

TORAKS CERRAHİSİNDE PROFİLAKTİK OLARAK KULLANILAN SEFTRİAKSONUN AKCİĞER DOKUSUNDA VE SERUMDA MİKTAR TAYİNİ

THE UTILISATION OF PROPHYLACTIC CEFTRIAXONE IN THORAX SURGERY AND THE DETERMINATION OF THE ANTIBIOTIC LEVEL IN LUNG TISSUE AND SERUM

Dr. Habibe ERDENİZ* Dr. Yılmaz BAŞAR** Dr. Şükrü DİLEGE**

Dr. Bülent GÜRLER*** Dr. Göksel KALAYCI**

ÖZET: Seftriaksonun toraks cerrahisindeki profilaktik değerini belirlemek amacı ile yapılan çalışmada 19 hasta incelenmiştir. Hastaların 17'si akciğer kanseri, 1'i akciğer kist hidatik, 1'i akciğer karsinoid tm tanısı ile ameliyat edilmiştir. Hastalara ameliyat öncesi intravenöz olarak 1 gram seftriakson uygulanmıştır. Hastalardan ameliyat sırasında alınan kan ve akciğer dokularındaki antibiyotik düzeyi *Bacillus subtilis* ATCC 6633 suşu kullanarak agar da kuyu difüzyon yöntemi uyarınca standart eğriler ile karşılaştırmak suretiyle belirlenmiştir. Hastaların akciğer dokularında 12-53.6 µg/g, serumlarında 50.1-114.9 µg/ml seftriakson bulunduğu saptanmıştır. Elde edilen değerler birçok bakteriye karşı saptanan seftriakson MİK'larından daha yüksek bulunmuştur. Ameliyat sonrası hastaların klinik takibi sonucu hiçbirinde yara enfeksiyonu ve ampiyem gelişmemiştir. Bu bulgular toraks cerrahisinde seftriakson profilaksisinin başarılı olduğu ve önerebileceği sonucunu vermiştir.

Anahtar Kelimeler: Seftriakson, akciğer doku ve serum konsantrasyonları

SUMMARY: In this study which was done to determine the value of prophylactic ceftriaxone in thorax surgery, 19 patients have been evaluated. 17 of the patients were operated for lung ca, 1 for cyst hidatic in lung, and 1 was operated for the carsinoid the of lung. Preop 1 gr IV ceftriaxone was given to the patients. During the operation serum and lung tissue samples were collected from the patients. The antibiotic level in those samples were evaluated by agar well diffusion method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism. The antibiotic level in the tissue was measured as 12-53.6 µg/g and in serum was measured as 50.1-114.9 µg/g. This values were higher than the MIC of ceftriaxone for most of the bacteria. During postop clinical follow-up period none of the patients had wound infection or amphiema. These findings brought the conclusion that prophylactic ceftriaxone is succesful and can be suggested in thorax surgery.

Key Words: Ceftriaxon, lung tissue and serum concent rations

Toraks cerrahisi temiz kontamine ameliyatlar sınıfına dahil edilmektedir. Bu nedenle bu tip ameliyatlarda enfeksiyon oluşturabilecek etkenlere karşı genellikle antibiyotik profilaksisi uygulanmaktadır. Toraks cerrahisinde en sık enfeksiyon nedeni olan mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae* ailesinden diğer üyeler, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas spp.*'dir (1,2). Bu

mikroorganizmaların herhangi birisi veya birkaçı ile parietal dokularda, plevral kavitede veya akciğer dokusunda bakteriyel kontaminasyon meydana gelebilir. Postoperatif enfeksiyonlara yatkın dokular için profilaktik olarak kullanılan antibiyotik insizyondan kapatma işlemine kadar etkinliğini muhafaza etmelidir. Pratik sebeplerden dolayı ideal profilaktik uygulama tek doz antibiyotik kullanımı ile gerçekleştirilebilir (3).

Seftriaksonun, biyolojik yarılanma süresinin (8 saat) uzun oluşu, plazmada kısa zamanda yüksek konsantrasyona erişmesi gibi nedenlerle günde tek doz kullanılabilen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (4). Bu özellikleri ile, enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasının yanında, profilaktik olarak da çoğunlukla uygulanmaktadır (5,6,7).

Bu çalışma, seftriaksonun toraks cerrahisinde profilaktik değerinin belirlenmesi amacı ile yapılmıştır.

* I.Ü. Tıp Fak. Mikroorganizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi (KÜKENS)

** I.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

*** I.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D.

Yazışma Adresi: Dr. Habibe ERDENİZ

I.Ü. Tıp Fak. Mikroorganizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi (KÜKENS)

MATERYAL - METOT

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda ameliyata alınan 19 hasta incelenmiştir. Hastaların 17'si akciğer kanseri, 1'i akciğer kist hidatik, 1'i akciğer karsinoid Tm tanısı ile ameliyat edilmiştir. Hastalara ameliyat öncesi intravenöz olarak 1 gram seftriakson verilmiştir. Hastalardan ameliyat sırasında alınan kan ve akciğer dokularındaki seftriakson düzeylerini belirlemek için agar difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Deneyde, standart bakteri olarak Bacillus subtilis ATCC 6633 (KUEN 14) besiyeri olarak Bacto Antibiotic Medium 1 (DIFCO), standart referans olarak aktivitesi 970 µg/mg olan seftriakson (Roche) kullanılmıştır.

Çalışma iki aşamada yapılmıştır:

1. Serum ve doku için standart eğrilerin çizimi (ön çalışma) (8).

2. Hasta serumu ve dokularında antibiyotik miktar tayini.

Her iki aşamada önceden hazırlanmış ve 55-60°C'ye kadar soğutulmuş antibiyotik besiyerine (pH=6.5) transmittansı %25 olan B.subtilis ATCC 6633 spor süspansiyonundan %1 oranında ilâve edilmiş ve karışım homojen hale getirildikten sonra Petri kutularına 20'şer ml dağıtılmıştır. Katılaşmış besiyerine antibiyotik veya örnekler uygulanmak üzere kuyular açılmıştır.

Hasta serumu ve dokularında antibiyotik miktar tayini

A. Kan örnekleri 3000 devir/dak, santrifüjde çevrilerek serumları ayrılmış, bir kısmı sulandırılmadan deneyde kullanılmış olup, bir kısmı ise 1:2 oranında sığır serum albumininin %7'lik çözeltisi ile seyreltilmiştir.

B. Akciğer doku örnekleri tampon çözeltisi ile yıkayıp kandan arındırıldıktan sonra hassas terazide (Chyo Balance Corp Japan) tartılmış, küçük parçalara bölünerek ve 1:1 oranında tampon çözeltisi ilâve edilmek suretiyle vortekste çalkalanarak antibiyotik ekstre edilmiştir.

Bu şekilde hazırlanmış serum ve doku ekstreleri örneklerinin her biri önceden besiyerlerine açılmış en az 3 kuyuya 50 µl olarak uygulanmıştır. 37°C'de 24 saat inkübasyondan sonra kuyular etrafında meydana gelen inhibisyon zon çapları kompas ile ölçülmüş, ortalamaları hesaplandıktan sonra standart eğrilerle karşılaştırılarak serum (µg/ml) ve doku (µg/gr) örneklerinde antibiyotik miktarları hesaplanmıştır.

Doku örneklerinin yıkanmasında, antibiyotiğin dokulardan ekstraksiyonunda, sığır serum albumini çözeltisinin hazırlanmasında, doku için standart eğri çiziminde kullanılan antibiyotik çözeltilerinin hazırlanmasında pH=6 fosfat tamponu kullanılmıştır.

BULGULAR

19 hastanın serum ve akciğer dokularındaki antibiyotik düzeyleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların serumlarında 50.1-114.9 µg/ml (ort. 75.87 µg/ml), akciğer dokularında 12-53.6 µg/g (ort.22.44 µg/g) seftriakson belirlenmiştir.

Tablo I: Hastaların serum ve akciğer dokularında seftriakson düzeyleri

| Hasta No | Serum (µg/ml) | Akciğer dokusu (µg/gr) |
|----------|---------------|------------------------|
| 1 | 69 | 20.3 |
| 2 | 84 | 26 |
| 3 | 75 | 26.5 |
| 4 | 84.6 | 12.32 |
| 5 | 56.4 | 17.45 |
| 6 | 50.1 | 12 |
| 7 | 72.3 | 20.83 |
| 8 | 114.6 | 38.35 |
| 9 | 85.7 | 18.9 |
| 10 | 114.9 | 53.6 |
| 11 | 68.3 | 18.8 |
| 12 | 54.1 | 16.4 |
| 13 | 58 | 17.65 |
| 14 | 81 | 25.3 |
| 15 | 73.4 | 20 |
| 16 | 67 | 18 |
| 17 | 88.3 | 25.6 |
| 18 | 71 | 17.3 |
| 19 | 73.8 | 21 |

TARTIŞMA

Geniş etki spektrumu, uzun biyolojik yarı ömrü ve infeksiyon oluşturabilecek mikroorganizmalar için etkili plazma ve doku konsantrasyonlarını uzun süre muhafaza etmesi nedeniyle cerrahinin çeşitli dallarında seftriakson tercih edilen bir profilaktik ajandır (9, 10, 11).

Bu çalışmanın amacı toraks ameliyatı öncesi 1 gram intravenöz olarak verilen seftriaksonun hasta serum ve akciğer dokularına geçen düzeyini belirlemek ve bu miktarların postoperatif infeksiyonlarını önlemek için yeterli olup olmadığını saptamaktır. Yurdumuzda bu konu ile ilgili kantitatif bir çalışmaya rastlanmazken, yabancı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar incelenmiştir. Martin ve ark. (12) ile Just ve ark. (13) inceledikleri hastaların serum ve akciğer dokularında tayin ettikleri antibiyotik miktarlarının infeksiyon oluşturabilecek bakteriler için belirlenen MİK90 değerine eşit veya daha yüksek bulmuşlardır. Dobrev ve ark. (14) ile Vlahov ve ark. (15) ise çalışmalarında birbirlerinden farklı hasta grupları incelemişler: İlk araştırmacılar bronş dokularında inflamasyonu olanları, diğerleri ise inflamasyonu olmayanları. Her iki çalışmada belirlenen serum ve doku

konsantrasyonları (12 ve 13)'deki çalışma sonuçlarına uygunluk göstermiştir. Dobrev ve arkadaşlarının (14) belirledikleri diğer bir sonuç ise inflamasyonlu dokulardaki antibiyotik miktarının inflamasyonsuz dokulara göre daha yüksek olmasıdır.

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'ın mikroorganizmaların seftriaksona duyarlılığı için kabul ettiği MİK sınırı $< 8 \mu\text{g/ml}$ 'dir (16). Ayrıca çeşitli araştırmacılar seftriaksonun birçok bakteriye karşı minimal inhibitör konsantrasyonunun $8 \mu\text{g/ml}$ 'den daha küçük olduğunu bildirmişlerdir (9,17,18). Çalışmamızda hasta serumlarında $50.1-114.9 \mu\text{g/ml}$, akciğer dokularında $12-53.6 \mu\text{g/g}$ seftriakson saptanmıştır. Seftriaksonun serum ve akciğer dokusundaki en düşük düzeyi NCCLS'in bu antibiyotik için belirlediği MİK sınırından sırasıyla 6 kattan daha fazla ve 1.5 kat; en yüksek düzeyi ise 14 ve 6 kattan daha yüksektir. Elde edilen sonuçlar bu konuda yapılan çalışmalar ile uygunluk göstermektedir (12,13,15).

Çalışmamızda hastalara ameliyat öncesi 1 gram tek doz seftriakson uygulanmış ve ameliyat esnasında hasta serum ve dokularında infeksiyon etkenleri için belirlenen MİK değerinden daha yüksek antibiyotik konsantrasyonları belirlenmiştir. Ayrıca ameliyat sonrası hastaların klinik takibi sonucu hiç birinde yara infeksiyonu veya ampiyem gelişmemiştir. Bu bulgular toraks cerrahisinde seftriakson profilaksisinin başarılı olduğu ve önerilebileceği sonucunu vermiştir.

KAYNAKLAR

1. Frimolt-Moller N, Ostri P, Pedersen K I, Poulsen S R: Antibioprophylaxis in pulmonary surgery; a double blind study of penicillin versus placebo, *Ann Surg* 195:444 (1982).
2. Ives R, Cooper J D, Todd T R, Pearson F G: Prospective, randomized, double-blind study using prophylactic cephalotin for major, elective, general thoracic operations, *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:813 (1981).
3. Dipiro J T, Cheung R P F, Bowden T A, Mansberger J A: Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections, *Am J Surg* 152:552 (1986).
4. Yuk J H, Nightingale C H, Quintiliani R: Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone, *Clin Phar* 17:223 (1989).
5. Farago E, Szecsi J, Peterffy A, Mihoczy L: A study of plasma and cardiac tissue concentrations of ceftriaxone (Rocephin) in open heart surgery, *In J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 27:538 (1989).
6. Hell K: Use of a long-acting cephalosporin (ceftriaxone) for antimicrobial prophylaxis in abdominal and biliary surgery, *Eur Surg Res* 21 (Suppl 1):6 (1986)
7. Mandell LA, Bergeron M G, Ronald A R, Vega C, Harding G, Saginur R, Feld R, Duperval R, Landis S J, Miedzinski L J, et al: Once-daily therapy with ceftriaxone compared with daily multiple-dose therapy with cefotaxime for serious bacterial infections: a randomized, double-blind study, *J Infect Dis* 160:433 (1989)
8. Erdeniz H, Aksöyek S, Emre A, Alper A, Artoğul O: Hidatik kist cerrahisinde profilaktik olarak kullanılan seftriaksonun kan, karaciger, kist duvari ve kist sıvısında miktar tayini, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*: 24: 215 (1994).
9. Angehrn P, Probst P J, Reiner R, Then R L: Ro 13-9904, a long-acting broadspectrum cephalosporin: In vitro and in vivo studies, *Antimicrob Agents Chemother* 18:913 (1980).
10. Billstein S A: Ceftriaxone penetration of tissues, *Chemotherapy* 34 (Suppl 1):53 (1988).
11. Stoeckel K: Pharmacokinetics of rocephin, a highly active new cephalosporin with an exceptionally long biological half-life, *Chemotherapy* 27 (Suppl 1):42 (1981).
12. Martin C, Ragni J, Lokiec F, Guillen J C, Auge A, Pecking M, Goun F: Pharmacokinetics and tissue penetration of a single dose of ceftriaxone (1,000 milligrams intravenously) for antibiotic prophylaxis in thoracic surgery, *Antimicrob Agents Chemother* 36:2804 (1992).
13. Just H M, Frank U, Simon A, Kaiser D, Daschner F D: Concentrations of ceftriaxone in serum and lung tissue, *Chemotherapy* 30:81 (1984).
14. Dobrev P, Vlahov V, Benov E, Bacrasheva N: Distribution of ceftriaxone in pulmonary and bronchial tissue. II. Concentrations of ceftriaxone in inflamed bronchial mucosa, *Clin Tri J* 24:143 (1987).
15. Vlahov V, Dobrev P, Alexiev N, Bacrasheva N, Chervenakov P: Distribution of ceftriaxone in human pulmonary and bronchial tissue. I. Concentrations of ceftriaxone in non-inflamed pulmonary and bronchial tissue and in blood plasma, *Clin Tri J* 24:137 (1987).
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Fourth Edition; Approved Standard, NCCLS Document M100-S7, Villanova (1997).
17. Eickhoff T C, Ehret J: Comparative in vitro studies of Ro 13-9904, a new cephalosporin derivative, *Antimicrob Agents Chemother* 19:435 (1981).
18. Fujita K, Zhang D H, Sakata H, Muroto K, Kakehashi Y, Yoshioka H: Antibiotic susceptibility of type b Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae and antibiotic concentration in cerebrospinal fluid. *Acta Pediatr Jpn* 32:132 (1990).