

SEPSİSTE HEMOPOETİK BÜYÜME
FAKTÖRLERİNİN ETKİNLİĞİTHE EFFECTIVENESS OF HAEMOTOPOIETIC GROWTH
FACTORS IN SEPSISDr. Gülşen YILMAZ², Dr. Mustafa ALDEMİR^{*}, Dr. Ruşen YILMAZ^{**}, Dr. Hüda DİKEN^{***},
Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM^{****}, Dr. Yılmaz AKGÜN^{*}

ÖZET: Bu çalışmada, 54 adet Sprague-Dawley cinsi rat üzerinde intraabdominal sepsis oluşturularak, Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) ve Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) gibi hemopoietik büyüme faktörlerinin sağkalım, periferik kan tablosu ve makrofaj fagositik aktivitesi üzerine olan etkileri araştırıldı. Çalışmanın ilk aşamasında; her birinde 7şer denek bulunan 3 grup ile başlandı. Her bir deneğe cecal ligasyon ve delme (ÇLD) uygulanarak sepsis oluşturuldu. Kontrol grubuna; 2x0.2 cc % 5 dextroze SC enjekte edildi. G-CSF grubuna; 2x1g G-CSF 0,2 cc %5 Dextroz içinde SC enjekte edildi GM-CSF grubuna; 1x2 g GM-CSF 0,2 cc %5 Dextroz içinde SC enjekte edildi. Bu 3 grupta kriter olarak 7 günlük sağkalım dikkate alındı. Çalışmanın ikinci bölümünde ise, her birinde 11 denek bulunan 3 grup kullanıldı. Aynı işlemler bu gruplarda uygulandı. Postoperatif 24 ve 72. saatlerde lökosit sayısı, periferik yayma ve 72. saatte peritoneal ve alveoler makrofajlara bakıldı. G-CSF verilen ratlarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede nötrofilik lökositoz gelişti (p<0.001). Buna karşın, peritoneal ve alveoler makrofajların fagositik aktivitelerinde bir değişim olmadı. GM-CSF ise sepsiste lökosit sayısını değiştirmeksizin makrofajların fagositik aktivitesi üzerine pozitif etki gösterip, periferik kanda nötrofili, monositoz ve lenfositopeniye yol açtı. G-CSF, GM-CSF ve kontrol grubunda 7. günde sağ kalım oranı sırasıyla %71.4, %28.5 ve %42.8 bulundu. Sonuç olarak sepsis yerleştikten sonra G-CSF uygulamasını, periton makrofajlarının fagositik aktivitesini etkilememesine karşın, periferik kan nötrofillerinde ve ortalama sağkalımda artış meydana getirmiştir. GM-CSF ün sepsisli organizmaya uygulanması ile uyarılan makrofajların fagositik yeteneklerinin ve nötrofil fraksiyonunun arttığı, ancak sağ kalımın olumsuz yönde etkilendiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: İntraabdominal sepsis, G-CSF, GM-CSF

SUMMARY: In this experimental study, consist of 54 Sprague-Dawley rats, we tried to observe the effectiveness of haemopoietic growth factors such as G-CSF and GM-CSF in treatment of sepsis and see if they have any effects on phagocytic activity of macrophages when are administered after establishment of sepsis. In first phase of this study, twenty one rats were randomly divided into three groups of 7 animals each. Cecal ligation and perforation were carried out in each rat and sepsis made up. The Control group received 2x0.2 cc % 5 dextrose injection subcutaneous (SC). The G-CSF group received 2x1g G-CSF with 0,2 cc %5 dextrose SC. The GM-CSF received 1x2 g GM-CSF with 0,2 cc %5 dextrose SC. Seventh day survival was considered as criterion in the three groups. In second phase of this study, thirty three rats were randomly divided into three groups of 11 animals each. The same procedures were carried out also in these groups. Leukocyte counts and peripheric spread were analyzed in postoperative 24th and 72th hours, alveolar and peritoneal macrophages were investigated in postoperative 72th hour. There was significantly neutrophilic leukocytosis in the G-CSF group according to the control group. Nevertheless, there was no change in the phagocytic activity of alveolar and peritoneal macrophages. GM-CSF brought about positive effect of phagocytic activity of macrophages without change of leucocyte count in the sepsis, but it caused neutrophili, monocytosis and lymphocytopenia. The seventh day survival rates in control, G-CSF, GM-CSF groups were as; 42.8 %, 71.4 %, 28.5 % respectively. As a result, we saw that G-CSF has no effect on the phagocytic activity of macrophages, while increases the survival by enhancing the count and probably the function of neutrophils. GM-CSF fails to increase survival while effects the phagocytic activities of macrophages positively and enhances the peripheral neutrophil and monosit counts without changing the total number of leukocytes.

Key words: Intraabdominal sepsis, G-CSF, GM-CSF

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi * Genel Cerrahi, *** Fiziyojji,

**** Patoloji Ana bilim Daları, Diyarbakır.

**Diyarbakır Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Diyarbakır.

Yazışma Adresi: Dr. Gülşen Yılmaz

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD

21280- Diyarbakır. Tel: (0412) 2220755 Fax: (0412) 2488440

Sepsis; septik şok eşlik etsin yada etmesin, kritik hastalarda özellikle termal yaralanma, travma, major elektif işlemler sonrası özgül antibiyotik ile etkin cerrahi ve yeterli destek tedavisine rağmen morbiditesi ve mortalitesi oldukça yüksek klinik bir problemdir (1). Ancak yakın zamanlarda, hücre biyolojisinde gerçekleş

en ilerlemeler sayesinde, sepsisin patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir hale gelmiş, olayda rol alan mediatörler ve sitokinler tanımlanarak, bunların etki mekanizmaları ve vücutta zincirleme gelişen fizyolojik, metabolik değişimler belirlenmiştir. Bu çalışmalarla, konakçının enfeksiyon etkenine karşı geliştirdiği bir grup yanıtlar dizisi olarak tanımlanan sepsis sendromunda, salınan sitokinlerin klinik bulgulardan büyük oranda sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Özellikle bunlardan TNF, IL-1, IL-2, IL-6 ve hemopoetik büyüme faktörleri ile bunların monoklonal antikörleri, günümüzde sepsis ve septik şok tedavisinde en çok tartışılan ajanlar olmuştur (1,2).

Çalışmamızda, çeşitli enfeksiyon durumlarında Rekombinant human Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (rh G-CSF) ve Rekombinant human Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (rh GM-CSF) ün terapötik kullanımını ortaya koyabilmek için, yerleşmiş intraabdominal sepsis modelinde bu ajanların sağkalım, periferik kan tablosu ve makrofaj fagositik aktivitesi üzerine olan etkilerini araştırmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Sağlık Araştırma Merkezi (DÜSAM)'nde gerçekleştirilen bu çalışmada, ağırlıkları 230-260 gram arasında değişen, 54 adet Sprague-Dawley tipi erkek sıçan kullanıldı. Standart konserve yem ve su ile beslenen denekler, girişim sonrası yine aynı şartlarda aynı yiyeceklerle beslenmeye bırakıldılar.

Çalışmaya her birinde 7 denek bulunan 3 grup ile başlandı. Ketamin (50 mg/kg İM.) anestezisini takiben, abdominal duvar traşlanıp povidone-iodine ile temizlendikten sonra işleme başlandı. Yaklaşık 2 cm'lik orta hat insizyonunu takiben, çekumun distalinden 3/0 ipek sütürle bağlandı. 22 gauge iğne ile çekum iki yerden delindikten sonra, açıklıklardan feçes çıkışı sağlanarak deliklerin kapanmayacağından emin olundu ve abdominal insizyon 4/0 ipek sütürle kapatıldı. Sıvı replasmanı için 1 ml izotonik solüsyon subkutan (SC) olarak enjekte edildi. Çekal ligasyon ve delme (ÇLD)(3) işleminden 4 saat sonra başlamak şartıyla her gün;

1. gruba (Kontrol grubu); 2x0,2 cc %5 Dextroz sudaki solüsyonu SC olarak enjekte edildi.

2. gruba (G-CSF grubu); 2x1g G-CSF (Neupogen-Roche) 0,2 cc %5 Dextroz sudaki solüsyonu içinde SC enjekte edildi.

3. gruba (GM-CSF); 1x2g GM-CSF (Leucomax-Sandoz) 0,2 cc %5 Dextroz sudaki solüsyonu içinde SC enjekte edildi. Bu 3 grupta kriter olarak 7 günlük sağkalım olarak belirlendi.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise, her birinde 11 denek bulunan 3 grup kullanıldı. Ketamin anestezisini takiben, tüm hayvanların batin duvarına ek olarak her iki uyluk anteromedial kısımları traşlandı ve CLD işlemi yapıldı. Postoperatif dönemde 1, 2 ve 3. gruptaki deneklere ilk çalışmadaki tedavi protokolü uygulandı. Ayrıca operasyon günü, 24. ve 72. Saatlerde yapılan uyluk kesisiyle sağ yada sol femoral ven vizualize edilerek, lökosit sayımı ve

periferik yayma yapılmak üzere 0,3 cc kan alındı. Beyaz küre sayımları hemositometre kullanılarak yapıldı. Diferansiyel hücre sayımları ise, metil alkolde tespit edilerek Giemsa ile boyanmış yaymalarda değerlendirildi. Toplam 100 hücre sayılarak morfolojilerine göre sınıflandırıldı.

72. saatte bu deneklerin tümünde, ketamin anestezisini takiben 10 ml PBS (Phosphate buffered saline) çözeltisi periton boşluğuna verildi. On dakika sonra batin açılarak sıvı aspire edildi. Daha sonra trakea kanüle edilerek 5 ml PBS çözeltisi ile akciğer lavajı yapıldı. Bu yolla alveol ve periton makrofajları izole edilmiş oldu. Daha önce hazırlanmış olan ve içinde 0,1 ml %'lik aktif kömür çözeltisi bulunan tüplere 1 ml'sinde 2×10^6 makrofaj olacak şekilde 0.9 ml peritoneal veya alveolar makrofaj süspansiyonundan konuldu. Bu şekilde hazırlanan tüpler 37 C' lik su banyosunda 1 saat süreyle enkübe edildi. İnkübasyon esnasında her 15 dk. da bir tüpleri çalkalamak suretiyle makrofajlar karbon partikülleri ile muamele edilmiş oldu. Bir saatlik inkübasyondan sonra tüplerdeki sıvıdan alınan numune, Thoma sayım kamarasına yerleştirildi. Her rata ait 100 alveoler ve 100 peritoneal makrofajın fagosite ettiği karbon partikülleri mikroskopta sayıldıktan sonra aritmetik ortalamaları bulundu ve her deneğe ait fagositik aktivite değerleri saptanmış oldu (Resim 1) (4). Verilerin istatistiki değerlendirilmesi Mann-Whitney U testi kullanılarak Minitab istatistik paket programı aracılığıyla gerçekleştirildi (5).

SONUÇLAR

Sağkalım süresi: Çalışmamızda 7. gündeki sağkalım; G-CSF grubunda %71.4, GM-CSF grubunda %28.5 ve kontrol grubunda %42.8 olarak tespit edildi (Tablo 1). Buna göre G-CSF uygulananı ile görülen 7 günlük sağkalım süresindeki artış ve GM-CSF kullanımıyla görülen azalış istatistiki açıdan önemliydi ($p < 0.001$).

Tablo 1: Günlere göre sağkalım.

Günler	Kontrol Grubu n(%)	G -CSF Grubu n(%)	GM -CSF Grubu n(%)
3. gün	7/7 (%100)	7/7 (%100)	7/7 (%100)
5. gün	5/7 (%71.4)	6/7 (%85.7)	3/7 (%42.7)
7. gün	3/7 (%42.8)	6/7 (%71.4)*	2/7 (%28.5)*

* $p < 0.001$

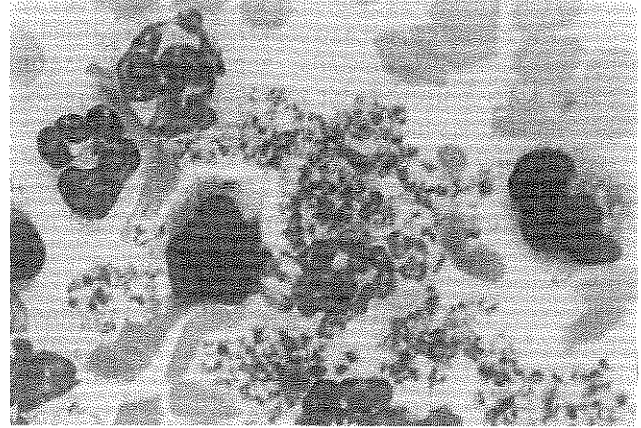
Lökosit sayısı: G-CSF uygulananı ile 24. ve 72. saatlerde lökosit sayısı kontrol grubuna ve işleme başlanıldığı gün sayısına oranla anlamlı derecede artarken ($p < 0.001$), GM-CSF verilmesi lökosit sayısını değiştirmede (Tablo 2).

Nötrofil sayısı: Hem G-CSF hem de GM-CSF verilmesiyle nötrofil sayısında; 24. ve 72. saatlerde kontrol grubuna ve işleme başlanıldığı gün sayısına göre anlamlı bir artış oldu (Tablo 3). G-CSF uygulanan grubun periferik yaymalarında; nötrofiller hipersegmenteydi, sahada bol

Tablo 2: Günlere ve gruplara göre lökosit sayısı.

Gruplar	Lökosit sayısı (Hücre/mm ³ kan)		
	Preoperatif	Postop. 1.gün	Postop..3.gün
Kontrol	7382±2201	8436±2201	8345±2609
G -CSF	7091±2142	15345±2474*	17382±3588*
GM -CSF	7818±1503	7982±1742	7982 ±1742

*P<0.001

Resim 1: G-CSF grubuna ait 2. gün periferik yayma preparatı (Giemsa100)**Tablo 3:** Günlere ve gruplara göre periferik yayma bulguları.

Beyaz Küre	Preoperatif			Postop. 1.gün			Postop. 3. gün		
	Kontrol	G-CSF	GM-CSF	Kontrol	G-CSF	GM-CSF	Kontrol	G-CSF	GM-CSF
Nötrofil (%)	31.5±5.3	32.6±8.1	31.7±8.9	24.1±9.2	66.2±15.7*	49.1±8.1*	32.8±17.8	66.6±1.5*	49.6±8.8*
Lenfosit (%)	60.2±12	63.1±7.9	64.4±8.5	51.3±9.2	58.6±12**	46.6±6.3**	64.7±16.	30.1±7.3**	46.0±7.3**
Monosit (%)	3.9±3.4	2.0±1.9	2.5±1.8***	1.4±1.6	2.8±2.5	3.7±1.2***	1.6±1.4	2.0±1.9	3.7±1.2***
Eozinofil (%)	1.1±1.3	2.2±1.7	2.1±1.6	1.1±1.3	0.8±0.9	1.1±1.0	1.0±1.3	1.0±2.4	1.2±1.0

* p<0.05 ** p<0.05 ***p<0.05

miktarda myelositik ve metamyelositik hücreler mevcuttu ve bu bulgular özellikle 72. saatte belgindi (Resim 1).

Lenfosit sayısı: G-CSF ve GM-CSF verilmesi, lenfosit sayısında 24. ve 72. saatlerde hem kontrol grubuna (p<0.01 ve p<0.05) hem de başlangıç değerine oranla anlamlı (p<0.05 ve p<0.001) derecede azalmaya neden oldu (Tablo 3).

Monosit sayısı: G-CSF verilmesi ile monosit sayısında değişiklik olmazken, GM-CSF monosit sayısını 24 ve 72. saatlerde kontrol grubuna (p<0.05) ve başlangıç değerine (p<0.05) oranla anlamlı derecede artırdı (Tablo 3).

Eozinofil sayısı: G-CSF enjeksiyonu ile 24. ve 72. Gün eozinofil sayısı başlangıç değerlerine oranla (p<0.05) artarken kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunamadı. GM-CSF verilmesiyle eozinofil sayısı nda değişiklik olmadı (Tablo 3).

Peritoneal ve alveolar makrofaj aktivitesi: Çalışmanın ilk bölümünde 3. günden önce mortalite görülmediği için, ikinci aşamada peritoneal ve alveolar lavaj sıvısı almak üzere ratlar 72. saatte kurban edildi. GM-CSF uygulanması ile peritoneal ve alveolar makrofajların fagositik aktivitesinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede arttığı gözlenirken (p<0.05 ve p<0.01), G-CSF'ün makrofaj aktivitesi üzerine anlamlı bir etki yapmadığı saptandı (Resim 2, Tablo 4-5).

Tablo 4: Grupların peritoneal makrofajların fagositik aktivite değerlerine göre istatistiki kıyaslaması.

Gruplar	Fagositik aktivite*		
	Median 1	Median 2	p
Kontrol & G-CSF	8.32	8.87	p>0.05
Kontrol & GM-CSF	8.32	9.95	P<0.05
G-CSF & GM-CSF	8.87	9.95	p>0.05

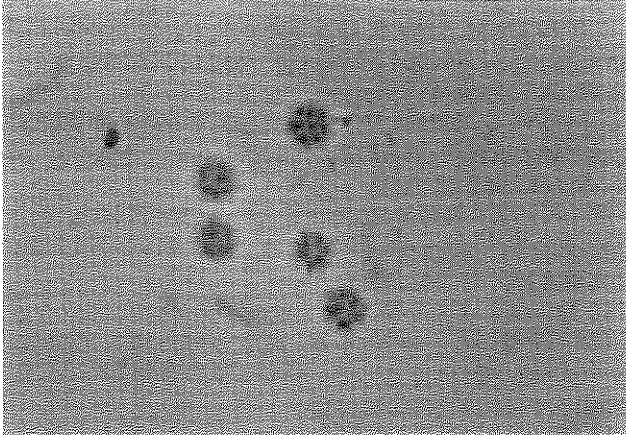
* Fagositik aktivite= Yutulan partikül sayısı/ saat.

Tablo 5: Grupların alveolar makrofajların fagositik aktivite değerlerine göre istatistiki kıyaslaması.

Gruplar	Fagositik aktivite*		
	Median 1	Median 2	p
Kontrol & G-CSF	7.24	7.85	p>0.05
Kontrol & GM-CSF	7.24	9.68	P<0.01
G-CSF & GM-CSF	7.85	9.68	P<0.05

*Fagositik aktivite= Yutulan partikül sayısı/ saat.

Resim 2: Kömür partiküllerini fagosite etmiş peritoneal makrofajlar.



TARTIŞMA

İlk olarak Wichterman (3) tarafından tanımlanan, hemodinamik ve metabolik açıdan insanlardaki septik şokun klinik durumuyla paralellik gösteren CLD ile sepsis oluşturulan ratlarda, cerrahiden 24 saat sonra periferik kan sayımında belirgin lökopeni gelişmiştir. Polimorfonükleer lökositler (PMNL) bakteriyel enfeksiyona karşı konakçı defans mekanizmasında çok önemli olduğu için, lökopeni enfeksiyöz sürecin şiddetlenmesini kolaylaştırabilir. Bu durumda PMNL'in proliferasyonunu ve enfeksiyon odağına yönelmesini organize edecek terapötik girişimler hastalığın tedavisinde etkili olabilir. Bu amaçla kullanılan farklı immünomodülatör ajanlardan; G-CSF ve GM-CSF gibi konakçı defans mekanizmasının ilk basamağında yer alan ve daha çok fagositoz ve bakteriyel öldürme yeteneği olan nötrofillerin proliferasyon ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olan hematopoetik sitokinler, son zamanlarda prelinik in-vitro ve in-vivo çalışmalarla etkinlikleri araştırılan faktörlerdendir (2, 6-17).

Her iki hemopoetik büyüme faktörü, kemik iliği maturasyon kompartmanını arttırsa da, kinetik çalışmalar G-CSF'ün GM-CSF'e oranla nötrofil proliferasyonunu daha hızlı bir şekilde etkilediğini ve yeni oluşmuş nötrofillerin salınım süresini kısalttığını göstermiştir (9). G-CSF verilmesiyle, 24 saat içinde kemik iliğindeki preforme granülosit havuzlarının hızlı boşalımı, komşu endotelial hücrelerden salınımı ve sirkülasyondaki yaşam sürelerinin uzamasına sekonder olarak periferik PMNL sayısında ve bakterilere karşı fagositik ve mikrobisidal fonksiyonlarında anlamlı bir artış olur (6,7). Enjeksiyona devam edildiğinde doza bağımlı olarak periferik kanda prekürsörlerin immatür formları izlenir. Tek doz 5 g/kg rlı G-CSF enjeksiyonu sonrası 24 saate kadar ortalama 3 katı bir nötrofili gözlenirken, aynı dozun 7 gün boyunca uygulanımı ile total nötrofil sayısında 5-6, kemik iliği nötrofil deposunda ise 2 katlık bir artış tespit edilmiştir (8). Çalışmamızda, sepsis yerleştikten sonra 2 g/gün dozda G-CSF uygulanımı ile 24. ve 72. saatlerde lökosit ve nötrofil sayısında anlamlı bir artış saptanırken, monositlerin bu iş

lemeden etkilenmediği, lenfosit sayısında ise anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi.

GM-CSF ise nötrofiller üzerinde daha az proliferatif etkiye sahip olmasına karşın, yaşam sürelerini uzatır ve efektör hücre fonksiyonlarını genişletir. Ayrıca nötrofillerin olduğu kadar monosit ve eozinofillerin sayılarını da artırır (9,14,17). Çalışmamızda GM-CSF uygulaması ile fraksiyonlar olarak nötrofiller ve monositler lehine bir değişiklik olsa da toplam lökosit sayısında anlamlı bir artış olmadığı gözlemlendi.

G-CSF dolaşımdaki nötrofillerin, GM-CSF ise dolaşımdaki nötrofil ve monositlerin bakterisidal, sitotoksik ve fagositik aktivitelerine ek olarak diğer bir sitokin olan M-CSF salınımının stimülasyonu aracılığıyla makrofaj fagositik aktivitesini de artırır (9). Çalışmamızda GM-CSF uygulamasının peritoneal ve alveolar makrofajların fagositik aktivitesini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede artırdığı (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$), ancak G-CSF'ün etkisiz olduğu gözlemlendi.

100 ng- 1 g dozda G-CSF uygulanımı ile farelerde splenektomi sonrası pnömokoksik enfeksiyon (10), yanık sonrası pseudomonas enfeksiyonu ve sepsis (11-13), eksperimental CLD'ye sekonder sepsis (8,14) profilaksisinde ve tedavisinde tek başına ya da konvansiyonel antibiyotik tedavisi ile birlikte sağkalımı artırdığı yayınlanmıştır. Bu çalışmada da G-CSF'ün sağkalımı anlamlı olarak uzattığı görüldü. G-CSF'ün CLD sonrası yüksek sağkalım oranını teorik olarak süperoksit yapımını ve kemik iliğinden nötrofil salınımını uyararak, kan granülositlerinin bakterisidal kapasitelerini yükselterek ve TNF üretimini baskılayarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (1,2,14).

Ratlarda yanık yara enfeksiyonu, CLD ve neonatal S.aureus enfeksiyonu sonrası sepsis profilaksisinde bakteri inokülasyonu ile eş zamanlı veya öncesinde GM-CSF uygulanması ile deney hayvanlarında konakçı defansının ve buna bağlı olarak sağkalımında arttığı saptanmıştır (14). Ancak sepsis yerleştikten sonra GM-CSF verilmesinin etkinliği tartışmalıdır (15-17). Toda ve arkadaşları (15), CLD'ye sekonder eksperimental sepsis modelinde, bakteriyemi için yeterli 3 saatlik aradan sonra, GM-CSF uygulanımı ile sağkalımda uzama olmadığı gibi, mortalitenin daha erken dönemde ve yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda da GM-CSF grubunda 7. gündeki sağkalım oranının kontrol grubuna göre önemli derecede düşmesi, Toda ve arkadaşlarını desteklemektedir. Makrofaj fagositik aktivitesini ve periferik kanda nötrofil fraksiyonunu artırdığı halde kontrol grubuna oranla daha düşük sağkalıma neden olan GM-CSF'ün etki mekanizmasında, makrofajlardan TNF- ve IL-1 üretimini aktive ederek, çeşitli vital organlarda doku hücrelerini hasara uğratması sorumlu olabilir (1,9). Yang ve arkadaşları (17), in vitro vasküler endotelial bariyer modelinde GM-CSF'ün uyarılmamış endoteliden nötrofil migrasyonunu artırdığı halde, IL-1 ile aktive olmuş endoteliden migrasyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu verilere dayanarak GM-CSF'ün bir enfeksiyonda sistemik

olarak verilmesi ile nötrofillerin inflamatuvar alana sekestrasyonunun engellenmesinin de sağkalımı azaltıcı ikinci bir mekanizma olabileceğini düşünmekteyiz. Konakçı defans mediatörleri olarak kabul edilen TNF, IL-1 ve GM-CSF lokal olarak inflamasyon sahasında etkilidirler ve lokal olarak aktive olmuş immün hücreler aracılığıyla yönlendirilirler. Bu nedenle infeksiyon varken bu tür lokal etkili sitokinlerin sistemik kullanımı tehlikeli olabilir (15).

Sonuç olarak sepsis yerleştikten sonra G-CSF uygulanması, periton makrofajlarının fagositik aktivitesini etkilememesine karşın, periferik kan nötrofillerinde ve ortalama sağkalımda artış meydana getirmiştir. Ancak GM-CSF'in sepsisli organizmaya uygulanması ile uyarılan makrofajların fagositik yetenekleri ve nötrofil fraksiyonu artarken, sağkalım olumsuz yönde etkilenir.

KAYNAKLAR

- 1- Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML: Cytokins, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 80:289-97, 1993.
- 2- Görgen I, Hartung T, Leist M, Niehörster M, Tiegs G, Uhlig S, Weitzel F: Granulocyte colony stimulating factor treatment protects rodents against lipopolysaccharide-induced toxicity via suppression of systemic tumor necrosis factor. *J Immunol* 149:918-21, 1992.
- 3- Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH: Sepsis and septic shock- A review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 29:189-201, 1980.
- 4- Diken H, Kelle M, Denli O: Dexametazon ve vitamin D'nin rat makrofajlarının fagositik aktivitesi üzerine etkileri. *Türkiye Tıp Dergisi* 4:235-41, 1996.
- 5- MINITAB: Statistical Software, Minitab Inc, 3081 Enterprise Drive, State Collage, 1991.
- 6- Fleischman J, Golde DW, Weisbart RH, et al: GM-CSF enhances phagocytosis of bacteria by human neutrophil, *Blood* 68:708-11, 1986.
- 7- Roillides E, Tomas J, Pizzo P, et al: G-CSF enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Disease* 163:579-83, 1991.
- 8- O' Reilley M, Silver G, Greenhalgh D, et al: Treatment of intraabdominal infection with G-CSF. *The J of Trauma* 33:679-82, 1992.
- 9- Demetri G, Antman HS: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Preclinical investigations. *Seminars in Oncology* 19:362-85, 1992.
- 10- Hebert J, O' Reilley M, Gamelli R: Protective effect of rh G-CSF against pneumococcal infections in splenectomized mice. *Arch Surg* 125:1075-8, 1990.
- 11- Yasuda H, Ajiki Y, Takaichi S, et al: Therapeutic Efficacy of G-CSF alone in combination with antibiotics against *Paureginosa* infections in mice. *Infect and Immun* 58:2502-9, 1990.
- 12- Silver G, Gamelli R, O' Reilley: The beneficial effect of G-CSF in combination with gentamicin on survival after pseudomonas burn wound infection. *Surgery* 106:452, 1992.
- 13- Mooney DP, Gamelli RL, O' Reilley, et al: Rh G-CSF and pseudomonas burn wound sepsis. *Arch Surg* 123:1853, 1989.
- 14- Gennari R, Alexander JW, Gionatti L, Eaves- Pyles T, Hartmann S: Granulocyte macrophage colony- stimulating factor improves survival in two models of gut derived sepsis by improving gut barrier function and modulating bacterial clearance. *Ann Surg*, 220:68-76, 1994.
- 15- Toda H, Murat A, Oka Y, Uda KI, et al: Effect of granulocyte colony stimulating factor on sepsis induced organ injury in rats. *Blood* 10:2893-8, 1994.
- 16- Kaposzta R, Laszlo M: Chronic neutropenia and defect in superoxide generation of granulocytes in two patients: Enhancement of bactericidal capacity and respiratory burst activity by treatment with rh G-CSF. *Pediatric Research* 37:50-5, 1995.
- 17- Yong KL, Linch DC: GM-CSF differentially regulates neutrophil migration across IL-1 activated and nonactivated human endothelium. *J Immunol* 150:2449, 1993.