

## Açık kırıklarda antibiyotik profilaksisi

Mehmet Vatansever<sup>(1)</sup>, Fehmi Kuyurtar<sup>(2)</sup>

*Bu derlemede açık kırıklarda profilaktik antibiyotik kullanımı ele alınmıştır. Akut kırıklı hastalarda, yüksek infeksiyon riski ve bunu takiben sepsis (%10-24), kırığın geç kaynaması veya kaynamaması (%9-33), fonksiyon kaybı (%50), deformite, amputasyon (%18) ve yatak işgal oranının uzaması hatırı sayılır orandadır. Infeksiyonu önlemedeki başarı veya başarısızlık yeterli debridman, irrigasyon ve eğer mümkünse primer kapatma gibi uygun cerrahi tekniklere bağlıdır. Ancak cerrahın kontrolünde olmayan bir çok infeksiyon kaynağı olabilir, travma esnasında sıklıkla bulaşma olur ve aslında bu esnada açık kırıkların %70'i infekte hale gelir. Stafilokoklar, infeksiyondan en sık sorumlu olan mikroorganizmalar olmakla birlikte, gram negatif ve pozitiflerde etken olabilirler. Ayrıca, yaralanma sonrası hipermetabolizm nedeniyle beslenme bozukluğu olacağından, inflamatuvar cevap ve hücrel immünite baskı altına alınmış olabilir. Son yıllarda açık kırıkların tedavisinde, infeksiyonu önlemede cerrahi tedavinin yanısıra antibiyotik profilaksisi de kullanılmaktadır. Mevcut pek çok antimikrobiyal ajan olmasına karşın, açık kırıkların cerrahi tedavisinde kullanılanlar için bir kaç değerlendirme yöntemi mevcuttur. Bu makalede bilimsel araştırmalar ve hekimlerin seçimlerine göre açık kırıklarda antibiyotik profilaksisi literatür ışığında gözden geçirilmiştir ve geniş spektrumlu ajanların uygunluğu tartışılacaktır.*

**Anahtar kelimeler:** Açık kırıklar, antibiyotik profilaksisi

### Antibiotic prophylaxis for open fractures

*In this review article, antibiotic prophylaxis for open fractures are considered. The risk of infection in acutely traumatized patients with open fractures is considerable. Subsequent complications may include chronic sepsis (10-24%), delayed or failed union of the fracture (9-23%), functional loss (50%), amputation (18%) and deformity, often resulting in prolonged and repeated hospitalizations. Success or failure in preventing infection depends to a great extent on appropriate surgical management, such as adequate debridement, irrigasyon, and, if possible, primary skin closure. There are several identifiable sources of infection, however, that may be beyond the control of the surgeon. For example, traumatic injuries are frequently contaminated with organisms that colonize the skin or are introduced during injury. In fact, 70% of open fractures are contaminated at the time of trauma. Staphylococcus is the most common infecting organism, although other gram positive and gram negative organisms may be found. In addition, malnutrition due to post-injury hypermetabolism may also suppress inflammatory responses and cell-mediated immunity. In recent years, antibiotic prophylaxis has been used as an adjunct to appropriate surgical management to prevent infections in open fractures. Although there are many antimicrobial agents available, there are few guidelines for assessing their value in patients surgically treated for open fractures. This article will review the published literature on antibiotic prophylaxis in open fractures and examine current practices and options available to the physician. The suitability of regimens with a broader spectrum will be discussed in this article.*

**Key words:** Open fractures, antibiotic prophylaxis

Tedavisi güç ve geç, komplikasyonları ağır olan açık kırıklarda en önemli sorun, kırık iyileşmesinde önemli olan kırık hematomunun dışarı akması değil, dış ortamdaki mikroorganizmaların yaradan içeri girecek kırık çevresindeki kanlı ortama yerleşmesi ve infeksiyon oluşturmalarıdır (9).

Cilt veya mukozanın parçalanması sonucu, infeksiyona karşı koruyucu olan doğal engellerden en önemlisi ortadan kalkmış olur ve bunun sonucu yara yerinden ilk yapılan kültürlerde %70 oranında patojen mikrop ürettiği görülmüştür. Yine kırık hematomu ve yabancı cisimler, avasküler ölü dokular piyojenik infeksiyon gelişimi için çok iyi bir besiyeri ortamı oluştururlar. Bu infeksiyon yerel olarak kemik ve yumuşak dokuda kalabileceği gibi, yaygın infeksiyona ve ölüme sebep olabilir (9).

Uygulanan aseptik yöntemlere rağmen, antibiyotik korumasız temiz cerrahi girişimlerde infeksiyon oranı %2-3, kontamine girişimlerde %10-50 olarak tespit edilmiştir. Hiç bir antibiyotik cerrahi girişimin yerini tutamaz (7). Antibiyotikler ancak infeksiyon odağı cerrahi girişim ile ortadan kaldırıldıktan sonra meydana gelebilecek septik komplikasyonların önlenilmesi amacıyla kullanılır. Bu amaçla antibiyotik kullanımı da kemoprofilaksi kavramı içinde anılır (11).

İnfeksiyon gelişiminde bakterilerin çoğalma hızı bakteri varlığından daha önemlidir. Bütün yaralar bir dereceye kadar kontamine, fakat bunların sadece bir kısmında infeksiyon gelişir. İnfeksiyonun gelişmesi yaradaki bakteri yerleşiminin sayısı ile, sistemik ve özellikle lokal savunma mekanizmalarının bakterilerin infeksiyon meydana getirebilecek kritik sayılarını ( $10^5$ /gram/doku) önleyememelerine bağlıdır. İşte bu-

(1) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

(2) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

rada antibiyotik profilaksisinin önemi ortaya çıkmaktadır (10). Cerrahin gayreti hasta ile bakteri arasında bir denge sağlamaya yöneliktir. Dokuya hürmet, yeterli debridman, hematoma ve dikiş materyali gibi faktörlerde bu gelişimde önemli rol oynarlar.

Profilaktik antibiyotik kullanımıyla uzun süreli kullanım sırasında gelişebilen allerji ve dirençli bakteri seleksiyonları gibi istenmeyen ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkma şansı büyük ölçüde azalır.

Böylece antiinfeksiyöz ajanlar daha kısa süreli kullanılacağı için tedavi maliyeti de azaltılmış olur. Profilaktik antibiyotik kullanımının iki amacı vardır. Bunlar doku antibiyotik seviyesini artırarak bakteriyel invazyona karşı yaranın defansını arttırmak ve yarayı kontamine edebilecek bakteri inokülasyonunu azaltmaktır (1).

Açık kırıkların tedavisinde, profilaksinin rolü konusunda bir çok farklı görüşler bulunmasına karşın, literatürdeki bildirimler büyük çoğunlukla profilaksiyi desteklemektedir. Profilaksi uygulanmayan açık kırıkların tedavisinde infeksiyon oranı %10-24, profilaksi uygulanan grupta ise %2.5 olarak bulunmuştur (3). Açık kırıkların infeksiyonu sonucu gelişen en ciddi komplikasyon olan osteomyelit, profilaksiye alınmamış hastalarda %5-8 olarak bildirilmiştir (5).

Açık kırıklı hastalarda profilaksi ile ilgili çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin hastalar üç gruba ayrılmış, placebo grubunda infeksiyon oranı %13.9, penisilin uygulanan grupta %9.7, sefalotin grubunda ise %2.3 olarak bulunmuştur (3). Yine en çok sorumlu tutulan stafilokoklara karşı profilaksinin önemi (23), infekte florada gram pozitiflerden gram negatiflere doğru değişim (üç kat artış) olduğu (13) çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır. Infekte açık kırıklarda izole edilen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre Tablo 1'de verilmiştir.

1. Staphylococcus	6. Enterobacter
2. Escherichia coli	7. Klebsiella
3. Proteus	8. Streptococcus
4. Pseudomonas	9. Enterococcus
5. Clostridia	10. Serratia

Tablo 1: Infekte açık kırıklardan izole edilen mikroorganizmalar

Kontrol çalışmalarının kısıtlı sayıda olmasından dolayı ortopedik travmalardaki kemoprofilaksi ile ilişkili düşünceler, klinik deneylerden ziyade in vitro çalışma ve kuramsal yayınlara dayalı olmak durumundadır. Tüm açık kırıklarda antibiyotik tedavisinin gerekliliğini belirtmek için Gustilo ve Anderson (13) daha sonra modifiye ettikleri, yara uzunluğunun ve birlikte olan yumuşak doku zedelenmesinin derecesine bağlı bir sınıflandırma yapmışlardır (Tablo 2).

Tip 1. Açık kırık yarası 1 cm'den küçük
Tip 2. Yara 1cm'den uzun, yumuşak doku hasarı az
Tip 3. Büyük yumuşak doku hasarı
3A. Yumuşak doku örtüsü yeterli
3B. Periostal sıyrılma mevcut
3C. Tamir gerektiren arteriyel yaralanma

Tablo 2: Açık kırıkların sınıflandırılması

Tip 3'te ortalama infeksiyon oranı çok yüksek iken (%24), Tip 1'de %1, Tip 2'de %7 olarak bulun-

muştur. Çeşitli araştırmacıların ve kliniğimizin (Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi), açık kırıklarda tiplere göre infeksiyon gelişim oranı Tablo 3'de verilmiştir.

Araştırmacı	Tip 1	Tip 2	Tip 3	3A	3B	3C
Gustilo	0	4	24	4	52	42
Chapman	2	8	41	Int. Fix. + Sefalosporin		
Veliskakis	0	14	80	Int. Fix. + Penisilin		
F. Ü. T. F.	0	10	40	20	60	50

Tablo 3: Açık kırıklarda tiplerine göre infeksiyon gelişim oranları (%)

Tip 3C'de infeksiyon oranının daha düşük olması, bu gruptaki açık kırıkların ortalama %42 oranında ampute edilişi ile izah edilmektedir. Araştırmacıların Tip 3B içinde ortalama amputasyon oranı %16'dır.

Böylesine kötü sonuçlanabilen açık kırıklarda mutlak profilaksi uygulamak gerekirken, antibiyotik seçiminde şu özelliklere dikkat edilmelidir.

- Bakteriyel spektrum
- Bakteriyel direnç gelişimi
- Uygulama ve absorpsiyon özelliği
- İnfüzyon yerinde konsantrasyon olabilmeye özelliği
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına etkisi
- Eliminasyon ve metabolizması
- Maliyeti ve güvenilirliği
- Kanıtlanmış klinik etki
- Karşıt reaksiyonlar
- Etki süresi.

Minimal kemik kaybı ve yumuşak doku yaralanması olan Tip 1 ve 2'de profilaktik antibiyotik kullanımı tartışılabilir. Ancak temiz olduğu gösterilemeyen ve geç gelen yaralanmalarda profilaksinin yararlı olacağı açıktır. Bu hastalarda stafilokoklara karşı öncelikle ucuz ajanlarla kısa süreli (24 saat) profilaksi uygulanması daha doğru olacaktır. Bu yaklaşım, postoperatif sepsis oranını azalttığı gösterilen, kısa antistafilokokkal profilaksi uygulanan elektif ortopedik işlemler tarafından da desteklenmektedir (12). Tip 3 yaralanmalı hastalarda, yüksek infeksiyon potansiyeli ve stafilokokkal organizmalardan başka gram negatiflerinde bulaşının oluşturduğu ciddi sorunlar nedeniyle, profilaksi Tip 1 ve 2'de uygulanandan farklı olmalıdır ve erken başlanırsa çok yarar sağlayabilir. Kemoprofilaksiye yaralanmadan sonra mümkün olduğu kadar çabuk başlanmalıdır. Yaralarda bulaşma ve infeksiyon ilk 6-8 saatte lokal kaldığı için, yapılabilecek cerrahi girişimler ve radikal debridman, yaranın bu altın devrinde yapılırsa, profilaksiden de maksimum yarar sağlanabilir (9). Bakteriyel bulaştan üç saat sonra başlanılan antibiyotiklerin etkisizliği gösterilmiştir (26).

Klinik çalışmalarda profilaktik amaçla antibiyotiğin uzun süre kullanılması, açıklanması zor bir durumdur. Elektif ortopedik girişimlerde postoperatif 24 saatten fazla kemoprofilaksi yapılmamalı ve bu Tip 1 ve 2 için bir klinik prensip olarak kabul edilmelidir, zira daha uzun süreli uygulamaların anlamsızlığı gösterilmiştir (21). Daha ciddi problemlerle karşılaşılan Tip 3 kırıklar da ise profilaksiye, yeterli yumuşak doku örtüsü oluşturulduktan sonra 48 saat daha devam edilmelidir (2).

Geniş spektrumlu gram negatif ve gram pozitifler-

re etkili beta laktamaz stabiliteli penisilinlerin yokluğu, antibiyotik profilaksisinde tüm dünyada daha çok sefalosporinlerin kullanılmasına yol açmıştır (15). Birinci kuşak sefalosporinlerden sefalotin ve sefazolin ile 2. kuşaktan sefomandol ile sefuroksim'in kemik ve eklemlerde oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaştığı bilinmektedir (17). Antistafilokokkal tedavi altındaki 3. tip yaralanmalar enfekte oldukları zaman predominant patojenler olarak gram negatif bakteriler izlenir. Bu gram negatif infeksiyonların kökeni ve zamanı konusunda yapılan çalışmalar, bunların yaralanma esnasında değil, hastane infeksiyonları şeklinde oluştuğunu göstermiştir (25). Bu nedenle Tip 3 yaralanmalarda hem antistafilokokkal hem de geniş spektrumlu gram negatif koruma sağlamak, antibiyotik profilaksisinin esasıdır.

Belli bir infeksiyon grubunda en tercih edilen antibiyotik özelliğine sahip olmamalarına karşın, sefalosporinler, geniş etki spektrumları (Tablo 4) ile, beta laktamaz salgılayan *S. aureus* infeksiyonlarında ve Tip 3 yaralanmalarının profilaksisinde, iyi bir seçenek oluşturduğu ve güvenilir bakterisid ilaçlardır.

Türev	S.Aureus	Klebsiella	Enterobacter	Proteus	Pseudomonas
Cephalothin	+++	+++	--	--	--
Cefazolin	+++	+++	--	--	--
Cefuroxime	+++	+++	++	++	--
Cefamandole	+++	+++	++	++	--
Cefotaxime	++	++++	++++	+++	++
Ceftriaxone	+++	++++	++++	+++	+
Ceftazidime	+	+++	++++	+++	++++
Ceftizoxime	+++	++	++++	++	+
Cefoperazone	+++	+++	++	++	++++

Tablo 4: Çeşitli sefalosporinlerin değişik bakterilere etkinlikleri

Günümüzde en çok kullanılan 3. kuşak sefalosporinlerin sakınca teşkil eden bir özelliği, bazılarının (Seftazidim, Seftaksim) gram negatif bakterilerin ürettiği geniş spektrumlu beta laktamazları indüklemeleri ve böylece multipl beta laktam rezistansı (çok sayıdaki penisilin ve sefalosporin türlerine rezistans) oluşturmalarıdır (16).

Bunu engellemek ve rezistan suşları yok etmek için, gram negatif buloş düşünülen açık kırıklarda, aminoglikozitlerle birlikte kullanılmaları uygundur. Aminoglikozitlerin kritik perioperatif dönemde, özellikle uzamış vakalarda, etkili plazma konsantrasyonuna ulaşamayabilmeleri, efektif dozlarının sıklıkla oto ve nefrotoksik dozlara yakın olması nedeniyle, profilakside tek başlarına kullanılmaları önerilmez (19). Kombinasyonlarda kullanılırken de, inisyel tedavi dozu vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır, bu şekildeki normdozlarda bile hastaların 1/3'ünde terapötik seviyeyi sağlayamadığı bildirilmekte (19) ve serum düzeylerinin moniterizasyonu ile 8 saatte bir, 2mg/kg uygulanması önerilmektedir (2).

Profilaksi ile tedavi arasındaki temel fark doku inflamasyonunun olup olmamasıdır. Antibiyotiklerin inflamasyonlu dokuda farmakokinetik özellikleri, inflamasyonsuz dokudan çok farklıdır. İnflamasyonda ekstravasküler proteinler antibiyotiklere bağlanarak doku antibiyotik konsantrasyonunu azaltırlar (8). Antibiyotiklerin plazma seviyelerinin, mevcut mikroorga-

nizmaları yok edecek seviyenin üstünde olması, profilakside önemli bir ilkedir. Profilakside ajanların eliminasyon yarılanma ömrünün bilinmesi kıymet taşır. Bu şekilde bakteri seviyesine, daha az sıklıkla ilaç verilerek hakim olunabilir ve maliyet ile personel yönünden tasarruf sağlanır. Sefozolin, Seftriakson ve Sefuroksim İV uygulamada en uzun yarılanma ömrüne sahiptir (4). Sık ilaçvermede yüksek plazma seviyesini oluşturmanın bir alternatif yöntemi de, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan antibiyotiklerin (Örn. Seftriakson, Sefoperazon) kullanılmasıdır.

Popülasyonun yaklaşık %4'ünde penisilin allerjisi vardır ve genellikle kendini döküntü ve lekeler (raş) şeklinde gösterir. Hayatı tehdit eden anafilaktik şok görülme oranında %04'tür (22). Bu hastalar %10 sefalosporin allerjisi riski de taşırlar (18). Bu nedenle sefalosporin verilirken de gerekli önlemler alınmalıdır. Anamnezinde allerji hikayesi olan hastalarda Klindamisin ve Eritromisin gibi antistafilokokkal non-beta laktamlar kullanılmalıdır. Bununla beraber ileri jenerasyon sefalosporinler büyük oranda non toksiktir ve emniyet profilleri oldukça yüksektir (24).

## Sonuç

Literatürde açık kırıklarda antibiyotik profilaksisi şiddetle önerilmektedir. Antibiyotik tedavisinden önce radikal debridman şarttır. Antibiyotikler sağlam dokuyu infeksiyondan korur, fakat enfekte ölü dokuları sterilize edemez. Debridmandan sonra antibiyotik baskısı altında, internal fiksasyon yapılmamalıdır. Çalışmalar internal fiksasyonun yaralanmadan 3 hafta-3 ay sonra yapılması gerektiğini, aksinde infeksiyon oranının çok artacağını (%33) göstermektedir.

Sefalosporinler geniş ve uygun spektrumları nedeni ile ortopedik travma vakalarında yaygın olarak kullanılabilir olan emniyetli droglardır. Uygulamada yaralanmanın derecesi saptanmalı, uygun ajan en kısa sürede verilmeye başlanmalıdır. Tip 1 ve 2 kırıklı hastalar iyi bir antistafilokokkal aktiviteye sahip bir ajan ile sadece kısa bir tedaviye (Preop. 1, postop. 2 doz şeklinde) ihtiyaç gösterir. Öncelikle 1. ve 2. kuşak sefalosporinler tavsiye edilir. Tip 3 kırıklarda ise gram negatif infeksiyon riskide olduğu için, 2. kuşak sefalosporinlerin veya yüksek doz penisilin G'nin aminoglikozitlerle kombinasyonu ya da 3. kuşak bir sefalosporin uygulanmalıdır ve bu profilaksi yeterli yumuşak doku örtüsü sağlandıktan 48 saat sonrasına kadar sürdürülmelidir.

Profilaktik antibiyotik uygulamasının etkisini bozmamak için, geniş spektrumlu antibiyotikler, gerekli durumlarda, yeterli doz ve uygun sürelerde kullanılmalıdır. Zira sorumsuzca kullanıldıklarında dirençli organizmaların ortaya çıkmasına ve hatta patojen hale gelmesine yol açabilirler.

## Kaynaklar

- Alexander, JW.: Prophylactic antib. in trauma. Am. Surg. 45: 48, 1982.
- Antrum, RM., Solomkin, JS.: A review of antibiotic prophylaxis for open fractures, Orthopaedic review. Vol. XVI, No. 4, P. 246-254, 1987.

3. Bergman, BR.: Antibiotic prophylaxis in open and closed fractures. Acta Orthop. Scand. 53: 57, 1982.
4. Browning, AK., House, CA.: Pharmacokinetics of cefuroxime compared to other cephalosporins. In cefuroxime update: Royal society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 38. London, Academic Press, 87-99, 1981.
5. Chapman, MW., Hansen, ST.: Current consents in the management of open fractures, in Rockwood, C. A., Green, DP., Fractures, pp. 199-218, Lippincott wash, DC. 1984.
6. Chapman, MW., Mahoney, M.: The role of early internal fixation in the management of open fractures. Clin Orthop. 120: 138, 1979.
7. Cohn, I., Barnside, GH.: Infections SI Schwartz: Principles of surgery, Vol. 5, P. 188, Mc Graw-Hill Book Co, New York, 1988.
8. Craig, WA., Vogelmann, B.: Changing concepts and new applications of antibiotic pharmacokinetics. Am J Med 24-77, 1984.
9. Ege, R.: Açık kırıklar ve yara tedavisi, Travmatoloji, 4. baskı, cilt1, sahife 462, 1989.
10. Elek, SD.: Experimental staphylococcal infection in the skin of man, Ann NY Acta Sci. 65:85, 1985.
11. Fry, DE.: Antibiotics in surgery, an overview, Am J Surg., 155 (5A) 9-11, 1988.
12. Gatell, JM., Riba, J., Lozano, ML., Mana, J., Ramon, R., San, Miguel JG .: Prophylactic Cepamandol in orthopedic surgery. J Bone and Joint Surgery 66(B):1219-1222, 1984.
13. Gustilo RB ., Anderson, JT., prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones. J Bone Joint Surg, 58-A:45,1976.
14. Hell, K., Hobsley, M.: Antibiotic prophylaxis in surgery, 32nd World Congress of Surgery, Switzerland, 1988.
15. Kaiser, AB.: Overview of cephalosporin prophylaxis, Am J Surg. 155 (5A): 53, 1988.
16. Kayaalp, SO.: Sefalosporinler, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt 1, Baskı 5, sayfa 653-655, 1989.
17. Leigh, DA., Marriner, J., Nisbet, D.: Bone concentrations of cefuroxime and cefamandole in the femoral head in 96 patients undergoing total hip replacement surgery. J Antimicrob Chemother, 9: 303, 1982.
18. Mandell, Gl.: Cephalosporins. In principles and practice of infectious diseases, edited by GL Mandell. 238-248, 1979.
19. Miller, HM., Mandel, LJ.: Aminoglycosides. In Edberg, SC, Berger, SA.: Antibiotics and infecion. New York, Churchill Livingstone, p. 37, 1983.
20. Mittermayer, H., Trost, A., Watschinger, R., Binder, L.: Microbial contamination an wound infections in open fractures. J Chemother, Suppl. 4, 730-731, 1989.
21. Nelson, CL., Green, TG., Porter, RA., Warren, RD.: One day versus seven day of preventive antibiotic therapy in orthopaedic surgery. Clin Orthop. 176: 258-263, 1983.
22. Neu, HC.: Penicillins. In principles and practice of infectious Diseases, edited by GL Mandell, 218-238, 1979.
23. Patzakis, MJ., Harvey, JP., Ivler, D.: The role of antibiotics in the management of open fractures. J Bone Joint Surg. 56-A: 532, 1974.
24. Platt, R.: Adverse effects of third generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother 10 (Supply C): 135, 1982.
25. Weinstein, RA., Kabins, SA.: Stratigies for prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection. Am J Med. 70: 449, 1981.
26. Williams, DN., Gustilo, RB., Beverly, R.: Bone and serum concentrations of five cephalosporin drugs. Clin Orthop. 179-253, 1983.

*Yazışma adresi*

*Dr. Mehmet Vatansever  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı  
23300 Elazığ, Türkiye*