

CERRAHİDE PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK ÇALIŞMALARI

İskender SAYEK

Trials of antibiotic prophylaxis in surgery.

Son yıllarda cerrahi hastalarda uygun profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili önemli gelişmeler olmuştur. Yapılan birçok kontrollü, prospektif ve kör çalışmalar ile profilaktik antibiyotik kullanımının temel prensipleri belirlenebilmiş ve böyle bir uygulamanın yararlı olduğu gösterilmiştir.

Cerrahide profilaktik antibiyotik kullanımının en önemli amacı ameliyat sonrası gelişebilecek infeksiyonları önlemek ve infeksiyona ikincil morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Bu amaçla antibiyotiklerin bakteriyel kolonizasyondan veya kolonizasyon olmuş ise infeksiyon gelişiminden önce kullanımları söz konusudur. İnfeksiyon varlığında antibiyotiklerin kullanımı profilaktik değil terapötik amaçlıdır.

Hastanelerde kullanılan ilaçlar arasında antibiyotikler ilk sırayı alır. Antibiyotiklerin de önemli bir kısmı profilaksi amacıyla kullanılır. Dünyanın her yanında bu amaçlı kullanımların önemli bir kısmında yanlış ve gereksiz kullanım söz konusudur. Klinikteki bu yanlış profilaktik kullanım aynı oranda klinik çalışmalara da yansır. Chodak ve Plaut (1) 1977 yılında yaptıkları bir incelemede 131 cerrahi profilaktik antibiyotik çalışmasından ancak 24'ünün değerli olduğunu saptamışlardır. Evans ve Pollock (2) 1980 ve 1981'de Index Medicus'a girmiş 45 profilaksi çalışmasının incelenmesinde çalışmaların tümünde bir defekt olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu defektlerin kimi minor, kimi ise sonucu etkileyecek cinstendi. Bu çalışmadan sonra yazarlar çalışmanın planlama ve yürütülmesi, sonuçların analizi ve çalışmanın sunulması ile ilgili 33 soru düzenlemişler ve 56 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdiklerinde bu çalışmaların 100 puan üzerinden 34-89 arasında puan aldıklarını ve sadece 16'sının 70'in üzerinde puan aldığını saptamışlardır (3).

Profilaksi çalışmalarının diğer klinik çalışmaların bilimsel özelliklerinden ayrı düşünülmesi söz konusu değildir. Klinik çalışmalar, klinik araştırmaların pratikte uygulanabilirliğini değerlendiren araçlardır.

Uygun bir cerrahi profilaktik antibiyotik çalışması planlamadan önce bazı konuların gözönünde bulundurulması gerekir. Bu konular:

1. Kullanılacak antibiyotikğin olası infeksiyon etkenine etkili olması.
2. Antibiyotikğin verilmiş yolunun uygun olması.
3. Etkili doku ve serum düzeyine erişebilecek antibiyotik dozu kullanılması ve
4. Antibiyotikğin verilmiş zamanı ve süresi, yan etkilere yol açmadan maksimal yarar sağlamasıdır.

Klinik sonuçları değerlendirmek için değişik yöntemlerle araştırmalar yapılabilir. Bunlar retrospektif, prospektif açık, prospektif kontrollü ve tek veya birden çok merkezli çalışmalardır. Profilakside kullanılması gereken yöntem prospektif kontrollü çalışma olmalıdır. Böyle bir çalışma yaparken dikkat edilecek özellikler nelerdir?

Bir klinisyenin prospektif kontrollü bir çalışmayı tamamlayabilmesi ve bir sonuca ulaşabilmesi için yeterli sayıda hastaya ve cerrahide ise belirli bir infeksiyon oranına gerek vardır. Bunun önemi infeksiyon nedeni olarak önemli olabilecek faktörleri ortaya koyabilmektir. Ancak bu rakamlar yaklaşık olarak hesap edilebilir. Rakamın çok fazla olması çalışmanın yapılabilirliğini, az olması da etkinliğini etkiler. Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı değişik formler ile hesap edilebilir. Ancak bu sayının hesap edilebilmesi için cerrahi profilaksi çalış-

malarında o girişimin infeksiyon oranı (P_1) bilinmelidir. Araştırmacı bu infeksiyon oranını kaç düşüreceğini de (P_2) belirlemelidir. Tip II istatistiksel hatayı yapmamak için istatistiksel önem düzeyini (α) 0.05 veya 0.01 ve çalışmanın kuvvetini de ($1-\beta$) % 90-95 gibi oranlarla hesaplamak gerekir. Bu rakamlardan α küçük, $1-\beta$ büyük olmalıdır. Düşük istatistiksel kuvveti olan çalışmaların en önemli tehlikesi yararlı olabilecek girişimlerin yeterli değerlendirilmesi yapılmadan atılmasıdır (3,4,6).

$\alpha = 0.05$ ve $\beta = 0.20$ iken

$$n = (2.80 / P_1 - P_2)^2 [P_1 (100 - P_1) + P_2 (100 - P_2)]$$

formülü kullanılabilir (Feinstein formülü). Örneğin belirli bir cerrahi girişimin infeksiyon oranı % 20 (P_1), ulaşılması istenen oran % 10 (P_2) ise her grupta 196 hastaya gerektirir.

$$n = (2.80/20-10)^2 [20 (100-20) + 10(100-10)] = 196$$

Buna göre önemlilik derecesi ve çalışmanın kuvveti ne kadar artırılırsa o oranda fazla sayıda hastaya gerek olmaktadır.

Çalışmaya alınacak hasta sayısını belirledikten sonra çalışma protokolünün belirlenmesi gerekir. Bu protokolda çalışmanın amacı ve nasıl yapılacağı belirlenmelidir. Protokolda çalışmaya hangi hastaların alınacağı yanında hangi hastaların çalışma dışı bırakılacağı belirtilmelidir. Ayrıca verilerin ve sonuçların toplanacağı bir form da hazırlanmalıdır. Bu kısımda özellikle çalışmanın amacına yardımcı olabilecek sonuçlara yer verilmeli ve gruplar bu sonuçlara göre karşılaştırılmalıdır.

Hasta gruplarını belirlerken risk faktörleri değerlendirme kriterleri ve ek tedavi belirlenmelidir. Cerrahide profilaksi amacıyla yapılan çalışmalarda infeksiyonu arttıran genel ve operatif riskler belirlenmelidir. Riski olan hastalar çalışmanın gruplarına eşit oranda dağılımalıdır. Değerlendirme yapılacak infeksiyon kriterleri tanımlanmalıdır. Hangi lokal bulgular yara infeksiyonu olarak alınacaktır? Değerlendirilecek diğer infeksiyonlar nelerdir ve bunlar nasıl belirlenecektir?

Bu değerlendirmenin uygulanan tedaviden haberi olmayan bir kişi tarafından yapılması (kör metod) çalışmanın değerini arttıracaktır. Ayrıca geç infeksiyon oranları da verilmesidir.

Protokol hazırlandıktan sonra "etik" olarak uygunluğu değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme çalışmanın yapılacağı müessesenin "etik komitesi" tarafından yapılmalıdır. Etik açıdan şüphesiz en önemli kriter ne cerrahın ne de hastanın uygulanacak protokolda tercihi olmasıdır. Hastanın tedavi yöntemlerinden haberdar olması ve izinin alınması gerekir. Bu izin yazılı veya sözlü olabilir. Kabul edilemeyecek oranlarda infeksiyon riski olan ameliyatlarda antibiyotiksiz kontrol grubu kullanılması etik olarak uygun değildir. Buna en iyi örnek kolorektal girişimlerde kontrol grubuna her zaman bir antibiyotik verilmesidir.

Profilaktik antibiyotik çalışmalarından anlamlı bir sonuç elde etmek için çalışmaların prospektif ve randomize olmaları gerekir. Randomizasyonda amaç tarafı tutumun minimal düzeye indirgenmesidir. Randomizasyonda gruplar arasında sayıca önemli fark olmamalıdır. Bu fark çalışma dışı bırakılan hasta sayısı kadar olmalıdır. Hastanın randomizasyondan haberdar edilmesi de etik açıdan önemlidir. Randomizasyon değişik şekillerde yapılabilir.

Randomizasyon kadar önemli olan diğer bir faktör de grupların homojen olmasının sağlanmasıdır. İnfeksiyon gelişimini etkileyecek organ florası nedeniyle çalışmaya dahil edilen girişimlerin uygun ayırımı yapılmalıdır. Özellikle karşılaştırma yapılırken konunun bu yönü önem kazanır.

Çalışmanın yapılmasında dikkat edilecek önemli noktalardan birisi de sonuçların hemen hasta takip formlarına geçirilmesidir. Mikrobiyolojik sonuçlar kaydedilmeli ve randomize edilen tüm hastaların ameliyattan yaklaşık 4 hafta sonra kontrol edilmeleri gereklidir. Çünkü hastaların 2/3'ünde minör yara infeksiyonları geç belirti verir.

Çalışmanın iyi planlanması ve yürütülmesi yanında sonuçların analizi ve sunulması da önemlidir. Sonuçların analizi çalışmanın sonunda yapılmalıdır. Ancak ara sonuçlar çalışmanın koordinatörü (araştırmacı dışında) tarafından değerlendirilebilir. Ara değerlendirme sırasında uygulanan protokolün hastaya zarar verecek düzeyde sonucu olması çalışmanın kesilmesi gerektirir. Bu etik açıdan da önemlidir.

Çalışma sırasında çalışmadan çıkarılan hastaların çıkarılış nedenleri ve sonuçları verilmelidir. Ancak bunlar istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmemelidir. Bu grup hastanın çalışmanın başlangıcında çalışmaya dahil edilmeyen gruptan ayrı olduğu unutulmamalıdır.

Veriler özetlendikten ve sonuçlar elde edildikten sonra istatistiksel değerlendirme yapılmalıdır. Doğru istatistiksel yöntemin kullanımı son derece önemlidir. Kullanılabilecek bir çok istatistik yöntemi vardır. En uygun yaklaşım istatistiksel değerlendirme için bir istatistik uzmanı ile tartışılmasıdır. Bu açıdan önerilen güvenilirlik sınırlarının ve p değerlerinin hesaplanmasıdır. Özellikle küçük grupların karşılaştırılmasında Khi kare testi yerine Fisher'in kesin olasılıklı testini (Fisher's exact probability test) ve nümerik sonuçlar karşılaştırılırken non-parametrik istatistiksel yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Tip II hatadan kaçınmak için yeterli sayıda hastanın çalışmaya kabul edilmesi gerekir.

Bir çalışmanın bundan sonraki kısmı sunulması devresidir. Aynı bir konu olmasına rağmen konunun başlığı ve özetinin konu ile ilişkili ön bilgiyi vermesi gerekir. Klinik ve laboratuvar yöntemlerinin açık bir şekilde verilmesi ve okuyucunun aynı metodları kullanabilmesi gerekir. Sonuçların anlaşılır ve basit olarak verilmesi çok önemlidir. Değerlendirmede aşırı bir sonuca gitmemek ve verilerin bu sonucu destekler özellikle olması gerekir. Kaynakların incelenmiş kaynaklar olmasına dikkat edilmelidir. Bu kaynaklar doğru olarak verilmelidir.

1987-1990 yılları arasında ulusal dergilerde profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili yayınlanmış 50 çalışma daha önce sözü edilen kriterlere göre değerlendirildi. Bu 50 çalışmanın 26'sı Genel Cerrahi, 16'sı Kadın-Doğum, 5'i Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi ve 3'ü diğer branşlara aitti. Bu çalışmaların 13'ü random kontrollü ve 6'sı karşılaştırmalı çalışmadır. 50 çalışmanın 19'unda preoperatif tek doz, 9'unda ise perioperatif 24 saat süreyle profilaksi yapılmıştır. Uygun olduğu düşünülen bu zamanlama ve dozun dışında 20 çalışmada uygun olmayan bir uygulama saptanmıştır. 16 çalışmada postoperatif uzun süreli antibiyotik uygulanmış, 3 çalışmada gerek preoperatif, gerekse postoperatif süre önerilen sürelerin üzerinde bulunmuştur. 2 çalışmada süre belirtilmemiştir. Çalışmaların 12'sinde değişik kategoride gruplar karşılaştırılmış, 3 çalışmada enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 4 çalışmada yüksek riskli hastalar bir grupta toplanarak taraflı tutum saptanmıştır.

Evans ve Pollock'un tanımladıkları skorlama sistemi ile random kontrollü ve karşılaştırmalı olan 19 çalışma değerlendirilmiş, çalışmaların 100 puan üzerinden 19 ile 52 arasında puan aldıkları saptanmıştır. 50'nin üzerinde puan alan çalışma sayısı sadece 2'dir. Çalışmaların puanlamasına gelince, planlama ve yürütme açısından (tam puan 50) çalışmalar 5-39 (Ort. 15) puan almışlardır. Değerlendirme açısından (tam puan 30) çalışmalar 0-9 (Ort. 3) puan ve çalışmanın sunulduğu açısından ise (tam puan 20) 9-18 (Ort. 15) puan elde etmişlerdir. Bu kriterlere göre her çalışmada değerlendirilen faktörler yönünden bir defekt olduğu görülmektedir. Index Medicus'a giren yayınlarda da benzer sonuçlar biraz daha yüksek puanlarla elde edilmiştir (3). Ülkemizde de profilaksi uygulamalarında en sık yapılan hatanın gereksiz uzun süre postoperatif uygulama olduğu görülmüştür. Bu sonuç da literatür bulgularına paraleldir (5,7).

Profilaktik antibiyotik çalışmasının planlama ve değerlendirilme kriterleri tabloda verilmiştir. Bu kriterlere uyulması profilaktik antibiyotik çalışmalarının daha bilimsel olarak yapılmasını sağlayacaktır.

Tablo. Cerrahide antibiyotik profilaksi çalışmalarının planlama ve değerlendirme kriterleri.

1. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olmalıdır.
2. Cerrahi enfeksiyonun yazılı tanımı olmalıdır.
3. Çalışmanın her kolunda konakçı risk faktörleri dağılımı eşit olmalıdır.
4. Cerrahi girişimler iyi tanımlanmış olmalıdır.
5. Uygun antibiyotik seçimi olmalıdır.
6. Antibiyotik dozu, verilme yolu, zamanı uygun doku düzeyi sağlayacak şekilde olmalıdır.
7. Perioperatif antibiyotik veya antiseptik kullanımı elimine edilmelidir.
8. Kullanılan antibiyotik toksik veya alerjik riskleri minimum olmalıdır.
9. Değişik tedavi protokolleri ve enfeksiyonun getirdiği ekonomik yük karşılaştırılmalıdır.
10. Önemli fark olduğunu göstermek için yeterli sayıda hasta çalışmaya dahil edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chodak GW, Plaut ME: Use of systemic antibiotics for prophylaxis in surgery, *Arch Surg* 112: 326 (1977).
2. Evans M, Pollock AV: Trials on trial: A review of trials of antibiotic prophylaxis, *Arch Surg* 119: 109 (1984).
3. Evans M, Pollock AV: A score system for evaluating random control clinical trials of prophylaxis of abdominal surgical wound infection, *Br J Surg* 72: 256 (1985).
4. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL: *Fundamentals of Clinical Trials*, PSG Publ Co Inc, Littleton (1985).
5. Kaiser AB: Antimicrobial prophylaxis in surgery, *N Engl J Med* 315: 1129 (1986).
6. Schlesselman JJ: *Case-control Studies. Design, Conduct, Analysis*, Oxford Univ Press, Oxford (1982).
7. Shapiro M, Townsend TR, Rosner B, Kass EH: Use of antimicrobial drugs in general hospitals, *N Engl J Med* 301: 351 (1979):