

Perioperatif Sistemik Antibiyotik Profilaksisi: Kime, Hangi Antibiyotik, Ne Zaman, Ne Kadar Süre ve Doz?

Prof. Dr. Halit ÖZSÜT

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

e-posta: halitozsut@superonline.com

Antibiyotiklerin infeksiyon veya kontaminasyon olmadan uygulanmasına antibiyotik profilaksisi denir. Ameliyattan önce bir infeksiyon söz konusuysa (örn. perforate apandisit, akut kolesistit, intraabdominal apse vb.) veya travma cerrahisinde olduğu gibi bakteri inokülasyonu gerçekleşmişse, yani ameliyat sahası önceden kirlenmişse antibiyotik profilaktik değil, tedavi amacıyla uygulanmaktadır. Bu nedenle profilaktik veya perioperatif tedavi amacıyla yapılan antibiyotik uygulamalarını birbirleriyle karıştırmamak gerekir; çünkü infekte ve/veya kirlenmiş sahada yapılan operasyonda antibiyotik uygulama süresi, dozu ve seçiminde farklılıklar vardır.

Cerrahi girişimlerde antibiyotik profilaksisi, ameliyat sırasında ve hemen sonrasında dokuda yeterli antibiyotik düzeyi sağlamak, bakteriyel florayı azaltmak ve olabilecek kontaminasyonu konağın karşı koyabileceği düzeye indirmek amacıyla yapılır.

Cerrahi girişimlerin tümünde değil, yüksek infeksiyon riski taşıyanlarda veya seyrek, fakat hastanın yaşamını tehdit edebilecek infeksiyon gelişiminin söz konusu olduğu durumlarda antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır.

Steril bir cerrahi girişimde kontaminasyon endojen (hastanın kendi derisi, solunum yolu, gastrointestinal veya ürogenital sistemleri) veya ekzojen (ameliyat ekibi, ameliyatta kullanılan aletler, ameliyathane vb.) kaynaklı olabilir. En önemli ve sıklıkla cerrahi yara infeksiyonuna yol açan kaynak hastanın kendi deri florasıdır. Bu nedenle hemen tüm cerrahi girişimlerde cerrahi yara infeksiyonu oluşabilir, profilaktik olarak kullanılacak antibiyotik de operasyon alanını kontamine etmesi söz konusu olan bakterilere (stafilokoklara) etkili olmalıdır. Profilakside de bu durum mutlaka dikkate alınmalı ve kullanılacak antibiyotik cerrahi yara infeksiyonunu önleyebilmelidir.

En son kullanıma giren, en pahalı, direnç gelişimine yol açabilecek, istenmeyen etkileri olan antibiyotikler profilakside kullanılmamalıdır. Kullanıldıkları takdirde oluşabilecek, bu antibiyotiklere de dirençli infeksiyonların gelişimi kaçınılmazdır. Bu durumda ağır seyirli ve/veya çoğul dirençli bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek ajanlar kaybedilmiş olur.

Profilaksi operasyondan hemen önce başlatılmalı ve 24 saatten fazla sürdürülmemelidir. En iyi profilaksi yolu sistemik parenteral yoldur. Bugün profilakside en sık kullanılan antibiyotik, deri florasına (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) etkili ve de ucuz olması nedeniyle sefazolindir. Operasyondan 30 dakika önce 1 g intravenöz yapılmalı, operasyon süresince altı saatte bir tekrarlanmalıdır. Ancak anaerop bakteri kontaminasyonunun söz konusu olduğu, özellikle batın ameliyatlarında, sefoksitin de seçilebilir, ancak ülkemizde piyasada mevcut olmadığına onun yerine metronidazol kullanılabilir.

Son yıllarda cerrahide antibiyotik profilaksisi konusunda oldukça net kurallar ve uygulamaların geniş kabul görmesine karşın, ülkemizde halen cerrahide antibiyotik profilaksisi konusunda bir netlik sağlanamamıştır. Hemen her cerrahi kliniği/servisi kendine bir profilaktik rejim yaratmıştır denilebilir. Böyle uygulamaların yarar getirmeyeceği, aksine zararlı olabileceği konuyla ilgili herkesçe bilinmektedir. Durum böyleyken ülkemizde bu durum, azalsa da, süregelmektedir. Hastanelerde kullanılan antibiyotiklerin %30-40'ı profilaktik amaçlıdır.

Cerrahi profilaksi, evrensel kabul gören asepsi ve antisepsi uygulamalarının yerini alamaz, kötü bir cerrahi tekniğin olumsuz sonuçlarını ortadan kaldıramaz. Cerraha güven vermesi amacıyla yaygın antibiyotik kullanımı bu kapsam içinde değerlendirilmemelidir. Bu konu özellikle günümüzde artan önemde değerlendirilmelidir, çünkü özellikle ülkemizde gözardı edildiği gözlenmektedir.

Her ameliyatta profilaktik antibiyotik kullanımının gerekli olmadığı akıldan çıkarılmamalıdır. Profilaksi, normal konakta ancak yüksek infeksiyon riskinin söz konusu olduğu durumlarda uygulanmalıdır, infeksiyon riski düşükse konak savunma mekanizmaları infeksiyon gelişimi önleyecektir. İmmün sistemi normal olan konaklarda kontaminasyon olsa bile, profilaksi yapılmasa da, infeksiyon hemen çoğu kez gelişmeyecektir. İnfeksiyonun önlenmesinde en önemli faktörün konağın immün sistemi olduğu daima akılda tutulmalıdır.

Antibiyotik profilaksisi basit bir uygulama olarak görülmemeli ve gelişigüzel yapılmamalıdır. Belli genel kurallara mutlaka uyulmalıdır. Mutlaka antibiyotik seçimi ve kullanımını konusunda gerekli özen gösterilmelidir. Girişimde infeksiyon riski ve/veya gelişebilecek infeksiyonun önemli sonuçları olması da söz konusu olmalıdır. Önlenmeye çalışılan infeksiyonun/ların etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları önceden bilinmelidir, böylece doğru antibiyotik seçimi yapılabilir. İnsizyon yapıldığı sırada yeterli ve etkili doku konsantrasyonu sağlanmış olmalıdır. Bunu sağlamak amacıyla profilaktik antibiyotik preoperatif uygulanmaya başlanmalı, parenteral ve yeterli dozda uygulanmalıdır. Kullanım süresi de çok önemlidir. Profilaksi mutlaka kısa süre uygulanmalı, postoperatif

uzun süre antibiyotik profilaksisine devam edilmemelidir. Profilaksinin yararı riskini aşmamalı, geniş spektrumlu, pahalı, istenmeyen etkileri yüksek oranda olan antibiyotikler kullanılmamalıdır. Dar spektrumlu, ucuz ve mümkün olduğunca tedavide kullanılan antibiyotikler tercih edilmelidir. Hastanede/kliniklerde/servislerde uygulanacak profilaksi konusunda tüm sağlık personeli (cerrah/hekim, hemşire, diğer personel) yeterince eğitilmelidir, kurallar öğretilmelidir.

Cerrahide antibiyotik profilaksisinin ne zaman kullanılmaya başlandığı kesin olarak bilinmemektedir. Belirtilmesi gereken gerçek modern cerrahinin gelişimini, mikrobiyolojideki farkındalık artışına ve antibiyotiklere borçlu olduğudur. Modern antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte cerrahinin tüm branşlarında önemli gelişmeler olmuştur.

Profilaksiye Louis Pasteur'ün 1862 yılında Paris Bilim Akademisi tarafından kabul edilen ilk mikrobiyolojik çalışmalarının önderlik ettiği söylenebilir. Lister'in ameliyathanesinin her tarafına karbolik asit püskürttüğü göz önüne alınırsa antimikrobik profilaksisinin ilk uygulamalarında biraz abartma olduğu ve uygulamanın tam hedefe yönelik olmadığı düşünülebilir. İlk yapılan ve katılanların rastgele gruplandırılmadığı çalışmalarda, bu çeşit profilaksinin fayda sağlamadığı ya da daha yüksek bir enfeksiyon oranına yol açtığından söz edilmiş ve antimikrobik ajanlara dirençli enfeksiyonların sıklığındaki artıştan, profilaktik antibiyotik kullanımlarının sorumlu olduğu çıkarımları yapılmıştır. Daha sonraları bazı araştırmacılar tarafından antibiyotiklerin kontaminasyona uğramış ve infekte ameliyat yaralarında işe yarayabileceği ileri sürülmüştür. Buna karşılık temiz veya temiz-kontamine ameliyatlarda profilaktik antibiyotik uygulamaları genellikle kabul görmemiştir. 1950 ve 1960'lı yıllarda yapılan ilk çalışmalar cerrahide antibiyotik profilaksisinin yetersiz olduğu yönünde sonuçlar ortaya koymuştur, günümüzdeki kuralların ışığında incelendiklerinde bu çalışmaların iyi planlanmamış oldukları ve temel antibiyotik profilaksisi ilkelerine çok iyi uyulmamış olduğu dikkatleri çekmektedir. Bu çalışmaların pek çoğunda hastalara enfeksiyon geliştikten sonra antibiyotik uygulanmıştır; fakat bu çalışmaların ışığında istenmeyen etkiler, etkinliğin kesin olmaması, antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açabileceği düşüncesi gibi faktörler nedeniyle 1960'lı yıllarda cerrahların çoğu temiz ameliyatlarda rutin profilaksi uygulamasının gereksiz ve istenmeyen bir uygulama olduğu düşüncesindeydiler. Bununla birlikte 1960'lı yılların başlarında ele geçen bazı önemli bulgular antibiyotik profilaksisi konusundaki bilgilerde önemli değişikliklere yol açmıştır. Kobay modelinde profilaktik antibiyotiğin uygulanma zamanıyla, etkinliği arasındaki önemli ilişki ortaya konulmuştur. Tavşanlarda kontamine yaralarda antibiyotiğin veriliş zamanıyla enfeksiyonun ortadan kalkması arasında bir ilişki olduğu fark edilmiştir, fakat bu ilişkinin sayısal ifadesi için daha iyi bir modelin geliştirilmesini beklemek gerekmiştir. Kobaylara intradermal olarak penisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* inokülasyon uygulamasından önce ve sonra çeşitli zamanlarda penisilin uygulanmıştır. İnokülasyondan hemen önce veya inokülasyon sırasında uygulanan penisilin, daha sonraki stafilokok enfeksiyonu tarafından oluşturulan lezyonlarda belirgin bir azalma sağlamıştır. Gerçekte bu lezyonlar, öldürüldükten sonra intradermal olarak verilen stafilokokların oluşturduklarına sayıca ve nitelikçe

benzemekteydi. Bununla birlikte profilaktik antibiyotik uygulamasının geciktiği her saat, daha sonraki infeksiyonun daha yaygın olmasına yol açıyordu. Nitekim sadece 3-4 saatlik bir gecikme bile, oluşan infekte lezyonun hem büyüklük hem de histopatolojik bakımdan hiç profilaksi uygulanmamış hayvanlarda görülenlerden tamamen farksız olmasına yol açmaktaydı. Bu çalışma daha önceki klinik çalışmalarda yapılan önemli bir hatayı ortaya çıkardı. Bu çalışmalarda cerrahi hastalara antibiyotikler, hasta ameliyattan çıkıp uyanma odasına gelene kadar uygulanmamaktaydı, bu durum ameliyat yarasına bulaşan bakterilerin 4-6 saatlik kritik bir dönem boyunca başıboş kalıp çoğalmalarına neden olmaktaydı. Profilaktik antibiyotiklerin verilmiş zamanlarının taşıdığı önem, farklı hayvan türleri, farklı patojenler ve farklı antibiyotik kullanılan çalışmalarda doğrulandı. Bu çalışmalar etkili bir profilaksi sağlanabilmesi için antibiyotiklerin, bakterilerin bulaşmaları sırasında dokularda gerekli konsantrasyonlarda bulunması gerektiğini de ortaya koydu. Sonraki çalışmalar, *S. aureus*'u da kapsayacak şekilde patojen pek çok bakterinin ameliyat yarasının kapatılması sırasında temiz yaraların %90'a yakın bölümünde üretilebildiğini gösterdi. Böylece bakterilerin ortam ne kadar steril olursa olsun veya ne kadar dikkatli bir cerrahi teknik kullanılırsa kullanılsın ameliyat insizyonuna sızmayı başardıkları gösterildi. Daha sonraları ise laminar havalandırma koşullarında bile tamamen steril bir ameliyat yarası elde edilemediği doğrulandı. Bulaşan bakteri sayısı az bile olsa vücudun bağışıklık mekanizmalarındaki değişiklik ve ameliyat yarasının taze oluşu, bütün cerrahi yaraları infeksiyona elverişli bir duruma getirmektedir.

Çalışmalar parenteral antibiyotiklerin anestezi indüksiyonundan önce verilmesine gereksinim olmadığını da ortaya koydu. Çalışma verileri ışığında, hastanın odasından alınıp ameliyathaneye götürülmeden önce profilaksi amacıyla antibiyotik uygulamasının da hatalı olduğu anlaşılmıştır, çünkü ameliyat başlayana kadar ortaya çıkabilecek beklenmedik gecikmeler sırasında serum antibiyotik konsantrasyonları gerekli konsantrasyonların altına inebilmektedir. Diğer yandan uzun süren ameliyatlarda profilaktik antibiyotiğin ikinci vd dozlarının gerekli olduğu da anlaşılmıştır.

Daha sonraki yollarda temel ilkelere uyularak yapılan çok sayıdaki antibiyotik profilaksisi çalışmaları uygun durumlarda profilaksinin yarar sağladığını tartışmasız ortaya koymuştur.

Bütün bu gelişmelere karşın cerrahi yara infeksiyonları halen tam önlenememiş değildir, dünyada her yıl milyonlarca yara infeksiyonu gelişmeye devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Peppas G, Falagas ME. *Antimicrobial prophylaxis in surgery: an international survey. Surg Infect (Larchmt)* 2010;11:343-8.
2. Kaiser AB. *Antimicrobial prophylaxis in surgery. N Engl J Med* 1986;315:1129-38.
3. Kaiser AB. *Surgical-wound infection. N Engl J Med* 1991;324:123-4.
4. Leaper D, McBain AJ, Kramer A, Assadian O, Sanchez JL, Lumio J, et al. *Healthcare associated infection: novel strategies and antimicrobial implants to prevent surgical site infection. Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:453-8.

5. Meeks DW, Lally KP, Carrick MM, Lew DF, Thomas EJ, Doyle PD, et al. Compliance with guidelines to prevent surgical site infections: as simple as 1-2-3 ? *Am J Surg* 2011;201:76-83.
6. Misteli H, Widmer AF, Rosenthal R, Oertli D, Marti WR, Weber WP. Spectrum of pathogens in surgical site infections at a Swiss university hospital. *Swiss Med Wkly* 2011;140:w13146. doi: 10.4414/smw.2011.13146.
7. Nichols RL. Current strategies for prevention of surgical site infections. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:426-34.
8. Nichols RL. Preventing surgical site infections: a surgeon's perspective. *Emerg Infect Dis* 2001;7:220-4.
9. Nichols RL. Preventing surgical site infections. *Clin Med Res* 2004;2:115-8.
10. Nichols RL. Surgical antibiotic prophylaxis. *Med Clin North Am* 1995;79:509-22.
11. Nichols RL, Condon RE, Barie PS. Antibiotic prophylaxis in surgery-2005 and beyond. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:349-61.
12. Paluzzi RG. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Med Clin North Am* 1993;77:427-41.
13. Petersen K, Waterman P. Prophylaxis and treatment of infections associated with penetrating traumatic injury. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:81-96.
14. Platt R. Antibiotic prophylaxis in surgery. *Rev Infect Dis* 1984;6(Suppl 4):S880-6.
15. Uçkay I, Harbarth S, Peter R, Lew D, Hoffmeyer P, Pittet D. Preventing surgical site infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:657-70.
16. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 2008;247:918-26.