

SEPSİSTE EMİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Ömrüm UZUN

Sepsis, yıllar boyunca tıp dünyasının tedavisi güç ve mortalitesi yüksek sorunlarının başında yer almıştır. Günümüzde sepsis, yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 400,000 sepsis epizodu ve 200,000 septik şok geliştiği ve bu hastalık sonucu 100,000 kişinin yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir.

Sepsis ve septik şoka bağlı mortalite % 30-70 arasında bildirilmektedir. Sepsis tanısı konan hastaların sadece % 45'inde bakteremi vardır. Şok geliştikten sonra bakteremi olsun veya olmasın mortalite artmaktadır (2,6).

Sepsis ve septik şok patogenezi hakkındaki bilgilerimizin artması, bu olaylar dizisini durdurabilmek için başlıca üç noktada girişimde bulunmak gerektiğini ortaya koymuştur:

- Antibiyotik tedavisi ve cerrahi drenajla mikroorganizmaların ortadan kaldırılması,
- Kardiyovasküler ve metabolik değişikliklerin monitorizasyonu ve farmakolojik tedavisi,
- Sepsis mediatörlerinin inhibisyonu (4).

Antibiyotikler çoğu kez etken mikroorganizma belirleninceye dek geçen sürede empirik olarak verilir. Sepsis belirti ve bulguları ortaya çıktıktan sonra ilk 6 saat, prognoz açısından son derece önemlidir. Gram negatif bakterilerle gelişen sepsiste altta yatan hastalık ne olursa olsun uygun antibiyotik tedavisi ile şok insidansının yarı yarıya azaldığı bilinmektedir (3).

Empirik tedavi, rasgele tedavi anlamına gelmemektedir (Tablo 1). Akılcı antibiyotik kullanımı ilkeleri, empirik tedavinin doğru planlanmasında son derece önemlidir. Antibiyotik tedavisinin planlanmasında bazı faktörler yol göstericidir (Tablo 2):

Tablo 1. Empirik antibiyotik tedavisinde yanlış inanışlar.

-
- Daha geniş spektrum daha iyidir.
 - Cevapsızlık, etkenin dirençli olduğu anlamına gelir.
 - Şüphede kalınca antibiyotikleri değiştirin veya ekleyin.
 - Daha fazla hastalık daha fazla ilaç gerektirir.
 - Cevap tanımın doğru olduğunu gösterir.
 - Daha büyük hastalık için daha büyük ilaçlar kullanılmalıdır.
 - Daha büyük hastalık için daha yeni antibiyotikler kullanılmalıdır.
 - Antibiyotikler toksik değildir.
-

Tablo 2. Erişkin hastalarda sepsiste etken mikroorganizmalar ve empirik antibiyotik seçimi.

Sepsis kaynağı	Olası etkenler	Empirik tedavi seçenekleri
Hastane-dışı		
Toksik şok sendromu (vajinal tampon, yanık, enfekte yara)	S. aureus	Nafsilin Sefazolin SAM/CAM
Toksik şok sendromu (sellülit, solunum yolu enfeksiyonu)	Grup A,B,C streptokoklar	Penisilin G Parenteral makrolid Seftriakson
Sellülit ve fronkülozis	S. aureus	Nafsilin SAM/CAM Sefazolin
Septik abortus	Anaerobik bakteriler (B. fragilis) Enterobacteriaceae, C. trachomatis	(SAM/CAM, Sefoksitin) + Doksisiklin veya Klindamisin+Aminoglikozid, Sefotaksim, Seftriakson
Üriner infeksiyon	Enterobacteriaceae (% 90 E. coli)	2. veya 3. kuşak sefalosporin SAM/CAM Aminoglikozid Flurokinolon
Splenektomize hasta, odak yok	S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis	Sefotaksim Seftriakson SAM/CAM
Barsak perforasyonu veya pelvik infeksiyon	Enterobacteriaceae, B. fragilis, Enterokoklar	Sefoksitin SAM/CAM Klindamisin/Metronidazol+ Aminoglikozid
Hastane-içi		
Dekübitüs ülseri	Anaeroblar (B. fragilis), Enterobacteriaceae, S. aureus	*CAM/CAM+Aminoglikozid Sefoksitin+Aminoglikozid Tikarsilin-klavulanat Piperasilin-tazobaktam Karbapenem
Postoperatif cerrahi alan infeksiyonu (GI sistem ve kadın pelvik bölgesi dışında)	Grup A streptokok, S. aureus, Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp.	SAM/CAM/SCEF+Aminoglikozid Tikarsilin-klavulanat Piperasilin-tazobaktam Karbapenem Siprofloksasin+Klindamisin/ Metronidazol
Postoperatif cerrahi alan infeksiyonu (GI sistem veya kadın pelvik bölgesi).	Yukarıdakilere ek olarak B. fragilis, enterokoklar, Grup B ve C streptokoklar	Sefoksitin Klindamisin/Metronidazol+ Aminoglikozid SAM/CAM Tikarsilin-klavulanat Piperasilin-tazobaktam Karbapenem
Üriner infeksiyon	Enterobacteriaceae, P. aeruginosa	Ofloksasin/Siprofloksasin Amikasin SCEF Tikarsilin-klavulanat Piperasilin-tazobaktam Karbapenem
Yanık infeksiyonu	MRSA, Pseudomonas spp., Enterobacteriaceae	Vankomisin/Teikoplanin+ Amikasin+Seftazidim/ Karbapenem

SAM: sulbaktam-ampisilin, CAM: klavulanik asit-amoksisilin, SCEF: sulbaktam-sefoperazon, MRSA: metisiline dirençli S. aureus.

1. İnfeksiyonun olası yeri ve kaynağı: İnfeksiyonun yeri ve kaynağının belirlenmesi hem etken mikroorganizma(lar), hem de seçilecek antibiyotiğin kimyasal ve farmakokinetik özellikleri yönünden önemlidir. Örneğin, hastanede yatan ve uzun süredir üretral kateteri bulunan bir hastada sepsis geliştiğinde Gram negatif enterik bakteriler akla gelmelidir. Kalıcı santral venöz kateteri olan bir hastada ise sepsis ilk planda *Staphylococcus aureus* veya koagülaz-negatif stafilokoklara bağlı olacaktır. Öte yandan, kolon cerrahisi sonrası ateşi çıkan, sepsis belirti ve bulguları saptanan hastada ise antibiyotik tedavisi hem Gram negatif enterik bakteriler, hem de anaerobları kapsamalı, kolleksiyon yönünden hasta incelenmeli, abse saptanırsa hemen boşaltılmalıdır.

2. Olası infeksiyon etkenleri ve duyarlılıkları: Olası etkenin saptanması yeterli değildir, duyarlılık paterni de dikkate alınmalıdır. Stafilokokkal sepsis düşünülüyor ve o merkezde metisiline direnç önemli bir sorun ise ilk seçilecek antibiyotik glikopeptid bir antibiyotik (vankomisin veya teikoplanin) olmalıdır. "Extended-spectrum" beta-laktamaz taşıyan Gram negatif bakterilere sık rastlanan bir hastanede geniş spektrumlu penisilinler veya 3. kuşak sefalosporinler empirik tedavide uygun bir seçenek değildir.

3. İnfeksiyonun geliştiği yer: Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin başta profilaksi amacıyla olmak üzere yaygın bir şekilde kullanılması mikrobiyal florada değişikliklere neden olur, duyarlı organizmaların yerini plazmid/transpozon veya kromozomal yolla direnç geliştirenler alır. Mikrobiyal flora ve duyarlılık paterni aynı hastanede farklı zaman dilimlerinde ve farklı servislerinde bile değişir. Hastanede gelişen sepsiste doğru bir antibiyotik seçimi için her merkez kendi florasını belirlemeli ve duyarlılık paternini bilmeli, belirli zaman aralıklarında bu flora ve duyarlılıktaki değişiklikleri izlemelidir (1).

4. Altta yatan hastalık: Konakçının altta yatan hastalığı, bir çok faktörü belirler. Savunma mekanizmalarındaki bozukluk, bazı mikroorganizmaların daha sık infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır (Tablo 3). Humoral immunitede bozulma ile seyreden multipl myeloma veya kronik lenfositik lösemili bir hastada *Streptococcus pneumoniae* ve diğer kapsüllü bakteriler ilk planda düşünülmelidir (7). Buna karşılık, kemoterapi almış ve nötropeniye girmiş multipl myeloma hastasında sepsis geliştiğinde etken organizma spektrumu diğer nötropenik hastalar gibi olacaktır. İmmünkompetan kişilerde infeksiyon yapmayan mikroorganizmalar immun sistemin baskılandığı durumlarda sepsis etkeni olarak saptanabilmektedir. Ayrıca, altta yatan hastalık infeksiyonun belirti ve bulgularını etkileyebilir. Örneğin, nötropenik bir hastada ateş bazen tek infeksiyon bulgusudur.

Yakın zamanlara kadar hep tartışılmalı bir konu, sepsiste empirik tedavide tek ya da kombine antibiyotik uygulaması olmuştur. Bu konuda veriler çelişkilidir. Ağır durumdaki sepsisli hastalarda antibiyotik kombinasyonları kullanılmasında başlıca üç hedef gözetilmiştir: (i) Antimikrobiyal spektrumun genişletilmesi, (ii) polimikrobiyal bakteremi olasılığı, (iii) additif veya sinerjistik etki sağlanması (5). Ancak günümüzde özellikle 3. kuşak sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktamaz inhibitörlü geniş spektrumlu penisilinler ve 4. kuşak kinolonlar, geniş spektrum sağlama amacıyla antibiyotiklerin kombine edilme gerekliliğini ortadan kaldırmıştır. Ancak sinerji ve direnç gelişimini önleme amacıyla ciddi *Pseudomonas* infeksiyonlarında kombinasyon tedavisi hâlâ tercih edilmektedir.

Empirik antibiyotik tedavisi, hiçbir zaman infeksiyon odağı araştırmasının ve kültürlerin yerini almamalıdır.

Tablo 3. Immüno-kompromize konakçıda en sık rastlanan etkenler.

Altta yatan hastalık	Etken organizma
Antikor yapımının bozulması (kronik lenfositik lösemi, multipl myeloma, aspleni, hipogamaglobulinemi)	S. pneumoniae H. influenzae N. meningitidis
T hücre bozukluğu (Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma)	Listeria spp. Salmonella spp. Mycobacterium spp. Herpes viruslar
Kortikosteroid kullanımı	Listeria spp. M. tuberculosis HSV
Nötropeni	P. aeruginosa Enterobacteriaceae Staphylococcus spp. Candida spp. Aspergillus spp.

KAYNAKLAR

- 1- Akova M: Sepsiste antimikrobiyal ve destekleyici tedavi, "Uzun Ö (ed): *Sepsis ve Sekelleri*" kitabında s. 27, Merck & Co. Inc., İstanbul (1996).
- 2- Bone R C, Fisher C J, Clemmer T P, Slotman G J, Metz C A, Balk R A: Sepsis syndrome: a valid clinical entity, *Crit Care Med* 17: 389 (1989).
- 3- Kreger B E, Craven D E, McCabe W R: Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients, *Am J Med* 68: 344 (1980).
- 4- Uzun Ö: Sepsiste empirik tedavi yaklaşımı, "Kanra G, Akalın H E (eds): *Empirik Antibiyotik Tedavisi*" kitabında s. 175, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara (1994).
- 5- Uzun Ö, Akalın H E: Klinik uygulamada kombine antibiyotik kullanımı, *Antibiyotik Bült* 1: 23 (1991).
- 6- Uzun Ö, Akalın H E, Hayran M, Ünal S: Factors influencing prognosis in gram-negative bacteremia: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital, *Clin Infect Dis* 15: 866 (1992).
- 7- Van Der Meer J W M: Defects in host defense mechanisms, "Rubin RH, Young LS (eds): *Clinical Approach to Infection in the Immunocompromised Host*, 3. baskı" kitabında s. 33, Plenum Medical Book Co, New York (1994).