

DeneySEL Oluşturulan İntraabdominal ApseLerde Amikasin + Klindamisin ve Seftizoksım + Klindamisin Kombinasyonlarının Etkinliğinin Karşılaştırılması

Servet Karahan¹, Mehmet Çağlıküleççi², Arif Kaygusuz³, Temel Dağoğlu², Tuncay Altuğ³

Özet: İntraabdominal infeksiyonlarda amikasin + klindamisin ve seftizoksım + klindamisin kombinasyonlarının etkinliği 36 Wistar albino sıçanda araştırıldı. Homojenize edilen sıçan çekum içeriği periton içine verilerek infeksiyon oluşturuldu. 13'er sıçandan oluşan 2 gruba antibiyotik kombinasyonları 10 gün I.M. uygulandı. Antibiyotik uygulanmayan 10 sıçandan oluşan kontrol grubunun tümünde intraabdominal apse saptandı. Mortalite % 90 idi. Amikasin grubunda 1, seftizoksım grubunda 2 sıçanda apse gelişti. Tedavi oranı amikasin grubunda % 92; seftizoksım grubunda % 85 olarak belirlendi. Sonuçlar her 2 grubun kontrol grubuna göre apse oluşumunu önlemede etkili olduğunu ve mortaliteyi belirgin olarak düşürdüğünü göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: İntraabdominal apse, amikasin, seftizoksım, klindamisin

Summary: Comparing effectivity between amikacin + clindamycin, ceftizoxime + clindamycin in experimental intraabdominal abscess. Effectiveness of amikacin + clindamycin and ceftizoxime + clindamycin in intraabdominal infections were investigated on 36 Wistar Albino rats. Infection was produced by intraperitoneal injection of homogenized caecum contents. Antibiotic combinations were injected to two groups of rats intramuscularly for 10 days. Intraabdominal abscess determined in all 10 rats in control group and mortality rate was 90%. Abscess developed in one rat in amikacin group and in two rats in ceftizoxime group. Cure rate was found to be 91% and 85% in two groups respectively. Results showed that both groups were effective in preventing abscess formation and reduced mortality rate significantly.

Key Words: İntraabdominal abscess, amikacin, clindamycin, ceftizoxime

Giriş

Kolon perforasyonu sonucu gelişebilen intraabdominal infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar, genellikle polimikrobik karakter gösterdiğinden aerob ve anaerob bakterilere karşı etkili bir spektrum sağlamak amacı ile antibiyotik tedavisi gerekmektedir (1,2).

Birçok bakteri türlerine etkili olmakla birlikte, anaerob bakterilere karşı etkisiz olan aminoglikozidler; özellikle anaeroblara etkili klindamisin ile birlikte kullanıldıklarında deneysel ve klinik uygulamalarda başarılı sonuçlar vermektedir (1,2).

Anaerob bakterilere karşı belirgin etki gösteren nadir 3. kuşak sefalosporinlerden biri olan Seftizoksım'ın, intraabdominal apselerde kullanılabileceği bildirilmektedir (3).

Bu çalışmada; farklı iki antibiyotik kombinasyonunun etkinliği, hayvan deney modeli ile araştırılmıştır.

Yöntemler

Çalışmamızı; İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi'nde (DETAM) gerçekleştirdik. Araştırmamızda 36 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Barlett ve arkadaşlarının (1) kullandıkları yöntem modifiye edilerek, şu şekilde yapıldı: 4 adet sıçandan hazırlanan çekum kontenti 1/1 oranında % 10 BaSO₄ içerin Tiyoglukolatlı besiyerinde homojenize edilerek, intraperitoneal olarak 36 sıçana 1 ml injekte edildi ve 3 grup oluşturuldu.

I. Kontrol grubu: Herhangi bir antibiyotik uygulanmayan

10 sıçandan oluşan grup.

II. Amikasin + Klindamisin uygulanan, 13 sıçandan oluşan grup.

III. Seftizoksım + Klindamisin uygulanan, 13 sıçandan oluşan grup.

Çekum kontentinin verilmesinden 4 saat sonra, amikasin 15 mg/kg/gün; seftizoksım 100 mg/kg/gün; klindamisin 25 mg/kg/gün, 2 kez I.M. olarak 0.2 ml, 10 gün süreyle uygulandı. Kontrol grubuna 0.4 ml (=0.2 + 0.2) serum fizyolojik, her injeksiyona I.M. uygulandı.

10. gün sonunda son dozun verilmesinden 48 saat sonra, steril şartlarda kardiyak ponksiyon yapılarak, hemokültür için 0,5 ml kan örneği alındı. Otopsi yapılarak intraabdominal apse gelişimi yönünden değerlendirildi. Sonuçlar χ^2 testi ile değerlendirildi.

Kan Kültürü: Steril injektörle kalb boşluğundan alınan 0.5 ml kan triptik soy buyyonuna ekildi. 37°C'de 14 gün bekletildi. Üreme olan tüplerden triptik soy jelozuna ve McConkey jelozuna azaltma yöntemi ile ekim yapıldı. Besiyerinde üreyen Gram-negatif çomak görünümündeki bakteriler triptik soy buyyonu, 3 şekerli demirli jeloz, sitratlı jeloz, üreli jeloz, Clark-Lubs besiyerlerinde hareket ve biyokimyasal özelliklerine bakılarak standart şemalara göre identifiye edildi (4).

Gram-pozitif kok görünümündeki bakteriler, triptik soy jeloz besiyerinde katalaz reaksiyonu ve kanlı jeloz besiyerinde hemoliz yapma özelliklerine göre identifiye edildi. Her gruptaki kür oranları χ^2 testi ile değerlendirildi. Kür oranları mortalite, apse oluşumu ve hemokültür sonucu dikkate alınarak saptandı.

Sonuçlar

Herhangi bir antibiyotik profilaksisi uygulanmayan kontrol grubundaki 10 sıçandan 9'u (% 90) ilk 8 günde öldü. 9 sıçanın 7'si ise (% 78) ilk 2 gün içinde öldü. Yapılan

(1) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hekimlikte Acil Vakalar Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

(2) Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(3) Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM), Çapa-İstanbul

postmortem çalışmada 9 sıçanda da intraabdominal apse + serbest pü; 4'ünde ayrıca karın duvarında apse odakları tespit edildi. Kontrol grubunda 10. gün sonunda canlı kalan 1 sıçana yapılan otopside, intraabdominal apse tespit edildi.

Kontrol grubunda yapılan hemokültürde 3 sıçanda sadece *Escherichia coli*, 2 sıçanda *E. coli* ve idantifiye edilmeyen Gram-negatif çomak, 2 sıçanda indol-negatif *Proteus* ve idantifiye edilemeyen Gram-negatif çomak, 2 sıçanda her birinde 2 farklı tipte idantifiye edilemeyen Gram-negatif çomak üretti. Sağ kalan sıçandan yapılan hemokültür steril kaldı.

Amikasin + klindamisin uygulanan II. grupta 1 sıçan (% 8); seftizoksım + klindamisin uygulanan III. grupta ise 2 sıçan (% 15) ilk 10 gün içinde öldü.

Amikasin + klindamisin grubunda yapılan hemokültür incelemesinde 10 gün içinde ölen 1 sıçanda idantifiye edilemeyen Gram-negatif çomak ve non-hemolitik streptokok üretti. Diğer sıçanlardan yapılan hemokültür steril kaldı.

Seftizoksım + Klindamisin grubunda ölen 2 sıçandan 1'inde idantifiye edilemeyen Gram-negatif çomak; diğerinde *E. coli* ve non-hemolitik streptokok üretti. Diğer sıçanlardan yapılan hemokültürler steril kaldı.

Amikasin + klindamisin kombinasyonu uygulanan grupta, otopsi incelemelerinde; hemokültüründe üreme olan 1 sıçanda (% 7.6) intraabdominal apse ve pü saptanırken; seftizoksım + klindamisin kombinasyonu uygulanan grupta ise yine hemokültüründe üreme olan 2 sıçanda (% 15.2) intraabdominal apse + pü saptandı. Gruplardaki mortalite, apse gelişimi ve kür oranı Tablo 1'de verilmiştir.

Her iki antibiyotik kombinasyonu arasında kür oranı (mortalite + apse + hemokültür) açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak her 2 grup antibiyotik ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

İrdeleme

Intraabdominal infeksiyonlar sıklıkla kolon perforasyonları sonucu açığa çıkan intestinal floradaki (polimikrobik) ajanlar tarafından oluşturulmaktadır (1,2).

Intraabdominal infeksiyonlarda en sık izole edilen aerob bakteriler *E. coli*, Streptokok, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* cinsi, *Pseudomonas* cinsi ve stafilokoklardır. Anaerob bakterilerden ise *Bacteroides* cinsi, bifidobakteriler, anaerob koklar ve fusobakterilerdir (1,2).

Intraabdominal apselerde ve süpüratif lezyonlarda aerob ve anaerob bakterilerin karışık şekilde bulunması bu bakteriler arasında sinerjistik etkileşimlerin olabileceğini düşündürmektedir (1,2). Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda bakteriyemi ve mortalite yalnızca *E. coli* inokülasyonu ile oluşturulabilmekte; buna karşın streptokoklar ve/veya *Bacteroides fragilis*, fusobakteriler ile oluşturulamamaktadır. Öte yandan apse ancak aerob (*E. coli*, *Enterococcus*) ve anaerob (*B. fragilis*, fusobakteri) bakterilerin birlikte inokülasyonu ile oluşturulabilmektedir (1,2). Yine hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, *B. fragilis*'in polisakarid yapısındaki kapsülün fagositozu inhibe ederek, apse oluşumunun patogenezinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (1,2).

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalar, intraabdominal infeksiyonların iki aşamada geliş-

tiğini göstermektedir. 1. safha akut peritonit aşamasıdır. Bakteriyemi, sepsis ve yüksek mortalite ile seyreder. II. safha apse oluşumdur ve akut aşamanın atlattılması takip ederek ortaya çıkar (1).

Antimikrobik tedavi, bu aşamalar ve etken olan mikroorganizmalar göz önünde bulundurularak planlanmaktadır. Aminoglikozidler tek başına kullanıldıklarında bakteriyemi ve mortaliteyi önlemekte, ama apse oluşumunu önleyememektedir. Klindamisin tek başına apse oluşumunu önlemekte, ancak mortaliteyi önleyememektedir (1,2). Bu bulgular kombine tedavinin gerekliliğini göstermekte ise de anaerob bakterilere karşı etkili sefalosporinler ile yapılan ve başarılı sonuçlar bildiren deneysel ve klinik çalışmalar da bulunmaktadır (1,2).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, uygulanan antimikrobikler etkinlikleri açısından değerlendirilirken, deney sonunda mortaliteyi ve apse oluşumunu azaltıcı etkinlikleri ile karşılaştırılmaktadır (1). Biz bu çalışmada; hemokültürü de değerlendirme kriteri olarak kullanılmakla birlikte, sonuçlara etkisi açısından pratik ve yararlı bulamadık.

Barlett ve arkadaşlarının (1) sıçanlarda yaptıkları ve birçok antimikrobik ajanın etkinliklerini karşılaştırmalı olarak araştırdıkları çalışmalarında klindamisin ile birlikte kullanılan aminoglikozid antibiyotikleri kür oranı olarak mortalite ve apse oluşumu dikkate alındığında, yüksek oranda (% 90) etkin bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda aynı kriterler dikkate alındığında; bu kombinasyon, Barlett ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde etkin bulunmuştur. Intraabdominal infeksiyonların tedavisinde klinik olarak da etkinliği kanıtlanmış olmakla birlikte; bu kombinasyonda bulunan aminoglikozid antibiyotiklerin kullanılmayacağı durumlarda alternatif tedavi ajanları gerekmektedir (2). Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla etkinlikleri kanıtlanmış 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, tek başlarına veya anaerob bakterilere etkili diğer bir antimikrobik ajan (klindamisin, metronidazol) ile intraabdominal infeksiyonlarda kullanılmaktadır (1,2,3,5). Çalışmamızda klindamisin ile birlikte kullanılan seftizoksım; klindamisin + amikasin kombinasyonuna yakın etkinlikte bulunmuştur ve sonuçlarımız, literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir.

Teşekkür

Bu çalışma için gerekli olanakları sağlayan I.Ü. Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. A. Sevin Büyükevrim'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Barlett JG. Intraabdominal abscess. In: Otozak M, Sende A, eds. *Experimental Models in Antimicrobial Chemotherapy*. London:

Tablo 1. Gruplardaki Mortalite, Apse Gelişimi ve Kür Oranı

Gruplar	Mortalite (%)		Apse	Hemokültür (+) Steril		Kür oranı (%)	
	9/19	(90)		1	12	12/13	(92)
Kontrol	9/19	(90)	10/10	9	1	-	(0)
Amikasin + Klindamisin	1/13	(8)	1/13	1	12	12/13	(92)
Seftizoksım + Klindamisin	2/13	(15)	2/13	2	11	11/13	(85)

- Academic Press. 1986: 92.
2. Robert RB. *Infectious Diseases. Pathogenesis, Diagnosis and Therapy*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986: 230.
 3. Cunha BA. *Third-Generation Cephalosporins*. Health Communication Press. Health Com Inc, 1985.
 4. Isenberg HD, Washington JA, Balows A, Sonnervirth AC. Collection handling and processing of specimens. *In*: Lennette EN, Balows A, Hausler WJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 4th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1985: 73.
 5. Witke RR: Cefotetan monotherapy in the surgical management of intraabdominal infections. *In*: Kobayashi E, Lode H, Quintiliani R, eds. *Progress in The Treatment and Prevention of Polymicrobial Infections*. Tokyo: University of Tokyo-Press, 1985: 33.