

Antimikrobiyal Profilaksinin Mukozal ve Lümen İçi Kolonik Mikroflora Üzerine Etkileri

EFFICACY OF ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS ON THE COLONIC MUCOSAL AND INTRALUMINAL MICROFLORA

Dr. Ali COŞKUN*, Dr. Ali UZUNKÖY*, Dr. Ömer Faruk AKINCI*, Dr. Mustafa ULUKANLIGİL**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, (*) Genel Cerrahi, (**) Mikrobiyoloji ABD, ŞANLIURFA

ÖZET

Amaç: Bu deneysel çalışma, lokal ve sistemik etkili antimikrobiyal ilaçlarla, barsak lavaj yönteminin kolona ait lümen içi ve mukozal mikroflora üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla planlandı.

Durum Değerlendirmesi: Kolorektal cerrahi sonrası gelişen septik komplikasyonlar günümüzde de önemli bir problemdir. Sorunun giderilmesinde kolon temizlik yöntemlerine ilave olarak, çeşitli antimikrobiyal ajanlar ya da bunların kombinasyonları denenmektedir.

Yöntem: Çalışmaya alınan 60 rat altı gruba ayrıldı. Kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmayıp, normal beslenmelerine devam edildi. Lavaj grubundaki her rata 65 ml/kg polietilen glikol verildi. Diğer gruplara, sırasıyla, lavaja ilave olarak oral "imipenem-silastatin", parenteral (PE) sefuroksim, PE sefuroksim + metranidazol, PE "imipenem-silastatin" verildi. İşlem sonrası ratların kolonlarına ait flora tayini için, lümen içi ve mukozal kültür örnekleri alındı.

Çıkarımlar: Lümen içi ve mukozal flora sonuçlarının gruplar arası ikili karşılaştırmasında lavaj ve kontrol grubu ile tedavi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hem lümen içi hem de mukozal flora üzerine en etkin sonuçlar, sefuroksim + metranidazol ile PE "imipenem-silastatin" kullanılan gruplarda elde edildi. Bu gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuçlar: PE "imipenem-silastatin" mukozal ve lümen içi mikst flora üzerine, yaygın kullanılan sefuroksim + metranidazol kombinasyonu kadar etkili bulundu.

Anahtar kelimeler : "imipenem-silastatin", sefuroksim, metranidazol, polietilen glikol, mikroflora, profilaksi

SUMMARY

This experimental study was undertaken in order to investigate the efficacy of local and systemic antimicrobial agents on the colonic mucosal and intraluminal microflora. Sixty Wistar Albino rats were divided into six groups. The first group was the control group. The second group was polyethylene glycol (PEG) lavage. The third group received oral "imipenem-cilastatin", the fourth group parenteral cefuroxime, the fifth parenteral cefuroxime+metronidazole and the sixth group parenteral imipenem-cilastatin in addition to PEG lavage. The mucosal and intraluminal flora was significantly different between control and therapy groups, with an exception in the lavage group. The best results were obtained in the cefuroxime+metronidazole and parenteral "imipenem-cilastatin" groups. The difference between these two groups was not statistically significant. These results suggest that parenteral "imipenem-cilastatin" is as effective as parenteral cefuroxime+metronidazole combinations.

Keywords : "Imipenem-cilastatin", cefuroxime, metronidazole, polyethylene glycol, microflora, prophylaxis

Kolon ve rektum organizmanın mikroflora açısından en zengin bölgesi olup, kolona ait katı içeriğin %40'ını canlı bakteriler oluşturur. Bunların da %99'u anaerob olmak üzere, yaklaşık 400 bakteri türünü içerir (1). Bakteri konsantrasyonu midede 10^2 - 10^3 /ml iken, distale doğru bu sayı giderek artar ve kolon-rektum bölgesinde 10^{11} /ml'ye ulaşır (2). Bu nedenle kolorektal bütünlüğün bozulduğu cerrahi girişimlerden sonra yara enfeksiyonu, anastomoz açılması ve karın içi apse gelişimi gibi septik komplikasyonlara sıklıkla rastlanır (3). Cerrahi sonrası görülen morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni ise bu komplikasyonlardır. Bu riskin azaltılmasında, etkin barsak temizlik yöntemleriyle kolona ait katı içeriğin tamamı, sıvı içeriğin ise olabildiğince uzaklaştırılması gerekir (4). Ayrıca kolona ait patojen bakteri konsantrasyonunu azaltabilmek için mikstipteki bu floraya etkili antimikrobiyal ilaçların da kullanılması gerekir (5).

Çalışmamızda, lokal ya da sistemik etkili antibiyotiklerle, polietilen glikol (PEG) lavaj yöntemini kullanarak kolon lümen içi ve mukozal mikroflora üzerine olan etkilerini deneysel olarak araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, ağırlığı 230 gr. olan (190-250) altmış adet Wistar Albino rat üzerinde gerçekleştirildi. Tüm ratlara yirmi gün süreyle %50 et içerikli diyet uygulanarak, kolon florası insaninkine benzetilmeye çalışıldı. Daha sonra ratlar onarlı altı gruba ayrıldı. Kontrol grubu (K): Normal beslenmelerine devam edilip, ek bir uygulama yapılmadı. Lavaj grubu (L): Sakrifiye edilmeden önceki akşam her rata gavajla 65 ml / kg PEG verilerek barsak lavajı yapıldı. Tedavi grubu 1 (T1): Lavaja ilave olarak işlemden yirmi dört saat önce başlanarak sekiz saat arayla, üç doz halinde 15 mg/kg "imipenem-silastatin" gavaj yoluyla verildi. Tedavi grubu 2 (T2): Lavaja ilave olarak, işlemden bir saat önce, her rata 30 mg/kg sefuroksim parenteral (PE) yolla kuyruk veninden verildi. Tedavi grubu 3 (T3): Lavaja ilave olarak, işlemden bir saat önce her rata 30 mg/kg sefuroksim + 20 mg/kg metranidazol PE uygulandı. Tedavi grubu 4 (T4): Lavaj uygulamasına ilave olarak, işlemden bir saat önce 15 mg/kg "imipenem-silastatin" PE yolla verildi.

Sakrifiye edilen her ratın karnı steril şartlarda geniş insizyonla açılıp, sağ kolonu ileo-çekal birleşke ve sağ hepatic köşeden bağlandı. Enjek-

törle çekum içerisine 2 ml serum salin verilerek içerik homojenize edilip 1 ml geri aspire edildi. Daha sonra çıkan kolon duvarından 0.5 cm tam kat doku örneği alınıp steril şartlarda yıkanarak homojenize edildi. Sıvı ve katı homojenizatların aerob ve anaerob ekimleri yapıldı. Aerob kültür için kanlı jelöz ve eozin metilen blue (EMB) agar kullanıldı. Anaerobik kültür için kanlı agar ve kanamisin-vankomisin triptik soy agar kullanıldı. Koloni sayımında kanlı agardaki koloni sayısı esas alındı. Ekim yapılan aerob besiyeri 24 saat, anaerob besiyeri ise gas-pak anaerob kavanoz kullanılarak 48 saat bekletildi. İzole edilen aerob bakterilerin mikroskopik özellikleri ve biyokimyasal özellikleri klasik yöntemlerle araştırıldı ve tür tanıları konuldu. Anaerob bakterilerin tanısı mikroskopik görünümleri ön planda tutularak yapıldı. Sonuçlar Mann Whitney U testi kullanılarak, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Her grubun kolon duvarı ve lümen içi sıvı homojenizatlarına ait aerob-anaerob kültürlerinden bakteriyolojik tip tayini ve koloni sayımları yapıldı. Aerob gruptan; E. koli, proteus, klebsiella, S. aereus, anaerob gruptan; bakteroides, peptokokkus, peptostreptokokkus ön planda olarak üreyen mikroorganizmalardı.

Lavaj uygulaması; Tek başına lavaj uygulanan grup ile kontrol grubu arasında, mukozal ve lümen içi mikst flora açısından istatistiksel anlamda fark yoktu.

Lokal antimikrobiyal uygulama; Lokal etkili antimikrobiyal ajan olarak seçilen, mide ve barsaktan emilmeyen "imipenem-silastatin" in gavajla uygulandığı grup, lümen içi flora üzerine etkin sonuçlara sahipti. Bu uygulama ile kontrol, lavaj ve PE sefuroksim grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PE "imipenem-silastatin" ve sefuroksim + metranidazol ile lokal uygulama arasındaki fark ise anlamsızdı. Lokal uygulamanın mukozal mikst flora üzerine olan etkisi anlamlı olmayıp, sonuçlar kontrol ve lavaj gruplarına benzerdi.

Sistemik antimikrobiyal uygulama; Tüm PE uygulamalı gruplar ile kontrol grubu arasında, hem mukozal hem lümen içi floraya ait farklar, istatistiksel olarak anlamlıydı. PE sefuroksim ile bunun metranidazol ile kombinasyonu ve PE "imipenem-silastatin" grupları arasında, lümen içi ve mukozal anaerobik flora etki bakımından

TABLO 1 : LÜMEN İÇİ AEROB VE ANAEROB FLORA AÇISINDAN, GRUPLAR ARASI İKİLİ KARŞILAŞTIRMA İSTATİSTİK SONUÇLARI

GRUPLAR		Lavaj (L)		İmipenem (T-1)		Sefuroksim (T-2)		Sefurok+Metra (T-3)		İmipenem-PE (T-4)		
		u	p	u	p	u	p	u	p	u	p	
K	Ae	10300000±888194.17	34.5	0.2292	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
	An	10000000±623609.56	31.0	0.1340	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
L	Ae	9850000.0±529674.95			0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
	An	9600000.0±459468.29			0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
T-1	Ae	8000.00±1247.22					18.0	0.0122*	26.0	0.0553	34.0	0.2131
	An	7400.00±843.27					0.0	0.0001*	43.0	0.5621	37.0	0.2906
T-2	Ae	9400.00±843.27							34.0	0.1937	32.0	0.1484
	An	325000.00±42491.83						0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	
T-3	Ae	9000.00±666.67									44.0	0.6300
	An	7600.00±699.21									43.0	0.5645
T-4	Ae	8700.00±1159.50										
	An	7800.00±788.81										

Ae: Aerobik flora

An: Anaerobik flora

*: Anlamlı (p < 0.05)

anlamli fark mevcuttu.

Profilakside kullanılan antimikrobiyal ajanlardan hem lümen içi hem de mukozal mikst flora üzerine en etkin sonuçlar, PE "imipenem-silastatin" ve sefuroksim + metranidazol kullanılan gruplarda elde edildi. Bu iki grup arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdı.

TARTIŞMA

Doğal florasının zenginliğine bağlı olarak kolorektal girişimler, enfeksiyöz komplikasyonların en sık gözlemlendiği girişimlerin başında gelir. Kolorektal bölge farklı iki yerleşim gösteren mikst yapıda bir floraya sahiptir. Bunlardan lümen içi flora ameliyat sonrası enfeksiyöz komplikasyon-

lardan, mukozal flora ise daha çok anastomoz iyileşmesiyle ilgili problemlerden sorumlu tutulmaktadır (6).

Ameliyat öncesi barsak temizlik yöntemlerinin rutin kullanıma girmesiyle, septik komplikasyon gelişme sıklığı önemli oranda azalmıştır (7). Çalışmamızda lavaj grubuna ait lümen içi ve mukozal mikst flora sonuçları ile kontrol grubu sonuçları benzerdi. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Lavaj grubu mukozal flora sonuçlarımız Smith ve arkadaşlarının (8) bildirdikleri sonuçlara benzerdi, fakat anlamlı fark bildirdikleri lümen içi floraya ait sonuçlarla uyumlu değildi. Dolayısıyla sonuçlarımız, tek başına lavaj uygulamanın enfeksiyon sıklığındaki azalmayı kolon florasını doğrudan baskılayarak

sağlamadığı görüşünü destekliyordu (9).

Sadece lavaj uygulanmış gruplarda kolorektal cerrahi sonrası septik komplikasyon gelişme oranı %32 olarak bildirilmektedir (10). Oysa enfeksiyon gelişme riski %5'in üzerinde olan girişimlerden önce antibiyotik profilaksisi önerilmekte, hatta bir zorunluluk olarak bildirilmektedir (11,12). Bartlett ve Burton (13) kolon temizliğine ilave olarak antibiyotik profilaksisi yapılmış girişimlerden sonra enfeksiyon görülme oranını %18 olarak bildirmişlerdir. Günümüzde bu oran %11 civarındadır (14). Bakteriyolojik tiplendirme çalışmaları, septik komplikasyonlardan en sık olarak aerob patojenlerden E.Koli, anaeroblardan ise B. Fragilis'in sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (15,16). Uygulanacak profilaksinin aerob ve

anaerob patojen bakterileri kapsamı gerekir. Bu amaçla öncelikle neomisin sülfat + eritromisin baz kombinasyonu gibi barsak emilim oranı düşük, iki-üç günlük protokoller benimsenmiştir (17).

Çalışmamızda, lokal etkili antimikrobiyal ajanların lümen içi ve mukozal flora üzerine etkilerini değerlendirebilmek için, mide-barsak kanalından emilmeyen "imipenem-silastatin" i gavaj yoluyla kullandık (18). Bu gruba ait lümen içi flora sonuçları, sefuroksim + metronidazol ve PE "imipenem-silastatin" gruplarının sonuçlarına benzerdi ve kontrolle aralarındaki fark anlamlıydı. Elde edilen bulgularla, gavajla verdiğimiz "imipenem-silastatin" grubuna ait sonuçlarımız, neomisin sülfat + eritromisin baz

TABLO 2 : MUKOZAYA AİT AEROB VE ANAEROB FLORA AÇISINDAN, GRUPLAR ARASI İKİLİ KARŞILAŞTIRMA İSTATİSTİK SONUÇLARI

GRUPLAR		Lavaj (L)	İmipenem (T-1)		Sefuroksim (T-2)		Sefurok+Metra (T-3)		İmipenem-PE (T-4)			
	$\bar{x} \pm sd$		u	p	u	p	u	p	u	p		
K	Ae	635000.00±158201.70	45.5	0.7304	38.5	0.3800	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
	An	575000.00±151382.52	44.0	0.6464	39.0	0.3990	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
L	Ae	620000.00±120646.41			39.5	0.4192	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
	An	550000.00±129099.44			44.5	0.6730	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
T-1	Ae	585000.00±105540.93					0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
	An	525000.00±108653.37					0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	0.0	0.0001*
T-2	Ae	9500.00±849.84						31.5	0.1423	27.5	0.0735	
	An	205000.00±36893.24						0.0	0.0001*	0.0	0.0001*	
T-3	Ae	8800.00±1032.80									47.0	0.8127
	An	8200.00±788.81									30.0	0.1152
T-4	Ae	8700.00±948.68										
	An	7400.00±1173.79										

Ae: Aerobik flora

An: Anaerobik flora

*: Anlamlı (0.05)

uygulanmış diğer çalışmalardaki lümen içi floraya ait sonuçlara benzerdi. Fakat çalışmamızda, mide-barsak kanalından emilmeyen lokal etkili antibiyotik uygulamasının, mukozal flora üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamsızdı. Schoetz (19) oral neomisin sülfat + eritromisin baz kombinasyonuna, PE sefoksitin ilave ederek daha iyi sonuç elde ettiğini bildirmiştir. Etkinlikteki bu artış, PE antibiyotik tarafından mukozal floranın baskılanmasıyla ilgili olabilir.

Profilaksiden amaç; mukozal ve lümen içi floradan birinin veya ikisinin tamamen yok edilmesi değil, fırsatçı patojen ajanların süpresyonunu sağlamak olmalıdır (20). Çalışmamızda lümen içi ve mukozal floranın her ikisi üzerinde de en etkin sonuçlar, sefuroksim + metranidazol ile PE "imipenem-silastatin" gruplarında elde edildi. PE uygulama, oral yolla beslenemeyen olgulara da kullanılabilir üstünlüğüne sahiptir. Ayrıca aynı ilacın tek doz uygulaması ile tekrarlayan doz uygulamaları arasında, septik komplikasyonlardan koruyuculuk bakımından istatistiksel fark bulunmamıştır (14). PE tekli antibiyotik uygulamasının hastanede kalış süresini kısaltması ve dirençli patojen gelişme oranını düşürerek hastane enfeksiyonu gelişme sıklığını da azaltması beklenebilir.

Çalışmamızda sonuç olarak; PEG lavaj yöntemi, barsak içeriğinin uzaklaştırılmasında oldukça başarılı iken, kolona ait mikst floranın baskılanmasında tek başına etkili değildi. Mide-barsak kanalından emilmeyen, lokal etkili antimikrobiyal uygulama, lümen içi mikst flora üzerine oldukça etkili olsa da, mukozal flora üzerine etkisizdi. Mukozal flora üzerine etkisi bakımından, tek doz PE "imipenem-silastatin" lokal etkili uygulamadan daha üstündü. Ayrıca bu uygulama, hem mukozal hem de lümen içi mikst yapıdaki flora üzerine, yaygın kullanılan sefuroksim + metranidazol kombinasyonu kadar etkili bulundu.

KAYNAKLAR

- Kodner JJ, Fry RD, Fleshman JW et al: Colon, rectum and anus. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC et al: Principles of Surgery. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1994:1191-1306.
- Tunçkanat F: Cerrahi infeksiyon hastalıklarının mikrobiyolojisi. *İnfeksiyon Bülteni* 1996;2:45-51.
- Kebudi A, Akyüz F, İşgör A, Gürler N, Yetkin C, Mihmanlı M: Deneysel kolon yaralanmasında antibiyotiklerin etkinliği. *Ulusal Travma Dergisi* 1997;3:169-174.
- Coşkun A, Uzunköy A, Akıncı ÖF, Arslan O, Bitiren M, Koçyiğit A: Kolonoskopi öncesi barsak hazırlık yöntemlerinin kan kimyası ve kolon mukozası üzerine etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1999;15(1):38-43.
- Condon RE, Bartlett JC, Greenlee H, et al: Efficacy of oral and systemic antibiotic prophylaxis in colorectal operations. *Arch Surg* 1983;118:496-502.
- İğci A, Kadioğlu N, Özmen V, ve ark: Kolon hazırlık yöntemlerinin mikroflora ve mukoza yapısı üzerine etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1991;7(3):138-145.
- Arnsperger RC, Hellung TS: An evaluation of results of colon anastomosis in prepared and unprepared bowel. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:638-641.
- Smith MB, Baliga P, Sartor WM, Goradia VK, Holmes JW, Nichols RL: Intraoperative colonic lavage: Failure to decrease mucosal microflora. *Southern Med J* 1991;84(1):38-42.
- Oliveira L, Wexner SD, Daniel N, et al: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1997;40:585-591.
- Cottrup F, Diederich P, Sorensen K, Nielsen SV, Ornholt J, Brandsborg O: Prophylaxis with whole gut irrigation and antimicrobials in colorectal surgery. *Am J Surg* 1985;149:317-322.
- Geroulanos S, Sayek İ: Cerrahide antibiyotik kullanımı. Sayek İ. *Temel Cerrahi*, Ankara: Güneş Kitapevi, 1991:173-184.
- Noyan T, Sayek İ: Kolorektal ameliyatlarda barsak hazırlığı. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1987;2:118-122.
- Bartlett SP, Burton RC: Effects of prophylactic antibiotics on wound infection after elective colon and rectal surgery: 1960 to 1980. *Am J Surg* 1983;145:300-309.
- Song F, Song A, Gelenny M: Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998;85:1232-1241.
- Nichols RL: Infections in the surgical critical care unit. In: Shoemaker WC. *Textbook of critical care*. Philadelphia: WB Saunders. 1989: 947-962.
- Sawyer MD, Dunn DL: Antimicrobial therapy of intra-abdominal sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1992;6:545-552.
- Solla JA, Rothenberger DA: Preoperative bowel preparation. A survey of colon and rectal surgeons. *Dis Colon Rectum*, 1990;33:154-159.
- Kayaalp SO: Diğer beta-laktam antibiyotikler. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Ankara: Güneş Kitapevi, 1994:712-

714.

19. Smith MB, Goradia VK, Holmes JW, McClugage SG, Smith JW, Nichols RL: *Suppression of the human mucosal-related colonic microflora with prophylactic parenteral and/or oral antibiotics. World J Surg 1990;14(5):636-641.*
20. Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, et al: *Antibi-*

otic treatment for surgical peritonitis. Ann Surg 1991;214:543-546.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Ali COŞKUN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi ABD, 63200 ŞANLIURFA