

# Profilaktik Antibiyotik Uygulamalarının İstenmeyen Sonuçları

Mehmet Doğanay

## Giriş

Hekimlik pratiğinde, antibiyotiklerin önemli bir kısmı profilaksi adı altında tüketilmektedir. Hastane içi ve hastane dışında antibiyotiklerin tedavi veya profilaksi amacı ile indikasyonsuz kullanılmaları, hastaya fazla tedavi maliyeti ve dirençlilik problemini beraberinde getirmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde çoğul dirençli *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonları bildirilmektedir (1-3). Son yıllarda geniş spektrumlu, son derece etkili antibiyotiklerin tedavi alanına girmesi, klinisyenlere infeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük kolaylıklar sağlamıştır. Bu antibiyotiklerin tedavi veya profilaksi amacı ile indikasyonsuz ve kontrolsüz kullanımları, büyük hastanelerde dirençli mikroorganizmalarla hastane infeksiyonlarını artırmıştır. Bunların en iyi örneği, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, dirençli *Enterobacter* türleri ile oluşan infeksiyonlar,  $\beta$ -laktam ve aminoglikozidlere dirençli enterokok infeksiyonlarındaki artış gösterilebilir (4,5).

Antibiyotik profilaksisinde istenmeyen etkileri aşağıdaki başlıklar altında toplayabiliriz: (a) antibiyotiklere bağlı toksik etkiler; (b) hastanın normal mikroflorasının değişmesi; (c) hastanın kendi florasında antibiyotiklere dirençli bakterilerin gelişmesi; (d) dirençli bakterilerle infeksiyon oluşması; (e) nozokomiyal florada dirençliliğin artması; (f) profilaksinin başarısızlığı; (g) fazla maliyet getirmesi (6). Günümüzde antibiyotik profilaksi alanı hem daraltılmış ve hem de bir veya iki doza indirilmiştir. Genel kabul gören profilaktik uygulamaların istenmeyen etkilerin kısaca özetlenecektir.

## Meningokok İnfeksiyonlarında Profilaksi

Boğazda *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığını ortadan kaldırmak için sülfonamidler, rifampisin ve minosiklin önerilmektedir. Sülfonamidlere duyarlılığı bilinen *N. meningitidis* infeksiyonlarında sülfonamidler profilaksidede ilk tercih edilen ilaçlardır. Eğer duyarlılık durumu bilinmiyorsa dirençlilik nedeniyle sülfonamidlere güvenilmez. Rifampisin profilaksisinde başarı % 85'tir. Profilaksiyi takiben rifampisine hızla dirençlilik gelişebilir. Profilaksidede kullanılan diğer bir ilaç da minosiklidir. Minosikline direnç gelişmemesine rağmen vestibüler reaksiyon gelişmekte, ayrıca çocuklarda ve hamilelerde de kullanılmaması gerekmektedir (6).

## *Haemophilus influenzae* Tip b İnfeksiyonlarında Profilaksi

Romatizmal ateş reküransını önlemede benzatin penisilin başarı ile kullanılmaktadır. Ancak iki dezavantajı vardır. Birincisi injeksiyonların ağrılı olması, ikincisi de eğer penisilin allerjisi varsa reaksiyonun uzun sürmesidir. Oral antibiyotiklerle yapılan profilaksilerde ise bazen başarısızlığın görülebileceği akılda bulundurulmalıdır (6).

## İnfektif Endokardit Profilaksisi

Kardiyoloji dernekleri, çeşitli tıbbi ve cerrahi girişimler sırasında infektif endokardit profilaksisi gereken kalp hastalıklarını, profilaksi önerilmeyen durumları ve çeşitli profilaksi rejimlerini belirlemiştir (8). Profilaksidede önerilen rejimlere streptokok ve özellikle enterokoklarda direnç gelişimi bildirilmektedir. Son yıllarda, enterokokların ampisilin, aminoglikozid ve vankomisine artan sayıda direnç gelişmesi rapor edilmiştir (8,9). Bu nedenle infektif en-

dokardite etken olan bakterilerin duyarlılık durumları izlenmeli ve gelecekte yeni duruma göre antibiyotik profilaksi rejimlerinde modifikasyon yapılmalıdır.

## Seyahat İshallerinde Antibiyotik Profilaksisi

Sanayileşmiş ülkelere, gelişmekte olan ülkelere yapılan seyahatlerde, ishalleri hastalıklar önemli bir problemidir. Etkiler, bölgelere ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Enterotoksijenik *Escherichia coli*, *Shigella* ve *Salmonella* türleri, *Campylobacter jejuni* en sık izole edilen bakterilerdir (10). Barsak patojenleri ile oluşan ishallerde antibiyotik profilaksisinin % 70-80 etkili olduğu gösterilmiştir (11). Seyahat ishalleri, öldürücü olmayan, kendi kendine iyileşen ishallerdir.

İnsanlarda ve veteriner tababette antibiyotiklerin yaygın ve gereksiz kullanımları, önemli barsak patojenlerinde direnç gelişmesine yol açmaktadır. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençlilik paterni, bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Bazı yerlerde *Salmonella* ve *Shigella*'larda, bu bakteri infeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere direnç geliştiği gözlenmektedir (1-3,11). Seyahat ishallerinde profilaktik amaçla doksisiklin, kotrimoksazol, trimetoprim, norfloksasin ve siprofloksasin kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen, taşıdığı kimi sakıncalar nedeniyle seyahat ishallerinde profilaktik antibiyotik kullanımı konusu tartışmalıdır. Bu sakıncalar arasında [1] ilaçlara bağlı yan etki, [2] barsak florasının değişmesi, [3] barsak patojenleri arasında direnç artışı, [4] dirençli suşların selksiyonu, [5] *Candida* ve *Clostridium difficile* gibi patojenlerle infeksiyon sayılabilir (11).

Seyahat ishallerinde, profilaktik amaçla kullanılan ilaçlara bağlı yan etki oranı, kullanılan antimikrobiklere bağlı olmak üzere % 4-24 arasında değişmektedir (11). Bu istenmeyen etkiler nedeniyle, seyahat ishallerinde profilaktik antibiyotik kullanımı sınırlı tutulmalıdır. Ancak yüksek riskli bölgeye seyahat edenlere verilmeli ve süre iki haftayı aşmamalıdır. Ayrıca immünosüpresyon altında veya immün yetmezliği olanlara; gastrektomili veya H<sub>2</sub>-bloker kullananlar gibi mide asiditesi azalmış olanlara; inflamatuvar barsak hastalığı olanlara; dijital ve diüretik alanlara; diyabeti, kardiyovasküler ve hemolitik hastalığı olanlara profilaktik amaçlı antibiyotik verilmesi önerilebilir (6,11).

Ülkemizde, bölgeler arasında hijyen ve sanitasyon koşulları açısından önemli bir farklılık yoktur. Bu nedenle yurtiçi seyahatlerde profilaktik antibiyotik kullanımına gerek yoktur.

## Cerrahi Girişimlerde Profilaksi

Cerrahi girişimlerde, uygun profilaksi için operasyon yerine göre indikasyon, hedef alınan mikroorganizma, seçilecek antibiyotik, kullanım yolu, doz zamanı ve süresi bilinmelidir (3,12). Cerrahi operasyonlar temiz, temiz-kontamine, kontamine ve kirliliğe göre dört kategoriye ayrılmaktadır. Temiz cerrahi yaralarda profilaksi indikasyonu yoktur. Profilaksi, temiz-kontamine ve kontamine cerrahi girişimlerde önerilmektedir. Kirliliğe göre cerrahi yaralarda ise cerrahi tedavi ile beraber antibiyotik tedavisi verilmelidir (3,6,12).

Operasyon esnasında, optimum antibiyotik-doku konsantrasyonunu elde etmek için, antibiyotik anestezi verilmeye başlanınca damar yolundan verilmesi önerilmektedir. Dört saat süren operasyonlarda tek doz, 4 saatten uzun süren operasyonlarda ise ilk dozdan 2 saat sonra bir ikinci doz verilmelidir. Profilaksi amacı ile postoperatif antibiyotik verilmesi gereksizdir (3,13).

Cerrahi girişimlerde, profilaktik antibiyotik uygulamalarının is-

lenmeyen yönleri arasında dirençli bakterilerin seleksiyonu, dirençli bakterilerin aşırı çoğalması, dirençli bakterilerle oluşan yara enfeksiyonu veya sistemik enfeksiyonların gelişmesi, ilaçlara bağlı yan etki, cerrahi tedaviye ek maliyet getirmesi sayılabilir (3,6,14). Cerrahide, eğer uygun antibiyotik profilaksisi uygulanırsa, ilaçlara bağlı yan etki oldukça azdır (15-17). En önemli istenmeyen etki, direnç gelişimi, dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların getirdiği aşırı tedavi maliyetidir.

Kardiyovasküler cerrahide, hastaların yoğun bakım ünitelerinde 6 günden daha uzun kalması, trakeostomi açılması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin profilaksisinde kullanımları ile *P.aeruginosa* ve barsak bakterilerinin kolonizasyonu arasında bir paralellik bulunmuştur (18). Kalp cerrahisinde, profilaktik amaçla birinci kuşak sefalosporinlerin kullanılması derinin stafilokok florasını değiştirmektedir (19). Profilaksizde rifampisin ve nafsilin verilince, operasyonun yedinci gününde deride rifampisine dirençli koagülaz-negatif stafilokokların oranının % 75'e çıktığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada rifampisine dirençli koagülaz-negatif stafilokokların % 80'inin metisiline ve gentamisine dirençli olduğu gösterilmiştir. Derinin stafilokok florasındaki değişikliğin 4-6 ay devam ettiği ve dirençli stafilokokların kalp cerrahisinde hastalarda erken veya geç dönemde enfeksiyon kaynağı olabilecekleri vurgulanmıştır (20). Bu çalışma, hastanelerde antibiyotiklere dirençli koagülaz-negatif stafilokokların artışıyla antibiyotik profilaksisinin rolünü ortaya koyan bir çalışmadır.

Cerrahi girişimlerde, profilaksi adı altında gereksiz antibiyotik kullanılmamasının, direnç gelişiminin azalmasında ve dirençli bakterilere bağlı süperenfeksiyonların önlenmesinde önemli katkısı olacaktır.

#### Selektif Digestif Dekontaminasyon

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların en önemli problemlerinden biri de nozokomiyal enfeksiyonlardır. Genellikle enfeksiyon yeri aşağı solunum yolları, enfeksiyon etkeni de çoğul dirençli Gram-negatif bakterilerdir. Bu enfeksiyonların çoğunun endojen kaynaklı olduğu ve orofaringeal sekresyonların aspirasyonu sonucu geliştiği kabul edilmektedir (21).

Selektif digestif dekontaminasyon (SDD)'da, sindirim kanalından absorbe olmayan antibiyotikler ile, sindirim kanalının florasında bulunan potansiyel patojen aerob Gram-negatif bakterilerin eliminasyonu, anaeroplara ise korunması amaçlanmaktadır. Bu absorbe olmayan antibiyotikler orofarinkse topik olarak uygulanmakta veya nazogastrik tüp ile gastrointestinal kanala verilmektedir. Birçok rejimler tarif edilmiştir. Standard SDD rejiminde amfoterisin, tobramislin ve kolistin bulunmaktadır. Kısa süreli parenteral sefotaksim de rejime ilave edilmektedir (21-23). SDD, yoğun bakım ünitelerinde, 1984 yılında başlayan nispeten yeni bir uygulamadır. Bu konuda ülkemizde henüz çalışma başlamamıştır.

Bütün SDD rejimlerinde Gram-pozitif bakterileri spektrumu içine alan antibiyotik yoktur. Dekontamine mukozada koagülaz-negatif stafilokok, enterokok ve *S.aureus*'un aşırı bir biçimde çoğaldığı bildirilmektedir (23). SDD uygulanan hastalarda komplikasyon olarak az sayıda da olsa *S. aureus* peritoniti, enterokok sepsisi, enterokok pnömonisi, oksasiline dirençli *S. aureus* pnömonisi bildirilmiştir (22-25).

Çalışmalarda, SDD ölüm oranını azaltmamasına rağmen, hastalarda pnömoni oranını azaltmıştır (23, 25). Bazı çalışmalarda ise SDD uygulanan ve uygulanmayan hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı ve ölüm oranları arasında fark olmadığı, SDD'nun tedavi maliyetini artırdığı belirtilmiştir (22). SDD'un yukarıda belirtilen komplikasyonları yanında, sefotaksim kullanımına bağlı bir sorunu da yanında getirmesi beklenmektedir. Bu da dirençli aerob Gram-negatif bakterilerin ve *Pseudomonas*'ların seleksiyonu sonucu sefotaksim direncinde ve genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz yapımında artıştır. Ayrıca metisiline dirençli *S.aureus*, aminoglikozid ve glikopeptidlere dirençli enterokok enfeksiyonlarında artış

olacağı endişesi vardır (23,25).

SDD, hastalarda solunum yolları enfeksiyonu oranını azaltmış olmasına rağmen, önemli bir tedavi maliyeti getirmektedir. Ayrıca hızlı direnç gelişimi ve süperenfeksiyona yol açmaktadır. Bu nedenlerle, bugün SDD'un kesin indikasyonları tam belirlenmemiştir. Daha ileri klinik çalışmalara gereksinim vardır.

#### Kaynaklar

1. Korten V, Mert A, Övünç K, Ceyhan M, Acar S, Ulaş T. Etimesgut bölgesinde 1987 yılında izole edilen Shigella serotipleri ve antibiyotik dirençleri. *Mikrobiyol Büll* 1988; 22: 89-94
2. Willeke A, Altay G, Erdem B. Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Büll* 1988; 22: 17-24
3. Kunin CM, Johnsen KS, Warning AM, Daschner FD. Report of a symposium on use and abuse of antibiotics worldwide. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 12-9
4. Larsen RA. Nosocomial infection. In: Hoeprich PD, Jordon MC, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989: 35-40
5. Haley RW, Hightover AW, Khabbaz RF, et al. Emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in U.S. hospitals. *Ann Intern Med* 1982; 97:297-301
6. Flynn NM, Hoeprich PD. Chemoprophylaxis of infectious diseases. In: Hoeprich PD, Jordon MC, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989: 252-70
7. Green M, Li KI, Wald ER, Guerra N, Byers C. Duration of rifampin chemoprophylaxis for contacts of patients infected with Haemophilus influenzae type B. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 545-7
8. Finch R. Chemoprophylaxis of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1990; 70: 102-10
9. Greenwood D. Antibiotic resistance in enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 631-5
10. Matsen JM. The frequency of bacterial pathogens in infections potentially preventable by antimicrobial prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1990; 70: 9-17
11. Wistrom J, Norrby R. Antibiotic prophylaxis of travellers diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 1990; 70: 111-29
12. Williams JD. Antibiotic prophylaxis-policy and strategy. *Scand J Infect Dis* 1990; 70: 157-60
13. Bergan T. Pharmacokinetic parameters and characteristics relevant to antimicrobial surgical prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1990; 70: 31-5
14. Livermore DM. Mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1991; 78: 7-16
15. Wittmann DH, Condon RE. Prophylaxis of postoperative infections. *Infection* 1991; 19 (Suppl 6): 337-44
16. De La Hunt MN, Karran SJ. Sulbactam/ampicillin compared with cefoxitin for chemoprophylaxis in elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 157-9
17. Di Silverio F, Ferrone G, Carati L. Prophylactic chemotherapy with fosfomicin trometamol during transurethral surgery and urological manoeuvres. Results of a multicentre study. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 98-102
18. Freeman R. Antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *Scand J Infect Dis* 1990; 70: 80-6
19. Archer GL. Alteration of cutaneous staphylococcal flora as a consequence of antimicrobial prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 805-9
20. Archer GL, Armstrong BC. Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery in patients receiving antibiotic prophylaxis. *J Infect Dis* 1983; 147: 642-9
21. European Society of Intensive Care Medicine. The first European consensus conference in intensive care medicine: selective decontamination of the digestive tract in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 609-11
22. Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, Forder AA. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992; 340: 5-9
23. Webb CH. Antibiotic resistance associated with selective decontamination of the digestive tract. *J Hosp Infect* 1992; 22: 1-5
24. Bonten MJM, Tiel FHV, Geest SVD, Stobberingh EE, Gaillard CA. Enterococcus faecalis pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis. *N Engl J Med* 1993; 328: 209-10
25. Daschner F. Emergency of resistance during selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 1-3