

DENEYSSEL SEPSİS MODELİNDE AKCİĞER PATOLOJİSİ VE
ANTİBİYOTİKLERİN ETKİSİTHE EFFECT OF ANTIBIOTIC THERAPY ON
PROGNOSIS IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSISDr. Aydanur MİHMANLI *, Dr. Kemal TAHAOĞLU *, Dr. İlyas ŞAHİN **,
Dr. Birol AĞCA **, Dr. Ali KALYONCU*, Dr. Feyzullah TUNCER ***, Dr. Damlanur SAKIZ ****

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, akciğer dışı kaynakta oluşan sepsisin akciğerleri nasıl etkilediği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 20 adet Wistar-Albino tipi sıçan kullanıldı. Sıçanlar eter anestezisi ile uyutularak laparotomi yapıldı. Çekum ipekle bağlandı, 18 numara iğne ile delindi. Delikten feçes dışarı çıkana kadar sıvazlandı. Batın duvarı kapatıldı. Bu yöntemle peritoneal sepsis oluşturuldu. Sıçanlar 2 gruba ayrıldı (n:10). Kontrol grubu: Yukarıdaki işlemleri takiben 0.5 ml serum fizyolojik im. verildi. Antibiyotik grubu: Yukarıdaki işlemleri takiben imipenem günde 3 kez 15 mg/kg dozda im. verildi. 48 saat sonra denekler yüksek doz eterle sakrifiye edildiler. Deneklerin karın duvarları ve diaframları açıldı, akciğerden biopsiler alındı. Örneklerin biri ile kültür, diğeri ile histopatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubunda deneklerin tümü (%100) 48 saat içinde öldüler. İmipenem grubunda 48 saat içinde ölen olmadı (%0). Akciğer biopsilerinin kültürü sonucunda: Kontrol grubunun tamamında Escherichia coli (E.coli) ve Bacteroides fragilis (B.fragilis) üredi (%100). Buna karşın antibiyotik grubunda üreme olmadı (%0) (p<0.001). Histopatolojik sonuçlar: Kontrol grubu: Tüm deneklerin akciğer dokusunda yaygın ödem, konjesyon ve iltihabi reaksiyon mevcuttu. Antibiyotik grubunda hafif ödem, konjesyon ve iltihabi reaksiyon mevcuttu.

Sonuç: Sepsiste akciğerlerin sıkıntılı solunum sendromu bulguları oluşmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle akciğerlere bakteriyel tranlokasyon azaltılabilmekte ve akciğer hasarı en aza indirilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: sepsis, akciğer patolojisi, imipenem effect of imipenem and lung pathology in experimental sepsis model

SUMMARY

Aims: In this study, the effect of an extra-lung sepsis model on lung histopathology is evaluated.

Methodology: In this study 20 Wistar-Albino rats were used. Following the ether anesthesia laparotomy was done. Caecum was ligated by a silk thread and was perforated by 18 gauge needle. It is squeezed until feces emerged. Abdominal wall is closed. By this method peritoneal sepsis was performed. The rats are divided into two groups (n:10). 0.5 ml of serum physiologic is applied to the control group, and imipenem is applied to the antibiotic group as 15 mg/kg/ tid. 48 hours later rats were sacrificed by extreme ether anesthesia. Relaparotomy was done and diaphragm was open. Multiple biopsies were made from the lung. Biopsy materials was cultured and examined histopathologically.

Results: In control group, rats died in 48 hours (%100), but antibiotic group were alive (%0). The results of lung biopsy cultures are: in all rats in control group, Escherichia coli (E.coli) and Bacteroides fragilis (B.fragilis) were cultured (%100). Whereas in antibiotic group there is no bacteria cultured (p<0.001). Histopathologic results are: in control group there was wide spread edema and congestion and inflammatory reaction. In antibiotic group there was slight edema, congestion and inflammatory reaction.

Conclusion: In septic condition sings of adult respiratory distress syndrome occurs. Large spectrum antibiotics can prevent bacterial translocation in lungs and could minimize the lung injury.

Key Words: sepsis, lung pathology, imipenem

GİRİŞ

Pnömoni ve akciğer absesi gibi akciğer kaynaklı sepsiste, akciğerde meydana gelen histopatolojik değişiklikler bilinmektedir. Akciğer dışı kaynaklı sepsiste de akciğerlerde sıkıntılı solunum sendromu oluşmakta ve bu durum ölüm sebeplerinin başında gelmektedir (1). Sepsiste ölümün en önemli sebebi olan akciğerin sıkıntılı solunum sendromunun fizyopatolojisini ve tedavide kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerin etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 20 adet Wistar-Albino tipi sıçan kullanıldı. Ortalama ağırlıkları 225 gr idi. Sıçanlar bir gece açlıktan sonra eter anestezisi ile uyutuldu. Karın ön duvarı traş edildi.

3 cm lik kesi ile batına girildi. İnce barsak ve kolon devamlılığı bozulmayacak şekilde çekum; ipekle bağlandı. 18 numara iğne ile delindi. Delikten feçes dışarı çıkana kadar sıvazlandı. Batın duvarı kapatıldı. Bu yöntemle peritoneal sepsis oluşturuldu.

Sıçanlar 2 gruba ayrıldı (n:10).

Grup 1 (kontrol grubu):

Yukarıdaki işlemleri takiben 0.5 ml serum fizyolojik im.verildi.

Grup 2 (antibiyotik grubu)

Yukardaki işlemleri takiben imipenem günde 3 kez 15 mg/kg dozda im. verildi.

48 saat sonra denekler aşırı dozda eterle sakrifiye edildiler. Bu iki günlük süre içinde ölen deneklere de aşağıdaki işlemler aynen uygulandı.

Deneklerin karın duvarları ve diafragmaları açıldı. Periton sıvısından örnek alınarak lökosit ve nötrofil bakıldı. Akciğerden biyopsiler alındı.

Biyopsi örneğinin bir kısmı steril tüpe konarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Burada aerob kültür için kanlı jeloz besiyeri, anaerob kültür için maya özeti, hemin, K vitamini, sistein monohidroklorid ve kan ilave edilmiş brucella jelözü kullanılarak ekim yapıldı. İzole edilen tüm bakterilerin tür tanımları rutin mikrobiyolojik yöntemlerle yapıldı.

Bir başka biyopsi örneği % 10 luk formalinli tüpe konarak histopatolojik inceleme için patoloji departmanına gönderildi. Burada rutin yöntemlerle hazırlanan materyalden 6-8 mikronluk kesitler alınıp Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Dokudaki ödem, konjesyon ve iltihabi reaksiyon şiddetine göre çok, orta ve hafif olarak ayrıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak Fisher'in kesin olasılık testi ve tek yönlü varyant çözümlemesi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tüm denekler 12 saat süreyle sağlıklı görüldü. Kontrol grubunda deneklerin genel durumları 12 saat sonra hızla bozuldu. Tümü 48 saat içinde öldüler (%100). İmipenem grubunda 48 saat içinde ölen olmadı (%0).

Deneklerin periton sıvısı lökosit sayısı: Kontrol grubunda 50.869 / mm³, antibiyotik grubunda 66.021 / mm³ olarak bulundu. Lökosit sayıları bakımından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p > 0.05).

Peritoneal nötrofil yüzdeleri: Kontrol grubunda %66.7, antibiyotik grubunda %83 bulundu. Antibiyotik grubundaki nötrofil artışı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p < 0.05).

Akciğer biyopsilerinin kültürü sonucunda: Kontrol grubunda, tüm deneklerde aerob gram negatif E.coli ve anaerob B.frajilis üredi (%100). Bunlara ek olarak 2 denekte peptostreptokoklar üredi (%20). Buna karşın antibiyotik grubunda gerek aerob gerekse anaerob üreme olmadı (%0). Akciğere olan; gerek aerob gerekse anaerob bakteri translokasyonu açısından gruplar arası fark Fisher testine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (p < 0.001).

Histopatolojik sonuçlar:

Kontrol grubu: Tüm deneklerin akciğer dokusunda

yaygın ödem, konjesyon ve iltihabi reaksiyon mevcuttu. Bulgular şiddetli idi.

Antibiyotik grubu hafif şiddette ödem, konjesyon ve iltihabi reaksiyon mevcuttu.

TARTIŞMA

Sepsis enfeksiyon hastalığının ağır formudur. Sepsise bağlı ölüm hala % 10-50 arasında değişmektedir. Etken genellikle kan yoluyla yayılır (2, 3). Akciğer dışı enfeksiyon; kan yada lenfatikler yoluyla akciğerlere ulaşarak akciğerleri direkt olarak etkiler. Çalışmamızda enfeksiyon kaynağı akciğer dışında olmasına rağmen akciğerlerde aerob ve anaerob üremesi bu görüşü desteklemektedir. Nötrofiller ve diğer beyaz kan hücreleri sitokinleri (TNF-alfa, İnterlökin-1) salgırlar. Sitokinler ve diğer inflamatuvar toksinler dolaylı olarak akciğerlerde hasar oluşturmaktadırlar (4). Deneysel olarak sitokinlerin dışarıdan verilmesiyle septik şok belirtileri oluşturulabilmektedir (5). Enfeksiyon şiddeti zayıf ise akciğerlerin savunma mekanizmaları oluşan hasarı minimize edebilmekte veya onarabilmektedir. Ancak şiddetli enfeksiyon yada sepsis varlığında, inflamatuvar yanıt şiddetli olmakta ve endotel hasarı oluşmaktadır (6). Alveoller proteinden zengin sıvı ile dolmakta akciğer difüzyonu bozulmaktadır. Ayrıca alveolar tip I ve tip II hücreler hasar görmektedir. Alveolar tip II hücre hasarı surfaktan kaybına ve böylece yüzey geriliminin azalmasına ve sonuç olarak alveollerin kollapsına yol açmaktadır. Sıkıntılı solunum sendromu olarak adlandırılan bu tablo sepsisli hastaların % 40 ında gelişmekte ve en sık ölüm sebebi olmaktadır (7, 8). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunun tamamının akciğerlerinde yaygın ödem, konjesyon ve şiddetli iltihabi reaksiyon saptandı. Antibiyotiğin erken başlandığı grupta ise akciğer bulguları hafifti. Bulgularımız sepsiste akciğerlere olan bakteriyel translokasyonun ve sistemik inflamatuvar yanıtın sıkıntılı solunum sendromunu oluşturduğu görüşünü desteklemektedir.

Sepsis tedavisinde kuşkusuz kültür sonucunu beklemeden tedaviye başlanmalıdır. Gram (+) ve Gr (-) aerob bakterilere ve anaerob bakterilere karşı etkili antibiyotikler kullanılmalıdır (9). Üçüncü kuşak sefalosporinler + metranidazol, kinolon grubu antibiyotikler + metranidazol veya aztroneam yada imipenem grubu antibiyotikler ampirik tedavide önerilmektedir (10). Çalışmamızda imipenem kullanıldı. Antibiyotik kullanılan grupta akciğerlere bakteriyel translokasyon olmadı ve histopatolojik bulgular kontrol grubuna göre çok hafifti. Oysa kontrol grubunun tamamında bakteriyel translokasyon oldu. Sonuç olarak,

1. Abdominal kaynaklı sepsis kendi haline bırakıldığında daima ölümlerle sonuçlanmaktadır,

2. Sepsiste Akciğerlerin Sıkıntılı Solunum Sendromu bulguları oluşmaktadır,

3. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle akciğerlere bakteriyel tranlokasyon azaltılabilmekte ve akciğer hasarı en aza indirilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. ATS : Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia. Diagnosis, assesment of severity and initial antimicrobial treatment. Am Rev Resp Dis. 148; 1418-1426, 1993

2. Pittet D, Wengel RP: Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rats mortality, and contrubition to total hospital deaths. Arch Intern Med 155; 1177-1184, 1995

3. Brun Buissin C, Doyon F, Carlet J: Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. JAMA 274; 968-974, 1995

4. Bernard GR, artigas A, Brigham KL : The American European Concensus Conference On ARDS . Am J Resp Crit Care

Med 149; 818-824, 1994

5. Bone RC: Pathophysiology and treatment of septic shock. JAMA 256; 548-554, 1991

6. Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R : Inflammation . Roven Press Newyork pp:1-5, 1992

7. Abraham E, Jesmok G, Tudor R, : Contribution of tumor necrosis factor alfa topulmonary cytokine expression and lung injury after hemorrhage and resuscitation. Crit Care med 23; 1319-1326, 1995

8. Anderson BO, Paggetti RS, Shanley PF: Primed neutrophils injure rat lung through a platelet activating factor dependent mechanism. J Surg Res 50, 510-514, 1991

9. Leibovici IL, Komsberger H, Pitlik SD : Predictive index for optimizing empiric treatment of gram negative bacteriemia. J Infect Dis 163; 193-196, 1991

10. Roete O, sveen G, Lehmann AK : Endotoksin and Cytokines in plasma and clinical manifestation during treatment of septicemia with Imipenem or Cefuroksime /Metranidazole. Immunol Infect Dis 6; 159-166, 1996

* Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Merkezi

** Şişli Etfal Hastanesi 3. Genel Cerrahi Servisi

** Şişli Etfal Hastanesi Enfeksiyon ve Mikrobiyoloji Kliniği

*** Şişli Etfal Hastanesi Patoloji Kliniği

Çalışmanın yapıldığı kurum:

İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Araştırmalar Merkezi (DETAM)

Yazışma adresi: Dr. Aydanur Mihmanlı

Atıf bey sok. Nuribey apt. No 26/7 (81020) Acıbadem, Kadıköy, İstanbul