

ÇEŞİTLİ ANESTEZİK MADDELERİN ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİĞİ*

Tekin KARSLIĞIL¹, Lütfiye PİRBUDAK², Yasemin ZER², İclal BALCI¹, Ünsal ÖNER²

ÖZET

Lokal anestezi maddelerinin antibakteriyel etkinliği uzun zamandan beri bilinmekte ve araştırılmaktadır. Çalışmamızda lokal anestezi maddelerden bupivakain ve ropivakainin antibakteriyel etkinlikleri, çeşitli bakteri suşları üzerinde araştırılmıştır. Bu anesteziyelere ilaveten, aynı hastalara farklı amaçlarla kullanılan, dolantin, morfin, fentanil, midozolam, klonidin, tramadol ve ketamin hidroklorürün sinerjistik etkisi, adjuvan maddeler olarak araştırılmıştır.

Çalışmada klinik örneklerden toplanan 105 bakteri suşunun [*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), metisiline duyarlı *Staphylococcus epidermidis* (MSSE), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp.] mikrodilüsyon yöntemi ile belirtilen maddelere duyarlılığı saptanmıştır. Bu amaçla, bakteriler 0.5 McFarland'a göre standardize edildikten sonra anestezi maddelerinin seri dilüsyonlarına eklenmiştir. Bu dilüsyonlara ayrıca, ayrı ayrı çukurlarda adjuvan olarak kabul edilen anestezi maddeler eklenmiş ve bu maddelerin bupivakain ve ropivakain etkinliği üzerindeki rolü araştırılmıştır.

Çalışmada, iki *E.coli*, bir *K.pneumoniae*, bir *P.aeruginosa*, iki MSSA, iki MSSE, iki *Proteus* spp., bupivakainin 5 mg/ml konsantrasyonuna; iki MSSA, iki MSSE ve iki *Proteus* spp. suşunun ropivakainin 7.5 mg/ml konsantrasyonuna duyarlı olduğu saptanmıştır. Adjuvan olarak kullanılan anestezi maddelerinin hiçbirinin tek başına bakterilerin üremesini engellemediği, ancak bir MSSA suşunun bupivakainin 5 mg/ml ve ketaminin 15 mg/ml kombinasyonuna; bir *K.pneumoniae* suşunun bupivakain ve ketaminin 15 mg/ml kombinasyonuna; bir *E.coli* suşunun bupivakain ve fentanilin 3 mg/ml, ropivakain ve dolantin 12.5 mg/ml ve ropivakain ve ketaminin 15 mg/ml kombinasyonuna duyarlı olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Bupivakain, ropivakain, adjuvan maddeler, antibakteriyel etki

SUMMARY

Antibacterial effect of various anesthetic agents.

The antibacterial effect of local anaesthetics is a well-known entry and has been investigated for long time. In the current study, the effects of bupivacaine and ropivacaine on a variety of bacterial species were evaluated. In addition to these local anaesthetics, dolantin, morphin, fentanyl, midazolam, clonidin, tramadol and ketamin HCl which were administered to the same group of patients for other purposes were examined for their synergistic effects, if any. By using microdilution technique, the response of 105 bacterial strains [*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), methicillin sensitive *Staphylococcus epidermidis* (MSSE), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp.] isolated from clinical specimens was documented. Bacteria were standardized according to 0.5 McFarland and added to the serial diluted solutions of local anaesthetics. Adjuvant anaesthetic materials were also added to these solutions and their interactions with bupivacaine and ropivacaine were assessed.

Two *E.coli*, one *K.pneumoniae*, one *P.aeruginosa*, two MSSA, two MSSE, two *Proteus* spp. were found to be sensitive to 5 mg/ml bupivacaine concentration and two MSSA, two MSSE and two *Proteus* spp. to 7.5 mg/ml ropivacaine concentration. None of the adjuvant materials demonstrated antibacterial activity by itself. But, bupivacaine 5 mg/ml and ketamin 15 mg/ml combinations were effective against one MSSA and one *K.pneumoniae* strains. Bupivacaine (5 mg/ml) and fentanyl (3 mg/ml) combination, ropivacaine and dolantin (12.5 mg/ml) combination and ropivacaine and ketamin (15 mg/ml) combination were effective against one *E.coli* strain.

Key words: Bupivacaine, ropivacaine, adjuvant, antibacterial effect

* XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (30 Eylül - 5 Ekim 2002, Antalya).

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Gaziantep.

GİRİŞ

Lokal anestezi maddelerinin, konsantrasyona bağlı antimikrobiyal aktiviteleri bulunduğu, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,6,9). Özellikle cerrahi anestezide kullanılan epidural kateter uygulaması sonucunda meydana gelebilecek epidural abselerde lokal anesteziğin bu özelliği önem kazanmaktadır (4). Son zamanlarda opioid sınıfından ilaçlar ve lokal anestezi maddeler, epidural yolla ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Akut veya kronik ağrılarda ve özellikle kanser ağrılarının tedavisinde devamlı kateter kullanımının popülaritesinin artması, infeksiyon komplikasyonlarının da artmasına

neden olmuştur. İnfeksiyon, uzun süreli epidural kateterizasyonun olası bir komplikasyonudur. Bu nedenle lokal anesteziğin bulunan bu antimikrobiyal etki, arzu edilir bir özellik olmaktadır.

Bu çalışmada iki farklı lokal anestezi maddenin (bupivakain ve ropivakain) antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş, antimikrobiyal etkinin bu maddelere adjuvan olarak eklenen dolantin, morfin, fentanil, midozolam, klonidin, tramadol ve ketamin hidroklorürün bu etkiyi artırıp artırmadığı değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada lokal anesteziğlerden bupivakain HCl (5 mg/ml) (Marcaine® % 0.5, Astra Zeneca), 2 mg/ml ropivakain HCl ve 7.5 mg/ml ropivakain HCl'nin (Naropin Infusion, Astra) antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. Bununla birlikte bu maddelere ilaveten adjuvan olarak, 12.5 mg/ml ve 5 mg/ml dolantin (Aldolan®, Gerot Pharm. Viana), 2 mg/ml ve 1 mg/ml morfin (Morphine HCl®, Galen), 3 mg/ml, 2 mg/ml ve 1.5 mg/ml fentanil (Fentanyl® Janssen), 4 mg/ml, 3 mg/ml, 2 mg/ml ve 1.5 mg/ml midazolam (Dormicum®, Roche), 2 mg/ml, 1.5 mg/ml ve 1 mg/ml klonidin (Clonidin®, Ratiopharm), 12.5 mg/ml ve 5 mg/ml tramadol (Contramal®, Abdi-İbrahim) ve 15 mg/ml, 10 mg/ml ve 5 mg/ml ketamin HCl (Ketalar®, Parke Davis) eklenerek aynı suşlarda antibakteriyel etkinlik araştırılmıştır.

Bu amaçla klinik örneklerden uygun identifikasyon yöntemiyle izole edilen ve antibiyotik duyarlılıkları agar dilüsyon yöntemiyle saptanan MRSA, MSSA, MRSE, MSSE, *Enterococcus* spp., *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.,

Proteus spp., *Pseudomonas* spp. suşları kullanılmıştır. Çalışmada, steril düz tabanlı 96 kuyulu mikropalaklar ve Mueller-Hinton besiyeri kullanılarak mikrodilüsyon tekniği ile minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) saptanmıştır. Bu amaçla anestezi maddelerinin 1/50 seri dilüsyonları yapılmış, bupivakain için 5, 2.5, 1.25, 0.625 mg/ml, ropivakain için 2, 1, 0.5, 0.25 mg/ml ve yine ropivakain için 7.5, 3.75, 1.8 mg/ml dilüsyonları çalışılmıştır. Bu dilüsyonlara ayrıca, ayrı ayrı çukurlarda adjuvan olarak kabul edilen anestezi maddeleri eklenmiş ve bu maddelerin bupivakain ve ropivakainin antibakteriyel etkinliğini değiştirip değiştirmediğine bakılmıştır. Bakteri süspansiyonları 0.5 McFarland'a göre standardize edildikten sonra anestezi madde dilüsyonlarına eklenmiş, pozitif (Mueller-Hinton ile bakteri süspansiyonu) ve negatif (Mueller-Hinton ile anestezi madde) kontroller çalışılmıştır. Plaklar 37°C'de 24 saat inkübasyonu takiben bakterilerin üremesini tamamen inhibe eden en düşük anestezi konsantrasyonu MİK değeri olarak saptanmıştır.

BULGULAR

Çalışmada, toplam 105 bakteri suşundan iki *E.coli*, bir *K.pneumoniae*, bir *P.aeruginosa*, iki *Proteus* spp., 2 MSSA, 2 MSSE suşunun bupivakainin 5 mg/ml konsantrasyonuna; iki MSSA, iki MSSE ve iki *Proteus* spp.'nin ise ropivakainin 7.5 mg/ml konsantrasyonuna duyarlı olduğu saptanmıştır (Tablo). Adjuvan olarak kullanılan maddelerin hiçbirinin tek başına bakterilerin üremesini engellemediği, ancak bir

MSSA ve bir *K. pneumoniae* suşunun bupivakainin 5 mg/ml ve ketamin 15 mg/ml kombinasyonuna; bir *E.coli* suşunun bupivakain ve fentanilin 3 mg/ml, ropivakain ve dolantin 12.5 mg/ml ve ropivakain ve ketaminin 15 mg/ml kombinasyonuna duyarlı olduğu görülmüştür. Çalışmada MRSA ve *Enterococcus* spp. suşlarının hiçbirinde lokal anestezi maddelere duyarlılık saptanmamıştır.

Tablo. Anestezi maddelere duyarlılık.

Mikroorganizma adı	Dirençli suş sayısı	Duyarlı suş sayısı	Toplam
<i>E.coli</i>	15	3	18
<i>P.aeruginosa</i>	8	1	9
<i>Klebsiella</i> spp.	11	2	13
<i>Proteus</i> spp.	9	2	11
<i>Enterococcus</i> spp.	9	-	9
MRSA	13	-	13
MSSA	9	5	14
MRSE	9	-	9
MSSE	5	4	9
Toplam	88	17	105

TARTIŞMA

Lokal anesteziğin antibakteriyel etkileri ilk kez Jonnesco tarafından 1909 yılında ortaya çıkarılmıştır (10). Daha sonraları çok sayıda çalışmalar yapılmış ve bu maddelerin antibakteriyel potansiyelleri araştırılmıştır. Lokal anesteziğin maddeleri, klinisyenlerce çeşitli amaçlarla kullanılmakta, oftalmolojide, bronkoskopik çalışmalarda ve son zamanlarda epidural uygulamalarda sıkça uygulanmaktadır. Kanser hastalarında analjezi için epidural yolla uzun süre lokal anesteziğin ve opioidlerin kullanımı, bu hastalarda infeksiyon riskini artırmaktadır (10).

Çeşitli çalışmalarda epidural katetere bağlı infeksiyonlar araştırılmış, en fazla üreyen mikroorganizmaların *S.epidermidis* ve alfa-hemolitik streptokok olduğu saptanmış ve infeksiyonun ciltten kaynaklanabileceği bildirilmiştir (2,8). Lokal anesteziğin maddeleriyle birçok çalışma yapılmış ve bunlardan bazılarının ve ancak yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda bu maddelerden sıklıkla araştırılan bupivakain ve daha az araştırılan ropivakainin antibakteriyel etkinliğini ve adjuvan olarak kullanılabilecek bazı maddelerin eklenmesiyle bu etkinin artıp artmayacağını araştırdık. Çalışmada bupivakainin 5 mg/ml konsantrasyonuna bazı bakterilerin duyarlılık gösterdiği saptanmıştır. Ropivakaine ise 7.5 mg/ml konsantrasyonda duyarlılık olduğu görülmüştür. İki anesteziğin madde karşılaştırıldığında bupivakaine karşı duyarlılığın daha fazla olduğu görülmektedir. James ve ark. (4), epidural analjezide kullanılan lokal anesteziğlerden en çok bupivakainin bakterisid etki gösterdiğini, bu sebeple bu hastalarda infeksiyon ihtimalinin azaldığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada % 0.25'lik bupivakaine *S.epidermidis* ve *Corynebacterium* spp. 35°C'de 5 saat maruz kaldığında koloni sayısı önemli ölçüde azalmış, bunun

nedeni anesteziğin bakterisidal etkisine bağlanmıştır (4). Yapılan bir çalışmada ropivakainin 2.5 mg/ml konsantrasyonunda antibakteriyel etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir (1). Oysa çalışmamızda yüksek konsantrasyonda kullanılmış ve bazı suşlarda antibakteriyel etkinlik saptanmıştır.

Epidural anestezi ya da analjeziyi takiben gelişen epidural abselerde etken olarak *S.aureus*'un bulunmasının prevalansı sadece % 1-2'dir (9,10). Halbuki normal deri florasında *S.epidermidis* sıklıkla saptanmaktadır (% 65-69). *S.aureus*'un diğer organizmalara göre konağın immün direncine ve lokal anesteziğin bakterisidal özelliğine oldukça dirençli olabildiği kabul edilmektedir (7). Çalışmamızda 13 MRSA suşundan hiçbirine karşı etkinlik saptanmamıştır. Anesteziğin maddelere duyarlılık saptanan MSSA ve MSSE suşlarının antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde, çeşitli gruptan antibakteriyellerin tümüne duyarlı oldukları görülmektedir. Lokal anesteziğin maddelerin antibakteriyel etkinliğinin tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, bakterinin duvar ve sitoplazma membranında antibiyotiklerinkine benzer bir etki yaptığı ileri sürülmektedir (9).

Adjuvan olarak kullanılan maddelerin hiçbirisi tek başına antibakteriyel etkinlik göstermemiştir. Ancak bir MSSA suşunun, bir de *Klebsiella* suşunun, bupivakaine ketamin HCl eklenmesiyle duyarlılık kazandığı gözlenmiştir. *E.coli* suşlarından sadece birinde bupivakain ve fentanil, ropivakain ve ketamin, ropivakain ve dolantine karşı duyarlılık saptanmıştır. Yine bu suş, birçok antibakteriyele karşı da duyarlılık göstermiştir.

Sonuç olarak lokal anesteziğin maddelerin antibakteriyel etkinliğinin derecesi ve etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için daha geniş çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Aydın ON, Eyigor M, Aydın N: Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics, *Eur J Anaesthesiol* 18:687 (2001).
- 2- Darchy B, Forceville X, Bavoux E, Soriot F, Domart Y: Clinical and bacteriologic survey of epidural analgesia in patients in the intensive care unit, *Anesthesiology* 85:988 (1996).
- 3- Feldman JM, Chapin-Robertson K, Turner J: Do agents for epidural analgesia have antimicrobial properties?, *Reg Anesthesiol* 19:43 (1994).
- 4- James FM, George RH, Naiem H, White GJ: Bacteriologic aspects of epidural analgesia, *Anesth Analg* 55:187 (1976).
- 5- Kee WD, Jones MR, Thomas P, Worth RJ: Extradural abscess complicating extradural anaesthesia for caesarean section, *Br J Anaesthesiol* 69:647 (1992).
- 6- Rosenberg PH, Renkonen OV: Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine, *Anesthesiology* 62:178 (1985).
- 7- Sakuragi T, Ishino H, Dan K: Bactericidal activity of clinically used local anaesthetics on *Staphylococcus aureus*, *Reg Anesthesiol* 21:239 (1996).
- 8- Sato S, Sakuragi T, Dan K: Human skin flora as a potential source of epidural abscess, *Anesthesiology* 85:1276 (1996).
- 9- Schmidt RM, Rosenkranz HS: Antimicrobial activity of local anesthetics: Lidocaine and procaine, *J Infect Dis* 121:579 (1970).
- 10- Smitt PS, Tsafka A, Bent M et al: Spinal epidural abscess complicating chronic epidural analgesia in 11 cancer patients: clinical findings and magnetic resonance imaging, *Neurology* 246:815 (1999).