

İNTRAABDOMİNAL İNFEKSİYONLARIN ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Seniha BAŞARAN

İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
senihabasaran@yahoo.com

ÖZET

Komplike intra-abdominal enfeksiyonlarda tedavi, polimikrobik kaynaklı olmaları, yüksek komplikasyon riskleri ve hatta ağır hastalarda ölüm riski nedeni ile klinisyenler için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Sık görülen Gram negatif ve anaerob enterik patojenlere etkili geniş spektrumlu antibiyotikler tedavide esastır. Kesin kültür sonuçları elde edildiğinde ise başlangıç geniş spektrumlu tedavinin de-eskalasyonu yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: empirik tedavi, intraabdominal enfeksiyonlar, kılavuzlar

SUMMARY

Antimicrobial Treatment for Intra-abdominal Infections

Treatment of complicated intra-abdominal infections continues to be a serious problem for physicians, primarily due to polymicrobial nature of these infections coupled with the high risk of complications and even death among the more severe patients. Broader spectrum antimicrobial regimens effective against common gram-negative and anaerobic enteric pathogens are the mainstay of therapy. De-escalation of an initially broad antimicrobial regimen should be undertaken once definitive culture results are available.

Keywords: empiric treatment, guidelines, intraabdominal infections

İntraabdominal (İA) enfeksiyonlar, anatomik bariyerlerin herhangi bir nedenle aşılması ve normalde karın boşluğunda bulunmaması gereken sıvı veya bakterilerin İA boşluğa ulaşması sonucu oluşurlar. Neden ne olursa olsun önce peritonit şeklinde başlar ve gelişir; koşullara bağlı olarak İA apseler gelişebilir⁽⁷⁾.

Bakteriler stomalar aracılığıyla sistemik dolaşıma katılırsa bakteriyemi, barsaklar fibrinle birbirine yapışıp bakterilerin yok edilmesi engellenince ise İA apseler ortaya çıkar⁽⁷⁾.

Toplum kökenli İA apselerin ve sekonder peritonite neden olan gastrointestinal perforasyon alanı etkenleri belirlemektedir. Duodenum ve jejunumdan sonraki barsak perforasyonlarında *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. ve nadiren *Pseudomonas aeruginosa* sorumlu iken, çekumdan itibaren bu flora *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. gibi anaerobik bakteriler eklenmektedir^(2,5,12).

Tersiyer peritonit primer veya sekonder

peritonit nedeni ile yeterli tedavi almış hastalarda en az 48 saat sonra gelişen peritonittir. Bu peritonitin etkenlerini metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, enterokoklar, kandidalar, *Pseudomonas* spp. ve *Enterobacter* spp.'ler oluşturmaktadır^(8,12). Diğer peritonitlerden etkenlerinin nozokomiyal flora bakterilerinden oluşması, organ disfonksiyonların gelişmesi, etkili antibiyotik tedavisi ve cerrahi müdahaleye rağmen mortalitenin yüksek olması ile ayrılmaktadır^(5,11).

Toplumdan edinilmiş İA enfeksiyonlarda aerop ve anaerop kültür amacı ile en az 0.5 ml irinin bir kez alınması yeterlidir. Sık aralıklarla birden fazla örnek alınması anlamlı değildir. Örnek eküvyonla alınmamalıdır. Toplumdan edinilmiş İA enfeksiyonlarda alınan örneğin Gram boyamasının değerinin olmadığı bildirilmektedir. Ancak hastane kaynaklı olanlarda Gram pozitif kokların metisilin direnci yüksek olan merkezlerde empirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Bu hastalardan kan kültü-

rü ek bilgi sağlamadığı için önerilmemektedir^(11,12). Sağlık hizmeti ile ilişkili infeksiyonlarda mantarların atlanmaması için Gram boyama yapılması önerilmektedir⁽¹³⁾.

İA infeksiyondan kuşulanıldığında tanı kesinleşip etken izole edilene kadar empirik antibiyotik tedavisine hemen başlanmalıdır. Antibiyoterapinin amacı patojenin ortadan kaldırılması, olası nüksün önlenmesi, infeksiyon bulgu ve semptomlarının süresinin kısaltılmasıdır. Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce hastaya yeterli sıvı replasmanı, antibiyotik dağılımının daha iyi sağlanabilmesi ve ilaç nefrotoksitesinden hastayı koruyabilmek için hayati önem taşımaktadır^(6,12).

Empirik antibiyotik seçimi yapılırken infeksiyonun hastane kaynaklı olup olmaması, infeksiyon kontrolünü zorlaştıran risk faktörlerinin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu risk faktörleri tedaviye 24 saatten sonra başlama, hastalık ciddiyet skoru olan APACHE ≥ 15 olması, ileri yaş, organ disfonksiyon derecesi, düşük albumin seviyesi, beslenme yetersizliği, periton tutulum derecesi veya yaygın peritonit, yetersiz debritleme veya drenaj kontrolünde zafiyet, malignite varlığı olarak sayılabilir⁽¹³⁾.

Toplum kaynaklı komplike intraabdominal infeksiyonda empirik tedavi seçenekleri⁽¹³⁾:

1) Hafif- orta şiddetli infeksiyonlarda

*Monoterapi

- Sefoksitin
- Tikarsilin-klavulanik asid
- Ertapenem
- Moksifloksasin
- Tigesiklin.

*Kombine tedaviler

- Sefazolin/sefuroksim/seftriakson/ sefotaksim + metronidazol
- Siprofloksasin/levofloksasin + metronidazol.

2) Ciddi infeksiyonlarda

*Monoterapi

- Piperasilin-tazobaktam
- Karbapenemler (imipenem-silastatin, meropenem, doripenem).

*Kombine tedaviler

- Sefepim/seftazidim + metronidazol
- Siprofloksasin/levofloksasin + metronidazol.

Intraabdominal infeksiyonların tedavisi ile ilgili daha önce yayınlanan IDSA (Infectious Diseases Society of America) ve SIS (Surgical Infection Society) kılavuzları 2009 yılında yeniden gözden geçirilerek ortak yeni kılavuz oluşturulmuştur. Toplum kaynaklı infeksiyonların tedavi seçiminde öncelikle enterik Gram negatif çomaklar ile anaerob bakterilerin kapsanması amaçlanmaktadır. Enterokoklar toplumdan edinilmiş infeksiyonlardan etken olarak izole edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda empirik tedavi seçimlerinde enterokokların kapsanmasının yararı gösterilememiştir. Hastane kaynaklı infeksiyonlarda ise empirik tedavi seçiminde göz önünde tutulmalıdır^(9,10,13).

Yeni kılavuzda dirençli Gram negatif enterik bakterilerin oranındaki artış nedeni ile ampisilin-sulbaktam empirik seçimde yer almamaktadır. Benzer şekilde kinolon seçimi de bir toplumdaki *E.coli*'lerin kinolonlara olan duyarlılık oranı % 90'nın üzerinde ise önerilmektedir. Bu bilgiler ışığında moksifloksasin de monoterapiye yerini almıştır^(4,9,13).

Hafif ve orta şiddetli infeksiyonlardaki tigesiklin ile ciddi infeksiyonlardaki doripenem kılavuzda önerilen yeni antibiyotiklerdir^(4,13). Tigesiklinin komplike intraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda etkin ve güvenilir olarak saptanmıştır^(1,9). Doripenemin etki spektrumu imipenem ve meropenem ile benzer olması, iyi bir antipsödomonal antibiyotik olması nedeniyle ciddi infeksiyonların empirik seçiminde önerilmektedir.

Sağlık hizmeti ile ilişkili infeksiyonlarda tedavi seçiminde en önemli faktör yerel sağlık kuruluşundaki etkenlerin antibiyotiklere direnç oranıdır. Direnç oranları göz önüne alındığında hastane kaynaklı İA infeksiyonların tedavisinde empirik antibiyotik seçimi şu şekilde özetlenebilir⁽¹³⁾:

1) < % 20 seftazidim dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, GSBL üreten *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp.:

Karbapenemler (imipenem-silastatin, meropenem, doripenem), piperasilin-tazobaktam, seftazidim/sefepim+metronidazol.

2) GSBL üreten *Enterobacteriaceae*:

Karbapenemler (imipenem-silastatin, meropenem, doripenem), piperasilin-tazobaktam, aminoglikozid.

- 3) >% 20 seftazidime dirençli *P.aeruginosa*:
Karbapenemler (imipenem-silastatin, meropenem, doripenem), piperasilin-tazobaktam, aminoglikozid.
- 4) MRSA:
Vankomisin.

Son kılavuzunda biliyer infeksiyonların empirik antibiyotik tedavi önerileri diğer İA infeksiyonlardan ayrı olarak ele alınmaktadır. Biliyer anastomoz ve ciddi infeksiyon olmadıkça anaerob etkenlerin kapsanması amaçlanmamalıdır. Bu kılavuzda yer alan tedavi önerileri⁽¹³⁾:

- 1) Toplum kaynaklı hafif-orta şiddetli akut kolesistit:
Sefazolin, sefuroksim veya seftriakson.
- 2) Toplum kaynaklı ağır akut kolesistit - ileri yaş, bağışıklığı bozulmuş hastalar, biliyer-enterik anastomozu olan hastalardaki akut kolanjit:
İmipenem-silastatin, meropenem, doripenem, piperasilin-tazobaktam, metronidazol ile siprofloksasin, levofloksasin veya sefepim kombinasyonu.
- 3) Sağlık hizmeti ile ilişkili biliyer infeksiyon:
İmipenem-silastatin, meropenem, doripenem, piperasilin-tazobaktam, metronidazol ile siprofloksasin, levofloksasin veya sefepim kombinasyonu ve her bir rejime vankomisin ilavesi.

İA infeksiyonların tedavisine klinik tablo düzelene kadar devam edilmelidir. Tedavi süresince ateşin düşmesi, lökositozun düzelmesi, gastrointestinal fonksiyonların düzelmesi gerekmektedir. 5-7 günlük tedaviye rağmen klinik bulguların persiste etmesi veya düzelen bulguların tekrar ortaya çıkması durumunda ek tanısal girişimler yapılmalıdır^(3,12,13).

Gastrointestinal sistem perforasyonu gelişen hastaların % 20'sinde *Candida albicans* ve diğer mantarlar izole edilmektedir. Bu hastalarda mantar üretilse de tedavi gerekmez. Ancak hasta immunosüpresif tedavi alıyorsa, malignite, organ nakli, inflamatuvar hastalığı varsa,

postoperatif dönemde ise, tekrarlayan İA infeksiyonlar geçiriyorsa tedavi edilmelidir. Kandida infeksiyonlarına yönelik tedavi başlanmadan önce identifikasyon beklenmelidir. *C.albicans* tedavisinde flukonazol tedavisi yeterli iken, dirençli kandida infeksiyonlarında amfoterisin B, kaspofungin veya vorikonazol kullanılabilir^(12,13).

Tedavi gerektirmeyen, ancak 24 saat süre ile profilaktik antibiyotik tedavisi önerilen durumlar:

- 12 saat içinde opere edilen travmatik/iyatrojenik enterik perforasyon
- 24 saat içinde opere edilen gastroduodenal perforasyonlar
- Perforasyon gelişmemiş akut/gangrenöz kolesistit
- Perforasyon gelişmemiş akut/gangrenöz apendisit
- Perforasyon gelişmeyen damar tıkanıklığı, emboli, tromboz sonucu gelişen transmural barsak nekrozu⁽¹²⁾.

KAYNAKLAR

1. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data, Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 5):S354-67.
2. Brook I: Microbiology and management of abdominal infections, Dig Dis Sci 2008;53(10):2585-91.
3. Cheadle WG, Spain DA: The continuing challenge of intra-abdominal infection, Am J Surg 2003;186(5A):S15-22.
4. Dupont H: The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections, Int J Infect Dis 2007;11(Suppl 1):S1-6.
5. Goldstein EJ, Snyderman DR: Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy, J Antimicrob Chemother 2004;53(Suppl 2):ii29-36.
6. Kacew S, Bergeron MG: Pathogenic factors in aminoglycoside-induced nephrotoxicity, Toxicol Lett 1990;51(3):241-59.
7. Kalafat H: İntraabdominal infeksiyonlar, "İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G (eds): Temel İç

- Hastalıkları, Cilt 2" kitabında s.3026-36, Güneş Kitabevi, Ankara (2003).
8. Marshall JC: Intra-abdominal infections, *Microbes Infect* 2004;6(11):1015-25.
 9. Mazuski JE: Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections, *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(17):2933-45.
 10. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB et al: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations, *Surg Infect* 2002;3(3):175-233.
 11. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM: Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy, *Clin Infect Dis* 1996;23(3):486-94.
 12. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections, *Clin Infect Dis* 2003;37(8):997-1005.
 13. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2010;50(2):133-64.