

Ortopedik cerrahide stafilokokus epidermidis enfeksiyonunun önlenmesinde antibiyotik profilaksisi: birinci veya ikinci jenerasyon sefalosporinler yeterli midir?

Zekeriya U. Işıklar⁽¹⁾, İsmail Cengiz Tuncay⁽¹⁾, Reha Tandoğan⁽²⁾, Aydın Yüçetürk⁽³⁾

Eklem replasmanında kullanılan metaryaller kullanılarak bir tavşan modelinde Stafilokokus Epidermidis ile oluşan enfeksiyonları önlemede sefazolin ile vankomisin/seftazidim kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmıştır. Kırk dört Yeni Zelanda tavşanının distal femoral metafizine kobalt-krom tel kemik çimentosu ile birlikte yerleştirilmiştir. Antibiyotik profilaksisi uygulanan ve uygulanmayan tavşanların yaraları iki ayrı Stafilokokus Epidermidis suşundan biri ile kontamine edilmiş ve enfeksiyon oranları karşılaştırılmıştır. Sefazolin %14 oranında enfeksiyonu önlerken vankomisin/seftazidim kombinasyonu %86 oranında enfeksiyonu önlemiştir. Metisiline duyarlı ve dirençli olan bakterilerle sonuç farklı bulunmamıştır. Hastanelerde elde edilen epidemiyolojik verilerin ve bu çalışmanın ışığında total eklem replasmanı sonrasında enfeksiyon profilaksisi için vankomisin/seftazidim önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Stafilokok, profilaksi, total eklem replasmanı

Antibiotic prophylaxis for the prevention of staphylococcus epidermidis infection in orthopedic surgery: Is first or second generation cefalospatins adequate?

An animal model using joint replacement materials were used to compare the efficacy of cefazolin to that of vancomycin/ceftazidime combination in preventing infection from Staphylococcus epidermidis. Forty four New Zealand rabbits had a cobalt-chrome with methacrylate bone cement in the distal femoral metaphysis. Deliberate contamination of the wound with one or two strains of Staphylococcus epidermidis was performed with or without the administration of prophylactic antibiotics and the infection rates compared. Cefazolin prevented infection in only 14% of the animal compared to 86% protected by the combination of vancomycin and ceftazidime. The results were compared in both methicillin sensitive and resistant strains. Epidemiological data and the results of our experiments suggest that the combination of vancomycin and ceftazidime should be considered for contemporary prophylaxis of infection in total joint replacement.

Keywords: Total joint replacement, staphylococci, prophylaxis

Protezli eklem enfeksiyonlarının dörtte üçüne gram pozitif bakteriler neden olurlar (1, 5, 8, 10). Bu bakteriler büyük oranda Stafilokokus epidermidis (diğer koagülaz-negatif stafilokoklar dahil), Stafilokokus aureus, Streptototus feacalis (Enterokoklar) ve Corynebakterilerdir (Difteroidler) (4). Cerrahide profilaksi amacıyla gram pozitif koklara etkili metisilin, semisentetik penisilinlerden nafsilin ve oksasilin, birinci jenerasyon sefalosporinlerden sefalotin ve sefazolin önerilmektedir. Ancak son zamanlarda hastanelerde izole edilen S.Aureusların yarısı metisiline ve sefalosporinlere dirençli olarak saptanmaktadır (2, 3, 6).

Koagülaz negatif stafilokoklarda ise bakterilerin heterojen olması, bu grubun antibiyotik duyarlılığının saptanmasını zorlaştırmaktadır (9). Streptokokus fekalis ve difteroidlerin önemli bir kısmı sefalosporinlere %40 oranında dirençli duruma gelmiştir (6). Protez enfeksiyonlarında izole edilen gram negatif basillerden en sık etken olan Pseudomonas aeruginosa sefazolin ve sefamandola dirençlidir (8). Bu verilere dayanarak birinci veya ikinci kuşak sefalosporinlerin potansiyel enfeksiyon ajanlarının ancak yarısına etkili olduğu ortadadır. Prostetik eklem replasmanlarında profilaksi için daha etkili tedavi seçenekleri gereklidir.

Bu epidemiyolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar ışığında profilakside vankomisin ve seftazidim kombi-

nasyonu önerilmektedir (7). Bu çalışmada deneysel hayvan modelinde Stafilokokus epidermidis enfeksiyonunu önlemek için vankomisin ve seftazidim kullanılmıştır.

Yöntem

Bakteriler: A suşu, enfekte şanti ve menenjitli olan çocuk bir hastanın serebrospinal sıvısından izole edildi. A suşu metisiline dirençli, sefazola orta dereceli duyarlı, seftazidime dirençli, vankomisine duyarlı olarak bulundu. B suşu, erişkin bir hastanın absesinden izole edildi. B suşu metisilin, sefazol ve seftazidime dirençli, vankomisine duyarlı olarak bulundu. MIC (Minimum Inhibitory Concentrations) değerleri standart olarak kullanılan metotla 0.5 ml antibiyotiğin iki kez dilüsyonu ile elde edildi. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

	Metisilin	Sefazolin	Seftazidim	Vankomisin
A Suşu	≥32	3	25	1.5
B Suşu	≥32	≥1000	≥1000	3

Tablo 1: Tüp dilüsyon metodu ile stafilokokus epidermidisin minimum inhibitör konsantrasyonları

(1) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.
(2) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.
(3) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Kültür Sonuçları	Enfekte	Steril	Enfekte yüzdesi
A Suşu			
Sefazol	6	1	86
Vankomisin+			
Seftazidim	1	6	14
Kontrol	5	0	100
B Suşu			
Sefazol	7	1	88
Vankomisin+			
Seftazidim	1	6	14
Kontrol	7	0	100

Tablo 2: Stafilokokus Epidermidis ile enfekte edilmiş tavşan femurlarının kültürleri

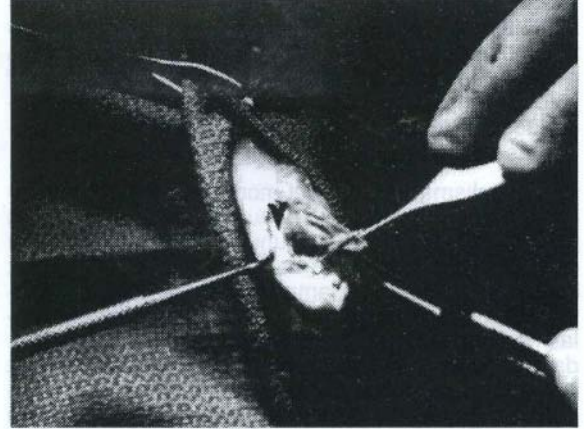
Bakteriler-10° C'da muhafaza edildi. Her cerrahi işlemden önce kanlı agar besi yerine dondurulmuş bakterilerden ekim yapıldı. Bundan alınan en az 10 koloni Mueller-Hinton besi yerine ekildi ve 35°'de bir gece inkübe edildi. Santrifüj edildikten sonra ml'de 2x10° olacak şekilde izotonik sodyum klorür solüsyonunda süspansiyon hazırlandı. Bakteri süspansiyonları cerrahi işlem süresince soğukta muhafaza edildi. Cerrahi işlemin sonunda 10 kez dilüe edilerek koloni sayımı için kanlı agara ekim yapıldı.

Hayvanlar: Kırk dört adet dişi, beyaz Yeni Zelanda tavşanı (3,5-5.0 kg) deneyde kullanıldı. Her biri ayrı kafeslerde bakıldı ve beslendi. Bir tavşan cerrahi sırasında, ikisi birinci post-operatif günde olmak üzere üç tavşan öldü. Kalan 41 tavşandan alınan sonuçlar değerlendirildi.

Cerrahi İşlem: Tavşanlara anestezi 42.8 mg ketamin, 8.6 mg xylazine, 1.4 mg acetopromazine içeren solüsyondan ketamin 0.375 mg/kg verilecek şekilde intramusküler olarak verilerek uygulandı. Sağ arka ayakları traş edildikten sonra steril olarak hazırlandı ve örtüldü. Aşağıda belirtilen protokole uygun olarak antibiyotikler intramusküler yapıldı. Antiseptik teknik ile sağ femur kondilinin anterior ve superiorundan 1.5-2.0 cm uzunluğunda insizyon yapıldı. Kemiğe künt diseksiyon ile ulaşıldı. Distal femur metafizine 5 mm uçlu dril ile steril olarak delik açıldı ve kobalt-krom tel kemikçimentosu ile birlikte deliğin içine yerleştirildi (Şekil 1). 50 mikrolitre bakteri solüsyonu ilave edildikten sonra delik polymethylmethacrylate çimento (Simplex P, Howmedica, New Jersey) sıkılarak kapatıldı. Çimento sertleştikten sonra insizyon iki tabaka olarak kapatıldı.

Antibiyotik Tedavi Şeması: Anestezi verilmeden önce tavşanlar randomize olarak üç gruba ayrıldı. Birinci grup sefazolin, ikinci grup vankomisin ve seftazidim, olarak uygulandı. Sefalosporinlerin tavşanlarda ki kısa yarı ömürlerinden dolayı (Sefazolinin tavşanda yarı ömrü 30-40 dakika, Seftazidime 47 dakika) bu antibiyotikler altı saatte bir olmak üzere günde dört doz 80 mg/kg'dan uygulandı. Vankomisin yarı ömrü tavşanlarda daha uzun olduğundan (Tavşanlarda 7.5 saat, insanlarda 4-6 saat) 12 saatte bir 20 mg/kg olarak uygulandı. Antibiyotikler toplam 24 saat uygulandı. Sefalosporinler toplam 5 doz, vankomisinler toplam 3 doz verildi.

Enfeksiyonun Değerlendirilmesi: Cerrahiden 10 gün sonra tavşanlar karbondioksit asfiksisi ile öldürüldüler. Steril şekilde sağ femur osteotomize edilerek ve dizden dezartiküle edilerek alındı. Pilot çalışma olarak kemik iliği aspire edildi ve kanlı agar besi yerine ekildi. Bu kemik iliği örnekleri steril olarak bulundu-



Şekil 1

ğu için, tüm deneklerde daha sonra uygulanmadı. Çıkarılan 1/3 distal femur steril havlu üzerine alındı. Steril ronjur ile parçalara ayrılarak kemik çimentosu ve tel çıkartıldı. Çimento parçası kanlı agar besi yerine sürüldü, kemik parçaları agara yayıldı. Besi yerleri 37°'de bir gece inkübasyondan sonra bakteri kolonileri sayıldı.

Data Analizi: Elde edilen koloni sayıları log10'a çevrildi. Tüm sayılar her gruptakilerin ortalamasını elde edebilmek için dahil edildi. Sonuçta elde edilen koloni değeri antilog kullanılarak bulundu.

Sonuçlar

A suşu, metisiline direçli, sefalosporinlere orta derecede duyarlı olarak bulundu. Tablo 2'de gösterildiği üzere A suşuna 19 tavşan dahil edilmiştir. Profilaktik sefazolin tedavisi 7 tavşandan sadece 1 tanesini steril yapmıştır. Bu grupta kolonilerin geometrik ortalaması az olmasına rağmen sadece yüksek doz antibiyotik verilende steril olarak bulunmuştur. Seftazidime ve vankomisin alan grupta 7 tavşandan sadece 1 tanesinde Stafilokok epidermidis üremiştir. Bu üreme olan tavşanda seftazidime dozu düşük verilmiştir. Kontrol grubundaki 5 tavşanın tümünde ortalama geometrik bakteri sayısı 430 koloni olarak bulunmuştur.

B suşunda metisilin ve sefalosporinlere dirençli olarak saptandı. Sefazolin ile profilaksi yapılmış 8 tavşanın 10. günde 7'sinde üreme saptandı. Spesimenlerde geometrik ortalama koloni değeri 101 olarak bulundu. Bu sonuç kontrol grubu ile yakındı. Kontrol grubunun 8 tavşanının 8'inde de üreme saptandı ve geometrik ortalama koloni 148 olarak bulundu. Vankomisin ve seftazidim verilen 7 tavşandan 6'sında üreme olmadı. Birinde 8 koloni üreme oldu.

Tartışma

Total eklem artroplastilerinde profilaktik olarak kullanılacak antibiyotikler erken dönemde direk veya hematogen yolla kontamine etme olasılığı yüksek olan mikroorganizmalara etkili olmalıdır. Gram pozitif mikroorganizmalar cerrahi sırasında hastanın kendi cildinden veya havadan kontaminasyonla bulaşır. Erken post-operatif dönemde idrar yollarından geçici bakteriyemi ile gram negatif mikroorganizma bulaşma şansı az olarak bulunmaktadır.

Stafilokokus epidermidis total eklem artroplastisinde en sık karşılaşılan etkindir (4). İzole edilen stafilokok suşlarının %40 oranında koagülaz negatif ve metisilin ve sefalosporine dirençli olması gram pozitif mikroorganizmalar için daha etkili profilaksi gerektirmektedir. Protokole seftazidimin eklenmesi Pseudomonas dahil geniş gram negatif etkiyi artırmaktadır.

Bu çalışmada deneysel model üzerinde Stafilokokus epidermidis enfeksiyonunu önlemede vankomisin ve seftazidim kombinasyonunun sefazoline üstünlüğü gösterilmiştir. Total eklem replasmanında klinik olarak bu tür bir çalışma yapılamayacağından hayvan deneyi olarak gerçekleştirilmiştir. Primer total eklem replasmanında bildirilen enfeksiyon oranları %1 civarında olduğundan, kullanılan bir ilacın istatistiksel olarak etkisinin gösterilmesi için binlerce hastanın değerlendirilmesi gereklidir. Deneysel çalışmada yara bölgesi büyük miktarda mikroorganizma ile kontamine edildi ve bu sayede az sayıda denek üzerinde büyük enfeksiyon oranları elde edildi. Antibiyotik verilmeyen kontrol grubunda %100 oranında enfeksiyon sağlandı. Sefazolin enfeksiyon oranını %86'ya düşürürken vankomisin ve seftazidim kombinasyonu metisiline duyarlı veya dirençli mikroorganizmalarda enfeksiyon oranını %14'e düşürmüştür.

Özellikle hastane ortamında mikroorganizma spektrumu dinamik bir değişim içindedir ve antibiyotiklere karşı direnç ortaya çıkar ve gelişir. Total eklem replasmanlarında sefazol ve birinci kuşak antibiyotikler profilaksiste 15 yıldır kullanılmaktadır. Diğer yandan metisilin ve sefalosporine dirençli mikroorganizmaların artışı yeni antibiyotik protokollerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Klinik olarak yapılmış çalışmalar olmamasına rağmen hayvan modeli üzerindeki

bu çalışma vankomisinin ve seftazidimin total eklem replasmanında profilaksiste kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Bucholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Rottger J, Siegel A: Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 63-B: 342-353, 1981.
2. Donowitz GR, Mandell GL: Beta-lactam antibiotics. *New Engl J Med*, 318: 490-500, 1988.
3. Hsu CCS, Macaluso CP, Special L, Hubble RH: High rate of methicillin resistance of Staphylococcus aureus isolated from hospitalized nursing home patients. *Arch Intern Med*, 148: 569-570, 1980.
4. Inman RD, Gallegos KV, Brause BD, Redecha PB, Christian CL: Clinical and microbial features of prosthetic joint infection. *Am J Med*, 77: 47-53, 1984.
5. Miley GB, Scheller ADJ, Turner RH: Medical and surgical treatment of the septic hip with one-stage revision arthroplasty. *Clin Orthop*, 170: 76-82, 1982.
6. Musher DM: The gram-positive cocci. III. Resistance to antibiotics. *Hospital practice*, 23: 105-124, 1988.
7. Musher DM: Landon GC. Joint replacement surgery (latter). *New Engl J Med*, 324: 1368, 1991.
8. Paya CV, Wilson WR, Fitzgerald RHJ: Management of infection in total knee replacement. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases-9*. New York, McGraw-Hill, 222-240, 1988.
9. Sabath LD: Reappraisal of the antistaphylococcal activities of first-generation (narrow-spectrum) and second-generation (expanded-spectrum) cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*, 33: 407-411, 1989.
10. Salvati EA, Small RD, Brause BD, Pellicci PM: Infections associated with orthopedic devices. In: Sugarman B, Young EJ, eds. *Infections Associated With Prosthetic Devices*, Florida, CRC Press, 181-218, 1984.

Yazışma adresi:

Dr. Zekeriya Uğur Işıklar
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,
06490 Bahçelievler, Ankara, Türkiye