



Yoğun Bakımda İnfeksiyonlar Nasıl Önlenir?:

Selektif Digestif Dekontaminasyonun Günümüzdeki Yeri

Necmettin ÜNAL*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA

Nozokomiyal infeksiyonlar yoğun bakım hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir^[1]. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) genel olarak değerlendirildiğinde hastaların ortalama %20'sinde nozokomiyal infeksiyonlar gelişmektedir ve nozokomiyal infeksiyon insidansı Akdeniz ülkelerinde daha da yüksektir^[2]. Dahili tipteki YBÜ'lerde infeksiyon problemi biraz daha düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde medikal YBÜ'lerde yapılan bir sürveys araştırmasında hastaların %7.3'ünde nozokomiyal infeksiyon geliştiği, bunların %31'inin üriner sistem, %27'sinin pnömoni, %19'unun kan yolu infeksiyonu olduğu; solunum sistemi infeksiyonlarının %86'sının ventilatör tedavisine bağımlı olduğu saptanmıştır^[3]. Cerrahi YBÜ'lerde ise nozokomiyal infeksiyon insidansları bunun oldukça üzerindedir. YBÜ'lerin çeşidinin ötesinde uygulanan tedavi ve monitörizasyon yöntemlerine göre de nozokomiyal infeksiyon insidansları artmaktadır. Özellikle ventilatör tedavisi gören hastalarda

oluşan nozokomiyal pnömoni (VAP) insidansı %7-40 arasında değişmektedir ve kaba mortalitesi de %50'lerden fazladır^[4]. Vaka kontrollü bir araştırmada, ventilatör tedavisi gören yoğun bakım hastalarında mortalitedeki %27'lik artışın VAP'a bağlanabileceği saptanmıştır^[5]. Ventilatör tedavisi ile birlikte görülen pnömoni YBÜ ve hastanede yatış süreleri ile maliyetlerin de önemli oranda artmasına neden olmaktadır^[6].

Nozokomiyal infeksiyonların önlenmesi büyük önem taşımaya karşın bunun başarılması için uygulanacak yöntemler üzerinde tam bir fikirbirlikteliği mevcut değildir^[7,8]. İnfeksiyonların önlenmesi amacı ile kullanılacak yöntemlerden üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan kolonizasyon rezistansı kavramı üzerine kurulmuş olan selektif sindirim sistemi dekontaminasyonudur (SDD). Bu kavrama göre bağırsaklardaki olağan anaerobik flora, aerobik gram-negatif bakterilerin kolonizasyonuna engel olmaktadır. Anaerobik floranın or-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Necmettin ÜNAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA

tadan kalkması ise aerobik bakterilerin kolonizasyonunun, takiben de bunlarla oluşan infeksiyonların artmasına neden olmaktadır. SDD uygulamasındaki temel amaç bağırsaklardaki anaerobik floraya zarar vermeden sindirim sistemindeki gram-negatif bakterilerin ve mantarların elimine edilmesidir.

Yoğun bakım infeksiyonları, özellikle de alt solunum yolu infeksiyonları patogenetik olarak 3 şekilde oluşmaktadır^[9]:

1. Endojen infeksiyonlar;
 - a. Primer endojen infeksiyonlar,
 - b. Sekonder endojen infeksiyonlar.
2. Ekzojen infeksiyonlar.

SDD bu 3 infeksiyon türünde önlenmesi veya azaltılması amacıyla uygulanan bir yöntemdir ve 4 komponentten oluşmaktadır. Tam olarak etkili olabilmesi için 4 komponentin eksiksiz olarak birarada uygulanması gerektiği belirtilmektedir^[10].

1. YBÜ'lerde oluşan infeksiyonların %50'den fazlası primer endojen infeksiyonlardır^[11]. Bu infeksiyonlar hastalar YBÜ'ye kabul edilirken floralarında bulunan potansiyel olarak patojen mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyonlardır. Genel olarak hastanın YBÜ'ye kabul edildiği ilk hafta içerisinde ortaya çıkarlar. SDD rejiminde yer alan parenteral antibiyotikler bu infeksiyonların kontrol altına alınması amacı ile uygulanmaktadır. Bu amaçla klasik olarak uygulanan antibiyotik sefotaksimdir. Uygulama süresi hastanın YBÜ'ye kabulünden itibaren 3-5 gündür. Tercih edilmesindeki temel sebep kolonizasyon rezistansında önemli yer tutan enterik anaerobik flora üzerinde etkisizken alt solunum sistemi infeksiyonu nedeni olan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* üzerinde etkili olmasıdır.

2. Sekonder endojen infeksiyonlar YBÜ infeksiyonlarının yaklaşık olarak %30'unu oluşturmaktadır. Yoğun bakım florasında yer alan mikroorganizmalar çapraz kontaminasyonla öncelikle yeni gelen hastanın orofarenks, mide ve bağırsaklarında kolonize olurlar. Takiben solunum sistemi kolonizasyon ve infeksiyonları oluşur. Sekonder endojen infeksiyonlar genellikle 1. haftadan sonra ortaya çıkan infeksiyonlardır. Bu mikroorganizmaların orofarenks ve sindirim sistemindeki kolonizasyonuna engel olmak için orjinal olarak polimiksin B, tob-

ramisin ve amfoterisin B'den oluşan kombinasyon (PTA) topikal olarak ağız, boğaz ve mide-bağırsak sistemine günde 3-4 kez uygulanır. Uygulaması yapılan antibiyotik kombinasyonunun sindirim sisteminden emilimi yoktur ve uygulama dozları minimum inhibituar dozlarının çok üzerindedir. Böylece sindirim sistemindeki aerobik gram-negatif basiller (AGNB), *S. aureus* ve mantarların eradike edilmesi sağlanır. Diğer taraftan topikal olarak uygulanan bu kombinasyonun anerobik enterik flora üzerinde etkisinin olmaması kolonizasyon rezistansının bozulmadan devamını sağlar. Topikal antibiyotik kombinasyonunda yer alan polimiksin B'nin endotoksin bağlayıcı etkisi nedeni ile endotoksin translokasyonunu da azalttığı, dolayısı ile multipl organ disfonksiyonu sendromunun tetiklenmesini önlediği de bildirilmiştir.

3. Yoğun bakım infeksiyonlarının yaklaşık %20'si ekzojen infeksiyonlardır^[11]. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilmelerinden sonra herhangi bir anda ortaya çıkabilen ve genellikle hijyen tedbirlerinin yetersiz olmasına sekonder infeksiyonlardır. Bu infeksiyonlarda PTA uygulaması yetersiz kalabileceğinden katı hijyenik önlemlerin alınması şarttır.

4. PTA uygulamasının etkinliğini takip etmek ve bazı ekzojen infeksiyonların yakalanabilmesi için hastaların boğaz ve rektumlarından düzenli sürveyans kültürlerinin alınması gereklidir^[9,11].

SDD'nin yoğun bakım hastalarında kullanımını ile ilgili ilk yayın 1984 yılında Stautenbek ve arkadaşları tarafından yapılmıştır^[12]. Retrospektif kontrol gruplu, nonrandomize nitelikteki bu araştırmada multipl travmalı hastalarda SDD uygulamasının nozokomiyal infeksiyon insidansının %81'den %16'ya düştüğü saptanmıştır. Bu yayının yapılmasından itibaren SDD, üzerinde en fazla araştırma yapılan konulardan biri haline gelmiştir. 1980'li yıllardan günümüze kadar 50'den fazla araştırma yapılmıştır. Ancak topikal ve sistemik olarak farklı antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğini kıyaslayan sadece 1 prospektif araştırma vardır^[13]. Diğer taraftan topikal uygulamanın farklı dozlarda yapılmasının sonuçlar üzerindeki etkinliğini test eden hiçbir araştırma yoktur. Sonuç olarak, SDD'de kullanılacak optimal antibiyotik kombinasyonları ve dozları bi-

linmemektedir. SDD araştırmalarından 30'dan fazlası prospektif, randomize, klinik araştırmalardır. Bu araştırmalarda genel olarak değerlendirildiğinde SDD uygulamasının nozokomiyal infeksiyon (pnömoni) insidansını azalttığı, mortalite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı, alt solunum yolu infeksiyonlarını azaltmasına karşın mekanik ventilasyon sürelerini ve YBÜ'de kalış sürelerini etkilemediği tespit edilmiştir^[14]. Ancak yoğun bakım hastalarında alt solunum yolu infeksiyonlarına bağlı mortalite (%27) gözönüne alındığında %10-20 mortalite azalması oluşturacak bir yöntemin etkinliğinin istatistiksel gösterilmesi için yapılması gereken araştırmalara 2000-3000 hastanın katılımının gerektiği bilinmektedir^[15]. Başka bir otör, SDD uygulanan araştırmalarda kontrol gruplarının mortalite oranlarının %10-58 arasında değiştiğini belirterek bu mortalite oranlarında %20 azalma sağlayacak bir yöntemin etkinliğinin istatistiksel olarak gösterilebilmesi için her bir çalışma grubunda sırası ile 3200 ve 272 hasta bulunması gerektiğini belirtmektedir^[14]. Bu kadar geniş çaplı bir araştırmanın yapılma güçlüğü sonuçların meta-analizlerle değerlendirilmesini gerektirmektedir. Ancak yapılmış olan araştırmalardaki çeşitli dizayn farklılıkları meta-analizle yapılacak değerlendirmeleri de güçleştirmektedir:

- Orofarenks ve sindirim sistemi dekontaminasyonu + sistemik profilaksi grubuna karşılık kontrol grubu,
- Orofarenks ve sindirim sistemi dekontaminasyonu + sistemik profilaksi grubuna karşılık sistemik profilaksi grubu,
- Orofarenks ve sindirim sistemi dekontaminasyonu grubuna karşılık kontrol grubu,
- Orofarenks dekontaminasyonu + sistemik profilaksi grubuna karşılık kontrol grubu,
- Orofarenks dekontaminasyonu grubuna karşılık kontrol grubu,
- Sindirim sistemi dekontaminasyonu grubuna karşılık kontrol grubu.

Bunlara ek olarak değişik araştırmalarda kullanılan antibiyotik kombinasyonları da farklılıklar göstermektedir. Orjinal uygulama topikal olarak polimiksin E, tobramisin ve amfoterisin B; sistemik olarak sefotaksim olmasına karşın farklı araştırmalarda değişik topikal antibiyotik kombinasyonları veya farklı sistemik antibiyotikler kullanılmıştır. Örneğin:

- Sefotaksim yerine seftriakson, trimetoprim, ofloksasin, seftazidim,
- Tobramisin yerine norfloksasin veya gentamisin,
- Amfoterisin B yerine nistatin kullanılan araştırmalar mevcuttur.

META-ANALİZ SONUÇLARI

SDD'nin etkilerini saptamak için toplam 7 meta-analiz yapılmıştır^[4,15-20] (Tablo 1). Yapılan tüm meta-analizler SDD uygulamasının nozokomiyal infeksiyonların, özellikle de solunum sistemi infeksiyonlarının anlamlı olarak azalmasını sağladığı saptanmıştır.

Bu konuda ilk analiz, 6'sı retrospektif, 5'i prospektif kontrol grubuna sahip olan 11 araştırma derlenerek yapılmıştır. Randomize araştırmalardaki toplam hasta sayısı 491, retrospektif kontrol gruplu araştırmalarda ise toplam 998 hastanın katılmış olduğu araştırmaların sonuçları değerlendirilmiştir. Her iki araştırmalar grubunda da SDD uygulamasının solunum sistemi infeksiyonlarını azalttığı, ancak mortalite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

1991 yılı Aralık ayında Paris'te yapılan 1. Avrupa SDD Konsensus Konferansı için hazırlanan ön meta-analiz daha sonra yeni yapılan araştırmaların da dahil edilmesi ile 1993 yılında yayınlanmıştır. Toplam 22 randomize kontrollü araştırmadaki 4142 hastanın değerlendirilmesi SDD uygulamasının solunum sistemi infeksiyonlarını %64 azaltmasına karşın mortalite, maliyet, YBÜ'de kalış sürelerini etkilemediğini göstermiştir^[15]. Ancak topikal ve sistemik uygulamaların kombine olarak yapıldığı 2450 hastalık bir subgrubun analiz edilmesi sonucunda mortalitede %20'lik anlamlı bir azalmanın sağlanabildiği [OR: 0.8 (0.67-0.97)] saptanmıştır.

Daha sonra yapılan meta-analizlerden 4'ünde SDD uygulamasının solunum sistemi infeksiyonlarına ek olarak mortalitede de azalma oluşturduğu saptanmıştır^[4,17,19,20]. Topikal antibiyotik uygulaması ile topikal + sistemik antibiyotik uygulamaları 4 meta-analizde ayrı ayrı değerlendirilmiştir^[4,15,17,20]. Bunların tamamında topikal + sistemik antibiyotik uygulamasının mortaliteyi azalttığı, sadece topikal antibiyotik uygulanması VAP insidansında anlamlı azalma oluştururken mortalitenin azal-

Tablo 1. SDD uygulaması ile ilgili meta-analizler.

Meta-analiz	Meta-analize dahil edilen araştırmalar	Analiz yapılan subgruplar	Hedefler	Pnömoni (%95 CI)	Mortalite (%95 CI)
Nathens ^[20] , 1999	Yirmibir randomize kontrollü araştırma	Medikal, cerrahi	Pnömoni, bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, mortalite, yoğun bakımda kalış süresi	Medikal: OR 0.45 (0.33-0.62) Cerrahi: OR 0.19 (0.15-0.26)	Medikal: Toplam: OR 0.91 (0.71-1.18) Topikal + IV: OR: 0.75 (0.53-1.06) Topikal: OR: 1.14 (0.77-1.68) Cerrahi: Toplam: OR 0.7 (0.52-0.93) Topikal + IV: OR: 0.6 (0.41-0.88) Topikal: OR: 0.86 (0.51-1.45)
D'Amico ^[4] , 1998	Otuzüç randomize kontrollü araştırmadaki 5727 hasta	Topikal + IV, topikal	Solunum sistemi enfeksiyonları, mortalite	Toplam: Belirtilmiyor Topikal + IV: OR: 0.35 (0.29-0.41) Topikal: OR: 0.56 (0.46-0.68)	Toplam: OR 0.88 (0.78-0.98) Topikal + IV: OR: 0.8 (0.69-0.93) Topikal: OR: 1.01 (0.84-1.22)
Hurley ^[19] , 1995	Yirmi altı randomize kontrollü araştırmadaki 3768 hasta		Solunum sistemi enfeksiyonu, bakteriyemi, mortalite	Toplam: OR: 0.35 (0.30-0.42)	Toplam: OR: 0.86 (0.74-0.99)
Kolleff ^[16] , 1994	Onaltı randomize kontrollü araştırmadaki 2270 hasta		Pnömoni, trakeobronşit, mortalite	Toplam: RD: 0.145 (0.116-0.174)	Toplam: RD: 0.019 (-0.016-0.054)
Heyland ^[17] , 1994	Yirmibeş randomize kontrollü araştırmadaki 3312 hasta	Topikal + IV, topikal	Pnömoni, mortalite, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi	Toplam: RR: 0.46 (0.39-0.56) Topikal + IV: RR: 0.48 (0.39-0.60) Topikal: RR: 0.43 (0.32-0.59)	Toplam: RR: 0.87 (0.79-0.97) Topikal + IV: RR: 0.81 (0.71-0.95) Topikal: RR: 1 (0.83-1.19)
SDD Trialists' Collaborative Group ^[15] , 1993	Yirmiki randomize kontrollü araştırmadaki 4142 hasta	Topikal + IV, topikal	Solunum sistemi enfeksiyonları, mortalite	Toplam: OR: 0.37 (0.31-0.43) Topikal + IV: OR: 0.33 (0.27-0.40) Topikal: OR: 0.43 (0.33-0.56)	Toplam: OR: 0.9 (0.79-1.04) Topikal + IV: OR: 0.8 (0.67-0.97) Topikal: OR: 1.07 (0.86-1.32)
Vandenbroucke-Gravels ^[18] , 1991	Altı randomize kontrollü araştırmadaki 491 hasta		Solunum sistemi enfeksiyonları, mortalite	Toplam OR: 0.12 (0.08-0.19)	Toplam: OR: 0.7 (0.45-1.07)

SDD: Selektif sindirim sistemi dekontaminasyonu; IV: İntravenöz; CI: Confidence interval; OR: Odds oranı; RD: Risk farkı; RR: Rölatif risk. Odds oranı= (çalışma grubunda pnömoni oluşan hasta sayısı)/çalışma grubunda pnömoni olmayan hasta sayısı / (kontrol grubunda pnömoni oluşan hasta sayısı) / (kontrol grubunda pnömoni olmayan hasta sayısı). OR< 1 olması SDD uygulamasının etkinliğini gösterir. Ancak etkinliğin teyidi için CI marjlarının 1'den küçük olması gereklidir. OR≥ 1 olması ise etkin olmadığını gösterir. RR= (çalışma grubundaki insidans/ kontrol grubundaki insidans). RR'nin 1'den küçük olması uygulamanın ilgili konuda anlamlı olarak etkin olduğunu gösterir. RD kontrol ve çalışma grubu insidansları arasındaki farkı gösterir. Büyük olması anlamlı farkı, küçük olması ise fark olmadığını gösterir.

masını sağlamadığı gösterilmiştir. 1998 ve 1999 yıllarında yayınlanan en son 2 meta-analiz, SDD uygulamasının mortalite de %20 ve %30 azalma oluşturduğunu gerek istatistiksel gerekse klinik olarak açıkça göstermiştir^[4,20].

En geniş ve en son meta-analizlerden birisi D'Amica ve arkadaşlarınca yapılan meta-analizdir^[4]. Bu meta-analize toplam 5727 hastanın katıldığı 33 randomize SDD araştırması dahil edilerek analiz edilmiştir. Bu genel analize ek olarak araştırmalara katılan hastalardan bireysel verileri elde edilebilen 4343 hasta ayrıca gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Meta-analize dahil edilen araştırmalardan 27'si SDD uygulamasının nozokomiyal infeksiyonlarda azalma oluşturduğunu, 6'sı ise oluşturmadığını gösteren randomize araştırmalardır. SDD'nin nozokomiyal infeksiyonlarda azalma oluşturmadığının saptandığı araştırmalarda^[13,21-25]:

1. SDD protokolünün tam olarak uygulanmamasının (Fransız SDD araştırmasında süreyans kültürleri ve parenteral sefotaksim uygulanmamıştır, Belçika çalışmasında yarı dozda polimiksin E uygulanmıştır, Avusturya travma araştırmasında sefotaksim yerine primer alt solunum yolları infeksiyonlarında önemli bir etken olan *S. pneumoniae*'ya karşı inaktif olan siprofloksasin uygulanmıştır^[13,21,25].

2. Araştırmaların yapıldığı ünitelerde endemik metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), *Acinetobacter*, *Pseudomonas* kolonizasyon ve infeksiyonlarının olmasının başarısızlıktaki temel neden olduğu iddia edilmiştir^[10].

Tüm bu araştırmaların dahil edilmesi ile yapılan meta-analizde SDD uygulamasının global olarak solunum sistemi infeksiyonlarını %65 oranında azalttığı tespit edilmiştir ki bu daha önceden yapılmış olan diğer meta-analiz sonuçlarını teyit etmektedir^[4,26]. D'Amica ve arkadaşları tarafından yapılan bu meta-analize dahil edilen 33 araştırma ayrıca 2 alt gruba bölünerek de değerlendirilmiştir. Bu amaçla 1 gruba topikal ve sistemik antibiyotik uygulamasının kombine edilerek kontrol grubu ile kıyaslandığı 16 araştırma, 2 gruba ise sadece topikal antibiyotik uygulamasının kontrol grubu ile kıyaslandığı 17 araştırma dahil edilmiştir. Sonuçta nozokomiyal infeksiyon insidanslarındaki azalmanın her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde olduğu saptanmıştır. Ancak SDD uygulamasının tüm kompo-

nentlerinin tam olarak yapıldığı 16 araştırma-lık grupta azalmanın daha belirgin olduğu (%36'dan %16'ya) (OR: 0.35; %95 CI: 0.29-0.41), sadece topikal antibiyotik uygulanan grupta ise azalmanın daha az olduğu (%28'den %18'e) (OR: 0.56; %95 CI 0.46-0.68) saptanmıştır. Bu sonuçlar SDD'nin infeksiyonları azaltıcı etkisinin primer olarak sistemik antibiyotik uygulanmasına bağlı olduğunu düşündürebilecek özelliktedir. Genel olarak araştırmaların biraraya getirilip kıyaslandığı bu analizlerden sonra her hastanın bireysel verilerine göre medikal, cerrahi ve travma hastalar olarak gruplandırılması sonrasında yapılan kıyaslamalarda SDD'nin solunum sistemi infeksiyonlarını azaltıcı etkisi bakımından benzer sonuçlar vermiştir. Nozokomiyal infeksiyonlarla ilgili bireysel veriler kullanılarak yapılan bu değerlendirmelerde, bugüne kadar genel olarak kabul edilmiş bilgiler olan SDD'nin APACHE II'si orta düzeyde olan hastalarda daha etkili olduğu ve medikal hastalar üzerinde daha az etkili olduğu bilgilerinin de doğru olmadığı saptanmıştır^[15-29]. Meta-analizde topikal + sistemik SDD uygulanan araştırmalar grubunda mortalitenin kontrol grubuna kıyasla %30'dan %24'e düştüğü (OR: 0.8; %95 CI: 0.69-0.93); sadece topikal SDD uygulananlarda ise mortalitenin kontrol grubu ile aynı olduğu (%26) saptanmıştır (OR: 1.01; %95 CI: 0.84-1.22). Tek tek vakaların değerlendirilmesi de bununla uyumlu sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlar nozokomiyal infeksiyonların ve mortalitenin azalmasını sağlayan temel sebebin topikal antibiyotiklerden ziyade sistemik antibiyotik kullanımı olduğunu düşündürebilir. Ancak bazı ötetler sistemik antibiyotik uygulamadan sadece topikal antibiyotik uygulamasının infeksiyonların önlenmesi açısından daha az etkin olmasını ve mortalite üzerinde etki oluşturamamasını^[10]:

- Topikal antibiyotik kombinasyon ve dozlarının klasik önerilerden farklı olmasına,
- Topikal antibiyotiklerin bazı araştırmalarda sadece orofarenks veya sadece bağırsaklara uygulanmasına,
- SDD'nin etkili olmaması için gerekli olan 4 komponentinin birarada uygulanmamış olmasına bağlı olduğunu düşünmektedirler.

SDD ile alakalı en son meta-analiz Nathens ve arkadaşları tarafından 21 randomize, kontrollü araştırmanın dahil edilmesiyle 1999 yılın-

da yapılmıştır^[20]. Meta-analize dahil edilen araştırmalar cerrahi geçiren/travmalı hastalar üzerinde yapılanlar (11 araştırma) ve medikal hastalarda yapılanlar (10 araştırma) olmak üzere 2 grup halinde değerlendirilmiştir. Sonuçta, SDD uygulamasının hem medikal hem de cerrahi hastalarda pnömoni ve bakteriyemi insidansını anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir. Diğer taraftan SDD uygulamasının cerrahi hastalarda mortaliteyi belirgin olarak azalttığı, dahili hastalarda ise mortalite üzerine etkisi olmadığı, cerrahi hastalarda oluşan mortalite azaltıcı etkinin sadece topikal + sistemik antibiyotik uygulanan hastalarda olduğu saptanmıştır. Nathens ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bu meta-analizin sonuçları genel olarak bir önceki meta-analiz ile uyum içerisindedir. Yani SDD uygulaması hem mortaliteyi hem de nozokomiyal infeksiyonları azaltmaktadır ve bu etkiler topikal + sistemik antibiyotik uygulanması ile daha belirgin hale gelmektedir. Bu meta-analiz D'Amico ve arkadaşlarından farklı olarak SDD'nin cerrahi hastalarda medikal hastalara kıyasla daha başarılı sonuçlar oluşturduğunu göstermektedir. Ancak bu meta-analizin sonuçları da SDD uygulamasının mortaliteyi azaltıcı temel etkinin sistemik antibiyotik kullanımından kaynaklandığı şüphesini ortaya çıkarmaktadır^[27].

SDD UYGULAMASINDA DİĞER PROBLEMLER

Özellikle son 2 meta-analiz diğer meta-analiz sonuçları ile birarada değerlendirildiğinde SDD'nin solunum sistemi infeksiyonlarının ve mortalitenin azaltılması açısından etkinliği açıkça görülmektedir. Buna karşın SDD standart yoğun bakım pratiğine girmiş bir uygulama değildir. Bunun en önemli nedeni yakın zamana kadar mortaliteyi azaltıcı etkisinin tam olarak gösterilememiş olması ve mortaliteyi azalttığını gösteren meta-analizlerin dizayn/istatistiksel gücü konusunda ortaya çıkan tartışmalardır. Ancak uzun süreli SDD uygulaması sonucunda rezistan mikroorganizmaların ortaya çıkma olasılığının varlığı ve SDD uygulamasının maliyetler üzerindeki etkileri de üzerinde halen tartışmaların devam ettiği ve SDD uygulamasının standart pratiğe girmesine engel olan nedenlerdir.

1. Uzun Süreli SDD Uygulamaları Sonrasında Rezistan Mikroorganizmaların Ortaya Çıkması

SDD'nin yaygın kullanımını sonucunda uzun süreler içerisinde gerek topikal gerekse sistemik olarak kullanılan antibiyotiklere karşı rezistansı gelişmesi en fazla endişe duyulan konuların başında gelmektedir. D'Amico ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen meta-analize dahil edilen 33 araştırmanın hiçbirinde, uygulandığı 10 yıllık periyotta, topikal veya sistemik olarak kullanılan antibiyotiklere karşı rezistans gelişimi bildirilmemiştir^[4]. Rezistans oluşması için öncelikle potansiyel olarak patojen olan mikroorganizmaların bağırsakta çoğalması ve takiben bunlarda mutasyon oluşması gerekmektedir^[28]. Halbuki 4 komponenti de düzgün olarak uygulanan SDD yaklaşımında bağırsaklarda AGNB, *S. aureus* ve mantarların aşırı çoğalması önlediği, böylece rezistans oluşma olasılığının ortadan kalktığı belirtilmektedir. SDD'nin 2, 2.5 ve 7 yıl uygulanması sonrasında, uygulanan antibiyotiklere karşı dirençli bir floranın oluşmadığının gösterildiği araştırmalar da bu öngörüğü desteklemektedir^[29-31].

Diğer taraftan SDD uygulaması, kullanılan antibiyotiklere zaten rezistans gösteren mikroorganizmaların aşırı çoğalması ile sonuçlanan bir ekolojik kaymaya neden olmuştur. Bu durum SDD protokolü içinde kullanılan ve intestinal flora üzerinde etkisi olmadığı belirtilen antibiyotiklerin kolonizasyon rezistansı üzerinde olumsuz bir etki oluşturmasından kaynaklanıyor olabilir^[32]. Bunun sonucunda PTA rejimi aslında virülansı düşük olan *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi gram-pozitif mikroorganizmaların seleksiyonuna ve kritik hastalarda infeksiyonlar oluşturmasına neden olmaktadır^[14]. SDD uygulanan hastalarda gram-pozitif mikroorganizmalarla kolonizasyon ve infeksiyonlarda artış oluşmasının infeksiyon insidanslarında oluşan azalmaya rağmen mortalitede beklenen azalmanın oluşmamasının nedeni olabileceği belirtilmiştir^[16]. SDD'nin en büyük tehlikesi ise MRSA seleksiyonudur. Avusturya çalışmasında, Lingnau ve arkadaşları 4.5 yıl süre ile siprofloksasin içeren SDD uygulamaları sonrasında MRSA rezistansının %17'den %81'e, siprofloksasin rezistan *S. aureus*'ların ise %33'den %80'e çıktığını saptamışlardır^[33]. Belçika ça-

lışmasında SDD kullanımının gram-negatif intestinal bakterilerin tobramisin ve ofloksasin rezistansını (sırası ile %48 vs %14 ve %50 vs %11), *Pseudomonas aeruginosa*'nın ofloksasin rezistansını (%81 vs %52), *S. aureus*'ün metisilin rezistansını (%81 vs %52) arttırdığı saptanmıştır^[13]. SDD uygulaması sonrasında *Acinetobacter* gibi multirezistan bakterilerle oluşan infeksiyonlarda da artış olduğu belirtilmiştir^[22]. Çeşitli araştırmalar multirezistan mikroorganizmalarla kolonizasyonun endemik olduğu yoğun bakımlarda SDD kullanımının tehlikeli olduğunu göstermiştir^[14]. Topikal olarak uygulanan antibiyotiklere karşı oluşan rezistan artışlarının dokümantasyonuna karşın sistemik olarak uygulanan sefotaksime karşı rezistansı artışı olduğu bir araştırma dışında hiç gösterilmemiştir^[34]. Bu durum yüksek dozlarda uygulanan topikal antibiyotiklerin sefalosporin rezistansı gelişimine engel olmasına bağlı olabilir. Ancak bunun tersine SDD uygulanan birçok araştırmada sistemik olarak uygulanan siprofloksasine karşı rezistans artışı olduğu tespit edilmiştir^[35].

Sonuçta, SDD'nin rezistans oluşumu üzerindeki uzun vadeli etkisi açık değildir ve hiçbir araştırma artmış rezistansın mortalite ve morbidite üzerindeki etkisini göstermemiştir.

2. Maliyet

SDD maliyetinin tam ve detaylı olarak ele alındığı çalışmalar yoktur. Birçok araştırmada sadece antibiyotik maliyetleri kıyaslanmıştır. Ancak bu araştırmalarda SDD rejimi içinde kullanılan topikal antibiyotiklerin maliyetleri birbirinden oldukça farklı gösterilmiştir (6 Amerikan dolarından daha az-70 Amerikan doları hasta/gün arasında)^[6,21,36,37]. SDD uygulamasının maliyet analizi yapılırken hayatta kalan hastaların maliyetinin nihayi nokta olarak alınması en doğru yaklaşım olduğu belirtilmektedir^[10]. Bu yaklaşımla yapılan 3 randomize araştırmada SDD uygulanan hastaların maliyetlerinin nispeten daha düşük olduğu saptanmıştır^[6,36,38]. Ancak bu araştırmalardan bir kısmında elde edilen maliyet düşüşü istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir^[6,36]. İstatistiksel olarak anlamlı maliyet azalması ise 3 araştırmada gösterilmiştir^[37-39].

SONUÇ

SDD uygulaması multirezistan mikroorganizmalarla kolonizasyonun endemik olmadığı

YBÜ'lerde VAP insidansını azaltmaktadır. Pnömoni insidansındaki azalmanın normal olarak mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi, maliyette ve mortalitede azalması ile birlikte olması beklenilirken yapılan araştırmalar bunu desteklememektedir. Çeşitli meta-analizler ise SDD uygulamasının mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Ancak meta-analize dahil edilen araştırmalarda hasta gruplarının çeşitliliği, tanı yaklaşımlarının farklılığı, dizayn değişiklikleri, SDD protokolü farklılıkları, analiz edilen bazı araştırmaların hiç yayınlanmamış olması (kişilerden alınan bilgiler, abstraktlar vb.), istatistiksel yöntemlerle ilgili eleştiriler sonuçların dikkatle değerlendirilmesini gerektiren faktörlerdir. Diğer taraftan SDD uygulaması noninvaziv bir uygulama olup oluşturduğu ek maliyet minimaldir. Ancak uzun süreli SDD uygulamasının rezistan suşların oluşumuna yol açıp açmadığı net olarak ortaya koyulamamıştır. Tüm bunların ötesinde multirezistan suşlarla kolonize yoğun bakımlarda SDD kullanımı ciddi riskler taşımaktadır. Bu nedenlerle SDD'nin seçilmiş hasta grupları ve yoğun bakımlar dışında rutin kullanımı şu anda tavsiye edilebilecek durumda değildir. Ancak 20 senedir yapılmış olan birçok araştırmadan sonra VAP ve yoğun bakım mortalitesinin azaltılması için uygulaması hala istikbal vadeden bir uygulamadır^[10,14,37,40].

KAYNAKLAR

1. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky L, et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986;122:792-6.
2. Vincent J, Bihari D, Ster P. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;274:639-44.
3. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Critical Care Med* 1999; 27:887.
4. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti S, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;316:1275-85.
5. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.

6. Garcia MS, Galache JAC, Diaz JL, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:908-16.
7. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of the colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997;24:309-19.
8. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *NEJM* 1999;340:627-34.
9. Baxby D, van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Zandstra DF. Selective decontamination of the digestive tract: 13 years on, what it is and what it is not. *Intensive Care Med* 1996;22:699-706.
10. Sivistri L, Mannucci F, van Saene HKF. Selective decontamination of the digestive tract: A life saver. *J Hosp Inf* 2000;45:185-90.
11. Silvestri L, Bragadin MC, Milanese M, et al. Are most ICU infections nosocomial? A prospective observational cohort study in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect* 1999;42:125-33.
12. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10:185-92.
13. Verwaest C, Verhaegen J, Fernidande P, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Critical Care Med* 1997;25:64-72.
14. Bonten MJM, Kullberg BJ, van Dalen R, et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *J antimic Chemo* 2000;46:351-62.
15. Selective Decontamination of Digestive Tract Trialists Collaborative Group. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of digestive tract. *BMJ* 1993;307:525-32.
16. Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections: A meta analysis. *Chest* 1994;105:1101-8.
17. Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Selective decontamination of the digestive tract: An overview. *Chest* 1994;105:1221-9.
18. Vanderbroucke-Grauls MJE, Vanderbroucke JP. Effect of selective decontamination of the digestive tract on the respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 1991;338:859-62.
19. Hurley JC. Prophylaxis with enteral antibiotics in ventilated patients: Selective decontamination or selective cross-infection? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39:941-7.
20. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: A systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999; 134:170-6.
21. Gastinne H, Wolf M, Delatour F, et al. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *NEJM* 1992;326:594-9.
22. Hammond JMJ, Potgieter PD, Saunders GI, et al. Double-blind study of selective decontamination of digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992;340: 5-9.
23. Ferrer M, Torres A, Gonzales J, et al. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994;120:389-95.
24. Wiener J, Otokazu G, Nathan C, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995;20:861-7.
25. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, et al. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: A prospective controlled trial. *J Trauma* 1997; 42:687-94.
26. Liberati A, D' Amico R, Pifferi S, Telaro E. Antibiotic prophylaxis in intensive care unit: Meta-analyses versus clinical practice. *Intensive Care Med* 2000;26:38-44.
27. Carlet JM. Controversies in the antibiotic management of critically ill patients. *Seminers in Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;22:51-60.
28. Modi N, Damjanovic V, Cooke RWI. Outbreak of cephalosporin-resistant *Enterobacter cloacae* infection in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child* 1987;62:148-51.
29. Hammond JMJ, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995;23:637-45.
30. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Zandstra DF. The effect of oral nonabsorbable antibiotics on the emergence of resistant bacteria in patients in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 1987;19: 513-20.
31. Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Bruining HA. Bacteriology of selective decontamination: Efficacy and rebound colonization. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:139-48.
32. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994;38: 409-14.
33. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, et al. Changing bacterial ecology during a five year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998; 39:195-206.
34. Wunderink RG. Attributable mortality of ventilator associated pneumonia. *Sepsis* 1998;1:211-21.
35. Misset B, Artigas A, Bihari D, et al. Short-term impact of the European Consensus Conference on the use of selective decontamination of digestive tract with antibiotics in ICU patients. *Intensive Care Med* 1996;22:981-4.

36. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas M, et al. Selective decontamination of digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients. A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1993;21:1466-73.
37. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, et al. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996; 109:765-72.
38. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, et al. Prevention of nosokomial infections in critically ill patients by selective decontamination of digestive tract. A randomised double-blind placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 1992;18:398-404.
39. Langlois-Karaga A, Bues-Charbit M, Davignon A, et al. Selective digestive decontamination in multiple trauma patients: Cost and efficacy. *Pharmacy World and Science* 1995;17:12-6.
40. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Making health care safer: A Critical analysis of patient safety precautions. AHRQ Publication 01-E058 July 20 2001;1-662.

