

Received: 2005.03.21

Accepted: 2005.06.01

Published: 2005.06.10

Translokacja bakterii i kliniczne znaczenie tego zjawiska*

Bacterial translocation and its clinical significance

Ewa Ważna¹, Andrzej Górski^{1,2}¹ Zakład Immunologii Klinicznej Instytutu Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie² Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirsfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Translokacja bakterii (TB) jest terminem używanym do określenia migracji bakterii, będących składnikami fizjologicznej flory, przez ścianę przewodu pokarmowego, czego następstwem są zakażenia narządowe, a nawet posocznica. TB jest przedmiotem licznych badań; większość danych dotyczących TB dotyczy badań na modelach zwierzęcych, głównie mysich. Przyczyny tego zjawiska nie są dobrze poznane. Udowodniono, że TB przewodu pokarmowego może być ważną przyczyną rozwoju ogólnoustrojowych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, powodowanych przez fizjologiczną florę bakteryjną. Zakażenia te są często przyczyną zgonów pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne, dlatego też poznanie mechanizmów rządzących TB przewodu pokarmowego do węzłów chłonnych, a także innych narządów może mieć ważne implikacje kliniczne dla tej grupy pacjentów. Sugeruje się, że TB bierze udział w ontogenezie układu odpornościowego. Upośledzenie odporności jest prawdopodobnie jednym z ważniejszych czynników wpływających na wzrost częstości TB. Innymi dyskusyjnymi mechanizmami odpowiedzialnymi za TB są naruszenie równowagi fizjologicznej flory jelitowej, wywołujące nadmierny wzrost Gram-ujemnych pałeczek jelitowych lub też przerwanie ciągłości błony śluzowej jelita. W artykule dodatkowo poruszono wpływ antybiotykoterapii na TB i związek TB z chorobą nowotworową. Omówiono również mechanizmy działania IL-2, indukującej wzrost częstości translokacji, rolę makrofagów jako komórek układu immunologicznego biorących udział w dystrybucji bakterii przemieszczających się z przewodu pokarmowego do narządów wewnętrznych (węzłów chłonnych).

Słowa kluczowe:**translokacja bakterii • GALT • immunosupresja • choroba nowotworowa • IL-2 • makrofagi • antybiotykoterapia**

Summary

Bacterial translocation (BT) is defined as the passage of indigenous bacteria colonizing the intestine through the epithelial mucosa to the mesenteric lymph nodes and other sites. It can even cause the development of lethal sepsis. BT is being studied extensively, most research being conducted on animal, mostly murine, models. The cause of BT is not well known. Despite advances in antimicrobial therapy, the mortality rate associated with bacteremia is still high, and sepsis can often originate from the patient's own intestinal flora. Consequently, a better understanding of the mechanisms of BT as well as mechanisms operating to prevent bacteria from translocating from the gastrointestinal tract may provide more logical treatment of particular patients. BT may be promoted by immunosuppression (probably one of the most important factors causing the increase in BT), disturbances in the normal ecology of the gastrointestinal tract, allowing some indi-

* Praca subsydiowana z tematu własnego Akademii Medycznej w Warszawie nr 1MG/W2/2005

genous bacteria to overgrow others, and by mucosal injuries. This article discusses the potential role of various factors responsible for BT and the relationship between BT and neoplastic disease. It also emphasizes the significance of the immune system, which appears to play a role in the ontogeny of gut-associated lymphoid tissue (GALT), including the role of IL-2 (which induces an increase in BT) and the macrophage, which participates in the transport of bacteria from the intestinal lumen to mesenteric lymph nodes. A better understanding of the immunopathology of BT may contribute to the development of novel means of therapy for sepsis and other serious complications of bacterial infection.

Key words: bacterial translocation • GALT • immunosuppression • neoplastic disease • IL-2 • macrophage • antibiotics

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7623.pdf

Word count: 4564

Tables: –

Figures: –

References: 52

Adres autorki: Ewa Ważna, Zakład Immunologii Klinicznej Instytutu Transplantologii Akademii Medycznej, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa; e-mail: ewawazna@op.pl

WPROWADZENIE

Translokacja bakterii (TB) jest terminem używanym do określenia migracji bakterii pochodzących z prawidłowej flory i ich toksyn przez ścianę przewodu pokarmowego [3,12], co w konsekwencji może wywoływać bakteriemię, zakażenia narządowe, a nawet posocznice, ponadto sugeruje się, że TB może być odpowiedzialna za spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej u chorych z marskością wątroby [22,33].

Uważa się, że organy wewnętrzne zdrowych osób są sterylne, jednak czułymi testami można wykryć w nich zwykle niewielką liczbę bakterii bytujących w przewodzie pokarmowym. To sugeruje, że być może translokacja bakterii jelitowych jest zjawiskiem pojawiającym się regularnie; być może również układ immunologiczny zdrowego gospodarza nie jest w stanie eliminować wszystkich bakterii – tlenowych Gram-ujemnych pałeczek jelitowych, ulegających translokacji [4,34].

Udowodnioną lokalizacją, w której dochodzi do TB jest jelito i jama ustna [3,6,12,48], ale w grę wchodzić może każdy narząd, w którym stwierdza się obecność fizjologicznej flory bakteryjnej (cewka moczowa, pochwa). Bakterie ulegające translokacji to tlenowe Gram-ujemne pałeczki przewodu pokarmowego (czyli stanowiące składniki prawidłowej flory jelitowej), a także inne bakterie wchodzące w skład fizjologicznej flory bakteryjnej człowieka (niekoniecznie bytujące w jelicie). Bakterie te u osób immunologicznie kompetentnych, zdrowych nie powodują zakażeń. Do stanów predysponujących do TB zalicza się: urazy wielonarządowe, zmiążdżenia, oparzenia, wstrząsy, immunosupresję pierwotną (AIDS, wrodzone niedobory odporności), bądź wtórną (leczenie immunosupresyjne u biorców alop przeszczepu, u chorych z chorobami układowymi tkanki łącznej, po chemioterapii u pacjentów z chorobą rozrostową). Udowodniono, że niedotlenienie jelit może sprzyjać TB, dlatego też bronchoskopia jako mogąca powodować

niedotlenienie może być czynnikiem sprzyjającym bakteryjnej translokacji [35].

Sądzi się, że przerwanie ciągłości błon śluzowych [3,6,12,36] może być jednym z głównych czynników wpływających na wzrost częstości TB. Inne dyskutowane mechanizmy odpowiedzialne za TB to naruszenie równowagi ekologicznej fizjologicznej mikroflory jelitowej, powodujące nadmierny wzrost Gram-ujemnych pałeczek jelitowych lub też upośledzenie funkcji układu odpornościowego [3,6]. Ponadto istnieją prace, w których sugeruje się, że infekcje wirusowe mogą powodować TB [14], a także, że dieta ubogoresztkowa może wzmagać TB [43].

W artykule przedstawiane są argumenty sugerujące, że TB może być ważną przyczyną rozwoju ogólnoustrojowych zakażeń oportunistycznych, powodowanych przez fizjologiczną florę bakteryjną. Zakażenia te są często przyczyną zgonów pacjentów otrzymujących leczenie powodujące stan immunosupresji (po transplantacjach narządowych, z powodu choroby nowotworowej) lub też będących w stanie immunosupresji naturalnej (AIDS, zespół DiGeorge'a i inne wrodzone niedobory odporności), dlatego też poznanie mechanizmów warunkujących TB może mieć ważne implikacje kliniczne dla tej grupy pacjentów.

Większość badań dotyczących TB przeprowadzano na modelach zwierzęcych, głównie mysich.

WPLYW TRANSLOKACJI BAKTERII NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Niedawno wysunięto hipotezę, że TB może być odpowiedzialna zarówno za rozwój układu immunologicznego (w tym GALT), jak i za powodowanie stanu tolerancji na prawidłową florę bakteryjną, przede wszystkim u noworodków [19]. Ochrona immunologiczna, jaką stanowią przeciwciała IgA wydaje się niewystarczającą osłoną w okresie poporodowym.

Poza procesami trawienia i wchłaniania pokarmów jelito spełnia wiele różnych funkcji. Jest narządem hormonalnie czynnym, wydziela również śluz i immunoglobuliny klasy IgA, które chronią przed szkodliwym działaniem składników pokarmów oraz bakterii i ich toksyn. W obrębie jelita jest umiejscowiona obfita tkanka limfoidalna (GALT), w której znajduje się około 70% komórek układu odpornościowego [21], w skład, której wchodzi przede wszystkim limfocyty rozmieszczone pomiędzy komórkami nabłonka, głównie limfocyty T cytotoksyczne; w tkance łącznej właściwej limfocyty T i B oraz komórki plazmatyczne, ponadto grudki limfatyczne lub ich zespoły – kępkę Peyera. W kępkach tych znajdują się komórki M (microfolds), komórki nabłonka, mające na wolnej powierzchni małe fałdy i biorące udział w przenikaniu przez nabłonek różnych antygenów, w tym bakteryjnych. Antygeny te zostają zaadsorbowane na powierzchni komórek M, a następnie transportowane za pomocą transcytozy przez nabłonek. Pod nabłonkiem znajduje się porowata błona podstawna umożliwiająca wnikanie antygenów pod nabłonek. Kopuła pod nabłonkiem wypełniona jest kompetentnymi komórkami układu immunologicznego, zdolnymi do prawidłowej odpowiedzi na antygeny.

Celem wyjaśnienia związku pomiędzy kolonizacją przewodu pokarmowego florą bakteryjną a rozwojem GALT badano wyrostki robaczkowe, bez histologicznych cech zapalenia, usunięte podczas laparotomii z innych wskazań medycznych u ludzi w różnym wieku, w tym noworodków i niemowląt [19]. Oznaczano częstość TB, rozwój tkanki limfoidalnej, czas pojawiania się komórek plazmatycznych zawierających immunoglobuliny po urodzeniu i rozmieszczenie klas immunoglobulin w komórkach plazmatycznych błony śluzowej jelita, a także oznaczano ilość GALT u dorosłych.

Już dwa tygodnie po urodzeniu wykrywano bakterie w błonie śluzowej wyrostka robaczkowego, najwięcej ich stwierdzano pomiędzy trzecim a ósmym tygodniem po urodzeniu, natomiast spadek populacji obserwowano po 2 do 24 miesięcy po urodzeniu. U dorosłych liczby bakterii pozostawały na podobnym poziomie. Mediana i średnie wartości parametrów morfometrycznych wyrostków były prawie identyczne. Wykazano szybki wzrost powierzchni błony śluzowej wyrostka w ciągu pierwszego roku życia; następnie wielkość powierzchni błony śluzowej wyrostka była wartością stałą, nawet u osób w podeszłym wieku. W wyrostku robaczkowym noworodków wykrywano kilka małych grudek limfatycznych, część środkowa grudki limfatycznej, zwana także ośrodkiem rozmnażania pojawiała się cztery tygodnie po urodzeniu. Stwierdzono proporcjonalny do wieku wzrost liczby i wielkości obu struktur, które osiągały szczyt w drugiej dekadzie życia; gwałtowny spadek w trzeciej dekadzie życia i powolny spadek po piątej dekadzie życia. Obecność komórek plazmatycznych stwierdzano w pierwszym miesiącu po urodzeniu (najwcześniej dwa tygodnie po urodzeniu); największą liczbę komórek plazmatycznych stwierdzano w pierwszej dekadzie życia; w drugiej dekadzie znaczne zmniejszenie liczby tych komórek, ustalając się na stałym poziomie w trzeciej dekadzie życia. U noworodków nie stwierdzano komórek plazmatycznych zawierających immunoglobuliny. Wzrost IgA i IgM wykrywano cztery tygodnie po narodzinach. IgA maksymalną wartość osiągały po dwudziestu tygodniach.

Dwa miesiące po urodzeniu stwierdzano odwrócenie ilości IgM i IgG w stosunku do wieku dojrzałego, tzn. wzrost IgG przy malejącej ilości IgM. Wykazano niewielkie ilości IgE we wszystkich grupach wiekowych.

Kolonizacja przewodu pokarmowego noworodka rozpoczyna się natychmiast po urodzeniu [9], a w przeprowadzonym doświadczeniu TB wykrywano dopiero po dwóch tygodniach, co może świadczyć o znaczeniu TB w rozwoju układu immunologicznego. Dowiedziono, że u noworodków króliczych TB zależała od zasiedlenia przewodu pokarmowego bakteriami; dojrzałość GALT powodowała zahamowanie TB [8]. Wydaje się, że różne bakterie mogą wywierać różne działania immunomodulujące na niedojrzały układ odpornościowy [19].

Pierwsze obserwacje sugerujące możliwość modyfikacji odpowiedzi immunologicznej w odpowiedzi na antygen podany doustnie opisał H. G. Wells, w 1911 roku, jako tzw. doustną tolerancję (oral tolerance) [12]. Dowiódł, że pingwiny karmione owoalbuminą straciły zdolność do rozwoju reakcji anafilaktycznej w odpowiedzi na systemowe podanie tego antygeny [7]. Następnie wysunięto hipotezę, że utrata jelitowej bariery czynnościowej może skutkować również ogólnoustrojowym upośledzeniem aktywności układu odpornościowego. Celem sprawdzenia tej hipotezy, Deich i współpracownicy [12] zaprojektowali doświadczenie na modelu mysim – SPF (specific pathogen free) (są to zwierzęta rozmnażane i hodowane w specyficznych warunkach umożliwiających ochronę przed ekspozycją na charakterystyczne dla gatunku patogeny oraz skolonizowane przez sztucznie skonstruowaną florę bakteryjną reprezentowaną tylko przez kilka gatunków). Zwierzęta podzielono na 3 grupy:

- (1) grupę kontrolną,
- (2) grupę, w której myszy otrzymały wyłącznie doustną antybiotykoterapię (penicylina i streptomycyna), w celu modyfikacji flory przewodu pokarmowego,
- (3) grupę, w której po modyfikacji flory przewodu pokarmowego ww. antybiotykami zasiedlono przewód pokarmowy szczepem *Escherichia coli* C25, opornym na podawane antybiotyki.

Celem potwierdzenia TB badano węzły chłonne krezki. Z węzłów chłonnych krezki, śledziony, krwi obwodowej i kępek Peyera wyizolowano komórki jednojądrzaste, następnie badano odpowiedź na następujące mitogeny – PHA (fitohemaglutynina), ConA (konkawalina A) oraz PWN (szkarłatka). TB pojawiła się tylko u tych myszy, u których przeprowadzono modyfikację flory bakteryjnej, a następnie jelito skolonizowano bakteriami *E. coli* C25. Najsilniejszą odpowiedź na wymienione mitogeny obserwowano dla limfocytów pochodzących ze śledziony, następnie w kolejności: z węzłów chłonnych krezki, krwi obwodowej i kępek Peyera. Odpowiedź na mitogeny limfocytów krwi obwodowej była znacznie słabsza u myszy zasiedlonych *E. coli* C25 w porównaniu z dwoma pozostałymi grupami (stopień zahamowania odpowiedzi immunologicznej zależał od mitogenu i od obszaru pochodzenia limfocytów). U myszy zasiedlonych szczepem *E. coli* C25 nie odnotowano istotnych różnic statystycznych w odpowiedzi na PWM, z wyjątkiem limfocytów pochodzących z kępek Peyera. Najsilniejszą odpowiedź na ConA obserwowano dla limfocytów krwi obwodowej i śledziony, na

PHA dla limfocytów śledziony oraz na PWM dla limfocytów węzłów chłonnych krezki. Istotne było określenie stopnia zahamowania odpowiedzi na mitogeny u myszy skolonizowanych *E. coli*, w porównaniu z myszami poddanymi wyłącznie antybiotykoterapii. Osłabienie odpowiedzi na mitogeny było istotne w obu grupach w przypadku limfocytów węzłów chłonnych krezki, śledziony i kępek Peyera. Reaktywność limfocytów śledziony i węzłów chłonnych krezki na wszystkie trzy mitogeny była na podobnym poziomie. Największe zróżnicowanie odpowiedzi prezentowały limfocyty pochodzące z kępek Peyera. Na tym obszarze PHA wzbudzała silniejszą odpowiedź niż ConA, chociaż odpowiedź na PWM była słabsza u myszy *E. coli* C25 tylko w grupie badanej przez 7 dni.

Podobne wyniki jak Deitch otrzymał zespół Wellsa i Balisha [49], którzy udowodnili, że doustna kolonizacja myszy (po modyfikacji) *Propionibacterium acnes* powodowała nieswoiste obniżenie aktywności układu odpornościowego pod postacią zmniejszenia odpowiedzi limfocytów śledziony na mitogeny, takie jak PHA oraz ConA.

Pytanie, czy stan nabytego upośledzenia odporności związany z TB może być postacią doustnej tolerancji staje się istotną kwestią, od kiedy wiadomo, że antygen podany doustnie może powodować supresję odpowiedzi immunologicznej. Chociaż rozwój doustnej tolerancji jest antygenowo swoisty, to jednak istnieją dane, że w pewnych okolicznościach supresja immunologiczna na dany, określony antygen, może pojawić się też w przypadku innych antygenów. Za przykład może posłużyć doświadczenie Marshalla [30], w którym doustnie podano *Pseudomonas* lub *Candida*, które znacznie hamowały późny typ nadwrażliwości w odpowiedzi na hemocyjaninę, podczas gdy doustnie podane erytrocyty barana nie wywoływały takiego efektu. Wyniki te sugerują, że doustna tolerancja nie musi być antygenowo swoista.

Warto dodać, że TB może się również ujawniać jako obecność we krwi chorych bakteryjnego DNA, które może działać immunogennie (np. wzrost syntezy cytokin, aktywacja czynności makrofagów). Zjawisko to opisano m.in. u chorych z marskością wątroby i puchliną brzuszną [16].

Większość badań dotyczących doustnej tolerancji zostało przeprowadzonych z antygenami białkowymi lub erytrocytami barana (brak danych, jeżeli chodzi o antygeny polisacharydowe). W związku z tym wydaje się, że odpowiedź układu immunologicznego na doustnie podany antygen bakteryjny (w tym także endotoksynę) może być odmienna niż odpowiedź na antygen białkowy.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej mogą się pojawić zagrażające życiu infekcje, wywołane mikroflorą nosogardzieli, a także przewodu pokarmowego. Zjawisko to jest związane z łatwiejszym rozprzestrzenianiem się bakterii przewodu pokarmowego na skutek uszkodzenia błon śluzowych i stanem immunosupresji spowodowanych leczeniem. Udowodniono, że bakterie przewodu pokarmowego rozprzestrzeniają się do węzłów chłonnych krezki, natomiast znacznie mniej poznane są drogi rozprzestrzeniania się bakterii pochodzących z jamy ustnej. Celem wyjaśnienia tego zjawiska zaprojektowano doświadczenie [48], w którym badano

zmiany we florze bakteryjnej jamy ustnej oraz przewodu pokarmowego u szczurów otrzymujących *i.v.* 5-fluorouracyl (5-FU) przez 6 dni. Badano węzły chłonne drenujące chłonkę z jamy ustnej oraz z przewodu pokarmowego. 5-FU powodował wzrost liczby względnych i bezwzględnych bakterii tlenowych w biopsji pobranej z jamy ustnej oraz liczbę względnych tlenowców w całym jelicie. Bakterie ulegały translokacji do węzłów chłonnych krezki oraz do szyjnych węzłów chłonnych w grupie kontrolnej, a w grupie zwierząt otrzymujących 5-FU zauważono także translokację względnie tlenowych Gram-ujemnych pałeczek do węzłów chłonnych. Badanie to wskazuje na jamę ustną jako istotne wrota zakażeń.

Częstość TB przewodu pokarmowego przez błonę śluzową do węzłów chłonnych krezki utrzymywała się na niskim poziomie w grupie kontrolnej, w której translokujące się bakterie są zwykle zabijane w węzłach chłonnych krezki i nie rozprzestrzeniają się w ustroju [1,5]. Nowe dane sugerują, że TB zachodzi także w węzłach chłonnych szyjnych, które drenują chłonkę z okolic szyi i jamy ustnej [48]. Znacznie więcej bakterii ulega translokacji do węzłów chłonnych szyjnych w porównaniu z węzłami chłonnymi krezki, zarówno w grupie kontrolnej szczurów, jak i otrzymujących 5-FU, a z węzłów tych izolowano zarówno Gram-ujemne ziarenkowce, jak i Gram-ujemne pałeczki. Poza niekontrolowanym, nadmiernym wzrostem bakterii także inne czynniki, takie jak upośledzenie funkcji nabłonka jelitowego mogą zwiększać częstość translokacji bakterii (przy podawaniu 5-FU wzrasta także przepuszczalność nabłonka). Lokalne komórki immunokompetentne ułatwiają inwazję bakteryjną przy uszkodzeniu nabłonkowej bariery ochronnej. Udowodnił to Gautreaux i współpracownicy, wykazując wzrost częstości TB po podaniu 5-FU [18]. Wiadomo, że jelito stanowi wrota, przez które wnikają bakterie powodujące infekcje zagrażające życiu pacjentów poddawanych immunosupresji, a translokacja tych bakterii i ich toksyn może być ważną przyczyną uogólnionej niewydolności narządów [8,9].

Suzuki i współpracownicy [45] opisali jednak, że podawanie cyklofosfamid w dużych dawkach powoduje limfopenię w GALT oraz hamuje TB.

TRANSLOKACJA BAKTERII A CHOROBA NOWOTWOROWA

U chorych poddanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej tlenowe Gram-ujemne pałeczki jelitowe, a także inne drobnoustroje z prawidłowej flory są ważnymi patogenami powodującymi zakażenia oportunistyczne. Te same bakterie znacznie częściej ulegają translokacji po jednorazowym podaniu leku immunosupresyjnego lub też w przypadku defektu funkcji limfocytów T [2]. Guz nowotworowy może indukować zarówno komórkową, jak i humoralną odpowiedź immunologiczną, w związku z tym Penn i współpracownicy [36] wysunęli przypuszczenie, że wzrost guza nowotworowego może być jedynym, wystarczającym czynnikiem powodującym wzrost częstości translokacji flory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Celem sprawdzenia tej hipotezy badano częstość TB w zakresie przewodu pokarmowego u myszy po wprowadzeniu śródtrzewnowo zawiesiny żywych komórek mięsaka (S-180) [36]. TB sprawdzano w następujących narządach: węzłach chłonnych krezki, śledzionie, nerkach, wątrobie,

w różnym okresie czasu po podaniu komórek nowotworowych. W każdej grupie badano również krew obwodową, celem oznaczenia liczby leukocytów. Gatunki oraz liczby bakterii w grupie badanej i kontrolnej były podobne. Translokację tlenowych Gram-ujemnych pałeczek jelitowych wykryto u 33 z 92 myszy obciążonych S-180 (36%), natomiast w grupie kontrolnej u 9 z 99 (9%). Wzrost częstości translokacji był oczywisty w grupie myszy nosicieli S-180 i wykazywał znamienność statystyczną w każdym dniu doświadczenia. Łącznie 50 z 460 (10,9%) narządów poddanych badaniu zostało zakażonych w przypadku myszy obciążonych S-180, zaś w grupie kontrolnej 9 z 485 (1,9%), co potwierdza wzrost częstości zakażeń narządowych spowodowanych przez bakterie przewodu pokarmowego ulegające translokacji. Jest możliwe, że stan immunosupresji wywołany podaniem S-180 i progresją guza może powodować translokację różnych gatunków bakterii przewodu pokarmowego do narządów wewnętrznych (do doświadczenia wybrano komórki S-180, ponieważ wykazano ich zdolność upośledzania odporność przeciwbakteryjnej zarówno *in vitro* jak i *in vivo*) [31,36]. Myszy zakażone przez *Morganella morganii* po podaniu S-180 wszystkie giną, w przeciwieństwie do myszy zakażonych przez te same bakterie bez podawania S-180 [36].

Neutropenia i trombocytopenia są ważnymi czynnikami ryzyka rozwoju zakażeń spowodowanych przez ulegające translokacji bakterie przewodu pokarmowego [39], dlatego rozważano również wpływ komórek mięsaka na leukocyty i płytki krwi. Obojętnochłonna leukocytoza wystąpiła w czwartym dniu wzrostu guza i utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie obserwacji; podobnie było z liczbą płytek. Można zatem stwierdzić, że leukopenia i trombocytopenia nie były odpowiedzialne za wzrost częstości TB przewodu pokarmowego; ponadto udowodniono, że wzrost częstości TB u myszy nosicieli S-180 nie był spowodowany nadmiernym wzrostem fizjologicznej flory bakteryjnej [36].

Wyniki otrzymane przez Penna i współpracowników wskazują zatem na czynniki immunologiczne i nieimmunologiczne powodujące wzrost częstości TB. Senger i współpracownicy [41] uważają, że guzy powodujące puchlinę brzuszną mogą wydzielać potencjalne czynniki powodujące wzrost przepuszczalności naczyń. Wykazano również, że za wodobrzusze może być odpowiedzialna obstrukcja dróg chłonnych [15,41]. Brak jest danych, czy komórki S-180 mają opisane wyżej właściwości. Jeśli tak, możliwe jest, że bakterie ulegające translokacji mogą się rozprzestrzeniać w ustroju naczyniami chłonnymi, a także poprzez płyn puchlinowy, podobnie jak komórki nowotworowe [36]. W przeprowadzonym przez Penna doświadczeniu wśród obszarów, które uległy zakażeniu jama otrzewnej stanowiła tylko jedną trzecią tych obszarów, a tylko u 29% myszy wykryto te same bakterie [36].

Takesue i współpracownicy [46] określali czynniki ryzyka TB i wpływ TB na powikłania septyczne po laparotomii u pacjentów z rakiem jelita grubego. W analizie wieloczynnikowej dowiedli oni, że chociaż translokacja TB występowała w tej grupie pacjentów i częstość jej była wyższa u chorych w bardziej zaawansowanym stadium choroby, to nie była ona niezależnym czynnikiem ryzyka septycznych powikłań pooperacyjnych (SIRS).

WPLYW PODAWANIA INTERLEUKINY 2 NA TRANSLOKACJĘ BAKTERII PRZEWODU POKARMOWEGO

Interleukina 2 (IL-2) jest cytokiną o stymulującym wpływie na reaktywność immunologiczną, m.in. pobudza proliferację limfocytów T, ich różnicowanie się, pobudza proliferację i różnicowanie limfocytów B (razem z IL-4 i IL-5) oraz aktywuje i pobudza proliferację komórek NK, ponadto aktywuje makrofagi, nabywające wówczas wzmożone właściwości cytotoksyczne w stosunku do wewnątrzkomórkowych „pasożytów”.

Wpływ egzogennej IL-2 na TB był przedmiotem wielu badań. Znane są prace wskazujące na protekcyjną rolę IL-2 przed uogólnionym zakażeniem *E. coli* [10,20], dlatego też sugeruje się, że być może IL-2 jest w stanie hamować TB indukowaną cyklofosfamidem [37]. Celem stwierdzenia wpływu IL-2 na częstość TB Penn i współpracownicy [37] zaplanowali doświadczenie, w którym badaniu poddano myszy – SPF C57BL/6. Przeprowadzono modyfikację flory ich przewodu pokarmowego, używając do tego celu wankomycyny i streptomycyny, następnie jelito tych zwierząt zasiedlono szczepem bakterii *E. coli* C25. Przez kolejne dni eksperymentu utrzymywano doustną antybiotykoterapię, celem zahamowania wzrostu fizjologicznej flory jelitowej przewodu pokarmowego, poza opornymi szczepami *E. coli* C25. Bakteriami wykrywano metodami były wyłącznie oporne szczepy *E. coli* C25 oraz *Lactobacillus*, w porównywalnych liczbach we wszystkich grupach. W pierwszym doświadczeniu zwierzętom wstrzyknięto podskórnie cyklofosfamid, następnie podzielono je na dwie grupy badane i dwie grupy kontrolne. IL-2 podano przez 3 dni w jednej z grup badanych oraz 5 dni w drugiej grupie badanej. W drugim doświadczeniu myszy otrzymały IL-2 dwa razy dziennie przez 5 dni, bez poprzedniego podania cyklofosfamidu [3]. Opisane doświadczenie zaprojektowano tak, aby określić wpływ IL-2 na TB u myszy poddanych immunosupresji i zdrowych osobników tak, aby liczby bakterii przewodu pokarmowego nie miały wpływu na wyniki. W mikroskopii świetlnej i elektronowej nie wykazano żadnych strukturalnych zmian w przewodzie pokarmowym wszystkich badanych myszy, bez względu na to, czy otrzymały one cyklofosfamid, czy też nie [3].

W doświadczeniu tym wysokie liczby *E. coli* C25 stwierdzono u wszystkich myszy, natomiast w grupach myszy, które otrzymały IL-2 TB *E. coli* C25 do węzłów chłonnych krezki nie była niższa niż w grupach kontrolnych, więc IL-2 nie redukowała występowania translokacji *E. coli* do węzłów chłonnych krezki. Mediana translokacji *E. coli* C25 w przeliczeniu na gram tkanki węzłów chłonnych była znamienne wyższa po 3 dniach (659 *vs.* 117) oraz po 5 dniach (550 *vs.* 50), po podaniu łącznie IL-2 i cyklofosfamidu, lecz także po 5 dniach podania IL-2, bez cyklofosfamidu (1784 *vs.* 225).

U myszy badano liczbę granulocytów obojętnochłonnych i liczbę limfocytów we krwi obwodowej przed rozpoczęciem eksperymentu. W obu grupach, w których myszy otrzymały IL-2 i cyklofosfamid liczba neutrofili była znamienne wyższa niż w grupach kontrolnych, natomiast liczba limfocytów znamienne niższa.

Na podstawie opisanego wyżej eksperymentu wydaje się, że IL-2 nie zmniejszała liczby inwazji węzłów chłonnych

krezki spowodowanych przez *E. coli* ulegającej translokacji, przeciwnie zwiększała częstość translokacji *E. coli* C25 w przeliczeniu na gram tkanki węzłów chłonnych krezki zarówno u myszy, którym podano cyklofosfamid, jak i w grupie kontrolnej. Ponadto IL-2 powodowała zmniejszenie neutropenii indukowanej cyklofosfamidem, dlatego u myszy otrzymujących IL-2 we krwi obwodowej znajdowało się więcej granulocytów obojętnochłonnych niż w grupie kontrolnej. Możliwe jest, że indukowała ona defekt chemotaksji neutrofilów, który miał wpływ na otrzymane wyniki [37]. Sugeruje się, że granulocyty obojętnochłonne nie miały wpływu na wzrost częstości TB.

Pojedyncza dawka cyklofosfamidu użyta w doświadczeniu powodowała krótkotrwale uszkodzenie błony śluzowej jelita, bez widocznych owrzodzeń [7]. Uszkodzenie pojawiało się u około 85% pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących duże dawki IL-2, włączając w to przypadki perforacji i martwicy jelita [40]. Leukocyty, aktywacja komórek śródbłonna, uwalnianie cytokiny indukowane przez IL-2 oraz zmiany w układzie krążenia mogły uszkadzać błonę śluzową jelita [11,37], czego nie potwierdzono mikroskopią świetlną i elektronową [37]. Uważa się, że zmiany były spowodowane nie przez samą IL-2, lecz przez połączenie IL-2 i cyklofosfamidu.

IL-2 powoduje wzrost jelitowego przepływu chłonki bez uszkodzania błony śluzowej czy śródbłonna, dlatego też wzrost jelitowego przepływu chłonki może brać udział w przedostawaniu się translokujących bakterii do węzłów chłonnych krezki [44].

Wskazuje się, że IL-2 może samodzielnie indukować wzrost translokacji bakterii. Denis i współpracownicy [13] uważają, że już jedna jednostka IL-2 powoduje wzrost zdolności *E. coli* do translokacji, ale w opisanym eksperymencie stężenie IL-2 10^5 U/ml nie spowodowało wzrostu liczby *E. coli* *in vitro*. We wcześniej przeprowadzonych badaniach nie uzyskano również wzrostu liczby *E. coli* izolowanych z jelita myszy otrzymujących IL-2 [37]. Wydaje się mało prawdopodobne, aby wzrost częstości zakażeń węzłów chłonnych krezki u myszy otrzymujących IL-2 był bezpośrednim następstwem stymulacji wzrostu *E. coli* przez IL-2.

Wyniki doświadczenia opisanego wyżej są zgodne z doniesieniami, że IL-2 powoduje wyraźny wzrost występowania infekcji bakteryjnych, włączając infekcje spowodowane przez bakterie jelitowe u pacjentów z AIDS lub też chorobą nowotworową [29,32]. Wyniki zupełnie przeciwne do Penna otrzymał Maddaus i współpracownicy [27], którzy swoje doświadczenie przeprowadzili na myszach immunologicznie kompetentnych. Autorzy ci poddali zwierzęta częściowej dekontaminacji, następnie ich przewód pokarmowy zasiedlono *E. coli*, dodatkowo otrzymali śródtrzewnowo trzy razy dziennie IL-2. U badanych zwierząt wykazano znaczną redukcję liczby zakażeń węzłów chłonnych krezki.

ROLA MAKROFAGÓW W TRANSLOKACJI BAKTERII

Jak wiadomo, makrofagi to pochodzące ze szpiku komórki układu odpornościowego, zdolne do fagocytozy i enzymatycznej degradacji pochłoniętych fragmentów tkankowych, komórkowych i bakteryjnych. Charakteryzują się bogatą

ekspresją własnych antygenów zgodności tkankowej (klasy I, II); decydują o sposobie prezentacji antygenów limfocytom i czynią je rozpoznawalnymi dla limfocytów T.

Celem wyjaśnienia ich roli w TB przeprowadzono doświadczenie, w którym badano immunologicznie kompetentne myszy trzech szczepów (Swiss Webster, DBA/2, C57BL/6) oraz myszy z defektem makrofagów C3H/HeJ [50]. Przewód pokarmowy myszy poddano częściowej dekontaminacji, a następnie zasiedlono znacznymi liczbami *E. coli*. Obserwowano TB przewodu pokarmowego do węzłów chłonnych krezki u prawie wszystkich immunologicznie kompetentnych myszy. Wyniki te są zgodne z rezultatami otrzymanymi przez Maejima i współpracowników [28]. W podobnym modelu doświadczalnym u immunokompetentnych myszy (DBA/2 i C57BL/6) częstość TB wynosiła 90–100%. W doświadczeniu zaplanowanym przez Wellsa [50], u myszy C3H/HeJ wskaźnik translokacji *E. coli* był z namiennie niższy, niż u myszy immunologicznie kompetentnych, sugerując, że makrofagi mogły pełnić główną rolę w transporcie bakterii jelitowych. Mysiom podano bakterie *E. coli* wyznakowane fluoresceiną. Używając FACS analizowano komórki węzłów chłonnych krezki. Komórkami zawierającymi znacznik były, jak się spodziewano, makrofagi. Dowodzi to ich roli w translokacji bakterii do węzłów chłonnych krezki, ale także potwierdza, że żywe bakterie mogą ulegać translokacji.

TRANSLOKACJA BAKTERII W ODRZUCANIU ALOPRZESZCZEPU

Z powyższych rozważań wynika, że TB może również zachodzić u biorców przeszczepów alogenicznych leczonych immunosupresyjnie (które może być uznane za czynnik ryzyka TB). Na szczurzym modelu alogenicznego przeszczepu jelita cienkiego wykazano, że TB występowała często po transplantacji z tym, że zjawisko to dotyczyło również biorców jelita syngenicznego (zatem sam zabieg operacyjny i uszkodzenie tkanek może tu odgrywać rolę). Jednakże w odróżnieniu od modelu kontrolnego w przypadku przeszczepów alogenicznych dochodziło do TB bakterii anaerobowych [52].

TRANSLOKACJA BAKTERII A ANTYBIOTYKOTERAPIA

Sugeruje się, że zniszczenie fizjologicznej flory jelitowej lub nawet tylko naruszenie równowagi, w jakiej znajdują się bakterie przewodu pokarmowego, wchodzące w skład fizjologicznej flory bakteryjnej jelita powoduje niekontrolowany wzrost Gram-ujemnych tlenowych pałeczek jelitowych. Następnie wysunięto przypuszczenie, że wzrost ten może być odpowiedzialny za częstszą TB przewodu pokarmowego do węzłów chłonnych krezki.

Celem sprawdzenia tej hipotezy przeprowadzono doświadczenie [3], w którym myszom podawano doustnie penicylinę, klindamycynę lub metronidazol przez 4 dni. Badano obecność bakterii w przewodzie pokarmowym i ich translokację do węzłów chłonnych krezki. Wykazano znaczny spadek liczby bakterii beztlenowych u myszy po podaniu penicyliny i klindamycyny, zaś u zwierząt, które otrzymały metronidazol stwierdzono nieznaczny wzrost liczby tych bakterii w dwóch doświadczeniach, chociaż metronidazol jest klasycznym lekiem działającym wybiórczo na beztlenowce; jednorazowo otrzymano zmniejszenie liczby bak-

terii beztlenowych po podaniu metronidazolu. Zjawisko to tłumaczy się tym, że myszy nie piły tak chętnie wody z metronidazolem, jak z penicyliną i z klindamycyną, ponadto jest możliwe, że zmalała liczba bakterii należących do tych gatunków beztlenowych bakterii, które wypierane są przez jelitowe pałeczki, natomiast wzrosła liczba bakterii należących do innych gatunków bakterii beztlenowych, niezależnych od jelitowych Gram-ujemnych pałeczek, które skolonizowały niszę po wypartych beztlenowcach, prowadząc do wzrostu całej populacji bakterii beztlenowych w jelicie.

U myszy otrzymujących klindamycynę wykazano wyraźny wzrost liczby pałeczek jelitowych, wzrost wykazano również po podaniu zarówno penicyliny, jak i metronidazolu. Średnia częstość translokacji pałeczek jelitowych do węzłów chłonnych krezki wynosiła: po podaniu penicyliny 100%, klindamycyny 97% oraz metronidazolu 62%. Wyniki tego doświadczenia sugerują, że doustna antybiotykoterapia naruszała równowagę, w jakiej znajdowała się fizjologiczna flora jelitowa, dochodziło wówczas do niekontrolowanego wzrostu Gram-ujemnych pałeczek jelitowych i częstszej TB.

Savage i Dubos [38] obserwowali gwałtowne zmniejszenie liczby laseczek *Lactobacillus*, przy nadmiernym wzroście liczby enterokoków i Gram-ujemnych pałeczek w przewodzie pokarmowym myszy otrzymujących penicylinę, poza tym po doustnym podaniu penicyliny nie obserwowano istotnych histologicznych zmian w błonie śluzowej. Tak więc translokacja *E. coli* i innych Gram-ujemnych pałeczek jelitowych do węzłów chłonnych krezki po doustnym podaniu penicyliny, a także prawdopodobnie klindamycyny i metronidazolu mogła być spowodowana nadmiernym wzrostem tych bakterii. Leigh i Simmons [26] zauważyli wzrost całkowitej liczby bakterii z rodziny *Bacteroides* w jelicie u pacjentów otrzymujących klindamycynę, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby bakterii wchodzących w skład fizjologicznej flory jelitowej. Hartley i współpracownicy [23] udowodnili, że u pacjentów otrzymujących klindamycynę przez 5 dni występował wzrost liczby tlenowych Gram-ujemnych pałeczek jelitowych.

Sugeruje się również, że bakterie tlenowe, wchodzące w skład fizjologicznej flory jelitowej działają hamująco na wzrost komórek *E. coli*. Leje i Gemmel [25] potwierdzili, że istnieje związek między mniejszą liczbą bakterii, wchodzących w skład fizjologicznej flory jelitowej a pojawianiem się ściśle określonych gatunków bakterii tlenowych, u noworodków mysich, już w trzy tygodnie po urodzeniu. Freter i Abrams [17] donoszą o grupie 95 gatunków beztlenowych bakterii, które podane dożołądkowo zdrowym myszom, uprzednio skolonizowanym *E. coli*, redukowały liczby *E. coli* do fizjologicznego poziomu. Kwasy tłuszczowe, takie jak kwas masłowy, wytwarzane przez beztlenowe bakterie mogą hamować wzrost bakteryjnej flory jelitowej [25]. Nieoczekiwanym zjawiskiem było zatem zmniejszenie liczby bakterii beztlenowych w jelicie u myszy otrzymujących antybiotykoterapię, które powodowało nadmierny wzrost Gram-ujemnych pałeczek jelitowych, takich jak *E. coli*.

Udowodniono, że modyfikacja flory przewodu pokarmowego u myszy streptomycyną w skojarzeniu z bacytracy-

ną, a następnie zasiedlenie ich jelita bakteriami: *E. coli* [2], *K. pneumoniae* [47] lub *P. aeruginosa* [8] wzmacniało translokację tych bakterii do węzłów chłonnych krezki. Myszy poddane modyfikacji flory antybiotykami wykazują podobieństwo do myszy hodowanych w warunkach bezdrobnoustrojowych (germ-free), a kolonizacja tylko jednym szczepem bakterii pozwalała na osiągnięcie nieprawidłowo wysokiego poziomu tych bakterii w jelicie i powodowała wzrost częstości TB przewodu pokarmowego do węzłów chłonnych krezki.

Celem określenia roli TB w chorobach zapalnych jelit przeprowadzono doświadczenie na modelu szczurzym, w którym zapalenie jelit wywołano podaniem kwasu octowego [51]. Następnie zwierzętom podano mesalazynę – pochodną kwasu acetylosalicylowego stosowaną w leczeniu i profilaktyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna, a także skojarzenia antybiotyków: gentamycyny i metronidazolu. Wykazano wzrost częstości TB w grupie szczurów z zapaleniem jelit; bakteriami najczęściej ulegającymi translokacji były *E. coli*. Dodatkowo stwierdzono, że podanie wyłącznie mesalazyny, korzystnie wpływającej na zmiany zapalne, nie miało wpływu na częstość TB, natomiast skojarzenie mesalazyny i antybiotyku powodowało znaczną redukcję częstości TB.

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że nie tylko antybiotyki mogą zmniejszać częstość TB. Udowodniono, że melatonina, hormon wytwarzany przez szyszynkę, odgrywający ważną rolę w regulacji biologicznego rytmu okołodobowego, redukuje częstość TB u szczurów, które otrzymały melatoninę po wcześniejszym spowodowaniu niedokrwienia jelit poprzez zamknięcie tętnicy krezkowej górnej [42]. Podobny efekt, zmniejszenie częstości TB, wykazano po podaniu L-tryptofanu królikom, u których wywoływano wstrząs krwotoczny, powodujący jak wiadomo, strukturalne zmiany w błonie śluzowej jelita ułatwiające TB. Efekt ten dla L-tryptofanu był zależny od dawki [9].

TB przewodu pokarmowego jest ważnym czynnikiem rozwoju oportunistycznych zakażeń u pacjentów z białaczką [24], którzy są szczególnie predysponowani do rozwoju zakażeń powodowanych przez ich fizjologiczną florę bakteryjną. Zwykle otrzymują oni profilaktycznie antybiotyk. Wyniki zaprezentowanych badań wskazują, że doustne podawanie leków przeciwbakteryjnych narusza równowagę, w jakiej znajdują się bakterie przewodu pokarmowego i pozwala na niekontrolowany rozwój pałeczek jelitowych, a to może powodować częstsze występowanie TB. Lepsze zrozumienie wpływu antybiotyków na fizjologiczną florę bakteryjną i mechanizmów chroniących przed TB przewodu pokarmowego może spowodować zmianę postępowania terapeutycznego w rozmaitych grupach pacjentów.

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że zjawisko translokacji bakterii wymaga dalszych badań celem ustalenia wszystkich jego mechanizmów i rzeczywistego znaczenia w patologii zakażeń; będzie również interesującym zbadanie, czy podobne zjawiska mogą zachodzić w przypadku patogennych wirusów i bakteriofagów.

- [1] Berg R.D.: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol.*, 1995; 3: 149–154
- [2] Berg R.D.: Inhibition of bacterial translocation from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes in specific pathogen-free mice but not gnotobiotic mice by non-specific macrophage activation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1995; 371A: 447–452
- [3] Berg R.D.: Promotion of the translocation of enteric bacteria from the gastrointestinal tracts of mice by oral treatment with penicillin, clindamycin, or metronidazole. *Infect. Immun.*, 1981; 33: 854–861
- [4] Berg R.D., Garlington A.W.: Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect. Immun.*, 1979; 23: 403–411
- [5] Berg R.D., Owens W.E.: Inhibition of translocation of viable *Escherichia coli* from the gastrointestinal tract of mice by bacterial antagonism. *Infect. Immun.*, 1979; 25: 820–827
- [6] Berg R.D., Wommack E., Deitch E.A.: Immunosuppression and intestinal bacterial overgrowth synergistically promote bacterial translocation. *Arch. Surg.*, 1988; 123: 1359–1364
- [7] Bero T., Javor T.: The effect of cyclophosphamide and vincristine on intestinal protein loss in rats. *Arch. Toxicol. Suppl.*, 1985; 8: 117–121
- [8] Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S.: Metronidazole in anaerobic infections: a review of its activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs*, 1978; 16: 387–417
- [9] Bulbulian N., Pektas B., Ozdarendeli A., Dogru O., Aygen E., Akpolat N.: The effect of L-tryptophan on hemorrhagic shock induces bacterial translocation. *J. Surg. Res.*, 2005; 123: 194–199
- [10] Chong K.T.: Prophylactic administration of interleukin-2 protects mice from lethal challenge with gram-negative bacteria. *Infect. Immun.*, 1987; 55: 668–673
- [11] Damle N.K., Doyle L.V., Bender J.R., Bradley E.C.: Interleukin 2-activated human lymphocytes exhibit enhanced adhesion to normal vascular endothelial cells and cause their lysis. *J. Immunol.*, 1987; 138: 1779–1785
- [12] Deitch E.A., Xu D.Z., Qi L., Berg R.D.: Bacterial translocation from the gut impairs systemic immunity. *Surgery*, 1991; 109: 269–276
- [13] Denis M., Campbell D., Gregg E.O.: Interleukin-2 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulate growth of a virulent strain of *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 1991; 59: 1853–1856
- [14] Erickson E.J., Saffle J.R., Morris S.E., Sullivan J.J., Eichwald E.J., Shelby J.: Cytomegalovirus infection promotes bacterial translocation in thermally injured mice. *J. Burn. Care Rehabil.*, 1990; 11: 428–435
- [15] Feldman G.B., Knapp R.C., Order S.E., Hellman S.: The role of lymphatic obstruction in the formation of ascites in a murine ovarian carcinoma. *Cancer Res.*, 1972; 32: 1663–1666
- [16] Frances R., Munoz C., Zaparte P., Gascon I., Pascual S., Perez-Mateo M., Such J.: Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, 2005; 53: 860–864
- [17] Freter R., Abrams G.D.: Function of various intestinal bacteria in converting germfree mice to the normal state. *Infect. Immun.*, 1972; 6: 119–126
- [18] Gautreaux M.D., Deitch E.A., Berg R.D.: T lymphocytes in host defense against bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Infect. Immun.*, 1994; 62: 2874–2884
- [19] Gebbers J.O., Laissue J.A.: Bacterial translocation in the normal human appendix parallels the development of the local immune system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004; 1029: 337–343
- [20] Goronzy J., Weyand C., Quan J., Fathman C.G., O'Hanley P.: Enhanced cell-mediated protection against fatal *Escherichia coli* septicemia induced by treatment with recombinant IL-2. *J. Immunol.*, 1989; 142: 1134–1138
- [21] Gronlund M.M., Arvilommi H., Kero P., Lehtonen O.P., Isolauri E.: Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2000; 83: F186–192
- [22] Guarner C., Soriano G.: Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 17: 27–31
- [23] Hartley C.L., Clements H.M., Linton K.B.: Effects of cephalixin, erythromycin and clindamycin on the aerobic Gram-negative faecal flora in man. *J. Med. Microbiol.*, 1978; 11: 125–135
- [24] Hersh E.M., Bodey G.P., Nies B.A., Freireich E.J.: Causes of death in acute leukemia: a ten-year study of 414 patients from 1954-1963. *J. Am. Med. Assoc.*, 1965; 193: 105–109
- [25] Lee A., Gemmell E.: Changes in the mouse intestinal microflora during weaning: role of volatile fatty acids. *Infect. Immun.*, 1972; 5: 1–7
- [26] Leigh D.A., Simmons K.: Effect of clindamycin and lincomycin therapy on faecal flora. *J. Clin. Pathol.*, 1978; 31: 439–443
- [27] Maddaus M.A., Wells C.L., Platt J.L., Condie R.M., Simmons R.L.: Effect of T cell modulation on the translocation of bacteria from the gut and mesenteric lymph node. *Ann. Surg.*, 1988; 207: 387–398
- [28] Maejima K., Shimoda K., Berg R.D.: Assessment of mouse strain on bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Jikken Dobutsu.*, 1984; 33: 345–349
- [29] Maoleekoonpairaj S., Mittelman A., Savona S., Ahmed T., Puccio C., Gafney E., Skelos A., Arnold P., Coombe N., Baskind P., Arlin Z.: Lack of protection against bacterial infections in patients with advanced cancer treated by biologic response modifiers. *J. Clin. Microbiol.*, 1989; 27: 2305–2308
- [30] Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L.: Immunomodulation by altered gastrointestinal tract flora. The effects of orally administered, killed *Staphylococcus epidermidis*, *Candida*, and *Pseudomonas* on systemic immune responses. *Arch. Surg.*, 1988; 123: 1465–1469
- [31] Matsuo K., Takeya K., Nomoto K., Shimotori S., Terasaka R.: T-cell-independent activation of macrophages by viable BCG in tumor-bearing mice. *Cell Immunol.*, 1981; 57: 293–306
- [32] Murphy P.M., Lane H.C., Gallin J.I., Fauci A.S.: Marked disparity in incidence of bacterial infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome receiving interleukin-2 or interferon-gamma. *Ann. Intern. Med.*, 1988; 108: 36–41
- [33] Osterberg J., Lunddahl M., Lundholm M., Engstrand L., Haglund U.: Microbial translocation and inflammatory response in patients with acute peritonitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2004; 39: 657–664
- [34] Owens W.E., Berg R.D.: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of athymic (nu/nu) mice. *Infect. Immun.*, 1980; 27: 461–467
- [35] Ozkurt S., Herek O., Atalay H., Kaleli I., Kara C.O.: Does rigid bronchoscopy induce bacterial translocation? An experimental study in rats. *Respiration*, 2005; 72: 85–88
- [36] Penn R.L., Maca R.D., Berg R.D.: Increased translocation of bacteria from the gastrointestinal tracts of tumor-bearing mice. *Infect. Immun.*, 1985; 47: 793–798
- [37] Penn R.L., Nguyen V.Q., Specian P.S., Stevens P., Berg R.D.: Interleukin-2 enhances the translocation of *Escherichia coli* from the intestines to other organs. *J. Infect. Dis.*, 1991; 164: 1168–1172
- [38] Savage D.C., Dubos R.: Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exp. Med.*, 1968; 128: 97–110
- [39] Schimpff S.C.: Infection prevention during profound granulocytopenia. New approaches to alimentary canal microbial suppression. *Ann. Intern. Med.*, 1980; 93: 358–361
- [40] Schwartzentruber D., Lotze M.T., Rosenberg S.A.: Colonic perforation. An unusual complication of therapy with high-dose interleukin-2. *Cancer*, 1988; 62: 2350–2353
- [41] Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F.: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983; 219: 983–985
- [42] Sileri P., Sica G.S., Gentileschi P., Venza M., Benavoli D., Jarzembowski T., Manzelli A., Gaspari A.L.: Melatonin reduces bacterial translocation after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Transplant. Proc.*, 2004; 36: 2944–2946
- [43] Spaeth G., Berg R.D., Specian R.D., Deitch E.A.: Food without fiber promotes bacterial translocation from the gut. *Surg.*, 1990; 108: 240–247
- [44] Stuntz M.E., Witte M.H., Witte C.L., Way D.L., Champis J.H., Finley P.R.: Effect of interleukin-2 on microvascular liquid and protein transport in the rat small intestine. *Lymphology*, 1990; 23: 149–154
- [45] Suzuki T., Itoh K., Hagiwara T., Nakayama H., Honjo K., Hirota Y., Kaneko T., Suzuki H.: Inhibition of bacterial translocation from the gastrointestinal tract of mice injected with cyclophosphamide. *Curr. Microbiol.*, 1996; 33: 78–83

-
- [46] Takesue Y., Kakehashi M., Ohge H., Uemura K., Imamura Y., Murakami Y., Sasaki M., Morifuji M., Yokoyama Y., Kouyama M., Okii K., Sueda T.: Bacterial translocation: not a clinically relevant phenomenon in colorectal cancer. *World J. Surg.*, 2005; 29: 198–202
- [47] van der Waaij D., Berghuis-de Vries J.M., Lekkerkerk-van der Wees: Colonization resistance of the digestive tract and the spread of bacteria to the lymphatic organs in mice. *J. Hyg.*, 1972; 70: 335–342
- [48] Von Bültzingslöwen I., Adlerberth I., Wold A.E., Dahlén G., Jontell M.: Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2003; 18: 278–284
- [49] Wells C.L., Balish E.: Immune response modulation by colonization of germfree rats with *Propionibacterium acnes*. *Infect. Immun.*, 1979; 26: 473–478
- [50] Wells C.L., Maddaus M.A., Simmons R.L.: Role of the macrophage in the translocation of intestinal bacteria. *Arch. Surg.*, 1987; 122: 48–53
- [51] Yigitler C., Gulec B., Aydogan H., Ozcan A., Kilinc M., Yigit T., Kozak O., Pekcan M.: Effect of mesalazine, metronidazole and gentamicin on bacterial translocation in experimental colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004; 19: 1179–1186
- [52] Zou Y., Hernandez F., Burgos E., Martinez L., Gonzalez-Reyes S., Fernandez-Dumont V., Lopez G., Romero M., Lopez-Santamaria M., Tovar J.A.: Bacterial translocation in acute rejection after small bowel transplantation in rats. *Pediatr. Surg. Int.*, 2005; 21: 208–211