

NEKROTİZAN PANKREATİTLERDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Cemalettin ERTEKİN

İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Travma ve Acil Cerrahi Servisi, İSTANBUL
cemalettin@ertekin.info

ÖZET

Pankreatitler klinikte hafif ve ağır, morfolojik olarak ise ödematoz ve nekrotizan pankreatitler şeklinde sınıflandırılır. Genellikle ödematoz pankreatitler hafif, nekrotizan pankreatitler ise ağır pankreatit olarak ele alınmakla beraber bazen ödematoz pankreatitlerin kliniğe yansması ağır, nekrotizan pankreatitin ise hafif pankreatit şeklinde olabilir.

Ağır akut pankreatit tüm pankreatit olgularının % 20 kadarında görülür ve bunların % 50'sinde pankreatik infeksiyon gelişir. Pankreatik infeksiyonlar ağır pankreatitlerde genellikle 3. haftadan sonra ortaya çıkar. Pankreatik infeksiyonun kesin tanısı nekrotik pankreas dokusundan İİAB, sıvı kolleksiyonu ya da apselerde ise aspirasyon materyali ile konur. İnfeksiyon saptandığında uygun antibiyoterapi gereklidir. Ancak infeksiyon gelişmemiş ağır pankreatitlerde antibiyotik profilaksisinin infeksiyon oranlarını azaltma ve mortalite üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur.

Anahtar sözcükler: ağır pankreatit, antibiyotik profilaksisi, İİAB

SUMMARY

Antibiotic Use in Necrotizing Pancreatitis

Pancreatitis are clinically classified as mild and severe, morphologically as edematous and necrotizing pancreatitis. Usually edematous pancreatitis refers to mild form and necrotizing pancreatitis to severe; but sometimes the reflection of edematous pancreatitis to the clinic might be severe whereas necrotizing pancreatitis may run a milder course.

Severe acute pancreatitis is 20 % of all cases of pancreatitis and pancreatic infection develops in 50 % of them. Pancreatic infections commonly occur after 3. weeks in severe pancreatitis. The definitive diagnosis of infection is made by FNAB in necrotic pancreatic tissue, and by aspiration material of fluid collection or abscess. If infection is detected, appropriate antibiotic therapy is required. However, if infection is not developed in severe pancreatitis, there is no evidence of antibiotic therapy reducing infection rates and effecting on mortality.

Keywords: antibiotic prophylaxis, FNAB, severe pancreatitis

Akut pankreatit, pankreasın komşu organlar ve uzak sistemleri de etkileyebilen akut enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır^(4,9). Pankreatitler klinikte hafif ve ağır, morfolojik olarak ise ödematoz ve nekrotizan pankreatitler şeklinde sınıflanır. Genellikle ödematoz pankreatitler hafif, nekrotizan pankreatitler ise ağır pankreatit olarak ele alınmakla beraber bazen ödematoz pankreatitlerin kliniğe yansması ağır, nekrotizan pankreatitin ise hafif pankreatit şeklinde olabilir. Hafif pankreatitler genellikle destek tedavisinin yeterli olduğu, kendiliğinden gerileyen bir hastalık süreciyle ortaya çıkar. Ağır akut pankreatit tüm pankreatit olgularının % 20 kadarında görülmekte olup, mortalitesi % 10 - 30 arasında değişir⁽¹¹⁾.

Akut pankreatit tanısı biyokimyasal, radyolojik incelemelerle ve klinik tablo göz önüne alınarak konulur. Akut pankreatit ve komplikasyonlarının terminolojisinde ve tanımında karışıklıkları önlemek için Amerika Birleşik Devletleri'nin Atlanta şehrinde 1992 yılında ilgili uzmanlar toplanarak bir konsensüs bildirisi yayınlamışlardır^(3,4,9). Günümüzde hâlâ geniş kabul gören bu sınıflama Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hafif akut pankreatit

- Tanım: Çok hafif organ yetmezliğine sebep olan ve sorunsuz iyileşen pankreatittir.
- Klinik: Fizik bulgu yok ya da zayıf; Ranson skoru < 2, APACHE < 7; 48-72

Tablo 1. Akut pankreatit ve komplikasyonlarının Atlanta sınıflaması⁽³⁾.

Akut pankreatit (AP)	Pankreasın diğer çevresel veya uzak organ sistemlerinin farklı düzeylerde etkilendiği akut enflamatuvar süreci.
Hafif AP	Minimal organ yetersizliği ve sorunsuz iyileşmeyle birliktedir; şiddetli AP'nin özellikleri bulunmaz. Kontrastlı BT'de pankreas parenkimi genellikle normal kontrast tutar.
Ağır AP	Organ yetersizliği ve/veya nekroz, apse veya psödokist gibi lokal komplikasyonlarla birlikte görülür.
Ağır AP göstergeleri	Ranson skoru ≥ 3 veya APACHE II skoru ≥ 8
Organ yetersizliği ve sistemik komplikasyonlar	
Şok	Sistolik kan basıncı < 90 mmHg
Solunum yetersizliği	$PaO_2 \leq 60$ mmHg
Böbrek yetersizliği	Kreatinin ≥ 117 $\mu\text{mol} / \text{l}$ veya rehidratasyon sonrası ≤ 2 mg/dl
Gastrointestinal kanama	24 saat içinde 500 ml
Yaygın intravasküler koagülopati	Trombosit $\leq 100,000$; fibrinojen < 1 g/l ve fibrin yıkım ürünleri > 80 $\mu\text{g/l}$
Ciddi metabolik bozukluklar	Kalsiyum ≤ 1.87 mmol /l veya ≤ 7.5 mg/dl
Lokal komplikasyonlar	
Akut sıvı koleksiyonları	Akut pankreatitin erken döneminde gelişir, pankreasın içinde veya yakınındadır ve hiçbir zaman fibröz doku granülasyonunun oluştuğu bir duvarı olmaz. Hastaların yaklaşık yarısında spontan gerileme görülür; diğer yarısında akut sıvı koleksiyonu pankreas apsesine veya psödokiste dönüşür.
Pankreas nekrozu	Diffüz veya fokal, tipik olarak da peripankreatik yağ dokusu nekrozuyla birlikte görülen ölü pankreas dokusu. Kontrast tutmayan pankreas parenkiminin > 3 cm olması veya pankreas alanının % 30'dan fazlasının tutulması.
Akut psödokist	Fibröz veya granülasyon dokusuyla çevrili, akut pankreatit, pankreas travması veya kronik pankreatit sonucunda ve belirtilerin başlangıcından en az 4 hafta sonra ortaya çıkan, yuvarlak veya oval, çoğunlukla steril pankreas sıvısı koleksiyonu; Pü içerdiğinde bu lezyona "pankreas apsesi" adı verilir.
Pankreatik apse	Sınırlı ve genellikle pankreas komşuluğunda yerleşik, az miktarda pankreas nekrozu içeren veya hiç içermeyen, akut pankreatit veya pankreas travması sonrası ortaya çıkan intraabdominal pü koleksiyonu. Başlangıçtan itibaren genellikle 4. haftada veya daha sonrasında ortaya çıkar. Pankreas apsesi ve infekte pankreas nekrozu klinik tanım ve nekrozun düzeyi yönünde farklıdır.

saat içinde düzelme başlamazsa ek tetkikler gerekir.

- Patoloji: Sıklıkla: interstisiyel ödem +/- peripankreatik yağ nekrozu; daha nadiren mikroskopik parenkimal nekroz alanları.
- Radyoloji: BT çekilirse pankreas parenkiminde kontrast tutulumu normal.

Ağır akut pankreatit

- Tanım: Organ yetmezliği ve/veya yerel komplikasyonlar (nekroz, apse veya psödokist) ile ilişkili pankreatittir.
- Klinik: Ranson skoru > 3 , APACHE > 8 , yanlarda ekimoz (Grey-Turner), periumbilikal ekimoz (Cullen), DİK gelişebilir, organ yetmezlikleri ve/veya siste-

mik komplikasyonlar eşlik eder.

- Patoloji: Sıklıkla: pankreas ve peripankreatik yağ nekrozu; daha nadiren: interstisiyel (ödematöz) pankreatit.
- Radyoloji: Dinamik kontrastlı BT'de nekroz, fokal veya diffüz, kontrast tutmayan, sınırları belirgin, 3 cm veya daha büyük çapta veya pankreasın alanının % 30'undan fazlasını kapsayan bölgeler olmalıdır.

Ağır pankreatitte sekonder bakteriyel kontaminasyon oranı % 40-70 arasında değişmektedir. Ayrıca pankreatitlerde pankreatik dokunun enfeksiyonu dışında sistemik enfeksiyonların da gelişebileceği hatırlanmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Akut pankreatitlerde sistemik infeksiyonlar.

-
- Pnömoni
 - o Ağır pankreatit % 9-57
 - o Hafif pankreatit % 4-12
 - İdrar yolu infeksiyonu
 - o Ağır pankreatit % 7-57
 - o Hafif pankreatit % 0.5-5
 - Biliyer
 - o Ağır pankreatit % 1-5
 - o Hafif pankreatit 1-3
-

Pankreatik infeksiyonlar ağır pankreatitlerde genellikle 3. haftadan sonra gelişirler. İnfeksiyon gelişimi prognozda önemli olup mortalite % 30'lara ulaşır. En önemli infeksiyon kaynağı kolon olup bulaşma sıklıkla translokasyon yolu ile gerçekleşir. Dolayısı ile en sık etken *Escherichia coli*'dir. İnfeksiyon etkeni % 60-70 oranında monomikrobiyal olup % 75 oranında *E.coli*, *Klebsiella* gibi enterik Gram negatif bakteriler ve yaklaşık % 20 oranında stafilokoklar ve streptokoklardır. Ancak % 30 olguda polimikrobiyal tutulum tespit edilmiştir.

Pankreatik infeksiyonun kesin tanısı nekrotik pankreas dokusundan İİAB, sıvı kolleksiyonu ya da apselerde aspirasyon materyali ile konur. Prokalsitonin yüksekliği hastada infeksiyon gelişimini işaret etmekle beraber infeksiyonun pankreatik mi yoksa sistemik mi olduğunu göstermez.

Pankreatitlerde antibiyotik kullanımı ile ilgili klasik bilgi tüm ağır pankreatitlerde profilaktik antibiyotik kullanımı yönündedir. Ağır pankreatit hastalarında görülen infeksiyonlarda en sık Gram negatif bakteriler üremekte olduğundan uygulanacak antibiyotik profilaksisinde hem bu durum dikkate alınmalı hem de pankreas dokusuna penetrasyonunun iyi olmasına dikkat edilmelidir. Bu amaçla üçüncü kuşak sefalosporinler, piperasilin, kinolonlar, imipenem ve metronidazol değişik çalışmalarda tercih edilen antibiyotikler olmuştur. Yapılan farmakokinetik çalışmalar pankreatik infeksiyonlarda imipenem, siprofloksasin ve 3.kuşak sefalosporinlerin tek başlarına veya metronidazol ile birlikte en yüksek bakterisidal etkiye sahip olduğunu göstermiştir. İmipenem günümüzde en sık önerilen ve kullanılan antibiyotiktir. İntravenöz yoldan 8 saat arayla ve en az 2 hafta

süresince kullanılmalıdır.

Akut pankreatitte geniş spektrumlu antibiyotiklerin profilaksi amacıyla kullanımı beraberinde önemli sorunlar da doğurmaktadır. Howard ve Temple⁽⁶⁾'nin geniş spektrumlu antibiyotiklerin rutin olarak kullanıldığı ve kullanılmadığı dönemleri karşılaştırdıkları çalışma, rutin antibiyotik alan akut pankreatit hastalarında, sekonder infeksiyonlardaki Gram negatif kolonizasyonun, Gram pozitif yönüne kaydığını göstermiştir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli profilaksi amaçlı kullanımı bir çok araştırmacı tarafından sorgulanır hâle gelmiş ve yapılan çalışmalar bu durumun fungal infeksiyonlarda ve dirençli suşların görülmesinde artışa yol açarak mortaliteyi olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir⁽⁸⁾. Bu nedenle ağır pankreatitlerde infeksiyon bulguları ortaya çıkmadan profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalı hâle gelmiş ve bu yaklaşımın kanıtlanmış bir yararının olmadığı bir çok çalışma ile ortaya konmuştur.

Bu bilgiler ışığında pankreatitlerde antibiyotik kullanımını özetlersek;

- Pankreatitlerin 3/4'ü hafif pankreatittir ve bu olgularda antibiyotik **tartışmasız gereksizdir**.
- Pankreatitlerin 1/4'ü ağır pankreatittir ve bunların da ancak % 50'sinde pankreatik infeksiyon gelişir ve infeksiyon saptananlarda antibiyotik **tartışmasız gereklidir**.
- **Tartışma** infeksiyon gelişmemiş ağır pankreatitlerde profilaktik antibiyotik uygulanması yararlı mıdır ? yararsız mıdır ?

Brands ve ark.⁽⁵⁾'nin 2010 yılında 7 prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmayı inceleyerek gerçekleştirdikleri derlemede; antibiyotik profilaksisinin kanıtlanmış infeksiyon oranı ve mortalite üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair kanıt olmadığı, imipenem kullanılan olgularda infekte pankreatit ve mortalite oranları bir miktar azalmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir sonucuna varmışlardır.

Bu derlemede seçilen çalışmalarda aranan özellikler:

- Tüm araştırmalar prospektif, randomize, kontrollü olmalı.
- 1966'dan itibaren Medline, Cochrane ve Embase veri tabanlarında yer almalı.
- BT ile nekroz olduğu görölen ve Atlanta sınıflaması ile şiddetli akut pankreatit tanısı konulan hastaları içermeli.
- Bu hastaların hiçbirinde klinik ve/veya kan kültürü ve/veya biopsi materyali olarak infekte nekroza dair kanıt olmalı.
- Tüm hastalara tanı konulduktan sonraki 7 gün içinde profilaktik amaçlı antibiyotik başlanmış olmalı.

Yukarıdaki randomizasyon kriterleri uygulandığında aranan veri tabanlarında bu konuyla ilgili 14 prospektif, randomize, kontrollü çalışma bulunmuş, bunlardan 7'si yukarıdaki parametreleri kapsamadığı için çalışmaya dahil edilmemiş. Çalışmaya alınan 7 makalede toplam 404 hastadan 203'üne profilaksi uygulanmış, 201'i ise kontrol grubu olarak ayrılmış. Beş çalışmadaki toplam 149 hastaya beta-laktam antibiyotikler, 2 çalışmadaki 54 hastaya kinolon + imidazol grubu antibiyotikler uygulanmış. Profilaksi süreleri 10-14 gün arasında değişmiş. Çalışmada primer değerlendirmeye alınan iki parametre:

- İğne biopsisi ve/veya kan kültürü ve/veya operatif pankreas materyeli üzerinden "mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış" infeksiyon oranı
- İnfeksiyon varlığı "mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış" hastaların ölüm oranı olarak ele alınmıştır.

Çalışmanın sonuçları:

- "Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış" infeksiyon oranları:
 - Profilaksi uygulanan grupta % 19.7
 - Kontrol grubunda % 24.4
- İstatistiksel anlamlı fark yok ($p=0.42$).
- Mortalite oranları:
 - Profilaksi uygulanan grupta % 8.4
 - Kontrol grubunda % 14.4
- İstatistiksel anlamlı fark yok ($p=0.07$).

Derlemeye dahil edilen çalışmalardan

sadece ikisinde dirençli bakteri oranları bildirilmiştir. Kinolon kullanılan çalışmanın profilaksi uygulanan grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla kinolonlara dirençli bakteri tespit edilirken ($p<0.0001$), beta-laktam (meropenem) uygulanan çalışmada eşit düzeyde (her iki grupta 5'er hasta) meropeneme dirençli bakteri görölmüştür.

Wittau ve ark.⁽¹²⁾ 14 prospektif randomize klinik çalışmayı ele alarak yaptıkları bir meta-analiz çalışmada ağır akut pankreatitte profilaktik antibiyotik kullanımının yararlılığını değerlendirmişler ve ağır akut pankreatitlerde rutin olarak antibiyotik profilaksisi uygulanmasının yararına dair kanıt saptamadıklarını ifade etmişlerdir.

Stimac ve Poropat⁽¹⁰⁾ çalışmalarında son söz olarak sıklıkla uygulansa da, komplikasyonların gelişmesi ve mortalitenin önlenmesinde rutin antibiyotik profilaksisinin yararına dair kanıtlar yeterli değildir demişlerdir.

Hollanda Pankreatit Çalışma Grubunun yaptığı derleme bir çalışmada, şiddetli akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımının yararlı olduğu ve sonuçları değiştirdiğine dair yeterli kanıt yoktur sonucuna varmışlardır⁽²⁾.

Xue ve ark.⁽¹³⁾ gerçekleştirdikleri randomize klinik çalışmada 276 ağır akut pankreatitli hasta içinden BT ile kanıtlanan % 30'dan fazla nekrozu olan 56 hastayı çalışmaya dahil etmişler, 29'una profilaktik antibiyotik verilmezken 27'sine 72 saat içinde imipenem-cilastatin 3x500 mg/gün dozunda başlamış ve bu uygulamaya 7-14 gün devam etmişlerdir. Çalışmada infekte nekroz gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (% 37'ye karşılık % 27), operatif nekrozektomi uygulanma sıklığı (% 29'a karşılık % 34), ekstrapankreatik infeksiyon, organ komplikasyonları ve hastanede kalış parametreleri açısından da fark bulunmamıştır⁽¹³⁾.

Sonuç olarak:

- Ağır pankreatitlerde rutin antibiyotik profilaksisi gereksizdir.
- Antibiyotik profilaksisinin infeksiyon oranlarını azaltma ve mortalite üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur.

- Aksine profilakside kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerin dirençli bakteri ve mantar infeksiyonlarını artırıcı etkileri görülmektedir.
- Ağır pankreatitlerde antibiyotiğe infeksiyon bulguları saptandığı zaman tedavi amaçlı başlanmalıdır.
- Pankreatik infeksiyon kararının mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış olmasına özen gösterilmelidir.
- Ağır pankreatitte infeksiyon bulgularının pankreatik mi yoksa ekstrapankreatik mi olduğunun tespiti seçilecek antibiyotik için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Adam U, Herms S, Werner U et al. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis, *Infection* 2001;29(6):326-31.
<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-001-1158-y>
PMid:11787833
2. Bakker OJ, van Santvoort HC, Besselink MG et al. Prevention, detection, and management of infected necrosis in severe acute pancreatitis, *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11(2):104-10.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11894-009-0017-3>
PMid:19281697
3. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG et al. The Atlanta classification of acute pancreatitis revisited, *Br J Surg* 2008;95(1):6-21.
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6010>
PMid:17985333
4. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992, *Arch Surg* 1993;128(5):586-90.
<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420170122019>
PMid:8489394
5. Brand M, Bizos D, O'Farrell P Jr. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD007345.
PMid:20927758
6. Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis, *J Am Coll Surg* 2002;195(6):759-67.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515\(02\)01494-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01494-1)
7. Imrie CW, Carter CR, McKay CJ. Acute pancreatitis "Garden OJ (ed). Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, 3rd ed." kitabında s.249-77, Elsevier Saunders, Philadelphia (2006).
8. Kekeç Y, Çoker A. Pankreas, "Gülay H (ed.) Temel ve Sistemik Cerrahi" kitabında s.1351-415, Güven Kitabevi, İzmir (2005).
9. Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Akut pankreatit, "Ertekin C, Güloğlu R, Taviloğlu K (eds). Acil Cerrahi" kitabında s.405-22, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2009).
10. Stimac D, Poropat G. Rational therapy of acute pancreatitis, *Dig Dis* 2010;28(2):310-6.
<http://dx.doi.org/10.1159/000319406>
PMid:20814204
11. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis, *N Engl J Med* 2006;354(20):2142-50.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp054958>
PMid:16707751
12. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Gözl I, Henn-Brons D, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis, *Scand J Gastroenterol* 2010;46(3):261-70.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2010.531486>
PMid:21067283
13. Xue P, Deng LH, Zhang ZD et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial, *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(5):736-42.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05758.x>
PMid:19220676