

Bakteriális transzlokáció: rés a pajzson

Rosero Olivér dr.* ■ Kovács Tibor oh.* ■ Ónody Péter dr.
Harsányi László dr. ■ Szijártó Attila dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

A gastrointestinalis traktus a táplálék feldolgozásában betöltött emésztő-, illetve felszívófunkcióján túl kiemelkedő jelentőséggel bír a béllumenben lévő patogénekkal szemben, megakadályozva azok keringésbe jutását, és fontos szerepet játszik az immunhomeosztázis fenntartásában. Bakteriális transzlokáció alatt a gyomor-bél rendszer életképes baktériumainak vagy bakteriális termékeinek különböző, extraintestinalis szövetekbe jutása értendő. A kóros jelenséget számos klinikai kórkép kapcsán azonosították. A bakteriális transzlokáció kialakulására predisponáló, alapvető feltételek közé tartozik a bél mikroflórájának megváltozása, a nyálkahártya-integritás sérülése, valamint a gazdaszervezet immunhiányos állapota. A bakteriális transzlokáció fellépése megnövekedett szövődeményekkel és mortalitási rátával párosul, ezért a jövőben fontos mérlegelendő szempontot kell képeznie a kockázati csoportba tartozó betegek terápiás algoritmusának felállítása során *Orv. Hetil.*, 2014, 155(8), 304–312.

Kulcsszavak: bélflóra, bakteriális transzlokáció, szepszis, bélrendszer

Bacterial translocation: gap in the shield

The gastrointestinal tract is not only regarded as a system where nutrient absorption takes place, but also as a vital barrier against intraluminal pathogens entering the circulation and the maintenance of immune homeostasis. Bacterial translocation is defined as the penetration of viable bacteria or bacterial compounds from the gastrointestinal tract to extraintestinal sites. This disorder has been described in several clinical conditions. The main promoting factors for bacterial translocation have been proposed to be changes in the intestinal microflora, mucosal barrier failure and defects in host immunity. The presence of bacterial translocation has been associated with higher complications and mortality rates; therefore it should be taken into account in the therapeutic strategies of patients with predisposing factors.

Keywords: intestinal flora, bacterial translocation, sepsis, gut

Rosero, O., Kovács, T., Ónody, P., Harsányi, L., Szijártó, A. [Bacterial translocation: gap in the shield]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(8), 304–312.

(Beérkezett: 2013. december 17.; elfogadva: 2014. január 9.)

Rövidítések

AKI = (acute kidney injury) akut vesekárosodás; ARDS = (acute respiratory distress syndrome) akut légzési elégtelenség; CARS = (compensatory anti-inflammatory response syndrome) kompenzatorikus antiinflammatorikus válasz; GALT = (gut associated lymphoid tissue) bélhez kapcsolódó limfoid szövet; MODS = (multiple organ dysfunction syndrome) többszervi működészavar; MOF = (multiple organ failure) többszervi elégtelenség; NO = nitrogén-monoxid; SIRS = (systemic inflammatory response syndrome) szisztémás gyulladással járó válasz szindróma; TPN = (total parenteral nutrition) teljes parenterális táplálás

A gastrointestinalis traktus a tápanyagok felszívódásán túl alapvető szerepet játszik az endokrin, az anyagcsere- és az immunológiai homeosztázis biztosításában. A táplálék számos komponensű mikroflórája révén az emésztőtraktus és nyirokképletei jelentik a szervezet legnagyobb támadási felületét a különféle mikroorganizmusok, toxinok, valamint idegen antigének számára. Ennek megfelelően a GALT (gut associated lymphoid tissue), azaz a bélhez kapcsolódó limfoid szövet fontos funkcionális immunbarrierként funkcionál az intraluminalis patogénekekkel szemben, megakadályozva azok keringésbe

*A szerzők egyenlő mértékben vettek részt a mű megszerkesztésében.

jutását. A GALT jelentette funkcionális barrieren túl egy mechanikus védelmi vonal is szerepet játszik a nyálkahártya és a bélflóra elhatárolásában. Ennek keretében az egészséges epithelialis sejtek intercelluláris kapcsolóstruktúrái, mint például a tight junctionök, meggátolják a különböző patogéneknek a bél lumenéből a szervezetbe történő migrációját. A passzív mechanikus barrieren túlmenően az epithelialis sejtek aktív mechanizmusokkal is gátolják a nyálkahártya kolonizációját. Ennek keretében az intraluminalis patogének konstitutív endocytosisát végzik. Az így megvalósuló, kontrollált abszorpció (sampling, „oral tolerance”) és a folyamatos védelem által alkotott kettős funkció miatt a gastrointestinalis rendszer kulcsfontosságú szerepet tölt be a szervezet homeosztázisának fenntartásában, ugyanakkor érzékeny támadási pontot jelent stresszállapotokban.

A humán bélflóra körülbelül 700 különböző baktériumfajt tartalmaz, amelyek eloszlása jelentős inhomogenitást mutat: a baktériumok koncentrációja aborális irányba haladva növekszik (10^1 baktérium per gramm a gyomorban, míg 10^{11} – 10^{12} baktérium per gramm a colonban) [1]. A bélcsatornában fiziológiás körülmények között is jelen lévő, commensalis bélflóra élettani jelentősége meglehetősen sokrétű. Egyrésztől magában foglalja a nem emészthető táplálékok és az endogén nyák fermentációját, valamint a fehérjék és peptidok metabolizmusának révén a rövid szénláncú zsírsavak termelését, a K-vitamin szintézisét, valamint a Ca^{2+} , a Mg^{2+} és a vas felszívódásának facilitálását. Ezenfelül a bélbaktériumoknak fontos szerepük van a nyálkahártya normális fejlődésében, illetve barrier funkciójának kialakulásában [2, 3]. Ennek keretében epithelsejt-proliferációt és -differenciációt indukálnak, továbbá fokozzák a proteinkináz-C, valamint a tight junctionök felépítésében részt vevő fehérjék expresszióját. Így elősegítik az epithelsejtek szoros kapcsolatát, valamint a nyálkahártya alacsony permeabilitását biztosító tight junctionök kiépülését [4].

Ismert továbbá, hogy a bélflóra esszenciális szerepet játszik az immunrendszer kifejlődésében, többek között a Toll-like receptorok indukcióján keresztül [5]. Ugyanakkor az immunrendszer fejlődéséhez a bélrendszer kedvező mikroökológiai konstellációja is hozzájárul, amely lehetővé teszi a lumenben jelen lévő mikrobiális antigének „mintavételezését” („sampling”). Ennek keretében a lumenből származó antigének és epitópok korlátozott számban a nyálkahártyába jutnak, majd a GALT sejteivel való találkozásuk révén egy kontrollált immunreakció jön létre. Így a bélflóra különböző epitópjai az immunrendszerben mintegy „lenyomatot” képezve teszik lehetővé a bélrendszer tartalmának immunológiai azonosítását („oral tolerance”). Az immunrendszer stimulációján túl a commensalis flóra az exogén mikroorganizmusok ellen is védelmet nyújt. Egyfelől kompetitíven gátolja az enteroinvazív patogének kikapadását, valamint bejutását az epithelsejteken keresztül, másrészt megakadályozza a patogén baktériumpopuláció növekedését antibakteriális hatású anyagok termelésével (bakteriocinek, például

ecetsav, tejsav), és az esszenciális tápanyagokért folytatott verseny eredményeképpen létrejövő kompetitív gátlás révén [3].

A bél mikroflórájáról szerzett ismeretek következtében lehetségessé vált összetételének többszintű befolyásolása, a gazdaszervezet egészségi állapotának javítása érdekében. A gyomor-bél rendszer bakteriális összetétele változtatható élő mikroorganizmusok, más néven probiotikumok adagolásával. Ma már széles körben elfogadott és gyakorlati felhasználást nyert készítmények állnak rendelkezésre a funkcionális élelmiszerektől egészen az étrend-kiegészítőig [6]. Számos humán és állatkísérletes vizsgálat támasztotta alá a különböző összetételű probiotikumok jótékony hatását több betegség kezelését illetően is (fertőzések eredetű hasmenés, nekrotizáló enterocolitis, Crohn-betegség stb.) [7, 8]. Ugyanakkor, a probiotikumok adagolása által kiváltott jótékony hatás elérhető az úgynevezett prebiotikumok alkalmazásával is. Ebben az esetben a kívánt baktériumok direkt adagolása helyett olyan tápanyagok kerülnek bevitelre, amelyek az endogén flóra táplálékaként szolgálva fejtik ki pozitív hatásukat. A prebiotikus rostok serkentik a jótékony törzsek szaporodását, másfelől bakteriális hidrolizátumaik (rostfragmentumok, rövid szénláncú zsírsavak) bizonyítottan hozzájárulnak az enterocyták, valamint a mucosa épségéhez és a megfelelő bélrendszeri motilitáshoz [9]. A pre- és probiotikumokat tartalmazó tápszereket összefoglaló néven szimbiotikumoknak nevezzük. Mindezek alapján a commensalis baktériumok elengedhetetlenek a szervezet homeosztázisának fenntartásához.

Az intestinalis flórát körülhatároló, unicelluláris epithelsejtréteg károsodása esetén azonban a véráramba baktériumok kerülhetnek, amelyek később súlyos szepszishez és sokszervi elégtelenséghez vezethetnek [10, 11, 12, 13]. A klasszikus definíció szerint bakteriális transzlokációnak nevezzük az életképes baktériumok bélnyálkahártya-barrieren való átjutását, akár a mucosába, akár egyéb, extraintestinalis szövetekbe. A megfigyelés, miszerint a bélfalban olyan gyulladással vagy toxikus vegyületek képződnek, amelyek képesek a baktériumokhoz hasonló szisztémás gyulladással válaszreakciót kiváltani, szélesítette a bakteriális transzlokáció definícióját. Az újabb felfogás szerint bakteriális transzlokáció az életképes vagy élettelen baktériumok, illetve azok alkotóelemeinek vagy toxikus termékeinek epithelsejtrétegen történő áthaladása.

A barrier funkció zavara miatt a baktériumok és a mikrobiális termékek a bél falon keresztül a szisztémás keringésbe jutnak. A bakteriális transzlokáció feltételezett két fő mechanizmusa:

a) Transzcelluláris permeabilitás: az enterocytá pinoctosisaként értelmezhető, az epithelsejtek membránjában található specifikus csatornákon és pumpákon át történő transzlokáció. Jellemző a fakultatív intracelluláris kórokozókra, mint például a Salmonella speciestek és a Listeria monocytogenes. Ezek a fajok képesek túlélni és

szaporodni a gazdasejtekben, sőt transzlokálódni akár egyszeri, szájon át történő bejutást követően is [14].

b) Paracelluláris permeabilitás: a tight junctionökon keresztül végbemenő transzlokáció. Mértéke összefüggésben van az intraluminalis ozmolalitással, és az enterocytoskeletonjának és járulékos fehérjéinek állapotával, amely meghatározza a tight junctionök épségét. Így a tight junctionöket bizonyítottan károsító ágensek (mint például a methotrexat) növelik a bélfal permeabilitását és a bakteriális transzlokáció incidenciáját [15].

A bakteriális transzlokáció patogenezisének első eleme a mucosa kolonizációja, amelyet követően a bejutó baktériumokat a GALT makrofágjai és lymphocytái nagyrészt elpusztítják, azonban a túlélő baktériumok egy jelentős része a makrofágokkal a mesenterialis nyirokcsomóba jut. A mai napig nem tisztázott a baktériumok szóródásának útja. Abban megegyezik az irodalom álláspontja, hogy első lépcsőben a mesenterialis nyirokcsomók kolonizációja történik meg. Egyes szerzők főként hematogén szóródásról beszélnek [10, 16], míg mások a lymphaticus rendszeren keresztül történő terjedést tartják elsődlegesnek [11] (1. ábra).

Bár a bakteriális transzlokáció patogenezisének lépéseit illetően eltérő hipotézisek merültek fel, az ezt követő események sorozata jól körülhatárolható klinikai kórlefolást követ. A mucosa kolonizációja kezdetben a nyálkahártya helyi gyulladást váltja ki, amely limitált, lokális immunválaszt eredményez a GALT immunsejtjei révén. A lokális folyamat progressziója, valamint a baktériumok (akár haematogén, akár lymphogén) disszeminációja ugyanakkor intenzív stimulust jelent az immunrendszer számára, amely a szervezet gyulladással egyensúlyának eltolódásához vezet. Az így fellépő, szisztémás gyulladással válasz szindróma (SIRS – systematic inflammatory response syndrome), a potenciálisan párosuló szepszissel, túlzott proinflammatorikus reakciót idéz elő, amely hosszú fennállása esetén a többszervi működészavar (MODS – multiple organ dysfunction syndrome), illetve többszervi elégtelenség (MOF – multiple organ failure) állapotához vezethet.

Humán bakteriális transzlokáció

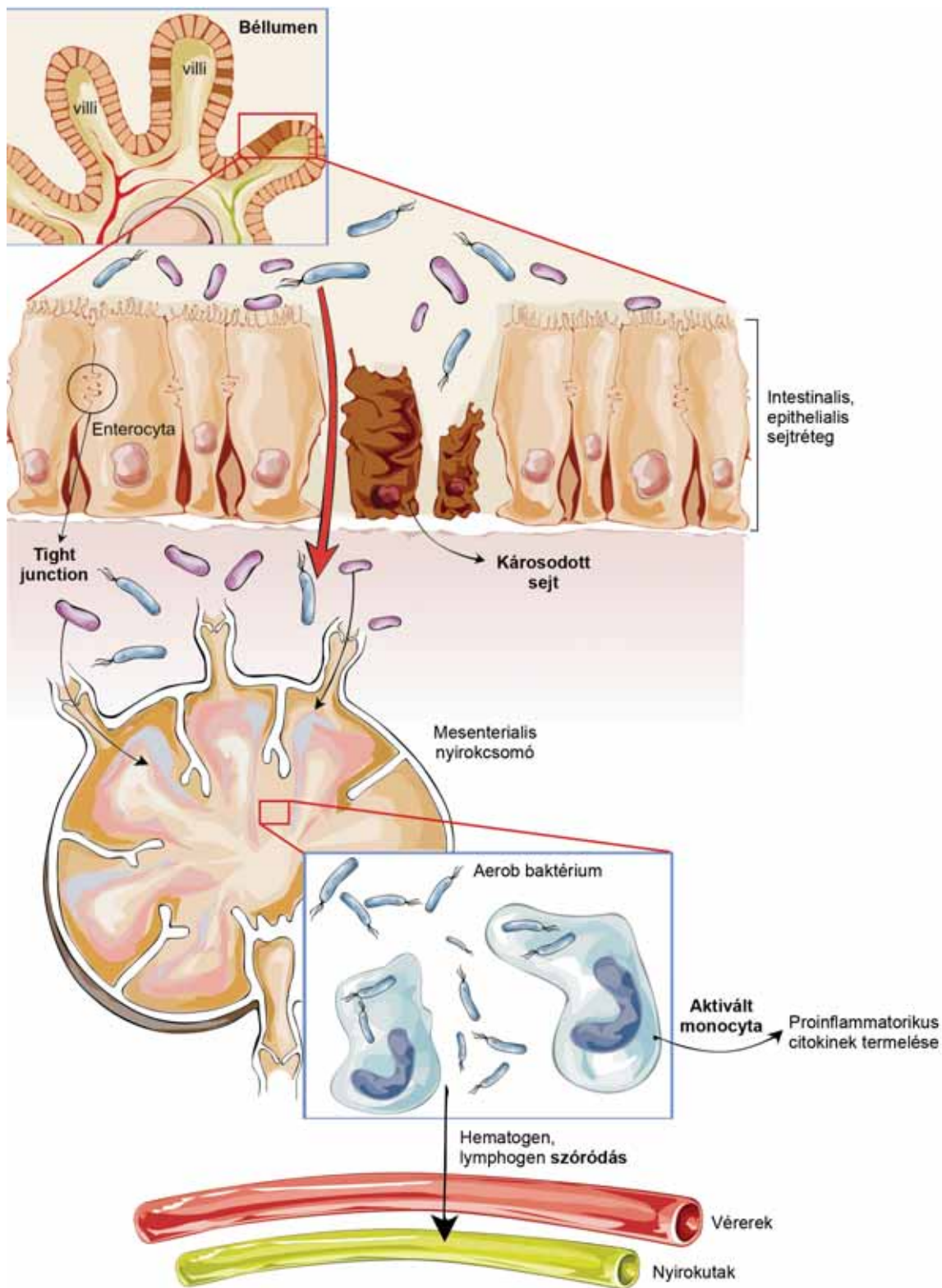
A bakteriális transzlokáció az egészséges emberi szervezetekben is megfigyelhető, természetes, fiziológiás jelenség káros következmények nélkül, amennyiben a fagocitasejtek képesek eliminálni az átjutó organizmusokat. Irodalmi adatok alapján, fiziológiás körülmények között, az emberi nyirokcsomóminták átlagosan 5%-a esetében igazolható bakteriális transzlokáció [17]. A korábban említetteknek megfelelően, a fiziológiás baktériumfelvételnek fontos szerep tulajdonítható a toleranciaindukció szempontjából az endogén flórával szemben, valamint a GALT normális stimulációját és fejlődését tekintve [18]. A transzlokáció mértéke számos kórképben, mint például mesenterialis ischaemiában vagy többszervi elégtelenségben emelkedik és akár a 16–40%-ot is elérheti [2].

Bár a bakteriális transzlokáció humán viszonylatában nagy jelentőségű a pontos patomechanizmus és a molekuláris háttér vizsgálata, valamint szöveti szintű kimutatása, nem egyszerű, aminek oka a megfelelő diagnosztikus eljárások hiányában keresendő. Mindazonáltal a bakteriális transzlokációnak az emberben való pontos létrejöttét, valamint lezajlását illetően igen korlátozott számú klinikai adattal, illetve bizonyítékkal rendelkezünk. Ezek szinte kizárólagosan a sebészet területéhez tartozó betegcsoportokból kerülnek ki, mivel az invazív mintavételre csupán laparotomiát, illetve egyéb invazív eljárásokat követően nyílik lehetőség [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29] (1. táblázat).

Súlyos sebészeti vagy traumatológiai kórképek esetén, a létfontosságú szervek vérellátásának biztosítása érdekében, keringési redisztribúció jön létre, ami a gastrointestinalis rendszerben microvascularis vasoconstrictióhoz, így intestinalis hipoperfúzióhoz vezethet. A csökkent enterális áramlás csökkent motilitást, és következetesen a luminalis baktériumflóra eloszlásának változását eredményezi. Továbbá az intenzív terápiás ellátás során alkalmazott gyógyszerek – beleértve a morfiomot, a protonpumpagátlókat és a széles spektrumú antibiotikumokat – fokozzák a fennálló motilitászavart, valamint felborítják a bélfalban levő baktériumpopuláció arányát a patogén kolóniák javára.

Cirrhoticus betegek esetén megfigyelt tény, hogy a bélmotilitás változása korrelál a máj funkcióvesztésének súlyosságával [30]. A csökkent motilitás kedvez a luminalis patogén baktériumpopulációk elszaporodásának, ami az ascites felülfertőződéséhez vezethet. Az így kialakult spontán bakteriális peritonitis gyakori szövődmény a cirrhoticus betegekben [31]. További súlyosbító tényező a májcirrhosisban szenvedő betegekben gyakran előforduló számos immunológiai zavar, mint például az autoantitestek termelése, valamint a csökkent sejtes és szolubilis IgA-hoz kötött immunitás [32]. A nem megfelelően működő immunrendszer az antigének elégtelen eliminációjával hozzájárulhat a transzlokálódott baktériumok disszeminációjához, amelyet *Lin és mtsai* vizsgálata alapján a májlaesio súlyosságával korreláló szisztémás endotoxaemia is kiegészít. Másrészt, a cirrhosis következtében gyakran fellépő portális hipertenzió tovább károsítja a bélfal integritását. A portális rendszerben megnövekedett nyomás a splanchnicus területen vénás és nyirokpanasz következtében oedemát okoz, tovább fokozva a bélnyálkahártyájának permeabilitását [33].

A legtöbb nyitott szívűműtét esetében elengedhetetlen cardiopulmonalis bypass szintén a bél keringési zavarához vezethet. Ennek oka az áramlás nonpulzatis jellege, amely perifériás hipoperfúziót és ischaemiás károsodást eredményezhet az arra érzékeny szervekben, például a bélben [34]. A helyzetet tovább súlyosbítja a biológiaiilag inkompatibilis anyagok használata az extracorporalis keringési körben. A vér testidegen felszínnek van kitéve, amely különböző humorális kaszkádok aktiválásával



1. ábra

Bakteriális transzlokáció.

Számos tényező – mint például a bélbaktériumok elszaporodása, a nyálkahártya-epithelium sérülése vagy a helyi immunfolyamatok zavara – vezethet az intraluminális baktériumok transepithelialis migrációja révén a bélrendszeri nyirokcsomók kolonizációjához. Ez a monocyták aktivációját és fokozott proinflammatorikus citokin termelését indukálja. A transzlokálódott baktériumok a vérereken vagy a nyirokutakon keresztül szóródhatnak és egyéb extraintestinales szerveket érhetnek el

1. táblázat | Bakteriális transzlokációt vizsgáló tanulmányok.
A minta pozitivitásának feltétele, hogy a mesenterialis nyirokcsomóból élő baktérium legyen kitenyészthető

Hivatkozás	Klinikai állapot	Kontrollpáciens	Betegek száma, pozitív eredménnyel	Kontrollpáciensek, pozitív eredménnyel
<i>Takesue és mtsai</i> [19]	Elektív reszekció: Crohn-betegség miatt	–	42/20	–
<i>Ambrose és mtsai</i> [20]	Elektív reszekció: Crohn-betegség miatt	Elektív laparotomia	46/15	43/2
<i>Kuzu és mtsai</i> [21]	Laparotomia: elzáródásos sárgaság	Elektív laparotomia: krónikus cholecystitis	21/4	30/1
<i>Sakrak és mtsai</i> [22]	Jóindulatú epeúti elzáródás	Szimptomatikus epekövesség	19/12	14/1
<i>Deitch</i> [23]	Bélelzáródás	Egyéb hasi műtét	17/10	25/1
<i>Sagar és mtsai</i> [24]	Bélelzáródás	Egyéb hasi műtét	36/14	218/16
<i>O'Boyle és mtsai</i> [25]	Laparotomia	–	448/69	–
<i>Kale és mtsai</i> [26]	Laparotomia: tomp trauma okozta vérzéses sokk	Elektív laparotomia	13/8	30/1
<i>Zheng és mtsai</i> [27]	Laparotomia: tomp trauma okozta vérzéses sokk	Tomp trauma vérzéses sokk nélkül	23/15	15/2
<i>Cirera és mtsai</i> [28]	Cirrhosis	Non-cirrhoticus	79/8	35/3
<i>Woodcock és mtsai</i> [29]	Laparotomia: hasi aorta aneurizma	–	51/5	–

citokinek felszabadulását indukálja és leukocyaaktivációt eredményez [35].

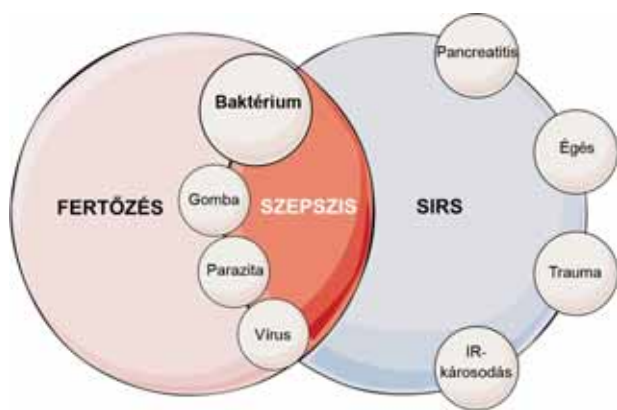
Pancreatitishez kapcsolódó fertőzések, úgymint retroperitonealis tályogok, fertőzött pseudocysták vagy távoli szervi infekciók (például: pneumonia, húgyúti infekciók), a kórkép súlyosságával arányosan a betegek 8–10%-ában fordulnak elő [36, 37]. Ezek az elektív szövődmények felelősek az akut pancreatitis mortalitásának 80%-áért [38]. Bár tény, hogy a hasnyálmirigyet érintő másodlagos infekciók fő forrását a bélből származó, transzlokálódott baktériumok jelentik, mind a mai napig ismeretlen, hogy a mikroorganizmusok pontosan milyen útvonalon jutnak a hasnyálmirigybe. A klinikai és kísérletes eredmények szerint az intestinalis baktériumok haematogen [39], lymphogen [40], kontaminálódott epén keresztül vagy transmurális úton is a hasnyálmirigybe kerülhetnek [41]. Ezt a megfigyelést megerősíti, hogy a hasnyálmirigy fertőzéseit okozó baktériumok között elsősorban enterális mikroorganizmusok találhatók, például *Escherichia coli* és *Klebsiella* speciestek [40, 42].

A fentiekben példaként felsorolt kritikus állapotokban az effektív immunválasz hiánya, a nagy mennyiségben felszabaduló stresszhormonok és gyulladáscitokinek, valamint a bélnyálkahártya sérült barrier funkciója fogékonnyá teszik a beteget a mikrobiális invázióra, ami végső soron hozzájárul a többszervi elégtelenség kialakulásához.

A többszervi elégtelenség a kórházi halálozások egyik fontos oka. Definíciótól és az érintett szervek számától függően, a MOF mortalitása 20% és 80% között mozog [43]. Etiológiáját tekintve számos különböző kórkép

(trauma, sokk, dialízis, akut mesenterialis ischaemia, cardiopulmonalis bypass) vezethet MOF-hoz, amelyek közös eleme végső soron az intestinalis hipoperfúzió. Ez az ischaemiás-reperfúziós bélkárosodás következtében nagy mennyiségű gyulladáscitokin, valamint aktivált neutrophil granulocytá felszabadulásához vezet. Ennek következtében egy generalizált gyulladáscsökkentő állapot jöhet létre, amely bacteriaemiával együtt szepszisnek jelenik meg [44] (2. ábra). Ezen állapotok hosszabb fennállása MOF kialakulásához vezethet. A MOF többlépcsős lezajlása menete során gyakori kezdő lépésként az akut légzési elégtelenséget (ARDS – acute respiratory distress syndrome) létrehozó tüdőkárosodás lép fel, amelyet az elektrolit- és folyadékháztartás zavarát eredményező akut vesekárosodás (AKI – acute kidney injury) követ. Az ezt követő májkárosodás tovább súlyosbítja a beteg állapotát, amelynek gyakori végstádiuma a kardiogén sokk-ként jelentkező myocardialis funkciózavar [45, 46].

A tény – miszerint azok a betegek, akik szepszisben és MOF-ban halnak meg, gyakran olyan enterális bacteriaemiával rendelkeznek, amihez sem klinikai vizsgálatokkal, sem a boncolás során nem kapcsolható egy körülírt szepszistikus góc – arra enged következtetni, hogy a fertőzéseket okozó baktériumok a bélből, transzlokáció útján jutnak a keringésbe [47]. Így azon trigger vegyületek és mikroorganizmusok, amelyek elindítják és fenntartják a szepszist, majd végső soron MOF-ot okoznak, valószínűsíthetően a bélből származnak [25, 29]. Ugyanakkor, az életképes baktériumok transzlokációja és a szepszis-MOF fellépése közötti, ok-okozati kapcsolat az elérhető iro-



2. ábra

A fertőzés, SIRS és szepszis közötti átfedés. Fertőzés és a szisztémás gyulladásos válasz szindróma önállóan is előfordulhat, azonban a bizonyított fertőzés talaján kifejlődött szisztémás gyulladásos választ szepszisnek nevezünk. *Bone és mtsai* alapján [44]

SIRS = szisztémás gyulladásos válasz szindróma; IR = ischaemiás-reperfüziós

dalmi adatok alapján jelenleg vitatott. Bizonyos szerzők szerint az életképes baktériumok transzlokációja patofiziológiai tényezőként szerepel a SIRS-MOF kiváltásában [13, 48].

Összefoglalva: Az eddig elvégzett vizsgálatok alapján, a transzlokációt predisponáló patofiziológiai tényezők terén jelentősen hasonló faktorok kerültek felismerésre, amelyek függetlenek a kór állapot etiológiájától. Ezek:

- a bélnyálkahártya-barrier megnövekedett permeabilitása vagy direkt károsodása (microvascularis változások, például: haemorrhagiás sokk, SIRS);
- a baktériumflóra elszaporodása a vékonybélben (motilitási zavarok, antibiotikumok használata, intestinalis epekoncentráció csökkenése, antacidumok okozta savhiány);
- a gazdaszervezet immunhiányos, immundeficiens állapotai (másodlagos glükokortikoidkezelés, fehérjehiányos állapotok, kemoterápia).

Kezelési stratégiák

A fentiek alapján látható, hogy a bakteriális transzlokáció magas szövődményrátaival és mortalitással járó jelenség. A kór kép teljes kifejlődésére, megakadályozására több terápiás lehetőség áll rendelkezésre, amelyek különböző pontokon képesek a jelenség kórlefordulásában beavatkozni. Bár a bakteriális transzlokáció megakadályozását célzó terápiás eljárások hatásukban szerteágazóak, történeti, illetve didaktikai szempontból jól csoportosíthatóak 1. praeeithelialis, 2. epithelialis, valamint 3. postepithelialis stratégiákra.

Praeeithelialis stratégiák

A praeeithelialis módszerek közé tartozó *korai enterális táplálás* alkalmazása számos magas kockázatú sebészeti

kórképben bizonyult hasznosnak [49, 50]. Amennyiben a bél állapota ezt lehetővé teszi, az enterális táplálás az elsődlegesen választandó út a szervezet részleges vagy teljes értékű ellátására [12, 51]. Az enterális táplálás feltételes privilégiumának oka, hogy a bélcsatorna útján bevitt tápanyag felhasználása kedvezőbb a bélrendszer számára, mint a parenteralis úton bejuttatott nutrienek. Egyrészt fokozza a nyálkahártya keringését és különböző trofikus hormonok szintézisét, másrészt elősegíti a motilitást és erősíti a bél barrier funkcióját [52]. Ezért a korai enterális táplálás kulcsfontosságú a meglévő vagy kialakuló bélsérülés minimalizálásában. Ezzel szemben, az elhúzódó, teljes parenteralis táplálás (TPN – total parenteral nutrition) a bél nyálkahártyájának atrófiájához, valamint permeabilitásának növekedéséhez vezet [53]. Bár patofiziológiáját tekintve megalapozott a gyanú, ugyanakkor az eddigi humán vizsgálatokkal nem sikerült igazolni azt a feltevést, miszerint a prolongált TPN mellett bakteriális transzlokáció lépjen fel, valamint a szeptikus morbiditás rizikója növekedjen [54].

Fontos hangsúlyozni, hogy a korai enterális táplálás jelentős pozitív hatásokkal rendelkezik a bél integritásának, épségének megőrzése terén. Ez kedvezőbb klinikai állapotot, szövődménysegenyebb gyógyulást eredményez, és ilyen módon javasolható kellő abszorptív kapacitással rendelkező bélnyálkahártya esetén. Ugyanakkor jelen ismereteink szerint önállóan nem alkalmas a bakteriális transzlokáció visszaszorítására, továbbá a hiányt jelentő TPN sem vezet önállóan az endogén infekció kialakulásához.

A *szelektív emésztőrendszeri dekontamináció* egy infekció megelőző intézkedés, amelyet elsőként traumatológiai intenzív ellátás során alkalmaztak 1983-ban *Stoutenbeek és mtsai* [55]. A kezelés során helyi és orális, nem felszívódó antibiotikumokat – mint például rifaximin, neomycin, vancomycin, polymixin E – alkalmaztak a patogén mikroorganizmusoknak a gastrointestinalis traktusból való eradikálására. A szelektív emésztőrendszeri dekontamináció a kolonizációs rezisztencián alapul, miszerint a saját baktériumflóra protektív hatással bír a másodlagosan kolonizáló Gram-negatív aerob baktériumokkal szemben. A szelektív dekontamináció lényege, hogy célzottan eltávolítja az aerob potenciális patogén baktériumokat az emésztőtraktusból, miközben nagymértékben megőrzi a lumen természetes flóráját. A gastrointestinalis traktus szelektív dekontaminációja csökkenti a nosocomialis fertőzések előfordulását. *Nathens és mtsai* [56] metaanalízisében a szelektív dekontamináció 30%-kal mérsékelte a sebészeti intenzív osztályon fekvő betegek mortalitását. Ugyanakkor jelentős kritikai szempontok is megfogalmazódtak az eljárással szemben. Ezek között szerepel, hogy a baktériumok fokozott pusztulása megnövekedett lumenális lipopoliszacharidkoncentrációhoz vezethet, amely a súlyos szisztémás szövődmények kiindulópontja lehet fokozott transzlokáció esetén. Továbbá aggályok merültek fel az egyes antibiotikumok szelektivitásával kapcsolatban, az elpusztított protektív

flóra tekintetében. Így a bélflóra összetételének megváltozása és a patogének potenciális elszaporodásának révén káros hatások is felléphetnek, amelyek azonban a legújabb vizsgálatok szerint antibiotikum és probiotikum kombinációjával megelőzhetők.

A *pro- és prebiotikumok* által nyújtott előny a különböző „jótékony” baktériumtörzsek kedvező hatásában keresendő. Míg a probiotikumok az endogén flóra protektív törzseire hasonlító vagy azzal egyező baktériumok, addig a prebiotikumok lényegében ezen baktériumok tápláléksubsztrátjaiként működnek. Így a prebiotikumok közvetett kedvező hatással rendelkeznek. Indirekt hatásuk oka, hogy rostokként fokozzák a bél motilitását, csökkentve a tranzitidót és így a patogén törzsek szaporodását, valamint a bakteriális fermentációjuk során keletkező fragmentumok és rövid szénláncú zsírsavak citoprotektív hatásukkal javítják az enterocyták működését, életképességét [9]. Bár a luminalis mikrobiomra tagadhatatlanul kedvező hatással rendelkeznek, használatuknak korlátot szab, hogy önállóan semmiképpen sem alkalmazhatók a bakteriális transzlokáció gyógyszeres megelőzésére, hiszen kritikus betegekben nem eliminálják, csupán csökkentik a szeptikus komplikációk incidenciáját [57].

Epithelialis stratégiák

Az epithelialis támadáspontú eljárások közül kiemelkedő jelentőségűek az immuntápszerek, mint például a glutamin, illetve az arginin. A *glutamin*, szemiesszenciális aminosav jellegéből adódóan kiemelkedően fontos fokozott katabolitikus, valamint szeptikus állapotokban, hiszen jelentős kofaktora a nukleinsav- és fehérjeszintézisnek. Ebből fakadóan a fehérvérsejtek gyulladáshoz aktivációjakor, lymphoblastok proliferációjakor, továbbá az enterocyták osztódásakor kiemelten hangsúlyosá válik szerepe. Ennek megfelelően számos vizsgálatban leírták a glutaminsupplementáció többkomponensű sejtes, valamint humorális immunitásra gyakorolt stimuláns hatását, továbbá bélnyálkahártya-atrófiát megelőző, enterocytaregenerálódást serkentő hatását [58]. Ezzel egy időben több, humán vizsgálat során a glutamin bevitele igazoltan csökkentette a szeptikus komplikációk kialakulását, javította az általános állapotot és szignifikánsan rövidítette a kórházi kezelés időtartamát [59]. Ugyanakkor ellentmondásos módon nem rendelkezett semmiféle hatással a mortalitást, illetve a többszervi elégtelenség kifejlődését illetően, így pontos hatásmechanizmusa mellett alkalmazhatósága is vitatott [12, 59]. A nitrogén-monoxid-szintézis prekursorát jelentő *arginin* fő hatásai jórészt megegyeznek az adagolása révén növekvő nitrogén-monoxid- (NO-) produkcióval [12]. Bár a NO jelentős antimikrobás, vasodilatatív, valamint a bélbarrier épségét megőrző hatással rendelkezik, alkalmazását az irodalom „kétélű fegyver”-ként említi, amely utal a túl intenzív szintézis káros hatásaira. Magas NO-termelés keringési instabilitáshoz vezethet a kritikus állapotú be-

tegekben, valamint a szabad gyökök fokozott termelésén keresztül megzavarhatja a mitokondriális oxidáció lépéseit. További fenyegető veszélye, hogy magas koncentrációja további szabad gyökök keletkezéséhez, illetve szöveti károsodások kifejlődéséhez vezet [60]. Ennek megfelelően *Bertolini és mtsai* a magas arginintartalmú tápszerrel táplált, súlyos állapotú, szeptikus betegek magasabb mortalitását regisztrálták randomizált klinikai vizsgálatukban, amely rávilágít az arginin tápszerként történő alkalmazásának kritikus kérdéseire [61].

A bél low-flow állapota, valamint ischaemiás-reperfüziós károsodása elkerülhetetlenül a mechanikus mucosa-barrier elégtelenségéhez vezet, így a bakteriális transzlokáció folyamatának egyik lehetséges megelőzése lehet a bél nutritív keringésének fenntartása. A korábbi, gyógyszeres humán vizsgálatok tanulsága szerint az inotróp szerek közé tartozó *dopamin*, *dopexamin*, valamint *dobutamin* jelentős hatással rendelkezik ilyen téren, amennyiben képesek növelni a mesenterialis áramlást a szív perctérfogat-növekedésétől függetlenül. Ennek oka a három vegyület direkt vasodilatatív hatása, ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy az irodalom ilyen téren jelentősen eltérő eredményekről számol be [62, 63]. A mesenterialis reperfüziós károsodás csökkentését célzó egyéb eljárások szintén preventívek lehetnek a bélbarrier sérülése következtében létrejövő bakteriális transzlokációval szemben. Így a különböző (kémiai, pre-, peri-, illetve poszt-) *kondicionáló eljárások* szintén jótékony hatással rendelkezhetnek [12]. Ennek oka, hogy a kondicionáló algoritmusok következtében javul a kezelt szövetek ischaemiatoleranciája, ezáltal csökken ischaemiás-reperfüziós károsodásuk. Következésképpen, a szöveti védőhatásuknál fogva a különféle kondicionáló stratégiák potenciálisan ígéretes lehetőséget kínálnak a bakteriális transzlokáció megakadályozására.

Postepithelialis stratégiák

A postepithelialis metódusok közé számos, korlátozott jelentőségű eljárás sorolható, amelyek rendkívül heterogén támadáspontú hatásmechanizmussal rendelkezve nyújtanak lehetőséget a bakteriális transzlokáció csökkentésére. Ezek között szerepel a hasi kompartment-szindróma eliminálásával a hasi nyomás csökkentése, az obstipációt okozó opioid analgetikumok mérsékelt alkalmazása, továbbá az enteralisan bejuttatott exogén IgA [64]. Számos vizsgálat számol be antiendotoxin antitestek és endotoxin neutralizáló peptidok használatáról. Gram-negatív szepszisben szenvedő betegeken alkalmazott antiendotoxin antitestek hatékonysága azonban nem teljesen egyértelmű [65]. Ennek a magyarázata abban keresendő, hogy a sikertelen vizsgálatokban alkalmazott antitestek, bár eredményesen kötődnek az endotoxinokhoz, nem képesek teljesen megszüntetni azok biológiai hatását [66]. Másrészt, ha egy betegpopulációban szepszis talaján túlzott kompenzatorikus antiinflammatorikus választ (CARS – compensatory anti-inflam-

matory response syndrome) feltételezünk, ebben az esetben az immunrendszer kimerültsége következtében az endotoxinok ellen alkalmazott antitestterápia nem képes megoldani a problémát [67].

Következtetések

Az irodalomban rendelkezésre álló adatok alapján a bakteriális transzlokáció nem elhanyagolható tényező különböző, potenciálisan sokszervi elégtelenséggel járó kórképek esetén. A bakteriális transzlokáció egy, az egészséges egyedekben is előforduló jelenség. Azonban ahhoz, hogy a transzlokációnak klinikai relevanciája legyen, az immunmediált folyamatok lokális vagy szisztémás alulműködésének vagy károsodásának is jelen kell lennie. Ez meghatározza, hogy a transzlokálódott baktérium és/vagy terméke eliminálásra kerül vagy egy ideiglenes infektív góc létrehozása révén egy későbbi, szisztémás gyulladási állapot kiindulópontjaként szerepel.

A bakteriális transzlokációt meghatározó tényezők között szerepel a bél mikroflórájának megváltozott összetétele, a gastrointestinalis, epithelialis barrier sérülése és a gazdaszervezet csökkent immunkompetenciája. Ezen tényezők nem kizárólagos okok, sokkal inkább összefüggő szempontok, amelyek egymást befolyásolva, eltérő mértékben vannak jelen a különböző klinikai kórképekben.

Bár a bakteriális transzlokáció megelőzésére, illetve kezelésére számos eljárás áll rendelkezésre, sajnos egyelőre egyik sem váltotta be maradéktalanul a hozzá fűzött reményeket. Az immunonutritív glutamin adagolása, a bél adekvát perfúziójának megőrzése, a bél szelektív antibiotikus dekontaminációja, az endotoxinneutralizáló fehérjék alkalmazása, valamint a beteg állapotához mérten a korai enterális táplálás mérlegelendő terápiás lehetőségeket kínálnak. Továbbá a posztoperatív probiotikumok bevezetése potenciálisan alkalmas terápia lehet a természetes bélflóra minél rövidebb időn belüli helyreállítására.

Irodalom

- [1] O'Hara, A. M., Shanahan, F.: The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.*, 2006, 7(7), 688–693.
- [2] Balzan, S., de Almeida Quadros, C., de Cleva, R., et al.: Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 22, 464–471.
- [3] Ding, L. A., Li, J. S.: Gut in diseases: physiological elements and their clinical significance. *World J. Gastroenterol.*, 2003, 9(11), 2385–2389.
- [4] Anderson, R. C., Cookson, A. L., McNabb, W. C., et al.: *Lactobacillus plantarum* MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol.*, 2010, 10, 316.
- [5] Gomez-Llorente, C., Munoz, S., Gil, A.: Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. *Proc. Nutr. Soc.*, 2010, 69, 381–389.
- [6] Gourbeyre, P., Denery, S., Bodinier, M.: Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J. Leukoc. Biol.*, 2011, 89(5), 685–695.
- [7] Nair, V., Soraisham, A. S.: Probiotics and prebiotics: role in prevention of nosocomial sepsis in preterm infants. *Int. J. Pediatr.*, 2013, 2013, 874726.
- [8] Uccello, M., Malaguarnera, G., Basile, F., et al.: Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surg.*, 2012, 12(Suppl. 1), S35.
- [9] Slavin, J.: Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 2013, 5(4), 1417–1435.
- [10] Deitch, E. A.: Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery*, 2002, 131(3), 241–244.
- [11] Deitch, E. A., Xu, D., Kaise, V. L.: Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front. Biosci.*, 2006, 11, 520–528.
- [12] Gatt, M., Reddy, B. S., MacFie, J.: Review article: bacterial translocation in the critically ill – evidence and methods of prevention. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 25(7), 741–757.
- [13] Van Leeuwen, P. A., Boermeester, M. A., Houdijk, A. P., et al.: Clinical significance of translocation. *Gut*, 1994, 35(Suppl. 1), S28–S34.
- [14] Gaines, S., Sprinz, H., Tully, J. G., et al.: Studies on infection and immunity in experimental typhoid fever. VII. The distribution of *Salmonella typhi* in chimpanzee tissue following oral challenge, and the relationship between the numbers of bacilli and morphologic lesions. *J. Infect. Dis.*, 1968, 118(3), 293–306.
- [15] Beutheu Youmba, S., Belmonte, L., Galas, L., et al.: Methotrexate modulates tight junctions through NF-kappaB, MEK, and JNK pathways. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 54(4), 463–470.
- [16] Berg, R. D.: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999, 473, 11–30.
- [17] Lichtman, S. M.: Bacterial [correction of bacterial] translocation in humans. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2001, 33(1), 1–10.
- [18] 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.
- [19] Takesue, Y., Ohge, H., Uemura, K., et al.: Bacterial translocation in patients with Crohn's disease undergoing surgery. *Dis. Colon Rectum*, 2002, 45(12), 1665–1671.
- [20] Ambrose, N. S., Johnson, M., Burdson, D. W., et al.: Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn's disease surgery. *Br. J. Surg.*, 1984, 71(8), 623–625.
- [21] Kuzu, M. A., Kale, I. T., Cöl, C., et al.: Obstructive jaundice promotes bacterial translocation in humans. *Hepato-gastroenterology*, 1999, 46(28), 2159–2164.
- [22] Sakrak, O., Akpınar, M., Bedirli, A., et al.: Short and long-term effects of bacterial translocation due to obstructive jaundice on liver damage. *Hepato-gastroenterology*, 2003, 50(53), 1542–1546.
- [23] Deitch, E. A.: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch. Surg.*, 1989, 124(6), 699–701.
- [24] Sagar, P. M., MacFie, J., Sedman, P., et al.: Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Dis. Colon Rectum*, 1995, 38(6), 640–644.
- [25] O'Boyle, C. J., MacFie, J., Mitchell, C. J., et al.: Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut*, 1998, 42(1), 29–35.
- [26] Kale, I. T., Kuzu, M. A., Berkem, H., et al.: The presence of hemorrhagic shock increases the rate of bacterial translocation in blunt abdominal trauma. *J. Trauma*, 1998, 44(1), 171–174.
- [27] Zheng, C., Jia, C., Shi, Y.: Hemorrhagic shock increases the occurrence of bacterial translocation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* (Chinese Journal of Surgery), 2000, 38(3), 176–178. [Chinese]
- [28] Cirera, I., Bauer, T. M., Navasa, M., et al.: Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2001, 34(1), 32–37.
- [29] Woodcock, N. P., Sudbeer, V., El-Barghouti, N., et al.: Bacterial translocation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Br. J. Surg.*, 2000, 87(4), 439–442.

- [30] Madrid, A. M., Cumsille, F., Defilippi, C.: Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1997, 42(4), 738–742.
- [31] Almdal, T. P., Skinboj, P.: Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis, and prognosis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987, 22(3), 295–300.
- [32] Chuang, W. L., Liu, H. W., Chang, W. Y., et al.: Natural killer cell activity in patients with liver cirrhosis relative to severity of liver damage. *Dig. Dis. Sci.*, 1991, 36(3), 299–302.
- [33] Xu, W. H., Wu, X. J., Li, J. S.: Influence of portal pressure change on intestinal permeability in patients with portal hypertension. *Hepatobiliary Pancreatis Dis. Int.*, 2002, 1(4), 510–514.
- [34] Abboud, B., Daher, R., Boujaoude, J.: Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14(35), 5361–5370.
- [35] Obri, S. K.: Systemic inflammatory response and the splanchnic bed in cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 1996, 11(3), 200–212.
- [36] Kodesch, R., DuPont, H. L.: Infectious complications of acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1973, 136(5), 763–768.
- [37] Ranson, J. H., Baltazar, E., Caccavale, R., et al.: Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. *Ann. Surg.*, 1985, 201(5), 656–665.
- [38] Renner, I. G., Savage, W. T. 3rd, Pantoja, J. L., et al.: Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig. Dis. Sci.*, 1985, 30(10), 1005–1018.
- [39] Runkel, N. S., Rodriguez, L. F., Moody, F. G.: Mechanisms of sepsis in acute pancreatitis in opossums. *Am. J. Surg.*, 1995, 169(2), 227–232.
- [40] De las Heras, G., Forcelledo, J. L., Gutiérrez, J. M., et al.: Selective intestinal bacterial decontamination in experimental acute pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, 23(10), 461–465.
- [41] Arendt, T.: Bile-induced acute pancreatitis in cats. Roles of bile, bacteria, and pancreatic duct pressure. *Dig. Dis. Sci.*, 1993, 38(1), 39–44.
- [42] Holden, J. L., Berne, T. V., Rosoff, L. Sr.: Pancreatic abscess following acute pancreatitis. *Arch. Surg.*, 1976, 111(8), 858–861.
- [43] Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., et al.: Prognosis in acute organ-system failure. *Ann. Surg.*, 1985, 202(6), 685–693.
- [44] Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, 101(6), 1644–1655.
- [45] Biffl, W. L., Moore, E. E.: Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure. *Br. J. Anaesth.*, 1996, 77(1), 59–70.
- [46] Fink, M. P., Delude, R. L.: Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Crit. Care Clin.*, 2005, 21(2), 177–196.
- [47] Goris, R. J., Boekholtz, W. K., van Bebber, I. P., et al.: Multiple-organ failure and sepsis without bacteria. An experimental model. *Arch. Surg.*, 1986, 121(8), 897–901.
- [48] MacFie, J., O'Boyle, C., Mitchell, C. J., et al.: Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut*, 1999, 45(2), 223–228.
- [49] Reisman, P., Teoh, T. A., Cohen, S. M., et al.: Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann. Surg.*, 1995, 222(1), 73–77.
- [50] Weissenfluh, G. M., Brundage, S. I., Spain, D. A.: Early enteral nutrition after abdominal trauma: effects on septic morbidity and practicality. *Nutr. Clin. Pract.*, 2006, 21(5), 479–484.
- [51] Satyanarayana, R., Klein, S.: Clinical efficacy of perioperative nutrition support. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 1998, 1(1), 51–58.
- [52] Alexander, J. W.: Nutrition and translocation. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 1990, 14(5 Suppl.), 170S–174S.
- [53] Lipman, T. O.: Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 1998, 22(3), 167–182.
- [54] Jeejeebhoy, K. N.: Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 74(2), 160–163.
- [55] Stoutenbeek, C. P., van Saene, H. K., Miranda, D. R., et al.: The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med.*, 1984, 10(4), 185–192.
- [56] Nathens, A. B., Marshall, J. C.: Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch. Surg.*, 1999, 134(2), 170–176.
- [57] Jain, P. K., McNaught, C. E., Anderson, A. D., et al.: Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin. Nutr.*, 2004, 23(4), 467–475.
- [58] De-Souza, D. A., Greene, L. J.: Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit. Care Med.*, 2005, 33(5), 1125–1135.
- [59] Montejo, J. C., Zarazaga, A., López-Martínez, J., et al.: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin. Nutr.*, 2003, 22(3), 221–233.
- [60] Kubes, P., McCafferty, D. M.: Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am. J. Med.*, 2000, 109(2), 150–158.
- [61] Bertolini, G., Iapichino, G., Radrizzani, D., et al.: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med.*, 2003, 29(5), 834–840.
- [62] Meier-Hellmann, A., Bredle, D. L., Specht, M., et al.: Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit. Care Med.*, 1999, 27(10), 2166–2171.
- [63] Lisbon, A.: Dopexamine, dobutamine, and dopamine increase splanchnic blood flow: what is the evidence? *Chest*, 2003, 123(5 Suppl.), 460S–463S.
- [64] Dickinson, E. C., Gorga, J. C., Garrett, M., et al.: Immunoglobulin A supplementation abrogates bacterial translocation and preserves the architecture of the intestinal epithelium. *Surgery*, 1998, 124(2), 284–290.
- [65] Bone, R. C., Balk, R. A., Fein, A. M., et al.: A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit. Care Med.*, 1995, 23(6), 994–1006.
- [66] Warren, H. S., Amato, S. F., Fitting, C., et al.: Assessment of ability of murine and human anti-lipid A monoclonal antibodies to bind and neutralize lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.*, 1993, 177(1), 89–97.
- [67] Bone, R. C.: Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125(8), 680–687.

(Rosero Olivér dr.,
Budapest, Üllői út 78., 1082
e-mail: oliveross@gmail.com)