

## YANIKLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Kaya YORGANCI

Yanık, Türkiye ve Dünya'da önemli bir halk sağlığı sorunudur. Travma ve yanık yaralanmaları, kanser, kalp hastalıkları ve inme gibi sık görülen hastalık gruplarının tümünden daha fazla oranda insan gücü kaybına neden olmaktadır (25). Bu yüzyılın ortalarında hipovolemik şok ve şok sonrası gelişen böbrek yetmezliği yanık hastalarında en sık görülen ölüm nedeni iken, uygun sıvı tedavisi protokollerinin geliştirilmesi ile 1960'lı yılların ortalarında yanık infeksiyonları ve yanığa bağlı sepsis en önemli mortalite nedeni olarak ortaya çıkmıştır (17,24). Günümüzde çok geniş yanık yüzeyine sahip hastaların yaşatılabilmesine rağmen hâlâ en sık mortalite nedeni yanık sonrası gelişen infeksiyonlardır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yanık Ünitesi'nde son 20 yılda görülen ölümlerin yaklaşık yüzde 85'i infeksiyöz nedenlere bağlıdır (28).

Yanık hastalarında antibiyotik üç temel amaç ile kullanılır: Bunlar 1- yara bakımı sırasında uygulanan profilaktik veya tedavi amaçlı topikal antimikrobiyal ajanlar, 2- sistemik profilaktik antibiyotik kullanımı ve 3- infeksiyöz bir komplikasyon geliştiğinde uygulanan antibiyotik tedavisidir. Bu yazıda topikal antimikrobiyal ajanlar, antibiyotik profilaksisi ve yanık yarası infeksiyonlarında antibiyotik kullanımı ilkelerinden bahsedilecektir.

### YANIK YARALARINDA TOPIKAL ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Günümüzde, yanık sonrası erken dönemde (2-7 gün), yaraların hastanın kendisinden/kadavradan veya bir başka canlıdan alınan deri ile kapatılmasının infeksiyöz komplikasyonları azalttığı yönünde önemli bir bilgi birikimi vardır (8,9,23). Bu nedenle artık aylarca süren topikal antibiyotikli pansumanlar, yerini erken cerrahi eksizyon ve greftlemeye bırakmıştır. Böylece topikal antibiyotiklerin kullanımı ve önemi azalmış ve bu konudaki yeni arayışlar tükenme aşamasına gelmiştir. Ancak hastanın genel durumu nedeniyle ameliyata uygun olmaması, greftleme için donör saha yetersizliği (vücut yüzeyinin % 40'dan fazlasının yandığı durumlarda) gibi hallerde uzun süreli topikal antibiyotik kullanımı halen bir zorunluluktur.

Derinin yanması ile oluşan canlılığını kaybetmiş eskar dokusu hastanın kan dolaşımından yoksundur. Bu nedenle sistemik uygulanan antibiyotikler yanık yarasında yeterli terapötik düzeye çoğunlukla ulaşamazlar. Topikal antimikrobiyal ajanlar ise yara yüzeyine uygulanarak yüksek düzeyde bir konsantrasyona ulaşabilirler. Bu durum topikal antimikrobiyal ajanların kullanımının en önemli gerekçesidir.

Normal deri florasında esas olarak difteroidler ve *Staphylococcus epidermidis* bulunur. Seyrek olarak *Staphylococcus aureus* bulunsa da, Gram negatif bakteriler genellikle mevcut değildir. Yanık ünitesine yatan hastada yara florası, kullanılan topikal antimikrobiyal ajana ve zamana bağlı olarak değişir. Günler içerisinde *S. aureus* dominant hale gelir. Ardından Gram negatif bakteriler görülmeye başlar. *Proteus*, *Klebsiella*, koliform bakteriler, *Pseudomonas* en sık görülen Gram negatif bakterilerdir. Anaeroblar nadir olarak görülse de, özellikle yüksek voltajlı elektrik yanıklarında *Clostridium* türleri izole edilebilir.

Profilaktik topikal antimikrobiyal ajanların kullanımının esas amacı başlangıçta bakteri kolonizasyonunu geciktirmek daha sonra da kolonizasyonu azaltmaktır (5). Eğer profilakside başarılı olunursa invaziv yanık infeksiyonu sıklığı azalır (10). Profilaksi ve yanık

yarası infeksiyonu tedavisi birbirinden farklı kavramlardır. Profilaktik ajanların eskar dokusuna penetrasyonu gerekli değildir ve yarada sık görülen mikroorganizmalara karşı etkili olmalıdır (7). Yara iyileşmesini geciktirmemeli, sistemik toksisitesi az olmalıdır. Topikal antimikrobiyal ajanların hiçbiri mikroorganizma kolonizasyonunu tamamen ortadan kaldırmazlar. Ayrıca kolonizasyonun azaltılması için topikal antimikrobiyal ajanların yanında hijyenik yara bakımı ve gerektiğinde debridman şarttır. Yanık yarası infeksiyonu geliştiğinde ise kullanılan topikal antimikrobiyal ajanların etki spektrumu, eskar dokusuna penetrasyonu, sistemik antibiyotik tedavisi gündeme gelmelidir.

Klinikte kullanımı olan bazı topikal antimikrobiyal ajanlara aşağıda değinilmiştir.

### **Gümüş sulfadiazin**

Yanık hastalarında en sık kullanılan profilaktik topikal antimikrobiyal ajandır. Kolay çözünebilen bu ajan gümüş nitrat ve sodyum sülfadiazinden sentezlenir ve % 1'lik formları ticari sunuma sahiptir (11). İn-vitro *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus* ve *Candida albicans*'a karşı etkinliği gösterilmiştir. Eskar dokusuna az penetre olan bu ajanın gerçek etki mekanizması bilinmemektedir.

Gümüş sülfadiazinin en sık karşılaşılan yan etkisi tedavi başlangıcından 2-3 gün sonra görülen geçici lökopenidir (4,19) ve hastaların % 5-15'inde görülür. Ancak bu durum infeksiyöz komplikasyonların sıklığında bir artışa neden olmamaktadır. İlacın kesilmesinden bağımsız olarak kendiliğinden geriler. Bu etkisini kemik iliğine direkt toksik etkisiyle meydana getirdiği düşünülmektedir (5).

Klinik çalışmalar gümüş sülfadiazinin Gram negatif bakteri kolonizasyonunu azaltıcı ve geciktirici bir etkisi bilinse de, özellikle vücut yüzey alanının % 50'den fazlasını içeren geniş yanıklarda profilaksi etkinliği azalmaktadır.

### **Mafenid ( $\alpha$ -amino-p-toluene sulfonamide monoacetate)**

Mafenidin yanık yaralarında topikal kullanımı 1960'lı yılların ortasında tanımlanmıştır (6). % 11.1'lik krem formları mevcuttur. Birçok Gram pozitif bakterilere karşı üstün bir antibakteriyel etkiye sahiptir. Ancak özellikle metisiline dirençli stafilokoklara etkisi sınırlıdır. Gram negatiflere karşı geniş bir antibakteriyel etkisi, sınırlı bir antifungal etkisi vardır. Eskar dokusundan çabuk absorbe olması ve buna bağlı sistemik toksisitesinin fazlalığı profilaktik kullanımını sınırlamaktadır.

Mafenid güçlü bir karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür ve hiperkloremik metabolik asidoz yapıcı etkisi ile özellikle geniş yanıklı hastalarda sorun yaratabilmektedir (26). Asidozun kompensasyonu için orta veya ciddi düzeyde hiperventilasyon görülebilir. Son yıllarda mafenidin profilaktik topikal antimikrobiyal ajan olarak kullanımı azalsa da, özellikle invaziv infeksiyonların kısa süreli kontrolünde kullanımı uygun olabilir. Geniş yanıklı hastalarda akciğer fonksiyonlarının ve asit-baz dengesinin yakın izlemi gerekir.

### **Gümüş nitratin % 50'lik solüsyonu**

Gümüş nitratin % 50'lik solüsyonunun yanık hastalarında topikal kullanımı 1960'lı yılların ortalarında tanımlanmış ve bu tarihten itibaren gümüş bileşikleri yanık hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (12). Bu ajan stafilokokların birçok türüne, *Pseudomonas aeruginosa* ve yanık hastalarında sık görülen Gram negatiflere karşı etkilidir. Yüzde 0.5'in üzerinde konsantrasyonlarda dokuda toksik etki gösterir. Eskar dokusuna penetrasyonu azdır, dolayısıyla sistemik toksisitesi azdır. Hipotonik bir solüsyon olduğu için dokuda elektrolitleri bağlar (günde 350 mmol'e varan düzeyde sodyum kaybına neden olur), devamlı elektrolit desteğine gereksinim duyulur. Özellikle çocuklarda ve geniş yanıklı hastalarda hızla gelişen hiponatremiye neden olabilir. Daha nadir görülen bir yan etkisi de methemoglobinemiye neden olabilmesidir.

Gümüş nitrat solüsyonu ile temas eden tüm malzemeler kimyasal özelliği nedeniyle kahverengi veya siyah boyanır. Bu özelliği ajanın bugün için rutin olarak kullanımını kısıtlamıştır.

### **Diğer topikal antimikrobiyal ajanlar**

Nitrofurazon, klorheksidin, povidon-iodin, nistatin gibi diğer başka amaçlarla kullanımı da olan topikal antimikrobiyal ajanların yanık hastalarında kullanımı yaygın olmamakla birlikte vardır. Seçilmiş yanık hastalarında kullanılan bu ajanların gümüş sülfadiazine bir üstünlüğü yoktur.

Diğer ajanlardan mupirosin son yıllarda kullanıma sunulmuş bir topikal antibiyotiktir, ancak yaygın kullanımı olmadığı için, sistemik toksisitesi konusunda net bir bilgi birikimi yoktur (22). Polimiksin B ve basitrasin küçük yanıklarda kullanılabilen topikal antibiyotiklerdir. Nefrotoksosite ve ototoksisite nedeniyle uzun süreli veya geniş yanıklı hastalarda kullanımı güvenli değildir.

### **YANIK YARASI İNFEKSİYONU**

Topikal antimikrobiyal ajanların yanık pansumanlarında profilaktik kullanımı ile yanık yarası infeksiyonu belirgin olarak azalma göstermişse de, yanık yarası infeksiyonunu tamamen önlemek mümkün değildir (14,15). Yanık yarası erken dönemde hastanın endojen florası ve bulunduğu ünitenin florasına bağlı olarak kontamine olur. Mikroorganizmalar yanık yüzeyinde kolonize olurlar ve avasküler eskar dokusuna penetre olabilirler. Başlangıçta bu durum klinik bir öneme sahip değilse de, bakteriyel çoğalma eskar dokusunun altında devam eder ve eskar dokusunun ayrılmasına neden olur. Hastaların bir kısmında ise mikroorganizmalar canlı dokuya da invaze olarak sistemik sepsise ve infeksiyona neden olurlar.

Yanık yarası infeksiyonu ve sepsisi için gerekli koşul mikroorganizmaların canlı dokuya invazyonudur (16). Canlı dokuya invaze olan mikroorganizmalar daha sonra perivasküler yapılaraya dağılırlar ve doğrudan damar duvarını invaze ederler. Kapiller damarlarda inflamasyona ve vasküler oklüzyona neden olurlar. Bunu hemorajik nekroz takip eder ve mikroorganizmalar kana karışarak metastatik lezyonlara neden olurlar. Dokuya penetre olan her mikroorganizma yanık yarası sepsisine neden olabilir. Ancak yanık yarası infeksiyonuna neden olan mikroorganizma genellikle tedavi ünitesinin florasından kaynaklanmaktadır. Tedavi ünitesinin florası yanında yanık yarası infeksiyonu gelişmesinde rol oynayan diğer faktörler tablo 1'de verilmiştir (14,16).

Tablo 1. Yanık yara infeksiyonu sıklığını arttıran faktörler.

- 
- I. Hastaya ait faktörler
    - A. Yanık yüzeyi genişliği (>% 30 yanıklar)
    - B. Yanık yarasının derinliği (derinin tüm katlarını tutan yanıklar)
    - C. Hastanın yaşı
    - D. Yandaş hastalıklar
    - E. Eskar dokusunun varlığı
    - F. Yara sıcaklığı (düşük yara ısısı)
    - G. Dolaşım yetmezliği (şok, yaygın hipoperfüzyon)
    - H. Asidozis
  - II. Mikroorganizma özellikleri
    - A. Mikroorganizma yoğunluğu (>10<sup>5</sup> mikroorganizma/gram doku)
    - B. Mikroorganizma motilitesi
    - C. Mikroorganizmanın metabolik ürünleri
      1. Endotoksin
      2. Ekzotoksinler
      3. Permeabilite faktörleri
    - D. Antimikrobiyal direnç
-

Yanık yarası infeksiyonunun tanısında, yanık yarasının ve hastanın sistemik bulgularının sürekli gözlenmesi en önemli koşuldur. Ancak yaranın görünümünde ve sistemik bulgularda infeksiyon tanısını zorlaştırıcı birçok faktör vardır. Örneğin hipertermi, hiperventilasyon gibi normalde vücutta infeksiyöz bir patolojinin varlığını düşündürecek bulgular yanık hastalarında herhangi bir infeksiyon var olmadan da mevcut olabilir. Benzer şekilde yanık yarasında ufak travmalara bağlı kanamalar, yağ likefaksiyonu yanık yarası infeksiyonu göstergesi olmayabilir. Tablo 2'de yanık hastalarında infeksiyonu taklit eden belirti ve bulgular ayrıntıları ile verilmiştir (14). Deneyimli bir yanık uzmanının esas görevi hastada hangi belirtinin yanığa bağlı normal bir sorun olduğu, hangisinin yanık yarası infeksiyonuna bağlı olduğu ayırımını yapmasıdır. Tekrar belirtmek gerekir ki, bu ayırım her zaman kolay olmamaktadır.

Tablo 2. Yanıklı hastalarda infeksiyon tanısını zorlaştıran faktörler.

Sistemik faktörler

- I. Hipermetabolizma
  - A. Hipertermi varlığı
  - B. Taşikardi varlığı
  - C. Hiperventilasyon
    1. İnhalasyon hasarı
    2. Mafenid topikal tedavisi
    3. Diyetle aşırı karbonhidrat alımı
  - D. Hipoventilasyon
    1. Narkotik ilaç tedavisi
    2. Santral sinir sistemi hasarı
- II. SSS disfonksiyonu
  - A. Serebral ödem
  - B. Narkotik ilaç etkisi
  - C. Duyu kaybı
- III. İmmunosupresyon
  - A. Yanık sonrası nötrofil aktivitesinde değişiklikler
  - B. Travmaya hormonal cevap
  - C. Tedavi etkisi (gümüş sülfadazin kullanımı gibi)

Lokal faktörler

- I. Doku değişiklikleri
  - A. Eskar oluşumu
  - B. Yağ likefaksiyonu
- II. Eskar dokusundaki renk değişiklikleri
  - A. Yaranın iyileşmesi
  - B. Ufak travmalara bağlı kanamalar
- III. Periferik sinir hasarı
  - A. Yanık
    1. Isı
    2. Yüksek voltajlı elektrik
  - B. Basınç hasarı
    1. Pozisyon
    2. Ateller
- IV. Ödem
  - A. Yara
  - B. Pulmoner
    1. Sıvı yüklenmesi
    2. Miyokard yetmezliği
- V. Kan kültürü alımı sırasında oluşabilecek kontaminasyon

## YANIKLARDA SİSTEMİK ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Yanıklı hastalarda profilaksi ve tedavi amaçlı olmak üzere iki nedenle sistemik antibiyotik kullanımı söz konusudur. Önceleri penisilin G'nin yanık hastalarında profilaktik kullanımı ile A grubu beta-hemolitik streptokoksik sepsisine bağlı erken mortalitede azalma sağlanmıştır (2). Ancak daha sonra sırasıyla *S. aureus*, Gram negatif mikroorganizmalar, virüs ve mantar infeksiyonları ortaya çıkmıştır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ile yanık ünitelerinde zaman zaman ünitenin kapanmasını gerektirecek yüksek virülanslı olan flora değişiklikleri görülmektedir. Her ünitenin florası farklı olacağından tüm yanık hastalarını içerecek standart antibiyotik protokolleri oluşturmak mümkün değildir. Bir üniteye yatan hasta grubuna etkili antibiyotik tedavisi diğer bir üniteye etkili olamayabilir (27). Bu nedenle bu yazıda yanık hastalarında antibiyotik kullanımının temel ilkelerinden bahsedilecektir.

**Yanık hastalarında kullanılan profilaktik ve terapötik antibiyotikler tüm olası patojenleri yok etmek amacıyla kullanılmamalıdır.** Bu gerçekleşmesi mümkün olmayan bir düşüncedir ve dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olacaktır (2,20). Yeni hastalarla gelen mikroorganizmalarla birlikte dirençli mikroorganizmalar ünitenin florasını değiştirecekler ve hastalar ikincil tedaviye daha dirençli bir flora kazanacaktır.

**Antibiyotik seçiminde, infeksiyondan sorumlu mikroorganizma ve olası patolojik etkileri belirlenmelidir.** Bu ilke hastalar ve ünite florasının sürekli monitorizasyonu ile gerçekleşebilir. Yanık yarası kolonizasyonundan yanık yarası infeksiyonuna geçiş sürecinde hangi mikroorganizmanın sorumlu olduğu böylelikle saptanabilir. Septik hastada sadece olası patojene yönelik antibiyotik tedavisi başlanmış olur. Ancak flora değiştikçe sorumlu mikroorganizma da değişecektir. Dolayısıyla belli bir zaman diliminde floraya etkili bir antibiyotiğin her zaman için etkili olacağını düşünmek yanlış olur.

**Çoklu antibiyotik tedavisi gerekli olduğunda sadece etkinliği bilinen kombinasyonlar kullanılmalıdır.** Son yıllarda kullanıma giren birçok antibiyotiğin başka antibiyotiklerle kullanımı sırasındaki etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Kombinasyonu bilinmeyen antibiyotiklerin kullanımı in-vivo antagonizma veya beklenmeyen farmakolojik reaksiyonlarla tedavi etkinliği belirgin olarak azalabilir. Dolayısıyla ünitelerde etkinliği klinik araştırmalarla kanıtlanmış kombinasyon tedavileri uygulanmalıdır.

**Kombinasyon tedavilerinin dirençli bakteri türleri ve fungal infeksiyonların gelişmesi riskini arttırdığı bilinmelidir.** Bu durumun yanı sıra bağlı mortalitenin yükselmesi-ne doğrudan etki edeceği bir gerçektir (2,14).

Yanık hastasında sistemik antibiyotiğin ne kadar süre ile kullanılacağını belirlemek genellikle güçtür. Ancak her koşulda **antibiyotik çok kısa veya çok uzun süreli kullanılmamalıdır.** Uzun süreli kullanım dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olacak, kısa süreli kullanımda ise sorumlu mikroorganizma tam olarak tedavi edilemeyecektir. İnfeksiyon etkeni olduğu düşünülen bir mikroorganizmaya karşı başlanan bir antibiyotiğe klinik cevap alınana kadar devam edilmelidir ki, bu süre genellikle 5-7 gün kadardır. Ancak *S. aureus* gibi bazı infeksiyon etkenlerine karşı daha uzun süreli (10-14 gün) antibiyotik tedavisi gerekli olabilir. Endokardit, osteomyelit gibi bazı infeksiyonlarda ise çok daha uzun süreli (4-6 hafta) antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Antibiyotik tedavisi sırasında yeterli serum antibiyotik düzeyi elde etmek için gerekli antibiyotik dozu hastadan hastaya değişebileceği gibi yanık yaralanmasının evresine bağlı olarak da değişir. Bu nedenle **mümkün olduğunda antibiyotiğin serum düzeyi monitörize edilmelidir.** Yanıklı hastalarda değişen antibiyotik farmakokinetiği sorununa daha sonra değinilecektir.

## YANIKLARDA SİSTEMİK ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

Yanıklarda sistemik antibiyotik profilaksisi kavramı A grubu beta-hemolitik streptokokların neden olduğu yanık yarası infeksiyonu veya sonra gelişebilen sepsisi önlemek amacıyla ortaya atılmış ve bu amaçla penisilin uzun yıllar sistemik profilakside kullanılmıştır. Sistemik profilaksi ile dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve antibiyotik kullanımına ikincil ciddi yan etkiler görülmüştür (2,3). Günümüz bilgileri ışığında yanık hastalarının erken dönemdeki tedavisinde antibiyotik profilaksisinin yeri yoktur. Ancak aşağıda değinilen başlıca iki klinik aşamada sistemik antibiyotik yararlı olduğu düşünülmektedir (2,14):

1. Yanık yarası eksizyonu sırasında: Yanık yarası debridmanı sırasında sistemik bakteriyemi olduğu öne sürülmektedir (21). Bu nedenle perioperatif dönemde antibiyotik profilaksisinin etkili olabileceği düşünülebilir. Seçilecek antibiyotik türü hastanın önceki kültür sonuçları ve yanık ünitesinin florasına göre belirlenebilir.
2. Greftleme sırasında: Greftleme sonrası, özellikle mesh greftler kullanıldığında yara pansumanı greftlerin stabilizasyonunu sağlamak için birkaç gün süre ile açılmamaktadır. Böyle bir durumda Gram pozitif mikroorganizmalar ve özellikle streptokoksik kolonizasyon greft kaybına neden olabilir. Pansumanların açılmaması ile olası bir streptokoksik yara infeksiyonu gözden kaçabilir. Bu nedenle preoperatif dönemden başlayarak postoperatif dönemde yara pansumanı açılana kadar antibiyotik profilaksisi önerilebilir. Bu durumda genellikle birinci kuşak sefalosporin kullanılmaktadır.

Steer ve arkadaşlarının (21) antibiyotik profilaksisi ile ilgili olarak tek doz teikoplanin (12 mg/kg, iv) ile yaptıkları randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada yanık hastalarında cerrahi işlem sırasında ortaya çıkan Gram pozitif bakteriyeminin antibiyotik profilaksisi ile önlenmesinin postoperatif dönemde herhangi bir yarar sağlamadığını bildirmişlerdir. Bu çalışma yanık hastalarında yanık yarası ile ilgili cerrahi işlemlerde de antibiyotik profilaksisinin zorunlu olmadığını ortaya koyması açısından önemlidir. Papini ve arkadaşlarının (13) yaptığı bir survey çalışmasında, İngiltere'de bulunan yanık ünitelerinde % 75 oranında cerrahi girişim sırasında antibiyotik profilaksisi kullanılmadığı tespit edilmiştir.

## YANIK HASTALARINDA KULLANILAN SİSTEMİK ANTİBİYOTİKLERİN FARMAKOKİNETİĞİ

Yanık hastalarında kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetiği ile ilgili ilk çalışma 1976 yılında gentamisin ile yapılmıştır (18). Bu çalışmayı diğer araştırmalar izlemiş ve yanık hastalarında ilaç farmakokinetiğinde önemli değişiklikler olduğu görülmüştür (1) (Tablo 3).

Tablo 3. Yanık hastalarında kullanılan sistemik antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri.

Antibiyotik	İlaç yarı ömrü	Total klerens	Dağılım hacmi
Gentamisin	↓	*	Değişme yok
Tobramisin	↓	*	Değişme yok
Amikasin	↓	*	*
Vankomisin	↓	↑	Değişme yok
Seftazidim	*	↑	↑
Tikarsilin	Değişme yok	↑	↑
Enoksasin	*	*	↑
İmipenem	Değişme yok	Değişme yok	Değişme yok
Aztreonam	*	Değişme yok	↑

\* İlgili parametre değerlendirilmemiş.

Tablo 3'de verilen değerler Boucher ve arkadaşlarının (1) yaptığı bir meta analiz sonuçlarıdır ve yanık hastalarında sağlıklı kişilere oranla antibiyotik yarılanma ömrü daha kısa olma eğilimindedir. Toplam ilaç atılım süresi tüm çalışmalarda değerlendirilmemiş olmakla birlikte artma veya değişmeme eğilimindedir. Benzer şekilde dağılım hacmi de artmakta veya değişmemektedir. Ancak tüm çalışmalarda hastalararası önemli farklılıklar dikkati çekmektedir. Bu nedenle bazı seçilmiş hastalarda önemli doz değişiklikleri (doz artımı veya doz aralığının azaltılması) gerekli olabilecektir. Benzer şekilde böbrek yetmezliği olan hastalarda da doz azaltımına gitmek gerekir.

Yanık hastalarındaki farmakokinetik değişiklikler tedavinin her hasta için bireyselleştirilmesi gereğini ortaya koymaktadır. Aminoglikozidlerde serum antibiyotik düzeyi mutlaka monitörize edilmelidir. Kreatinin klerensi hesaplanması imipenem, aztreonam ve diğer beta-laktam gibi serum düzeyi ölçülmesinin mümkün olmadığı antibiyotiklerin yarılanma ömrü hakkında dolaylı bilgi verebilir.

Yanıklarda antibiyotik tedavisinin etkinliğini belirleyen tek etken ilacın farmakokinetiği değildir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yanık Ünitesi'nde yapılan bir çalışmada beslenme bozukluğu, inhalasyon hasarı ve santral kateterizasyon gerekliliği gibi faktörlerin infeksiyon oluşum sıklığını artırması yanında antibiyotik tedavisi etkinliğini de olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (29).

#### KAYNAKLAR

- 1- Boucher BA, Kuhl DA, Hickerson WL: Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury, *Clin Infect Dis* 14: 458 (1992).
- 2- Dacso CC, Luterman A, Curreri PW: Systemic antibiotic treatment in burn patients, *Surg Clin N Am* 67: 57 (1987).
- 3- Durtschi MB, Orgain C, Counts GW, Heimbach DM: A prospective study of prophylactic penicillin in acutely burned hospitalized patients, *J Trauma* 22: 11 (1982).
- 4- Fuller FW, Engler PE: Leukopenia in non-specific burn patients receiving topical 1% silver sulfadiazine cream therapy: A survey, *J Burn Care Rehabil* 9: 606 (1988).
- 5- Gamelli RL, Paxton TP, O'Reilly M: Bone marrow toxicity by silver sulfadiazine, *Surg Gynecol Obstet* 177: 115 (1993).
- 6- Lidbergh RB, Moncrief JA, Mason AD: Control of experimental and clinical burn wound sepsis by topical application of sulfamylon compounds, *Ann NY Acad Sci* 150: 950 (1968).
- 7- McCauley RL, Linares HA, Pelligrini V, Herndon DN, Robson MC, Hegggers JP: In vitro toxicity of topical antimicrobial agents to human fibroblasts, *J Surg Res* 46: 267 (1989).
- 8- McManus WF, Mason AD, Pruitt BA: Excision of the burn wound in patients with large burns, *Arch Surg* 124: 718 (1989).
- 9- Monafó WW, Bessey PQ: Benefits and limitations of burn wound excision, *World J Surg* 16: 37 (1992).
- 10- Monafó WW, Freedman B: Topical therapy for burns, *Surg Clin N Am* 67: 133 (1987).
- 11- Monafó WW, West MA: Current treatment recommendations for topical burn therapy, *Drugs* 40: 364 (1990).
- 12- Moyer CA, Brentano L, Gravens DL, Margraf HW, Monafó WW: Treatment of large human burns with 0.5% silver nitrate solution, *Arch Surg* 90: 812 (1965).

- 13- Papini RPG, Wilson APR, Steer JA, McGrouther DA, Parkhouse N: Wound management in burn centres in the United Kingdom, *Br J Surg* 82: 505 (1995).
- 14- Pruitt BA: The diagnosis and treatment of infection in the burn patient, *Burns* 11: 79 (1984).
- 15- Pruitt BA, McManus AT: The changing epidemiology of infection in burn patients, *World J Surg* 16: 57 (1992).
- 16- Pruitt BA, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW: Burn wound infections: current status, *World J Surg* 22: 135 (1998).
- 17- Pruitt BA, O'Neill JA, Moncrief JA, Lindberg RB: Successful control of burn wound sepsis, *JA-MA* 203: 1054 (1968).
- 18- Sawchuk RJ, Zaske DE: Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients, *J Pharmacokinetic Biopharm* 4: 183 (1976).
- 19- Smith-Choban P, Marshall WJ: Leukopenia secondary to silver sulfadiazine: frequency, characteristics and clinical consequences, *Am Surg* 53: 515 (1987).
- 20- Spedar MJ, Pruitt BA: Candidiasis in the burned patient, *J Trauma* 21: 237 (1981).
- 21- Steer JA, Papini RPG, Wilson APR, McGrouther DA, Nakhla LS, Parhouse N: Randomized placebo-controlled trial of teicoplanin in the antibiotic prophylaxis of infection following manipulation of burn wounds, *Br J Surg* 84: 848 (1997).
- 22- Strock LL, Lee MM, Rutan RL, Desai MH, Robson MC, Herndon DN, Hegggers JP: Topical Bactroban (mupirocin): efficacy in treating burn wounds infected with methicillin-resistant staphylococci, *J Burn Care Rehabil* 11: 454 (1990).
- 23- Tompkins RG, Remensnyder JP, Burke JF, Tompkins DM, Hilton JF, Schoenfeld DA, Behringer GE, Bondoc CC, Briggs SE, Quinby WC Jr: Significant reduction in mortality for children with burn injuries through the use of prompt eschar excision, *Ann Surg* 208: 577 (1988).
- 24- Warden GD: Fluid resuscitation and early management, "Herndon DN (ed): *Total Burn Care*" kitabında s. 53, Saunders Co, Philadelphia (1996).
- 25- Warden GD, Heimbach DM: Burns, "Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC (eds): *Principles of Surgery*, 7<sup>th</sup> ed." kitabında s. 223, McGraw-Hill, New York (1999).
- 26- White MG, Asch MJ: Acide base effects of topical mafenide acetate in the burned patient, *Arch Surg* 119: 183 (1984).
- 27- Wilkins TJ, Bennett JE: The selective use of systemic antibiotics in the treatment of burns, *Surg Gynecol Obstet* 151: 404 (1980).
- 28- Yorgancı K, Kabay B, Kaynaroğlu V, Sayek I, Karaağaoğlu E: Risk factors for mortality and the improvement of LD<sub>50</sub> values in a Turkish burn unit during 20 years period (*yayınlanmamış veriler*).
- 29- Yorgancı K, Topaloğlu S, Hasbahçeci M, Yücel Ö, Hamaloğlu E, Öner Z, Sayek İ: Yanık infeksiyonlarına etki eden faktörler, *Ulusal Cerrahi Kongresi, Özet kitabı* s. 151 (1998).