

KALP CERRAHİSİNDE İNFEKSİYON PROFİLAKSİNDE SEFTRİAKSONUN DOKU VE SERUMDA MİKTAR TAYİNİ

Enver Tali ÇETİN¹, E.Ergin EREN², Nihal ÖZDEMİR³, Selim BADUR¹,
Atilla KAYAHAN², Azmi ÖZLER², Serap AYKUT²

ÖZET

Açık kalp ameliyatı uygulanan 17 hastaya ameliyattan 8-12 saat önce intramüsküler ve ameliyat esnasında infüzyon yoluyla birer gram seftriakson verilmiş, ameliyat sırasında alınan kalp dokusu, perikart ve serum örneklerinde seftriakson düzeyleri tayin edilmiştir. Kapalı kalp ameliyatı uygulanan yedi hastaya ameliyattan 8-12 saat önce intramüsküler olarak seftriakson verilmiş, hastaların kalp dokusunda ve serumlarındaki seftriakson düzeyleri belirlenmiştir. Örneklerdeki antibiyotik düzeyleri kuyu difüzyon yöntemi ile *Bacillus subtilis* ATCC 6633 suşu kullanılarak ve standartla karşılaştırmak suretiyle saptanmıştır.

Çalışmada antibiyotik dokudaki düzeyleri 5.7-60.4 $\mu\text{g/g}$, kandaki düzeyleri 12.8-85.6 $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiştir. Bu hastalar ameliyattan sonraki 10 gün süresince gözlem altında tutulmuş ve hiçbirinde ateş ya da enfeksiyona ilişkin bir belirti oluşmamıştır.

Saptanan bu değerler seftriaksonun birçok bakteri için bilinen MIC'undan yüksek olduğundan; kalp cerrahisi enfeksiyon profilaksisinde seftriaksonun başarıyla kullanılabileceği anlaşılmıştır.

SUMMARY

Determination of tissue and serum levels of ceftriaxone used for preoperative prophylaxis in cardiac surgery.

This study was designed to determine the serum and tissue levels of ceftriaxone used for preoperative prophylaxis in cardiac surgery. One g of ceftriaxone was injected intramuscularly to 17 patients 8-12 hours before the open heart surgery. The administration of the antibiotic was continued by intravenous perfusion during the operation in a dose of 1 g. One g of ceftriaxone was injected intramuscularly 8-12 hours before the operation to another group of seven patients. Ceftriaxone concentrations in serum and tissue samples collected before and during the operation were determined by agar well diffusion method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism. The antibiotic concentration in the tissues, ranged between 5.7 and 60.4 $\mu\text{g/g}$ and serum levels were between 12.8 and 85.6 $\mu\text{g/ml}$.

Since these concentrations were higher than the MIC of the drug for most of the bacteria, it was concluded that ceftriaxone could be used as a prophylactic agent in cardiac surgery.

1- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

2- İstanbul Göğüs Cerrahisi Merkezi, Haydarpaşa-İstanbul

3- Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji Birimi, Beyazıt-İstanbul

GİRİŞ

Son yıllarda antimikrobiyal kemoterapide en büyük gelişmeler sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanımı olmuştur. Sefalosporin çekirdeğinin yan zincirlerinde değişiklikler yapmak suretiyle, etki spektrumu geniş, beta-laktamlara dirençli yeni beta-laktam antibiyotikler tedavi alanına sokulmuştur.

Sefriakson (ceftriaxone) üçüncü kuşak sefalosporinler grubundan yeni, yarı sentetik, parenteral kullanılan bir antibiyotiktir. Uzun yarılanma süresi (8 saat), bakteri beta-laktamazlarına dayanıklılığı, plazmada kolayca erişilen konsantrasyonlarda birçok mikroorganizma türüne etkili olması ve geniş spektrumu sefriaksonun önceki kuşak sefalosporinlerinden önemli üstünlükleridir.

İn vitro ve in vivo aktivitesi (2,3,7,9), farmakokinetiği (14, 15), klinik etkinliği (6, 11) daha önce ayrıntılı olarak incelenen sefriaksonun profilaktik olarak kullanımını incelemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Haydarpaşa Göğüs Cerrahisi Merkezinde konjenital kalp defekti ve/veya romatizmal kalp hastalığının neden olduğu valvülopatilerin kapalı veya açık kalp cerrahisi ile tedavisi yapılan 24 hastada yapılmıştır.

17 hastaya açık kalp ameliyatı uygulamasından 8-12 saat önce intramüsküler yolla, ameliyat sırasında enfüzyon yoluyla birer gram sefriakson verilmiş; ameliyattan önce ve ameliyatın bitiminde kan, ameliyat sırasında da atrium ve perikard doku örnekleri alınmıştır. Yedi hastaya kapalı kalp ameliyatı uygulamasından 8-12 saat önce bir gram sefriakson intramüsküler yolla verilmiş, ameliyattan önce kan, ameliyat sırasında perikard doku örnekleri alınmıştır.

Doku örnekleri tampon çözelti ile yıkanarak kanından kurtarıldıktan sonra tartılmış, çok küçük parçalara kesilip tampon çözeltinin uygun miktarı ile bir tüpte vortekste karıştırılmıştır (8).

Kan örnekleri santrifüjde çevrilerek serumları ayrılmış, serumlar sığır albümininin % 7 lik çözeltisi ile uygun miktarda seyreltilmiştir (8).

Doku ve serumlardaki antibiyotik miktarı standart bakteri olarak *Bacillus subtilis* ATCC 6633, besiyeri olarak da Bacto Antibiotic Medium 1 (Difco) kullanılarak, jelozda kuyu difüzyon metodu ile tayin edilmiştir. Deneyde standart eğrinin çizimi için aktivitesi 926.2 µg/mg olan sefriakson (Roche) kullanılmıştır. Doku için standart eğri çiziminde kullanılan antibiyotik çözeltileri tampon çözelti ile; serum örnekleri için standart eğri çiziminde kullanılan antibiyotik çözeltiler sığır albümininin % 7 lik çözeltisi ile hazırlanmıştır.

Doku örneklerinin yıkanmasında, antibiyotiğin dokulardan ekstraksiyonunda, sığır albumini çözeltisinin hazırlanmasında, doku için standart eğri çiziminde kullanılan antibiyotik çözeltilerinin hazırlanmasında pH 8 fosfat tamponu kullanılmıştır.

BULGULAR

24 hastanın serum ve dokularındaki antibiyotik düzeyleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Seftriaksonun serum ve dokulardaki düzeyleri.

Hasta No	Serumdaki düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)			Dokulardaki düzeyleri ($\mu\text{g/g}$)	
	1. kan	2. kan	3. kan	Atrium	Perikard
1	24.5	48.9	29.9	9.2	8.2
2	20.8	42	22	26.2	23.8
3	18.2	55.2		11.6	19.8
4	21.6	63	35.9	24.8	28.2
5	24.4	62.4	20.4	19.4	46.1
6	44.6	66.3	13	10.6	14.1
7	31.2	67.9	26.3	38.6	28.4
8	30.6	79.3		23	
9	44.7	61.3		27.7	
10 ^k	34.8				28.1
11 ^k	12.8				13.5
12 ^k	30.6				6.9
13 ^k	26.2				6.7
14	44.2	69		15	26.5
15	26.9	61.6		22.9	23.3
16	14	83.2		5.7	35.2
17	31.4	63.2		25.3	28.3
18	39.2	68.8		27.7	31.2
19 ^k	39.2				15.3
20	14.1	85.6		27.1	20.1
21	21.5	84.4		52.9	60.4
22	31.7	68.8		47.5	19.9
23 ^k	41.9				26.5
24 ^k	38.9				7.3

k. Kapalı kalp ameliyatı uygulanan hastalar

1. kan: Antibiyotiğin verilisinden 8-12 saat sonra

2. kan: Ameliyatın bitiminde

3. kan: Ameliyattan 24 saat sonra alınmıştır.

Tabloda görüldüğü gibi 1 g seftriaksonun intramüsküler verilisinden 8-12 saat sonra serumdaki antibiyotik düzeyi 12.8-44.7 $\mu\text{g/ml}$ (ortalama 29.5 $\mu\text{g/ml}$) olarak saptanmıştır. Açık kalp ameliyatı uygulanan hastalara ayrıca ameliyat sırasında pompa kanına 1 g seftriakson verilmiş ve ameliyatın sonunda serumdaki antibiyotik düzeyleri 42-85.6 $\mu\text{g/ml}$ (ortalama 66.5 $\mu\text{g/ml}$) olarak saptanmıştır. Bu hastaların altısından ameliyattan 24 saat sonra kan alınmış ve serumda antibiyotik düzeyleri 13-35.9 $\mu\text{g/ml}$ (ortalama 24.6 $\mu\text{g/ml}$) bulunmuştur.

24 hastaya ait toplam 40 doku örneği incelenmiş, antibiyotik konsantrasyonları 5.7-60.4 $\mu\text{g/g}$ (ortalama 23.3 $\mu\text{g/g}$) olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Seftriakson beta-laktamaz oluşturan ve oluşturmeyan bakterilerin geniş bir grubuna etkili parenteral bir sefalosporindir. Uzun yarı ömrü nedeniyle profilaktik olarak etkili olabileceği düşünülmüş, çalışmamızda bu amaçla kullanımı incelenmiştir.

Seftriaksonun metisiline duyarlı stafilokoklar, streptokoklar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* türleri, *Salmonella* ve *Shigella* türleri, *Enterobacter* türleri gibi Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere etkili olduğu in vitro deneylerle gösterilmiştir (10,12,13). Farelerde enterobakterilerin ve *Streptococcus faecalis* dışındaki Gram pozitif kokların etken olduğu deneysel infeksiyonlarda, *H.influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* infeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (2,4).

Cadoz ve ark (5) yaşları 4 gün-30 yaş arasında değişen menenjitli 24 hastanın 14'ünü günde 15-200 mg/kg seftriakson ile tedavi ettiklerini, serumda en yüksek konsantrasyonun şırıngadan 2 saat sonra elde edildiğini (ortalama $72.7 \pm 15.3 \mu\text{g/ml}$), antibiyotik serumdaki konsantrasyonunun 12 saat sonra dahi yüksek olduğunu ($11.2 \pm 9.2 \mu\text{g/ml}$) bildirmişlerdir. Keller (11) 15 hastada alt solunum sistemi infeksiyonunu bir hafta içinde toplam 7-10.5 g intravenöz seftriakson ile başarıyla tedavi ettiğini bildirmiştir.

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'in (1), Gram negatif çomakların seftriaksona duyarlılığı için kabul ettiği MIC sınırı $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Ayrıca çeşitli araştırmacılar (2,3,7,9) seftriaksonun birçok bakterilere karşı minimal inhibitör konsantrasyonunun $8 \mu\text{g/ml}$ 'den çok daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bütün bu araştırmalara dayanarak ameliyat sırasında hastaların kan ve dokularında bulunan antibiyotik düzeylerinin bakterilere etkili olduğunu, profilaksi sağlayabileceğini söyleyebiliriz. 10 gün süre ile hastanede gözlenen hastalarda herhangi bir infeksiyon belirtisinin görülmemesi de bu düşüncemizi doğrulamaktadır.

Kapalı ve açık kalp cerrahisinde profilaksi amacıyla ameliyattan 8-12 saat önce i.m. ve ameliyat sırasında i.v. olarak birer gram seftriakson kullanılmasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Amsterdam D: NCCLS Standards: Approved methods for dilution antimicrobial susceptibility tests, *Antimicrobial Newsletter* 3:1 (1986).
- 2- Angehrn P, Probst P J: Antibacterial properties of Ro 13-9904, a long acting new cephalosporin, *Chemotherapy* 27 (suppl. 1):9 (1981).
- 3- Angehrn P, Probst P J, Reiner R, Then R L: Ro 13-9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin: In vitro and in vivo studies, *Antimicrob Agents Chemother* 18:913 (1980).
- 4- Beskid G, Christenson J G, Cleeland R, DeLorenzo W, Trown P W: In vivo activity of ceftriaxone (Ro 13-9904), a new broad spectrum semisynthetic cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 20:159 (1981).
- 5- Cadoz M, Denis F, Felix H, Diop Mar I: Treatment of purulent meningitis with a new cephalosporin-Rocephin (Ro 13-9904), *Chemotherapy* 27 (Suppl. 1): 57 (1981).

- 6- Cadoz M, Denis F, Guerma T, Prince-David M, Diop Mar I: Comparaison bacteriologique, pharmacologique et clinique de l'amoxicilline et du ceftriaxone dans 300 meningites purulentes, *Pathol Biol (Paris)* 30:522 (1982).
- 7- Eickhoff T C, Ehret J: Comparative in vitro studies of Ro 13-9904, a new cephalosporin derivative, *Antimicrob Agents Chemother* 19:435 (1981).
- 8- Grove D C, Randall W A: *Assay Methods of Antibiotics*, A Laboratory Manual, Medical Encyclopedia Inc, New York (1955).
- 9- Hall M J, Westmacott D, Wong-Kai-In P: Comparative in vitro activity and mode of action of ceftriaxone (Ro 13-9904), a new highly potent cephalosporin, *J Antimicrob Chemother* 8:193 (1981).
- 10- Jones R N, Barry A L, Thornsberry C: Ceftriaxone: a summary of in vitro antibacterial qualities including recommendations for susceptibility tests with 30 μ g disks, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1:295 (1983).
- 11- Keller R, Humair L: Treatment of severe lower respiratory tract infections with Ceftriaxone (Ro 13-9904). A pilot study, *Chemotherapy* 27 (Suppl. 1):93 (1981).
- 12- Muytjens H L, Ros-van de Repe J: Comparative activities of 13 β -lactam antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 21:925 (1982).
- 13- Neu H C: The new beta-lactamase-stable cephalosporins, *Ann Intern Med* 97:408 (1982).
- 14- Patel I H, Miller K, Weinfeld R, Spicehandler J: Multiple intravenous dose pharmacokinetics of Ceftriaxone in man, *Chemotherapy* 27 (Suppl. 1): 47 (1981).
- 15- Stoeckel K: Pharmacokinetics of "Rocephin", a highly active new cephalosporin with an exceptionally long biological half-life, *Chemotherapy* 27 (suppl. 1):42 (1981).