

YÜKSEK İNFEKSİYON RİSKİ OLAN ABDOMİNAL CERRAHİ PATOLOJİLİ HASTALARDA SEFTRİAKSON

Hasan KAPLAN¹, Orhan ÖZBAL¹, Berkhan SAVAŞÇIN¹, Alp GÜRKAN¹,
Adem GÜLER¹, Filiz BÜYÜKKEÇECİLER²

ÖZET

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 3 aylık bir sürede yatırılarak cerrahi sağıtımı yapılan 21 hasta üzerinde yürütülmüş, çalışmada ortalama 7 gün seftriakson (Rocephin) kullanılmıştır. Günde tek doz olarak ağır infeksiyonlu uygulamalarda başlangıçta I.V. 2 g, daha sonra I.M.1 g şeklinde uygulanmıştır.

Seftriakson akut apandisit, akut perforate apandisit, akut kolesistit ve generalize peritonite neden olan karın içi, içi boş organ perforasyonu vak'alarında kullanılmıştır. Bu hastalarda, seftriaksonun etkisi ve güvenilirliği klinik ve laboratuvar olarak araştırılmıştır. Operasyon sırasında ve tedavi sonunda aerob, anaerob kültür ve antibiyogramlar değerlendirilmiştir. Sonuçta klinik etkinlik olarak tüm hastalarda ortalama başarı oranı %85, bakteriyolojik başarı oranı ise %95 olarak belirlenmiştir. İlacın kesilmesini gerektirecek yan etki 1 hastada (%4) bulantı şeklinde görülmüştür.

SUMMARY

Ceftriaxone in abdominal surgery on patients with high-risk of infection.

This study was carried on 21 patients operated at Ege University Medical School, Department of Surgery within a period of three months.

Ceftriaxone (Rocephin) was used for average 7 days. For severe infections therapy was started with 2 g I.V. ceftriaxone, and continued with 1 g I.M. ceftriaxone, once a day.

In this study, ceftriaxone was used in acute appendicitis, acute perforated appendicitis, acute cholecystitis, and generalized peritonitis caused by hollow organ perforations. The reliability and safety of the drug was checked by laboratory and clinical methods. Specimens were obtained during operation and at the end of the therapy for culture and antibiotic susceptibility testing.

The rates of clinical and bacteriological success were found to be 85% and 95%, respectively. Only in one patient the medication drug was quitted because of severe nausea and vomiting.

1- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bornava, İzmir.

2- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Bornava, İzmir.

GİRİŞ

Seftriakson (Ceftiraxone) 3. jenerasyon bir sefalosporindir. Sefotaksim ve seftizoksım gibi iminometoksiamino tiazolil halkası taşır. Suda ve metanolde kolayca çözünen ve %12'lik solüsyonda pH=6.0-8.0 arasında değişen seftriaksonun moleküler ağırlığı 598.5 ve moleküler formülü $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ dir (11).

Yapısında aminotiazolil-metoksiiminol yan zinciri beta laktamazlara karşı iyi stabilite göstermesini sağlar. Seftriakson, tiazin halkasının 3. pozisyonunda yerini alan triazin kalıntısına sahip olduğundan proteinlere bağlanması artmış ve plazma yarı ömrü uzayarak 6-8 saati bulmuştur. Bu yönü ile diğer sefalosporinlerden farklıdır (13).

Scully ve Neu (13)'ya göre seftriakson, yarılanma ömrünün uzunluğu nedeniyle günlük tek doz uygulama olanağı sağlar. Vücutta metabolize olmaz. %64 oranında böbrekler ve %36 oranında safra ile atılır. Bu iki yoldan birinin yetmezliğinde diğer yol kompanzasyonu sağlar.

Angehrn ve arkadaşları (1), ayrıca Curtis ve arkadaşları (3) seftriaksonun *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *N.gonorrhoeae* ve *P.mirabilis* de dahil olmak üzere Gram pozitif ve Gram negatif geniş spektruma sahip olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmalarda günlük doz 1 veya 2 gramdır. Seftriaksonun bakterisid etkisi penisilin bağlayıcı proteinleri bloke ederek filament oluşumu ve bunun sonucu lizisin gelişmesine neden olması şeklindedir (1,3). Diğer bir ifade ile seftriakson bakterinin filament transformasyonu yoluyla bakterisid etkisini gösterir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda seftriaksonun çeşitli cerrahi infeksiyonlardaki etkisi ve emniyetini 21 hasta üzerinde araştırdık. Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalına üç aylık bir sürede baş vuran 21 hastayı içermektedir. Hastaların 15 (%71.8)'i erkek, 6 (%28.2)'si kadındır. Hastaların yaşı 19 ile 78 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 47.5'dir.

Seftriakson, hastalığın ağır döneminde ve erken postoperatif dönemde günde tek doz 2 gram I.V. olarak ve daha sonra günlük tek doz 1 gram I.M. olarak verilmiştir. Tedavi en kısa 5 gün, en uzun 9 gün (ortalama tedavi 7 gün) sürdürülmüştür. Toplam doz 5 ila 10 gram arasında değişmiştir. Tüm hastalar için total doz ortalaması 10.5 gram olmuştur.

Seftriakson tedavisi uygulanan hastalar "İntraabdominal abse ve genel peritoniti olanlar" ve "Genel peritonite neden olmamış akut cerrahi infeksiyonlar" olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu hastalara ait bazı bilgiler tablo 1'de gösterilmiştir.

Birinci grupta karın içi yaygın peritonite yol açmış veya abdominal apseye neden olmuş hastalar bulunmuştur. Bu gruptaki toplam 13 hastaya seftriakson ortalama 8 gün kullanılmıştır. Total doz ortalaması 11.2 gram olmuştur.

İkinci grupta ise peritonite neden olmamış akut cerrahi infeksiyonlu hastalar toplanmıştır. Bu gruptaki hasta sayısı 8, ortalama total doz ise 9 gram olmuştur.

Tablo 1. Cerrahi patolojilere göre hastaların dağılımı.

Patoloji	Hasta sayısı
1. Grup: İntraabdominal apse ve genel peritonitli hastalar:	
Süptüre karaciğer kist hidatigi rüptürü	1
Duodenal ülser perforasyonu	3
Perfore apandisit	1
Travmatik jejunum ve ileum perforasyonu	5
Kolon perforasyonu	2
Safra kesesi ampiyemi perforasyonu	1
Toplam	13 (%62)
2. Grup: Genel peritonite neden olmamış akut cerrahi infeksiyonlar:	
Akut kolesistit (Cerrahi sağıtım gören)	3
Akut apandisit	1
Penetran karaciğer yaralanması	1
Kolona penetre kese ampiyemi (+ Porta hepatitis Tm)	1
Kapalı perfore duodenal ülser (Kolon mezosunda apse)	1
Sigmoid kolon torsiyonu	1
Toplam	8 (%38)

Seftriakson tedavisine başlamadan önce tüm hastalarda tam kan, tam idrar, sedimentasyon, trombosit, lökosit formülü, total bilirubin, karaciğer fonksiyon testleri (SGPT, alkalen fosfataz), serum kreatinin, idrar amilazı değerleri belirlenmiştir. Aynı laboratuvar testleri tedavinin 3. günü ve bitiminde tekrarlanarak seftriaksonun insan vücudu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Peroperatuvar alınan materyalden acrobik ve anaerobik kültür yapılmıştır. Seftriakson sağıtımından 7 gün sonra drenler yoluyla karın içinden alınan sıvıda aynı kültürler tekrarlanmıştır. Böylece ilacın klinik etkinliğinin yanısıra bakteriyolojik etkinliği de araştırılmıştır.

Seftriakson uygulanmakta olan hastalar yan etkiler yönünden ilacın verildiği gündün başlanarak kesilmesini izleyen ilk 48 saat sonuna dek izlenmiş, bulgular kaydedilmiştir.

Elde edilen tüm bilgilerle seftriaksonun klinik ve bakteriyolojik etkinliği ile hastalar üzerindeki biyolojik etkinliği araştırılmıştır.

BULGULAR

İntraabdominal abse ve genel peritonitli hastalardan 10 tanesi şifa ile sonuçlanmış, 2 tanesinde sonuç başarısız olarak değerlendirilmiştir. Bir hasta ise postoperatif 6. gün kronik, obstrüktif akciğer hastalığı-kalp yetmezliği nedeni ile eksitus olmuştur. Bu grup için seftriaksonun başarı oranı %80 olarak bulunmuştur.

İkinci gruptaki peritoniti bulunmayan akut cerrahi infeksiyonlu hastalardan 6 vak'a şifa ile sonuçlanmış, 1 hastada klinik olarak düzelme görülmüş, ancak kese

içindeki drenden alınan kültürde bakteriyolojik üreme saptanmıştır. Bir hasta ise pnömoniye bağlı solunum yetmezliği nedeni ile eksitus olmuştur. Bu grup için başarı oranı %88 bulunmuştur.

Hastaların tümü dikkate alındığında 18 vaka şifa ile sonuçlanırken, 3 hastada sonuç başarısız olarak değerlendirilmiştir. Ölen 2 hastadan birinin ölüm nedeni postoperatif pnömonidir. Genel klinik etkinlik oranı %85 bulunmuştur.

Hastalardan alınan muayene maddelerinden üretilen bakteriler ve seftriaksona duyarlılıkları tablo 2'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi etken olan suşlara seftriaksonun etkinliği %95 oranında bulunmuştur.

Hastalara tedavi öncesi, tedavinin 3. günü ve bitiminde uygulanan hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testlerinde yalnızca idrar amilaz değerinde belirgin bir artış gözlenmiş (%30), ancak bu artış klinik bir belirti vermemiştir. Diğer laboratuvar incelemelerinde belirgin bir farklılığa rastlanmamıştır.

Seftriakson kullanılan 21 hastadan birinde hafif, ilacın kesilmesini gerektirmeyecek allerjik deri döküntüleri, 1 hastada 5. gün ilacın kesilmesini gerektirecek derecede bulantı saptanmıştır (%4). Diğer hastalarda hiçbir yan etki gözlenmemiştir.

Tablo 2. Periton içi sıvılarda üreyen mikroorganizmalar ve seftriaksona duyarlılıkları.

Mikroorganizma	İzole edilen			
	suş sayısı	Duyarlı	Az duyarlı	Dirençli
E.coli	9	6	3	
S.epidermidis	7	3	3	1
Proteus	1		1	
Enterokok	1	1		
Streptokok	1	1		
Peptokok	1		1	

TARTIŞMA

Seftriakson Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere etkili geniş spektrumlu bir antibakteriyeldir. Yapılan çeşitli araştırmalarda seftriaksonun farklı hastalardaki etkinliği gösterilmiştir (2,5,12). Scully ve Neu (13) diğer antibakteriyel ajanlara dirençli çeşitli infeksiyonlarda başarı ile kullanmışlardır.

Cerrahi infeksiyonlarda seftriakson ile yaptığı çalışmada McCooskey (6) genel başarı oranını %89 olarak bildirmiştir. Fernex ve arkadaşları (4) 47 hastalık serisinde bu oranı %90, Scully ve Neu (13) ise %85 olarak yayınlamışlardır. Bizim çalışmamızda klinik cevap oranı %85'tir. Ayrı gruplar halinde ele aldığımız intraabdominal apse veya generalize peritonit grubunda başarı %80 olmuştur.

Seftriaksonun yarılanma süresinin 6-8 saat olduğu, bu nedenle uygun vak'alarda günde tek doz halinde 1-4 gram intravenöz veya intramusküler olarak uygulanabileceği, 4 gramı aşan dozlarda 12 saat ara ile uygulanmasının gerekliliği bildirilmektedir (13). Çalışmamızda, seftriakson günlük 1-2 gram tek doz olarak

uygulanmıştır. Tedaviye 2 gram ile başlanan hastalar oldukça ağır peritonitli hastalar idi. Hastalığın postoperatif döneminde kritik safha atlatılıp ağızdan gıda alımına başlandığında doz günde 1 grama düşürülmüştür.

Ayrıca 3 vak'amızda 9 gün süre ile verilmesiyle seftriaksonun uzun süreli kullanımında klinik ve laboratuvar etkileri araştırılmıştır.

Tablo 2'de görüldüğü gibi olgulardan alınan kültürlerde üretilen bakterilere seftriaksonun etkinliği %95 olarak bulunmuştur. Scully ve Neu (13) 39 vak'alık araştırmalarında bakteriyolojik cevabı %84 olarak bildirmişlerdir. McCooskey (6) *E.coli*, *S.epidermidis* gibi sık rastlanan bakterilerde cevabı %95 olarak yayınlamıştır. Bizim çalışmamızda seftriakson tek antibakteriyel olarak kullanılmıştır.

Seftriakson genellikle iyi tolere edilmektedir. Yan etkileri azdır (13). Bulantı, kusma ve baş dönmesi ile karakterize disülfram benzeri reaksiyonlar sefalosporinlerde bildirilmiştir (8,16). Seftriakson alan hastada alkol ile birlikte kullanıldığında böyle bir yan etki olduğunu Moskovitz (7) 2640 vak'alık serisinde bildirmiştir. Yine aynı yayında hipersansitivite %2.99, lokal reaksiyonlar %1.86 olarak bildirilmiştir. Scully ve Neu (13) 39 vak'alık serilerinde yan etkilerin görüldüğünü, ancak bu vak'aların yalnız birinde ilacın kesilmesine gerek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 1 hastada allerjik deri döküntüleri görülmüş (%4), 1 hastada da ilacın kesilmesini gerektirecek bulantı olmuştur (4).

Literatürde seftriakson uygulanan olgularda % 19'a varan anormal laboratuvar değerleri bildirilmiştir (9). 2640 vak'alık seride hematolojik laboratuvar değişikliklerinin %14.4, hepatit laboratuvar değişikliklerininin % 5 ve renal değişikliklerin %1.4 olduğu bildirilmiştir (9). Bizim serimizde idrar amilazı değerinde % 30'luk bir değişiklik görülmüş, ancak bu değişiklik klinik gözlemlerde hasta üzerinde bir semptom göstermemiştir. Diğer kan, idrar, karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sonuçta çalışmamızın az sayıda hastayı kapsamına karşın seftriaksonun ciddi cerrahi infeksiyonlarda güvenle kullanılabilir bir 3. jenerasyon sefalosporin olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Angehrn P, Probst P V, Reiner R: Then (R.Ro 13-9904) a long acting broad spectrum cephalosporin. In vitro and in vivo studies, *Antimicrob Agents Chemother* 18: 913 (1980).
- 2- Bradsher R W: Ceftriaxone (Ro. 13-9904) therapy of serious infection, *Antimicrob Agents Chemother* 22: 36 (1982).
- 3- Curtis N A C, Orr D, Rose G W, Boulton M G: Affinitives of penicillins and cephalosporins for the penicillin binding proteins of *Escherichia coli* K-12 and their antibacterial activity, *Antimicrob Agents Chemother* 16: 533 (1979).
- 4- Fernex M, Haves L, Ryff J C Clarke M R: Ergebnisse der klinischen prufung von ceftriaxone, *Itzhnekle Symposium* 9 (1981).
- 5- Gnann W, Goether W E, Elliot A, Cobbs C G: Ceftriaxone. In vitro studies and clinical evaluation, *Antimicrob Agents Chemother* 22: 1 (1982).

- 6- McCooskey R V: Clinical and bacteriologic efficacy of ceftriaxone in the United States, *Am J Med* 97: 103 (1984).
- 7- Moskovitz B L: Clinical adverse effects during ceftriaxone therapy, *Am J Med* 84: 88 (1984).
- 8- Neu H D, Prince A S: Interaction between moxalactam and alcohol, *Lancet* 1: 1422 (1980).
- 9- Oakes M, Mc Donald H, Wilson D: Abnormal laboratory test values during ceftriaxone therapy, *Am J Med* 89: 96 (1984).
- 10- Portier H, Chalopin J M, Freysiz M, Tanter Y: Interaction between cephalosporins and alcohol, *Lancet* 2: 263 (1980).
- 11- Reimer R, Weiss U, Brombacher U, Lonz P, Montavon M, Furlenmeir A, Angehrn P, Probst P I: (Ro. 13. 9904/001) A novel potent and long-acting parenteral cephalosporin, *J Antibiotics* 33: 783 (1980).
- 12- Sande M A: Antibiotic therapy of bacterial meningitis. Lessons we have learned, *Am J Med* 71: 507 (1981).
- 13- Scully B E, Neu H C: Ceftriaxone in the treatment of serious infections, particularly after surgery, *Am J Surg* 148: 35 (1984).