

# Bağırsak tıkanıklığında hiperbarik oksijen tedavisinin bakteri translokasyonuna etkisi

Baran TOKAR, Salih AYDIN<sup>1</sup>, Sabiha KARAYAY<sup>2</sup>, Nezahat GÜRLER<sup>2</sup>, Tansu SALMAN, Alaaddin ÇELİK

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Deniz ve Sualtı Hekimliği<sup>1</sup> ve Mikrobiyoloji<sup>2</sup> Anabilim Dalları, İstanbul

## Özet

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, kapalı bir basınç odasında, 1 atmosferden daha yüksek basınç altında % 100 oksijen solutulması olarak tanımlanır. Çalışmamızda sıçanlarda yaratılan barsak tıkanıklığı ile oluşması beklenen bakteri translokasyonuna (BT) HBO tedavisinin etkisi araştırılmıştır. 103 adet dişi Wistar-Albino sıçan beş gruba ayrıldı. Grup 1, kontrol; grup 2, laparotomi; grup 3, laparotomi+HBO tedavisi; grup 4, barsak tıkanıklığı; grup 5, barsak tıkanıklığı+HBO tedavisi grubu olarak düzenlendi. Kontrol grubu hariç tüm gruplar 24, 48 ve 72 saatlik alt gruplara ayrıldı. BT mezenter lenf nodülü ile kan aerop ve anaerop kültürleri yapılarak değerlendirildi. Saptanan BT tüm gruplarda ağırlıklı olarak gram negatif bakterilerce oluşturulurken, HBO verilmeyen gruplarda E.coli'nin, HBO verilen gruplarda ise P. mirabilis'in daha sık translokasyona uğradığı gözlemlendi. HBO tedavisinin etkinliğinin ilk 24 saat içinde daha belirgin olduğu, tıkanıklık grupları (grup 4 ve 5) karşılaştırıldığında, kan kültürlerindeki üremenin tüm alt gruplarda anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi ( $p<0.05$ ). HBO tedavisinin bu etkiyi temel olarak barsak gaz hacmi ve genişlemesini azaltırken, lümen içi bakteri çoğalmasını önleyerek ve kılcak damar perfüzyon yüzey alanını artırarak gösterdiği; dokuya ulaşan serbest oksijen miktarının artması ile de bakterisit-bakteriyostatik ve savunma sistemini destekleyici etkilerinin bu temel koruyucu etkiyi güçlendirdiği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Hiperbarik oksijen, bakteri translokasyonu, bağırsak tıkanıklığı

## Giriş

Bakteri translokasyonu (BT) bağırsak mikroflorasının artışı, mukus salgısı, peristaltizm, mukozal değişiklikler ve hastanın bağıışıklık durumu ile doğrudan ilişkilidir (1,2,17).

Adres: Dr. Baran Tokar, Yunusemre Cad. Ufuk Apt. 63/18  
26090-Eskişehir

## Summary

### *The effect of hyperbaric oxygen treatment on bacterial translocation in intestinal obstruction*

Hyperbaric oxygen (HBO) treatment is the inhalation of 100 % oxygen under pressure greater than 1 atmosphere (atm) in a closed chamber, (1 atm: 760 mmHg). In this experimental study, the effect of HBO treatment on bacterial translocation (BT) in intestinal obstruction was investigated on rats. In 103 female Wistar-Albino rats, five groups were designed as follows: Group 1, control; group 2, rats with laparotomy; group 3, rats with laparotomy+HBO treatment; group 4, rats with intestinal obstruction; group 5, rats with intestinal obstruction+HBO treatment. Each group, excluding the control, was divided into 24, 48 and 72 hour subgroups. BT to mesenteric lymph nodes and blood was evaluated according to the aerobic and anaerobic cultures. It was determined that BT was mainly caused by gram-negative microorganism in all groups; and E.coli was the most common microorganisms isolated in groups without HBO treatment while it was P. mirabilis in groups with HBO treatment. It was also found that the effect of HBO treatment was most meaningful in the first 24 hours and when the obstruction groups (group 4 and 5), were compared with each other; in all subgroups, the difference between the growth of the blood cultures was significant ( $p<0.05$ ). It was concluded that, HBO treatment shows this effect primarily by decreasing the intraluminal gas and dilatation while preventing the intraluminal bacterial overgrowth, and increasing the surface area of perfused capillaries by increasing the partial pressure of oxygen and bacteriostatic, bactericidal and immune system supportive effects of HBO also strengthen the basic effect.

**Key words:** Hyperbaric oxygen, bacterial translocation, intestinal obstruction

Barsak tıkanıklığı ve genişlemesi sonucu bağırsak duvarındaki kan akımının azalması ile hipoksi ve lümen içi durgunluk BT'na zemin hazırlar.

HBO'nun insan vücudu üzerinde iki ana etkisi vardır. Birincisi, hava kabarcıklarını mekanik etki ile küçültmek, diğeri ise solunan oksijenin kısmi basıncındaki artış ile plazmada çözünen oksijen miktarını artırmaktadır. Bu iki etkinin yanısıra, doğal savunma

sistemine desteği, bazı antibiyotikler ile sinerjistik etkileşimi ve mikroorganizmaların bir kısmına karşı bakterisit, bir kısmına karşı ise bakteriyostatik etkisi vardır (12,13,15).

Çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan bağırsak tıkanıklığı modelinde HBO tedavisinin artan BT'ü önleyip önlemediği araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Ağırlığı 150-200 gram arasında değişen 103 adet dişi Wistar albino sıçan 5 gruba ayrıldı. 1. grup (n=7) kontrol grubu olarak alındı; 2. grup (n=21) sıçanlarda bağırsak tıkanıklığı yaratılmadan yalnız laparotomi yapıldı, HBO tedavisi verilmedi; 3. grup (n=21) sıçanlarda bağırsak tıkanıklığı yaratılmadan laparotomi yapıldı ve HBO verildi; 4. grup (n=27) sıçanlarda bağırsak tıkanıklığı yaratıldı, HBO tedavisi verilmedi; 5. grup (n=27) sıçanlarda bağırsak tıkanıklığı yaratıldı ve HBO tedavisi verildi. Kontrol grubu dışındaki gruplar 24, 48 ve 72 saatlik alt gruplara bölündü.

### Bağırsak tıkanıklığı modeli

Laparotomi yapılan 2. ve 3. gruplarda 100 mg/kg kas içi ketamin HCl (Ketalar) enjeksiyonu ile yapılan anestezinin ardından median laparotomi ile ince bağırsaklar ve çekum karın dışına alındı. İlk serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlarla sarılarak 10 dk karın dışında bekletildi. Sonra sırası ile karın içine yerleştirilerek kesi kapatıldı.

Barsak tıkanıklığı oluşturulan 4. ve 5. gruplarda ise, laparotomi sonrası terminal ileum, ileoçekal valvüle 5 mm uzaklıkta kanlanması bozulmadan 3/0 ipek dikiş ile sirküler bağlanıp bağırsak tıkanıklığı yaratıldı. Barsaklar karın içine yerleştirilerek kesi kapatıldı.

### Hiperbarik oksijen tedavisi

Üçüncü ve beşinci gruplarda HBO tedavisi en çok 20 atmosfer (atm) çalışma basınçlı, 10 metre küp hacminde, çift kamaralı basınç odasında (Patterson, ABD) yapıldı. Her iki grupta da 24, 48 ve 72 saat HBO uygulanan alt gruplar oluşturuldu. HBO 2.4 atm basınç altında (=14 metre deniz suyu), laparo-

tomiden 6 saat sonra başlamak üzere, 24 saatlik alt gruplarda 90 dk'lık eşit aralıklı 4 seans; 48 saatlik alt gruplarda, iki günde bir 4 seans olmak üzere, 90 dk'lık toplam 8 seans; 72 saatlik alt gruplarda ise ilk 2 gün, gün başına 90 dk'lık dört seans, 3. gün ise 90 dk'lık 3 seans olmak üzere toplam 11 seans olarak uygulandı.

### Mikrobiyolojik değerlendirme

Her sıçandan alınan mezenter lenf nodülü (MLN) ve kan örneklerinin aerob ve anaerob kültürleri yapıldı. Anaerob kültür için örneklerin hava ile temasını önlemek amacı ile kaynatılarak oksijeni giderilmiş besiyerleri kullanıldı. Bakteriler standart mikrobiyolojik yöntemler ile izole edildi. Her grupta MLN ve kanda üreyen bakteriler ayrı ayrı belirlendi.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede Kolmogorof-Smirnov testi kullanıldı.

## Bulgular

Tüm 24, 48 ve 72 saatlik alt gruplarda gözlenen BT'nun yüzdesel dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu, 2. ve 3. gruplar arasında MLN ve kan kültürlerindeki üremeler açısından anlamlı bir fark saptanmadı. HBO uygulanmaksızın barsak tıkanıklığı oluşturulan 4. grupta MLN'daki üreme, 24 saatlik alt grupta diğer gruplardan daha anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

Tablo I. 24, 48 ve 72 saatlik alt gruplarda bakteri translokasyonunun yüzdesel dağılımı

Alt gruplar	1. grup	2. grup	3. grup	4. grup	5. grup
24 saatlik alt gruplar					
BT					
MLN	% 14	% 29	% 14	% 89	% 22
Kan	% 0	% 14	% 0	% 78	% 22
48 saatlik alt gruplar					
BT					
MLN		% 29	% 29	% 88	% 67
Kan		% 0	% 0	% 88	% 33
72 saatlik alt gruplar					
BT					
MLN		% 29	% 14	% 100	% 67
Kan		% 14	% 14	% 100	% 33

MLN: mezenter lenf nodülü, BT: bakteri translokasyonu.

**Tablo II. Bakteri translokasyonu yapan mikroorganizmaların, HBO verilen ve verilmeyen gruplara göre sayısal dağılımı**

	HBO verilmeyen gruplar		HBO verilen gruplar	
	MLN	Kan	MLN	Kan
<b>Aeroblar</b>				
<i>E. coli</i>	13	9	4	4
Enterokok c.	4	4	2	1
<i>P. mirabilis</i>	3	1	8	3
$\alpha$ -H. streptokok	3	2	-	-
Enterobakter c.	2	2	1	-
Citrobakter c.	2	-	1	-
<i>P. vulgaris</i>	2	-	1	-
<i>K. oxytoca</i>	1	-	-	-
<b>Anaeroblar</b>				
<i>Clostridium c.</i>	1	1	-	-
<i>Bakteroides c.</i>	2	1	1	-
<i>Peptostreptokok c.</i>	1	1	1	-
<b>Toplam</b>	<b>34</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>8</b>

MLN: mezenter lenf nodülü, C: cins.

Bununla birlikte 4. grubun 48 ve 72 saatlik alt gruplarında MLN'deki üremenin yalnız kontrol, 2 ve 3. gruplar ile anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Bu grubun 72 saatlik alt grubundaki 9 sıçanın tümünde hem MLN'da hem de kanda üreme gözlemlendi. BT'da ağırlıklı olarak gram (-) bakterilerin rol oynadığı, hem MLN hem de kanda en çok *E. coli*'nin ürettiği saptandı (Tablo II).

Barsak tıkanıklığının ardından HBO verilen beşinci grupta MLN'daki BT sonucu oluşan üreme; 4. grubun 24 saatlik alt grubu, 3. grubun 72 saatlik alt grubu ve kontrol grubu dışında hiçbir grupla anlamlı bir fark göstermedi.

3. grubun 48 ve 72 saatlik alt gruplarında MLN'da saptanan üreme, barsak tıkanıklığının ardından HBO verilmeyen 4. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiş olmakla birlikte daha az iken; tüm alt gruplarda kan kültürlerindeki üreme 4. gruptan anlamlı oranda az idi ( $p < 0.05$ ). HBO verilen 5. grupta da BT ağırlıklı olarak gram (-) bakterilerce yapılırken; *P. mirabilis*'in öne çıktığı saptandı, kan kültürlerinde anaerobik mikroorganizma saptanmadı (Tablo II).

Bazı sıçanlarda birden fazla mikroorganizmanın ürettiği saptanarak, bu üremeler de genel toplama katıldı (Tablo II).

## Tartışma

Hayvan deneylerinde yüzden fazla mikroorganizmadan yalnız birkaçının translokasyona uğrayabildiği görülmüş olup başlıcaları; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, enterokok ve enterobakter cinsleri, streptokok ve stafilkokoklar ile *C. albicans*'dir. Barsak tıkanması sonrası, insan MLN'dan üretilen bakteri tipleri hayvan deneylerinde elde edilen bakteri tiplerine çok benzemektedir. Her iki grupta da en çok translokasyona uğrayan bakterilerin gram (-) enterik basiller olduğu saptanmıştır<sup>(5,6)</sup>.

Çalışmamızda HBO tedavisi verilmeyen deneklerde ağırlıklı olarak *E. coli*'nin translokasyona uğradığı, HBO verilenlerde üretilen mikroorganizmalar arasında ise *P. mirabilis*'in öne çıktığı gözlemlenmiştir.

Gottlieb *E. coli*'nin 1 atm basınca kadar oksijen uygulamasında çoğaldığını, 2 atm'den yüksek basınçlarda ise çoğalmasının durduğunu; 1.5 atm'in üzerinde HBO tedavisi ile *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. diphtheria*, *Lactobacillus casei* ve *Vibrio anguillarum* üzerinde bakteriyostatik etki edilirken, bu değerlerin üzerinde bakterisit etki gösterebildiğini saptamıştır<sup>(7)</sup>.

Başka bir çalışmada, barsak tıkanıklığı nedeniyle ameliyat edilen hastaların % 60'ında MLN'da bakteri saptanmıştır<sup>(4)</sup>. Çalışmamızda ise 4. grubun tüm alt gruplarında deneklerin % 60'ından çoğunda MLN'da üreme saptanırken; 5. grubun 24 saatlik alt grubunda üreme % 22 düzeyinde tutulabilmiş, üreme ilk olarak 48 saatlik alt grupta % 60'ı aşmıştır. Bu sonuç bize HBO tedavisinin özellikle ilk 24 saat içindeki etkinliğini göstermektedir.

Çalışmamızda genel bir değerlendirme yapıldığında, 4. ve 5. grupların 24 saatlik alt gruplarında MLN'da belirlenen üremenin anlamlı farklılık gösterdiği; 48 ve 72 saatlik alt gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte HBO ile translokasyon yüzdesinin azaldığı göze çarpmaktadır. Kan kültürleri değerlendirildiğinde ise, 4. grup ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu sonuçlar dikkate alındığında; HBO tedavisinin barsak tıkanıklığında, özellikle BT'un erken evrelerinde etkin olduğunu söylemek olasıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre HBO'nun translokasyon üzerin-

deki etkisinin iki aşamalı olarak ortaya çıktığı söylenebilir. Öncelikli ve önemli olan etki, ilk aşama olan koruyucu etkidir. HBO, Boyle yasasına göre oluşturduğu yüksek basınç ile barsak tıkanıklığına bağlı olarak artan barsak içi gaz hacmini azaltır. Barsak içi gazların % 64'ünü oluşturan azot, düşük difüzyon hızı ve emilim katsayısı ile yavaş emilime uğrar. Kan ve alveollerdeki havanın zaten azot ile doymuş olması, azotun barsaktan yavaş emiliminin diğer bir nedenidir.

Azotun emilim katsayısını değiştirmek olası olmadığından, tıkanma sonrası ağırlıklı olarak azot içeren gaz ile genişlemiş barsak içi gaz hacmini azaltmanın, dolayısıyla emilimi artırmanın yolu kısmi basınç gradyanını değiştirmektir. Bu, % 100 oksijen solunumu ile veya daha da etkili olarak hiperbarik oksijen tedavisi ile olasıdır. Basıncın 1 atm'den 2 atm'e artırılması barsak içi gaz hacmini % 50, lümen çapını ise % 29 dolayında azaltır (3,12), ayrıca oksijenin kısmi basıncındaki artış sonucu plazmada çözünen dokuya ulaşan oksijen miktarı artar (10,12,15).

Barsak gaz hacminin tıkanıklığın süresine bağlı olarak artması ile, kılcal damarların perfüzyonu için gerekli yüzey alanı azalır (16). HBO tedavisi gaz hacmini ve genişlemeyi azaltırken, kılcal damar perfüzyonu ve plazma serbest oksijen miktarını artırarak barsak dokusunun kanlanmasına destek olur, ayrıca mukus salgısını ve peristaltizmi koruyucu etkisi ile lümen içi bakterilerin çoğalmasını önler.

HBO tedavisinin, barsak tıkanıklığında oluşan BT'a karşı ortaya çıkan ikincil etkisi ise bakteriyostatik-bakterisit etkileri ile bağışıklık sistemini desteklemesidir. HBO tedavisi; aerob ve fakültatif anaerob mikroorganizmalarda protein ve nükleik asit sentezi ile çeşitli metabolik reaksiyonlardaki temel yardımcı faktörleri ve membran nakil işlevlerini önleyerek bakteriyostatik, anaerob mikroorganizmalarda ise antioksidan savunmaları olmadığı için bakterisit etki gösterir (12).

Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajlar bakterilere karşı aktiviteleri için oksijene gereksinirler. Hipoksidede fagositoz oksijene bağımlı aktiviteye göre daha az etkili ve yavaştır. Hiperoksi sonucu ortaya çıkan hidroksil radikaline karşı etkili enzim olan sü-

peroksid dismutaz içermeyen pekçok anaerob ve fakültatif anaerob bakteri, hiperbarik oksijenin bakterisit etkisi ile karşılaşılır (8,9). HBO tedavisi, enfekte dokudaki oksijen basıncını yükselterek hem oksijen radikallerinin etkisini arttırmakta hem de savunma sisteminin fagositoz yeteneğini artırarak bakterilere karşı indirekt etki göstermektedir (9,14).

418 Çocuk Cerrahisi hastasında HBO uygulanan bir klinik çalışmada, bu hastalardan peritonit tablosu bulunan 293'ünde HBO tedavisi ile ameliyat sonrası morbiditenin % 50'den % 10'a, mortalitenin ise % 14'den % 7'ye indirilebildiği; HBO tedavisinin hastanede kalış süresini ortalama 5 gün azalttığı, ameliyatı izleyen en erken sürede başlanacak HBO tedavisinin morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak düşürdüğü öne sürülmüştür (11).

Tedavide ana amaç HBO'nun vücuda zarar verecek süre ve düzeye gelmeden mikroorganizmaları etkilemesi olmalıdır. Oksijen verilmeyen dönemlerdeki hava araları ile uygulanan günlük ve toplam tedavi sayılarında yapılacak düzenlemeler, organizmayı koruyacak ve bakterilere karşı etkiyi güçlendirecek yönde planlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Alexander N, Boyce ST, Babcock GF: Proposed mechanism of microbial translocation. *Ann Surg* 212:496, 1990
2. Alverdy J, Aoye E: The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation. *Ann Surg* 214:719, 1991
3. Cross FS: Effects of increased atmospheric pressures and the inhalation of % 95 oxygen and helium oxygen mixture on the viability of the bowel wall and the absorption of gas in closed loop obstruction. *Surgery* 36:1001, 1954
4. Deitch EA: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 124:699, 1989
5. Driscoll DA, Budarf MI, Emanuel BS: Selective decontamination of the digestive tract. *Lancet* 338:1389, 1991
6. Garrison RN, Fry DE, Berborich S, et al: Enterococcal bacteremia: Clinical implications and determinants of death. *Ann Surg* 96:43, 1986
7. Gottlieb SF: Oxygen under pressure and microorganism, In Davis JC, Hunt TK (eds). *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Maryland, Undersea Medical Society Inc 1977, p.79
8. Gregory EM, Fridovich I: Induction of superoxide dismutase by molecular oxygen. *J Bacteriol* 114:543, 1973
9. Gregory EM, Fridovich I: Oxygen toxicity and superoxide dismutase. *J Bacteriol* 114:1193, 1973
10. Hamzaoğlu İ, Karahasanoğlu T, Aydın S, et al: The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon



anastomoses. Am J Surg 176:458, 1998

11. Jain K, Correa JG: Textbook of hyperbaric medicine. Toronto, EM Compress, 1990, p.319

12. Kindwall EP: Hyperbaric medicine practice. Arizona, Best Publishing Company, 1995, p.18

13. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: Hyperbaric oxygen therapy. BMJ 317:1140, 1998

14. Mehm WJ, Pimsler M: Effect of oxygen on phagocytic and adherence functions in mouse spleen macrophages. J Hyperbaric Med 1:223, 1986

15. Ohno Y, Kanematsu T: Hyperbaric oxygen therapy for intestinal obstruction in children: An exceptional experience in a compromised child. J Pediatr Surg 33:1543, 1998

16. Öhmen U, Ehren H: Effects of luminal distension and obstruction on the intestinal circulation. Ped Surg Int 1:4, 1986

17. Salman FT, Buyruk MN, Gürler N, Çelik A: The effect of surgical trauma on the bacterial translocation from the gut. J Pediatr Surg 7:802, 1992