

Basit intestinal obstrüksiyonlarda kolon florası değişiklikleri ve bakteri translokasyonu

Colonic flora alterations and bacterial translocation in simple intestinal obstruction

Dr. Savaş KOÇAK, Dr. Mete DOLAPÇI, Dr. İştah DOLAPÇI, Dr. Ergün ERDEM, Dr. Cihan BUMİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, Ankara
Ankara Numune Hastanesi 5. Cerrahi Kliniği, Ankara

ÖZET: Bu çalışma, intestinal obstrüksiyonun, erken ve komplikasyonların eklenmediği evresinde kolon aerob florasında ortaya çıkan değişiklikleri ve bakteri translokasyonunun varlığını araştırmak amacıyla yapılmıştır. Kolon obstrüksiyonu oluşturulduktan 24 saat sonra floradaki *E. coli*, *proteus* ve *enterokok* kolonilerinin anlamlı biçimde arttığı, bu artışın boş laparotomi yapıldığında ortaya çıkmadığı saptanmıştır. Bakteri translokasyonu araştırmalarında ise istatistik anlamlılığı olan ($p<0.05$) translokasyon yine yalnızca obstrüksiyondan 24 saat sonra laparotomi yapılan grupta görülmüştür. Transloke olan, yani mezenter lenf bezi kompleksi, karaciğer ve kan dolaşımında üretilen bakterilerin tümü *E. coli* olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Intestinal obstrüksiyon, aerob flora, bakteriyel translokasyon

BAKTERİ translokasyonu, barsak lümenindeki canlı bakterilerin mukazayı geçerek portal dolaşıma karışmaları, mezenter lenf bezlerine, karaciğere, dalağa ve sistemik dolaşıma yayılmalarıdır (1). Başta gram (-)'ler olmak üzere aerob bakterilerin translokasyonu barsak mukozasında fiziksel hasar olmadan gelişebilir. Anaerob bakteriler ise ancak barsak duvarı hasarı varken transloke olabilir (2). Bakteriyel translokasyona neden olan başlıca üç grup faktör vardır: (i) barsak mukoza bariyerinin bozulması, (ii) endojen floradaki değişiklikler, (iii) konak immün defansının bozulması (3,4).

İntestinal obstrüksiyonların bakteri translokasyonuna neden olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (5,6). Bazı klinik çalışmalar değişik barsak hastalıklarının seyri ya da tedavileri sırasında bakteri translokasyonunun sanıldığından daha yüksek oranlarda ortaya çıktığını göstermiştir (7,8). Ancak bu süreçte yukarıdaki me-

SUMMARY: Aerob flora alterations and bacterial translocation in early intestinal obstruction were investigated. *E. coli*, *proteus* and *enterococcus* colonies were found to be increased 24 hours after colonic obstruction. Bacterial translocation was also significant ($p<0.05$) 24 hours after colonic obstruction. All of the bacteria translocating to the mesenter lymph nodes, liver and bloodstream were *E. coli*.

Key words: Intestinal obstruction, aerob flora, bacterial translocation

kanizmaların hangisinin ne ölçüde etkili olduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmada iskemik hasar olmayan basit intestinal obstrüksiyonlarda bakteri translokasyonunun, endojen flora değişiklikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 200-250 gr ağırlığında 40 rat kullanıldı. Deney öncesi serbest beslenmeye tabi tutulan ratlar beş gruba ayrıldı. Altı rattan oluşan birinci gruptaki (kontrol) denekler letal dozda sodyum pentotal verilerek öldürüldü, kan kültürü için kan alındı ve laparotomi yapıldı. Mezenter ve karaciğer üzerinden sürüntü alındı; mezenter lenf bezleri çıkartıldı ve karaciğerden 0.5x0.5x0.5 cm boyutlarında parça alındı; floranın kantitatif değerlendirilmesi için çekumları çıkartıldı.

Diğer ratlara eter anestezisi altında, polivinililyod ile ameliyat alanı temizlenerek laparotomi yapıldı, transvers kolonları eksteriorize edilerek 5 dakika süreyle karın dışında tutuldu. Yirmi ratta (I ve II numaralı obstrüksiyon grupları) bu süre içinde transvers kolon orta bölümünden 3/0 ipekle, Deitch ve arkadaşları tarafından tanımlanan proksimal ligasyon modeline benzer biçimde bağlandı (6). Diğer 14 ratta (I ve II numaralı boş la-

Tablo 1. Kontrol, boş laparotomi ve obstrüksiyon (Obst.) gruplarının çekumlarında sayılan *E. coli*, *proteus* ve enterokok kolonilerinin ortalamaları

Grup	Çekum florası (ortalama koloni±standard hata)		
	<i>E. coli</i>	<i>Proteus</i>	Enterokok
Kontrol	44.000 ± 2.450	10.000 ± 0	32.500 ± 6.000
Boş lap. I	54.000 ± 2.800	14.000 ± 2.450	50.000 ± 0
Obst. I	90.000 ± 5.400	30.000 ± 8.370	60.000 ± 10.000
Boş lap. II	70.000 ± 2.700	16.000 ± 2.450	50.000 ± 0
Obst. II	320.000 ± 16.400(*)	80.000 ± 12.240(*)	90.000 ± 10.000(*)

(*)= p<0.05

parotomi grupları) ise 5 dakikalık bekleme süresince transvers kolon yalnızca elle manüple edildi. Tüm ratlarda kolon karın içine redükte edildi ve karın duvarı 3/0 ipek sütürlerle tek sıra olarak kapatıldı.

Obstrüksiyon ve boş laparotomi gruplarındaki deneklerin yarısı 6, kalan yarısı ise 24. saatte letal dozda sodyum pentotal verilerek öldürüldü, kan kültürü için kan alındı ve relaparotomi yapıldı. Mezenter lenf bezleri ve karaciğer üzerinden sürüntü alındı, mezenter lenf bezleri çıkartıldı, karaciğerden parça alındı ve floranın kantitatif değerlendirilmesi ve histopatolojik inceleme amacıyla çekumları çıkartıldı.

Mezenter lenf bezleri ve karaciğerden alınan dokular ezilerek homojenize edildi. Eşit miktarda parçalar gram (-) enterik basiller için Mac Conkey agarına, gram (+)'ler için ise kanlı agara ekildiler. Kültürler 37°C inkübasyonda tutuldu ve 24 ve 48. saatlerde değerlendirildiler. Çıkartılan çekumlarda bakterilerin kantitatif değerlendirilmesi yapıldı.

Flora değerlendirilmesinden sonra çekumları histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına alındı. İleoçekal valvin 3 cm distalinde çekum duvarından alınan örnek %40 formaldehid çözeltisinde 24 saat tesbitten sonra kesit hazırlanıp, hematoxilen eozin boyama ve ışık mikroskopik ile değerlendirildi.

Gruplar arasında flora koloni sayımlarının karşılaştırılması "T testi" ile, kültür pozitif denek oranlarının karşılaştırması ise "Fischer Exact" testi ile yapıldı ve 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Tablo 1'de kontrol, boş laparotomi ve obstrüksiyon gruplarındaki çekum floraları görülmektedir. Koloni sayımı yapılan her üç bakterinin kontrol grubundaki ve diğer dört gruptaki koloni sayıları karşılaştırılmıştır. İstatistik anlam taşıyan koloni artışı yalnızca kolon obstrüksiyonu oluşturulduktan 24 saat sonra laparotomi yapılan grupta (2 numaralı obstrüksiyon grubu) görülmüştür. Bu grupta bakteri kolonilerinin kontrol grubuna göre artışı *E. coli* için %727, *proteus* için %800, enterokok için %276 olmuştur.

Tablo 2'de tüm gruplarda bakteri translokasyonu ve kontaminasyon değerlendirmeleri görülmektedir. Peritoneal yüzeylerden alınan sürüntülerde hiçbir denek grubunda endojen floraya ait üreme saptanmamış, yalnızca boş laparotomi grubundan bir denekte kontaminasyon (*staphylococcus epidermidis*) saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik anlamlılığı olan translokasyon ise yine yalnızca 2 numaralı obstrüksiyon grubunda görülmüştür. Transloke olan, yani mezenter lenf bezleri, karaciğer ve kan dolaşımında üretilen bakterilerin tümü *E. coli* olmuştur.

Çekumların histopatolojik incelenmesinde; kolon obstrüksiyonu oluşturulduktan 6 saat sonra laparotomi yapılan grupta hafif, 24 saat sonra laparotomi yapılan grupta daha şiddetli olmak üzere çekum duvarında ödem saptanmış; denek çekumlarının hiçbir histolojik katında nekroz saptanmamıştır.

TARTIŞMA

İntestinal obstrüksiyon sürecinin değişik evrele-

Tablo 2. Kontrol, boş laparotomi ve obstrüksiyon (Obst.) gruplarında kan, mezenter lenf düğümleri (MLN) ve karaciğer kültür ve sürüntülerinde üreme olan denek sayıları. (Sürüntüde s. epidermidis, kültürlerde E. coli üremiştir).

Grup (n)	kültürde üreme			sürüntü kültüründe üreme	
	kan	MLN	karaciğer	MLN	karaciğer
Kontrol I (6)	—	—	—	—	—
Boş lap. I (7)	—	—	—	—	—
Obst. II (10)	—	3	—	—	—
Boş lap. II (7)	—	—	—	1	—
Obst. II (10)	1	6(*)	4	—	—

(*)= p<0.05

rinde absorpsiyon, sekresyon ve motilite gibi barsak işlevleri azalır ve durur (9). Günümüzde bu ortadan kalkan işlevlerin arasında intestinal mukozanın endojen flora karşısında oluşturduğu bariyerin de sayılması gerektiğini biliyoruz. Diğer intestinal işlevler gibi antibakteriyel bariyerin ortadan kalkması ve translokasyon oluşmasının nedeni intestinal iskemidir. İntestinal iske mi, tam obstrüksiyonlarda daha erken ve şiddetli olmak üzere intestinal duvar gerilimine ve hipovolemiye bağlı olarak tüm obstrüksiyon süreçlerinde görülebilen bir komplikasyondur.

Diğer yandan translokasyonun en iyi bilinen nedenlerinden biri de yine intestinal iskemidir. Deneysel intestinal iske mi modellerinde, iskemik barsak duvarında hızlı biçimde bakteri ve endotoksin migrasyonu olduğu gösterilmiştir (10). Hipovolemik şok modellerinde de, azalmış splanmik kanlanmanın bakteriyel translokasyona yol açtığı saptanmıştır (11-13).

Çalışmamız obstrüksiyonlu barsaklarda iskemik hasar olmadan bakteri translokasyonu olabildiğini göstermiştir. İntestinal iskeminin ekarte edilmesi için intestinal obstrüksiyonun erken evrelerinde ortaya çıkan translokasyon araştırılmıştır. Kuşkusuz, obstrüksiyon uygulanan deneklerde intestinal kanlanmanın hiç bozulmadığını söylemek olanaksızdır. Ancak translokasyon araştırılması yapılan deneklerde barsak duvarında iskemik hasarın ilk histopatolojik göstergesi olan mukoza nekrozunun olmadığı gösterilmiştir.

Obstrüksiyonun ilk 6 saatinde transloke olan barsak florası ancak mezenter lenf bezlerine ulaşmaktadır. Yirmidört saatte ise bakterilerin mezenter lenf bezlerinde istatistik anlam taşıyacak

sayıya ulaşırken, karaciğer ve sistemik dolaşıma da geçmeye başladıkları saptanmıştır (Tablo 2).

Çalışmamızda, obstrüksiyonun çekum florası üzerindeki etkilerini araştırmak için üç bakterinin koloni sayımları yapılmıştır. Boş laparotomi izleyen 6. saatte her üç bakterinin çekumdaki kolonileri artmıştır. İstatistik anlamlılık taşımayan bu artış 24. saatte de devam etmiştir. İntestinal içeriğin stazının florada değişikliklere yol açtığı bilinmektedir(6). Boş laparotomi gruplarında saptadığımız sınırlı koloni artışı, laparotomi ve kolon manüplasyonuna bağlı olarak gelişen paralitik ileusla ilgili olabilir.

Obstrüksiyon gruplarında ise koloni artışı çok daha hızlı olmuştur. Obstrüksiyondan 6 saat sonra sayım yapıldığında koloni artışının her üç bakteri için boş laparotomi gruplarından daha fazla olduğu görülmüş, ancak bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Obstrüksiyondan 24 saat sonra çekum florası sayılan deneklerde ise bakteri kolonileri, kontrol grubuna göre %800'e varan oranlarda artmıştır. Bu denek grubu aynı zamanda anlamlı oranda translokasyon saptanan gruptur.

Bu sonuç intestinal obstrüksiyonlarda endojen flora değişiklikleri ile bakteri translokasyonu arasında bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Ancak bu ilişkinin bir neden sonuç ilişkisi olduğu öne sürülemez. Çünkü anlamlı koloni artışı görülen bakterilerin tümü transloke olmamış, translokasyon yalnızca E. coli ile sınırlı kalmıştır.

Translokasyon patogenezinde en önemli faktörlerden birinin bakterilerin transloke olma hızları olduğu, bu hızın gram (-) bakterilerde, özellikle de E. coli'de en fazla olduğu öne sürülmüştür(6,14). Çalışmamız bu savı doğrulamıştır. Sayımı yapılan aerob bakterilerin her üçünün de kolonileri obstrüksiyondan 24 saat sonra anlamlı artış göstermiştir. Oysa mezenter lenf bezi, karaciğer ve kan dolaşımında üretilen bakterilerin tümü E. coli olmuştur.

Çalışmamızda bakteri translokasyonu saptanan deneklerin periton yüzeylerinden alınan sürüntü kültürlerinde üreme olmaması klinik önem taşıyabilir. Bu sonuç, intestinal obstrüksiyonlu hastalarda yaygın peritonit ortaya çıkmadan bakteriye mi gelişebileceğini göstermektedir. Konservatif tedavi ile izlenen intestinal obstrüksiyon olgularında bakteriyemi riski gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Deitch EA. Bacterial translocation, is it of clinical significance? *Gastroenterology* 1990; 98:243-244.
2. Wells CL, Maddaus MA, Reynolds CM, Jechorek RP, Simmons RL. The role of the anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultative anaerobic intestinal bacteria. *Infect Immun* 1987; 55:2689-2694.
3. Wells CL, Maddaus MA, Simmons RL. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Infect Dis* 1988;10:958-979.
4. Wells CL, Jechorek RP, Maddaus MA, Simmons RL. Effects of clindamycin and metronidazole on the intestinal colonisation and translocation of enterococci in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 12: 1769-75.
5. Deitch EA. Simple intestinal obstruction cause bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989; 124:699-701.
6. Deitch EA, Bridges WM, Ma JW, Ma L, Berg RD, Specian RD. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. *Am J Surg* 1990; 159:394-401.
7. Vincent P, Colombel JF, Lescut D, Fournier L, Savage C, Cortot A, Quandalle P, Vankemmel M, Leclerc H. Bacterial translocation in patients with colorectal cancer. *J Infect Dis* 1988; 158:1395-96.
8. Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW, Keighley MRB. Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Chron's disease surgery. *Br J Surg* 1984; 71:623-625.
9. Schwartz SI. Intestinal obstruction. In: *Principles of Surgery Fifth Edition*. Schwartz S.I. (ed) Mc Graw-Hill Book Co, New York 1989. pp: 1074-83.
10. Papa M, Halperin Z, Rubinstein E, Orenstein A, Gafin S, Adar R. The effect of ischemia of dog's colon on transmural migration of bacteria and endotoxin. *J Surg Res* 1983; 35:264-269.
11. Baker JW, Deitch EA, Li M, Berg RD, Specian RD. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 1988; 28:896-906.
12. Sori AJ, Rush BF, Lysz TW, Smith S, Machiedo MD. The gut as source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1988; 155:187-192.
13. Deitch EA, Bridges W, Baker J, Ma JM, Ma L, Grisham MB, Granger N, Specian RD, Berg R. Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. *Surgery* 1988; 104:191-198.
14. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of the translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis* 1988; 157:1032-38.