



İntraabdominal İnfeksiyonlarda Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Empiric Antimicrobial Treatment in the Management of Intra-abdominal Infections

Esragül AKINCI¹

¹ SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZET

İntraabdominal infeksiyonlar polimikrobiyaldir ve çoğunda etkenler gastrointestinal flora elemanlarıdır. Hastalığın prognozu etkin hemodinamik destek, yeterli kaynak kontrolü ve zamanında uygun antibiyotiğin başlanmasıyla direkt ilişkilidir. Seçilecek antibiyotiklerde aranan temel özellik etkinliktir. Antibiyotik spektrumu olası tüm etkenleri (aerobik ve fakültatif anaerobik gram-negatif basiller, aerobik gram-pozitif koklar, zorunlu anaeroplara) kapsamalıdır ve zaman kaybetmeden başlanmalıdır. İnfeksiyonun tipi (toplum kökenli, hastane kökenli) ve risk grubu (hafif/orta veya yüksek) dikkate alınmalıdır. Önceki antibiyotik kullanım öyküsü bilinmelidir. Lokal antimikrobiyal direnç verileri dikkate alınarak tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Yüksek riskli ve ciddi infeksiyonlarda başlangıçta geniş spektrumlu tedavi başlanmalı, daha sonra kültür sonuçlarına göre daraltılmalıdır. Kaynak kontrolüyle birlikte uygun ve erken ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanması, morbidite ve mortaliteyi önemli düzeyde azaltır. Bununla birlikte, ampirik tedaviyi optimize ederken de gereksiz antibiyotik kullanımına ve direnç artışına yol açılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntraabdominal, Ampirik tedavi, Antibiyotik, İnfeksiyon.

Geliş Tarihi: 02/01/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 09/01/2012

ABSTRACT

Intra-abdominal infections are polymicrobial infections and most of the bacteria as the cause of intra-abdominal infections are derived from the indigenous flora of the gastrointestinal tract. The prognosis of the disease is related to efficient hemodynamic support, adequate source control and proper antimicrobial treatment. The spectrum of antimicrobial therapy must cover all of the probable pathogens (gram-positive and gram-negative aerobic and facultative organisms, obligate anaerobes) and must be started on time. Type of the infection (community-acquired or nosocomial), the risk groups (mild/moderate or high), previous antimicrobial treatment history and local antimicrobial resistance patterns must be taken in to account. In the high risk and severe infections, broad spectrum antimicrobial treatment should be started initially. According to the results of the cultures, spectrum may be narrowed. Adequate source control and proper antimicrobial treatment decrease the morbidity and mortality signi-



ificantly. However, when optimizing the empiric treatment, we must avoid the unnecessary antibiotic usage and increasing of the antimicrobial resistance.

Key Words: Intra-abdominal, Empiric treatment, Antibiotic, Infection.

Received: 02/01/2012 • Accepted: 09/01/2012

İntraabdominal infeksiyonlar (İAİ), enterik bakterilerin organ boşluğuna ait duvara veya daha ilerisine invazyonu ve çoğalması sonucu gelişir. Komplike ve komplike olmayan İAİ olmak üzere ikiye ayrılır. İnfeksiyon peritona veya batin içerisinde normalde steril olan başka bir bölgeye yayılmışsa komplike İAİ olarak tanımlanırlar. Komplike infeksiyonlar genellikle bağırsak perforasyonu sonucu ortaya çıkan peritonit ya da intraabdominal apselerdir. Tedavide hem kaynak kontrolü hem de antibiyotik uygulaması yapılır. Mortalite oranı yüksek, prognozu kötüdür. Komplike olmayan İAİ ise çok iyi tanımlanmamıştır. Tek organı içerir ve peritona yayılımları yoktur. İnflamasyon ya da infeksiyon organın duvarıyla sınırlıdır. Tedavisi cerrahi ya da antibiyotik tedavisidir. Cerrahi yapılanlarda postoperatif 24 saat profilaksi yeterlidir. Zamanında tedavi edilmezse komplike infeksiyona dönüşebilir. Akut apandisit ve kolesistit komplike olmayan İAİ grubunda yer alır (1).

İAİ polimikrobiyaldir ve çoğunda etkenler gastrointestinal flora elemanlarıdır. Tedavi spektrumunun belirlenmesinde gastrointestinal sistem (GİS) florasının bilinmesi önemlidir. Enterik gram-negatif basiller, gram-pozitif koklar ve zorunlu anaerobik mikroorganizmalar predominant patojenlerdir. Bu bakterilerin oranı ve miktarı anatomik bölgeler arasında farklılıklar gösterir. Üst GİS'te mikroorganizma sayısı daha az iken (10^3 - 10^5 bakteri/mL), kolon florasında bakteri sayısı çok daha fazladır (10^{11} - 10^{13} bakteri/mL). Yukarıdan aşağıya inildikçe gram-negatif bakteriler ve zorunlu anaeroplara oranı artar. Kolonda zorunlu anaeroplara oranı 100-1000 kat daha fazladır. İleumun proksimalindeki bir perforasyonda aerop ve fakültatif aerop gram-negatif basiller ağırlıklı iken, ileumun distalinde bu floraya zorunlu anaeroplara da eklenmektedir. Hastanede yatmak ise hastanın normal GİS florasını değiştirir. Psödomonas ve enterobakter türlerinin oranı artar. Dirençli nozokomiyal bakteriler veya kandida türleriyle

kolonizasyon olabilir (2,3).

Escherichia coli İAİ'de en sık izole edilen bakteridir ve %50'den fazlasında etkindir. Gram-pozitif bakteriler arasında ise en fazla tespit edilen viridans streptokoklardır. Enterokokların özellikle toplum kökenli İAİ'deki rolü tartışmalıdır. Zorunlu anaerop bakteriler kolon florasının büyük bir kısmını oluşturmaktadır ve İAİ'nin çoğunda önemli komponentlerdir. En sık tespit edilen anaerop bakteri *Bacteroides fragilis*'tir (4). Hastane kökenli infeksiyonların mikrobiyolojisi ise daha farklıdır. Enterobakter, psödomonas, asinetobakter, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi dirençli bakteriler daha sık izole edilir. Enterokokların oranı daha yüksektir. Mantarlar, özellikle *Candida albicans* etken olabilir (1).

Başarılı tedavi, üç ana prensibin optimal uygulanmasına bağlıdır (5,6):

1. Destek tedavisi: Zamanında hemodinaminin canlandırılması ve hayati organların desteklenmesini içerir.

2. Kaynak kontrolü: Tedavinin en önemli parçasıdır. İnfeksiyon odağının temizlenmesi, anatomi ve fonksiyonun yeniden yapılması için yapılan işlemlerdir. Kaynak kontrolü yeterli yapılamazsa tedavide başarısızlık oranı ve mortalite artar.

3. Antibiyotik tedavisi: Kaynak kontrolüne ek olarak önerilmektedir. Kaynak kontrolü ertelenen hastalarda antibiyotik tedavisi çok daha fazla önem kazanır.

İAİ'nin tedavisinde dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır. Tedavi ya da profilaksi verilecek hastaların ayırımı, antibiyotik tedavisine ne zaman başlanacağı, mikrobiyolojik örneklerin alınma zamanı, tedavide tercih edilecek antibiyotikler, tedavi süresi ve tedavi başarısını etkileyen faktörler bilinmesi gereken konulardır.



Antimikrobiyal Profilaksi Kimlere Verilmelidir?

İAI'de en çok karşılaşılan konulardan biri de kime profilaksi, kime tedavi verileceğidir. Komplike olmayan infeksiyonlarda, cerrahi ile infekte doku etkili olarak uzaklaştırıldığında profilaksi (≤ 24 saat) yeterlidir; antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Bu konuda cerrahi müdahalenin yapılma zamanı önemlidir. Erken ve zamanında müdahale yapılmışsa profilaksi yeterli olmaktadır. Bu süre bağırsak perforasyonunda 12 saat, gastroduodenal perforasyonda 24 saattir. Travmatik veya iyatrojenik bağırsak perforasyonu < 12 saatte ya da gastroduodenal perforasyon < 24 saatte onarılmış ise profilaksi (≤ 24 saat) yeterlidir. Travmatik veya iyatrojenik bağırsak perforasyonu > 12 saatte ya da gastroduodenal perforasyon > 24 saatte onarılmış ise infeksiyon gelişmiştir ve tedavi (> 24 saat) gereklidir, profilaksi yetmez. Diğer bir nokta da inflamasyon odağının durumu ve peritona yayılıp yayılmadığıdır. Tamamen çıkarılabilen inflamasyon odağı (perfore olmamış apandisit, kolesistit, bağırsak nekrozu/obstrüksiyonu vb.) varsa ve periton sıvısı infekte olmamışsa profilaksi (≤ 24 saat) yeterlidir. İnfeksiyon anatomik odağın dışına çıkmışsa ya da periton sıvısı infekte ise tedavi (> 24 saat) edilmelidir (7).

Antimikrobiyal Tedaviye Ne Zaman Başlanmalıdır?

Tedavide gecikme, hastalığın seyrini olumsuz etkiler ve prognozu kötüleştirir. Bu nedenle, kesin tanı ya da ön tanı konulduğunda zaman kaybetmeden tedavi başlanmalıdır (A-III). Hemodinami stabil ve organ yetmezliği yoksa bu süre sekiz saattir. Tanı konulur konulmaz ilk sekiz saatte antibiyotik başlanmalıdır. Septik şok tablosu varsa tedavi daha acildir (A-III). Acil serviste ilk bir saat içerisinde başlanmalıdır. Kaynak kontrolü nedeniyle operasyona girecek hastalarda antibiyotik tedavisi hem cerrahi yara profilaksisi hem de mevcut olan infeksiyonun tedavisini kapsamalıdır (A-I). Profilaksi girişimde bir saat önce verilmelidir (8).

Mikrobiyolojik Örnekler Ne Zaman ve Nasıl Alınmalıdır?

İAI'de kan kültürü nadiren yarar sağlar. Toplum kökenli infeksiyonlarda rutin olarak kan kül-

türü alınmasına gerek yoktur (B-III). Hastane kökenli ve komplike infeksiyonlarda da yararı gösterilmemiştir. İAI'de bildirilen bakteremi oranları %0-5 arasındadır. Bakteremi çoğunlukla yoğun bakım ünitesinde yatanlarda görülür ve mortalite oranı yüksektir. Ancak hasta toksik ya da immünsüprese ise kan kültürü yararlı olabilir. Baktereminin bilinmesi, tedavi süresinin belirlenmesinde fayda sağlayabilir (8).

Toplum kökenli infeksiyonlarda infekte materyalden rutin olarak Gram boyamanın yararı yoktur (C-III). Hastane kökenli infeksiyonlarda ise gram-pozitif kok ve mantarları gösterme açısından faydalı olabilir (C-III). Çünkü bu infeksiyonlarda antibiyotik spektrumu yetersiz kaldığında mortalite oranı yüksek olmaktadır. Bu etkenlerin Gram boyama ile önceden tespiti, ampirik tedaviye yeni ajanların eklenmesini sağlar (8).

Toplum kökenli komplike İAI'de intraoperatif materyalden Gram boyama, kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yararlı olduğunu gösteren çok az veri vardır. Etken patojenler kolaylıkla tahmin edilebileceğinden toplum kökenli infeksiyonlarda bakteriyolojik tanı gerekli değildir. İntraoperatif kültürün sonuca etkisi olmadığı özellikle apandisiti olan hastalarda iyi dokümanite edilmiştir. Zaten çoğu cerrah perfore ya da gangrenöz apandisitte kültür almamaktadır. Düşük riskli hastalarda toplum kökenli infeksiyonlarda kültür almanın prognoz ve sonuç üzerine herhangi bir etkisi olmadığına gösterilmesine rağmen, rutin kültür isteğe bırakılmıştır (B-II). Kültür almanın, epidemiyolojik değişiklikleri ve direnç paternlerini izleme gibi bir yararı vardır. Eğer toplumda sık görülen patojenlere karşı direnç oranları yüksekse (%10-20), kültür ve antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmektedir (B-III). Yüksek riskli hastalarda ise, özellikle antibiyotik kullanmış olanlarda, rutin olarak infekte bölgeden kültür yapılmalıdır (A-II). Kültür için alınan materyal yeterli miktarda olmalıdır. En az 1 mL sıvı ya da doku örneği alınmalıdır. Optimal üreme için 1-10 mL materyal kan kültür şişesine ekilmelidir (A-I). Materyal uygun koşullarda transport edilmelidir (8).

Kültür Sonuçları Nasıl Değerlendirilmelidir?

Düşük riskli enfeksiyonlarda klinik yanıt alınmış ve yeterli kaynak kontrolü yapılmışsa, dirençli ya da beklenmedik bir patojen ürese bile tedavi değişikliği yapmaya gerek yoktur (8). Ancak persistan enfeksiyon varsa kültür antibiyogram sonucuna göre tedavi yeniden düzenlenmelidir (B-III). Kan kültüründeki üremeler ise her şartta dikkate alınmalıdır. Yüksek riskli ve hastane kökenli enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisinde kültür antibiyogram sonucu mutlaka dikkate alınmalıdır (B-III).

Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Prognoz Üzerinde Etkili midir?

Başlangıçta yetersiz ampirik tedavi başarısızlık oranını artırır. Yeni operasyonlara, tekrar hastaneye yatışa ve ilave parenteral tedavilere neden olur. Bu da maliyeti ve hastanede kalış süresini uzatır, mortalite oranını artırır (9-11). Prognozda ilk tedavinin doğru ve etkili olması çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda kültür sonuçlarına göre sonradan yapılan tedavi değişikliğinin sonucu etkilemediği gösterilmiştir (12). Bu nedenle özellikle yüksek riskli ve ciddi hastalarda dirençli bakteriler de mutlaka spektrumun içerisinde olmalı, gerekirse daha sonra kültür sonuçlarına göre spektrum daraltılmalıdır.

Ampirik Antimikrobiyal Tedaviye Başlarken Nelere Dikkat Edilmelidir?

1. Seçilecek antibiyotiklerde aranan temel özellik etkinliktir. Tedavi seçiminde toksisite, maliyet gibi birçok faktör rol oynayabilir. Bunlar içerisinde tedavi seçiminde dikkate alınacak en önemli faktör "etkinlik"tir. Antibiyotik spektrumu tüm olası etkenleri (aerobik ve fakültatif anaerobik gram-negatif basiller, aerobik gram-pozitif koklar, zorunlu anaeroplara) kapsamalıdır. İAI'nin en önemli özelliklerinden biri polimikrobiyal olmasıdır. Burada özellikle anaerobik spektrum önemlidir. Tedavi başarısızlığında en önemli faktörlerden biri, spektrumun anaeroplara yeterince kapsamamasıdır (1).

2. Enfeksiyonun tipi (toplum kökenli, hastane kökenli) ve risk grubu (hafif/orta veya yüksek) dikkate alınmalıdır.

3. Önceki antibiyotik kullanım öyküsü bilinmelidir.

4. Lokal antimikrobiyal direnç verileri dikkate alınarak tedavi seçenekleri belirlenmelidir.

5. Yüksek riskli ve ciddi enfeksiyonlarda başlangıçta geniş spektrumlu tedavi başlanmalı, daha sonra kültür sonuçlarına göre daraltılmalıdır (1,7).

İNTRAABDOMİNAL İNFEKSİYONLARDA ÖNERİLEN TEDAVİ REJİMLERİ

Tedavide temel prensip, aerobik/fakültatif anaerobik *Enterobacteriaceae* ve zorunlu anaerobik (özellikle *B. fragilis*) bakterilere etkili antibiyotiklerin kullanılmasıdır. Bu spektrumu içeren monoterapi ya da kombinasyon tedavileri uygulanabilir (Tablo 1,2).

Birinci ve İkinci Kuşak Sefalosporinler

Çoğunlukla cerrahi profilaksizde tercih edilir. Dar spektrum ve direnç nedeniyle sadece hafif/orta toplum kökenli İAI'de metronidazolla kombine edilerek kullanılabilir.

Üçüncü Kuşak Sefalosporinler

Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere etkilidir. Enterik gram-negatiflerde direnç [genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL)] riski nedeniyle yüksek riskli hastalarda ve hastane kökenli enfeksiyonlarda önerilmez. Hafif/orta toplum kökenli İAI'de metronidazol ile kombine edilerek kullanılabilir.

Tablo 1. İntraabdominal enfeksiyonların tedavisinde önerilen antibiyotikler*

| Monoterapi | Kombine terapi |
|------------------------------|------------------|
| • Sefoksitin | Metronidazol + |
| • Moksifloksasin | • Sefazolin |
| • Tigesiklin | • Sefuroksim |
| • Tikarsilin-klavulanik asit | • Sefotaksim |
| • Piperasilin-tazobaktam | • Seftriakson |
| • Ertapenem | • Seftazidim |
| • İmipenem | • Sefepim |
| • Meropenem | • Levofloksasin |
| • Doripenem | • Siprofloksasin |

* 8 no'lu kaynaktan alınmıştır.



Tablo 2. İntraabdominal infeksiyonların tedavisinde önerilen antibiyotiklerin etki spektrumları

| Antibiyotikler | Gram-negatif enterik bakteriler | | Dirençli gram-negatif | | | Viridans streptokok |
|------------------------|---------------------------------|---|-----------------------|-----------|---|---------------------|
| | Anaeroplara | | Psödomonas | Enterokok | | |
| Sef 1/2 + Metronidazol | ± | + | - | - | - | + |
| Sef 3 + Metronidazol | + | + | - | - | - | + |
| Sef 4 + Metronidazol | + | + | + | + | - | + |
| Kinolon + Metronidazol | + | + | ± | + | - | ± |
| Piperasilin-tazobaktam | + | + | + | + | + | + |
| Tigesiklin | + | + | + | - | + | + |
| Ertapenem | + | + | + | - | - | + |
| Doripenem | + | + | + | + | + | + |
| Imipenem/meropenem | + | + | + | + | + | + |

Sef 1/2: Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, Sef 3: Üçüncü kuşak sefalosporinler, Sef 4: Dördüncü kuşak sefalosporinler.

Dördüncü Kuşak Sefalosporinler

Geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Yüksek riskli hastalarda metronidazolla birlikte kullanılabilir. Bununla birlikte, bir meta-analizde sefepimle tedavi edilenlerde mortalite oranının diğer beta-laktamlardan daha yüksek bulunduğu da akılda tutulmalıdır (13).

Piperasilin-Tazobaktam

Dirençli gram-negatif suşlar da dahil olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotiktir. Yüksek riskli ve hastane kökenli infeksiyonlarda önerilmektedir.

Florokinolonlar

Geniş spektrumları, iyi doku penetrasyonları ve yüksek oral biyoyararlanımları nedeniyle tedavide uygun seçeneklerdir (7,14). Antipsödomonal etkinliği en iyi olan siprofloksasin, anaerop etkinliği (*B. fragilis* dahil) en güçlü olan ise moksifloksasindir. En fazla deneyime siprofloksasin sahiptir. Metronidazolla kombinasyonu yüksek riskli infeksiyonlarda uygun seçenektir. Levofloksasinle fazla deneyim olmamakla birlikte, metronidazolla kombinasyonu hafif/orta riskli infeksiyonlarda önerilmektedir. Moksifloksasinle de deneyim azdır. Ancak moksifloksasin monoterapisi bu endikasyonda "Food and Drug Administration (FDA)" onaylıdır. Çalışmalarda piperasilin-tazobaktam kadar etkili bulunmuştur. Hafif/orta riskli

infeksiyonlarda uygun seçenektir. Bununla birlikte *B. fragilis* direnci yönünden yakın takip gereklidir. Son üç ay içerisinde moksifloksasin kullanmış olanlarda *B. fragilis* direnç olasılığı yüksek olduğundan kullanımından kaçınılmalıdır (7,8,14). Son yıllarda giderek artan kinolona dirençli gram-negatif basiller nedeniyle, özellikle yüksek riskli hastalarda ampirik tedavide kinolonların kullanılmaları konusunda ciddi şüpheler mevcuttur. Bu nedenle tercih edilirken lokal direnç verileri doğrultusunda hareket edilmelidir.

Tigesiklin

Komplike İAİ'de FDA onaylı yeni tedavi alternatifleri arasındadır. Çoklu-dirençli gram-negatif ve gram-pozitif suşlara ve anaeroplara etkilidir. Ancak antipsödomonal etkinliği yoktur. Rando-mize çift kör faz III çalışmada komplike İAİ'nin tedavisinde imipenem kadar etkili bulunmuştur (15). Hafif ve orta riskli toplum kökenli komplike İAİ'nin ampirik tedavisinde seçenekler arasında yer almaktadır. Yüksek riskli veya hastane kökenli İAİ'de ise diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerle kombine edilerek veya antibiyogram sonucuna göre kullanılabilirdiği bildirilmektedir (6,7).

Karbapenemler

Ertapenem, geniş spektrumlu antibiyotik olmakla birlikte nonfermentatif gram-negatif bakte-

riler ve enterokoklara etkisizdir. Komplike İAİ'de FDA onaylıdır. Karşılaştırmalı çalışmalarda piperasilin-tazobaktam ve seftriakson + metronidazol kombinasyonu kadar etkili bulunmuştur (16,17). Hafif/orta riskli toplum kökenli infeksiyonlarda önerilmektedir.

İmipenem ve meropenem, geniş spektrumlu antimikrobiyaller olmaları sebebiyle yüksek riskli ve hastane kökenli infeksiyonların ampirik tedavisinde önemli seçenekler arasında yer almaktadır.

Doripenem karbapenemlerin en yeni üyesidir. Aktivitesi imipenem ve meropenem gibidir. Komplike İAİ'de FDA onaylıdır. Meropenemle benzer etkinlik göstermektedir (18). Yüksek riskli ve hastane kökenli infeksiyonların ampirik tedavisinde önemli seçenekler arasındadır.

RİSK GRUPLARINA GÖRE ÖNERİLEN AMPİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

1. Hafif ve Orta Riskli Toplum Kökenli İAİ

Antibiyotik spektrumu enterik gram-negatif aerobik ve fakültatif anaerobik basilleri ve enterik gram-pozitif streptokokları kapsamalıdır (A-I). Distal ince bağırsak, apendiks, kalın bağırsak kökenli infeksiyonlar ve obstrüksiyon veya paralizasyon ile birlikte proksimal GIS perforasyonlarında ilave olarak zorunlu anaerobik bakteriler de spektrum içinde olmalıdır (A-I). Daha geniş spektruma gerek yoktur (Tablo 3). Her ne kadar rehberlerde önerilerde bulunulsa da lokal direnç paterni de dikkate alınmalıdır. İAİ'de sık izole edilen patojenlere karşı toplumda antibiyotik direnci %10-20'nin üzerinde ise o antibiyotiği kullanmaktan

kaçınılmalıdır (1,6,8). Ampisilin-sulbaktam, sefotetan ve klindamisin yüksek direnç oranları, aminoglikozidler ise toksisite ve düşük etkinlikleri nedeniyle tedavide önerilmemektedir (B-II). Toplum kökenli infeksiyonlarda ampirik tedavinin enterokokları (A-I) ve kandida türlerini (B-II) kapsamaması gerekmez. Enterokokları tedavi etmenin yararı olmadığı gösterilmiştir (6,8).

2. Yüksek Riskli Toplum Kökenli İAİ

Yüksek riskli grup çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir (Tablo 4) (5-7). Yüksek riskli infeksiyonlarda tedavide başarısızlık oranı, mortalite ve dirençli bakteri olasılığı da yüksektir. Tedavi başarısızlığının sonuçları hafif/orta infeksiyonlara göre daha ağırdır. Hastanede yatış süresi uzar, ilave cerrahi işlemlere ve daha agresif antimikrobiyal tedaviye gereksinim artar, maliyet ve mortalite oranı yükselir. Daha sonra yapılan tedavi modifikasyonları ise işe yaramayabilir. Bu nedenle, daha az görülen mikroorganizmaları da kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlanması prognoz açısından önemlidir. Daha sonra kültür sonuçlarına göre gerekirse spektrum daraltılır (6). Tedavi, gram-negatif mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu olmalıdır (A-I). *Psödomonas* ve *GSBL* pozitif enterik bakterileri kapsamalıdır (Tablo 3). Enterokokları kapsamanın sonucu olumlu etkilediğine dair bir kanıt yoktur, ancak bu mikroorganizmanın yer aldığı infeksiyonlarda prognoz kötü seyretmektedir. Bu nedenle enterokoklar da spektrumun içerisinde yer almalıdır (B-II). Toplum kökenli infeksiyonlarda hemen tüm enterokoklar *E. faecalis*'tir ve çoğunlukla penisilinlere

Tablo 3. Toplum kökenli komplike intraabdominal infeksiyonların (safra yolları hariç) ampirik tedavisinde önerilen antimikrobiyal tedavi rejimleri*

| Tedavi | Hafif-orta riskli | Yüksek riskli ya da ciddi |
|----------------|--|---|
| Monoterapi | Sefoksitin, tigesiklin, ertapenem, moksifloksasin, tikarsilin-klavulanik asit | İmipenem, meropenem, doripenem, piperasilin-tazobaktam |
| Kombine terapi | Metronidazol + sefazolin, sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, levofloksasin | Metronidazol + sefepim, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin |

* 8 no'lu kaynaktan alınmıştır.



Tablo 4. Yüksek riskli infeksiyonlar

- İlk cerrahi müdahalede gecikme (> 24 saat)
- Yeterli kaynak kontrolünün yapılamaması
- Ciddi klinik tablo (APACHE II skoru \geq 15)
- İleri yaş
- Komorbidite
- Organ yetmezliği
- Düşük albumin seviyesi
- Beslenme bozukluğu
- Difüz peritonit
- Malignite
- Steroid tedavisi

APACHE: Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation.

duyarlıdır. Stafilokoklar ve mantarlar ise toplum kökenli infeksiyonlarda çok nadir izole edilir. Bu nedenle delil olmadığı sürece tedavinin bu mikroorganizmaları kapsamaması gerekmez (B-III). Rutin olarak aminoglikozid kullanımı önerilmemektedir (A-I). Toksik etkileri fazladır. Bu nedenle çok dirençli mikroorganizmalar dışında kullanılmamalıdır. Kinolona dirençli *E. coli* oranı > %10 ise kinolonlar tedavide yer almamalıdır (A-II). Bu grup hastalarda kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri özellikle önemlidir. İntraoperatif ya da perkütan drenaj kültür sonuçlarına göre tedavi modifiye edilmelidir (A-III).

3. Hastane Kökenli İAI

Hastane kökenli infeksiyonlarda dirençli mikroorganizmalar rol oynamaktadır. Tedavi başarısızlığında komplikasyon ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle antibiyotik spektrumu dirençli suşları kapsayacak şekilde geniş olmalıdır (B-III). Tedavi lokal mikrobiyolojik verilere (hastane florası) ve direnç paternine göre belirlenmelidir (A-II). Kültür sonuçlarına göre gerekirse spektrum daraltılmalıdır (Tablo 5).

Hastane kökenli infeksiyonlarda önem kazanan patojenlerden biri de kandida türleridir. İntraabdominal kültürlerden *Candida* spp. izole edilirse antifungal tedavi başlanması önerilmektedir. Akut GİS

perforasyonlarının yaklaşık %20'sinde *Candida* spp. izole edilmektedir. İmmünsüpresif tedavi, malignite, transplantasyon, inflamatuvar hastalık, postoperatif ya da rekürren İAI gibi risk faktörleri varlığında tedavi gereklidir. Bunun dışında, mantar izole edilse bile tedavi edilmesi gerekmez (8). Antifungal tedavi başlamadan önce identifikasyon beklenmelidir. *C. albicans* için flukonazol uygun seçimdir (B-II). Flukonazole dirençli türler için ekinokandinler (kaspo-fungin, mikafungin, anidulafungin) tercih edilmelidir (B-III). Klinik durumu ağır olan hastalarda tedaviye ekinokandinle başlanması önerilir (B-III). Toksik özellikleri nedeniyle amfoterisin B ilk seçenek olarak önerilmez (B-II).

Kandida peritoniti mortalitesi çok yüksek olan bir klinik tablodur. Rekürren gastrointestinal perforasyon ve cerrahi olarak tedavi edilen pankreas infeksiyonlarında kandida peritoniti riski yüksektir. Riskli grupta preemtif flukonazol tedavisiyle kandida peritoniti insidansında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (19).

Toplum kökenli İAI'de fazla bir rolü olmayan enterokokların hastane kökenli İAI'de izolasyonu daha sıktır. Tedavi başarısızlığı ve mortalitede enterokoklar risk faktörüdür. Bu nedenle kültürde enterokok izole edildiğinde, tedavi spektrumunda enterokoklara etkili bir antibiyotik yer almalıdır (B-III). İmmünyetmezlik, postoperatif peritonit, intraabdominal sepsis + önceden sefalosporin ya da enterokokları kapsamayan tedavi kullanma öyküsü, protez kapak veya prostetik intravasküler materyal varlığında ise kültür sonuçları çıkana kadar ampirik tedavi enterokokları da içermelidir (B-II). Yüksek risk [karaciğer transplantasyonu, vankomisine dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu] olmadığı sürece VRE'ye yönelik tedavi başlanmasına gerek yoktur (B-III).

MRSA İAI'de sık rastlanan bir bakteri değildir. Kolonize hastalarda, önceki tedavi başarısızlığında (tersiyer peritonit) ve önemli düzeyde antibiyotik maruziyeti olanlarda ampirik tedavide düşünülmelidir (B-II).

AKUT KOLESİSTİT TEDAVİSİ

Toplum kökenli akut kolesistitte antibiyotik spektrumunun enterokokları kapsamaması gerek-

Tablo 5. Hastane kökenli komplike intraabdominal enfeksiyonların ampirik tedavisinde önerilen antimikrobiyal tedavi rejimleri*

| Lokal mikrobiyolojik veriler | Karbapenem | Piperasilin-tazobaktam | Metronidazol + sefepim/seftazidim | Aminoglikozid | Vankomisin |
|---|------------|------------------------|-----------------------------------|---------------|------------|
| Dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , GSBL pozitif <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> ve diğer MDR GNB < %20 | + | + | + | - | - |
| GSBL pozitif <i>Enterobacteriaceae</i> | + | + | - | + | - |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'da seftazidim direnci > %20 | + | + | - | + | - |
| MRSA | - | - | - | - | + |

* 8 no'lu kaynaktan alınmıştır.

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, MDR GNB: Çok ilaca dirençli gram-negatif bakteriler.

mez. Anaeroplarda da spektrumun dışındadır. Ancak ileri yaş grubunda, immünsüpresiflerde ve biliyo-enterik anastomoz yapılanlarda anaeroplarda da düşünülmalıdır (Tablo 6).

TEDAVİ SÜRESİ

Tedavinin başarısında süre çok önemlidir. Günümüzde tedavi süresinin kısa tutulması yönünde giderek artan bir görüş birliği vardır. Hem bu süre yeterli bulunmakta hem de toksik etkiler, dirençli suşların yayılımı ve maliyet artışının önüne geçileceği düşünülmektedir. Ciddi enfeksiyonlar hariç (sepsis, tersiyer peritonit vb.) önerilen tedavi süre-

si çoğunlukla 5-7 gündür (B-III). Bu sürenin belirlenmesinde iki faktör önemlidir: intraoperatif bulgular ve enfeksiyon bulguları (ateş, lökositoz). Ateşi ve lökositozu düşmüşse ve oral diyeti tolere ediyorsa tedavi kesilebilir. Böyle bir hastada tedaviden sonra enfeksiyonun tekrarlama riski son derece düşüktür. Enfeksiyon bulguları devam ediyorsa kaynak yeniden gözden geçirilmeli bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi antibiyotik tedavisinin süresi uzatılmalı ya da tedavi değiştirilmeli ve diğer nedenler araştırılmalıdır (A-III) (7).

Sonuç olarak; İAİ'nin tedavisinde köşe taşı erken dönemde yeterli düzeyde kaynak kontrolü-

Tablo 6. Akut kolesistit ve ampirik tedavisi*

| | |
|--|--|
| Toplum kökenli hafif/orta kolesistit | Sefazolin, sefuroksim, seftriakson |
| Toplum kökenli ciddi kolesistit ileri yaş, immünsüpresyon Biliyo-enterik anastomoz | İmipenem, meropenem, doripenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin/levofloksasin + metronidazol, sefepim + metronidazol |
| Hastane kökenli kolesistit | İmipenem, meropenem, doripenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin/levofloksasin + metronidazol, sefepim + metronidazol + vankomisin |

* 8 no'lu kaynaktan alınmıştır.



nün sağlanmasıdır. Kaynak kontrolü ile birlikte uygun ve erken ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanması, morbidite ve mortaliteyi önemli düzeyde azaltır. Ampirik tedaviyi optimize ederken de gereksiz antibiyotik kullanımına ve direnç artışına yol açılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* 2009;89:421-37.
- Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307:83-93.
- Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996;4:430-5.
- Golstein EJC, Syndman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:29-36.
- Solomkin JS, Mazuski J. Intra-abdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:593-608.
- Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2010;5:9
- Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, et al. Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infections Society. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:161-73.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
- Tellado JM, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis* 2007;39:947-55.
- Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9:335-47.
- Sturkenboom MC, Goettsch WG, Picelli G, in 't Veld B, Yin DD, de Jong RB, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:438-43.
- Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
- Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:338-48.
- Falagas ME, Matthaïou DK, Bliziotis IA. Systematic review: fluoroquinolones for the treatment of intra-abdominal surgical infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:123-31.
- Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):s354-s67.
- Yellin AE, Hassett JM, Fernandez A, Geib J, Adeyi B, Woods GL, et al. 004 Intra-abdominal Infection Study Group. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:165-73.
- Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al; Protocol 017 Study Group. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003;237:235-45.
- Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther* 2008;30:868-83.
- Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chappuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Eragül AKINCI

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Ankara-Türkiye

E-posta: esragulakinci@gmail.com

