

DENEYSEL MAJOR HEPATİK REZEKSİYON YAPILAN SİÇANLarda BAKTERİYEL TRANSLOKASYON OLUSUMUNA SİSTEMATİK ANTİBİYOTERAPİ VE BARSAK LAVAJININ ETKİLERİ

M.Emin GÜCLÜ¹, Erkan AKALIN¹, Nezahat GÜRLER²,
Hengameh ZANDİ², Asaf ATASEVEN¹, Mesut PARLAK³,
Uğurşel GÜCLÜ⁴, Hakan GÖK¹

ÖZET

Erişkin-erkek, 150-200 g ağırlığındaki Wistar-Albino sıçanlarda antibiyotik uygulama ve kolon lavajının deneysel major hepatic rezeksyonda bakteriyel translokasyon üzerine etkisi araştırılmıştır.

Denekler onar sıçan içeren 3 gruba ayrılmış, kontrol grubuna kas içi 2 ml fizyolojik tuzlu su, antibiyotik grubuna parenteral 50 mg/kg seftriakson ve 5 mg/kg ornidazol, antibiyotik + lavaj grubuna antibiyotik yanında 10 ml % 5'lik polietilenglikol ile kolonik lavaj uygulaması yapılmıştır. Bütün sıçanlara sol lop median ve lateral segmentleri içeren major hepatic rezeksyon uygulanmıştır. 18 saat sonra sıçanlar letal dozda eter inhalasyonu ile öldürülmiş, terminal ileum, mezenter lenf nodülleri, karaciğer ve dalaktan biyopsi örnekleri alınmış, bu örneklerden aerop ve anaerop koşullarda kültürler yapılmıştır.

Sistemik antibiyotik ve kolon lavajı uygulanan grupta, özellikle anaerop bakteriyel translokasyonun kontrol grubuna göre % 60 oranında azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$).

SUMMARY

The effects of antibiotic therapy and intestinal lavage on bacterial translocation in experimental major hepatic resection in rats.

The effects of antibiotic therapy and intestinal lavage on bacterial translocation in experimental major hepatic resection were investigated in adult-male Wistar-Albino rats weighting 150-200 g.

In control group of 10 rats, only 2 ml saline was injected intramuscularly. In antibiotic group of 10 rats parenteral ceftriaxone (50 mg/kg) and ornidazol (5 mg/kg) were administered. In antibiotic and intestinal lavage group of 10 rats, colonic lavage with 10 ml 5 % polyethylenglycole was applied additionally to antibiotics. Major hepatic resection (including left median and lateral lobectomy) was performed to all rats. 18 hours later, rats were sacrificed by lethal dose ether inhalation and biopsies were taken from terminal ileum, mesenteric lymph nodes, liver and spleen. These samples were cultured in aerobic and anaerobic conditions.

Anaerobic bacterial translocation was decreased 60 % in the systemic antibiotic therapy and intestinal lavage group when compared to the control group ($p<0.05$).

1- Vakıf Gureba Hastanesi, 1. Cerrahi Kliniği, İstanbul.

2- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

3- İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

4- SSK Eyüp Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.

GİRİŞ

Gastrointestinal sisteme bulunan bakteriler belli koşullar altında mezenter lenf nodüllerine ve sistemik dolaşma geçebilirler. Bu duruma bakteriyel translokasyon denir. Major hepatic rezeksyon bakteriyel translokasyon oluşturan koşullardan biridir (12). Major hepatic rezeksyon sonucu intestinal mikroflora transloke olur (12). Bakteriyel translokasyon ve yol açabileceği intraabdominal sepsisin morbidite ve mortaliteyi birinci dereceden etkileyebileceği ve bakteriyel translokasyonu azaltacak veya engelleyecek her türlü girişimin morbidite ve mortalite oranlarının düşmesine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (2, 11).

Major hepatic rezeksyonda enterik bakterilerin intestinal alandan ekstraintestinal bölgelere translokasyonunda başlıca sorumlu, lümende aşırı bakteriyel birikimdir (12).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İ.Ü.Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresince sıçanlar İstanbul Yem Sanayi tarafından hazırlanan fare yemi ve su ile beslendirler. Çalışmada üç grup halinde, her birinde on adet sıçan bulunan toplam otuz adet Wistar-Albino tipi, ortalama ağırlığı 150-200 g olan erkek sıçanlar kullanılmıştır.

Kontrol grubundaki (KG) deneklere 2 ml serum fizyolojik İM enjekte edilmiştir. Sistemik antibiyoterapi grubundaki (SAG) deneklere sistemik yoldan 50 mg/kg seftriakson ve 5 mg/kg ornidazol; sistemik antibiyoterapi ve barsak lavajı grubuna (SA+BLG) ise antibiyotiğe ek olarak 10 ml % 5'lik polietilenglikol ile preoperatif lavman uygulanmıştır. Uygulamaların hemen sonrasında denek hayvanlarında aseptik çalışmaya özen gösterilerek eter anestezisi altında bilateral subkostal insizyonla laparatomı yapılmıştır. Tüm deneklere karaciğer sol lop median ve lateral segmentleri içeren major hepatic rezeksyon uygulanmıştır. Kanama kontrolünün ardından batın serum fizyolojikle yılanıp 3/0 atravmatik ipekle tek kat kontinü olarak kapatılmıştır.

Tüm denekler çalışmanın 18. saatinde yüksek doz eter kullanılma yöntemi ile öldürilmiş, mikrobiyolojik tetkik amacıyla aerop ve anaerop kültür için aseptik koşullarda sırasıyla dalak, karaciğer, mezenter lenf nodülleri ve terminal ileumdan doku örnekleri alınmıştır. Tüm kültür materyalleri İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda aerop kültürler için kanlı jeloz, anaerop kültürler için kıymalı buyyon ve maya özel sisteinli kanlı jeloz besiyerlerine ekilmiş, bilinen yöntemlerle inkübasyon, izolasyon ve idantifikasiyon işlemleri uygulanmıştır.

Gruplar	Uygulama
Kontrol grubu (KG)	Major hepatic rezeksyon + Serum fizyolojik
Sistemik antibiyoterapi grubu (SAG)	Major hepatic rezeksyon + (Seftriakson + ornidazol)
Sistemik antibiyoterapi+barsak lavajı grubu (SA+BLG)	Major hepatic rezeksyon + (Seftriakson + ornidazol) + Polietilen lavajı

BULGULAR

Kontrol grubu ve iki deney grubunda barsak, mezenter lenf nodülü (MLN), karaciğer ve dalak kültürlerinde elde edilen üremeler (A) ve üreyen bakteriler (B) aşağıda belirtilmiş; barsak ve MLN kültür sonuçları tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

A. Aerop ve anaerop kültürlerde üreme oranları

1) Kontrol grubu

- Barsak kültürlerinde 10 aerop üreme (% 100), 7 anaerop üreme (% 70) saptanmıştır.
- MLN kültürlerinde 10 aerop üreme (% 100), 7 anaerop üreme (% 70) saptanmıştır.
- Karaciğer kültürlerinde 7 aerop üreme (% 70), 5 anaerop üreme (% 50) saptanmıştır.
- Dalak kültürlerinde 7 aerop üreme (% 70), 6 anaerop üreme (% 60) saptanmıştır.

2) Sistemik antibiyoterapi grubu

- Barsak kültürlerinde 10 aerop üreme (% 100), 6 anaerop üreme (% 60) saptanmıştır.
- MLN kültürlerinde 9 aerop üreme (% 90), 5 anaerop üreme (% 50) saptanmıştır.
- Karaciğer kültürlerinde 8 aerop üreme (% 80), 5 anaerop üreme (% 50) saptanmıştır.
- Dalak kültürlerinde 7 aerop üreme (% 70), 5 anaerop üreme (% 50) saptanmıştır.

3) Sistemik antibiyoterapi+barsak lavajı grubu

- Barsak kültürlerinde 9 aerop üreme (% 90), 3 anaerop üreme (% 30) saptanmıştır.
- MLN kültürlerinde 7 aerop üreme (% 70), 3 anaerop üreme (% 30) saptanmıştır.
- Karaciğer kültürlerinde 6 aerop üreme (% 60), 2 anaerop üreme (% 20) saptanmıştır.
- Dalak kültürlerinde 6 aerop üreme (% 60), 3 anaerop üreme (% 30) saptanmıştır.

B. Kültürlerde üreyen bakteriler

- Aerop kültürlerde üreyen bakteriler sırasıyla enterokoklar (% 45), *Escherichia coli* (% 35), *Proteus mirabilis* (% 18.3), *Enterobacter* (% 5), *Klebsiella pneumoniae* (% 2.5) ve koagülaz negatif stafilocoklar (% 0.8) olmuştur.
- Anaerop kültürlerde üreyen bakteriler ise *Bacteroides* cinsi (% 30), peptostreptokoklar (% 13.3), anaerop Gram pozitif çomaklar (% 8.3) olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Barsak kültürlerinde üreyen bakterilerin gruplara göre dağılımı.

KG		SAG		SA + BLG	
Aerop	Anaerop	Aerop	Anaerop	Aerop	Anaerop
E, EC	B, Ag	E	-	E, KP	-
E, EC	B	E, EC	Pep, B	EC	-
E, KP	-	E, P	-	EC	-
EC, P	-	E, P	Ag	EC	B
EC	-	P	Pep	E	-
E, EC	Pep, B	EC	B	E	-
E, P	B	EC, E	-	EC	B
EC, E	Ag	E	Pep	P	-
E	B	EC, KS	-	-	-
Eb, P	B	P	Ag	EC, P	Pep

E: Enterokok, EC: Escherichia coli, P: Proteus mirabilis, KP: Klebsiella pneumoniae,
 Eb: Enterobacter, KS: Koagülaz negatif stafilocok, B: Bacteroides, Pep: Peptostreptokok,
 Ag: Anaerop Gram pozitif çomak.

Tablo 2. MLN kültürlerinde üreyen bakterilerin gruplara göre dağılımı.

KG		SAG		SA + BLG	
Aerop	Anaerop	Aerop	Anaerop	Aerop	Anaerop
E	B	E	-	E	-
E, EC	B	E, EC	B	-	-
E	-	P	-	-	-
E, P	-	E	-	EC	B
EC	-	-	Pep	E	-
E, EC	B	E	B	E	-
E	B	EC, E	-	EC	Pep, B
EC, E	Ag	E	Pep	B	-
P	B	E, EC	-	-	-
Eb,	B	P	Ag	EC, P	Pep

TARTIŞMA

Enterik bakteriler normal koşullarda mezenter lenf nodüllerinde ve viseral organlarda çoğalmazlar. Bakteriyel translokasyonun oluşması için gereken şartların başlıcaları hemorajik şok, geniş ve derin yanıklar, transplantasyon, mekanik ikter, oral nonabsorbabl antibiyotik baskısı, immün yetmezlik, sigara alışkanlığı, multipl künt travma, intraabdominal inflamatuvar odak, radyoterapi, endotoksemi, mekanik ikter, total parenteral beslenme ve major hepatik rezeksyon olarak sayılabilir (9, 12).

Wang ve ark. (12) ratlarda ve insanlarda major hepatik rezeksyon sonrası bakteriyel translokasyon olduğunu göstermişlerdir. Major hepatik rezeksyonlarda oluşan bakteriyel infeksiyonlar, son yıllarda infeksiyonla savaşında kaydedilen büyük

gelişimlere karşı major hepatik rezeksiyonda oluşan komplikasyonların % 25'ini oluşturmaktadır (11). Bu hastalarda oluşan bakteriyel infeksiyon veya bakteriyeminin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalar muhtemel mekanizmayı hepatik rezeksiyon bölgesinde oluşan rezidüel kavite (12), peritoneal kavitede safra, kan birikimi veya iskemik karaciğer dokusunun infeksiyona elverişli ortam hazırlaması (10), ağır intraoperatif kanama, uzun ameliyat süresi, büyük miktarda karaciğer dokusunun rezeksiyonu (2, 6) gibi nedenlere bağlamaktadır. Son yıllarda artan miktarlarda yayın, major hepatik rezeksiyonda oluşan bakteriyel infeksiyonlarda intestinal sistemden endojen mikroorganizmaların sistemik organ ve dokulara translokasyonunu primer neden olarak ileri sürmektedir (13).

Anaeropların viseral organlara translokasyonu özellikle timusu alınmış, öldürücü dozda radyasyona maruz kalmış ve ağır yanıklı kemirgenlerde ve akut kolon iskemisi oluşturmuş köpeklerde gösterilmiştir. Yani anaerobik translokasyon doku hasarıyla neomisinle baskılantı hastalarda anaerop translokasyon geliştiği gösterilmiştir (14). Deneysel çalışmamızda anaerop translokasyon aerop translokasyona göre daha az orandaydı. Sistemik antibiyoterapi+barsak lavajı uygulaması ile anaerop translokasyonda azalma görülmüştür. Bu sonucu almamızda aerop yanında anaerop etkisi de olan antibiyoterapi uygulamamızın önemli bir faktör olduğunu düşünmek teyiz. 2. grupta da antianaerobik etkisi olan antibiyotik uygulandı. Bakteriyel translokasyonun en çok geliştiği ekstraintestinal organın mezenter lenf nodülleri olduğu görülmüştür. Karaciğer, dalak gibi viseral organlara translokasyon ise daha az oranlarda oluşur (3). Çalışmamızda bakteriyel translokasyonun en çok mezenter lenf nodüllerinde olduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla karaciğer ve dalak izlemiştir. Antibiyotiklerle tedavi edilmiş normal intestinal florası farelerde başlıca transloke olan mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter*'lardır (4, 5, 8). Bu organizmalar multiorgan yetmezliğindeki cerrahi hastalar, nötrepenik immun sistemi baskılanmış hastalarda çeşitli klinik tablolara yol açan mikroorganizmalarla aynıdır (1, 7).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre sistemik antibiyoterapi grubunda aerobik ve anaerobik kültürlerde bakteriyel translokasyonda % 10-20 oranında bir azalma tespit edilmiştir. Bu sonuç olumlu olmakla birlikte istatistikî açıdan anlamlı değildir. Antibiyotik kullanımına bağlı bakteriyel translokasyonda artış görmememizin nedeni uzun süreli ve oral nonabsorbabl antibiyotik yerine sadece peroperatif ve sistemik etkili parenteral antibiyotik kullanmamıza bağlanabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda antibiyoterapilerle barsak florasının baskılandığı durumlarda anaerop translokasyonda artış görüldüğü bildirilmektedir (14). Yaptığımız deneye böyle bir olayla da karşılaşılmamıştır. Bunun sebebi de aeroblara etkisi yanında, anti-anaerobik etkisi de olan antibiyotik kullanmamız olabilir.

Sistemik antibiyoterapi+barsak lavajı grubunda özellikle anaerop translokasyonda % 60'lara varan bir azalma gözlenmiştir. Bu sonuç istatistikî açıdan anlamlıydı ($p<0.05$). Barsak lavajı yoluyla intestinal bakteri içeriğinin azaltılması veya yok edilmesi ile beraber sistemik antibiyoterapi yoluyla transloke olabilen az sayıdaki bakterinin eliminasyonunun etkin olduğu görülmektedir. Daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da anaerop kültürlerdeki üreme oranı aerop kültürlerde göre daha düşük oranda olmuştur.

Major hepatik rezeksiyon gerek mekanik travma oluşturarak immün yanıtta azalmaya yol açarak, gerekse intraabdominal inflamatuar odak oluşturarak bakteriyel translokasyon için uygun ortam yaratmaktadır. Major hepatik rezeksiyonda oluşan bu

bakteriyel translokasyonun gerek oluşum mekanizmasının tam olarak aydınlatılamamış olması, gerekse postoperatif morbidite ve mortalitede önemli bir yer tutması nedeniyle günümüzde ve gelecekte önemli bir sorun oluşturacağı düşünülebilir. Bugüne dek yapılan çalışmalara rağmen bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği ve konu aydınlatıldıkça major hepatik rezeksiyon yapılan hastalarda çok daha iyi sonuçlar alınabilecegi düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Abrenholz D H, Simmons R L: Peritonitis and other intra-abdominal infections, "Simmons R L, Howard R J (eds): *Surgical Infectious Diseases*" kitabında s. 795, Appleton-Century-Crofts, East Norwalk (1982).
- 2- Andersson R, Saarela A, Tranberg K, Bengmark S: Intraabdominal abscess formation after major liver resection, *Acta Chir Scand* 156:707 (1990).
- 3- Berg R D: Bacterial translocation from the gastrointestinal tracts of mice receiving immunosuppressive chemotherapeutic agents, *Curr Microbiol* 8: 285 (1983).
- 4- Berg R D: Translocation of indigenous bacteria from the intestinal tract, "Hentges D J (ed): *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*" kitabında s.333, Academic Press, New York (1983).
- 5- 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 Immunol* 23:403 (1979).
- 6- Deitch E A, Maejima K, Berg R: Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI tract microflora in burned rats, *J Trauma* 25: 385 (1985).
- 7- Marshall J C, Christou N V, Horn R, Meakins J L: The microbiology of multiple organ failure: the proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens, *Arch Surg* 123: 309 (1988).
- 8- Tuncer Ü, Gülgülu M E, Karahan S, Görsel C, Öngen B, Ağaçfidan A, Gürler N: Tıkanma şartlığında oluşan mikrobiyal translokasyon üzerine internal drenajın etkileri, *Çağdaş Cer Derg* 6: 166'(1992).
- 9- Owens W E, Berg R D: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of athymic (nu/nu) mice, *Infect Immunol* 27: 461 (1980).
- 10- Pace R F, Blenkham J I, Edwards W J, Orioff M, Blumgart L H, Benjamin I S: Intra-abdominal sepsis after hepatic resection, *Ann Surg* 209: 302 (1989).
- 11- Wade J C, de Jongh CA, Newman KA, Crowley J, Wiernik P H, Schimpff SC: Selective antimicrobial modulation as prophylaxis against infection during granulocytopenia: trimethoprim-sulfamethoxazole vs. nalidixic acid, *J Infect Dis* 147: 624 (1983).
- 12- Wang X, Andersson R, Soltesz V, Bengmark S: Bacterial translocation after major hepatectomy in patients and rats, *Arch Surg* 127: 1101 (1992).
- 13- Wang X, Andersson R, Soltesz V, Guo W, Bengmark S: Water soluble ethylhydroxyethyl cellulose prevents bacterial translocation induced by major hepatic resection in the rat, *Ann Surg* 217: 155 (1993).
- 14- Wells C L, Maddaus M A, Jechorek R P, Reynolds C M, Simmons R L: Translocation of intestinal bacteria in mice with selective elimination or retention of an intestinal anaerobic microflora, *Proceedings of IXth International Symposium on Gnotobiology*, Foundation Mérieux (1988).