

# İNTRAABDOMİNAL İNFEKSİYONLARDA ANTİMİKROBİK TEDAVİ

Rifat YALIN

*Antimicrobial therapy in intraabdominal infections.*

Polimikrobal sepsise yol açan intraabdominal infeksiyonlarda mortalite % 4-40 arasında değişen yüksek bir oranda görülür (18). Kuşkusuz intraabdominal infeksiyonlarda mortalite oranını etkileyen nedenlerin başında, hastanın preoperatif dönemdeki sıvı-elektrolit açığının düzeltilmesi, uygun cerrahi tedavinin zamanında yapılması ve iyi bir antibiyotik seçiminin sağlanması gelir. Antibiyotik seçiminde kontaminasyonun süresi kadar, kaynağı da önemli rol oynar (2).

İnsanların kalın barsağında 400 çeşit bakteri bulunur. Bunların da yaklaşık olarak 30'u önemli derecede patojendir (1). Yaygın fekal peritonitlerde Gram negatif aerobik bakteri grubundan olan *Enterobacteriaceae*'lar en sıkılıkla izole edilenlerdir. Özellikle bu gruptan olan *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* sıkl, *Pseudomonas* ve *Proteus* daha az olarak görülür. Gram pozitif aerobik koklardan, özellikle enterokoklar, daha az olarak da *Staphylococcus aureus* izole edilir (Tablo 1). İnterabdominal infeksiyonlarda anaerobik mikroorganizmalar da çok önemli rol oynar. En sıkılıkla üreyen anaerobik mikroorganizma ise *Bacteroides fragilis*'dir (2) (Tablo 2). Bazı araştırmalar interabdominal infeksiyonlarda koliform mikroorganizmalarla birlikte veya tek başına % 90-95 oranında anaerobların bulunduğu göstermiştir (11,17).

Tablo 1. Sekonder peritonitte üç ayrı bakteriyolojik çalışmanın özeti (2).

Aerobik bakteriler	n	%
E. coli	235	60
Streptokok	108	28
Stafilocok	66	17
Enterobacter/Klebsiella	100	26
Proteus	87	22
Pseudomonas	30	8
Candida	6	2

Tablo 2. Sekonder peritonitte üç ayrı bakteriyolojik çalışmanın özeti (2).

Anaerobik bakteriler	n	%
Bacteroides türleri	288	72
<i>B. fragilis</i>	153	38
Eubacterium	94	24
Clostridium	67	17
Peptostreptokok	55	14
Peptokok	42	11
Propionibacterium	36	9
Fusobacterium	34	8

Üst gastrointestinal sistemde, özellikle peptik ülser gibi fazla asit salgılanan durumlarda çok az bakteri bulunur. Mide karsinomu gibi aklorhidrik ortamda ise bakteri sayısı hızla artar. Aynı şekilde uzun süreli anti-asit veya H<sub>2</sub> histamin reseptör antagonistlerinin kullanılması, hastaların midelerinde bakteri sayısının artmasına yol açar. Üst gastrointestinal sisteme en fazla üreyen mikroorganizmalar oral streptokok, *Bacteroides melaninogenicus* ve *Candida*'dır (1).

### Antibiyotik tedavisi

Bugün için intraabdominal infeksiyonların tedavisinde ideal bir antibiyotik veya antibiyotikler kombinasyonu yoktur. Her cerraha veya cerrahi merkeze göre değişen antibiyotik seçimi tartışmalı bir konudur. Gorbach'a (11) göre intraabdominal infeksiyonlarda yararlı olabilecek antibiyotikler 6 ana grupta toplanabilir (Tablo 3.) Bunlar aminoglikozidlerle klindamisin veya metronidazol kombinasyonu, geniş spektrumlu sefalosporinler, penisilin, kloramfenikol ve imipenemdir. Son yıllarda bu gruba sulbaktam/ampisilin de eklenmiştir (16,19).

Tablo 3. Peritonit tedavisinde kullanılabilen antibiyotikler.

- 
- Aminoglikozid + Metronidazol
  - Aminoglikozid + Klindamisin
  - Aminoglikozid + Semisentezik penisilin
  - Geniş spektrumlu sefalosporinler
  - Penisilin + Kloramfenikol
  - İmipenem
  - Sulbaktam/ampisilin
- 

Genç, sağlıklı bir insanda üst gastrointestinal sistemin akut, travmatik kontaminasyonu veya peptik ülser perforasyonunda birinci jenerasyon sefalosporinler dahil, pek çok antibiyotik yararlı olabilir. Kolon perforasyonlarında ise durum daha farklıdır. Kalın barsaktan açığa çıkan kontaminasyon polimikrobial bir infeksiyona neden olur. Kolonun fakülatif ve anaerobik bakterilerine etkili antibiyotik veya birkaç antibiyotik kombinasyonunun seçilerek kullanılması gereklidir (2).

**1. Aminoglikozid ve klindamisin (veya metronidazol):** Aminoglikozidler *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve stafilocoklara karşı çok etkili, fakat anaeroblar ile enterokoklara etkisizdirler. Bu gruptan olan gentamisin, ayrıca *Serratia*'ya da etkili olup, ucuz bir antibiyotiktir. *Pseudomonas*'lara da etkili olan tobramisin ise daha pahalı bir aminoglikozidir (2). Her iki aminoglikozid de renal ve ototoksik etkiye sahiptir. Aminoglikozide bağlı otootoxisite, nefrotoksiteseden daha önemlidir. Çünkü reversibl değildir.

Kohlear toksisite, odiyometrik olarak % 8-10, klinik olarak % 4 hastada ortaya çıkar. Vestibüler toksisite ise elektrostagmografik olarak % 5-10, klinik olarak % 1-5 hastada görülür (12).

Intraabdominal infeksiyonlarda yaygın olarak kullanılan aminoglikozidlerin yan etkileri, özellikle sıvı-elektrolit eksikliği, şok, ileri yaşlar veya böbrek yetmezliğinde daha kolay kendini gösterir. Ağır infeksiyonlarda verilecek doz çok değişebilir ve toksik olmayan tedavi dozunun belirlenmesi için serumda ilaç düzeylerinin saptanması gereklidir (12).

Aminoglikozidler, anaerob bakterilere etkili değildir. Bu nedenle beraberinde anaeroblara duyarlı bir ajanın da verilmesi gereklidir. Anaeroblara karşı çok etkili ve aynı zamanda stafilocoklara da oldukça etkili olan klindamisin, en fazla tercih edilen ikinci ilaçtır (2). Fakat klinikte izole edilen *Bacteroides*'lerin klindamisine karşı giderek direnç kazandığı bildirilmektedir. Kloramfenikol ve metronidazole karşın bir direnç gelişmesi söz konusu değilken, klindamisine karşı % 4-6, sefoksitin, mokzalaktam ve piperasilin gibi beta-laktam ajanlarına karşı % 8-16 oranında direnç geliştiği ileri sürülmüştür (5,25). Klindamisin ile birlikte ortaya çıkan diareler ve psödomembranöz enterokolit de bazen önemli sorunlar yaratmaktadır (15).

Metronidazol ve tinidazol de, aynı oranda *Bacteroides fragilis* ve diğer anaeroblara kar-

şin etkili iken, aeroblara etkisizdirler (2). Aminoglikozidlerle birlikte verildikleri zaman etkili ve iyi bir kombinasyon oluştururlar.

Polimikrobiik intraabdominal infeksiyonların tedavisinde en yaygın olarak kullanılan klasik antibiyotik kombinasyonu "altın standart" olarak da tanımlanan "aminoglikozid ve klindamisin"dir (6). Louie ve arkadaşları (13) deneyel peritonit tedavisinde, fakültatif Gram negatif ve anaerobların rolünü ve bunlara karşı en etkili kombinasyonun gentamisin ve klindamisin olduğunu göstermişlerdir. Genellikle diğer antibiyotik tedavilerinin etkinliği, bu klasik kombinasyonla kıyaslanmaktadır (10). Intraabdominal infeksiyonların klindamisin ve gentamisin ile tedavisi genellikle % 80 veya daha yüksek oranda başarılı sonuç vermektedir (6).

Bir grup araştırcı intraabdominal sepsisin tedavisinde aminoglikozid ve klindamisin kombinasyonunu, aminoglikozid ve metronidazol ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmaların sonucu, bir aminoglikozidin klindamisin veya metronidazol ile kombinasyonunun, intraabdominal sepsisde aynı oranda etkili olduğunu göstermiştir (21).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar da, aztreonam ve klindamisin kombinasyonunun, tobramisin ve klindamisin (4) veya gentamisin ile birlikte verilen klindamisin (3) kadar etkili ve daha az toksik etkili olduğunu göstermiştir.

Intraabdominal infeksiyonların tedavisinde, enterokoklara etkili bir antibiyotiğin de ilaç tedavisine eklenip, eklenmemesi tartışmalı olan diğer bir konudur. Enterokoklar, normal barsak florasında bulunan, intraabdominal infeksiyonlarda % 17 oranında izole edilen ve bu infeksiyonlarda patojenitesi açık olmayan mikroorganizmalarıdır (2,8). Genellikle savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı, immünsupressif durumlarda enterokokların patojenite kazandığı ileri sürülmüştür (8). Aminoglikozidlerle birlikte veya yalnız ampicilin verilmesinin en iyi tedavi yöntemi olduğu, vankomisin, mezlosilin veya piperasilinin de aynı oranda etkili olacağı belirtilmiştir (8). Ahrenholz (1) ise, ağır seyreden intraabdominal infeksiyonlarda aminoglikozid ve klindamisin (veya metronidazol) kombinasyonuna enterokoklara etkili ampicilinin de eklenmesi gerektiğini bildirmiştir.

**2. Sefalosporinler:** İtraabdominal infeksiyonların tedavisinde 2. veya 3. jenerasyon sefalosporinler de, gentamisin ve klindamisin kombinasyonuna alternatif olarak kullanılmaktadır. Üçüncü jenerasyon sefalosporinler, fakültatif Gram negatif bakterilere karşı çok etkin, *Bacteroides fragilis*'e karşı orta derecede, nozokomial patojenler, *Pseudomonas* ve *Serratia*'ya karşı kısmen etkilidirler. Bu nedenle polimikrobiyal intraabdominal veya yumuşak doku infeksiyonlarında klasik kombinasyonlar kadar etkili olabilmektedirler (9).

Solomkin ve arkadaşları (22) intraabdominal infeksiyon nedeniyle antibiyotik tedavisi yapılan 16 araştırmada aminoglikozid ve klindamisin ile % 84, aminoglikozid ve metronidazol ile % 89, sefalosporinler ile % 93 başarılı sonuç alındığını bildirmiştirlerdir. Bizim yaptığımiz klinik bir çalışmada da (26), seftriakson veya seftriakson ile ornidazol kombinasyonu ve rilen 73 intraabdominal infeksiyonda % 93.2 oranında başarılı sonuç alınmıştır.

Stone ve arkadaşları (23,24), sefotaksim, sefoperazon, mokzalaktam ve seftriakson gibi üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin intraabdominal infeksiyonların tedavisinde, aminoglikozid ve klindamisin kombinasyonu kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Intraabdominal infeksiyonların tedavisinde sefoksitinin, aminoglikozid ve klindamisin kombinasyonu kadar etkili, yan etkisinin de aynı şekilde çok az olduğu anlaşılmıştır (6,9). Sefoksitin, sefalosporinler arasında anaeroblara karşı en etkili olan ilaçdır. Yarı ömrü kısa olup, her 4-6 saatte bir intravenöz veya intramusküler yapılması gereklidir. Pek çok çalışmada sefoksitinin başarı oranı % 80 veya daha yüksek olarak bildirilmiştir (14). Sirinek ve Levine (20) gangrenöz veya perforapandisit tedavisinde sefoksitinin, gentamisin ve klindamisin kombinasyonu ile kıyaslanabileceğini göstermiştir.

Mokzalaktam da kuvvetli anaerobik bir etkiye sahip olup, Gram negatif bakterilere karşı da çok etkilidir. Bununla beraber mokzalaktam tedavisini takiben postoperatif kanamaların ortaya çıkması ve K vitamini verilmesi gereği, yaygın bir uygulama alanı bulmasını önlemiş, klinik değeri azalmıştır (2).

**3. Sulbaktam/ampisilin:** Beta-laktamaz inhibitörlerinden sulbaktamın ampisiline eklenmesiyle bu ajanın etki alanı çok genişletilmiştir. Bu kombinasyon stafilocoklar, *Enterobacteriaceae* suşlarının çoğu ve anaerobik aktivitesi ile de *Bacteroides fragilis*'i etki alanına almıştır. Enterik bakterilerin çoğunu ve *Bacteroides fragilis*'in beta-laktamaz salgılamları nedeniyle sulbaktam/ampisilin son yıllarda intraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (16, 19).

**4. Kloramfenikol:** Diffüz intraabdominal sepsisde tek olarak kullanılabilen bir diğer ajan da kloramfenikoldur. Fakat bu antibiyotikle tedavinin yetersiz kaldığı olgular bildirilmişdir. Yaygın myelosupressif etkisi yanında, ender görülen fakat ölümle sonuçlanan aplastik anemi gibi yan etkisi, kullanım alanını azaltmıştır. Bu nedenle intraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanılacak ilaçların ilk seçenekleri arasında yer almamaktadır (2).

**5. İmipenem:** Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda kullanılmaya başlayan diğer bir ilaç da imipenemdir. Thienamycine türevi olan imipenem, beta-laktamaz direncini önemli oranda artırmaktadır. Henüz klinik uygulaması çok yaygın değildir.

Solomkin ve arkadaşları (22) peritonit tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin klinik sonuçlarını değerlendirmenin güç olduğunu vurgulamıştır. İleri derecede peritonitli hastalarda, çalışma dışı bırakılmayı gerektiren kriterlerin fazla olması ve bunların çalışma gruplarına alınmaması, sonuçların güvenirliliğini sarsmaktadır. İntraabdominal infeksiyonlarda antibiyotiklerin etkinliği üzerine yapılan pek çok çalışmada, yüksek risk grubundaki hastalar çalışma dışı bırakılmış veya bildirilmemiş, yetersiz kalan tedavilerin nedeni açıklanmamıştır. Peritonit nedeniyle antibiyotik tedavisi uygulanan 16 çalışmada mortalite oranı % 3.5 olarak bildirilirken, çeşitli antibiyotiklerin etkinlikleri açıklanmamıştır (22). Solomkin ve arkadaşlarına göre (22) intraabdominal infeksiyonlarda antibiyotiklerin etkinlikleri konusunda yapılan çalışmaların hepsi de eksiktir. Grupların kolayca karşılaştırılabilmesi için multisentrik olması gereklidir. Dellinger ve arkadaşları (7) peritonitli hastalarda risk faktörlerini akut fizyolojik ve anatomiç olarak değerlendirmiştir. Bunun sonucunda infeksiyonun nedeni, ameliyat bulguları ve tedavisi, bakteriyolojik sonuçlar, tedaviye yanıt alıp alınmaması gibi kriterler gözönüne alınarak kıyaslanabilir gruplar elde edilmiştir.

İntraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanılabilen değişik antibiyotiklerin etkinliklerinin yanı sıra, istenmeyen bazı özellikleri veya yan etkilerinin bulunabileceği de her zaman animşanmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Peritonit tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin yan etkileri.

Aminoglikozid: Ototoksite, renal toksite
Klindamisin: Psödomembranöz enterokolit
Metronidazol: Aerobik organizmalara etkisiz
Semisenteftik penisilin: Beta-laktamazlar tarafından inaktive edilirler
Sefoksitin: Yarı ömrü kısa, laktamaza duyarlı
Mokzalaktam: Kanama diyatezi
İmipenem: Klinik uygulama yetersiz

### Sonuç

Polimikrobial intraabdominal infeksiyonların tedavisinde klasik aminoglikozid ve klindamisin (veya metronidazol) kombinasyonu önemini korurken, son yıllarda geniş bir uygulama alanı bulan üçüncü jenerasyon sefalosporinler (özellikle sefoksitin) ve sulbaktam/ampisilin ile de başarılı ve kıyaslanabilir sonuçlar elde edilmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Ahrenholz DH: The treatment of intraabdominal sepsis, "Najarian JS, Delaney JP (eds): *Advances in Gastrointestinal Surgery*" kitabından, Year Book Med Publ, Chicago (1984).

2. Ahrenholz DH, Richard LS: Peritonitis and other intraabdominal infections, "Howard RJ, Simmons RL" (eds): *Surgical Infectious Diseases* kitabından, Appleton and Lange, Norwalk (1988).
3. Berne TV, Appleman M, Chenella FC, Yellin AE, Gill M, Heseltine P: Surgically treated gangrenous or perforated appendicitis. A comparison of aztreonam and clindamycin versus gentamicin and clindamycin, *Ann Surg* 205: 133 (1987).
4. Biroolini D, Moraes MF, Soares de Souza O: Aztreonam plus clindamycin vs tobramycin plus clindamycin for the treatment of intraabdominal infections, *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 4): 724 (1985).
5. Cuchural GJ Jr, Tally FP, Jacobus NV: Antimicrobial susceptibilities of 1292 isolates of the *Bacteroides fragilis* group in the U.S., Comparison of 1981 with 1982, *Antimicrob Agents Chemother* 26: 145 (1984).
6. Danziger L, Hassan E: Antimicrobial prophylaxis of gastrointestinal surgical procedures and treatment of intraabdominal infections, *Drug Intel Clinical Pharm* 21: 406 (1987).
7. Dellinger EP, Wertz MJ, Meakins JL: Surgical infections stratification system for intraabdominal infection, *Arch Surg* 120: 21 (1985).
8. Dougherty SH: Role of Enterococcus in intraabdominal sepsis, *Am J Surg* 148: 308 (1984).
9. Fry DE: Third generation cephalosporin antibiotics in surgical practice, *Am J Surg* 151: 306 (1986).
10. Gorbach SL: Anaerobic infections: Treatment of intraabdominal sepsis, *Ann Intern Med* 83: 377 (1975).
11. Gorbach SL: Treatment of intraabdominal infections, *Am J Med* 76: 107 (1984).
12. Ho JL, Barza M: Role of aminoglycoside antibiotics in the treatment of intraabdominal infection, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 485 (1987).
13. Louie TJ, Onderdonk AB, Gorbach SL and Barletto JG: Therapy for experimental intraabdominal sepsis: comparison of four cephalosporins with clindamycin plus gentamicin, *J Infect Dis* 135: 518 (1977).
14. Malongani MA, Condon RE, Spiegel CA: Treatment of intraabdominal infections in appropriate with single agent or combination antibiotic therapy, *Surgery* 98: 648 (1985).
15. Morris JB, Zollinger RB, Stellato TA: Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis, *Am J Surg* 160: 535 (1990).
16. Nichols RL: The treatment of intraabdominal infections in surgery, *Diag Microbiol Infect Dis* 12: 1955 (1989).
17. Okubadejo OA, Green PJ, Payne DJH: *Bacteroides* infection among hospital patients, *Br Med J* 2: 212 (1983).
18. Pitcher WD, Musher DM: Critical importance of early diagnosis and treatment of intraabdominal infections, *Arch Surg* 117: 328 (1982).
19. Reinhardt JF, Johnston L, Ruane P: A randomized double blind comparison of sulbactam/ampicilline and clindamycin for the treatment of aerobic and anaerobic infections, *Rev Infect Dis* 8 (Suppl 5): 5569 (1986).
20. Sirinek K, Levine BA: Antimicrobial management of surgically treated gangrenous or perforated appendicitis: Comparison of cefotixin and clindamycin-gentamicin, *Clin Ther* 9: 420 (1987).
21. Smith JA, Forward AD, Skidmore AG, Bell GA, Murphy JM, Sutherland E: Metronidazole in the treatment of intraabdominal sepsis, *Surgery* 93: 217 (1983).
22. Solomkin JS, Meakins JL, Allo MD: Antibiotic trials in intraabdominal infections. A critical evaluation of study design and outcome reporting, *Ann Surg* 200: 29 (1984).
23. Stone HH, Mullins RJ, Strom PR, Bourneuf AA: Ceftriaxone versus combined gentamycin and clindamycin for polymicrobial surgical sepsis, *Am J Surg* 148: 30 (1984).
24. Stone HH, Strom PR, Fabian TC, Dunlop WE: Third generation cephalosporins for polymicrobial surgical sepsis, *Arch Surg* 118: 193 (1983).
25. Tally FP, Cuchural GJ, Jacobus NV: Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States in 1981, *Antimicrob Agents Chemother* 23: 536 (1983).
26. Yalın R, Günal Ö, Büyükgediz O: Genel cerrahi infeksiyonlarında seftriakson kullanımı (Özet), *ANKEM Derg* 5: 168 (1991).