

## SEZARYEN OLGULARINDA CEFTAZIDİME İLE PROFİLAKSİ

Ümit ÖZEKİCİ, Mehmet Ali USLU, Mehmet ŞİMŞEK, Selçuk KERPİÇ,  
Refik SÖZEN

### ÖZET

Sezaryen uygulanan olgularda ceftazidime (Fortum, Glaxo) ile profilaksi, randomize prospektif bir çalışmada incelenmiştir. Bu amaçla Eylül-Aralık 1989 tarihleri arasında başvuran 122 olgudan 64'ünde preop 1 saat önce 2 g i.m. ceftazidime uygulanmış, geri kalan 58 olguda herhangi bir profilakside bulunulmamıştır. Çalışma grubunda febril morbidite 5 (% 7.8) iken kontrol grubunda 15 (% 25.8) olarak bulunmuştur. Sonuçlar literatürle karşılaştırmalı olarak tartışılmıştır.

### SUMMARY

*Antibiotic prophylaxis with ceftazidime in cesarean section.*

To evaluate the value of ceftazidime in antibiotic prophylaxis for cesarean section in a randomized prospective study, 122 pregnant who have undergone C/S from September to December 1989 were divided into two groups. In 64 patients a single dose of 2 g i.m. ceftazidime was used 1 hour prior to C/S and in the remaining 58 patients no antibiotic prophylaxis was administered. The numbers of febrile morbidity was 5 (7.8 %) and 15 (25.8 %) in two groups respectively. The results were discussed and compared with those in the literature.

### GİRİŞ

Son yirmi yılda sezaryen oranı % 5.5'den % 15.2'ye yükselirken %300'e varan bir artış hızı göstermiştir. Primer sezaryenlerin % 10'unu teşkil eden fetal distress olguları, bu artımın % 15'inden sorumlu tutulurken aynı dönemde makat gelişlerinde, sezaryen uygulama indikasyonu % 11.6'dan % 60.1'e kadar yükselmiştir ki, bu da artımın diğer bir % 15'ini oluşturmaktadır (3, 15, 18, 24). Her iki indikasyon da acil girişimi gerektirdiğinden, hastanın cilt temizliğinden ameliyat ekibinin hazırlanmasına kadar pek çok hazırlık, olması gereğinden

daha kısa sürede gerçekleştirilir. Bu da puerperal febril morbiditeyi arttırır (7, 9, 13). Kaldı ki tüm sezaryen olgularında gebe belli bir postoperatif infeksiyon riski altındadır (6, 11, 17, 22). Abdominal yoldan doğurtulanlar, vaginal yoldan doğurtulanlara oranla daha yüksek endometrit, üriner ve insizyon yeri infeksiyonu riskine sahiptir (1). C/S; uzamış travay, erken membran rüptürü, sık yapılan vaginal muayene, perioperatif anemi ve internal fetal monitoring denenmiş olgularda uygulanmışsa postoperatif febril morbidite insidansı daha da artacaktır (13). Buna operasyonda genel anestezi uygulanması, cerrahi el becerisi ve sezaryenin bir saatten uzun sürmesi ve erken yaştaki gebelik gibi bir dizi etken eklenebilir (11). Bu riskler altında hastada genelde vaginal anaerobik ve Gram negatif aerobik floraya ait bakteriler oradan assandan olarak mukoza ve cildi kontamine ederler (12, 16). Bunun da ötesinde sepsis gelişmesinde cerrahi alana bulaşan bakteri miktarı da önem taşır (inoculum effect) (4).

Obstetrik ve jinekolojik girişimde sahanın temiz ya da temiz ile hafif arası kontamine olduğu öne sürülerek antibiyotik profilaksisine gerek olmadığını öne sürenler bulunmaktadır. Halbuki pekçok klinik ve laboratuvar çalışmada profilaksi uygulanmayan olgularda % 55-95'lik infeksiyon oranının profilaksi uygulanan olgularda % 5-10'a kadar düşürülebildiği gösterilmiştir (6, 14, 17, 20, 23, 27, 30). Yine son çalışmalar tek doz veya uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisinin etkilerinin aynı derecede olduğunu göstermiştir (28). Öte yandan tek doz uygulama pratik, ucuz, yan etkisi ve hastaya yarattığı rahatsızlık en az olan yöntemdir. Ayrıca tek doz ile antibiyotiğe direnç oluşabilme olasılığı yine uzun süreli uygulamaya göre çok daha azdır (26).

Parenteral uygulanan üçüncü kuşak bir sefalosporin olan ceftazidime'in klinik ve bakteriyolojik etkinliği yanısıra sınırlı toksisiteye sahip olduğu bilinmektedir (10, 23). Ayrıca perinatal infeksiyonları önleme tedavisinde de etkin olduğu bazı araştırmacılar tarafından ısrarla bildirilmiştir (4, 19, 25). Yine yapılan değişik araştırmalarda hem abdominal operasyon hem de vaginal operasyon infeksiyonlarını başarıyla önleyebileceği gösterilmiştir (2).

Bu çalışmada perop tek doz i.m. ceftazidime uygulanmasının postoperatif infeksiyon morbiditesini ne şekilde etkilediği incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Sezaryen uygulanan 122 olgudan 64'ünde operasyondan 1 saat önce i.m. 2 g ceftazidime uygulanmıştır. 58 olguya ise kontrol grubu olarak antibiyotik profilaksisi uygulanmamıştır. Tüm olgularda batın povidone-iodine ile silinmiş ve operasyon ekibi dezenfektan solüsyon-

larla yıkandıktan sonra bir kez de povidone-iodine ile temizlenmiştir.

Her iki gruptaki hastalar preoperatif profil yönünden belirgin farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi profili.

	Profilaksi uygulanan (n: 64)	Profilaksi uygulanmayan (n: 58)
Yaş*	26.1	26.3
Annenin ağırlığı (kg)*	66.5	67
Nullipar	37	35
Gebelik haftası*	37.8	38
Travayın süresi (saat)*	8	9
Membran rüptürü süresi (saat)*	9	9.5
Mekonyumlu hastalar	26	30
Vaginal muayene sayısı*	3	3
Preoperatif hematokrit (%)*	31	32

\* Ortalama alınmıştır.

Tüm olgular infeksiyon odağı, yüksek ateş kaynağı, hastanede kalma ve operasyon süresi, operasyon esnasında kanama miktarı ve başka tedaviye gerek duyulması gibi parametreler yönünden değerlendirilmiş, klinik belirtilerin 48-72 saat içinde kaybolması tedaviye inisiyal cevap olarak kabul edilmiştir.

Hastalarda postoperatif febril morbidite tanısı, operasyondan 24 saat sonra dört saat ara ile en az iki koltuk altı 38°C üzerinde vücut ısısı ölçülmesi ile konmuştur.

Vücut ısısındaki artmaya neden olan etkenler şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1- Endometrit/endomiyometrit: Uteris ve/veya adnekslerde hassasiyet, kötü kokulu loşi.

2- Üriner infeksiyon: Kateterle alınan idrar örneğinde  $\text{cm}^3$  de 100,000 mikroorganizmanın üzerinde bakteri üremesi, piyüri, disüri ve ateş.

3- Yara infeksiyonu: İnfekte sütür, seröz veya pürülan akıntı, iyileşme gecikmesi ya da evantrasyon.

4- Pnömoni: Radyolojik pulmoner infiltrasyon, klinik olarak pulmoner konsolidasyon.

5- Tromboflebit: Ekstremitelerde sıcaklık, ateş yükselmesi, ağrı, ödem, kalınlaşma,  $15000 /\text{mm}^3$  lökositöz.

Tüm olgularda yaş, ağırlık, gebelik haftası, preoperatif anemi, peroperatif kanama, parite, travayın süresi, erken membran rüptürü, vaginal muayene sayısı, C/S süresi, intraoperatif kanama, postop morbidite, hastanede yatış süresi belirtilmiştir. Klinik infeksiyon belirtisi olanlar, ilaca allerjisi bilinenler ve sezaryen öncesi son iki haftada antibiyotik alanlar çalışmaya alınmamıştır.

## BULGULAR

Profilaksi uygulanan ve uygulanmayan C/S olgularının preoperatif profili tablo 1'de gösterilmiş olup aralarında büyük bir fark bulunmamıştır.

Febril morbidite olgularından 3'ünde erken membran rüptürü, bir tanesinde travayın ikinci devresinin bir saatten fazla sürdüğü ve 3'ünde vaginal muayene sayısının 6'dan fazla olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2'de primer sezaryen indikasyonları topluca verilmiştir.

Tablo 2. Sezaryen indikasyonları.

İndikasyon	Profilaksi uygulanan (n: 64)	Profilaksi uygulanmayan (n: 58)
Fetal distres	21	18
Malprezantasyon	7	5
Kordon sarkması	12	10
Geç gebelik kanamaları (Ablatio ve p.previa)	3	4
Baş/pelvis uygunsuzluğu	4	7
Mükerrer sectio	14	12
Diğer	3	2

Tablo 3'de hastaların intraoperatif profili çıkarılmıştır.

Tablo 4'de hastaların postoperatif profili verilmiştir. Klinik sonuçlara göre profilaksi uygulanan olgulardan 5 (% 7.8) olgu ile kontrol grubundaki 15 (% 25.8) olguda febril morbidite saptanmıştır. Profilaksi yapılmayan grupta hastanede kalma süresi, çalışma grubuna göre ortalama 3 gün daha uzun bulunmuştur. Profilaksi yapılan grupta endometrit gelişmemiştir. Profilaksi uygulamadığımız olgulardan 2'sinde uzun süreli klasik tedavi (3x1 g/gün) başarılı olurken geri kalan 1 olguda klindamisin (600 mgx4/gün) ve gentamisin (80 mgx3/gün) kombinasyonu uygulanmıştır. Profilaktik gruptaki 1 olguda ve kontrol grubundaki 7 olguda inisial tedaviden vazgeçilip yeni antibiyotiklerle tedavi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3. Hastaların intraoperatif profili.

	Profilaksi uygulanan (n: 64)	Profilaksi uygulanmayan (n: 58)
Cildi povidone-iodine ile temizleme	64	58
Genel anestezi	64	58
Cilt insizyonu		
Midline	12	10
Pfannenstiel	52	48
Operasyon süresi (dakika)	45±2.20	43.1±2.4
Ortalama kan kaybı		
1 lt'den az	56	47
1 lt'den çok	8	11

Tablo 4. Hastaların postoperatif profili.

	Profilaksi uygulanan (n: 64)	Profilaksi uygulanmayan (n: 58)
Postoperatif febril morbidite	5	15
Endometrit	-	3
Endometritin inisial tedavisi	-	2
Üriner infeksiyon	2	4
Yara infeksiyonu	3	7
Pnömoni	-	1
İlave antibiyotik tedavisi	1	7
Hastanede kalma süresi (gün)	4.8	7.2
Hastaneden taburcu işlemi geciken*	2	8

\* Operasyon günü dahil 7 günü aşan.

Tablo 5 ise febril morbiditelerde etken olan bakterileri topluca göstermektedir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda C/S olgularında kısa etkili tek doz antibiyotik profilaksisinde ceftazidime'in etkili ve ağır yan etkisi olmayan bir drog olduğu görülmüştür.

Tablo 5. Febril morbiditelerde etken olan bakteriler.

	Profilaksi uygulanan (n: 64)	Profilaksi uygulanmayan (n: 58)
Yara infeksiyonu	S.aureus	Pseudomonas S.aureus
Üriner infeksiyon	E.coli	E.coli
Pnömoni	-	Hemolitik streptokok
Tromboflebit	-	-
Abse	-	-

Çalışmamızda C/S'nın operasyon sonrası infeksiyon morbiditesini artıran bir girişim olduğu da ortaya çıkmıştır. Bu daha önce yapılan birçok araştırmayla uyum içindedir (7, 9, 13).

Profilaksi uygulanan hiç bir olguda endometrit, pelvik sellülit veya abse görülmemiştir. 3 olguda cilt insizyonunda hafif sero-pürülan akıntı görülmüştür. Bunlar da sık pansuman ile tedavi edilmiştir.

Her iki grupta da preoperatif parametreler arasında belirgin farklılık bulunmamaktadır.

Sefalopelvik dispropotion, 4 saaten uzun süreli erken membran rüptürü ve sık vaginal muayene edilen olguların postop infeksiyon riskine sahip olduğu öteden beri bilinmektedir. Bizdeki febril morbidite olgularının, ki tamamı 5 adettir, 3'ünün erken membran rüptürü, birinin uzamış travay ve birinin de sefalopelvik dispropotionla beraber olduğu belirlenmiştir. Bu 5 olgudan 3'ünde vaginal muayene sayısının 6 defadan fazla olduğu görülmüştür.

C/S sonrası febril morbiditeyi azaltmak üzere ilk kez 1968 yılında Miller ve Crichton (21) tarafından postop 5 gün oral/i.m. ampicilin kullanılarak infeksiyon oranı % 64'den % 24'e indirilmiştir. Bugün yaygın olarak profilaktik antibiyotik uygulanmasının postop infeksiyon riskini azalttığı kabul edilmektedir. Yanlız halâ antibiyotik verilme yolu (parenteral veya lokal yıkama), uygulanacak rejim (tek doz veya uzun süreli) ve uygulama zamanı (kordon klembinden önce veya sonra) konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Profilaksi uygulanan olgularda neonatal sepsis riskini arttırıcı bir etki çalışmamızda saptanmamıştır. Henüz ceftazidime'in plasentadan fetusa tam olarak geçtiğini gösteren bir farmakokinetik çalışma başlatılmamışsa da neonatal sonuçların az da olsa transplasental ceftazidime geçişiyle açıklanabileceğini düşünen yazarlar vardır (4, 19, 45).

Postoperatif mikst infeksiyonlara (anaerobik, aerobik) profilakside en etkili uygulamanın geniş spektrumlu (hem anaerob hem de Gram negatif aeroblar üzerinde etkili) antibiyotiklerle ve tek doz/klasik uygulama ile gerçekleştirildiği pek çok araştırmacı tarafından ileri sürülmüştür. Burada çoğu kez profilaktik etkinlik benzer olmakla birlikte etki mekanizması değişiklik göstermektedir (29).

Obstetrik ve jinekolojik girişimleri takiben gelişen pelvik infeksiyonların anaerob ve aerobların sinerjik etkisi ile meydana geldiği konusunda tartışmalar vardır (8). Aerobların oksijeni kullanarak ve dolayısıyla anaerobların çoğalmasına yol açarak ve fagositleri inhibe ederek abse gelişmesine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (8).

İnternasyonal postsezaryen profilaksi uygulaması geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile olmakla birlikte, alternatif metod Gram negatif aerobları elimine etmek ve böylece sinerjik etkiyi ve anaerobların patojenitesini bloke etmek olabilir (28). Bu belki de ceftazidime'in profilaktik mekanizmasının açıklanmasıdır.

Daha önce yapılan C/S profilaksi uygulamalarında kordon klembini takiben drog kullanılmıştır. Fetus üzerine bilinen bir yan etkisi olmadığı ve tam anlamıyla transplasental geçişi gösterilmediğinden ceftazidime ile gerçekleştirilen bu çalışmada drogu preop uygulamada sakınca görmedik. Preop bir saat önce i.m. 2 g ceftazidime ile febril morbidite sayısı 5 (% 7.8), kontrol grubunda ise 15 (% 25.8) olmuştur. Febril morbidite olgularından 3'ünde yarılanma süresi 2.2 saat ve etkisini gösterme süresi 30 dakika olan ceftazidime'in inisial tedavisine bu kez klasik tedavi ile 48-72 saatte tam iyileşme görülmüştür. Tedaviyi bıraktıran yan etki ya da allerjik reaksiyon gözlenmemiştir. Febril morbidite de inisial tedavi ile tam başarı alınması bizde antibiyotik direncine neden olmadığı düşüncesini uyandırmıştır. Bu konuda daha geniş açıklamayı olgu sayımız şu andakinin çok daha üzerine çıktıktan sonra verebileceğimize inanıyoruz.

Çalışma sonucumuz Tarantini'nin (28) tek ya da 3 doz rejimi, Daschner ve arkadaşlarının (5) ceftazidime'in antimikrobiyel yüksek kalitesi ve girdiği organlara yüksek oranda penetrasyonunu kanıtlayan çalışma sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Keza Bianco ve Lipscomb'un (2) ceftazidime porfilaksisi uyguladığı histerektomi serisindeki sonuçları da bu görüşümüzü doğrulamaktadır.

Antibiyotiğe dirence sebep olmayan, pratik, ucuz ve hastaya daha az rahatsızlık veren ve yüksek derecede etkinliği olan preop tek doz 2 g i.m. ceftazidime ile sezaryen sonrası infeksiyon riskini azaltan etkili bir profilaksinin gerçekleştirilebileceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Apuzzio J J, Reyelt C, Pelosi M, Sen P, Louria D B: Prophylactic antibiotics for caesarean section. Comparison of high and low-risk patients for endomyometritis, *Obstet Gynecol* 59: 693 (1982).
- 2- Bianco J D, Lipscomb K A: Single-dose prophylaxis in vaginal hysterectomy: a double-blind, randomized comparison of ceftazidime versus cefotaxime, *Curr Ther Res* 36: 389 (1984).
- 3- Bottoms S J, Rosen M G, Sokol R J: The increase in the cesarean birth rate, *N Engl J Med* 302: 559 (1980).
- 4- Cho N, Fukunaga K, Kunh K: Pharmacokinetic and clinical studies in perinatal period, *Jpn J Antibiot* 39: 2225 (1986).
- 5- Daschner F D, Petersen F E, Just H M, Hilemans H G: Penetration of ceftazidime into serum, myometrium, endometrium, salpinges and subcutaneous tissue, *J Antimicrob Chemother* 12 (Suppl A): 247 (1983).
- 6- De Palma R T, Leveno K J, Cunningham F G, Pope T H, Kappus S S, Roark M L, Nobles B J: Identification and management of women at high risk for pelvic infection following caesarean section, *Obstet Gynecol* 55 (Suppl): 1855 (1980).
- 7- Farrell S J, Anderson H F, Work B A: Caesarean section: Indications and postoperative morbidity, *Obstet Gynecol* 56: 696 (1980).
- 8- Finegold S M: *Anaerobic Bacteria in Human Disease*, s.34, Academic Press, New York (1977).
- 9- Green S L, Sarubbi F A: Risk factors associated with post caesarean section febril morbidity, *Obstet Gynecol* 49: 686 (1977).
- 10- Gentry L O: Antimicrobial activity, pharmacokinetics, therapeutic indications and adverse reactions of ceftazidime, *Pharmacother* 5: 254 (1985).
- 11- Gibbs R S: Infection after caesarean section, *Clin Obstet Gynecol* 28: 697 (1985).
- 12- Goblerod C P, Ohm M J, Galask R P: Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium, *Am J Obstet Gynecol* 126: 858 (1976).
- 13- Harylshyn P A, Bernstein P, Papsin F R: Risk factors associated with infection following caesarean section, *Am J Obstet Gynecol* 139: 294 (1981).
- 14- Harylshyn P A, Bernstein P, Papsin F R: Short-term antibiotic prophylaxis in high-risk patients following caesarean section, *Am J Obstet Gynecol* 145: 285 (1983).
- 15- Hoddard H, Lundy L E: Changing indications for caesarean section. 38 year experience at a community hospital, *Obstet Gynecol* 51: 133 (1978).
- 16- Houang E T: Aspects of the vaginal microbial flora, *Res Clin Forums* 6 (2): 7 (1984).
- 17- Ledger W J, Gee C, Lewis W P: Guidelines for antibiotic prophylaxis in gynecology, *Am J Obstet Gynecol* 121: 1038 (1975).
- 18- Mann L, Gallant J: Modern indications for caesarean section, *Am J Obstet Gynecol* 135: 437 (1979).



- 19 - Matsuda S, Kasawakura T, Suzuki M, Shimizu T: Clinical and laboratory evaluations of ceftazidime in perinatal use, *Jpn J Antibiot* 39: 2199 (1986).
- 20 - McGregor J A, French J I, Makowski E: Single-dose cefotetan versus multidose cefoxitin for prophylaxis in caesarean section in high-risk patients, *Am J Obstet Gynecol* 154: 955 (1986).
- 21 - Miller R D, Crichton D: Ampicillin prophylaxis in caesarean section, *S Afr J Obstet Gynecol* 6: 69 (1968).
- 22 - Ott W J: Primary caesarean section factors related to postpartum infection, *Obstet Gynecol* 57: 171 (1981).
- 23 - Richards D M, Brogden R N: Ceftazidime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drug* 29: 105 (1985).
- 24 - Rosen M G: NIH consensus development task force statement on caesarean childbirth, *Am J Obstet Gynecol* 139: 902 (1981).
- 25 - Sengoku K, Mure K, Sagawa T, Yamashita K, Shimuzi T: Fundamental and clinical evaluation of ceftazidime in perinatal studies, *Jpn J Antibiot* 38: 2214 (1986).
- 26 - Stiver H G, Forward K R, Tyrrell D L, Krip-Livingstone R A, Fugere P: Comparative cervical microflora shifts after cefazolin prophylaxis against infection following caesarean section, *Am J Obstet Gynecol* 149: 718 (1984).
- 27 - Sweet R L, Yonekura M L, Hill G, Gibbs R S, Eschenbach D A: Round-table discussion of obstetric-gynecologic infections, *Am J Obstet Gynecol* 146: 719 (1983).
- 28 - Tarantini M: Antibiotic prophylaxis with ceftazidime in caesarean section, *Res Clin Forums* 10: No.7 (1988).
- 29 - Tassi P G, Pollini F, Tarantini M, Radaelli A, Malchiodi L, Samaja B A, Ciammarughi R L, Sueri L: Valurazione comparativa dell'efficia della profilassi perioperatoria "corta" (clindamicina o cefoxitina) e "lunga" (cefoxitina) nella prevenzione delle complicante infettive dopo taglio cesareo, *J Ital Obstet Gynecol* 7: 797 (1985).
- 30 - Tassi P G, Tarantini M, Cadenelli G P, Gastaldi A, Benedetti M: Ceftazidime in antibiotic prophylaxis for emergency caesarean section: a randomized prospective study, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 25: 582 (1987).