

ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLERİN UYGULAMASININ ÜÇÜNCÜ YILINDA SEFTRİAKSONA DUYARLILIK

Zafer FERAHİKÖŞE, Atilla ENGİN, Çağatay ÇİFTER

ÖZET

Bu çalışmada, 3. kuşak sefalosporinlerden olan seftriaksonun (Rocephin), cerrahi infeksiyonlardan elde edilen bakteri türlerine etkinliği ve seftriaksona duyarlı bakterilerle meydana gelen major cerrahi infeksiyonlardaki invivo başarısı araştırılmıştır.

134 hastadan alınan 150 muayene maddesinden 184 bakteri izole edilmiş ve bu bakterilerin %73'ünün seftriaksona invitro duyarlı olduğu, *Enterobacter* ve *Pseudomonas aeruginosa* türlerinde ise %41 ve %40 oranında direnç bulunduğu saptanmıştır.

Seftriaksona invitro duyarlı 9 *S.aureus*, 8 *E.coli*, 2 *Klebsiella* ve 1 *Enterobacter* ile infekte 20 olgunun seftriaksonla tedavisinde başarı oranı %70 olarak saptanmıştır. Invivo uygulamadaki başarısızlık diğer kliniklerde %5-12 iken, kliniğimizde %30 olarak bulunmuştur.

SUMMARY

Sensitivity to ceftriaxone in the third year of the application of the third generation cephalosporins.

In this study, the effectiveness of ceftriaxone (Rocephin) which is a third-generation cephalosporin, on bacteria isolated from surgical infections, and the invivo success of ceftriaxone in major surgical infections caused by ceftriaxone-sensitive bacteria were investigated.

184 bacteria were isolated from 150 specimens obtained from 134 patients. 73 % of these bacteria were found to be in-vitro sensitive to ceftriaxone. The resistance was 41 % in *Enterobacter* and 40 % in *Pseudomonas aeruginosa* strains.

In 20 cases infected with ceftriaxone sensitive bacteria (*S.aureus* in 9, *E.coli* in 8, *Klebsiella* in 2, *Enterobacter* in 1 cases), treatment with ceftriaxone was found to be successful in 70 % of the cases. In our clinic the ratio of failure in treatment was 30 %, while it was reported as 5-12 % by researchers from other clinics.

GİRİŞ

Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin sık ve antibiyotik duyarlılık testlerine bakılmaksızın kullanılması, bu antibiyotiklere direnç meydana gelmesine neden olmuştur (6). Bu antibiyotiklerin *Enterobacter*, *Serratia*, indol pozitif *Proteus* türlerine ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya antibakteriyel etkilerinin az olması ve ayrıca direnç oluşması, bu bakterilerle oluşan infeksiyonlarda kullanımlarını kısıtlamış, yeni bir sefalosporin kuşağının geliştirilmesine yol açmıştır (2,11).

1980 yılında, 3.kuşak sefalosporinler geliştirilmiştir. Bu yeni sefalosporinlerin aerop Gram negatif bakterilerin büyük bir kısmına son derece etkili olmaları bu grup antibiyotiğe duyulan ilgiyi arttırmıştır. Cerrahi infeksiyonların profilaksisinde ve basit infeksiyonlarda bile yaygın olarak kullanılmaya başlanmışlardır (7).

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında bir yıl süren bu çalışmada seftriaksonun cerrahi infeksiyonlardan elde edilen bakteri türlerine etkinliği ve duyarlı bakterilerle meydana gelen major cerrahi infeksiyonlardaki in-vivo başarısı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde cerrahi girişim uygulanan ve infeksiyon gelişen 134 hastadan elde edilen 150 muayene maddesinden 184 bakteri izole edilmiş ve mikrobiyolojik değerlendirilmeleri esas alınarak hastalara cerrahi tedaviye ilave olarak antibiyotik uygulamaları yapılmıştır. Örnekler için Mikrobiyoloji Anabilim Dalında rutin laboratuvar yöntemleri uygulanmıştır ve örnekler kanlı E.M.B., çukolata, SS, Selenit-F besiyerlerine ekilmiş ve bazı hastalardan ayrıca hemokültür yapılmıştır. 24-48 saat 37° C'de inkübe edildikten sonra üreyen bakteriler rutin bakteriyolojik yöntemler ile tiplendirilmiştir. Tiplendirilen mikroorganizmaların antibiyotiğe duyarlılığı Kirby-Bauer yöntemi ile saptanmıştır (3). Major cerrahi girişim uygulanan ve infeksiyon gelişen 134 hasta içinden seftriaksona duyarlı suşlarla infekte 20 hasta randomize olarak seçilmiş ve 2x2 g/günde IV seftriakson tedavisine alınmıştır. Sonuçlar, seftriaksona invitro duyarlılığın klinik sonuçlarla korelasyonunun araştırılması açısından mikrobiyolojik ve klinik şifa olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada 134 hastadan elde edilen 150 muayene maddesinden 184 bakteri izole edilmiştir. Bu bakterilerin %40'ını *Staphylococcus aureus*, %22'sini *E.coli*, %17'sini *Klebsiella*, %8'ini *Pseudomonas aeruginosa*, %7'sini *Enterobacter*, %6'sını *Proteus* oluşturmuştur (Tablo 1). Seftriaksona *E. coli* türlerinin %87 duyarlı olmasına karşın, duyarlılık oranı *Proteus* türlerinde %73, *Klebsiella* türlerinde %72, *S.aureus*'ta %71, *P.aeruginosa*'da %60, *Enterobacter* türlerinde %59 olarak saptanmıştır (Tablo 2). Toplam 184 bakterinin %73' ünün seftriaksona invitro duyarlı olduğu tesbit edilmiştir. İncelenen bakterilerden *Enterobacter* ve *Pseudomonas aeruginosa*'da %41 ve %40 oranında seftriaksona invitro direnç bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Major abdominal cerrahi girişim sonucu infeksiyon gelişen 134 hastadan izole edilen bakteriler.

Bakteri	Sayı	(%)
Staphylococcus aureus	74	40
Escherichia coli	40	22
Klebsiella türleri	32	17
Pseudomonas aeruginosa	15	8
Enterobacter türleri	12	7
Proteus türleri	11	6
TOPLAM	184	

Tablo 2. 150 muayene maddesinden izole edilen bakterilerin seftriaksona invitro duyarlılığı.

Bakteriler	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
Escherichia coli	87	13
Proteus türleri	73	27
Klebsiella türleri	72	28
Staphylococcus aureus	71	29
Pseudomonas aeruginosa	60	40
Enterobacter türleri	59	41
ORTALAMA	73	27

Major abdominal cerrahi tedavi uygulanıp seftriaksona invitro duyarlı suşlarla infeksiyon gelişen 20 olgudan (Tablo 3) izole edilen bakterilerin 9 olguda *S. aureus*, 8 olguda *E.coli*, 2 olguda *Klebsiella*, 1 olguda *Enterobacter* olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Bu hastaların seftriakson ile tedavilerinde 14 olguda başarı sağlanmış (%70), 2'si *Klebsiella*, 2'si *E. coli*, 2'si *S. aureus* ile infekte 6 olguda ise başarı sağlanamamıştır. Bu 6 olgudan üçünden tedavi öncesinde bulunan türden seftriaksona invitro dirençli suşlar, üçünden ise yine seftriaksona dirençli başka tür bakteriler üretilmiştir (Tablo 5). Bu invivo başarısızlık sonucu devam eden yara infeksiyonundan üretilen bakterilerin biri dışındakiler aminoglikozidlere duyarlı bulunmuştur.

Tablo 3. Seftriakson kullanılan yirmi hastada preoperatif tanı^x.

Tanı	Hasta Sayısı
Obstrüktif sarılık+kolanjit	3
Safra kesesi ampiyemi	2
Akut kolisit	2
Peptik ülser perforasyonu+peritonit	3
Marjinal ülser perforasyonu	1
Perfore apandisit+peritonit	4
Karaciğer apsesi	1
Strangüle İ.B. obstrüksiyonu	2
Rektum ca.	1
Major meme absesi	1

^x: 20 hastada da seftriakson kullanılmadan önce sepsis tespit edilmiştir.

Tablo 4. Sepsis gelişen yirmi hastada seftriakson kullanılmadan önce izole edilen bakteriler.

Bakteri türü	Sayı	(%)
Staphylococcus aureus	9	45
Escherichia coli	8	40
Klebsiella türleri	2	10
Enterobacter türleri	1	5
TOPLAM	20	

Tablo 5. Seftriaksona invitro duyarlı suşlarla infekte olduğu halde tedaviye cevap vermeyen olgulardan izole edilen dirençli bakteri türleri.

Hasta No	Tanı	Seftriaksona invitro duyarlı etken	Seftriakson tedavisine dirençli bakteriler
1.	İ.B strangülasyonu	S.aureus	S.aureus
2.	Akut kolisit	E. coli	S.aureus
3.	Kolanjit	E. coli	Klebsiella
4.	Kolanjit	Klebsiella	Klebsiella
5.	Kolanjit	Klebsiella	Klebsiella
6.	Perf. duod. ülser	S.aureus	E. coli

TARTIŞMA

Gram negatif bakteriler ve hastanın endojen florası hastane infeksiyonlarında önemli bir etkidir. Özellikle travma, şok ve major cerrahi girişim infeksiyona direnç mekanizmasını kırarak, bu mikroorganizmaların daha kolay ve etkin bir şekilde gelişmesini sağlamaktadır (9,12,13). Bu infeksiyonları meydana getiren bakteri türlerinin ve oranlarının kullanılan antibiyotik cinsine göre değiştiği ve duyarlılıklarının da değişikliğe uğradığı görülmektedir (1). Özellikle kültür ve antibiyotik hassasiyet testi yapılmaksızın antibiyotik kullanımı, meydana gelen infeksiyonlarda bakterilerin direncini arttırmakta, hatta bakteri suşları hastaneden hastaneye, bölgeden bölgeye farklılıklar göstermektedir (1,10).

Bir yıl içinde Genel Cerrahi Anabilim Dalında yapılan major cerrahi girişimlerden sonra gelişen infeksiyonlarda seftriaksona duyarlılık *E.coli* için %87, *Enterobacter* için %59, *Pseudomonas* için %60, indol pozitif *Proteus* türleri için %73 bulunmuştur. Seftriaksona Gram negatif bakterilerde ortalama direnç %27'dir. Bu antibiyotığın birçok merkezlerden elde edilen rakamlara göre ortalama olarak etkinliği *E.coli*'de %91, *Enterobacter*'de %85, *Klebsiella*'da %86, indol pozitif *Proteus*'de %88, *Pseudomonas*'da %82, *Staphylococcus aureus*'da %90 olarak tespit edilmiş ve ortalama dirençliliğin %10-15 dolaylarında bulunduğu bildirilmiştir (1,4,5,6,14). Diğer bir çalışma grubunda ise, seftriaksonun *Pseudomonas*, *Enterococcus* ve *Bacteroides fragilis* türlerinde minimal bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (6).

Bu çalışmada elde edilen infeksiyon etkenlerinin seftriaksona invitro duyarlılığı tesbit edilen hastalarda, antibiyotik uygulamasından sonra %30 oranında direnç kazanmış yeni bakteri türlerinin ortaya çıkması, 3.kuşak sefalosporinlerin klinik kullanımı sırasında direnç gelişebildiğini ve çapraz direnç sorununun da önemli bir dezavantaj teşkil ettiğini göstermektedir. Bazı araştırmacılar bu direncin ve süperinfeksiyonun %6-12 olduğunu bildirmişlerdir (4,5,6,8,14).

Sonuç olarak, cerrahi infeksiyonlarda etkin bir antibakteriyal ajan olarak kullanılan 3. kuşak sefalosporinlerin özellikle seftriaksonun, basit infeksiyonlarda antibiyotik duyarlılık testi yapılmaksızın ve kontrol altında bulunmayan hastalarda kullanılmamaları, her hastanede izole edilen suşların periyodik olarak antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması gerekmektedir.

Ancak seftriakson tedavisi altında evvelce dominant olan bakterinin ortadan kaldırılmasını takiben gelişen yeni infeksiyonların önlenmesi için ya uygun aminoglikozid kombinasyonlarının kullanılması (6,15) veya tedavi süreci içinde sık sık kültür ve antibiyogramların tekrarlanması gereği gözden uzak tutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E, Köksal I, Kardeş T, Baykal M: Çeşitli antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere invitro aktiviteleri, *Ankem Derg* 1: 79 (1987).
- 2- Barriere S L, Flaherty J F: Third-generation cephalosporins: A clinical evaluation, *Clin Pharmacy* 3:351 (1984).
- 3- Bauer J D: *Clinical Laboratory Methods* 9. baskı, The CV Mosby Co, St.Louis-Toronto-London (1982).

- 4- Bumgartner J D, Bernard J P, Glauser P: Treatment of severe Gram negative infections with ceftriaxone, "P Periti, G Gialdroni-Grussi (eds): *Current Chemotherapy and Immunotherapy*, Vol I" de s.470, Am Soc Microbiol, Washington (1982).
- 5- Cleeland R, Squirres E: Antimicrobial activity of ceftriaxone. A review, *Am J Med* 77: 3 (1984).
- 6- Cunha A B: *Third-Generation Cephalosporins: A Rational Basis for Selection*, Health Communications Press, Metuchen (1985).
- 7- Fass J: Comparative invitro activities of third-generation cephalosporins, *Arch Intern Med* 143: 1743 (1983).
- 8- Hall M J, Westmacoh M J, Wong-Kai P: Comparative invitro activity and mode of action of ceftriaxone. A new highly potent cephalosporin, *J Antimicrob Chemother* 8: 193 (1981).
- 9- Han T: Post operative immunosuppression in patients with breast cancer, *Lancet* 1: 742 (1972).
- 10- Kettner M, Navarova J, Rydel Z, Knothe H, Kremery V: Occurrence of aminoglycoside-modifying enzymes in resistant strains of Enterobacteria and Pseudomonas aeruginosa from several countries, *J Antimicrob Chemother* 8: 175 (1981).
- 11- Neu H C : Structure-activity relations of new β -lactam compounds and in vitro activity against common bacteria, *Rev Infect Dis* 5: 314 (1983).
- 12- Pizzo P A, Young K C: Management of infections of the cancer patients, "V T Devita Jr, S Hellman, S A Rosenberg (eds): *Cancer Principale and Practice of Oncology*" kitabında s.1677, (1982).
- 13- Rodriguez V, Bodey G P: Antibacterial therapy-special consideration in neutropenic patients, *Clin Hematol* 5: 347 (1976).
- 14- Stone H H, Mullins R J, Strom P R, Bourmeuf A A, Geheber C E: Ceftriaxone versus combined gentamicin and clindamycin for polymicrobial surgical sepsis, *Am J Surg* 148 : 30 (1984).
- 15- Young L S, Meyer-Dudrik D V, Hindler J, Martin W J: Aminoglycosides in the treatment of bacteraemic infections in the immuno-compromised host, *J Antimicrob Chemother* 8:121 (1981).