

Hastane infeksiyonu profilaksisinde selektif digestif dekontaminasyon

Cüneyt KURU, Bülent BAYSAL

S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İnfeksiyon yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda sık rastlanan ve hayatı tehdit edici komplikasyonların başında gelir. Multiorgan yetmezliği bu hastalarda en sık rastlanan ölüm sebebidir ve çoğunlukla infeksiyon kaynaklıdır (1). On yıldır yapılagelen araştırmalar ünitelerin tipine ve altta yatan hastalığın ciddiyetine göre bu hastalarda %10 ile %50 oranında infeksiyon geliştiğini göstermiştir (2,3). Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi ile infeksiyon gelişme riski arasında da bir ilişki söz konusudur. YBÜ' ne girişten beş gün sonra %50 , on gün sonra ise %90 oranında infeksiyon geliştiği , bu infeksiyonların %50-80'inin gram(-) bakteriler, %20-40'ının ise gram(+) bakteriler tarafından oluşturuldukları bildirilmektedir (4,5).

Hastanede kalınan süre boyunca hastaların orofarinks ve gastrointestinal traktuslarında kolonize olan nozokomiyal mikroorganizmalar, hastaların floralarında değişikliğe sebep olmaktadır. Bununla birlikte özellikle gram(-) bakteriler tarafından oluşturulan infeksiyonların hastanın kendi florasından kaynaklanabileceği düşünülmüş ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Hayvan deneylerinde bakterilerin intestinal lümeninden extraintestinal alanlara doğru yer değiştirebildikleri gösterilmiştir ki bu olaya bakteriyel translokasyon denilmektedir. Bakteriyel translokasyon, bakterilerin epitelyal hücreler vasıtasıyla lamina propriyaya girmeleri buradan da lenfatik kanallar yoluyla mezenterik lenf bezlerine veya vasküler yolla önce karaciğere sonra da diğer organlara ulaşması şeklinde gerçekleşmektedir.

Translokasyon genellikle aerob bakteriler tarafından olmakta, anaerob bakteriler nadiren bölgesel lenf bezlerine transloke olmaktadır (6).

1970'lerin başlarında Van der Waaij ve Berghuis De Vries'in (7) hayvanlar üzerinde yaptıkları araştırmada, bir grup hayvana oral antibiyotik verilmiş ve hayvanların tüm intestinal florası elimine edilmiştir. Bu hayvanlara ve kontrol grubuna oral yoldan gram(-) bakteri verildiğinde, floranın temizlendiği hayvanlarda bakterilerin daha fazla kolonize oldukları, floranın korunduğu kontrol grubunda ise çok daha az kolonize oldukları görülmüş ve bu olaya kolonizasyon rezistansı adı verilmiştir.

Sonraki çalışmalarda ampisilin gibi bazı antibiyotiklerin hem aerob hem de anaerob florayı baskıladıkları ve kolonizasyon rezistansını düşürdükleri, bazı antibiyotiklerin ise (nalidiksik asit, polimiksin B, trimetoprim sülfametoksazol vb.) aerob florayı selektif olarak baskıladıkları ve kolonizasyon rezistansını korudukları saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkan araştırmacılar, anaerob florayı etkilemeden aerob bakterileri selektif olarak baskılayan antibiyotikler ile gastrointestinal kanalın dekontaminasyonu işlemi olan selektif digestif dekontaminasyonun gastrointestinal kanaldan kaynaklı hastane infeksiyonlarını önlemede etkili olabileceğini düşünmüşlerdir.

1980'li yıllarda selektif digestif dekontaminasyon (SDD) nütropenik hastalarda uygulanmış ve gram(-) bakteriler ile oluşan infeksiyonları önlemede etkili olduğu görülmüştür (8). 1984'de Stoutenbeek ve arkadaşları (9) ilk defa YBÜ'lerinde yatan hastalara SDD uygulamışlar ayrıca dekontaminasyonun birkaç günde sağlanabileceği düşüncesiyle, hastalara ek olarak ilk birkaç gün parenteral antibiotik verilmesinin gerekli olduğu kanısına varmışlardır. YBÜ'de en az beş gün yatan, mekanik ventilasyon uygulanan,

üriner, santral venöz ve arteriyel kateterleri bulunan 122 hasta üzerinde yaptıkları bu çalışmada (63 SDD grup, 59 kontrol grup) SDD grubundaki hastaların %16'sında infeksiyon gelişirken, kontrol grubunda %81 oranında infeksiyon gelişmiştir.

SDD uygulanan hastalarda gram(-) bakterilerle oluşan infeksiyonlarda azalma gözlenirken gram(+) bakteriler ile oluşan infeksiyonların değişmediği veya artış gösterdiği görülmüştür. Konrad ve arkadaşları (10), Quinio ve arkadaşları (11) SDD uyguladıkları hastalarda metisilin rezistan *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* infeksiyonlarında artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Blair ve arkadaşları (12) SDD uyguladıkları YBÜ hastalarında ciddi koagülaz negatif stafilokok infeksiyonlarında azalma olmadığını görmüşlerdir. Mackie ve arkadaşları (13) çalıştıkları yanık ünitesinde SDD'nin gram(-) bakteriler ile kolonizasyonu azalttığını fakat *S. aureus* kolonizasyonunu değiştirmediklerini görmüşler, SDD uygulamasını intranasal mupirosin ile desteklediklerinde bu kombinasyonun *S. aureus* ile oluşan infeksiyonları azalttığını saptamışlardır.

Hammond ve arkadaşları (14) nöroloji YBÜ'de en az beş gün yatan ve 48 saatten fazla ventilasyon uygulanan 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada (20 SDD grup, 20 kontrol grup) hastalara 6 saatte bir oral yoldan amfoterisin B, polimiksin E, tobramisin ve ilk üç gün IV sefotaksim ile SDD uygulanmıştır. Sonuçta çalışma grubundaki hastaların 11'inde, kontrol grubundakilerin ise 10'unda infeksiyon geliştiği gözlenmiştir. YBÜ'de kalma süresi ve mortalite oranları değişmemiştir. Rocha ve arkadaşları (15) YBÜ'de 5 günden fazla kalan ve 3 günden fazla mekanik ventilasyon uygulanan 101 hastanın 47'sine polimiksin E, tobramisin, amfoterisin B ve IV sefotaksim (ilk 4 gün) ile SDD uygulamışlardır. Orofarinks, trakea ve gastrointestinal dekontaminasyon sonucunda, SDD grubunda %26 oranında infeksiyon gelişirken, kontrol grubunda %63 oranında infeksiyon görülmüştür. Solunum yolu infeksiyonu SDD ve kontrol grubunda sırasıyla %15 ve %46, üriner sistem infeksiyonu %9 ve %31 oranında görülmüştür. SDD grubunda %21 mortalite oranı görülürken, kontrol grubunda bu oran %44 olarak gerçekleşmiştir. Mekanik ventilasyon zamanı ve YBÜ'de kalış süresi değişmemiştir.

Verhaegen (16) YBÜ'ne alınan ve en az 48 saat entübasyonda kalan 578 hastayı üç gruba ayrılmıştır. 185 hasta kontrol grubu olarak belirlenmiş, 193 hastaya kolistin + tobramisin ile, 200 hastaya ise ofloksasin + amfoterisin B kombinasyonu ile SDD uygulanmıştır. Her iki SDD rejimi kommensal bakterilerden *E. coli*, *Proteus* ve *Klebsiella* türlerini elimine etmiş, *P. aeruginosa*, *X. maltophilia*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Morganella* ve *Enterobacter* ile oluşan infeksiyonları azaltmamıştır. Ayrıca Stafilokok ve Enterokoklar ile oluşan bakteriyemiler, kontrol grubuna oranla, SDD uygulanan grupta daha çok görülmüştür. Ofloksasin verilen grupta sekonder üriner infeksiyonu ve solunum yolu infeksiyonları diğerlerine göre daha az görülürken, bakteriyemi ve diğer infeksiyonların sıklığı değişmemiştir.

Bion ve arkadaşları (17) karaciğer transplantasyonu yapılan 32 hastaya klasik tedavi, 21 hastaya da SDD uygulamışlardır. SDD uygulanan hastalarda gram(-) basil kolonizasyonu engellenebilmiş ve pulmoner infeksiyonlar azalmıştır. Smith ve arkadaşları (18) karaciğer transplantasyonu yapılan 36 çocuğun 18'ine perioperatif parenteral antibiyotik, 18'ine de ek olarak polimiksin E, tobramisin ve amfoterisin B ile, ağızdan beslenmeye başlanana kadar SDD uygulamışlardır. Çalışma grubundaki hastaların 3'ünde (%11), kontrol grubundakilerin 11'inde (%50) gram(-) bakterilere bağlı infeksiyon gelişmiştir. Gram(+) ve anaerob bakterilerin etkilenmediği, mortalite oranlarının değişmediği gözlenmiştir. Kuo ve arkadaşları (19), Hjortrup ve arkadaşları (20) SDD uyguladıkları karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, gram(-) bakteriler ve mantarlar ile oluşan infeksiyonların kontrol gruplarına oranla daha az geliştiğini, hastane masraflarında da azalma olduğunu saptamışlardır.

Luiten ve arkadaşları (21) akut pankreatit vakalarında SDD'nin mortalite üzerindeki etkisini araştırmışlardır. 3 yıl süren çalışmada akut nekrotizan pankreatit tanısı almış 102 hastanın 52'sine standart tedavi, 50'sine standart tedavi + SDD (norfloksasin + kolistin + amfoterisin B) uygulanmıştır. Gram(-) bakteriler ile oluşan pankreatik infeksiyonların azalması sonucu SDD grubunda %22 mortalite oranı görülürken, kontrol grubunda bu oran %35 olarak gerçekleşmiştir. Gram(+) bakteriler ile oluşan pank-

reaktif infeksiyonların ise mortalite oranlarını değiştirmedeği görülmüştür (22).

Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda immünsupresyon uygulanmakta ve bu hastalar infeksiyonlara açık hale gelmektedirler. Onbeş yıldan beri yapılagelen çalışmalar bu hastalarda SDD'nin infeksiyonları önlemede etkili olduğunu göstermiştir (23). Rhades ve arkadaşları (24) kemik iliği transplantasyonu yapılan 25 çocuğa SDD uygulamışlardır. Orofarinks dekontaminasyonu için klorhexidine içeren ağız yıkama suyu, intestinal dekontaminasyon için neomisin, kolistin ve nistatin verilmiştir. Çocukların %33'ünde hem orofaringeal hem de intestinal dekontaminasyon sağlanabilmiştir. Hastaların %36'sında gram(+) koklarla oluşan sepsisemi, %28'inde Graft Versus Host Disease gelişmiş, dekontaminasyon sağlanabilen çocukların hiçbirinde GVHD oluşmamıştır. Bosi ve arkadaşları (25) kemik iliği transplantasyonu yapılan 34 hastada yaptıkları çalışmada, tek başına aztreonam ile uygulanan SDD'nin kolistin + neomisin kombinasyonu kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir.

SDD ile intestinal gram(-) bakterilerin eliminasyonu sonucu, endotoksemi oluşumunun azaltılabileceğine ilişkin araştırmalar yapılmıştır. Martinez ve arkadaşları (26) SDD'nin kardiopulmoner bypass sırasında oluşabilen endotoksemi ve sitokin aktivasyonuna etkisini araştırmışlardır. 80 hasta üzerinde yapılan çalışmada 40 hastaya preoperatif polimiksin E, tobramisin ve amfoterisin B ile SDD uygulanmıştır. Rektal sürüntülerin bakteriyolojik değerlendirilmeleri ile dekontaminasyonun etkinliği araştırılmıştır. 24 saat sonra bakterilerin 10 kat, 48 saat sonra 1000 kat azaldığı ve 72 saat sonra hiç bakteri üremediği görülmüştür. SDD uygulanan hastalarda endotoksin ve IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna oranla daha düşük seviyelerde olduğu gözlenmiştir.

Dissemine intravasküler koagülopati (DIC) tedavisinde SDD'nin uygulandığı bir vaka takdiminde (27), intrauterin Coxsackie B1 hepatiti olan prematür bir yenidoğanda, doğumdan birkaç gün sonra DIC gelişmiştir. Standart tedaviye yanıt vermeyen bebeğe polimiksin E ve tobramisin kombinasyonu ile SDD uygulanmasını takiben bebekte klinik düzelme sağlanmış ve DIC tablosu gerilemiştir. Araştırmacılar, SDD uygulanması ile intestinal endotoksin havuzunda bariz bir azalma sonucu hastadaki klinik tablonun düzeldiği kanısına varmışlardır.

Spontan bakteriyel peritonit açısından riskli hastalarda (gastrointestinal kanamalı siroz hastaları vb.) SBP oluşumunu önlemek için oral norfloksasin ile yapılan SDD'nin başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (28).

SDD uygulanmasında kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi de önemli bir sorundur. Misset ve arkadaşları (29) 64 YBÜ hastasında yaptıkları bir çalışmada, hastalara polimiksin E, gentamisin ve amfoterisin B ile SDD uygulamışlardır. Başlangıçta fekal floradaki gram (-) bakterilerin %15 ve %26'sı polimiksin E ve gentamisine dirençli iken 16 gün sonra her iki antibiyotiğe karşı %50 direnç olduğu saptanmıştır. Başlangıçta stafilokokların %50'si gentamisine duyarlı iken dördüncü günde direnç oranı %100 olmuştur.

Sonuç olarak SDD, özellikle YBÜ'de yatan hastalarda gram(-) bakteriler ile oluşan infeksiyonları önlemede etkili olarak görülmekle birlikte özellikle metisilin rezistan S.aureus gibi gram(+) bakteriler ile oluşan infeksiyonları etkileyememekte ve dirençli suşların oluşmasına sebep olabilmektedir. Çoğu araştırmada SDD'nin mortalite oranlarını değiştirmedeği bildirilmişse de yapılan metaanalizlerde SDD uygulanan hastaların mortalite oranlarında %10 azalma olduğu belirtilmektedir (30,31).

KAYNAKLAR

1. Watt I, Ledingham IM. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia* 1984; 39: 973-81.
2. Daschner FD, Frey P, Wolff G, Banmann PC, Suter P. Nosocomial infections in intensive care wards : a multicenter prospective study. *Intens Care Med* 1982; 8: 5-9.
3. Potgieter PD, Linton DM, Oliver S, Forder AA. Nosocomial infections in a respiratory intensive care unit. *Crit Care Med* 1987; 15: 495-8.
4. Verhoef J, Verhage E, Visser MR. A decade of experience with selective decontamination of the digestive tract as prophylaxis for infections in patients in the intensive care unit, what have we learned? *Clin Infect Dis* 1993; 17: 1047-54.

5. Lode H, Schaberg T, Stahlmann R. Selective decontamination of the digestive tract, indications and problems. *Infection* 1995; 23: 129-32.
6. Wells CL. Relationship between intestinal microecology and the translocation of intestinal bacteria. *Ant Leeuwenh* 1990; 58: 87-93.
7. van der Waaij D, Berghuis De Vries J. Determination of colonization resistance of the digestive tract of individual mice. *Journal of Hygiene* 1974; 72: 379.
8. Dekker AW, Rozenberg Arska M, Sixma JJ, Verhoef J. Prevention of infection by trimethoprim sulfamethoxazole plus amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukaemia. *Ann Intern Med* 1981; 95: 555-9.
9. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, 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.
10. Konrad F, Schwalbe B, Heeg K, Wagner H, Wiedeck H, Kilian J. Kolonisations-Pneumoniefrequenz und Resistenzentwicklung bei langzeitbeatmeten Intensivpatienten unter selektiver Dekontamination des Verdauungstraktes. *Anaesthesist* 1989; 39: 99-109.
11. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviand X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. *Chest* 1996; 109: 765-72.
12. Blair P, Rowlands BJ, Lowri K, Webb H, Armstrong P, Smilie J. Selective decontamination of the digestive tract, a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. *Surgery* 1991; 110: 303-10.
13. Mackie DP, van Hertum WA, Schumburg TH, Kuijper EC, Knape P, Massara F. Reduction in *Staphylococcus aureus* wound colonization using nasal mupirocin and selective decontamination of the digestive tract in extensive burns. *Burns* 1994; 20: 14-17.
14. Hammond JM, Potgieter PD. Neurologic disease requiring long term ventilation, the role of selective decontamination of the digestive tract in preventing nosocomial infection. *Chest* 1993; 104: 547-51.
15. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L et al. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Intensive Care Med* 1992; 18: 398-404.
16. Verhaegen J. Randomized study of selective decontamination on colonization and prevention of infection in mechanically ventilated patients in the ICU. Belgium, University of Leuven (PhD thesis) 1992: 1-12.
17. Bion JF, Badger I, Crosby HA, Hutchings P, Kong KL, Baker J, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces gram negative pulmonary colonization but not systemic endotoxemia in patients undergoing elective liver transplantation. *Crit Care Med* 1994; 22: 40-9.
18. Smith SD, Jackson RJ, Hannakan CJ, Wadowsky RM, Tzakis AG, Rowe MI. Selective decontamination in pediatric liver transplants. A randomized prospective study. *Transplantation* 1993; 55: 1306-9.
19. Kuo PC, Bartlett ST, Lim JW, Plotkin JS, Wilson S, Johnson LB. Selective bowel decontamination in hospitalized patients awaiting liver transplantation. *Am J Surg* 1997; 174: 745-8.
20. Hjortrup A, Rasmussen A, Hansen BA, Heslet L, Moesgaard F. Early bacterial and fungal infections in liver transplantation after oral selective bowel decontamination. *Transplant Proc* 1997; 29: 3106-10.
21. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1995; 222: 57-65.
22. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Differential prognosis of gram negative versus gram positive infected and sterile pancreatic necrosis, results of randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 811-6.
23. Guiot HF, van Furth R. Selective decontamination in bone marrow transplant recipients. *Epidemiol Infect* 1992; 109: 349-60.
24. Rhades LE, van Saene HK, White S, Fairclough S, Ball LM, Martin J. Microbial carriage sepsis, infection and acute GVHD in the first 25 BMT at the Royal Liverpool Childrens Hospital. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 261-9.
25. Bosi A, Fanci R, Pecile P, Guidi S, Saccardi R, Vanucchi AM. Aztreonam versus colistin-neomycin for selective decontamination of the digestive tract in patients undergoing bone marrow transplantation: a randomized study. *J Chemother* 1992; 4: 30-34.
26. Martinez AE, Merino P, Bru M, Conejero R, Seller G, Munoz C. Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med* 1993; 21: 1684-91.
27. van Saene HK, Stoutenbeek CP, van Saene JJ. Selective decontamination of the digestive tract contributes to the control of disseminated intravascular coagulation in severe liver impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 436-42.
28. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 203-17.
29. Misset B, Kitzis MD, Conscience G, Goldstein F, Fourrier A, Carlet J. Mechanisms of failure to decontaminate the gut with polymixin E, gentamicin and amphotericin B in patients in intensive care. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1994; 13: 165-70.
30. Ramsay G, van Saene RH. Selective gut decontamination in intensive care and surgical practice: where are we? *World J Surg* 1998; 22: 164-70.
31. Sun X, Wagner DP, Knaus WA. Does selective decontamination of the digestive tract reduce mortality for severely ill patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 753-5.