

## BİRİNCİ BASAMAK HEKİMLİKTE KEMOPROFİLAKSİ

Sercan ULUSOY

Kemoprofilaksi; kelime olarak, bir infeksiyon etkeni ile temas öncesinde, temas süresince veya temastan hemen sonra uygulanan antimikrobiyal ajanlarla o etkenin oluşturabileceği infeksiyondan korunmayı tanımlar (5). Kemoprofilaksiste temel amacın genel olarak gelişme olasılığı yüksek bir infeksiyonun önlenmesi olduğu söylenebilirse de, bu farklı zeminlerde olabilmektedir. İnfeksiyona neden olması muhtemel mikroorganizma konağın normal florasında bulunmayan bir mikroorganizma olabilir ve dışarıdan gelen (eksojen) bir infeksiyonun önlenmesi istenebilir. *Haemophilus influenzae* menenjit profilaksisi veya akut romitazmal ateş profilaksisi için streptokokal tonsillofarenjit gelişimini önlemeye yönelik uygulamalar buna örnek olarak verilebilir. Bazı durumlarda, normal florada bulunan bakterilerin steril bölgeleri infekte etmesiyle oluşan endojen kaynaklı infeksiyonların önlenmesi amaçlanabilir. Yineleyen üriner sistem infeksiyonu olan kadınlarda perianal bölge florasında bulunan bakterilerin neden olduğu infeksiyonların profilaksisi buna örnek olarak gösterilebilir. Bir diğer amaç izoniazid (INH) ile yapılan tüberküloz profilaksisinde olduğu gibi, latent bir infeksiyonun aktif hale geçmesinin engellenmesidir (8,14).

Kemoprofilaksi, birçok infeksiyonun önlenmesinde oldukça yararlı ve etkili bir yöntem olmasının yanında, uygunsuz antibiyotik kullanımının en fazla söz konusu olduğu durumlardan biri olması açısından da önemli bir konudur. Çünkü, önceden antibiyotik kullanımının gelişmesi olası bir infeksiyonu önlemesi mantık açısından son derece uygun görünmesine karşın, profilaktik antibiyotik kullanımının etkinliği çok az sayıdaki endikasyonda kanıtlanmıştır. Yani, profilaktik antibiyotik kullanımı ile her infeksiyonun önlenmesi söz konusu değildir. Ayrıca birçok durumda da kemoprofilaksinin gerekli olup olmadığının tartışmalı bir konu olması, en etkin ve uygun rejimin hangisi olduğu konusundaki farklı görüşler, ayrıca zaman içinde infeksiyon etkeni mikroorganizmalarda ortaya çıkan antibiyotik direnç değişiklikleri nedeniyle uygulanan rejimlerin etkinliklerinin tartışılır hale gelmesi, yeni kullanıma giren antibiyotiklerin etkinlikleri konusunda yeterli çalışmalar yapılmadan kemoprofilaksi amacı ile kullanılmaya başlanması gibi durumlar konuyu daha tartışılır hale getirmektedir. Bununla birlikte kemoprofilaksi; antibiyotik seçimi, dozu ve süresi doğru planlandığında klasik endikasyonlarında değerini koruyan önemli bir uygulama olma özelliğini sürdürmektedir. Kemoprofilaksiste kullanılacak antibiyotikler gelişebileceği düşünülen infeksiyon etkenine etkili, ancak dar spektrumlu olmalı, fiyatı ucuz, yan etkileri az ve güvenilir olmalı, en uygun doz ve uygulama yolu ile verilmelidir. Ayrıca, muhtemel infeksiyon etkeni ile temastan sonra en kısa zamanda verilmeli, buna karşın önerilen sürenin aşılmasına dikkat edilmelidir (19). Rasyonel yapılmadığı takdirde antibiyotik profilaksisinin çok sayıda istenmeyen etkileri ortaya çıkacaktır. Gereksiz kullanılan antibiyotiğe bağlı artmış yan etki insidansı, hastanın normal mikroflorasındaki değişiklikler ve dirençli bakterilerle kolonizasyon, bununla ilişkili olarak nozokomiyal florada dirençli bakterilerin artması ve ekonomik kayıplar bunların başlıcalarıdır (8,19). Kemoprofilaksinin etkinliğinin kanıtlandığı klasik endikasyonlar ve önerilen profilaksi rejimleri şunlardır:

## İnfektif endokardit profilaksisi

İnfektif endokardit (İE), büyük çoğunlukla endokardit oluşma riski fazla olan kişilerde (romatizmal valvulopati, doğumsal kardiyovasküler anomaliler, sonradan edinilmiş endovasküler lezyonlar, yapay kapak gibi) bazen spontan, ama çoğunlukla da fokal bir enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteremiler sonucu oluşur. Değişik cerrahi ve invaziv girişimler sonucu ortaya çıkabilen geçici bakteremiler sırasında İE etkeni bakterilerin hasarlı endokarda yapışması sonucunda morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek bir hastalık olan İE gelişebilir. Bu nedenle İE'lerde kemoprofilaksi oldukça önemlidir (4). Ancak, bu konuda da bazı soru işaretleri vardır. Çünkü, hangi girişimler sonucunda hangi hastalarda İE gelişebileceğini her zaman kestirmek mümkün değildir. Üstelik invaziv girişim yapılan hastalarda çok sık bakteremi geliştiği bilinmesine karşın, bunların çoğunda İE gelişmediği de bir gerçektir. İE gelişimi yönünden risk altındaki hastalarda bakteremi nedeni olabilecek girişimlerden önce kemoprofilaksi uygulanmasının İE gelişimini önlemedeki rolünü kanıtlayan randomize ve kontrollü insan çalışmasının bulunmaması ve İE olgularının önemli bir bölümünde invaziv girişim öyküsünün olmaması kemoprofilaksiyi tartışılır kılmaktadır. Bununla birlikte bu konuda günümüzdeki geçerli görüş İE açısından risk altındaki bir hastada geçici de olsa bakteremiye neden olabilecek girişimlerde İE gelişme riskinin bulunduğu ve bunun etkili bir profilaksi ile önlenebileceğidir. Önemli olan, profilaksi uygulanması düşünülen hastada İE gelişme riskinin ne düzeyde olduğunun ve uygulanacak girişimin bakteremi gelişimi açısından taşıdığı riskin iyi belirlenmesi, kullanılacak kemoprofilaktik ilacın olası yan etkilerinin iyi değerlendirilmesi ve bu rejimin maliyet/yarar açısından iyi değerlendirilmesidir. "American Heart Association (AHA)" tarafından 1997'de yayınlanan İE profilaksisine ilişkin kapsamlı önerilere göre hastalar İE gelişimi riski açısından kategorilere ayrılmıştır (4). Yüksek risk kategorisi (protez kalp kapağı, geçirilmiş İE öyküsü, Fallot tetralojisi gibi) ve orta risk kategorisindeki (edinilmiş kapak disfonksiyonları, hipertrofik kardiyomiyopati gibi) hastalarda İE profilaksisi önerilirken, düşük risk kategorisindeki (izole sekondum tipi ASD, koroner arter bypass grefti gibi) hastalarda profilaksi önerilmemektedir. İE profilaksisinde önerilen rejimler dişleri ve solunum sistemini ilgilendiren girişimlerde başlıca *Streptococcus viridans* endokarditini, ürogenital ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren girişimlerde ise enterokok endokarditini engellemeyi amaçlar (16,18). Diş, ağız ve solunum sistemi ile ilgili girişimlerde erişkinler için standart rejim girişimden 1 saat önce 3 gram, 6 saat sonra 1.5 gram oral amoksisilin şeklindedir. Ürogenital ve gastrointestinal sisteme yapılan girişimlerde ise standart rejim girişimden 30 dk. önce 2 gram ampicilin IV ve 1.5 mg/kg gentamisin IV, ardından 6 saat sonra 1.5 gram oral amoksisilin veya 8 saat sonra parenteral rejimin tekrarı şeklindedir. Ayrıca, penisilin allerjisi olan, oral ilaç alamayan, yüksek riskli kardiyak lezyonlu hastalar için değişik alternatif rejimler de bulunmaktadır (4,9,22).

## Akut romatizmal ateş profilaksisi

Kemoprofilaksinin en sık uygulandığı durumların başında gelir. İyi tedavi edilmeyen A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) tonsillofarenjitlerinden sonra geç komplikasyon veya non-süpüratif komplikasyon olarak ortalama % 1-3 oranında akut romatizmal ateş (ARA) geliştiği bilinmektedir. ARA öyküsü olan kişilerde yeni bir ARA atağı geliştiğinde kardit veya kapak lezyonları 10-20 kat daha fazla ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonun önlenmesi, yani yeni bir ARA atağının engellenmesi yeni bir streptokoksik tonsillofarenjit enfeksiyonunun önlenmesiyle olasıdır. Bu nedenle çocuklara ve genç erişkinlere ARA tekrarlarını engellemek için kemoprofilaksi uygulanması önerilir. Erişkinlerde ve 30 kg'dan fazla olan çocuklarda 3-4 hafta aralıklarla İM yoldan uygulanan benzatin penisilin

1.2 milyon ünite (çocuklar ve 30 kg'dan az olanlarda 600,000 ünite) en etkin ve klasik profilaksi rejimidir. Koruyuculukları biraz daha az olmak üzere oral penisilin V ve eritromisin alternatif rejimlerdir. ARA için profilaksinin gerekliliği ve yararı konusunda kuşku olmaksızın birlikte, bunun ne kadar sürdürüleceği konusu tam netlik kazanmamıştır. Ancak, çoğunlukla kabul gören görüş, kardit gelişmeyen olgularda en az 5 yıl ve 18 yaşına kadar, ilk ARA sırasında kardit gelişenlerde 25 yaşına kadar, kapak patolojisi olanlarda veya çok şiddetli kardit geçirenlerde ömür boyu profilaksi uygulanması şeklindedir (7,10).

### **Bakteriyel menenjitlerde profilaksi**

Gerek, *Neisseria meningitidis*, gerekse *H.influenzae* ile oluşan akut bakteriyel menenjitli hastalarla yakın temasta bulunan kişilerde sekonder hastalık gelişme riski belirgin olarak fazladır. Meningokoksik menenjitli hastalarla yakın temasta bulunan her yaş grubundaki kişilerin hastalığa yakalanmaları olasıdır. Profilaksi uygulanması gereken kişiler konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla beraber, hasta ile aynı evde yaşayan aile bireyleri, hastanın oral sekresyonları ile direkt olarak temas eden kişiler profilaksi yapılması gereken kişilerdir.

Menengokoksik menenjitlerde kemoprofilaksi ile yalnızca indeks olgu ile temas eden sekonder olguların korunması amaçlanır. Standart rejim; erişkinlerde 2 gün süre ile günde 2 kez 600 mg oral yoldan rifampisin uygulanmasıdır. Nazofarinks sekresyonlarına çok iyi geçmesi önemli bir avantaj olmakla beraber, ender dirençli kökenler ile infeksiyon gelişebileceği unutulmamalıdır. Eski ajanlardan sulfodiazin artan direnç oranları, minosiklin ise vestibuler toksisitesi nedeniyle önerilmemektedir. Buna karşın seftriakson 250 mg İM tek doz ve siprofloksasin 500 mg PO tek doz uygulamalarının etkili yeni seçenekler olduğu ve özellikle seftriaksonun grup A menengokok eradikasyonunda rifampisinden daha etkin olduğu bildirilmiştir (15,17).

*H.influenzae* tip b menenjitlerinde ise sekonder olgu olarak risk grubunu çocuklar oluşturur. Profilaksinin kimlere uygulanacağı bu bakterinin neden olduğu menenjitlerde tartışmalı olmakla beraber en geçerli görüş, indeks olgunun bulunduğu evde 4 yaşından küçük çocuk veya çocuklar bulunması halinde tüm aile bireyelerine, menenjitli olgunun bulunduğu kreşteki iki yaş altındaki çocuklara verilmesi gerektiği yönündedir. 20 mg/kg günde bir kez 4 gün süre ile rifampisin uygulanması standart rejimdir (15,17).

### **Tüberküloz profilaksisi**

Profilaksiden amaç latent infeksiyonun aktif infeksiyona dönüşümünü engellemektir. Tüberküloz riskini arttıran faktörlerin varlığında izoniazid (İNH) kullanılarak kemoprofilaksi uygulanabilir. Ancak, tüberküloz profilaksisi de oldukça tartışmalı bir konudur. Her ne kadar tüberküloz için risk altındaki kişiler değişik özelliklere göre yüksek, orta ve düşük riskli gruplar olarak ayrılıp değişik profilaksi rejimleri önerilmişse de, bu ayrımların kriterleri çok net değildir ve yüksek risk gruplarının saptanmasında çok güvenilir yöntemler yoktur. Dolayısıyla kimlere profilaksi uygulanması gerektiği çok net olarak belirlenmemektedir. Bununla birlikte bazı kabul gören görüşler de vardır. Örneğin; yeni tanı konmuş tüberküloz hastalarının aynı evde yaşayan aile bireyelerine ve çok yakın temasta olduğu kişilere profilaksi uygulanmalıdır. Akciğer grafisinde tüberküloza ilişkin bulguları olan ve daha önce tedavi almamış hastalar ile diabetes mellitus, sarkoidoz, silikozis, yüksek doz kortikosteroid veya immunosupresif ilaç kullanımı, HIV infeksiyonu gibi ek risk faktörleri olan ve PPD testi olumlu olan kişilerde profilaksi uygulanması önerilir. Kemoprofilaksi ajanı İNH olup dozu erişkinlerde 300 mg/gün, çocuklarda 10 mg/kg/gündür ve oral yoldan bir defada kullanılır. Süre de çok net olmayıp 6 ay ile 12 ay arasında değişen öneriler vardır. Profilakside İNH dışında gerçek anlamda etkili bir ajan yoktur (2,12).

### **Yolcu ishali profilaksisi**

Günümüzde rutin olarak önerilmemektedir. Genel korunma kurallarına dikkat edilmesi, seyahatlerde güvenli olduğu konusunda kuşku duyulan gıda maddelerinin yenmemesi, buna rağmen ishal gelişirse uygun bir şekilde tedavi edilmesinin izlenecek yol olduğu, profilaksiye gerek olmadığı şeklinde görüşler belirmeye başlamıştır. Bununla birlikte yüksek riskli bölgelere seyahat edenlerde ve bazı özel durumlarda profilaksi uygulaması gerekebilmektedir. Yolcu ishallerinde etkenler bölgelere göre değişiklikler göstermekle birlikte *Escherichia coli*, *Shigella* ve *Salmonella* türleri başta olmak üzere bakteriler ilk sırayı alırlar. Doksisisiklin ve trimetoprim-sulfametoksazol eskiden beri kullanılan ve etkinlikleri kanıtlanmış ajanlardır (6). Ancak, dünyanın birçok bölgesinde bu ajanlara karşı direnç oranlarının ve yan etki insidansının yüksek olması nedeniyle, günümüzde profilaksinin gerektiği durumlarda norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin gibi kinolonlar en etkin ajanlar olarak görülmektedir. Günde tek doz kullanımları önemli bir avantaj olup, profilaksi süresi 2-3 haftayı geçmemelidir (3,6,20).

### **Sıtma profilaksisi**

Sıtma profilaksisi endemik bölgelere seyahat edenlere önerilir. Bununla birlikte profilakside kullanılan ilaçların toksik etkilerinin fazla olması ve dirençli *Plasmodium falciparum* sorunu ideal ajanların ne olduğu konusunda tereddütlere neden olmaktadır. Değişik ilaçlar ve değişik profilaksi rejimleri içinde en çok kabul görenleri özetle şu şekildedir: Klorokine dirençli *P.falciparum* olmayan bölgelere seyahatte klorokin 300 mg baz (500 mg tuz) haftada bir oral olarak verilir. Klorokine dirençli *P.falciparum* olan bölgelere seyahatlerde meflokin 250 mg (45 kg üstündekilere) haftada bir oral olarak uygulanır. Klorokin ile proguanil kombinasyonu veya tek başına doksisisiklin alternatif rejimlerdir. Ancak, her gün uygulama zorluğu vardır. Primetamin-sulfadoksin Stevens-Johnson sendromu gibi önemli yan etkisi nedeniyle profilakside önerilmez. Profilaksi rejimleri yolculuktan 1-2 hafta önce başlamalı, bölgeyi terk ettikten 4 hafta sonrasına kadar sürdürülmelidir (11,21).

### **Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarında korunma**

Kadınlarda sık tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları, hastane dışında profilaksi uygulamasının en çok yapıldığı durumlardan biridir. Non-komplike tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlu kadınlarda uzun süreli veya post-koital profilaksinın yararlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak, profilaksinın hangi grup hastalara uygulanacağı ve profilaksi rejiminin ne olacağı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte 6 ay içinde 2 veya daha fazla tekrarlayan infeksiyon veya 12 ay içinde 3 veya daha fazla tekrarlayan infeksiyonu olan genç ve orta yaşlı kadınlara profilaksi uygulaması kabul gören bir görüştür. Ancak, profilaksiden önce hastada olayı komplike eden anatomik veya fonksiyonel bir faktörün olmadığı kanıtlanmalı ve 10-14 günlük uygun tedaviden sonra idrar kültürü negatifliği ile üriner sistem infeksiyonunun tedavi edildiğinden emin olunmalıdır. Uzun süreli profilakside TMP/SMX (40 mg/200 mg) PO yatmadan önce bir kez veya haftada 3 kez uygulanması en klasik rejimdir. Süre olarak en az 6 ay önerilir. 3 ay içinde yineleme olursa profilaksi süresi 2 yıla uzatılmalıdır. Nitrofurantoin 50 mg/gün, sefalekssin 250 mg/gün, norfloksasin 200 mg/gün, siprofloksasin 250 mg/gün diğer seçeneklerdir. Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu ile cinsel ilişki arasında bağıntı kanıtlanan hastalarda ise uzun süreli profilaksi yerine post-koital profilaksi yeğlenir. Cinsel birleşmeden hemen sonra TMP/SMX (40 mg/200 mg) PO kullanımı tercih edilen uygulamadır. Diğer adı geçen ajanlar da yukarıda belirtilen dozlarda kullanılabilir. Özellikle uzun süreli profilaksinın farklı çalışmalarda yıllık tekrarları 2-3 tekrardan 0.1-0.2 tekrara azalttığı gösterilmiştir (1,13).

## KAYNAKLAR

- 1- Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT: Prophylactic antibiotics for recurrent urinary tract infections, *J Antimicrob Chemother* 25:505 (1990).
- 2- CDC: Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities, *MMWR* 43 (RR-13):1 (1994).
- 3- CDC: *Health Information for International Travel 1996-1997*, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta (1997).
- 4- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nori S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr: Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association, *JAMA* 227:1794 (1997).
- 5- Davey PG, Parker SE, Malek MM: Pharmacoeconomics of antimicrobial prophylaxis, *J Antimicrob Chemother* 107 (Suppl B):31 (1993).
- 6- Dupont HL, Ericsson CD: Prevention and treatment of travelers diarrhea, *N Engl J Med* 328:1821 (1993).
- 7- Eisenberg MJ: Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence and control, *Eur Heart J* 14:122 (1993).
- 8- Lancefield M, Conill AM: Antibiotic prophylaxis, *Hosp Pract* 30 (3A):126 (1992).
- 9- Leport C, Horstkotte D, Burchardt D: Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis from an international group of experts towards a European consensus, *Eur Heart J* 16 (Suppl B):126 (1995).
- 10- Leu HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN: Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks, *J Pediatr* 125:812 (1994).
- 11- Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC: Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine, *Lancet* 341:848 (1993).
- 12- Miller B: Preventive therapy for tuberculosis, *Med Clin North Am* 77:1263 (1993).
- 13- Nicolle LE: Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women, *Infection* 20 (Suppl 3):203 (1992).
- 14- Osterholm MT, Hedberg CW, MacDonald KL: Epidemiology of infectious diseases, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 158, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 15- Shaprio ED: Prophylaxis for bacterial meningitis, *Med Clin North Am* 69:269 (1985).
- 16- Simmons NA: Recommendations for endocarditis prophylaxis, *J Antimicrob Chemother* 31:437 (1993).
- 17- Tunkel AR, Scheld WM: Acute meningitis, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 831, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 18- Uyemura MC: Antibiotic prophylaxis for medical and dental procedures. A look at AHA guidelines and controversial issues, *Postgrad Med* 98:137 (1995).
- 19- Williams JD: Antibiotic prophylaxis-policy and strategy, *Scand J Infect Dis* 70:157 (1990).
- 20- Wolfe MS: Protection of travelers, *Clin Infect Dis* 25:177 (1997).
- 21- Wyler DJ: Malaria chemoprophylaxis for the traveler, *N Engl J Med* 329:31 (1993).
- 22- Zuckerman GR, O'Brien J, Halsted R: Antibiotic prophylaxis in patients with infectious risk factors undergoing gastrointestinal endoscopic procedures, *Gastrointest Endosc* 40:538 (1994).