

**DENEYSSEL MEZENTERİK İSKEMİDE BAKTERİYEL TRANSLOKASYON'A
SEFTRİAKSON'UN ETKİSİ***THE EFFECT OF CEFTRIAXONE ON BACTERIAL TRANSLOCATION IN
MESENTERIC ISCHEMIA*

Dr. Ahmet NECEFLİ* Dr. Kemal DOLAY * Dr. Yüksel ARIKAN** Dr. Recep GÜLOĞLU* Bio. Sabiha KARAYAY***
Dr. Ertuğrul HALICI**** Dr. Fatih ATAGENÇ*

ÖZET: Mezenterik iskemi farklı klinikle seyreden bir çok etyoloji neticesinde gelişebilir. Sebep ne olursa olsun mezenter iskemi sonucu gelişen patofizyolojik mekanizmalardan biri de bakteriyel translokasyondur. Çalışmamızda sıçanlarda seftriaksonun mezenterik iskemi modelindeki bakteriyel translokasyon üzerine etkisini araştırdık. Sıçanlara seftriakson (25 mg/kg im) enjekte edildikten yarım saat sonra superior mezenterik arter bağlanarak iskemi oluşturuldu. Daha sonra mezenter lenf bezlerinden, akciğerden, karaciğerden, sistemik ve portal kandan kültürler alınarak enterik mikroorganizmalar açısından kalitatif olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel translokasyon, mezenterik iskemi, seftriakson.

SUMMARY: Mesenteric ischemia may result from a wide range of pathological processes, each having different clinical features. Regardless of etiology, one of the pathophysiologic mechanisms that develop as a result of mesenteric ischemia is bacterial translocation. In this study, we evaluated the effect of ceftriaxon on bacterial translocation of enteric organisms in animal models of mesenteric ischemia was formed as a result of ligating superior mesenteric artery. Qualitative cultures of blood, liver, lungs and mesenteric lymph nodes have been taken.

Key Words: Bacterial translocation, mesenteric ischemia, ceftriaxone.

Son 20 yılın ana araştırma konularından biri olan bakteriyel translokasyon, çeşitli modellerde araştırılarak değişik sonuçlar yayınlanmıştır (1,2,3,4,5) Mezenterik iskemi, insidansı sürekli artan, ancak tüm ileri teşhis ve tedavi yöntemlerine rağmen mortalitesi halen yüksek olan bir hastalıktır.

Etyolojide birbirinden çok farklı etkenlerde rol almasına rağmen, prognozda en önemli rolü enfarkt derecesi belirlemektedir (1). İskemi neticesi oluşan mukoza hasarı bakteriyel translokasyona yol açmaktadır (2,3,4,5). Transloke olan bakteriler karaciğer ve dalakta, daha sıklıkla da mezenter lenf bezlerinde çoğalmaktadırlar.

Dahası diğer sistemik organlar da tutulabilmekte ve hasta multiorgan yetmezliğine girebilmektedir.

Çalışmamızda, sıçanlar üzerinde deneysel iskemi modeli oluşturularak, meydana gelecek bakteriyel translokasyonun ve seftriaksonun bunun üzerindeki etkisinin incelemesi amaçlanmıştır.

MATERYAL - METOT

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi, DETAM Laboratuvarında, Mikrobiyoloji ve Patoloji Anabilim Dallarının katkıları ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 30 adet 250-300 gr. ağırlığında Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Denekler, herbirinde 10 sıçan olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Eter inhalasyonu ile anestezi oluşturularak, her bir sıçana karın cildi traşı yapılmış %10'luk Povidon iyodur ile batının silinmesini takiben steril şartlar altında tüm deneklere median laparotomi

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D

** A.İ.B.Ü. Düzce Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D

*** İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.B.D

**** İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.

Yazışma Adresi: Dr. Recep GÜLOĞLU

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D. Çapa - İSTANBUL

yapılmıştır.

Kontrol grubunda (Grup 1) batin içerisine steril bir pensetle girip-çıkartılma dışında herhangi bir işlem yapılmaksızın batin kapatılmıştır. Grup 2 ve 3'teki deneklerin superior mezenterik arterleri (SMA) aortanın ayrıldığı yerin hemen distalinden 6/0 ipekle çift kat bağlanarak mezenter iskemisi oluşturulmuştur. Grup 3'teki sıçanlara ise, laparotomiden yarım saat evvel 25 mg/kg olacak şekilde tek doz Seftriakson intramusküler olarak yapılmıştır. 4 saat sonra tüm deneklere yine steril şartlar altında relaparotomi yapılmış, karaciğer, akciğer ve mezenter lenf bezlerinden doku, portal ve sistemik kandan da kan örnekleri alınarak tüm numuneler kültüre gönderilmiştir. Son olarak, patolojik inceleme amacıyla terminal ileumdan biopsi alınarak sıçanlar sakrifiye edilmiştir. Besiyerleri olarak, kanlı jeloz, kıymalı buyyon, triptik soy agar kullanılmıştır. Alınan ileum örnekleri hematoksilen eozin ile boyanarak ışık mikroskobu altında değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler ki kare testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Grup 2 ve 3'te superior mezenter arter ligasyonundan hemen sonra nabızın kaybolduğu ve barsak renginin solduğu görülmüştür. Terminal ileumdan alınan doku örneklerinin patolojik incelemesinde, mukozada değişik derecelerde epitel kaybı, kapiller dilatasyon, intersitisyel hemoraji, submukozal ödem ve kanama, mukoza, submukoza ve musküler tabakada değişik derecelerde nekroz saptanmıştır.

Kültür sonuçları incelendiğinde, Grup 1'deki deneklerden alınan kültürlerde hiçbir üreme olmadığı saptanmıştır. Grup 2 ve 3'teki üremeler Tablo 1'de gösterilmektedir. Grup 3'te 6 denekte kültürler steril kalmıştır. Grup 2'deki bir denegın, hem mezenterik lenf bezinde, hem karaciğerinde hem de portal kanında enterokok, akciğer ve mezenterik lenf bezlerinde alfa

hemolitik streptokok üremiştir. Bir başkasında ise mezenter lenf bezi ve akciğerde alfa hemolitik streptokok, karaciğerde ise peptokok saptanmıştır. Grup 2'de sistemik kan örneklerinde hiç üreme olmamış, Grup 3'te bir denekte hem sistemik kanda, hem de portal kanda enterobakter üremiştir. Bir denegın mezenter lenf bezinde E.Coli, bir diğeriinki ise alfa hemolitik streptokok üremiştir. Bir başka denekte portal kanda peptokok gözlenmiştir. Enterobakter, E.Coli, bacteroides gibi fakültatif anaerob enterik bakteriler translokasyona en sık uğrayan bakterilerdir (2,3,4,5) ve bizim çalışmamızda da bu mikroorganizmalara rastlanmıştır. Grup 2 ve 3 üremeler açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Dokulardaki üremeler ayrı ayrı ele alındığında, yalnızca mezenter lenf bezinde üreyen mikroorganizma sayısı, grup 3'te grup 2'den anlamlı olarak az bulunmuştur ($p<0.05$). Diğeri dokularda ise grup 2 ve 3 arasında üremeler açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Sonuç olarak, oluşturduğumuz mezenter iskemisi modelinde, seftriaksonun bakteriyel translokasyonu anlamlı bir şekilde etkilemediği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Bildirilen akut mezenter iskemisi olgularında son on yıldır artış olduğu göze çarpmaktadır (6,7,8). Bunun en önemli nedeni, kardiovasküler hastalığı olan yaşlı hasta sayısının artış göstermesidir. Tedavi metodlarındaki yeni gelişmelerin bir sonucu olarak bir zamanlar primer hastalığından ölebilecek kimseler, artık mezenter iskemisi gelişebilecek kadar yaşamaktadırlar (6).

Mezenter iskeminin mortalitesi, sorumlu etyolojiye göre değişmektedir. Akut arteriyel embolik oklüzyonda mortalite oranı %50, trombotik arteriyel oklüzyonda %95, non-oklüziv mezenterik iskemide %67 ve mezenterik venöz trombozda da %30 olarak bildirilmiştir (9).

Tablo 1: Bakteriyel translokasyona uğrayan mikroorganizmalar

	Mezenterik lenf bezi	Karaciğer	Portal Kan	Sistemik Kan	Akciğer
Grup 1 n: 10 Control	-	-	-	-	-
Grup 2 n: 10	Enterobakter (13) Bacteroides (14) Peptokok (18) Alfa Hem. Streptokok (19) Alfa Hem. Streptokok (20)	Enterobakter (13) Alfa Hem. Streptokok (19) Peptokok (20)	Enterobakter (13) Clostridium (14) E. Coli (18) Enterokok (19)		Alfa Hem. Streptokok (20)
Grup 3 n: 10 Ceftriaxon	E. Coli (23) Alfa Hem. Streptokok (28)		Peptokok (21) Enterobakter (25)	Enterobakter (25)	

Mezenter iskeminin patofizyolojisinin anlaşılmasındaki ilerleme yeni tedavi yöntemlerinin doğmasına ve denenmesine yol açmıştır. Barsak iskemisi, sitokinler, trombosit aktive edici faktör, tümör nekroz faktörü ve miyokardiyal depresyon faktörü gibi viseral sirkülasyondaki aktive edilmiş lökosit, trombosit, mast ve endotel hücrelerinden salgılanan mediatörlere bağlı inflamatuvar bir cevaptır (10,11). İskemik barsak, lokal ve sistemik patofizyolojik değişiklikler sonucu, bakteriyel istilaya karşı direncini kaybetmekte ve bu da endotoksemi ve bakteriyemiye sebep olmaktadır (12,13,14).

Mezenter iskemide bakteriyel translokasyon, intestinal morfoloji ve fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, mukoza harabiyetinin gelişmesi neticesinde oluşmaktadır (2,3,4,5). Van der Waaij (15), barsağın anaerobik florasının, potansiyel patojen bakterilerin kolonizasyonunu ve enfeksiyonunu önlediğini göstermiştir. Aynı araştırmacı tarafından bu koruyucu rol, "kolonizasyon direnci" olarak tanımlanmıştır.

Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda bakteriyel translokasyon oluşabilmesi için 3 temel patofizyolojik mekanizmadan en az birinin oluşmasının gerekli olduğu gösterilmiştir. Bunlar, barsak mukoza bariyerinin bozulması, yetersiz immün sistem ve normal barsak mikroflorasının bozulması sonucu bazı bakterilerin, özellikle de enterik basillerin aşırı artışıdır (16).

İntestinal savunma sistemlerinden sadece birinin bozulması veya hasara uğraması mezenterik lenf bezlerinde, daha az oranla da karaciğer ve dalakta bakteriyel translokasyona yol açmaktadır (17).

Translokasyonda ilk adım, endojen bakterilerin mukozadaki epitele veya bütünlüğü bozulmuş mukozal alanlara oturmasıdır. Normal bir barsakta peristaltik dalgalar mikroorganizmaların mukozal yüzeylere yapışmasına zaman tanımaz. Aynı zamanda lümen içindeki mukus kayganlık özelliği ile bakterilerin mukozaya yapışmasını engeller.

Deitch'in (18) deneysel çalışmalarına göre, eğer mukozal bariyer mekanik olarak bozulmuş ise veya ciddi bir immün yetmezlik söz konusuysa, ne bağırsağın normal florasının korunması, ne de bağırsağın selektif dekontaminasyonu bakteriyel translokasyonu önleyememektedir. Ancak bazı çalışmalarda, değişik birçok antibiyoterapinin bakteriyel translokasyonu etkilediği bildirilmiştir. Brook (19), 1991'de radyasyona maruz kalmış sıçanlarda, ofloksasin ve penisilin G kombine tedavisi ile enterobakterleri ve streptokokları azaltarak bakteriyel translokasyonu azalttığını bildirmiştir. Gianotti (20) ise, deneysel akut nekrotizan pankreatitte, polimiksin B, amikasin ve amfoterisin B ile, farelerde erken mortaliteyi ve translokasyonla ilgili enfeksiyonları azaltabilmiştir. Zong G'de (21) yanık oluşturan sıçanlarda, sistemik seftazidimin bakteriyel translokasyon üzerindeki etkisinin çok fazla olduğu, karaciğer ve böbrekte üreyen organizma sayısının da ciddi

şekilde azaldığı bildirilmektedir. Bizim çalışma modelimizde, seftriaksonun mezenterik iskemide bakteriyel translokasyon üzerindeki etkisi araştırılmış ve sonuçta seftriaksonun bakteriyel translokasyon üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bunu antibiyoterapinin, iskemik barsak mukozasında bakteriyel translokasyonu yeterince etkileyemediği şeklinde yorumlamaktayız.

Bakteriyel translokasyonu başlatan sorumlu mekanizma, değişken kan akımının yol açtığı iske mi ve reperfüzyon hasarıdır. Ancak, iskeminin yol açtığı doku hipoksisi de etyolojide önemli bir yer tutmaktadır (18). Gastrointestinal sistemde bakteriyel translokasyonun tanımlanmasından bu yana, lümen içindeki bakteriler sistemik enfeksiyon ve sepsis açısından kaynak olarak görülmüşlerdir (2,3,4,5). Hipotansiyon, hemodinamik dengesizlik veya intestinal perfüzyonu azaltan veya mukozal geçirgenliği arttıran vazoa ktif ajanlar bakteriyel translokasyon veya sistemik endotoksemiye kolaylaştırabilirler. Deneysel çalışmalar bu varsayımları desteklese de, intestinal bariyer fonksiyonunun kaybı ve sistemik enfeksiyonun gelişmesi, septik durum ve multiorgan yetmezliği arasındaki neden ve sonuç ilişkisini açıklamak için, daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız bizi, mukozal bariyerin hasara uğradığı durumlarda, barsağı dekontamine etmeye veya normal florayı korumaya çalışmanın, bakteriyel translokasyonu etkilemediği sonucuna götürmüştür.

Bunun klinik anlamı, mezenterik iske mi olgularında veya intestinal mukoza hasarı bulunan diğer septik hallerde; travma, yanık veya diğer yoğun bakım hastaları gibi ciddi immün yetmezliği olanlarda barsak mikroflorasını kontrol altında tutmanın tam anlamı ile etkin olamayacağıdır. Bu hastaları daha başarılı bir şekilde tedavi etmek için başka verilere ve yeni tedavi metodlarına ihtiyacımız olduğunu düşünmekteyiz.

TEŞEKKÜR: Çalışmamız boyunca bizlere gösterdiği nazik ilgi ve katkılarından dolayı Nezahat Gürler'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Haglund U, Gut ischemia. Gut 35 (suppl 1): 573-6, 1994
2. 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 23: 403-411, 1979
3. Deitch E.A., Berg R.: Bacterial translocation from the gut: A mechanism of infection. 3. Bum Care Rehab 8: 475-482, 1987
4. Deitch E.A.: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch. Surg 124: 699-701, 1989
5. Güloğlu R, Ertekin C, Necefli A, Yol S, Kurtoğlu M, Gürler N, Çevikbaş U, Mezenter iskemide serum fosfor seviye değişiklikleri ve bakteriyel translokasyon. Ulusal Travma Dergisi. 1 (2) 175-180, 1995

6. Kaleya RN, Boley 53. *Acute mesenteric ischemia: An aggressive diagnostic and therapeutic approach.* 1991 Roussel lecture. *Can J Surg* 35: 613-23, 1992
7. Corder AP, Taylor I. *Acute mesenteric ischemia.* *Postgrad Med J* 69:1-3, 1993
8. Grace pa. da. Costa M, Quressi A, Bouchier-Hayes D. *An aggressive approach to acute superior mesenteric arterial ischemia.* *Eur J Vasc Surg* 7: 731-2, 1993
9. Inderbitzi R, Waggner HE, Seiler C, Stimemann P. *Acute mesenteric ischemia.* *Eur J Surg* 158:123-6, 1992
10. Bradbury AW, Ruckley CV. *Role of the leucocyte in the pathogenesis of vascular disease.* *Br J Surg* 80:1503-12, 1993
11. Kuroda T, Shiiora E, Chiba S. *Effects of leucocyte and platelet depletion on ischemia reperfusion injury to dog pancreas.* *Gastroenterology* 107:1125-34, 1994
12. Tumage R, Oldham K. *Endotoxemia and remote organ injury following intestinal reperfusion.* *J Surg Res* 56: 571-8. 1994
13. Yilmazlar T, Korun N, Karagöz C, Gedikoglu S.: *Deneysel obstruktif sanlıkta bakteriyel translokasyon sonucu bakterilerin multiorgan yayılımı.* *Cerrahi Tıp Bülteni* 42: 18-24, 1995
14. Koike K, Moore FA, Banejee A. *Gut ischennia - reperfusion produces lung injury independent of endotoxin.* *Crit Care Med* 22: 1438-44, 1994
15. Van Der Waaij D, Berrghuis-de Vries J.M.: *Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic treated mice.* *J. Hyg. (Camb)* 69: 405-411, 1971
16. Deitch E.A. *Bacterial translocation of the gut flora: The Journal of Trauma* 30: 12, 184-189, 1990
17. Maejima K, Deitch E.A., Berg R.D.: *Bacterial translocation from the gastrointestinal tracts of mice receiving thermal injury.* *Infect Immun*: 43:6-10, 1984
18. Deitch E.A.: *Gut failure its role in the multiple organ failure syndrome.* In Deitch, E.A. (ed): *Multiple organ failure.* New York, pp.40-59, 1990
19. Brook I, Ledneey G.D.: *Ofloxacin and penicillin G combination therapy in prevention of bacterial translocation and animal mortality after irradiation.* *Antimicrob agents chemoter* Aug; 35, 8:1685-7, 1991
20. Gianotti L, Munda R, Alexander JW: *Effect of different regimens of gut decontamination on bacterial translocation and mortality in experimental acute pancreatitis.* *Eur J Surg Feb*; 161(2): 85-92, 1995
21. Zong G, xiao O, Zhaang Y. *Prophylactic effect of systemic ceftazidime on bacterial translocation in scalded rats.* *Chinese J Plastic Surg* 10(6): 456-8, 1994