

Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Orofarengeal Flora Değişimi: Sukralfat ve Ranitidinin Karşılaştırılması

Serdar ENER, A. Fuat PAKER, Arif GÜCÜ, Okan YÜCE, Kadir SAĞDIÇ, Beyza ENER, Ziya G. ÖZER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi ve *Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, Bursa

Akut stres ülser oluşumuna karşı profilaktik ajan olarak kullanılan sukralfat ve ranitidinin etkilerini karşılaştırmak üzere açık kalp cerrahisi uygulanan 42 olguda rastgele, ileriye dönük, çift kör bir klinik çalışma gerçekleştirildi. Grup 1 hastalara (n=22) sukralfat verilirken grup 2 (n=20) hastalar ranitidin aldı. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası, birinci ve ikinci günde gastrik sıvının pH'sı ölçüldü ve boğaz kültürleri alınarak incelendi. Enfeksiyon veya flora değişimi için risk oluşturabilecek yaş, hastalık, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kronik renal yetersizlik, anemi, aort klemp zamanı, vücut dışı dolaşım zamanı, mekanik solunum desteği süresi (RKS), düşük kalp debisi sendromu, inotropik ve/veya mekanik destek ihtiyacı gibi değişkenler gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Mann-Whitney U, Ki-kare ve Fishers Exact test kullanılarak yapıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi. Yukarıda sıralanan değişkenleri için, RKS (grup 1'de 11.3±3 saat, grup 2'de ise 15.3±3.5) saat ile daha uzun süre (p<0.005) hariç olmak üzere gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Toplam 182 boğazkültürü değerlendirildiğinde grup 1'de 10/22 olguda (%45) ve grup 2'de 15/20 olguda (%75), ameliyat öncesine göre anlamlı flora değişikliği belirlendi. Bir olguda Streptococcus pneumoniae diğer olguların tümünde enteral mikroorganizmalarla anormal kolonizasyon, grup 2'de daha sık gözlemlendi ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.015). Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda normal mikrobik flora birçok faktöre bağlı olarak değişebilir. Bu klinik çalışma, ranitidin ile tedavi edilen olgularda muhtemelen gastrik sıvı pH'sının yükselmesiyle ilişkili olarak retrograd mikrobik translokasyonun sukralfat ile tedavi edilenlere göre daha sık oluştuğunu gösterdi. Bu bulgularla birlikte ranitidinin 5 kat pahalı oluşu ve eşit düzeyde etkinlikleri gözönüne alındığında, açık kalp ameliyatları sırası ve sonrasında stres ülseri korumasında sukralfat kullanımının yeğlenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Oropharyngeal Flora Change Following Open Heart surgery: Comparison of Ranitidine and Sucralfate

A randomized, prospective, double blind clinical study was performed on 42 patients who underwent open heart surgery so as to compare the effects of ranitidine and sucralfate used as prophylactic agents against acute stress ulceration. Group 1 (n=22) patients were given sucralfate while group 2 (n=20) received ranitidine. Preoperative, early postoperative, first, and second day; pH of the gastric fluid was measured ant throat cultures were examined. Variables which may become a risk for florachange or infection including age, disease, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, chronic renal failure, anemia, cross clamp time, extracorporeal circulation time, mechanical ventilation time (MVT), low cardiac output syndrome, iotropic and/or mechanical support need were compared between the groups. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U, Chi-square and Fishers exact test. P<0.05 was considered significant. There was no statistically significant difference between the groups related to variables mentioned above, except MVT (11.3±3 versus 15.3±3.5 hours) was longer in G2 (p<0.005). When the total number of 182 throat cultures were examined, in 10 out of 22 (45%) cases were found having significant oropharyngeal flora change compared to preoperative samples in G1 while in 15 out of 20 (75%) cases among G2. Abnormal colonization all with enteral microorganisms but one Streptococcus pneumoniae was more common in G2, and the difference between the groups was found statistically significant (p=0.015). Normal microbial flora may change due to several factors in patients underwent open heart surgery. This clinical study has shown that retrograde microbial translocation occurs more frequently in ranitidine-treated patients compared to sucralfate-probably related with elevation of gastric fluid pH. Based on these findings and the cost analysis which showed that ranitidine is 5 fold more expensive, and the knowledge of equal efficacy, we think taht sucralfate should be the preferred agents against stress ulceration during open heart surgery.

Açık kalp cerrahisi uygulanan olgularda stres ülseri ve buna bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon gibi komplikasyonlar seyrek olsa da görülmektedir (1,2). Bu yüzden profilaktik amaçlı ilaç kullanımı yaygındır ve genellikle mide asiditesini azaltan H2 reseptör blokerleri tercih edilmektedir (1,2). Son yıllarda yapılan bazı araştırmalar yoğun bakım tedavisi gören olgularda H2 reseptör blokerleri ile yapılan profilaksi uygulamalarının mide asiditesini baskılamakla birlikte enteral mikroorganizmalar için engelin ortadan kalkmasıyla retrograd translokasyonu kolaylaştırdığını ve nazokomial pnömoni sıklığını arttırdığını göstermektedir (3-6).

Uludağ Üniv. Tıp Fak. Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda bir çalışma planlanarak 1 Kasım 1995-1 Mart 1996 tarihleri arası da açık kalp ameliyatı uygulanan ardışık 42 olguda stres ülseri profilaksisinde "ranitidin" veya "sukralfat" randomize kullanılarak mide asiditesi ve boğaz floransında oluşan değişiklikler ileri dönük çift kör yöntemle araştırıldı.

Materyal ve Metod

Elektif koşullarda açık kalp ameliyatına alınan toplam 42 olgudan nazogastrik sondadan 4x5 ml (5 ml=1 gr) sukralfaz uygulanan 22 olgu grup 1 (G1), İV yolla 4x150 mg ranitidin uygulanan 20 olgu ise grup 2 (G2) olarak isimlendirildi. Anestezi öncesi ve sonrası postoperatif 1., 2. ve 3. günler boğaz salgısı örnekleri rutin yöntemle alınarak Uludağ Ü.T.F. Mikrobiyoloji bölümünde incelendi. Kültür örnekleri koyun kanlı besiyerine ekildikten sonra 24 saat 37 derecede inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üreyen koloniler "Sceptor" identifikasyon sistemi ile tiplendirildi. Boğaz kültürü örnekleriyle birlikte nazogastrik sonda yerinde kaldığı süreçte mide sıvısı örneği alınarak pH ölçüldü. Tüm olgularda standart olarak inhalasyon destekli İV narkotik anestezi, hafif sistemik hipotermi ile vücut dışı dolaşım yöntemleri (sentrifugal pompa ve membran oksijenatör kullanılarak) ve sefaperazon+sulbactam 2x1 gr İV ile antibiyotik profilaksisi uygulandı.

Ameliyat öncesi, sırası ve sonrasına ilişkin yaş, hastalık, diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), konjestif kalp yetersizliği (KKY), kronik böbrek yetersizliği (KBY), anemi, kros klemp süresi (KKS), vücut dışı dolaşım süresi (VDD), respiratörde kalış süresi (RKS), düşük kalp debisi (DKD), inotropik destek gereksinimi, pnömoni gelişimi ve diğer çeşitli komplikasyonlar gibi enfeksiyon duyarlılığı ve flora değişimiyle ilgi oluşturabilecek çeşitli değişkenler kaydedilerek iki grupta karşılaştırıldı. Çalışma sonunda boğaz kültürleri sonuçları ve çeşitli değişkenlerle ilişkiler gruplar arasında değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede süreklilik gösteren değişkenler için Mann-Whitney U, kategorik değerler için ki-kare ve Fishers Exact testi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. P<0.05 anlamlı fark olarak kabul edildi.

Sonuç

Olgulara ilişkin perioperatif çeşitli değişkenler Tablo 1'de gösterilmiş olup gruplar arasında RKS dışında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Respiratörde kalış süresi (ortalama±Standart sapma) G1 de 11±3 saat, G2'de ise 15.3±3.5 saat bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.005). Hiçbir olguda

Tablo 1. Grup 1 ve 2'deki olgulara ait çeşitli değişkenler

Değişkenler	Grup 1	İstatis. fark	Grup 2
Yaş (yıl)	50.5±8.5	NS	51.5±12.7
DM	5 (% 23)	NS	6 (% 30)
Koroner kapak	18.4	NS	15.5
KOAH	2 (% 9)	NS	3 (% 15)
KKY	2 (% 9)	NS	3 (% 15)
KBY	0	NS	0
Anemi preop.	0	NS	0
Anemi postop.	22 (% 100)	NS	20 (% 100)
KKZ (dk)	61±16	NS	66±23
VDD (dk)	102±24	NS	108±25
RKS (saat)	11±3	p<0.005	15.3±3.5
İnotropik destek	5 (% 22)	NS	4 (% 20)
Mekanik destek	0	NS	0

Sayısal değerlerin açıklamaları parantez içinde belirtilmiştir, belirtilmeyenler olgu sayısı olup grup içindeki yüzde oranları da verilmiştir.

*p<0.05, NS: anlamlı fark yok, DM: diabetes mellitus, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY: konjestif kalp yetersizliği, KBY: kronik böbrek yetersizliği, KKZ: kros klemp zamanı, VDD: vücut dışı dolaşım zamanı, RKS: respiratörde kalış süresi.

Tablo 2. Boğaz kültürlerinde belirlenen normal flora dışı mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Grup 1 (n=22)		Grup 2 (n=20)	
	kültür	olgu	kültür	olgu
Candida (albicans veya spp.)	9	4	8	6
Enterococcus	1	1	1	1
Enterobacter	-	-	3	2
Klebsiella	-	-	1	1
Serratia	-	-	1	1
Acinetobacter	-	-	1	1
S. pneumoniae	-	-	2	1
Kolonizasyon belirlenen toplam olgu sayısı*	5		12	

Kolonizasyon belirlenen kültür ve olgu sayıları ayrı ayrı gösterilmiştir. * Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark var (p=0.015).

makroskopik gastrointestinal kanama ya da başka gastrointestinal komplikasyon düşündürecek klinik belirti veya bulgu görülmedi. Kros klemp süreleri G1 ve G2'de sırasıyla 61±16dk ve 66±23dk bulunurken, vücut dışı dolaşım süreleri ortalamaları 102±24 dk ve 108±25 dk bulundu; istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

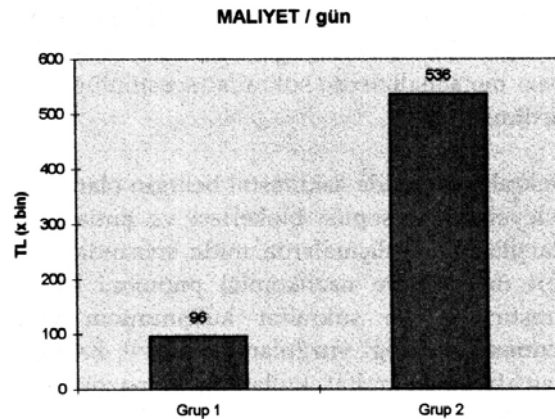
Operasyon öncesi ve sonrasına ait toplam 182 boğaz kültürü incelendiğinde G1'de 10/22 (%45) olguda, G2'de ise 15/20 (%75) olguda flora değişimi (flora baskılanması veya silinmesi veya farklı kolonizasyon) belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlılık sınırındaydı (p=0.504). Normal flora dışı mikroorganizma kolonizasyon G1'de 5/22 (%22) olguda, G2'de ise 12/20 (%60) olguda belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.015).

Boğaz kültürlerinde üreyen normal flora dışı mikroorganizmalar Tablo 2'de görülmektedir ve büyük çoğunlukla enteral floraya ait mikroorganizmalar olduğu dikkati çekmektedir. Respiratörde kalış süresi iki grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunduğundan kolonizasyon üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı. Erken dönemde respiratörden ayrılan (<11 saat) toplam 11 olgudan dördünde (%36), daha uzun süre respiratör desteği gereken 31 olgudan 13'ünde (%41) kolonizasyon belirlendi ve istatistiksel fark olmadığı görüldü.

Mide sıvısı örneklerinin pH ölçümleri sonucunda postoperatif erken dönemde her iki grupta alkali eğitim (pH>5) belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05). Postop. birinci gün pH ölçümlerinde G2'de tüm örnekler, G1'de ise 10/22 örnek alkali eğilimli (pH>5) bulundu (p<0.05). Postoperatif birinci gün örnekler alındıktan sonra hastaların çoğunda nazogastrik sonda çıkarıldığından ikinci gün değerlendirme yapmak mümkün olmadı.

G1'de bir olguda kanama nedeniyle erken dönemde reoperasyon yapıldı. G1 ve G2'de ikişer hastada sternum tellerinde kırılma nedeniyle 7-10 gün arasında revizyon yapılarak sternum yeniden fiks edildi. Bu olgularda klinik olarak yara enfeksiyonu belirtisi görülmedi ve yara kültürlerinde üreme olmadı. G1'de bir olguda safen çıkarılan bacak, G2'de bir olguda göğüs kesisinde yüzeysel yara enfeksiyonu gelişti. Her iki olgunun yara kültürlerinde Staphylococcus aureus üredi ve uygun tedavi ile iyileştirildi. Günlük radyolojik incelemede pulmoner infiltrasyon, ateş izlemesinde >38 °C ve lökositoz birlikte olmak üzere hiçbir olguda pnömoni gelişmedi. Tüm olgular taburcu oldular ve postoperatif iki aylık izlemede önemli başka morbidite görülmedi. Erken ya da geç (iki ay izlemede) mortalite olmadı.

Profilakside kullandığımız bu iki ilacın günlük maliyetleri Şekil 1'de karşılaştırmalı olarak görülmekte olup çalışma protokolünde belirtilen



Şekil 1. Sukralfat ve Ranitidin'in bu çalışmadaki profilaktik kullanımı için günlük maliyetleri (Mart 1996 hastane fiyatları)

uygulama dozlarıyla ranitidin maliyeti sukralfata oranla yaklaşık 5 kat yüksek bulunmuştur.

Tartışma

Açık kalp cerrahisi uygulamalarında seyrek olsa da stres ülseri ve gastrointestinal komplikasyon gelişme riski bilinmekte ve profilaktik amaçlı ilaç kullanımı önerilmektedir (1,2). Giderek artan yaşlı ve daha ağır hasta popülasyonu gastrointestinal komplikasyon insidansında artışla ilişkili bulunmaktadır (2). İleri dönük uzun süreli bir çalışmada 5438 olguda rutin H2 reseptör blokleri ile profilaksiye rağmen %1.4 gastrointestinal komplikasyon belirlenmiş ve bu hastalardan %20'si kaybedilmiştir (2). Gastrointestinal komplikasyon görülen hastalarda mortalite sıklığının yanısıra kros klemp süresi, VDD süresi, daha uzun inotropik İABP kullanımı daha sık bulunmuştur (2).

Yaşlı, kros klemp ve/veya VDD süresi uzun, önceden peptik ülser hikayesi olan, düşük debi sendromu bulunan veya uzun süre solunum desteği gerektiren hastalarda daha yoğun bir profilaktik rejim ve dikkatli izleme önerilmektedir. Bizim çalışmamızda GİS komplikasyonuna rastlamadık. Özellikle yoğun bakım hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda H2 reseptör blokleri, antiasit ve sukralfat'ın stres ülseri profilaksisinde etkinliği karşılaştırılmış, risk skorlaması ile gruplara ayrılarak değerlendirilmiş ve her üç grup ilacını plaseboya oranla etkin bir profilaksi sağladığı belirlenmiş ancak birbirine üstünlüğü gösterilememiş (7,10), bazı metaanalizlerde sukralfatın üstünlüğü belirtilmiştir (3,4).

Sukralfat ve mide asiditesini belirgin olarak etkileyen H2 reseptör blokleri ve antiasitleri karşılaştıran çalışmalarda mide sıvısında bakteri üremesi ve nazokomial pnömoni sıklığı araştırılmış ve sukralfat kullanımının yeğlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (3-6). Bazı çalışmalarda sukralfat kullanımıyla nazokomial pnömoni oranında azalma olmadığı ancak mide ya da orofarengeal kolonizasyonun daha seyrek görüldüğü belirtilmiştir (8-10).

Bizim çalışmamızda da boğaz florası değişiminin ve özellikle enteral mikroorganizmalarla kolonizasyonun ranitidin grubunda anlamlı düzeyde daha sık olduğu görülmektedir. Ancak sukralfat kullanılan hastalarda da (%22 olguda) en sık Candida ile olmak üzere kolonizasyon geliştiği gözlenmiştir. Sukralfat verilen hastalarda postoperatif erken dönemde ranitidin grubuyla benzer şekilde mide sıvısının alkali eğilimli olması ilginç bir bulgudur ve muhtemelen vücut dışı dolaşıma bağlı sıvı, elektrolit ve pH dengesinde ve hormon salımlarındaki kompleks değişimlerle ilgilidir. Sukralfat grubunda ameliyattan 24 saat sonra yapılan ölçümlerde olguların yaklaşık yarısında mide sıvısı asitleşmiştir. Mide asit bariyerinin geçici bir süre de olsa kırılması ve aynı dönemde profilaktik amaçlı antibiyotik kullanımı boğaz florasının silinmesi ve kolonizasyon gelişimine yol açmaktadır.

Bununla birlikte bu çalışmadaki hastalarda, klinik durumla (manifest enfeksiyon veya major komplikasyon gelişimiyle) kolonizasyon arasında ilişki bulunmamıştır. Toplam 4 olguda sternumun yeniden stabilize edilmesi gereği bu dönemde kullanılan malzemeye (çelik tel) ile ilgili olup enfeksiyon gelişmemiştir. Bu çalışmadaki hastalarda önemli bir komplikasyon gelişmemesi, erken mobilize edilmeleri, erken enteral beslenmenin başlaması ve yoğun bakım koşullarından kurtulmaları kolonizasyonla ilişkili komplikasyon gelişmemesinin en önemli nedenleri olarak düşünülebilir. Genel durumu daha bozuk hastalarda, düşük debi, uzamış mekanik solunum desteği, uzamış yoğun bakım tedavisi gereken olgularda boğaz florasında normal dışı mikrop kolonizasyonunun sorun yaratması beklenir.

Stres ülseri profilaksisiyle ilgili çalışmaların çoğu yoğun bakım, travma, yanık hastaları üzerindedir ve rutin açık kalp cerrahisi hastalarının çoğu için kısa süreli uygulama yeterli görünmektedir. Stres ülserini yaratan esas patolojik mekanizmanın gastrik asidite değil doku hipoksisi olduğu bilinerek yüksek doz inotropik kullanımı, düşük debi gibi faktörlerin ülser ve

ülserle bağı kanama veya perforasyon gibi komplikasyonların gelişiminde arttırıcı rol oynayacağı hatırlanmalıdır. Sukralfat ve pirenzepin gibi sitoprotektif etkili ilaçların gastrik mukoza oksijenlenmesini arttırdığı ve gastrik pH'yı değiştirmeden koruma sağladığı bilinmektedir (11).

Yaptığımız maliyet analizinde ranitidin uygulamasının pahalı olduğu görülmüştür. Profilaktik etkinlik açısından birçok çalışmada önemli fark bulunmadığı belirlenen bu ilaçlardan "sukralfat"ın sistemik etkisi yoktur. Uygulaması kolay olmakla birlikte kalp cerrahisinde kullanımı açısından digital, oral antikoagülan, kinidin gibi ilaçlarla etkileşimi (emilim bozukluğu) mutlaka dikkate alınmalı uygulama saatleri düzenlenmelidir. Mikroorganizmalar için mide asit bariyerini ortadan kaldırmayan sitoprotektif bir profilaktik ajanın daha seyrek mikrobik translokasyon veya kolonizasyona yol açtığı gözönüne alınarak stres ülseri ve komplikasyonlarından korunmada tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Cardiac Surgery, New York, Churchill Livingstone. p:220, 1993.
2. Johnston G, Vitikainen K, Knight R, Annet L, Garcia C: Changing perspective on gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. Am J Surg 1992; 163:525-9.

3. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, Raffin TA: Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A meta-analysis. Chest 1991; 100:7-13.
4. Tryba M: Sucralfate versus antacids or H2-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. Crit Care Med 1991; 19:942-9.
5. Eddleston JM, Vohra A, Scott P, et al: A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate or ranitidine-treated intensive care unit patients. Crit Care Med 1991; 19:1491-6.
6. Kappstein I, Schulgen G, Friedrich T, et al: Incidence of pneumonia in mechanically ventilated patients treated with sucralfate or cimetidine as prophylaxis for stress bleeding: bacterial colonization of the stomach. Am J Med 1991; 2A:125-131.
7. Lopez-Herce J, Dorao P, Elola P, Delgado MA, Ruza F, Madero R: Frequency and prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in critically ill children: prospective study comparing the efficacy of almagate, ranitidine, and sucralfate. Crit Care Med 1992; 20:1082-9.
8. Mahul P, Auboyer C, Jospe R, et al: Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. Int Care Med 1992; 18:20-5.
9. Pickworth KK, Falcone RE, Hoogeboom JE, Santanello SA: Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a comparison of sucralfate and ranitidine. Crit Care Med 1993; 21:1856-62.
10. Ryan P, Dawson J, Teres D, Celoria G, Navab F: Nosocomial pneumonia during stress ulcer prophylaxis with cimetidine and sucralfate. Crit Care Med 1993; 21:1856-62.
11. Tryba M, Kulka PJ: Critical care pharmacotherapy. A review. Drugs 1993; 338-52.

Yazışma adresi: Dr. Serdar Ener, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 16059 Görükle-Bursa
