

BAZI ANTİBİYOTİKLERİN TAVŞANDA KAS İÇİ UYGULAMADAN SONRA SERUMA GEÇİŞ DÜZEYLERİ

Neşe ATABEY¹, Muharrem GÖKOĞLU²

ÖZET

Dört geniş spektrumlu antibiyotiğin (sodyum sefoperazon, sulbaktam-ampisilin, mezlosilin, rifamisin) tavşanda kas içi uygulamadan sonra seruma geçiş düzeyleri belirlenmiş ve bulgular literatür bilgileri ile karşılaştırılmıştır.

SUMMARY

Serum levels of some antibiotics following intramuscular injections in rabbits.

Serum levels of four broadspectrum antibiotics (sodium sefoperazone, sulbactam-ampicillin, mezlocillin, rifamycin) were determined following intramuscular injections in rabbits and the results were compared with published data.

GİRİŞ

Kemoterapide ana ilke konakta toksik etki yapmayan veya çok az toksik olan bir madde ile hastalık etkeni mikroorganizma üzerinde yeteri kadar toksik veya letal etki oluşturmaktır. Bunun için kullanılan kemoterapötüğün bakterisit etki yapan, geniş spektrumlu, allerji yapmayan, plazma ve diğer vücut sıvılarında uzun süre aktif halde kalan, suda eriyebilen, stabil olan ve bakterisit düzeye hızla ulaşan bir madde olması tercih edilir (1, 4, 9).

Antibiyotiklerin serum ve diğer vücut sıvılarına geçiş düzeylerinin belirlenmesi için pek çok yöntem kullanılabilir. Bunlardan agar diffüzyon yöntemi çok az alete gereksinim göstermesi, ucuz, kolay, her antibiyotiğe kolayca adapte edilebilir olması nedenleriyle tercih edilir (9, 10).

Bu çalışmada ülkemizde yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerden dördünün tavşan kas içi uygulamadan sonraki birinci, ikinci, dördüncü ve sekizinci saatlerde seruma geçiş düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

2- Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkezi Araştırma ve Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda sağlanan, sağlıklı, daha önce hiç antibiyotik uygulanmamış 20 Yeni Zelanda tavşanı ile çalışılmıştır. Bunlar beşer tavşan içeren dört gruba ayrılmıştır.

Antibiyotikler: Ülkemizde yaygın olarak kullanılmakta olan antibiyotik gruplarından birer antibiyotik seçilmiştir. Her antibiyotik bir grup tavşana insanda tedavi amacıyla kullanılması önerilen dozlarda kas içi olarak uygulanmıştır. Çalışılan antibiyotikler ve uygulanan dozlar aşağıda verilmiştir:

- 1- Rifamisin: Rifocin (Sifar) 40 mg/kg;
- 2- Sodyum sefoperazon: Cefobid (Pfizer) 140 mg/kg;
- 3- Sulbaktam-Ampisilin: Duocid (Pfizer)..... 180 mg/kg;
- 4- Mezlosilin: Baypen (Bayer) 150 mg/kg.

Bakteri Suşu: Antibiyotiklerin seruma geçiş düzeylerini belirlenmesinde indikatör suş olarak *Bacillus subtilis* ATCC 6633 kullanılmıştır (6, 8, 10, 11).

Serumdaki Antibiyotik Düzeylerinin Belirlenmesi: Tüm tavşanlardan antibiyotik uygulamasından önce kontrol amacı ile bir kere, antibiyotik uygulamasından sonra birinci, ikinci, dördüncü ve sekizinci saatlerde dört kere olmak üzere toplam beş kez kan alınmıştır. Bu kanlardan ayrılan serumlardaki antibiyotik düzeyleri kuyu difüzyon yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir (3-6, 9-11). Her antibiyotiğin steril tavşan serumu içinde 0.25-100 mcg/ml arasında bir seri dilüsyonu yapılmış ve bunlar kullanılarak çizilen standart doğrulardan tavşan serumlarındaki antibiyotik düzeyi hesaplanmıştır (5-9, 10, 11).

BULGULAR

Çalışmaya alınan antibiyotiklerin kas içi olarak uygulanmasından sonra çeşitli zamanlarda alınan tavşan serumlarında saptanan antibiyotik düzeyleri tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre çalışılan dört antibiyotiğin de kas içi uygulamadan sonraki birinci saatin sonunda en yüksek serum düzeyine ulaştığı görülmektedir. Antibiyotik uygulamasından sonraki birinci ve ikinci saatlerde en yüksek serum düzeyi saptanan antibiyotiğin sodyum sefoperazon olduğu, bunu sırayla sulbaktam-ampisilin, mezlosilin ve rifamisin izlediği belirlenmiştir. Dördüncü saatte bu sıralama sodyum sefoperazon, mezlosilin, sulbaktam-ampisilin ve rifamisin şekline dönüşmekte, sekizinci saatte ise rifamisin ve sulbaktam-ampisilin olmakta, sodyum sefoperazon ve mezlosilin ölçülebilecek düzeyden daha düşük bulunmaktadır.

TARTIŞMA

Günümüzde antibiyotikler pek çok infeksiyon hastalığının tedavisinde veya profilaktik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kullanım amacı ne olursa olsun bakterisit etkili olan, serumda ve diğer vücut

sıvılarında en kısa sürede en etkili düzeye ulaşan ve bu düzeyini en uzun süre koruyan antibiyotiğin kullanımı idealdir (10, 11). Vücut sıvılarında antibiyotik ölçümü yapılmasının başlıca iki amacı vardır: Birincisi vücut sıvılarında bakterisit etki yapacak düzeye ulaşmış olup ulaşmadığının belirlenmesi, ikincisi toksik etki yapacak düzeye çıkıp çıkmadığının izlenmesidir (3). Serum veya diğer vücut sıvılarındaki antibiyotik miktarlarının saptanması in vitro koşullarda etkili olduğu belirlenen bir antibiyotiğin in vivo koşullarda etkili olup olmayacağı belirlenmesinde de önemlidir. Çalışmamızda tavşan serumlarında çeşitli zamanlarda saptadığımız antibiyotik düzeylerinin NCCLS'nin bu antibiyotikler için etkili kabul edilen konsantrasyonlarından ve patojen bakterilerin çoğuna karşı minimal inhibitör konsantrasyondan yüksek olduğu görülmüştür (1). Bu antibiyotiklerin tamamı kas içi enjeksiyondan sonraki 1. saatin sonunda en yüksek serum düzeyine ulaşmaktadır. Bu da kaynak bilgileri ile uygunluk göstermektedir (1, 4, 8, 11).

Tablo 1. Çahşılan antibiyotiklerin çeşitli zamanlarda seruma geçiş düzeyleri.

Antibiyotik	Tavşan No.	(mcg/ml)			
		1. saat	2. saat	4. saat	8. saat
Sodyum sefoperazon	1	400	92.9	18.8	<1.6
	2	400	180	6.6	<1.6
	3	350	72.5	12.5	<1.6
	4	180	47.5	1.6	<1.6
	5	335	90.6	12.5	<1.6
	Ortalama	333	96.6	10.4	<1.6
Sulbaktam + ampisilin	6	85	41.5	7.5	0.16
	7	85	41.25	3.12	0.16
	8	67.5	41.25	5	0.16
	9	50	4.83	1.12	0.14
	10	32.5	20	2.4	0.16
	Ortalama	64	29.7	3.8	0.16
Mezlosilin	11	80	21.8	<6.25	-
	12	41.25	21.8	<6.25	-
	13	24.8	16.9	<6.26	-
	14	31.25	16.9	<6.25	-
	15	31.25	16.9	<6.25	-
	Ortalama	41.7	18.9	<6.25	-
Rifamisin	16	5.4	0.9	0.5	0.4
	17	2.6	1.5	0.9	0.5
	18	11.7	4.2	1.5	0.5
	19	4.2	3.1	0.9	0.7
	20	7.1	4.2	0.9	0.7
	Ortalama	6.2	2.8	0.8	0.5

KAYNAKLAR

- 1- Amsterdam D: NCCLS Standarts: Approved methods for dilution anti-microbial susceptibility tests, *The Antimicrobic Newsletter* 3: (1986).
- 2- Ayrton J: Assay of ceftazidime in biological fluids using high pressure liquid chromatography, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl 1B): 227 (1981).
- 3- Bennet J V, Brodie J L, Benner E J, Kirby W M M: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens, *Appl Microbiol* 14: 170 (1966).
- 4- Çetin E T: *Klinik ve Pratik Mikrobiyoloji*, Sermet Matbaası, İstanbul (1973).
- 5- Çetin E T, Karacabeyli C, Tan E: Gentamisin ve tetrasiklin serum düzeylerinin saptanması, *İst Tıp Fak Mecm* 45: 714 (1982).
- 6- Çetin E T, Özdemir N, Eren E E, Kokino M, Badur S, Domaniç Ü, Tözün R, Çakmak M, Yazıcıoğlu Ö, Temelli Y: Kalp ve ortopedi ameliyatlarının infeksiyon profilaksisinde kullanılan sefoperazonun doku ve serumdaki miktar tayini, *ANKEM Derg* 1: 199 (1987).
- 7- Fry D E: Third generation cephalosporin antibiotics in surgical practice, *Surg Pharmacol* 151: 306 (1985).
- 8- Giamerellou H, Zimelis W M, Matulionis D O, Gee Jackson G: Assay of aminoglycoside antibiotics in clinical specimens, *J Infect Dis* 132: 399 (1975).
- 9- Grove D C, Randall W A: *Assay Methods of Antibiotics. A Laboratory Manual*, Medical Encyclopedia Inc, NewYork (1955).
- 10- Renzini G, Ravagnan G, Piccolomini R, Dainelli B, Comanducci A: In vivo and in vitro microbiological evaluations of cefoperazone, *Clin Ther* 3: 139 (1980).
- 11- Wittmann D H, Schassan H H, Kohler F, Seibert W: Pharmacokinetic studies of cephalosporins in serum, bone, bile, tissue fluid and peritoneal fluid, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl B): 293 (1981).