

HEPATOBİLİER CERRAHİDE CEFTAZİDİME'İN PROFİLAKTİK OLARAK PERİOPERATİF KULLANIMI

Aydın ALPER, Selim AKSÖYEK, Orhan ARIOĞUL, Ali EMRE, Ali URAS

ÖZET

Ceftazidime, beta-laktamaza dirençli yeni bir geniş spektrumlu sefalosporindir. Bu prospektif çalışmada, ceftazidime'in tek profilaktik doz olarak kullanıldığında etkinliği, hepatobilier sisteme yönelik cerrahi girişim yapılan ve yaşları 28 den 71'e kadar değişen 57 olguda incelenmiştir. Profilaktik antibiyoterapi gerektiren olgularda, 1 gram ceftazidime anestezi öncesi medikasyon sırasında intravenöz olarak uygulanmıştır. Üç saati geçen girişimlerde ikinci bir doz ilave edilmiştir. Aşağıdaki olgularda profilaktik antibiyoterapi tatbik edilmiştir: a) 60 yaşından yaşlılar b) sarılığı, kolanjiti ve koledokolitiazisi olanlar c) safra yollarına yönelik ikincil girişimler, acil girişimler ve akut kolanjit sonrası bir ay içinde yapılan girişimler. Olgular 30 gün süreyle takip edilmiş bu sürede infeksiyon yoksa profilaksi başarılı olarak kabul edilmiştir. İzole edilen başlıca patojen bakteriler *Escherichia coli*, hemolitik *Streptococcus* ve *Klebsiella* olmuştur. Herhangibirhipersensitivite reaksiyonu veya ciddi yan etki görülmemiştir. İki olguda yara infeksiyonu gelişmiş, intraabdominal infeksiyon tesbit edilmemiştir. Bu sonuçlar, tek doz ceftazidime ile profilaktik tedavi endikasyonu olduğunda hepatobilier cerrahide yeterli profilaksinin sağlanabildiğini düşündürmüştür.

SUMMARY

Perioperative use of ceftazidime as a prophylactic agent in hepatobiliary surgery.

Ceftazidime is a new beta-lactamase resistant cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. In this prospective study, the efficacy of a single prophylactic dose of ceftazidime in 57 patients, aged from 28 to 71 years, undergoing hepatobiliary surgery was investigated. The patients requiring prophylactic antibiotic treatment received 1 g ceftazidime intravenously at the time of preanesthetic medication. In the operations longer than 3 hours, the patients received a second dose. The decision of prophylactic treatment was administered in the following cases: a) patients over 60 years of ages b) patients with obstructive jaundice, cholangitis and choledocholithiasis c) reoperations on the biliary tract, emergency operations and operations within one month of acute cholangitis. The patients were followed up for 30 days. Absence of infection during this period was accepted as success in prophylaxis. The principal pathogens were *Escherichia coli*, haemolytic *Streptococcus* and *Klebsiella*. No hypersensitivity reaction or serious adverse affects were recorded. In two patients wound infections developed. No intraabdominal infections were

İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Karaciğer Safra Yolları Cerrahisi Birimi, Çapa, İstanbul.

observed. We conclude that single-dose prophylaxis with ceftazidime provides adequate protection against postoperative infections in hepatobiliary surgery when prophylactic treatment is indicated.

GİRİŞ

İnfeksiyon, hepatobilier sistem üzerine yapılan cerrahi girişimlerin en ciddi komplikasyonudur (2,5). Yara, dren yeri infeksiyonu gibi komplikasyonlar yara iyileşmesini geciktirip hastanede kalış süresini uzatarak komplikasyon oranını artırırken, septisemi gibi ağır infeksiyonlar karaciğer absesi, kronik karaciğer yetmezliği, dissemine intravasküler koagulopati ve böbrek yetmezliği gibi hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Diğer yandan hepatobilier sisteme ait birçok hastalıklarda da ilk belirti sepsise ait bulgulardır.

Tablo 1. Profilaktik antibiyoterapi endikasyonları.

-
- 1- Akut kolesistit nedeniyle yapılan girişimler
 - 2- 60 yaş üzerindeki hastalara yapılan elektif kolesistektomiler
 - 3- Koledok eksplorasyonu yapılması
 - 4- Biliodigestif anastomoz yapılması
 - 5- Safra yollarına yapılan reoperasyonlar
 - 6- Ekstrahepatik kolestazlı olgulara yapılan girişimler
 - 7- Akut kolesistit veya kolanjit sonrası bir ay içinde yapılan girişimler.
-

Hepatobilier sistemin endikasyonu olan hastalıklarında profilaktik veya terapötik antibiyotik uygulaması gerekebilir (Tablo 1). Olguların yaşına, mevcut patolojik değişikliklere göre safra steril olabileceği gibi bir veya birden fazla bakteri ile infekte de olabilir. Bu sistem üzerine yapılan cerrahi girişim sırasında girişim türüne göre değişmekle birlikte az veya çok miktarda safra ile ve dolayısıyla safranın taşıdığı bakteri yükü ile intraabdominal alanın ve insizyonun kontaminasyonu söz konusudur. Tüm önlemlere karşın bu kontaminasyonun kaçınılmaz oluşu profilaktik antibiyoterapinin gerekçesini oluşturur. Bu konuda daha önce yapılmış ve yapılmakta olan birçok çalışma, hangi gruplarda profilaksi gerektiği, profilaksinin ne zaman ve ne kadar süreyle yapılacağı ve hangi antibakteriyel ajanla bunun sağlanacağı konularını araştırmış veya araştırmaktadır.

Bu prospektif çalışmada da belirli gruplarda ve çok kere tek doz ceftazidime kullanılarak profilaktik antibiyoterapi uygulaması yapılmış ve sonuçları tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Karaciğer Safra Yolları Cerrahisi Biriminde hepatobilier sisteme yönelik cerrahi girişim yapılan 57 olgu üzerinde yapılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Profilaktik antibiyoterapi uygulanan olgulardaki cerrahi girişimler.

Kolesistektomi	23 (% 40)
Koledokoduodenostomi	10 (% 18)
Hepatikojejunostomi	9 (% 16)
Kolesistektomi + T drenaj	9 (% 16)
Sfinkteroplasti	4 (% 7)
Diğerleri	2 (% 4)
Toplam	57

Bu olgularda antibiyotik olarak ceftazidime (Fortum, Glaxo) anestezi öncesi medikasyon sırasında intravenöz yolla 1 g olarak uygulanmış ve 3 saati geçen girişimlerde doz tekrar edilmiştir. Cerrahi girişim sırasında safra kesesi ve açıldıysa koledoktan alınan safra örneklerinden ve ameliyat sonunda açık yara kenarından alınan örneklerden Mikrobiyoloji Anabilim Dalında aerobik ve anaerobik kültür çalışmaları yapılmıştır. Postoperatif dönemde eğer dren kullanıldıysa kapalı sistem olarak muhafaza edilmiştir. Olgular 30 gün süreyle takip edilmiş, bu süre sonunda yara, dren yeri, intraabdominal infeksiyon, kolanjit ve sepsisemiye ait bulgu yoksa profilaksi başarılı olarak kabul edilmiştir. Yara infeksiyonu olarak, insizyon veya dren kenarından açıkça cerahat gelmesi anlaşılmıştır. İntraabdominal kolleksiyonu düşünülen klinik bulguları olan olgular ultrasonografik olarak abse yönünden kontrol edilmiştir. Tüm olgularda ilaca bağlı muhtemel bir yan etkinin araştırılması için kan, üre, şeker, kreatinin, SGOT, SGPT, alkali fosfotaz, bilirubin tayini ve lökosit, eritrosit sayımı yapılmıştır.

Postoperatif septik komplikasyon açısından özellikle riskli gruplar olarak 60 yaşın üzerindeki olgular, diabetik olgular, akut kolanjit atağı sırasında ve diğer acil koşullarda yapılan girişimler kastedilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 57 olgunun yaşları 28 ile 71 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 52.6). Olguların 39'u kadın, 18'i erkek idi. Beş hasta diabetikti. Cerrahi girişim gerektiren olgularda uygulanan başlıca cerrahi girişimler tablo 2'de özetlenmiştir. Kесе safrası, koledok safrası ve yara bölgesinden yapılan kültürlerin sonuçları tablo 3'de gösterilmiştir. Kесе safrası 35 olguda (% 61), koledok safrası 29 olgunun 17'sinde (% 59), yara materyali 50 olguda (% 88) steril bulunmuş, diğer olgularda bazan birden fazla bakteri saptanmıştır. Yara yerinden alınan örneklerden yapılan kültür sonuçları olguların % 12'sinde pozitif sonuç vermiştir. Riskli hasta grubundaki kültür sonuçları ise tablo 4'de özetlenmiştir. Ceftazidime uygulanan olguların hiçbirinde aşırı hassasiyet reaksiyonu, klinik olarak veya rutin biyokimyasal tetkiklerle gösterilebilen yan etki saptanmamıştır.

Tablo 3. Profilaktik antibiyoterapi uygulanan olgulardaki kültür sonuçları.

Kültür sonucu	Kese safrası n = 57	Koledok safrası n = 29	Yara kültürü n = 57
Escherichia coli	10	7	4
Klebsiella pneumoniae	3	3	2
Alfa hem. Streptococcus	5	5	5
Beta hem. Streptococcus	—	2	—
Peptostreptococcus	3	—	1
Diğer	5	—	—
Steril	35 (% 61)	17 (% 59)	50 (% 88)

Tablo 4. Risk gruplarındaki kültür sonuçları.

Kültür sonucu	Kese safrası n = 24	Koledok safrası n = 19	Yara kültürü n = 24
Escherichia coli	8	7	6
Klebsiella pneumoniae	3	3	2
Alfa hem. Streptococcus	4	4	5
Beta hem. Streptococcus	2	2	—
Diğer	1	—	—
Steril	9 (% 38)	7 (% 37)	17 (% 71)

İki olguda yara enfeksiyonu tesbit edilmiştir. Ayrıca bir olguda yaradan seröz bir akıntı saptanmış ancak kültür sonuçları negatif kaldığından enfekte yara olarak kabul edilmemiştir. İki olguda 1-2 gün süren kaynağı gösterilemeyen ateş saptanmış ancak herhangi bir antibiyoterapi yapılmaksızın bu düzelmiştir. Bir olguda hafif solunum yolu enfeksiyonu saptanarak ekspektoran ve solunum egzersizi ile tedavi sağlanmış, antibiyotik kullanılmamıştır. Hiçbir hastada intraabdominal abse veya evantasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Hepatobilier cerrahide safra yollarında bakteri varlığı ile postoperatif enfeksiyon komplikasyonu sıklığı arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (2,3,6,10). Ancak burada söz konusu olan septik komplikasyon riski cerrahi girişim yapılan hastanın özellikleri ve cerrahi girişim türü ile ilgilidir (10). Elektif bir kolesistektomi ile acil koşullarda major cerrahi girişim yapılan olgu grupları arasındaki çok belirgin mortalite ve morbidite farkı bu ilişkiyi göstermede önemlidir.

Bilier sistemde bakteri varlığı oranının ve septik komplikasyonların yüksek olmasına yol açan başlıca risk faktörleri ileri yaş (1,5), yakın zamanda geçirilmiş ko-

lanjit, akut kolesistit, koledokolitiazis ve obstrüktif sarılıktır (6,11). Bu gruplarda pozitif safra kültürü oranı da yüksektir. Ayrıca perkütan transhepatik kolanjiografi, safra yolu içine yerleştirilen stentler, tüpler de safranın infekte olma sıklığını yükseltir. Bu risk faktörlerinin bir bölümü bazı tedbirlerle ortadan kaldırılabilsen de çoğu kaçınılmazdır. Bu durumda profilaktik antibiyoterapi ile muhtemel septik komplikasyonların önlenmesi birçok yazarca kabul edilen bir önlemdir. Profilaktik antibiyoterapide tartışılan noktalar hangi hasta grubunda, hangi antibiyotığın ne zaman ve ne yolla verileceğidir.

Safrada bakteri varlığı oranı olgu gruplarına göre değişir ve literatürde % 8-42 oranlarında safrada bakteri olduğu belirtilmektedir (2,5). Bilier sistemde en yüksek oranda bakteri bulunan gruplar, yakın zamanda akut kolesistit geçiren, koledok taşı, striktürü, safra yolları obstrüksiyonu, daha önce safra yollarına girişim anamnezi olanlardır. Bu risk gruplarında profilaktik antibiyoterapi yapılmadığında genel olarak yara infeksiyon oranı % 20 iken, aynı oran acil girişim sonrası % 41, elektif girişim sonrası % 18'dir. Elektif olgularda da koledok açıldığı zaman yara sepsisi oranı basit kolesistektomiye göre 3 kez daha artmaktadır.

Profilaktik antibiyoterapi uygulandığında septik komplikasyon oranı anlamlı bir şekilde düşmektedir. Bu düşüş yüksek riskli gruplarda daha belirgin olmaktadır (4,6). Tüm bu gerçeklerden kaynaklanarak profilaktik antibiyoterapi ancak belirgin hasta gruplarına uygulanmakta ve böylece aşırı antibiyotik kullanımına ait olumsuz sonuçlar (ekonomik yük, antibiyotiklere dirençli suşlar gelişimi, yan etkiler, aşırı hassasiyet gibi) önlenmesi amaçlanmaktadır.

Profilaktik antibiyoterapi denince girişim anında yeterli serum seviyesi sağlayan geniş spektrumlu bir antibiyotığın çok kere tek doz olarak uygulanması anlaşılır. Bu amaçla intravenöz yol, yüksek serum seviyesi sağlamada daha etkili olduğu için genel olarak tercih edilir. Nitekim bizim olgu grubumuzda da aynı yol tercih edilmiştir. Ayrıca verilen antibiyotığın yarı ömrü çok kısa da olmalı, etkili kan konsantrasyonu tüm ameliyat boyunca sürmelidir. Diğer yandan tek doz antibiyotikle profilaksinin etkinliğinin, profilaksinin postoperatuar dönemde 5 gün süreyle uzatıldığı olgulardaki kadar olduğu da klinik bulgularla gösterilmiş bir gerçektir (11).

Antibiyotik profilaksisi diğer tedbirlerle birlikte infeksiyon riskini azaltmada bir araçtır. İnfekte safranın operasyon alanına yayılmasının önlenmesi, operasyon alanının diğer abdominal bölgelerden ayrılması, yeterli hemostaz, doku travmasının mümkün olduğu kadar azaltılması gibi önlemlerle birlikte profilaksi prensiplerine uyan bir antibiyotığın birlikte kullanımı ile septik komplikasyonlar asgariye düşürülebilir.

Hangi antibiyotığın profilakside kullanılacağı konusu daima tartışmalı bir konudur. Her yıl bulunan yeni antibiyotikler ve bu antibiyotiklere zaman içinde dirençli suşların gelişmesi profilaktik ajanın zaman zaman değiştirilmesini gerekli kılmaktadır. Ceftazidime beta-laktamaza dirençli, geniş spektrumlu yeni bir sefalosporindir. Aminoglikozidlere dirençli suşlar da dahil birçok koliform bakteriye ve *Pseudomonas*'lara etkilidir. Büyük ölçüde böbrek yoluyla atılır. Safra yoluyla atımı az olmakla birlikte periferik dokularda, doku sıvılarında yüksek konsantrasyona ula-

şır. Bu özelliği de profilaktik olarak kullanımında etkinliğini sağlar. Safra yoluyla atılması düşük oranlarda olmasına karşın, etkili konsantrasyona ulaşmakta ve bu özelliği ile hem safra yollarındaki patojenlere etkili olurken hem de barsaklara büyük oranda dökülmeyerek flora üzerinde olumsuz etkilere ve diyareye yol açmamaktadır. Çeşitli klinik çalışmalarda bilier sistemde ceftazidime'in gerek profilaktik (8) gerekse de tedavi edici olarak etkili olduğu gösterilmiştir (12). Nitekim yaptığımız çalışmada da ciddi septik komplikasyon olarak sadece iki olguda (% 3.5) yara enfeksiyonu saptanmıştır. Antibiyoterapi uygulanan olguların safra kesesi ve yollarındaki bakteri varlığı oranı literatürdeki benzer oranlara (1,3,9) uygunluk gösterirken, bu düşük sayılabilecek septik komplikasyon oranı ceftazidime'in profilaktik antibiyoterapide etkinliğini düşündürmektedir. Diğer yandan, gerek kese safirasındaki steril kalma oranı (% 61), gerekse de koledok safirasındaki sterilite oranı (% 59) oldukça yüksektir. İlk bakışta bu oranların yüksek oluşu profilaksi gerektirmeyen gruplara profilaksi yapıldığını düşündürülebilir. Ancak bu sterilite premedikasyon anında verilen antibiyotik etkisi ve kültür alma tekniği ile de izah edilebilir. Kanaatimizce bu nokta yapılacak kontrollü bir çalışma ile profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplar arasındaki kese ve koledok safirasının bakteriyolojik tetkiki (profilaksi grubunda antibiyotik verilmeden önce örnek alınarak) yapılarak araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ambrose N S, Morris D L, Burdon D W, Alexandr-Williams J, Keighley M R B: Comparison of selective and non selective single dose antibiotic cover in biliary surgery, *World J Surg* 11: 101 (1987).
2. Chill C J, Pain J A: Current practise in biliary surgery, *Br J Surg* 75: 1169 (1988).
3. Chetlin S H, Elliott D W: Biliary bacteremia, *Arch Surg* 102: 303 (1971).
4. Claesson B E B, Filipssons S, Holmlund D E W, Matzsch T W, Wahlby L: Selective cefuroxime following colorectal surgery based on intra operative dipslide culture, *Br J Surg* 73: 953 (1986).
5. Keighley M R B: Infection and the biliary tree, "L H Blumgart (ed): *The Biliary Tract*" kitabında s. 219, Churchill Livingstone, London (1982).
6. Lau W Y, Chu K W, Poon G P, Ho K K: Prophylactic antibiotics in elective colorectal surgery, *Br J Surg* 75: 782 (1988).
7. Mason G R: Bacteriology and antibiotic selection in biliary tract surgery, *Arch Surg* 97: 533 (1968).
8. Mc Ardle C S: Experience in biliary surgery, *Res Clin Forums* 10: 95 (1988).
9. Morran C G, Thomson G, White A, Mc Naught W, Smith D C, Mc Ardle C S: Wound sepsis after low risk elective cholecystectomy: The effect of cefuroxime, *Br J Surg* 71: 540 (1984).
10. Pitt H A, Postier R G, Cameron J L: Biliary bacteria. Significance and alterations after antibiotic therapy, *Arch Surg* 117: 445 (1982).
11. Stone H H, Hooper C A, Kolb L D, Geheder D E, Dawkins E Z J: Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery, *Am Surg* 184: 443 (1976).
12. Viti G, Minni A, Conestable A, Maseth P, Marra A, D'Urso G, Marrano D: Antibiotic prophylaxis in biliary surgery, *Digest Surg* 3: 117 (1986).