



## 'ACOG diyor ki!'

### EYLEM VE DOĞUM ESNASINDA PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Özeti Yapan: Dr. Esra Esim Büyükbayrak

*Antepartum, intrapartum, ve postpartum dönemlerinde enfeksiyonların önlenmesi amacıyla antibiyotik kullanımı ile yerleşik enfeksiyonların tedavisi için antibiyotik kullanımı birbirinden farklıdır. Uzun yıllar boyunca, profilaktik antibiyotik kullanımının bazı olumsuz sonuçları olacağı düşünülmüştür. Artmış virülanslı suşların ortaya çıkmasına ek olarak yaygın bakterilerin dirençli suşlarının ortaya çıkması ile ilgili kaygılar özellikle de hastane ortamında antibiyotik kullanımının daha fazla incelenmesine neden olmuştur. Eylem ve doğum anında dirençli bakteriyel enfeksiyonların yeni doğanlar üzerindeki potansiyel yan etkileri konusundaki farkındalık giderek artmaktadır. Profilaktik ajanların kullanımı ve seçiminde dikkate alınması gereken bir diğer unsur da maliyettir. Bu **Uygulama Bülteninin** amacı profilaktik antibiyotiklerin sıklıkla reçete edildiği klinik durumların incelenmesi ve bu senaryolarda antibiyotik kullanımını destekleyen bulguların değerlendirilmesidir.*

### Genel Bilgiler

Etkin profilaktik antibiyotik ajanlar tüm patojenlere karşı olmasa da genellikle endojen flora olan çoğu potansiyel patojene karşı aktiftir. Profilaktik antibiyotik kullanımının amacı, hastalığı tedavi etmek yada ortadan kaldırmaktan çok enfeksiyonun önlenmesidir. Antibiyotiklerin tedavi amaçlı kullanımlarının aksine, profilaksinin olası maruziyetten önce ve genellikle kısa bir süre için (en az 24 saat) hastaya uygulanması gerekir. Profilaktik antibiyotik kullanımının amacı mikrobiyal kontaminasyonun oluşabileceği durumda terapötik doku seviyelerinin sağlamasıdır. Uygulamanın birkaç saat de olsa geciktirilmesi profilaksinin yararını azaltır veya tamamen ortadan kaldırır. İdeal olarak seçilecek ajan, uzun etkili olmalı, olası bakteriye odaklanmalı, düşük maliyetli olmalı ve yan etki sıklığı düşük olmalıdır.

### Profilaktik Antibiyotiklerde Direnç Riski

Uygun olmayan antibiyotik kullanımına bağlı risklerin bireysel olarak hastalarda fark edilmesi zor olmasına rağmen, artmış antibiyotik kullanımının daha geniş etkileri hastane ortamında anlaşılabilir. Antimikrobiyal profilaksinin bireyin cilt florasında postoperative dönemde görülen dirençli flora yoluyla belirgin değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni profilaktik antibiyotiklere dirençli endojen floranın seçilmiş olmasının yanı sıra dirençli mikroorganizmaların hastanelerde ortaya çıkmasıdır.

Doğum eyleminde ve doğum esnasında, dirençli bakteriyel enfeksiyonların yenidoğanlar üzerindeki potansiyel yan etkileri konusundaki farkındalık giderek artmaktadır. 1998 ve 2000 yılları ile 1991 ile 1993 yılları arasında çok düşük doğum ağırlığıyla (<1.500 g)



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

doğan bebekleri karşılaştıran bir çalışmada grup B streptokok (GBS)'a bağlı erken başlayan neonatal sepsiste önemli bir azalma olduğu gözlenirken, Escherichia coli 'ye bağlı sepsiste ise artış olduğu bildirilmiştir.

Özellikle hamilelik sırasındaki antibiyotik uygulamasından sonra yenidoğanlardan izole edilmiş E. coli suşlarının direnç modellerinde değişiklik olduğu bildirilmiştir. E. Coli'ye bağlı sepsis artışı ve ampisiline karşı direncin giderek artışı temel olarak prematüre ve düşük doğum ağırlıklı doğan bebekler ile sınırlı tutulmakla birlikte term bebeklerde de etkileri olduğu bildirilmiştir. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ampisilin'e dirençli E. Coli ile oluşan sepsisin, duyarlı suşlar ile meydana gelen sepsislere göre daha ölümcül olması muhtemeldir. Dirençli E. Coli'ye ek olarak, bazı çalışmalarda izole edilen GBS'ların % 30 kadarının eritromisin ve klindamisin'e dirençli olduğu gösterilmektedir. Bu sonuçlar invaziv yenidoğan GBS hastalığının önlenmesi için tasarlanan intrapartum protokollerde önemli değişiklikler yapılmasına yol açmıştır.

Geçmişte, yeni sınıf ilaçların geliştirilmesi veya daha eski ilaçların modifikasyonu ile direncin ortaya çıkması önlenmiştir. Ancak, ilaç endüstrisinin dirençli organizmaların hızla ortaya çıkışına ayak uydurması zamanla zorlaşacak gibi görünmektedir. Örneğin, son yirmi yılda birden fazla ilaca dirençli tüberküloz tedavisinin yanı sıra giderek dirençli hale gelen stafilokokkus aureus, enterokok ve streptokokkus pnömonia suşlarının tedavisinde de artan oranda zorluklarla karşılaşmıştır.

Dirençli organizmaların gelişme potansiyeli de profilaktik antibiyotik stratejilerinin planlanması sırasında göz önünde bulundurulacak mali bir husustur. Obstetrik hastalarda Metisilin'e Dirençli S. aureus (MRSA) enfeksiyonu tedavisinin maliyetinin yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 8.000.000 \$ 'dan yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

## **Antibiyotik Alerjisi ve Anafilaksi Riskleri**

Antibiyotik uygulamasının diğer riskleri allerjik reaksiyonlar ya da anafilaksidir, ancak bu risklere ait gerçek insidanslar belirsizdir. Hastanede antimikrobiyal tedavi gerektiren tüm hastaların yaklaşık % 25'i en az bir antibiyotiğe - genellikle penisilin'e- alerjisi olduğunu bildirmiştir, ancak bu hastalardan yalnızca %4'ünde allerjik reaksiyonların spesifik tipi kaydedilmiştir. Penisilin anafilaksisinin 2,500-25,000 hastadan 1'inde ortaya çıktığı tahmin edilmektedir ki hastaların %10'unda daha hafif reaksiyonlar gözlenmektedir. Hastanede antibiyotik verilen hastaların yaklaşık %5'inde ciddi yan etkilerin oluşması muhtemeldir. Hastaların %1 ila %3'ü sefalosporinlere karşı cilt reaksiyonları (ürtiker, döküntü, kaşıntı) göstermektedir, ancak anafilaksi riskinin çok daha düşük (% 0.001-0.1) olduğu düşünülmektedir. GBS profilaksisi için penisilin uygulanan bir olguda anafilaksi olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak, sefalosporin tedavisi ile ilişkili olarak ekfoliyatif dermatit ve şiddetli



immün hemolitik anemi ortaya çıktığını bildiren raporlar mevcuttur. Bu örnekler nadir olmakla birlikte belirtildiği gibi antibiyotik kullanımı belirli endikasyonlar ile sınırlı olmalıdır.

### Antibiyotiklerin Farmakokinetiği

Antibiyotik farmakokinetiğinin gebe ve gebe olmayan hastalar arasında farklılık gösterdiği kabul edilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı artışının - ki bu gebeliğin ilk üç aylık döneminde başlar- bir sonucu olarak, böbreklerden süzülerek atılan bu ilaçların daha kısa yarı ömre sahip oldukları ve hamile kadınlarda ulaşabilecekleri pik serum düzeylerinin daha düşük olması beklenebilir.

Plazma hacminin gebelikte artması nedeniyle, dağılım hacmi büyüktür ve plazma protein konsantrasyonu gebe olmayan duruma göre daha düşüktür; bu da muhtemelen antibiyotiklerde daha düşük plazma ve serum seviyelerini beraberinde getirmektedir. Bağlayıcı proteinlerinin hormon aracılı artışları da ilaçların dağıtımında değişikliklere yol açabilir, halbuki mide asidinin boşalması ve mide asidinde meydana gelen değişiklikler ilaçların ağızdan emilimini değiştirebilir. **Genel olarak bu hususlar, kadın için kullanılacak ilaç miktarında azalmaya ve muhtemelen gebelik sırasında daha yüksek dozda antibiyotik kullanılması gerekliliğinin ortaya çıkmasına neden olacaktır.** Amniyotik boşluğun içerisindeki antibiyotiklerin terapötik seviyeye ulaşması amaçlandığında, etkin transplental transferi olduğu bilinen ajanların kullanılması gerekir. Latens döneminin uzatılması amacıyla preterm erken membran rüptürü için profilaksi uygulanması veya GBS için maternal intrapartum profilaksi uygulanması böyle klinik durumlara örnek olarak verilebilir. İkinci üçay ve sonrasında fetal konsantrasyonları, maternal serumdakinin %30-90'ına ulaştığı bilinen antibiyotikler ampicilin, sefalotin, klindamisin ve aminoglikozitlerdir. Eritromisin ve azitromisin ise plasentadan geçemeyen antibiyotiklerdir.

Obez olgularda (vücut kitle indeksi [VKİ] >30 ) yüksek dozlarda profilaktik antibiyotik kullanımı gerekebilir. Her ne kadar bu konu gebe hastalarda geniş bir biçimde incelenmemiş olsa da obezite ameliyatı geçiren hastalarda, mesela, 2 g'lık tek doz preoperative sefazolin verilmesi ile, 1g'lık doz verilen obez olmayan hastalarla kıyaslanabilir intraoperatif serum ve doku düzeylerine ulaşılması sağlanmıştır. Benzer olarak, obez hastalarda sefalosporinin hem dağılım hacminde hem de atılımında artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, mevcut farmakokinetik verilere dayanarak annenin obez olması durumunda tek doz preoperatif antibiyotik profilaksisinde düzeltme yapılmasının makul olacağı düşünülmektedir.



### Klinik Hususlar ve Öneriler

#### ► Antibiyotik profilaksisi sezaryenle doğum yapacak hastalar için uygun mudur?

Postpartum dönemde enfeksiyon için tek ve en önemli risk faktörü sezaryendir; diğer cerrahi girişimlerdeki oranlar ile karşılaştırıldığında postoperatif enfeksiyon oranları sezaryende anlamlı derecede yüksek olduğu öngörülmüştür. Diğer elektif enfekte olmayan cerrahi vakalarda olduğu gibi, antimikrobiyal profilaksi hastaya halihazırda uygun kapsamlı bir antibiyotik rejimi (mesela koryoamnionit için) uygulanmadığı sürece, tüm sezaryen prosedürleri için tavsiye edilir ve bu tür profilaksinin sezaryen başlamadan önceki 60 dakika içinde uygulanması gerekir. Bu mümkün değil ise (acil doğum vakalarında olduğu gibi) profilaksinin kesininden ardından mümkün olan en kısa süre içerisinde uygulanması gerekir.

Yakın tarihli bir Cochrane derlemesinde hem acil hem de acil olmayan sezaryen vakalarında antibiyotiklerin profilaktik etkisini değerlendiren 86 çalışma -toplamda randomize klinik çalışmalara dahil edilmiş olan 13.000'den fazla olgu- incelenmiştir. Bu derlemede, profilaktik antibiyotik kullanımı ile genel febril morbidite, yara komplikasyonları ve endometrit de önemli azalmalar meydana geldiği gösterilmiştir. Bu analizde, örneğin elektif sezaryen doğum sonrasında endometritis riski %76 (Rölatif Risk 0.24; % 95 güven aralığı: 0,25-0,35) azalmıştır. Sezaryen türüne bakılmaksızın (acil veya elektif) tüm risklerdeki azalmalar anlamlı bulunmuştur. Buna ek olarak, termde eylem öncesi sezaryen geçiren 9000'den fazla ABD'li kadında antibiyotik profilaksisi uygulandığında hem postpartum endometrit hem de yara komplikasyonlarının anlamlı biçimde azaldığı gözlenmiştir. Maternal-Fetal Tıp Üniteleri Ağı sponsorluğunda Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı Enstitüsü tarafından yürütülen bu çalışmada, travayda olmayan sezaryen sonrasında bu komplikasyonlar için çok düşük bazal oranlar ile karşılaşılarak morbiditede önemli azalmalar olduğunu göstermiştir (endometrit için % 2.6; yara enfeksiyonları için % 1). Bu analizde, ameliyattan önce membran rüptürü olan ancak doğum eylemi başlamayan hastalardaki sonuçlar kontrol edildiğinde risklerdeki azalmalar anlamlılığını korumuştur.

### Antibiyotik Seçimi ve Zamanlaması

Gram-pozitif bakteriler, gram-negatif bakteriler ve bazı anaerobik bakterilere karşı etkili olan antibiyotikler, özellikle sezaryende profilaksi için kullanılır. Sefazolin, sefotetan, sefuroksim, ampisilin, piperasilin, sefoksitin, ampisilin sulbaktam da dahil olmak üzere çeşitli antibiyotiklerin profilaksi için etkili olduğu gösterilmiştir. 2280 elektif olmayan sezaryen doğumunun incelendiği bir retrospektif çalışmada, birinci kuşak sefalosporin olan sefazolin ve ikinci kuşak sefalosporin olan sefoksitin endometriti önlemede eşit derecede etkili olduğu, sefazolinin sefoksitine göre %80 daha az maliyetli olduğunu bildirilmiştir. Benzer şekilde, 51 antibiyotik deneyini kapsayan bir meta-analiz ampisilin ve birinci kuşak sefalosporinlerin ikinci kuşak ve üçüncü kuşak sefalosporinler ile karşılaştırıldığında sezaryenle doğum profilaksisi



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

için benzer derece etkin olduğunu doğrulamıştır. Ancak çok daha kısa yarı ömrü nedeniyle ampicilin cerrahi profilaksi için sefazoline kıyasla daha az uygun bir seçim olacaktır. Bu aynı derlemede genel olarak cerrahi profilaksi amacıyla uygulandıklarında birinci kuşak sefalosporinlerin geniş spektrumlu ikinci kuşak sefalosporinler ya da üçüncü kuşak sefalosporinler arasında etkinlik açısından herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Bir çok çalışmada tek doz tedavinin, çok dozlu tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Tek doz tedavi aynı zamanda maliyetleri, potansiyel toksisite ve dirençli organizmalarla kolonizasyon riskini de azaltmaktadır. Bu nedenle önemli ilaç alerjileri olmadığı sürece, birinci kuşak sefalosporin gibi hedef bir antibiyotığın tek dozu tercih edilen ilk sırada seçilecek antibiyotiktir. Önemli bir penisilin veya sefalosporin alerji (anafilaksi, anjiyoödem, solunum sıkıntısı veya ürtiker) öyküsü olan kadınlar için, tek doz klindamisin ile aminoglikozid kombinasyonu sezaryen profilaksisi için makul bir alternatiftir.

Azitromisin gibi genişletilmiş spektrumlu antibiyotikler, bazı araştırmacılar tarafından sezaryen profilaksisi için birinci kuşak sefalosporinlere alternatif ya da ilave olarak önerilmektedir, bu ajanların göbek kordonunun klemlenmesinden önce veya sonra uygulanması gerekir. Bir derlemede, kesi sonrası uygulanan azitromisinin kesi öncesi uygulanan sefazoline ile karşılaştırılabilir bir fayda sağladığı ortaya çıkmıştır. Bu stratejinin avantajı henüz kanıtlanmamıştır ve rutin olarak uygulanmaya başlamadan önce bu konu hakkında daha sistematik bir çalışma yapılması gerekir.

1-g'lık tek doz sefazolinin intravenöz uygulanmasının ardından, yaklaşık 3-4 saat boyunca terapötik bir seviye muhafaza edilir. Hasta obez ise daha yüksek bir doz gerekli olabilir. Obez gebe hastalarda hiçbir spesifik doz incelenmemiş olmasına rağmen, daha önce de belirtildiği gibi, VKİ > 30 veya mutlak ağırlığı > 100 kg olan kadınlarda cerrahi profilaksi için daha yüksek dozda preoperatif antibiyotik kullanılması gerekir. Aşırı morbid veya Dünya Sağlık Örgütü sınıf III, obezitesi (VKİ > 40-45) olan veya bundan daha ileri vakalarda ayrıca arttırılmış dozların kullanılması gerekip gerekmediğine dair ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Profilaktik antibiyotik uygulaması için 'en uygun zamanlamayı' inceleyen çalışma sayısı giderek artmaktadır. Toplam 749 kişilik bir örneklem grubunun elde edildiği üç randomize çalışmayı kapsayan güncel meta-analizde, sezaryende antibiyotik profilaksisinin kordon klemlenmesinden sonra değil de kesi oluşturulmasından 60 dakika önce uygulanması gerektiği görüşü desteklenmiştir. Bu çalışmada ve daha sonra yürütülen sistematik bir derlemede cilt kesisi öncesi uygulanan antibiyotik profilaksisinin neonatal sonuçları etkilemeksizin postpartum endometrit ve toplam bulaşıcı hastalık insidansını azalttığı bulunmuştur. İki büyük merkezde art arda yapılan iki retrospektif kohort çalışmasında bu kurumlardaki politika değişikliğinin, yani tüm hastalarda göbek kordonu klemlenmesinin ardından antibiyotik uygularken kesi öncesi sezaryen profilaksisi uygulamaya geçişin etkileri



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmanın – toplamda 10.326 kadından oluşan örneklem büyüklüğü- sonuçları, cerrahi öncesi profilaksinin hem cerrahi alan enfeksiyonlarını hem de genel maternal enfeksiyon morbiditesi azalttığı yönündeki bulguları destekler niteliktedir. Tedavi grupları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış, neonatal sepsis, ya da şüphelenilen sepsis oranları bakımından hiçbir fark bulunmamıştır. Ancak diğer çalışmalarda olduğu gibi, güç hesaplamaları bu ikincil neonatal sonuçların değerlendirilmesine dayanmamaktadır.

Buna ek olarak, sezaryen uygulanan 1600 hastanın retrospektif olgu-kontrol çalışmasında kesi yapılmasından 1 saatten daha önce antibiyotik profilaksisi uygulanmasının kesi yapıldıktan sonra bir saat içerisinde profilaksi uygulamasına göre iki kat daha fazla cerrahi alan enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (RR, 2.1; %95 CI, 1.2–3.8). Genel olarak cerrahi profilaksiye gelince, uzun cerrahi prosedürlerde veya aşırı kan kaybının yaşandığı vakalarda kesi öncesi profilaksi için uygulanan antibiyotikten intraoperatif olarak da ek bir doz uygulanması gerekir.

## ► Metisilin dirençli *S. aureus* kolonizasyonu sezaryende antibiyotik profilaksisini etkiler mi?

MRSA enfeksiyonlarının epidemiyolojisi temel olarak hastalıklı ya da immün sistemi baskılanmış hastalardaki hastane -kaynaklı enfeksiyonlar ile geçtiğimiz son 10 yılda daha öldürücü MRSA suşlarının ortaya çıkmasına bağlı enfeksiyonlar (artık yalnızca yoğun bakım ünitelerinde veya sağlık kuruluşlarına sınırlı olmayan önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır) arasında değişmektedir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, kültürle doğrulanmış cerrahi alan enfeksiyonu olan hastalarda MRSA izolasyonu 5 yıllık çalışma süresi içerisinde %16'dan %21'e yükselmiştir. Metisiline dirençli *S. Aureus* ve gözetim çalışmalarında da asemptomatik gebelerin rektovajinal sürüntü örneklerinde yaklaşık % 10 ve nazal sürüntü örneklerinde yaklaşık % 2 oranında MRSA kolonizasyonu tespit edilmiştir. Bu artan kaygılara rağmen, özellikle kolonize hastaların çoğunda invaziv hastalık gelişmeyeceğinden, MRSA kolonizasyon durumunun tüm kadınlarda preoperatif taranmasının tavsiye edilebilmesi veya zorunlu kılınabilmesi için gebe hastalarla ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

MRSA taşıyıcıları arasında tekrarlayan deri enfeksiyonları ve yumuşak doku enfeksiyonlarının önlenmesi için intranazal veya topikal (cilt yıkama) antimikrobiyal dekolonizasyon protokolleri çalışılmasına rağmen, bu rejimler için genel etkinlik, optimum doz ve süre belirsizliğini korumaktadır. Yalnızca deri ve yumuşak doku enfeksiyonları bağlamında, nazal mupirosinin nazal MRSA kolonizasyon prevalansını azalttığı ancak ilk kez ortaya çıkan deri ve yumuşak doku enfeksiyon insidansını azaltmadığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, bazı toplu bulunan ortamlarda MRSA izolatlarının analiz edilmesi sonucu yüksek düzey mupirosin direnci ile ilgili kaygılar ortaya atılmıştır.



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

Povidon iyot ile kıyaslandığında ameliyat öncesi cilt hazırlığı için klorheksidin alkol kullanımının cerrahi enfeksiyonların oranlarını azalttığı gösterilmesine rağmen, tek başına kullanılan klorheksidin cilt mendillerinin MRSA taşıyıcılarında cilt ve yumuşak doku enfeksiyon oranlarını azaltmada hiçbir etkisi olmamıştır. Son olarak, bir Cochrane derlemesinde oral antibiyotiklerin sağlık kurumlarındaki hastalar arasında MRSA kolonizasyonunun ortadan kaldırılması konusunda hiçbir yararı bulunmadığı ortaya konmuştur, ve oral antibiyotikler artık rutin olarak MRSA dekolonizasyonu amacıyla tavsiye edilmemektedir.

Buna ek olarak, preoperatif dekolonizasyon protokollerin MRSA taşıyıcıları için potansiyel yararı obstetrik hastalar içerisinde planlı sezaryen doğum yapanlara ve doğum öncesinde kolonize MRSA olduğu (MRSA enfeksiyonu öyküsü olanlar veya geçmişte kültür sonuçları pozitif çıkanlar olarak tanımlanabilir) bilinenlerle sınırlı olabilir. **Obstetrik hastalarda rutin MRSA kolonizasyon taraması önerilmemektedir.** Ancak, MRSA kolonize olduğu bilinen obstetrik hastalarda, sezaryen uygulanacak kadınlar için tavsiye edilen antibiyotik profilaksi rejiminin(sefazolin veya  $\beta$ -laktam alerjisi olan hastalar için bir alternatif) tek doz vankomisin eklenerek uygulanması göz önünde bulundurulmalıdır. Vankomisin, tek başına genel olarak cerrahi profilaksi için yeterince etkili değildir.

## ► Antibiyotik profilaksisi preterm erken membran rüptürü olan hastalar için uygun mudur?

Gebeliğin 37. haftasına gelmemiş olan preterm erken membran rüptürlü hastalarda antibiyotik profilaksisi membran rüptürü ve doğum anı arasında geçen süreyi uzatır (Bkz. Tablo 2). İntravenöz ve oral antibiyotiklerin latensi döneminin uzatılması ve preterm erken membran rüptüründen sonra maternal ve neonatal sonuçların iyileştirilmesi için profilaktik kullanımı değerlendiren sayısız çalışma yapılmıştır. Kullanılan antibiyotik veya tedavi süresine bakılmaksızın, çoğu çalışmada latensi döneminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı ancak genellikle neonatal sonuçlarda herhangi bir iyileşme olmadığı bildirilmiştir. Ancak, Maternal Fetal Tıp Birimleri Ağı çok merkezli bir çalışmada antibiyotik profilaksisinin solunum sıkıntısı sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama ve erken başlangıçlı sepsis de dahil olmak üzere neonatal morbidite ve mortalite herhangi bir azalma sağlanmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, GBS-pozitif kadınların yenidoğanlarında eşit düzeyde fayda elde edilmemiştir ve hiçbir hastaya doğum öncesi steroid tedavisi verilmemiştir.

Çeşitli meta-analizler, antibiyotik profilaksisinin preterm erken membran rüptürü sonrasında gebeliği uzatmada, maternal enfeksiyon komplikasyonlarını azaltmada ve neonatal enfeksiyon morbiditesini azaltmada etkili olduğu sonucuna varmıştır. Ancak, Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen çok merkezli kapsamlı bir çalışma gebeliğin eritromisin, amoksisilin-klavulanik asit ya da her ikisinin birlikte kullanılmasıyla uzamış olduğu, fakat yalnızca eritromisin kullanımının neonatal morbiditeyle



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

sonuçlandığını bildirmiştir. Güncel bir literatür incelemesinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile artmış riski ilişkilendiren tutarlı bir model görülmemiştir, ayrıca başka bir retrospektif literatür analizinde **amoksisilin- klavulanik asit kullanımının nekrotizan enterokolit ile ilişkili olmadığı görülmüştür.**

Maternal-Fetal Tıp Birimleri Ağı Çalışması ve Kanada Kadın Doğumcular Cemiyeti sponsorluğunda çalışmalarını yürüten The Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı Enstitüsü, fetal akciğer olgunluğunun gösterilemediği durumlarda veya doğumun yakın tarihli olmaması halinde erken PROM için profilaktik antibiyotik kullanımını tavsiye etmektedir; amoksisilin veya eritromisin rejimleri toplam 7 gün uygulanabilir. Birçok yeni çalışma 7 günden kısa süreli antibiyotik tedavisinin erken prematüre membran rüptürü sonrasında yeterli olup olmayacağını belirlenmeye çalışmıştır, ancak bu çalışmalar bebek morbiditesini azaltmada eşdeğer etkinliğini sağlayıp sağlayamadığını gösterecek kadar kapsamlı ve güçlü değildir.

Yakın zamanda revize edilen Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri kılavuzları erken prematüre membran rüptürü olan ve doğurma sürecinde olmayan kadınlara PROM profilaksisinin en azından ilk 48 saat boyunca- başvuruda alınan GBS test sonuçları beklenirken- yeterli intravenöz GBS kapsama sahip rejimler uygulanmasını önermektedir. Bununla birlikte, GBS test sonuçları antibiyotik tedavisinin genel süresini etkilememelidir. Eğer gebe tam 7 günlük antibiyotik profilaksisini tamamladığında enfeksiyon veya doğum belirtisi yok ise, intrapartum GBS profilaksisi erken prematüre membran rüptür sırasındaki temel GBS testine göre yönetilmelidir. Ancak testin üzerinden 5 hafta geçmemiş olması gerekir **(negatif GBS testi sonucu 5 hafta için geçerli kabul edilir).**

## ► Antibiyotik profilaksisi preterm doğum için uygun mudur?

Preterm doğum süreci başlayan kadınlarda gebeliğin uzatılması amacıyla antibiyotik kullanımının kısa vadede herhangi bir neonatal faydası olmadığı gibi uzun vadede sorunlara neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, antibiyotik profilaksisi preterm eylemli ve intakt membranlı kadınlarda gebelik süresinin uzatılması için kullanılmamalıdır. Bu öneri erken prematüre membran rüptürü ve GBS taşıyıcı durumunda antibiyotik kullanımını uygun gören önerilerden farklıdır. Preterm eylemi olan membranları sağlam gebelerde, GBS test sonuçları hazır oluncaya kadar- hastanın önceki 5 hafta içerisinde GBS sonucu negatif çıkmamış ise- intravenöz GBS profilaksisi uygulanmalıdır. Hasta kabul sırasında alınan örneklerde GBS sonucu pozitif çıkmış ancak gerçek doğum eylemi başlamamış ise, GBS profilaksisi durdurulmalı ve gerçek eylem başladığında yeniden başlatılmalıdır.

Yeni çok merkezli randomize bir klinik çalışma, membranları sağlam olan ve preterm doğum için antibiyotik (plasebo veya oral eritromisin, amoksisilin-klavulanat, ya da ikisi birden) alan hastalardan oluşan büyük bir grup 7 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu araştırmada, 3196 çocuğa (çalışmaya dahil edilenlerin % 71'i) ait sonuçlar





# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

## Türkiye

kaydedilebilmiştir. Akut morbidite ve mortalite bakımından karşılaştırılabilir olmalarına rağmen, uzun süreli izlem verileri açısından iki çalışma grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Prenatal eritromisine maruz kalan bebeklerde eritromisin almamış olanlara göre daha fazla fonksiyon bozukluğu (%42,3 vs % 38,3) ve hafif fonksiyonel bozuk (%23,9 vs % 21,3) ortaya çıkmıştır. Bu veriler, erken prematüre membran rüptürlü hastalarda kullanımın aksine, intakt membranlı hastalarda preterm doğum için profilaktik antibiyotik kullanımının yarar sağlamadığı ve muhtemel zararları olabileceği yönündeki bulguları güçlendirmektedir.

### ► Doğum esnasında bakteriyel endokarditin önlenmesi için profilaktik antibiyotik kullanılması uygun mudur?

Enfektif endokardit profilaksisi, enfeksiyon yokluğunda ne vajinal doğum ne de sezaryen için tavsiye edilmemekle birlikte yalnızca istenmeyen kardiyak sonuçlar yönünden yüksek derece riskli olan ve vajinal doğum yapacak küçük bir hasta alt kümesi için uygulanabilir.

Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji üç temel nedenden dolayı bu yaklaşımı önermektedir: **1) Endokardit vakalarının çoğu invaziv prosedüre (dental, mide veya genitoüriner ) dayandırılmaz, bunlar daha ziyade rutin günlük aktiviteler sırasında rastgele ortaya çıkan bakteriyeminin sonucudur; 2) Profilaksi genitoüriner operasyon geçiren kadınlarda enfektif endokardit vakalarının yalnızca küçük bir kısmını engelleyebilir; 3) Ortaya çıkabilecek antibiyotik-ilişkili advers olay riski, profilaktik antibiyotik tedavisinin faydalarından daha fazladır.**

**Mitral kapak prolapsusu enfektif endokardit profilaksisi gereken bir lezyon olarak kabul edilmemektedir.** Yalnızca endokardite bağlı yüksek olumsuz sonuç riski ile ilişkili kardiyak durumlar enfektif endokardit profilaksisi için uygundur ve öncelikle dişeti dokusunun veya diş periapikal bölgesinin manipülasyonu ya da oral mukozanın perforasyonu içeren dental işlemler geçirecek olan hastalar için kullanılır (Bkz. Tablo 3). Anlamlı morbidite ve mortalite potansiyeli dolayısıyla, uzman görüşüne ve konjenital kalp hastalığı olan kadınlar üzerinde yapılmış sınırlı bir retrospektif çalışmaya dayanarak, Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji profilaktik antibiyotik tedavisinin endokardite bağlı olumsuz sonuç riski en yüksek olan hastalarda vajinal doğum için kullanımının göz önünde bulundurulmasını önermiştir. En yüksek risk altında olanlar siyanotik kalp hastalığı veya protez kalp kapağı ya da her ikisi birden olan kadınlardır. Hâlihazırda başka bir endikasyon için endokardite karşı koruma sağlayacak intrapartum antibiyotik tedavisi almayanlar için, **endokardit profilaksisi amacıyla uygulanan antibiyotik rejimleri tahmini doğum zamanına yaklaşık 30-60 dakika kala uygulanabilir.**



Bu yüksek riskli durumlardan birinin gözlemlendiği ve koryoamniyonit veya piyelonefrit gibi bakteriyemi ile sonuçlanabilecek yerleşik bir enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon veya sepsisten korunmak için altta yatan enfeksiyonun tedavi edilmesi gerekir, ancak bunun dışında belirli bir ek endokardit profilaksisi önerilmemektedir. Bu gibi durumlarda, yerleşik enfeksiyonun tedavisi için kullanılan antibiyotik rejimi dental işlemler için tek doz profilaksisi önerilen bir ajanı (ampisilin ya da amoksisilin, sefazolin ya da seftriakson, klindamisin veya azitromisin) zaten ihtiva edecektir (Bkz. Tablo 1).Çoklu doz kombinasyon rejimleri invaziv dental işlemler bağlamında dahi artık profilaksi için gerekli görülmez ve tavsiye edilmez.

- **Üçüncü derece laserasyon veya dördüncü derecede laserasyon onarımı yapılan hastalarda antibiyotik profilaksisine başvurulması uygun mudur?**

Ciddi perineal travma şartlarında profilaktik antibiyotik kullanımı detaylı biçimde araştırılmamıştır. Tek bir randomize çalışmada, hastanın penisilin alerjisi olması durumunda ikinci kuşak sefalosporin (sefotetan ve sefoksitin) ya da klindamisin tek doz olarak kullanımının perineal yara komplikasyonlarına karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (perineal yara komplikasyonları iki hafta sonra tedavi grubunda % 8.2; kontrol grubunda % 24.1; P=0.04, RR 0.34; 95% CI, 0.12-0.96). Ancak bahsedilen çalışmada izlem kayıp oranı % 27'ydi, ve bu çalışmada ulaşılan bulgular henüz başka çalışmalarla desteklenmemiştir. Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde, bu durumda profilaktik antibiyotik kullanımına ilişkin önerilerde bulunulabilmesi için konuya ilişkin ek verilere gereksinim olduğu belirtilmiştir.

- **Antibiyotik profilaksisi servikal serklaj uygulanan hastalar için uygun mudur?**

Profilaktik veya acil servikal serklaj sırasında peri-operatif antibiyotik profilaksisinin kullanılmasının uygun olup olmadığına dair elimizde yeterli veri yoktur. Profilaktik servikal serklaj uygulamasında profilaktik antibiyotik kullanımını ayrıca değerlendiren birkaç çalışma vardır. Profilaktik serklaj sonrası (servikal dilatasyon veya kısılma belirtisi olmaksızın uygulandığında) komplikasyon oranı (enfeksiyöz komplikasyonlar dahil olmak üzere) düşük olduğu (% 1-5) için yeterince geniş bir örneklem büyüklüğünde profilaktik antibiyotik tedavisinin yararlı olup olmayacağına değerlendirileceği bir çalışmanın uygulanması son derece zor olacaktır.

Gebeliğin geç döneminde ve servikal dilatasyon ve efasman mevcut olması halinde gerçekleştirilen serklajda koryoamnionit ve membran rüptürü gibi komplikasyonların görülme oranı yüksektir. Buna ek olarak, servikal yetmezlik nedeni olarak önceden var olan, genellikle subklinik, koryoamnionit riski anlamlıdır ve ortalama %33 oranında mevcuttur. Servikal kısılma problemi olan hem yüksek riskli hem de düşük riskli bireyler üzerinde gerçekleştirilen randomize serklaj



çalışmalarında antibiyotik profilaksisi daima protokolün bir parçası olarak kapsama dahil edilmemiştir ve dolayısıyla **mevcut kanıtlar profilaktik veya acil serklaj için antibiyotik profilaksisinin tavsiye edilmesi için yeterli değildir**. Böyle bir durumda kullanılması halinde profilaksinin daha önce belirtilen genel ilkeler - özellikle odaklanmış kapsama spektrumu ve kısa süreli uygulama- kapsamında yönetilmesi gerekir. **Aynı şekilde, abdominal serklaj için antibiyotik profilaksisi kullanımına ilişkin tutarlı veriler de mevcut değildir**. Vajinayı içermeyen diğer jinekolojik cerrahi girişimler için yapılan önerilere bakılacak olursa, işlem laparotomi yoluyla yapıldığında rutin profilaksiye gereksinim duyulmamaktadır. Benzer şekilde, diğer laparoskopik işlemlerde olduğu gibi bu işlem de laparoskopik olarak gerçekleştirildiğinde antibiyotik profilaksisi gerekmez.

### ► Antibiyotik profilaksisi plasentanın elle çıkarıldığı hastalar için uygun mudur?

Çeşitli çalışmalarda antibiyotik profilaksisi varlığında dahi sezaryenle doğum sırasında plasentanın elle çıkarılmasından sonra postpartum endometrit riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Vajinal doğum yapan ve plasentanın elle çıkartıldığı hastalara profilaktik antibiyotik verilmesi yaygın bir uygulama olmakla birlikte, bu uygulamanın yararlılığını destekleyen hiçbir veri mevcut değildir.

### Önerilerin Özeti ve Sonuçlar

#### Sağlam ve tutarlı bilimsel kanıtlara dayanan Öneriler (Düzyey A):

- **Hasta halihazırda uygun bir antibiyotik (mesela, koryoamnionit için) almıyor ise, antimikrobiyal profilaksi tüm sezaryen operasyonları için tavsiye edilir ve profilaksinin sezaryen başlamadan 60 dakika önce uygulanması gerekir.**
- **Ciddi ilaç alerjileri mevcut olmadığı sürece birinci kuşak sefalosporin gibi hedef antibiyotiklerin tek doz uygulanması en başta tercih edilecek yoldur.**
- **Antibiyotik profilaksisi erken prematüre membran rüptürü olan hastalarda membran rüptürü ile doğum arasındaki latensi dönemini uzatmak için kullanılır.**
- **Antibiyotik profilaksisi erken eylemi olan membranları sağlam kadınlarda gebelik süresinin uzatılması için kullanılmamalıdır. Bu öneri, erken PROM ve GBS taşıyıcı durumu için antibiyotik kullanımı öngören önerilerden ayrıdır.**



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

## Türkiye

### Sınırlı ya da Çelişkili Bilimsel Kanıtlara Dayanan Öneriler (Düzey B):

- Ciddi penisilin veya sefalosporin alerjisi (anafilaksi, anjiyoödem, solunum sıkıntısı veya ürtiker) öyküsü olan kadınlar için, tek doz aminoglikozid - klindamisin kombinasyonu sezaryen profilaksisi için makul bir alternatif olabilir.
- Enfektif endokardit profilaksisi, enfeksiyon yokluğunda ne vajinal doğum ne de sezaryen için tavsiye edilmemekle birlikte yalnızca istenmeyen kardiyak sonuçlar yönünden yüksek derece riskli olan vajinal doğum yapacak küçük bir hasta alt kümesi için tavsiye edilir.

### Temel Olarak Fikir Birliğine ve Uzman Görüşüne Dayanan Öneriler (Düzey C):

- Elimizdeki kanıtlar profilaktik veya acil serklaj için antibiyotik profilaksisi önermek için yeterli değildir.
- Sezaryen ile doğum yapacak obez hastalarda (VKI>30) cerrahi profilaksis için preoperatif olarak kullanılan antibiyotiğin daha yüksek dozlarının uygulanması düşünülebilir.



**Tablo 1. Enfektif Endokardite Uygun Antibiyotik Profilaksisi**

Tedavi	Antibiyotik	Rejimler (Tercih edilen antibiyotik tedavisi işleme başlamadan 30-60 dakika önce uygulanır.
İntravenöz tedavi	Ampisilin	2 g İntravenöz
	ya da	
	Sefazolin veya Seftriakson*	1g İntravenöz
Penisilin veya ampisiline alerji	Sefazolin veya Seftriakson*	1g İntravenöz
	ya da	
	Klindamisin	600 mg İntravenöz
Oral	Amoksisilin	2 g

**Tablo 2: Preterm Eylem veya Preterm Prematüre Membran Rüptürü Olan Kadınlarda Antibiyotik Kullanımına İlişkin Öneriler**

***Preterm eylemi olan membranları sağlam gebelerde;***

- Grup B streptokok (GBS) perinatal enfeksiyonu önlemek için intrapartum antibiyotik kullanın.
- Gebeliği uzatmak için antibiyotik kullanmayın.

***Gebeliği sırasında antibiyotik tedavisi gerektiren akut enfeksiyonu olan hastalarda***

- İlgili maddelere karşı bilinen veya tahmin edilen bakteri hassasiyetine göre uygun olması halinde eritromisin veya amoksisilin-klavulanat, ya da her ikisinin birlikte kullanılması uygun olabilir.

***Preterm prematüre membran rüptürü olan hastalar için***

- Grup B streptokok (GBS) perinatal enfeksiyonu önlemek için antibiyotik kullanın.
- Gebeliği uzatmak ve preterm erken membran rüptürü için kısa vadeli neonatal komplikasyonları azaltmak için konservatif tedavi sırasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanın.



### Tablo 3: Bakteriyemi Varlığında Yüksek Endokardit Riski Olan Kardiyak Koşullar:

***Endokardite bağlı olumsuz sonuç riski en yüksek olan ve dişeti dokusunun veya diş periapikal bölgesinin manipülasyonu ya da oral mukozanın perforasyonunu içeren dental işlemler\* geçirecek olan şu hastalar için enfektif endokardite karşı profilaksis uygulanması makul olabilir:***

- Kalp kapak onarımı için protez kalp kapakçığı veya başka bir protez malzeme taşıyan hastalar,,
- Enfektif endokardit öyküsü olan hastalar
- Konjenital kalp hastalığı olan hastalar
  - Palyatif şantlar ve kanallar da dahil olmak üzere tedavi onarılmamış siyanotik KKH,
  - Cerrahi veya kateter müdahalesi ile yerleştirilen protez malzeme veya cihaz ile tamamen onarılmış konjenital kalp defekti, işlem sonrası ilk 6 ayda,
  - Protez yama veya protez cihazının (her ikisi de endothelialization engelleyen) bulunduğu yerde veya buraya sitesine bitişik olarak kusurlar bırakılarak onarılmış KKH
- Yapısal olarak anormal valf nedeniyle oluşan kapak yetersizliği için kardiyak transplantı geçiren hastalar

*\* Aktif enfeksiyon yokluğunda dental işlemler için enfektif endokardit profilaksisi tavsiye edilmez.*

### KAYNAK

1. Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2011;117:1472-83 .

Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

*Türkiye*



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

*Türkiye*