

YANIĞA BAĞLI İNFEKSİYONLU HASTALARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI***Bülent A. BEŞİRBELLİOĞLU**GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
bbesirbellioglu@yahoo.com**ÖZET**

Yanıklı hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt çok şiddetlidir. Bu yüzden infeksiyon kriterleri diğer hastalardan farklı olarak değerlendirilmelidir. Öte yandan; yanık yarası genellikle kolonize olduğundan, bariz infeksiyon bulguları yoksa, süriüntü örneğindeki üremeler infeksiyon işareti olarak kabul edilmemelidir. Kolonize mikroorganizmaların invazyonunu önlemek için topikal antibiyotik kullanımı önerilir. Sistemik antibiyotik tedavisine, infeksiyon tanısı kesinleştikten sonra ampirik başlanmalıdır. Bu yüzden, her ünitenin kendi direnç durumunu bilmesi gerekir. Ampirik tedavi mümkün olduğunca, antistafilokoksik ve antipseudomonal olmalıdır. Ampirik antifungal tedaviye başlamak için risk faktörlerinin çok iyi bilinmesi önemlidir. Yanıklı hastalarda antibiyotik farmakokinetiği ve farmakodinamiği diğer hastalardan farklıdır ve uygun antibiyotik dozu ve serum düzeylerinin sağlanması zordur. Mümkün olduğunca, serum konsantrasyonlarının takip edilerek antibiyotik tedavisinin sürdürülmesi önerilir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, infeksiyon, yanık

SUMMARY**Antibiotic Usage in Patients with Burn Infection**

Systemic inflammatory response is too severe in patients with burns. So, criteria for infection should be considered different from other patients. On the other hand, burn wound usually colonized with bacteria. So, positive culture results of swab sample should not be considered as an infection without obvious signs of infection. The use of topical antibiotics to prevent invasion of colonizing microorganisms is recommended. Systemic antibiotic therapy should be initiated empirically after the diagnosis is definitely done. Therefore, each unit has to know the status of their antimicrobial resistance. Empirical treatment regimen as much as possible, include antistaphylococcal and antipseudomonal antibiotics. Empirical antifungal therapy to begin, the risk factors is important to know. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in patients with burns is different from other patients. Therefore, it's difficult to ensure appropriate antibiotic dose and serum levels. Whenever possible, serum concentrations of antibiotics should be followed during the therapy.

Keywords: antibiotic, burn, infection

Günümüzde, yanıklı hastalardaki ölümlerin % 75'i infeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Yanık yarası, başta steril iken, günler içerisinde bakteri ve mantarlar ile kolonize olur ve bu kolonizasyon infeksiyonlarda önemli rol oynar. Kolonizasyonda hangi mikroorganizmaların daha sık yer aldığı genellikle ortam florasına göre değişir. Öte yandan, yanıklı hastaların hem hücrel hem de humoral bağışıklık sistemlerinde önemli defektler gelişir. Dolayısı ile bu hastalarda uygun infeksiyon tedavisi çok önemlidir.

Yanıklı hastalarda, yanık yarası infeksiyonu yanında; sepsis, pnömoni ve üriner sistem infeksiyonları da sık görülür. Ancak, yanıklı hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt çok şiddetli olduğundan; ateş, nabız, solunum sayısı, lökosit sayısı gibi infeksiyon göstergesi parametreler antibiyotik başlama kararının verilmesinde yeterince yol gösterici olamayabilir. Ateş, normalde önemli bir gösterge iken; yanıklı hastalarda diğer infeksiyon bulguları yokken tek başına infeksiyon göstergesi olarak kabul edil-

*26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi Kahvaltılı Oturum-3 sunumundan
(18-22 Mayıs 2011, Kızılağaç-Manavgat)

memelidir. Bu nedenlerle, Amerikan Yanık Cemiyeti (American Burn Association) yanıklı hastalardaki sepsis kriterlerini diğer hastalardan farklı olarak kabul etmiştir. Örneğin diğer hastalarda ateş, nabız ve solunum sayısı sırasıyla; “38°C”, “>90/dk” ve “>20/dk” iken, yanıklı hastalarda “>39°C”, “>110/dk” ve “>25/dk” olarak kabul edilmiştir⁽⁵⁾.

Yanık yarası genellikle kolonize olduğundan, infeksiyon lehine bariz bulgular yoksa, sürüntü veya doku örneği kültürlerindeki üremeler infeksiyon olarak kabul edilmemelidir. Amerikan Yanık Cemiyetinin sınıflaması şöyledir⁽⁸⁾:

- Kolonizasyon: 1 g dokuda <10⁵ bakteri; invazif infeksiyon bulguları yok
- İnfeksiyon: 1g dokuda >10⁵ bakteri; invazif infeksiyon bulguları yok
- İnvazif infeksiyon: 1 g dokuda >10⁵ bakteri; yüzeysel ve derin bölgelerde süpürasyon, greft kaybı, komşu dokulara invazyon veya sepsis bulguları.
- Sellülit: 1 g dokuda >10⁵ bakteri; çevre dokularda eritem, endurasyon, ısı ve hassasiyet.
- Nekrotizan infeksiyon: Cilt altı dokularda nekroz ile seyreden ciddi infeksiyon.

Yanıklı hastalarda antibiyotik kullanımı iki ana başlıkta irdelenebilir:

- Topikal kullanım,
- Sistemik kullanım.

Topikal kullanım

Yanık yarısındaki ölü dokuların debridmanı mutlaka yapılmalıdır. Bunun yanında, kolonize mikroorganizmaların invazyonunu önlemek için topikal antibiyotik kullanımı da önerilir.

Topikal olarak sık kullanılan ajanlar şunlardır:

- Mafenid asetat
- Gümüş sülfodiazin
- Gümüş nitrat
- İyotlu antiseptikler (örn: povidon iyot)
- Fusidik asit
- Klotrimazol

Mafenid asetat eskar dokusuna çok iyi

diffüze olur ve *Pseudomonas aeruginosa* da dâhil Gram pozitif ve negatif bakterilere etkilidir. Uygulama esnasında ağrı ve huzursuzluk görülebilir; ayrıca metabolik asidoza neden olabilir^(4,8). Diğer topikal ajanlara direnç sık bildirilmekle beraber, mafenid asetata karşı direnç nadir görülür⁽⁶⁾.

Gümüş sülfodiazin, Gram pozitif ve negatif bakteriler yanında, kandidalara da etkilidir. Ancak eskar dokusuna penetrasyonu zayıftır. Yan etki olarak özellikle geniş uygulamalarda geçici hafif lökopeni yapar fakat tedaviyi kesmeyi gerektirmez^(4,6,8). Bu ajanın mafenid asetat ile dönüşümlü kullanımı, tercih edilen bir uygulamadır⁽⁴⁾.

Gümüş nitrat, Gram pozitif ve negatif bakterilere etkilidir ancak eskar dokusuna penetrasyonu zayıftır. Yara bölgesinde diskolorizasyon yapabildiği gibi, sistemik olarak elektrolit denge bozukluklarına da sebep olabilir⁽⁸⁾.

İyotlu antiseptikler, çeşitli formlarda olduklarından, kullanım kolaylığı nedeniyle son yıllarda gümüşlü bileşiklerle kombine bir şekilde tercih edilmektedirler.

Özellikle stafilokoksik infeksiyonların sık görüldüğü birimlerde fusidik asitin profilaktik olarak lokal kullanımı tercih edilmektedir⁽⁴⁾.

Klotrimazol krem, mantar infeksiyonu tanısı veya şüphesi durumlarında kullanılır⁽⁴⁾.

Sistemik kullanım

Yanıklı hastalarda sistemik antibiyotik tedavisine, infeksiyon tanısı kesinleştikten sonra başlanmalıdır. Özellikle ampirik tedaviye yön vermesi için, her ünitenin kendi florası ve direnç durumunu bilmesi gerekir. Bazı üniteler, yanık yarısından periyodik olarak sürüntü kültürleri alarak kolonizasyonu ve kolonize bakterilerdeki direnç durumunu takip etmektedirler. Ancak bu uygulamanın yararı henüz gösterilememiştir.

Yanıklı hastaların bağışıklık sistemleri baskılı olduğundan, infeksiyon tanısı konduğunda tedavi genellikle ampirik olarak başlanmaktadır. Ampirik antibakteriyel antibiyotikler mümkün olduğunca, antistafilokoksik ve antipsödomonal özelliklere sahip olmalıdır.

Ampirik antifungal tedaviye başlamak için, risk faktörlerinin çok iyi bilinmesi ve takibi önemlidir. Yanıklı hastalarda kandidemi için

takip edilmesi gereken risk faktörleri şunlardır⁽⁷⁾.

- Kolonizasyon,
- Geniş yanıklar,
- Tam kat yanıklar,
- Uzun süre yoğun bakımda kalış,
- Sık cerrahi girişimler,
- Total parenteral beslenme,
- Öncesinde veya halen antibiyotik kullanımı.

Yanıklı hastalarda antibiyotik farmakokinetiği ve farmakodinamiği diğer hastalardan farklıdır. Bu hastalarda yanık sonrası ilk 48 saat: hipovolemi, ödem, hipoalbuminemi ve düşük glomerüler filtrasyon hızı nedeniyle atılım hızı ve dağılım hacmi azalır. İlk 48 saatten sonra hiperdinamik dönem başlar ve bu dönemde atılım hızı artar^(1,2,3,9,10).

Bu farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklardan dolayı, özellikle yanık sonrası 48 saatten sonraki dönemde kullanılan antibiyotiklerin serum konsantrasyonlarının farkında olunmadan MİK değerlerinin altına düşmesi riski vardır.

Yapılan çalışmalarda; aminoglikozitlerin yarılanma ömürlerinin kısaldığı, vankomisin dozunun kreatinin klirensi takip edilerek artırılması gerektiği gösterilmiştir. Öte yandan; seftazidim, tikarsilin, enoksasin ve aztreonam antibiyotiklerinin dağılım hacimlerinin arttığı ve Cmax (ilaç verildikten sonra ulaşabildiği en üst serum konsantrasyonu) düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. İmipenem için de çalışmalar yapılmış olup yarılanma ömrü, klirens ve dağılım hacmi konusunda diğer hastalar ile yanıklı hastalar arasında anlamlı farklılıklar saptanamamıştır. Ancak, imipenem kullanımı esnasında kreatinin klirensinin takibi önerilmektedir⁽²⁾.

Tüm bu nedenlerden dolayı, yanıklı hastalarda uygun antibiyotik dozlarının ve yeterli serum düzeylerinin sağlanması zordur. Mümkün olduğu takdirde ideal olarak, ilaç serum konsantrasyonlarının periyodik olarak takip edilerek antibiyotik tedavisinin sürdürülmesi önerilir.

Sonuç

Yanıklı hastalar büyük fizyolojik stres altındadırlar ve halen ölümlerin çoğu infeksi-

yonlardan kaynaklanmaktadır. Bunun yanında, yanık üniteleri dirençli infeksiyon etkenlerinin ortaya çıkışı ve yayılması için ideal ortamlardır. Bu nedenlerden dolayı, öncelikle infeksiyon risklerinin bilinmesi ve ona göre önlemlerin alınması çok önemlidir.

Tüm çabalara rağmen infeksiyon gelişen yanıklı hastalarda yaklaşım çok yönlü olmalı (uygun antimikrobialerin seçimi yanında lokal yara bakımı, ölü dokuların uzaklaştırılması, şüpheli kateterlerin çekilmesi, vb), antibiyotiklerin lokal veya sistemik kullanımı vakit geçirilmeden, bu hastalara ait farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler de göz önünde tutularak ve mümkün olan en uygun seçeneklerle gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients, *Clin Pharmacokinet* 2008;47(10):635-54. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200847100-00002> PMID:18783295
2. Boucher BA, Kuhl DA, Hickerson WL. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury, *Clin Infect Dis* 1992;14(2):458-63. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/14.2.458> PMID:1554831
3. Conil JM, Georges B, Lavit M et al. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: the importance of age and creatinine clearance, *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(10):529-38. PMID:17966838
4. Görenek L. Yanıklı hastalarda enfeksiyonlar, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı" kitabında s.663-72, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
5. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th et al and The American Burn Association consensus conference on Burn Sepsis and Infection Group. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns, *J Burn Care Res* 2007;28(6):776-90.
6. Mayhall GC. Nosocomial burn wound infections, "Mayhall GC (ed). Hospital Epidemiology and

- Infection Control, 3rd ed." kitabında s.385-99, Lippincott Williams and Wilkins Co., Philadelphia (2004).
7. Moore EC, Padiglione AA, Wasiak J, Paul E, Cleland H. Candida in burns: Risk factors and outcomes, *J Burn Care Res* 2010;31(2):257-63.
<http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181d0f536>
 8. Murray CK. Burns, "Mandell GI, Benett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed." kitabında s.3905-9, Churchill Livingstone Co., Philadelphia (2010).
 9. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients, *Clin Pharmacokinet* 2011;50(2):99-110.
<http://dx.doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>
PMid:21142293
 10. Yang RH, Rong XZ, Hua R, Zhang T. Pharmacokinetics of vancomycin and amikacin in the subeschar tissue fluid in patients with severe burn, *Burns* 2009;35(1):75-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2008.05.016>
PMid:18789586