

Panel 12 sunularından

SEFTRİAKSON

Halit ÖZSÜT

Sefalosporinler, hem kimyasal yapıları bakımdan, hem de antibakteriyel etki mekanizmaları ile penisilinlere benzer beta-laktam antibiyotiklerdir. Sefalosporinler bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterirler. Hekimlik pratiğinde çok sık olarak kullanılmalarının en önemli gerekçesi önemli istenmeyen etkilerinin çok seyrek olarak ortaya çıkmasıdır.

Sefalosporinlerin keşfinin de penisilininkine benzer bir hikayesi vardır. İtalya-Sardunya'da Cagliari Üniversitesi'nden Giuseppe Brotzu penisilin gibi doğal bir antibiyotik bulmak için 1945-1948 yılları arasında lağım florasını incelemiş ve birçok bakteri cinsini, bu arada penisilinin etkisiz olduğu *Salmonella typhi*'yi de inhibe eden bir mantar olan *Cephalosporium acremonium*'u izole etmiştir. Brotzu, etkili maddenin izole edilmesi için kültürü Oxford Üniversitesi'nde çalışan Prof. Edward Abraham'a göndermiştir. Oxford Üniversitesi'nde 1949'da Brotzu'nun izole ettiği *C. acremonium* kültürünün iki antibiyotik sentez ettiği anlaşılmış ve bu antibiyotikler sefalosporin P ve sefalosporin N olarak adlandırılmıştır. Daha sonra 1952'de sefalosporin N'nin yeni bir penisilin olduğu anlaşılmıştır. Sefalosporin P'nin de fusidik aside benzer steroid yapıda bir madde olduğu anlaşılmıştır. 1955'te *Cephalosporium* kültürünün üçüncü bir antibiyotik olan sefalosporin C'yi sentez ettiği fark edilmiştir. Hakiki anlamda ilk sefalosporin olan sefalosporin C'nin penisiline dirençli suşlara da etkili olmasının önemi, 1957'de farkedilmiş ve 1959'da yapısı ortaya konulmuştur. 1960'da sefalosporin C'nin çekirdeğini oluşturan 7-amino-sefalosporanik asit "sefem" çekirdeği sentez edilmiştir. İlk sefalosporinin, penisilinlerden yaklaşık 20 yıl sonra bulunmuş olmasına karşın, son 40 yıl içinde çok sayıda, parenteral ve oral çeşitli sefalosporin türevleri sentez edilmiş ve piyasaya çıkarılmıştır. Seftriakson 1985'ten bu yana piyasada bulunan 3.kuşak parenteral bir sefalosporindir. Dünyada en sık kullanılan parenteral antibiyotiktir.

Antibakteriyel spektrum

Antibakteriyel etki spektrumu Gram-negatif enterik çomakları, Gram-pozitif koklardan pnömokokları ve streptokokları kapsar. *Hemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'e etkisi beta-laktamaz oluşturan bakılmaksızın çok iyidir. Gram-negatif enterik çomakların yaklaşık % 90'ına <1.0 mg/L MİK değeri söz konusudur. Pnömokoklar için MİK değeri <0.5 mg/L'dır. ESBL oluşturan Gram-negatif çomaklara etkisizdir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteriodes fragilis*, enterokek ve stafilocoklara karşı etkisi ise oldukça zayıftır, klinike bu bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlarda kullanılması doğru değildir. Bu antibiyotikle 15 yılda elde edilen klinik deneyimler, MİK ≤ 1 mg/L olan bakterilere karşı güvenilir aktivite gösterdiği, ancak MİK değerleri ≥ 2 mg/L olduğunda klinikte giderek artan sıklıkta başarısız kaldığına dair kanıtlar ortaya koymuştur.

Farmakokinetik özellikler

Seftriaksonun önemli farmakokinetik özellikleri, uzun yarılanma ömrü, hücreleri çevreleyen sıvılara mükemmel penetrasyonu ve serum proteinlerine bağlanmasıın doza bağımlı olmasıdır. Serum yarı ömrünün 5.8-8.7 saat gibi oldukça uzun olması diğer sefalosporinlere göre önemli bir üstünlüktür. Bu nedenle, akut bakteriyel menenjit ve ağır sepsis dışında günde tek doz uygulama yeterlidir. % 60'ı böbrek, % 40'ı safra yoluyla atılır. Ağır böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereklidir. Seftriaksonun % 95'i plazma proteinlerine bağlanır. Seftriakson için normal doz aralığında olası bütün plazma protein bağlanma bölgelerinin satürasyonu mümkün kündür. Doz aralığının uzun olması nedeniyle duyarlı bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda ayaktan tedavi edilen hastalarda seçilecek sefalosporindir. Seftriakson beyinomurilik sıvısına yeterli bakterisid konsantrasyon sağlayacak düzeylerde ulaşır. Plasentadan geçer, anne sütünde bulunur.

Klinik kullanım

Seftriakson yeterli spektrumu, iyi bakterisid aktivitesi, istenmeyen etkilerinin düşük oranda görülmesi ve toksik doz/terapötik doz oranlarının yüksek olması ve de günde tek doz kullanılabilmesi nedeniyle hekimlik pratiğinde en sık olarak kullanılan parenteral antibiyotiklerin başında gelmektedir. Klinik çalışmalar ve deneyimler etkili olduğunu kanıtlamıştır (Tablo).

Üst solunum yolu infeksiyonları: Seftriakson gonomiksik tonsillofarenjit olgularında ilk seçenekler arasındadır. Gonokokların etken olduğunu kültürle kanıtlandığı durumlarda tek doz olarak kullanılabilir. Penisiline dirençli pnömokokların neden olduğu akut otitis media olgularında alternatif seçenekler arasındadır.

Alt solunum yolu infeksiyonları: Toplum kökenli ve hastaneye yatiş gerektiren pnömonilerde ilk seçenekler arasındadır. Gerek pnömoksik pnömonilerde gerekse *Klebsiella* pnömonilerinde klinik etkinliği kanıtlanmıştır.

İnfektif endokardit: Viridans streptokok endokarditlerinde seftriakson ilk seçenekler arasındadır. Seftriakson genel durumu iyi olan hastalarda ayaktan tedavinin devamını olanaklı kılmaktadır.

Tablo. Sefriaksonun klinik kullanımı.

Üst solunum yolu infeksiyonları

Tonsillofarenjit: Gonokoksik olanlarda ilk seçenekler arasında

Akut otitis media: Penisiline dirençli pnömokot otitlerinde alternatif seçenekler arasında

Alt solunum yolu infeksiyonları

Pnömoni: Toplum kökeni ve hastaneye yatiş gerektiren pnömonilerde ilk seçenekler arasında

Dolaşım sistemi infeksiyonları

İnfektif endokardit: Streptokoksik endokarditlerde ilk seçenekler arasında

Üriner sistem infeksiyonları

Akut pyelonefrit: Parenteral antibiyotikler arasında ilk seçeneklerden

Intraabdominal infeksiyonlar

Peritonitler: Primer/spontan bakteriyel peritonit tedavisinde ilk seçenekler arasında; kronik ambulatuvar periton diyalizi ile ilişkili peritonitlerde alternatif ajanlar arasında

Karaciğer absesi: İlk seçeneklerden (+ nitroimidazol)

Merkezi sinir sistemi infeksiyonları

Mastoidit: Alternatif seçenekler arasında

Akut bakteriyel menenjitler: İlk seçeneklerden, özellikle çocukluk çağında ve 65 yaş üstü menenjit olgularının ampirik tedavisinde ilk seçenek

Beyin absesi: İlk seçeneklerden (+ nitroimidazol)

Cinsel temasla bulaşan infeksiyonlar

Gonore: İlk seçenek

Sifilis: Alternatif ajanlar arasında

Kadın genital sistem infeksiyonları

Pelvik inflamatuvar hastalık: İlk seçenek (+ doksisiklin)

Erkek genital sistem infeksiyonları

Epididimoşit-akut bakteriyel prostatit: Gonokoksik olanlarda ilk seçenek

Kemik-eklem infeksiyonları

Septik artritler: İlk seçeneklerden

Akut hematojen osteomyelit: Duyarlı bakterilerin neden olduğu olgularda alternatif seçenekler arasında

Deri-yumuşak doku infeksiyonları

Gazlı gangren: Alternatif ajanlar arasında

Göz infeksiyonları

Endoftalmit: Pnömokot ve meningokot endoftalmitlerinde ilk seçenekler arasında

Sistemik infeksiyonlar

Sepsis: Ürosepsis ve asplenik hastalardaki sepsislerde ilk seçeneklerden

Tifo-Salmonella bakteriyemileri: Alternatif ajanlardan

Lyme hastalığı: Kardit ve merkezi sinir sistemi tutulumu olan olgularda ilk seçenek; artrit olan olgularda alternatif ajanlardan

Üriner sistem infeksiyonları: Akut pyelonefrit olgularında ilk seçenek parenteral antibiyotiklerden biridir. İdrarın Gram preparatında Gram-negatif çomaklar görüldüğü ve hastanın parenteral antibiyotik gereksinimi olduğu durumlarda (bulantı-kusma vb.) ilk seçenek antibiyotiklerden biridir.

Intraabdominal infeksiyonlar: Primer/spontan bakteriyel peritonit tedavisinde ilk seçenekler, kronik ambulatuvar periton diyalizi ile ilişkili peritonitlerde alternatif ajanlar arasındadır. Karaciğer absesinde ise nitroimidazol kombinasyonu ile kullanıldığından ilk seçenekdir. Travma, cerrahi girişim, divertikül ve apandisit gibi infeksiyonlarda aerob Gram-negatif çomaklar ve anaeroplar (özellikle *B.fragilis*) rol oynar. Bu nedenle bu tür infeksiyonlarda sefriakson nitroimidazol türevleriyle kombine edilerek başarı ile kullanılabilir.

Kadın genital sistem infeksiyonları: Pelvik inflamatuvar hastalık tedavisinde doksiklinle kombine edilerek ilk seçeneklerden biri olarak kullanılabilir.

Erkek genital sistem infeksiyonları: Gonokoksik epididimoorşit ve akut bakteriyel prostatit tedavilerinde ilk seçeneklerden biridir.

Kemik-eklem infeksiyonları: Seftriakson özellikle streptokoksik septik artritlerin tedavisinde ilk seçeneklerden biridir. Duyarlı bakterilerin neden olduğu akut hematojen osteomyelit olgularında alternatif seçenekler arasındadır.

Deri-yumuşak doku infeksiyonları: Streptokokların neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında alternatif olarak kullanımı söz konusudur. Gazlı gangren tedavisi de alternatif seçenekler arasındadır.

Göz infeksiyonları: Pnömokok ve meningokok endofthalmitlerinde seftriakson ilk seçenekler arasındadır.

Sistemik infeksiyonlar: Bakteriyemi veya sepsisin eşlik ettiği ve hastanın kısa sürede kaybedilme durumunda olduğu infeksiyonların tedavisinde seftriaksonun önemli yeri vardır. Seftriakson ürosepsis ve asplenik hastalardaki sepsislerde ilk seçeneklerdir. Tifo ve *Salmonella* bakteriyemili için alternatif ajanlar arasındadır. Kardit ve merkezi sinir

sistemi tutulumu olan Lyme hastalığı olgularında ilk seçeneklerdir. Artrit olan olgularda ise alternatif seçeneklerden biridir.

Dozaj

Seftriakson günlük dozu 1-4 gramdır. İnfeksiyonların çoğunda günde tek doz 1 g yeterlidir. Bakteriyel menenjit ve ağır sepsis olgularında 12 saat arayla 2 gram uygulanmalıdır. Böbrek yetmezliği durumunda kreatinin klirensi <5 ml/dak'ın altına düşmedikçe doz ayarlaması gerekmektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük doz 2 gramı geçmemelidir. Seftriakson intravenöz veya intramusküler uygulanabilir. Intramusküler uygulanabilirliği ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi olanaklı kılmaktadır.

İstenmeyen etkiler

Seftriakson, diğer tüm sefalosporinler gibi, emniyetli ve güvenilir bir antibiyotiktir. İstenmeyen etkileri oldukça seyrek ortaya çıkmaktadır. En önemli istenmeyen etkisi safra kesesi çamuru (psödolityaz) gelişimidir. Bu istenmeyen etkinin belirti ve bulguları bulantı, epigastrik rahatsızlık, kusma ve sağ üst kadranda hassasiyettir. Bu durumda safra kesesinin ultrasonografik incelemesi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Baumgartner J, Glauser MP: Single daily dose treatment of severe refractory infections with ceftriaxone, *Arch Intern Med* 143:1868 (1983).
- 2- Bank NU, Kammer RB: Hematologic complications associated with beta-lactam antibiotics, *Rev Infect Dis* 5 (Suppl 2):S380 (1983).
- 3- Çalangu S, Eraksoy H: Hangi sefalosporin? niçin? ne zaman? *Sendrom* 2:49 (1990).
- 4- Çalangu S: Sefalosporin klinik kullanımı, *Antibiyotik Bült* 1:95 (1991).
- 5- Del Rio MA, Chrane D, Shelton S, et al: Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children, *Lancet* I:1241(1983).
- 6- França AVC, De Souza JB, Silva CM, Soares EC: Long-term prognosis of cirrhosis after spontaneous bacterial peritonitis treated with ceftriaxone, *J Clin Gastroenterol* 33:295 (2001).
- 7- França AVC, Giordino HM, Seva-Pereira T, Soares EC: Five days of ceftriaxone to treat spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients, *J Gastroenterol* 37:119 (2002).
- 8- Gavalda J, Lopez P, Martin T, et al: Efficacy of ceftriaxone and gentamicin given once a day by using human-like pharmacokinetics in treatment of experimental staphylococcal endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother* 46:378 (2002).
- 9- Guglielmo BJ, Luber AD, Paletta DJR, Jacobs RA: Ceftriaxone therapy for staphylococcal osteomyelitis: A review, *Clin Infect Dis* 30:205 (2000).
- 10- Landesman SH, Corrado ML, Shah DM, et al: Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis, *Am J Med* 71:693 (1981).
- 11- Lovering AM, Walsh TR, Bannister GC, MacGowan AP: The penetration of ceftriaxone and cefamandole into bone, fat and haematoma and relevance of serum protein binding to their penetration into bone, *J Antimicrob Chemother* 47:483 (2001).
- 12- Meyers BR, Srulievitch ES, Jacobson J, et al: Crossover study of the pharmacokinetics of ceftriaxone administered intravenously or intramuscularly to healthy volunteers, *Antimicrob Agents Chemother* 24:812 (1983).
- 13- Özsüt H: Sefalosporinler, *Literatür - Antibiyotikler* 1, s. 22 (1988).
- 14- Özsüt H: Sefalosporinlerin farmakolojik özellikleri, *Antibiyotik Bült* 5:89 (1991).
- 15- Patel IH, Kaplan SA: Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man, *Am J Med* 77 (4C):17 (1984).
- 16- Perry TR, Schentag JJ: Clinical use of ceftriaxone- A pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding, *Clin Pharmacokinet* 40:685 (2001).

- 17- Petz LD: Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: A review, *J Infect Dis* 137 (Suppl):S74 (1978).
- 18- Pollock AA, Tee PE, Patel IH, *et al*: Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults, *Antimicrob Agents Chemother* 22:816 (1982).
- 19- Sanchez M, Collvinent B, Miro O, *et al*: Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial, *Emerg Med J* 19:19 (2002).
- 20- Scully BE, Fu KP, Neu HC: Pharmacokinetic of ceftriaxone after intravenous infusion and intramuscular injection, *Am J Med* 77 (4C):112 (1984).
- 21- Vogel F, Ochs HR, Wettich K, *et al*: Effect of step-down therapy of ceftriaxone plus loracarbef versus parenteral therapy of ceftriaxone on the intestinal microflora in patients with community-acquired pneumonia, *Clin Microbiol Infect* 7:376 (2001).