ANKEM Derg 6 (No.2): 347-349 (1992)

SEPSİSDE ANTİBAKTERİYEL VE İMMÜN TEDAVİ

H.Erdal AKALIN

Antibacterial and immuno-therapy in sepsis.

Sepsis ve sepsis sendromu, özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan hastalarla, yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların ve hekimlerinin en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Hacettepe Üniversite Hastaneleri'ne yatan her 200 hastadan birinde Gram negatif bakteremi geliştiği görülmüştür. Sorun yalnız bununla kalmamakta, özellikle hastanede gelişen bakteremilerde mortalite yüksek olmaktadır.

Sepsis düşünülen hastalarda çoğu zaman tedaviye infeksiyon etkeni gösterilemeden başlanır. Buna ek olarak sepsis sendromu gelişen hastaların oldukça büyük bir kısmında kan kültürlerinde bakteri üretilemeyebilir; yani bakteremi gösterilemez. Bu nedenlerle sepsis düşünülen hastalarda standart bir tedavi şeması uygulanmalıdır (Tablo 1). Bu şema içerisinde antibiyotik tedavisinin de önemli bir yeri vardır. Antibiyotik seçiminin uygun yapılması sepsisde prognozu etkileyen faktörlerden biridir. Özellikle nötropenik hastalarda uygun antibiyotik tedavisi alanlarla almayanlar arasında mortalite açısından önemli farklar gözlenmiştir.

Tablo 1. Sepsis tedavisi

Standart tedavi:
- Sıvı tedavisi
- Antibiyotik tedavisi
- Oksijen
- Vasopresör/kardiotropik tedavi
- Diğer destekleyici yöntemler (respiratör, nutrisyonel vb.)

Yeni gelişen tedavi yöntemleri:
- İmmün tedavi (IVIG ?)
- Monoklonal antikorlar (anti-endotoksin, anti-TNF)
- Pentoxifylline
- Detoksifikasyon yöntemleri

Sepsis şüphesi olan hastalarda empirik antibiyotik seçimi bazı faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir:

a. Hastada altta yatan bir hastalığın varlığı,
b. Sepsis sendromunun nosokomial veya hastane dışı kaynaklı oluşu,
c. İnfeksiyon kaynağı (fokus),
d. İnfeksiyon etkeni olabilecek organizma(lar),
e. İnfeksiyon etkeni olabilecek organizmanın(ların) antibiyotik duyarlılık paterni,
f. Kullanılacak antibiyotiğin farmakolojik özellikleri ve yan etkileri.

Bu faktörler gözönüne alındıktan sonra uygun olacağı düşünülen antibiyotik veya antibiyotikler başlanabilir. Sepsis düşünülen hastaların büyük bir çoğunluğunda tek bir antibiyotik ile tedavi yeterlidir. Buna karşılık nötropenik hastalarda empirik tedavide antibiyotik kombinasyonu tercih edilmelidir. Yukarıda da belirtildiği gibi antibiyotik seçiminde infeksiyon kaynağı (fokus) etkeni doğru düşünebilme açısından önemlidir. Tablo 2'de değişik kaynaklarda infeksiyona neden olabilecek organizmalar ve bunlara karşı seçilebilecek antibiyotikler gösterilmiştir. Antibiyotik seçiminde hekimin kendi hastanesinde veya bölgesindeki antibiyotik di-

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

renç paternlerini bilerek hareket etmesi en doğrusudur. Burada verilen öneriler genel olarak kullanılabilecek ve sepsis veya bakteremi tedavisinde başarılı bulunan antibiyotikleri içermektedir.

Tablo 2. Çeşitli kaynaklara göre bakteremi etkenleri ve önerilen empirik antibiyotik tedavisi.

İnfeksiyon kaynağı (fokus)	Olası etken	Önerilen tedavi
Üriner sistem Hastane dışı	E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis	Aminoglycoside *, 2 veya 3. kuşak ceph., oral quinolone'lar
Nosokomial	E. coli, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa	Aminoglycoside # + 3. kuşak ceph./parenteral quinolone'lar
İntraabdominal/ pelvik	Gram-negatif enterik/ anaerobik bakteriler	Aminoglycoside veya cephalosporin veya parenteral quinolone + antianaerobik anti., Imipenem, sulbactam-cefoperazone
Bilier	Gram-negatif enterik/ Enterococcus	3. kuşak cephalosporin **, piperacillin, sulbactam-cefoperazone, aminoglycoside + antianaerobik anti.
Postsplenektomi	S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae	Penicillin veya 3. kuşak cephalosporin veya BL/BLI
Deri ve yumuşak doku	S. aureus, S. pyogenes	Antistaphylococcal penicillin, 1. kuşak cephalosporin, BL/BLI
Kalıcı i.v. kateter	S. aureus, S. epidermidis	Vancomycin (duyarlılık sonucu çıkıncaya kadar)
Nötropenik hasta	Gram negatif bakt. Staphylococcus	Aminoglycoside + antipseudomonal beta-lactam
Kaynağı bilinmeyen	Gram negatif bakt. Staphylococcus	Aminoglycoside + anti-staphylococcal pen.

Aminoglycoside *: gentamicin/netilmicin/tobramycin, aminoglycoside #: amikacin, antianaerobik antibiyotik: metronidazole/clindamycin/sulbactam-ampicillin/cefoxitin, **: ceftriaxone veya cefoperazone, BL/BLI: beta-lactam/beta-lactam inhibitör kombinasyonu, antistaphylococcal penicillin: methicillin, oxacillin, nafcillin, antipseudomonal beta-lactam: ceftazidime/piperacillin/cefoperazone.

Hastanede gelişen (nosokomial) sepsislerde etken daha dirençli bakterilerdir. Bu nedenle eğer Gram negatif bakteriler etken olarak düşünülüyorsa amikacin veya 3.kuşak cephalosporinler'den biri seçilmelidir. Ancak etkenin *Pseudomonas aeruginosa* veya *Enterobacter spp.* olma olasılığı varsa amikacin ile birlikte ceftazidime veya ciprofloxacin kombinasyonunun empirik olarak verilmesinde yarar vardır. Bu durumda 3.kuşak cephalosporin'lerin tek başına kullanımı tedavi sırasında direnç gelişmesine yol açabilir. Yine nosokomial bakteremi şüphesi olan hastalarda etkenin *Staphylococcus* olacağı düşünülüyorsa ve o hastanede methicillin direnci yüksek ise, vancomycin tercih edilmelidir.

Sepsis sendromu gelişen hastalarda organ yetmezlikleri gelişebileceği için verilen antibiyotiklerin yan etkileri çok yakından izlenmelidir. Aminoglycoside'lere bağlı gelişebilecek nefrotoksisite, cephalosporin'lerin kullanımı sonucu görülebilecek koagülasyon bozuklukları bunlar arasında en önemlileridir. Eğer hastalarda infeksiyon etkeni belirlenirse, klinik olarak en etkin, en az yan etkili ve ucuz antibiyotikle tedaviye devam edilmelidir. Sepsisde antibiyotik tedavisi tek başına yeterli olmayabilir, bu nedenle standart tedavinin diğer komponentlerinin

de eksiksiz uygulanması şarttır.

Sepsis sendromu ve Gram negatif bakteremide standart tedavinin bazı hastalarda yeterli olmaması yeni arayışlar içine girilmesine neden olmuştur. Sepsis patogenezinin daha iyi anlaşılması sonucu yeni bazı tedavi yöntemleri güneme gelmiştir. Bunlar arasında, klinik kullanıma da giren monoklonal anti-endotoksin antikor tedavisi bulunmaktadır. Halen kullanılmakta olan iki değişik preparat vardır; bunlardan biri insan, diğeri ise fare (murine) antikorudur. Her ikisi ile de yapılan çalışmalarda oldukça ilginç sonuçlar alınmıştır. Sonuçlar anti-endotoksin antikorların belli bir hasta grubunda yararlı olabileceğini göstermektedir. İnsan monoklonal anti-endotoksin antikoru (HA-1A) uygulanan hastalarda başlangıçta Gram negatif bakteremi ve şok varsa mortalitenin azaldığı görülmüştür. Buna karşılık sepsisi olup da Gram negatif bakteremisi olmayan hastalarda bir yarar saptanamamıştır. Benzer sonuçlar murine antikor (E5) ile tedavi edilen hastalarda da elde edilmiştir. Üzerinde çalışılmakta olan bir diğer antikor da TNF'e karşı geliştirilen bir antikordur.

Moleküler biyolojideki gelişmeler bazı infeksiyon hastalıklarının tedavisinde de önemli değişiklikler yaparak, bunlara bağlı mortalite ve morbiditeyi etkileyebileceklerdir. Sepsisde bugün ulaştığımız noktadan daha ileriye gidebilmek, hiç olmazsa bazı hastalarda bu değişikliklerle mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Akalın H E, Ünal S, Korten V, Akova M: Bazı infeksiyon hastalıklarında empirik antibiyotik tedavisi, "Kanra G, Akalın H E (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları: Akut Bakteriyel İnfeksiyonlara Yaklaşım"* kitabında s.262, Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara (1991).
2. Akova M, Akalın H E: Bakteremi, "İliçin G (ed): *Temel Tedavi"* kitabında s.77, Güneş Kitabevi Yayını, Ankara (1991).
3. Baumgartner J D: Monoclonal antiendotoxin antibodies for the treatment of gram-negative bacteremia and septic shock, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 9:* 711 (1990).
4. Bone R C: The pathogenesis of sepsis, *Ann Intern Med 115:* 457 (1991).
5. Levin S: Antibiotics of choice in suspected serious sepsis, *J Antimicrob Chemother 8 (Suppl A):* 133 (1981).
6. Zanetti G, Glauser M P, Baumgartner J D: Use of immunoglobulins in prevention and treatment of infection in critically ill patients and critique, *Rev Infect Dis 13:* 985 (1991).
7. Ziegler E J, Fisher C J Jr, Sprung C L, Straube R C, Sadoff J C, Foulke G E, Wortel C H, Fink M P, Dellinger R P, Teng N N H, Allen I E, Berger H J, Knatterud G L, LoBuglio A F, Smith C R: Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *N Engl J Med 324:* 429 (1991).