ANKEM Derg 5 (No.3): 269-274 (1991)

HASTANE DIŞINDA GELİŞEN SEPSİSE YAKLAŞIM VE HASTANE DIŞINDA PARENTERAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Volkan KORTEN

Approach to the community-acquired septicaemia and outpatient parenteral antibiotic therapy.

HASTANE DIŞINDA GELİŞEN SEPSİSE YAKLAŞIM

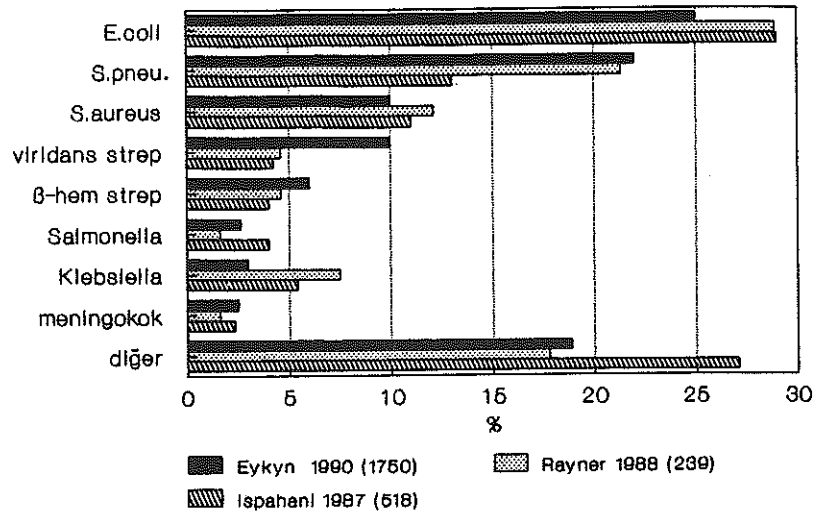
Bakteremi kontaminasyon dışında kan kültürü pozitifliğini tanımlarken, sepsis terimi genellikle bakteremi ile birlikte dolaşan mikroorganizmalara konakçının verdiği cevabı belirtmek için kullanılmaktadır. Birçok çalışma sepsiste % 20-50 arasında değişen bir mortalite gösterdiğinden, erken klinik şüphe, yoğun bir tanısal girişim, erken ve uygun antibiyotik tedavisi, uygun destekleyici bakım ve predispoze nedenlerin düzeltilmesi başarılı bir izlemin gerektirdiği koşullardır (10). Gram negatif çomaklarla gelişen bakteremiyi Gram pozitif kokların oluşturdukları sistemik infeksiyonlardan ayırmayı sağlayacak spesifik klinik bulgular mevcut değildir. Meningokoksemi ve *Pseudomonas aeruginosa* sepsisinde görülebilen cilt bulguları gibi bazı klinik özellikler, sepsislerin yalnızca küçük bir kısmında etken mikroorganizmayı işaret eder niteliktedir. Son yıllarda bakteremi tespit edilsin edilmesin; septik şok, ARDS (adult respiratory distress syndrome) ve ölüm gelişme riski yüksek bir popülasyonu tespit edebilen ve sepsis sendromu olarak tanımlanan kriterler geliştirilmiştir (1). Bu grupta ancak % 45 oranında bakteremi tespit edilmektedir. Bu tanımlama kan kültürü pozitifliği beklenmeksizin septik hastaların erken tanınmasını ve hızlı bir terapötik yaklaşımı mümkün kılmaktadır. Sepsis sendromu kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir. Septik şok sepsis sendromu ile birlikte sistolik kan basıncının 90 mm Hg altında olması veya bazalden 40 mm Hg'dan daha fazla düşmesi olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1. Sepsis sendromu kriterleri.

İnfeksiyonun klinik delilleri.
Rektal sıcaklık > 38.3° C veya < 35.6° C
Taşikardi (> 90 vuru/dk)
Takipne (spontan solunum esnasında 20/dk'dan hızlı solunum) ve
Aşağıdaki yetersiz organ fonksiyonu/perfüzyonu bulgularından en az bir tanesi:
Mental durum değişikliği
Hipoksemi (oda havasında solurken PaO_2 < 72 torr)
Plazma laktat seviyesi yüksekliği
Oligüri (saatte 30 ml/den veya 0.5 ml/kg'dan az idrar çıkışı)

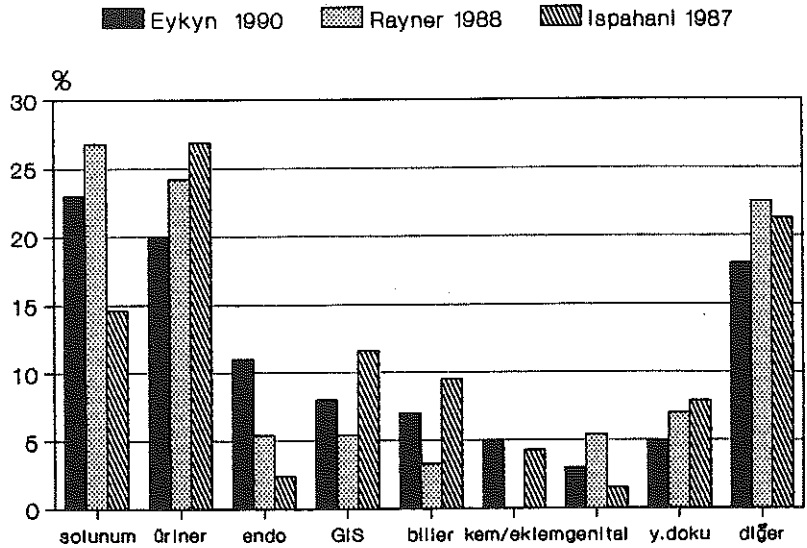
Yapılan çalışmalar erken ve uygun antibiyotik tedavisinin sepsisten ölümü belirgin ölçüde azalttığını göstermektedir (5). Çoğu kez klinisyen en iyi tahmin zemininde tedaviyi yönlendirmek zorunda kalmaktadır. Bu seçimde muhtemel etken organizma, onun duyarlılık paterni, var olan antibiyotiklerin özellikleri ve konakçı faktörlerinin gözönüne alınması gerekmektedir. Hastane dışında gelişen bakteremilerde etken mikroorganizmalar ve sepsise yol açan infeksiyon odakları ülkeden ülkeye ve hizmet edilen kitleye göre bazı farklılıklar göstermektedir. Genellikle *E. coli, S. pneumoniae* ve *S. aureus* tüm atakların yaklaşık % 60'ını oluşturmaktadır (3,4,9). Çocuklarda *H. influenzae* ve meningokok oranı erişkinde görülenlerden daha fazladır. Ülkemizde *Salmonella* ve *Brucella*'nın da önemli etkenler arasında yer aldığı göz önünde tutulmalıdır. Şekil 1'de bazı çalışmalarda saptanan hastane dışında gelişen bakteremi etkenleri gösterilmiştir (3,4,9).

Marmara Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Altunizade, İstanbul.



Şekil 1. Hastane dışı sepsiste etken mikroorganizmalar.

Hastane dışında gelişen bakteremilerin çoğu solunum sistemi, üriner sistem ve endokardiumdan gelişmektedir (3). Bunu barsak/periton, safra kesesi ve diğerleri izlemektedir. Bazı çalışmalarda kaynağı bilinmeyen bakteremiler de önemli bir yer tutmaktadır (9). Şekil 2'de bazı çalışmalarda saptanan hastane dışında gelişen bakteremiye yol açan odaklar gösterilmiştir (3,4,9). *E. coli* diabetiklerde diabetik olmayanlara göre iki misli daha fazla görülmektedir, bu sepsislerin çoğu da üriner kökenlidir. Pnömokoklarla gelişen sepsis ise alkoliklerde üç misli daha sıktır (3).



Şekil 2. Hastane dışı sepsiste infeksiyon odakları.

E. coli'nin 2/3'si üriner kökenlidir. Bu hastalar akut pyelonefritin klasik semptomlarını gösterebildiği gibi, özellikle yaşlı veya diabetiklerde non-spesifik bir tablo ile de gelebilmektedirler. Diğer önemli odak ise bilier sistemdir.

Pnömokokların % 80'inde, odak, başlıca pnömoniler olmak üzere solunum sistemidir. Diğer odaklar ise meningeal infeksiyon ve nadiren endokarditttir.

S. aureus bakteremileri erişkinde sıklıkla sepsis ve vertebral osteomyelit veya septik artritle birlikte görülmektedir. Hastane dışında gelişen *S. aureus* bakteremilerinde görünür bir odak yok ise endokardit çok yüksek bir olasılıktır (6). Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, solunum sistemi ve idrar diğer önemli odakları oluşturmaktadır.

Diğer organizmalardan pnömokok dışı streptokokların 1/3'ini beta-hemolitik streptokoklar oluşturmaktadır. Bunlar cilt lezyonları veya diğer çok çeşitli odaklardan köken almaktadır. Viridans ve non-hemolitik streptokoklarda infektif endokarditler en önemli nedeni oluşturmaktadır.

Sepsis düşünülen hastada empirik antibiyotik tedavisi:

Nötropeniye yol açan altta yatan hastalığı olanlarda, antipsödomonal bir sefalosporin veya penisilin+aminoglikozid veya parenteral kinolon;

Odak olarak üriner sistem düşünülüyorsa, direkt incelemede enterokokal bir etyoloji ekarte edilebiliyorsa tek başına aminoglikozidler, 3.jenerasyon sefalosporinler veya parenteral kinolonlar başlanabilir. Aksi takdirde ampisilin+aminoglikozid veya sulbaktam+ampisilin seçilebilir.

Odak solunum sistemi ise altta yatan hastalık ve.direkt inceleme bulguları çok önemlidir. Hastane dışında gelişen pnömonilerde en önemli etken pnömokoklardır ve penisilin G seçilecek ilaçtır. *Legionella*'yı düşündüren bulgular göz önünde tutulmalıdır. Pnömokok dışı bir etken örneğin *H. influenzae* veya *K. pneumoniae* düşünülüyorsa SAM veya 2. jenerasyon sefalosporin uygun bir seçim olabilir.

İntraperitoneal veya pelvik bir odak düşünülüyorsa klindamisin veya sulbaktam/ampisilin + aminoglikozid başlanabilir.

Nedeni bilinmeyen sepsislerde hem Gram pozitif, hem de Gram negatiflere yönelik bir tedavi başlanmalıdır. Antistafilokokal bir penisilin+aminoglikozid gibi.

Empirik tedaviye başlandıktan sonra laboratuvardan gelecek kesin sonuca göre en etkili, en az toksik ve ucuz ilaç ile tedavi sürdürülmelidir.

HASTANE DIŞINDA PARENTERAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Ciddi veya kronik infeksiyonların parenteral antibiyotiklerle tedavisi hastaları 6 haftaya varan sürelerle hastanede tutmayı gerekli kılabilmektedir. Yurt dışında uzun süreli hastane yatışlarından doğan maliyet artışlarını azaltmak, yatakların daha çok hasta için kullanılabilmesini sağlamak ve hastanın bu süre zarfında evde, işte veya okulda üretken bir yaşam sürebilmesini sağlamak amacıyla değişik hastane dışı parenteral antibiyotik uygulama modelleri geliştirilmiştir (8). Bu amaca yönelik, bir ekip hizmeti verilen infüzyon merkezleri de bunlar arasındadır (7). Hastane dışı parenteral antibiyotikler evde hemşire veya hasta tarafından, doktor ofislerinde, polikliniklerde, özel infüzyon merkezleri veya acil servislerde intravenöz veya intramusküler yoldan kullanılabilmektedir. Ülkemizde de organize bir biçimde olmasa da birçok hekim uygun hastalarını bu şekilde izlemektedir. Hastane dışı intravenöz antibiyotik tedavisinin etkinliği, emniyeti ve düşük maliyeti gösterilmiş olmakla birlikte birçok kez ofis veya kliniğe başvurmayı gerektirmesi ve venöz giriş yeri sorunu kullanımını kısıtlamaktadır.

Hastane dışı parenteral antibiyotik tedavisinin uygulanacağı hastaların seçiminde bazı kriterlerin aranması zorunludur (2):

1. Hastada bulunan hastalığın hastane dışı tedaviye uygun olması.
2. Hastanın tıbbi durumunun stabil olması.
3. Güvenilir, eğitilebilir, uyumlu bir hasta olması.
4. Hastanın böyle bir tedaviye istekli olması.
5. iv ilaç alışkanlığı gibi kontrendike bir durumunun olmaması.

6. iv tedavi uygulayabilecek teknik beceriye sahip olması ve aynı evde yardımcı diğer bir kişinin varlığı,

7. Hastaya ek bir mali külfet getirmemesi gereklidir.

Hastane dışı parenteral antibiyotik tedavisi klasik olarak yüksek dozda antibiyotikle uzun süre tedavi gerektiren durumlarda uygulanmıştır (Tablo 2) (7).

Tablo 2. Hastane dışı parenteral antibiyotik tedavisi uygulanan infeksiyonlar (7).

İnfeksiyon tipi	Sayı	%
Kemik ve eklem	1249	38
Cilt ve yumuşak doku	723	22
Solunum sistemi	434	13
Üriner sistem	272	8
Pelvik inflamatuar hastalık	102	3
Endokardit	68	2
Bakteremi	48	1
Diğer	351	11
Total	3247	

Tablo 3. Hastane dışı iv antibiyotik tedavisinde sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar (7).

Ajan	Sayı	%
Ceftriaxone	597	18
Cefazolin	584	18
Cefoperazone	322	10
Tobramycin	268	8
Clindamycin	215	7
Vancomycin	185	6
Gentamicin	166	5
Ceftazidime	117	4
Cefuroxime	108	3
Acyclovir	93	3
Chloramphenicol	77	2
Penicillin	64	2
Ampicillin	61	2
Amphotericin B	41	1
Diğer	379	12
Total	3274	

Çalışmaların çoğu osteomyelit, septik artrit, değişik cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarını içermektedir. Son grubun da önemli bir kısmı diabetiktir. Bu şekilde başarı ile tedavi edilmiş olan diğer durumlar:

- Sinüzit ve otit media ile birlikte bulunan respiratuar infeksiyonlar; kistik fibrozis, bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının akut atakları,
- Üriner sistem infeksiyonlarında dirençli organizmaları bulunup, hastaneye yatırılacak kadar hasta olmayanlar,
- Pelvik inflamatuar hastalıkta (PID) kısa süre hastanede tedavi alıp, daha uzun süre

parenteral tedavi ihtiyacı olanlar,

- İnfektif endokardit, vasküler şant infeksiyonları gibi endotel infeksiyonları,
- İntraabdominal veya diğer cerrahi infeksiyonu olanlar, örneğin perkütan drenaj ve parenteral tedavi ile izlenen abse olguları,
- Çıkarılmaksızın tedavi edilmeye çalışılan protez infeksiyonları veya çıkarılanlarda hastanede yatışı kısaltmak amacı ile,
- Amfoterisin B ile tedavi edilen bazı fungal infeksiyonlar ve diğer bazı infeksiyonlardır.

Antibiyotik seçiminde bazı noktalar çok önem taşımaktadır. Bu seçimde:

1. İlacın tedavi edilen organizmaya karşı aktif olması,
2. Allerji, organ disfonksiyonu, beraber alınan diğer ilaçlar gibi konakçı faktörleri,
3. Yan etkilerin azlığı,
4. Maliyetin düşük olması,
5. Verilme kolaylığı (uzun yarı ömür, iv verilecekse venöz irritasyon yapıcı özelliğinin az olması).

göz önünde tutulmalıdır.

Parenteral antibiyotikler evde kullanılırken emniyet ve veriş kolaylığı çok önemlidir. Doz sayısı 3'den fazla olmamalıdır. Bu nedenlerle uzun yarı ömürlü, günde bir veya iki kez verilebilen bazı sefalosporinler önemli bir kullanım alanı bulmuştur. Penisilin ve aminoglikozidler intravenöz yoldan daha az kullanılmaktadır. Hastane dışı intrevenöz antibiyotik tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar Tablo 3'de gösterilmiştir (7).

iv antibiyotikler sıklıkla periferik vene konulan, heparinle kapatılmış kateterlerden verilmekte, nadiren bir santral veya total implante kateter varlığı gerekli olmaktadır. Hasta eğitimi evde parenteral antibiyotik uygulamasının çok önemli bir parçasıdır. Hastalara, başta ilaçlarını evde sulandıracak olanlar olmak üzere hastaneden çıkmadan önce iyi bir eğitim uygulanmalıdır. Hasta ile birlikte bir yakınına da steril teknik, ilaç hazırlama, setin birleştirilmesi, infüzyon, heparinli solüsyonla yıkama ve iv sistemin bakımı konularında eğitim verilmelidir. Hastalara mümkünse yazılı olarak izleyeceği yollar gösterilmeli, yan etkiler ve allerji konusunda bilgilendirilmelidirler. Flebit, infeksiyon, kateter tıkanması ve diğer infüzyon problemleri gibi olabilecek komplikasyonları nasıl tanıyacağı öğretilmelidir. İlk dozun bir doktor veya hemşire varlığında verilmesinde yarar vardır. Periferik kateterlerin genellikle haftada 2 kez değiştirilmesi yeterlidir. Bu esnada hastalar fizik inceleme ve laboratuvar testleri ile izlenmelidirler.

Bu şekilde uygulanan parenteral antibiyotik tedavisinin maliyetleri azalttığı, infüzyon flebitlerinin hastanede uygulananlardan fazla olmadığı, döküntü, gastrointestinal ve diğer nadir yan etkilerin programların başarısını etkilemediği gösterilmiş bulunmaktadır.

Son yıllarda alternatif oral antibiyotik rejimleri, özellikle yeni florokinolonlar, osteomyelit, prostatit ve kistik fibrozisli hastalarda olduğu gibi klasik olarak parenteral antibiyotiklerle tedavi edilen infeksiyonları kapsamaya başlamıştır. Bu rejimlerin hangi ölçüde hastane dışı parenteral antibiyotik tedavisinin yerini alacağının yakın gelecekte ortaya çıkması ümit edilmektedir. Yine de hastane dışı parenteral antibiyotik uygulaması artan hastane maliyetleri ve daha aktif bir yaşam isteği nedeni ile sınırlı da olsa uygulama alanında kalacak gibi görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA; The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group: Sepsis syndrome: A valid clinical entity, *Crit Care Med 17:* 389 (1989).
2. Brown RB: Selection and training of patients for outpatient intravenous antibiotic therapy, *Rev Infect Dis 13 (Suppl 2):* 147 (1991).
3. Eykyn SJ, Gransden WR, Phillips I: The causative organisms of septicaemia and their epidemiology, *J Antimicrob Chemother 25 (Suppl C):* 41 (1990).
4. Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood DL: An analysis of community and hospital-acquired bacteremia in a large teaching hospital in the United Kingdom, *Q J Med 63:* 427 (1987).
5. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR: Gram-negative bacteremia: Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients, *Am J Med 68:* 344 (1980).

6. Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA: Prospective study of 114 consecutive episodes of Staphylococcus aureus bacteremia, *Rev Infect Dis 9:* 891 (1987).
7. Poretz DM: The infusion center: a model for outpatient parenteral antibiotic therapy, *Rev Infect Dis 13 (Suppl 2):* 142 (1991).
8. Poretz DM, Eron LJ, Goldenberg RI: Intravenous antibiotic therapy in an outpatient setting, *JAMA 248:* 336 (1982).
9. Rayner BL, Willcox PA: Community-acquired bacteremia; a prospective survey of 239 cases, *Q J Med 69:* 907 (1988).
10. Young LS: Gram-negative sepsis "GL Mandell, RG Douglas Jr, JE Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 3.baskı" kitabında s 611, Churchill Livingstone, New York (1990).