüksek iken ölüm oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PAG-50 grubunda ise PMNL yüzdelerinin yüksek saptanmasına karşın sağkalımda diğer gruplara göre anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda PA ile diğer gruplar arasındaki farkın seftriaksona bağlı olması muhtemeldir. Wenish ve arkadaşları (93) seftriakson ile tedavi edilen ağır infeksiyonu olan hastalarda tedavinin başlaması ile granülosit fonksiyonlarının arttığını belirlemişlerdir. Çalışmamızda seftriaksonun olumlu etkisi bu antibiyotığın sözü edilen immunomodülatör özelliği ile açıklanabilir.

Kan PMNL yüzdeleri karşılaştırıldığında 24. saat PA ve PAG-50 değerleri 48. saatteki aynı grupların değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunması, 24.-48. saatler arasında ölüm gözlenmemesi ve 48. saatteki kan PMNL yüzdelerinde gruplar arasında anlamlı farkın saptanmaması sıçanlardaki iyileşmeyi yansıtabilir.

SBP gelişme riskinin yüksek olduğu hastalarda oral yoldan profilaktik olarak uygulanan antibiyotiklerin SBP insidansını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşım uzun süre antibiyotik alımı gerektirdiğinden maliyet ve direnç sorununu da beraberinde getirmektedir (32,35,43). Batın cerrahisi sonrasında gelişen peritonit ve sepsisin önlenmesine yönelik olarak da antibiyotik profilaksisi yürürlükte olan bir uygulamadır (8). Ancak, peritonit için uygulanan cerrahi ve antibiyotik tedavilerine karşın birçok hasta kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıt nedeniyle ölmeye devam etmektedir. Mevcut bazı sitokinler periton savunma mekanizmalarına katkıda bulunabilmekte ise de, yüksek dozlarda bu olumlu etkileri abartılı olabilmekte ve tersine konağa zararlı olabilmektedir. Ayrıca yarı ömürlerinin de dakikalar - saatler gibi kısa sürelerle ifade edilmesi (89) göz önünde bulundurulacak olursa, uygun dozun yanında verilmiş zamanının da uygun olması önem taşımaktadır.

Peritonit fizyopatolojisi aydınlatıldıkça, konağın savunmasını artırıcı ve aynı zamanda inflamasyonu düzenlemeye yönelik adjuvan tedaviler daha da önem kazanacaktır. Buna yönelik olarak daha geniş ve standardize edilmiş

çalışmalar gereklidir. Şu an için halen yürürlükte ve vazgeçilmez olan yaklaşım erken tanı ile beraber uygun cerrahi, antibiyotik ve destek tedavisidir.

Çalışmamızın sonuçları şöyle özetlenebilir:

1. Uygun G-CSF dozunu saptamak amacıyla yapılan pilot çalışmada 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  G-CSF dozu 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'lük doza göre daha etkili bulunmuştur.
2. Çalışmamızda meydana gelen tüm ölümler ilk 24 saatte olmuştur.
3. Profilakside verilen G-CSF'nün sağkalıma yararlı etkisi infeksiyon oluşturulduktan sonra gözlenmemiştir.
4. İnfeksiyon oluşturulduktan sonra başlanan antibiyotik tedavisinin en etkili yaklaşım olduğu gösterilmiştir.



## ÖZET

Başta sepsis olmak üzere peritonitin neden olduğu komplikasyonlar tanıdaki ilerlemelere, uygulanan cerrahi girişimlere, antibiyotik tedavisi ve yoğun bakım desteğine karşın hala yaşamı tehdit etmektedir. Bu komplikasyonları önlemeye yönelik olarak nütropenik olmayan hayvan modellerinde peritonitin oluşturulmasından önce ve/veya esnasında başlanan G-CSF prognozda yararlı bulunmuştur. G-CSF'ün peritonit tedavisindeki etkinliğinin incelendiği bu çalışmada 119 adet sıçan kullanıldı. Bu hayvanlar rastgele olarak 6 gruba ayrıldı:

1. Grup, kontrol (K),
2. Grup, peritonit (P),
3. Grup, peritonit+antibiyotik (PA),
4. Grup, peritonit+G-CSF(50µg/kg/gün)(PG-50),
5. Grup, peritonit+G-CSF(100µg/kg/gün)(PG-100),
6. Grup, peritonit+antibiyotik+G-CSF(50µg/kg/gün)(PAG-50).

Sıçan ve grup sayılarının çokluğu nedeniyle her grup ayrı çalışıldı.

K grubundaki sıçanlara sadece 3'er ml steril serum fizyolojik periton içine verildi. Diğer gruptaki sıçanlarda bakteriyel peritonit oluşturmak amacıyla  $5 \times 10^8$ /ml canlı *E.coli* içeren süspansiyondan 3'er ml aynı şekilde verildi. Bundan 3 saat sonra gruplara göre seftriakson 57.2 mg/kg dozda quadriceps kasına, G-CSF ise 50 veya 100 µg/kg dozda deri altına 24 saatte bir verildi.

24. saatte her grupta ölen sıçanlar sayıldı ve kaydedildi. Kalan sıçanların yaklaşık yarısı rastgele seçildi. Bu sıçanlara fosfat tamponu ile periton lavajı uygulanarak periton sıvı örnekleri ve ardından kan örnekleri alındı.

Kalan sıçanların takipleri ve ilaçları gruplara göre uygulanarak 48. saatte tüm sıçanlardan aynı şekilde periton sıvısı ve kan örnekleri alındı.

K grubundaki tüm sıçanlar sağ kalırken, peritonit oluşturulan gruplarda meydana gelen tüm ölümler ilk 24 saat içinde meydana geldi. Sağkalım oranının PG-50 grubunda, PG-100 grubuna göre daha yüksek olması nedeniyle PAG-50 grubuna 50 µg/kg/gün G-CSF dozu ile devam edildi. Peritonit oluşturulan gruplardan PA grubunun sağkalım oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç olarak, profilakside verilen G-CSF'ün sağkalıma yararlı etkisi infeksiyon oluşturulduktan sonra gözlenmemiştir. Şu an için halen yürürlükte ve vazgeçilmez olan yaklaşım erken tanı ile beraber uygun cerrahi, antibiyotik ve destek tedavisidir.

## KAYNAKLAR

1. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Fibrin in Peritonitis. *Ann Surg* 1986; 203: 413-9.
2. Edmiston CE, Goheen MP, Kornhall S, Jones FE, Condon RE. Fecal Peritonitis: Microbial Adherence to Serosal Mesothelium and Resistance to Peritoneal Lavage *World J Surg* 1990; 14: 176-83.
3. Wittman DH, Schein M, Condon RE. Management of Secondary Peritonitis. *Ann Surg* 1996; 224: 10-18.
4. Lorenz W, Reimund K-P, Weitzel F, et al. Granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis before operation protects against lethal consequences of postoperative peritonitis. *Surgery* 1994; 116: 925-34.
5. Dunne JR, Dunkin BJ, Nelson S, White JC. Effect of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in a Nonneutropenic Rodent Model of *Escherichia coli* Peritonitis. *J Surg Res* 1996; 61: 348-54.
6. Goya T, Torisu M, Doi F, Yoshida T. Effect of Granulocyte Colony - Stimulating Factor and Monobactam Antibiotics (Aztreonam) on Neutrophil Functions in Sepsis. *Clin Immunol and Immunopathol* 1993; 69: 278-84.
7. Toda H, Murata A, Matsuura N, et al. Therapeutic Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Against Rat Cecal Ligation and Puncture Model. *Stem Cells* 1993; 11: 228-34.
8. Villa P, Shaklee CL, Meazza C, Agnello D, Gbezzi P, Senaldi G. Granulocyte Colony- Stimulating Factor and Antibiotics in the Prophylaxis of a Murine Model of Polymicrobial Peritonitis and Sepsis. *J Infect Dis* 1998; 178: 471-7.
9. Cebon J, Layton JE, Maher D, Morstyn G. Endogenous haemopoietic growth factors in neutropenia and infection. *Br J Haematol* 1994; 86: 265-74.

10. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor of Fever and Neutropenia Induced by Chemotherapy in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 2): S189-96.
11. Glauser MP. The Evolving Role of Colony-Stimulating Factors and Other Biotherapies in Infection. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 2): S169.
12. Dale DC. Potential Role of Colony-Stimulating Factors in the Prevention and Treatment of Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 2): S180-8.
13. Nelson S. Role of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Immune Response to Acute Bacterial Infection in the Nonneutropenic Host: An Overview. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 2): S197-204.
14. Dale CD, Liles WC, Summer WR, Nelson S. Review: Granulocyte Colony-Stimulating Factor—Role and Relationships in Infectious Diseases. *J Infect Dis* 1995; 172: 1061-71.
15. Barsig J, Bundschuh DS, Hartung T, et al. Control of Fecal Peritoneal Infection in Mice by Colony-Stimulating Factors. *J Infect Dis* 1996; 174: 790-9.
16. Levison ME, Bush LM. Peritonitis and Other Intra-Abdominal Infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. eds. *Principle and Practice of Infectious Diseases*. 4.th ed New York. Churchill Livingstone; 1995: 705-40.
17. Baskan S. Apandisit, divertikülit ve peritonitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 1996; 710-5.
18. Gandawidjaja L, Hau T. Anatomic, Physiologic, Bacteriologic and Immunologic Aspects of Peritonitis. *Acta chir belg* 1997; 97: 163-7.
19. Pollock AV. Nonoperative Antiinfective Treatment of Intraabdominal Infections. *World J Surg* 1990; 14: 227-30.
20. Hau T. Bacteria, Toxins, and the Peritoneum. *World J Surg* 1990; 14: 167-75.

21. Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C. The Pathobiology of Peritonitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 185-96.
22. Heel KA, Hall J. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg* 1996; 83: 1031-36.
23. Christou NV. Systemic and Peritoneal Host Defense in Peritonitis. *World J Surg* 1990; 14: 184-90.
24. Farber MS, Abrams JH. Antibiotics for the Acute Abdomen. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 1395-417.
25. Ahrenholz DH, Simmons RL. Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *Surgery* 1980; 88: 41-7.
26. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. *Br J Surg* 1993; 80: 107-9.
27. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HAF. Effect of Experimental Peritonitis and Ischaemia on Peritoneal Fibrinolytic Activity. *Eur J Surg* 1994; 160: 471-7.
28. Goor H, Grond GF, Sluiter WJ, Meer J, Bom VJJ, Bleichrodt RP. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994; 81: 1046-9.
29. Goor H, Bom VJJ, Meer J, Sluiter WJ, Bleichrodt RP. Coagulation and fibrinolytic responses of human peritoneal fluid and plasma to bacterial peritonitis. *Br J Surg* 1996; 83: 1033-5.
30. Dunn DL, Simmons RL. Fibrin in peritonitis. III. The mechanism of bacterial trapping by polymerizing fibrin. *Surgery* 1982; 92: 513-9.
31. Wittmann DH. Intraabdominal Infections—Introduction. *World J Surg* 1990; 14: 145-7.
32. Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME. Peritonitis: Update on Pathophysiology, Clinical Manifestations and Management. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1035-47.

33. Rotstein OD, Meakins JL. Diagnostic and Therapeutic Challenges of Intraabdominal Infections. *World J Surg* 1990; 14: 159-66.
34. Ho H, Zuckerman MJ, Ho TK, Guerra LG, Verghese A, Casner PR. Prevalence of Associated Infections in Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Am J Gastroentol* 1996; 91: 735-42.
35. Such J, Runyon BA. Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 669-76.
36. Rabinovitz M, Gavalier JS, Kumar S, Kajani M, Thiel DH. Role of Serum Complement, Immunoglobulins and Cell-Mediated Immune System in the Pathogenesis of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP). *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1547-52.
37. Ljubicic N, Bilic A, Kopjar B. Diuretics vs. Paracentesis Followed by Diuretics in Cirrhosis: Effect on Ascites Opsonic Activity and Immunoglobulin and Complement Concentrations. *Hepatology* 1994; 19: 346-53.
38. Garcia-Tsao G. Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis With Oral Ofloxacin: Inpatient or Outpatient Therapy? *Gastroenterology* 1996; 111: 1147-50.
39. Navasa M, Follo A, Llovet JM. Randomized, Comparative Study of Oral Ofloxacin Versus Intravenous Cefotaxime in Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-7.
40. Mal F, Huu P, Bendahou M, et al. Chemoattractant and opsonic activity in ascitic fluid: A study in 47 patients with cirrhosis or malignant peritonitis. *J Hepatol* 1991; 12: 45-9.
41. Hay JE, Cockerill FR, Kaese D, et al. Clinical Comparison of Isolator, Septi-check, Nonvented Tryptic Soy Broth, and Direct Agar Plating Combined with Thioglycolate Broth for Diagnosing Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 34-7.
42. Cordier RA. New Options for Spontaneous Bacterial Prophylaxis: Costly or Cost Effective? *The American Journal of Gastroenterology* 1996; 91: 1050-1.

43. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-Analysis of Prophylactic Antibiotics in Spontan bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1290-4.
44. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-Negative Neutrocyteic Ascites: A Variant of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 1984; 4: 1209-11.
45. Garcia-Isao G, Yee F-Y, Barden GE, Cartun C, West B. Bacterial Translocation to Mesenteric Lymph Nodes Is Increased in Cirrhotic Rats With Ascites. *Gastroenterology* 1995; 108: 1835-45.
46. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial System Phagocytic and Its Relation to Bacterial Infections and Prognosis. *Hepatology* 1984; 4: 53-8.
47. Nyström PO, Bax R, Dellinger EP, et al. Proposed Definitions for Diagnosis, Severity Scoring, Stratification and Outcome for Trials on Intraabdominal Infection. *World J Surg* 1990;14:148-58.
48. Bohnen JMA, Solomkin JS, Dellinger EP, Bjornson HS, Page CP. Guidelines for Clinical Care: Anti-infective Agents for Intra-abdominal Infection. *Arch Surg* 1992;127:83-9.
49. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Lethal Microbial Synergism in Intra-abdominal Infections. *Arch Surg* 1985;120:146-51.
50. Bohnen MA. Antibiotic Therapy for Abdominal Infection. *World J Surg* 1998;22:152-7.
51. Doughery SH. Antimicrobial Culture and Susceptibility Testing Has Little Value for Routine Management of Secondary Bacterial Peritonitis. *Clin Infect Dis* 1997; 25(Suppl 2): S258-61.
52. Barlett JG, Onderdonk AB, Louie T, Kasper DL, Gorbach SL. A Review: Lesson From an Animal Model of Intra-abdominal Sepsis. *Arch Surg* 1978; 113: 853-7.
53. Wittmann DH, Bergstein JM, Frantzides C. Calculated Empiric Antimicrobial Therapy for Mixed Surgical Infections. *Infection* 1991; 19(Suupl 6): 345-50.
54. Quinn JP. Rational antibiotic therapy for Intra-abdominal infections. *Lancet* 1997; 349: 517-8.

55. Gorbach SL. Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 961-7.
56. Hart PE, Spencer LK, Nulsen MF, McDonald PJ, Finlay-Jones JJ. Neutrophil Activity in Abscess-Bearing Mice: Comparative Studies With Neutrophils Isolated from Peripheral Blood, Elicited Peritoneal Exudates and Abscesses. *Infect Immun* 1986; 51: 936-41.
57. Hau T, Hoffman R, Simmons RL. Mechanisms of the adjuvant effect of hemoglobin in experimental peritonitis. I. In vivo inhibition of peritoneal leukocytosis. *Surgery* 1978; 83: 223-9.
58. Dunn DL, Nelson RD, Condie RM, Simmon RL. Mechanisms of the adjuvant effect of hemoglobin in experimental peritonitis. VI. Effects stroma-free hemoglobin and red blood cell stroma on mortality and neutrophil function. *Surgery* 1983; 93:653-9.
59. Dunn DL, Barke RA, Ahrenholz DH, Humphrey EW, Simmons RL. The Adjuvant of Fluid in Experimental Peritonitis. *Ann Surg* 1994; 199: 37-43.
60. Koperna T, Schulz F. Prognosis and Treatment of Peritonitis. *Arch Surg* 1996; 131: 180-6.
61. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, et al. Prognosis in Intra-abdominal Infections. *Arch Surg* 1996; 131: 641-5.
62. Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert F, Algra A, Werken C. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1997; 84: 1532-4.
63. Reemst PHM, Goor H, Goris JA. SIRS, MODS and Tertiary Peritonitis. *Eur J Surg* 1996; 576(Suppl): 47-9.
64. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary Peritonitis: Clinical Features of a Complex Nosocomial Infection. *World J Surg* 1998; 22: 158-63.
65. Christou NV, Turgeon P, Wassef R, et al. Management of Intra-abdominal Infections. *Arch Surg* 1996; 131: 1193-201.



66. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of Antibiotic-Resistant Bacteria in Cases of Peritonitis After Intraabdominal Surgery Affects the Efficiency of Empirical Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 486-94.
67. Wilson SE, Huh J. In Defense of Routine Antimicrobial Susceptibility testing of Operative Site Flora in Patients with Peritonitis. *Clin Infect Dis* 1997; 25(Suppl 2): S254-7.
68. Mercer-Jones MA, Hadjiminias DJ, Heinzelmann M, Peyton J, Cook M, Cheadle G. Continuous antibiotic treatment for experimental abdominal sepsis: effect on organ inflammatory cytokine expression and neutrophil sequestration. *Br J Surg* 1998; 85: 385-9.
69. Saha SK. Efficacy of Metronidazole Lavage in Treatment of Intraperitoneal Sepsis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1313-8.
70. Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Receptor. *Blood* 1991; 78: 278-91-808.
71. Liles WC, Voorhis WCV. Review: Nomenclature and Biologic Significance of Cytokine Involved in Inflammation and the Host Immune Response. *J Infect Dis* 1995; 172: 1573-80.
72. Dale DC, Lau S, Nash R, Boone I, Osborne W. Effect of Endotoxin on Serum Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Levels in Dogs. *J Infect Dis* 1992; 165: 689-94.
73. Groopman JE, Molina J-M, Scadden DT. Hematopoietic Growth Factors. 1989; 321: 1449-59.
74. Wieser M, Bonifer R, Oster W, Lindemann A, Mertelsmann R, Herrmann F. Interleukin-4 Induces Secretion of CSF for Granulocytes and CSF for Macrophages by Peripheral Blood Monocytes. *Blood* 1989; 73: 1105-8.
75. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *N Engl J Med* 1992; 327: 28-35.

76. Watari K, Asano S, Shirafuji N, et al. Serum Granulocyte Colony-Stimulating Factor Levels in Healthy Volunteers and Patients With Various Disorders as Estimated by Enzyme Immunoassay. *Blood* 1989; 73: 117-22.
77. Kawakami M, Tsutsumi H, Kumakawa T, et al. Levels of Serum Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients With Infections. *Blood* 1990;76:1962-4
78. Cairo MS, Suen Y, Sender L, et al. Circulating Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Levels After Allogenic and Autologous Bone Marrow Transplantation: Endogenous G-CSF Production Correlates With Myeloid Engraftment. *Blood* 1989; 79: 1869-73.
79. Park LS, Waldron PE, Friend D. Interleukin-3, GM-CSF, and G-CSF Receptor Expression on Cell Lines and Primary Leukemia Cells: Receptor Heterogeneity and Relationship to Growth Factor Responsiveness. *Blood* 1989; 74: 56-65.
80. Avalos BR, Gasson JC, Hedvat C, et al. Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor: Biologic Activities and Receptor Characterization on Hematopoietic Cells and Lung Cancer Cell Lines. *Blood* 1990; 75: 851-7.
81. Lindemann A, Herrmann F, Oster W, et al. Hematologic Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients With Malignancy. *Blood* 1989; 74:2644-5.
82. Mooney DP, Gamelli RL, O'Reilly M, Hebert JC. Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor and *Pseudomonas* Burn Wound Sepsis. *Arch Surg* 1998; 123: 1353-7.
83. Cairo MS, Muss D, Kommareddy S, et al. Prophylactic or Simultaneous Administration of Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor in the Treatment of Group B Streptococcal Sepsis in Neonatal Rats. *Pediatr Res* 1990; 27: 612-6.
84. Cairo M, Plunkett JM, Mauss D, Van C. Seven-Day Administration of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor to Newborn Rats: Modulation of Neonatal Neutrophilia, Myelopoiesis and Group B *Streptococcus* Sepsis. *Blood* 1990; 76: 1788-94.

85. Yasuda H, Ajiki Y, et al. Therapeutic Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Alone and in Combination with Antibiotics Against *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Mice. *Infect Immun* 1990; 58: 2502-9.
86. Nelson S, Summer W, Bagby G. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Enhances Pulmonary Host Defenses in Normal and Ethanol -Trated Rats. *J Infect Dis* 1991; 164: 901-6.
87. Spanish Ceftriaxone Study Group. Ceftriaxone Monotherapy for Severe Bacteremic Infections. *Chemotherapy* 1989; 35(Suppl 2): 27-32.
88. Walley KR, Lukacs NW, Standiford TJ, Strieter RM, Kunkel SL Balance of Inflammatory Cytokines Related to Severity and Mortality of Murine Sepsis. *Infect Immun* 1996; 64: 4733-8.
89. Schein M, Wittmann DE. Hypothesis: Compartmentalization of cytokines in intraabdominal infection. *Surgery* 1996; 119:694-700.
90. Ishikura et al. G-CSF in Rats with Peritonitis. *Surg Today* 1996; 26: 694-9.
91. O'Reilly M, Silver GM, Greenhalgh DG, et al. Treatment of intraabdominal Infection With Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *J Trauma* 1992;33: 679-82.
92. Laboratory Investigation. In: Griffith JQ, Farris EJ. eds. *The Rat*. New York. J.B. Lippincott Company; 1942:356.
93. Wenish C, Parschalk B, Hasenhüdl M, Wiesinger E, Graninger W. Effect of Cefodizime and Ceftriaxone on Phagocytic Function in Patients with Severe Infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 39: 672-6.

ADDITIONAL NOTES:  
None