

Açık kalp cerrahisinde profilaktik nazal mupirosin uygulaması

Prophylactic nasal mupirocin application in open heart surgery

Muharrem İsmail Badak, Mehmet Boğa, Erdem Ali Özkısacık, Uğur Gürcün, Şenol Gülmen, Berent Dişçigil

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Aydın

Amaç: Açık kalp cerrahisinde *Staphylococcus aureus*'a bağlı nazal enfeksiyonları önlemek için profilaktik olarak mupirosin kullanıldı bunun sternal enfeksiyonu önlemedeki etkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Elektif açık kalp cerrahisi geçiren ardışık 250 hasta (188 erkek, 62 kadın; ort. yaş 58.8±13.1; dağılım 13-90) çalışmaya alındı. Hastalara yatıştan itibaren ameliyat gününe kadar her iki burun deliğine günde iki kez topikal mupirosin uygulandı. Ameliyat öncesinde nazal mupirosin kullanım süresi ortalama 5.7±2.6 gündü. Mupirosin uygulamasından önce ve ameliyattan sonra ikinci günde burun kültürleri alındı.

Bulgular: Ameliyat öncesi alınan nazal kültürlerde 226 hastada (%89.6) normal flora, 25 hastada (%10) stafilokok, bir hastada (%0.4) *Klebsiella pneumoniae* üredi. Ameliyat sonrası alınan nazal kültürlerde ise daha önce nazal flora üreyen bir hastada stafilokok üredi (%0.4). Daha önce stafilokok üremiş iki hastada (%0.8) tekrar stafilokok üredi. Mupirosin kullanımına bağlı yan etki görülmedi ve ameliyat sonrası *S. aureus* ile ilgili yara yeri enfeksiyonu gelişmedi.

Sonuç: Bulgularımız, mupirosin kullanımının nazal *S. aureus* eradikasyonunda etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Antibakteriyel ajan/terapötik kullanım; antibiyotik profilaksisi; enfeksiyon kontrolü; koroner arter bypass; mupirosin/terapötik kullanım; burun mukozası/mikrobiyoloji; Stafilokok enfeksiyonu/önleme ve kontrol; *Staphylococcus aureus*.

Background: We applied prophylactic mupirocin during open heart surgery to eradicate nasal infections caused by *Staphylococcus aureus* and investigated its effect on the prevention of sternal infections.

Methods: The study included 250 consecutive patients (188 males, 62 females; mean age 58.8±13.1 years; range 13 to 90 years) who underwent elective cardiac surgery. Intranasal topical mupirocin was applied to both nasal cavities twice daily from admission to the operation day. The mean length of preoperative nasal mupirocin application was 5.7±2.6 days. Nasal cultures were taken before mupirocin administration and on the second postoperative day.

Results: Preoperatively, normal flora was found in 226 patients (89.6%), *S. aureus* in 25 patients (10%), and *Klebsiella pneumoniae* in one patient (0.4%). *S. aureus* was isolated in one patient who had normal nasal flora preoperatively. Eradication was found unsuccessful in two patients (0.8%) with positive preoperative nasal cultures. No complications were encountered associated with mupirocin use and no *S. aureus*-related wound site infections were observed.

Conclusion: Nasal mupirocin application was found to be effective and safe in the eradication of nasal staphylococcus infections.

Key words: Anti-bacterial agents/therapeutic use; antibiotic prophylaxis; infection control; coronary artery bypass; mupirocin/therapeutic use; nasal mucosa/microbiology; staphylococcal infections/prevention & control; *Staphylococcus aureus*.

Kardiyak cerrahide yara yeri enfeksiyonuna çok sık rastlanmasa da, özellikle safen yeri enfeksiyonları da göz önüne alındığında %1.9-15 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir. Sternumda ortaya çıkan bir yara yeri enfeksiyonunun ilerleyip yaşamı tehdit etmesi son derece önemlidir.^[1,2] Enfeksiyonun sadece sternumda sınırlı kalmayıp ilerleyerek mediastene ulaşması ve mediastinite neden olması, hem hastanın mortalite riskini artırmakta hem de uzayan tedavi masraflarına neden olmak-

tadır.^[3,4] Sternal enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan ajan *Staphylococcus aureus*'tur. Enfeksiyona yol açan ajanlar vücut dışı kaynaklı olabileceği gibi, daha çok kişinin kendi nazal florasında bulunan stafilokoklardır.^[5-7] Ayrıca hastanın ek patolojileri ve uygulanan ek prosedürler enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Bu mikroorganizmanın ameliyat öncesi eradikasyonu topikal antibakteriyel ilaçlarla (mupirosin) mümkün olmaktadır.^[8] Bu çalışmada elektif kardiyak cerrahi geçiren tüm olgulara

Geliş tarihi: 16 Temmuz 2004 Kabul tarihi: 7 Aralık 2004

Yazışma adresi: Dr. Muharrem İsmail Badak, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 09100 Aydın.
Tel: 0256 - 212 00 20 / 152 e-posta: milbadak@adu.edu.tr

ameliyat öncesi topikal nazal mupirosin uygulamasının sternal enfeksiyonları önlemedeki etkisini araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Acil girişimler dışında, açık kalp cerrahisi geçiren ardışık 250 hasta (188 erkek (%75.2), 62 kadın (%24.8); ort. yaş 58.8 ± 13.1 ; dağılım 13-90) çalışmaya alındı. Hastalara, yatıştan itibaren ameliyat gününe kadar her iki burun deliğine günde iki kez topikal mupirosin uygulandı. Mupirosin uygulamasından önce ve ameliyat sonrası ikinci günde nazal kültürleri alındı. Bütün ameliyatlar aynı salonda ve aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı.

Ameliyat öncesi hazırlık. Hastalara ameliyattan önceki gece tüm vücut traşı yapıldıktan sonra %10 polivinilpirrolidon-iyot sabunlu solüsyonla banyo yaptırıldı. Ameliyat masasında indüksiyondan sonra santral venöz kateterizasyon işlemi yapıldı. Toraksın ön duvarı, kasıklar ve bacakların tüm yüzeyleri %10 polivinilpirrolidon -iyot sabunla yıkandıktan sonra, %10 polivinilpirrolidon -iyot solüsyonuyla ekip dışındaki bir cerrah tarafından boyandı. Tüm hastalara nazal ısı probu takıldı ve tek kullanımlık ameliyat örtüsü kullanıldı. İnsizyon öncesi I. kuşak sefalosporinle (sefazolin, 1 gr) antibiyotik profilaksisi yapıldı. Günde 4 gr olmak üzere üç gün devam edildi. Daha sonra bir haftaya tamamlanincaya kadar oral sefalosporin verildi.

Cerrahi uygulama. Bütün hastalar kardiyopulmoner bypass altında membran oksijenatör kullanılarak ameliyat edildi. Total sirkülatuar arrest uygulanan hastalarda 18°C 'ye kadar hipotermi ve miyokard korumasında soğuk kan kardiyoplejisi uygulandı, diğer hastalarda ılımlı hipotermi (28°C) yapıldı. Protez olarak kullanılan kapak ve greftler antibiyotik solüsyonda (I. kuşak sefalosporin) tutulduktan sonra replase edildi. Koroner hastalarında safen çıkarımı ayrı cerrahi ekipmanla gerçekleştirildi. Sternum, hemostaz sonrası antibiyotikli solüsyonla yıkandıktan sonra, çelik telle kapatıldı. Ameliyat sonrası sternal dehisansları önlemek ve standardizasyonu sağlamak için manibriumu iki-üç adet ve korpuse dört-beş adet tel sütür kondu. Cilt, cilt altı ve periost semiabsorbable sütürlerle kapatıldı. Yara yeri steril iobanlı drep ile örtüldü. Hastaların perikard ve mediasten drenleri ameliyat sonrası birinci gün, kateterleri, idrar sondası ve varsa toraks tüpleri ikinci gün çekildi.

Yara yeri bakımı ve enfeksiyon takibi. Hastaların yara yeri pansumanları üç gün süreyle hergün yapılarak steril pet ile kapatıldı. Yara yeri akıntısı olan olgularda pansumana devam edildi ve yara yeri sürüntü örnekleri alındı. Enfeksiyon şüphelenilen olgulara enfeksiyon komitesinin önerileri altında ek antibiyotik tedavisine başlandı. Kültür antibiyogram sonucuna göre tedavisi dü-

zenlendi. Mediastinit düşünülen olgular revizyona alınarak debridman ve yıkama yapıp standart koşullarda kapatıldı.

BULGULAR

Hastalarımızın risk faktörleri Tablo 1'de görülmektedir. Ameliyat öncesi nazal mupirosin kullanım süreleri ortalama 5.7 ± 2.58 gündü. Ameliyat öncesi alınan nazal kültürlerde 224 (%89.6) hastada normal flora, 25 hastada (%10) stafilokok ve bir hastada (%0.4) *Klebsiella pneumoniae* üredi. Ameliyat sonrası dönemde alınan nazal kültürlerde ise üç hastada (%1.2) stafilokok üredi ($p < 0.05$). Bu hastaların ameliyat öncesi kültürlerinde birinde nazal flora (%0.4), diğer ikisinde (%0.8) nazal florada stafilokok üremiştir, bu iki hastada eradikasyonu sağlanamadı ve tekrar stafilokok üredi.

Ortalama kardiyopulmoner bypass süresi 113.7 ± 50.8 ve X klemp süresi 64.8 ± 29.02 dakikaydı. Hastaların 178'ine aortakoronar bypass, 40'ına kapak replasmanı, altısına kapak+koroner bypass ve diğerlerine çeşitli cerrahi girişimler uygulandı. Yapılan ameliyatlar Tablo 2'de görülmektedir. Pompadan ayrılırken 66 hastada inotropik destek (5 mikrogram üzerinde) ve 14 hastada intraaortik balon gerekli oldu.

Ameliyat sonrası dönemde 20 (%8) hastada sternal oynama, 19 hastada (%7.6) sternumunda yara yeri akıntısı, sekiz hastada (%3.2) sternal oynama+akıntı gelişti. Sternumunda oynama saptanan hastaların dördüne (%1.4) sternal ayrılma nedeniyle revizyon uygulandı. Bunlardan ikisinde mediastinit düşünülerek revizyon uygulanmış, alınan örneklerde üreme saptanmamıştı. Bu dört hastanın risk faktörlerinde ortak özellik olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunuyordu. Ayrıca bu hastaların ameliyat öncesi ve sonrası alınan nazal kültürlerinde üreme saptanmadı. Revizyona alınan hastaların yara yerinden alınan sürüntü örneklerinde de üreme olmadı. Dokuz hasta (%3.6) kanama nedeniyle revizyona alındı. Dokuz hastada respiratör tedavisi uzadı. Ortalama drenaj miktarları $806.5 + 581.6$ ml oldu. Dört hastada uzamış ventilatör tedavisi yapıldı ve trakeostomi açıldı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Sayı	Yüzde
Erkek	188	75.2
Kadın	62	24.8
Ortalama yaş	58.8 ± 13.1 (13-90)	
Hipertansiyon	91	36.4
Diyabet	63	25.2
İnsüline bağımlı olmayan	41	65.1
İnsüline bağımlı	22	34.9
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	36	14.4
Kronik böbrek yetersizliği	4	1.6

Tablo 2. Yapılan ameliyatların dağılımı

Ameliyat	Hasta sayısı
Koroner arter bypass greft (KABG)	178
Mitral kapak replasmanı	21
Aort kapağı replasmanı	12
Mitral kapak-aort kapağı replasmanı	7
Mitral kapak tamiri	3
Atrial septal defekt	10
Mitral kapak replasmanı-KABG	2
Aort kapağı replasmanı-KABG	4
KABG-karotis endarterektomi	5
Patent duktus arteriozus kapatılması	2
Mitral kapak-aort kapağı replasmanı-KABG	1
İnen aort anevrizması	1
Çıkan aort anevrizması	2
Fallot tetrolojisi-total koreksiyon	1
Trikuspid kapak replasmanı	1
<i>Toplam</i>	250

TARTIŞMA

Mupirosin (psödomonik asid A) *Pseudomonas fluorescens* tarafından üretilen antibakteriyel etkili metabolittir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalarda oral ve parenteral olarak iyi adsorbe edildiği, fakat serum antibiyotik konsantrasyonunun çok kısa süreli olması nedeniyle topikal kullanımının tercih edildiği bilinmektedir. Bu nedenle mupirosin günümüzde cilt enfeksiyonları ve nazal *S. aureus* eradikasyonunda sıkça kullanılmaktadır.^[9,10] Metisiline dirençli *S. aureus*'a da etkili bir ilaçtır.^[11,12] Parafinli formları burunu irrite etmediğinden hastalara uygulanmasında sakınca yaratmaz. Nazal stafilokok eradikasyonu yeni bir uygulama değildir. Yapılan bir çalışmada nazal *S. aureus* kolonizasyonu insidansı normal nüfusta %10-15 arasında bulunmuştur. İntranasal mupirosin kullanımı kısa dönemde stafilokok eradikasyonunda çok etkilidir. Yapılan çalışmalarda ortalama kullanım süresi iki-yedi gün arasında değişmektedir.^[13] Etkinliğini %91 ile %100 arasında bulan çalışmalar vardır ve bu etkinliğin yaklaşık bir yıl kadar sürdüğü bildirilmektedir.^[14]

Hastalarımızda açık kalp cerrahisi sonrası *S. aureus*'a bağlı sternal yara yeri enfeksiyonu görülmedi. *S. aureus* dışındaki gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyonların da görülmemesinde, rektal ısı probu yerine nazal ısı probunun kullanılmasının ameliyat masasına rektum içeriğinin bulaşmasını önlenmesi rol oynamış olabilir. Mupirosin uygulaması yalnızca nazal ısı probu kullanılan hastalar için değil tüm hastalar için de önerilir. Mupirosinin enfeksiyon oranlarını düşürmedeki kesin sonuçlarını vermek için daha geniş çalışmalar gerekse de nazal *S. aureus* eradikasyonunda etkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda hastaların yaklaşık %90'unda nazal stafilokok eradikasyonu sağlanmıştır.

Tünerir ve ark.nın^[15] yaptığı bir çalışmada nazal *S. aureus* taşıyıcılığına bağlı enfeksiyon gelişimi taşıyıcı olmayanlara göre belirgin oranda fazla bulunmuş, enfeksiyon gelişenlerin hastanede kalış sürelerinin ve maliyetlerinin de arttığı gösterilmiştir.

Sternal yara yeri enfeksiyonlarını önlemede hastanın risk faktörleri ve ameliyatla ilgili etkenler de rol oynar. Diyabetik hastaların ameliyat öncesi kan şekeri regülasyonunun yapılması, KOAH'lı hastaların solunum fonksiyonlarının düzeltilerek ameliyat alınması dışındaki risk faktörlerinin sternal yara yeri enfeksiyonunu belirgin ölçüde etkilemediği saptanmıştır. Bununla birlikte profilaktik intranasal antibiyotik kullanımının çoğu hastada yapılması, acil hastalara bile ameliyattan önce ilk doz verilip sonra tedaviye devam edilmesi gerektiğini destekleyen çalışmalar vardır.^[16] Profilaktik intranasal mupirosin kullanımının, ameliyat sonrası oluşan sternal enfeksiyonu tedavi etme sürecinin getireceği ek morbidite ve mortaliteye artan maliyetleri de, eklediğimizde ekonomik olduğu görülmektedir.^[17] Mupirosin kullanımına karşı direnç gelişimi nadir görülmektedir. Yalnızca uzun süreli tedavilerde ve etkene karşı uygun olmayan yaralarda kullanılması sonucu gelişebileceği, beş günü aşmayan tedavilerde ise böyle bir riskin olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle kültürün çıkmasını beklemeden uygulanabilir. Bu durum ameliyat öncesi kültür sonucu beklemek için hazırlık süresinin uzamamasını ve hastane kaynaklı enfeksiyon riskinin azalmasını sağlar.^[18]

İntranasal topikal mupirosin uygulamasının profilaktik olarak tüm hastalara uygulanabilecek, yan etkisi olmayan hastanın ameliyat sonrası mortalite ve morbiditesini olumlu yönde etkileyen, nazal stafilokok eradikasyonunda çok etkili, tedavi giderleri açısından da ekonomik bir uygulama olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation* 1995;92:2245-51.
2. Gardlund B, Bitkover CY, Vaage J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery - microbiology and pathogenesis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:825-30.
3. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, et al. J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990;49:179-86.
4. Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1984;38:415-23.
5. L'Ecuyer PB, Murphy D, Little JR, Fraser VJ. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery. *Clin Infect Dis* 1996;22:424-9.
6. Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk BF. Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery. *J Infect*

- Dis 1987;156:967-73.
7. Williams RE, Jevons MP, Shooter RA, Hunter CJ, Girling JA, Griffiths JD, et al. Nasal staphylococci and sepsis in hospital patients. *Br Med J* 1959;5153:658-62.
 8. Kluytmans J. Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1998;40 Suppl B:S25-9.
 9. Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, Masters PJ, Slocombe B, White AR. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:495-8.
 10. Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1137-9.
 11. Nishijima S, Kurokawa I. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:241-3.
 12. Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, et al. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:780-5.
 13. Cimochofski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N, Coyle K. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1572-8.
 14. Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S. aureus* nasal carriage. *Ann Pharmacother* 1998;32:S7-16.
 15. Tünerir B, Beşoğul Y, Yavuz T, Dernek S, Sevin B, Kural T ve ark. Açık kalp cerrahisi sonrası görülen derin sternal enfeksiyonda nazal *Stafilokokus aureus* taşıyıcılığının rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1999;7:183-6.
 16. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356-61.
 17. American Heart Association. Stroke and heart disease statistics; Dallas, Texas: American Heart Association; 1996.
 18. Boyce JM. Preventing staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: proceeding with caution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:775-9.