

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	2
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	3
ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ .....	4
ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΕΝΤΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ .....	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	8
ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ - ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	12
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	12
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ .....	13
Ταξινόμηση των χειρουργικών επεμβάσεων .....	15
Παράγοντες ανάπτυξης μετεγχειρητικών λοιμώξεων .....	18
Προληπτικοί μηχανισμοί .....	20
ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ .....	21
Ιστορική Ανασκόπηση .....	21
ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ .....	23
ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ .....	24
ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ .....	24
ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ .....	25
ΦΑΡΜΑΚΑ .....	26
Κεφτριαξόνη .....	27
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ .....	30
ΓΕΝΙΚΑ .....	30
Ανοικτό μοντέλο δύο διαμερισμάτων με στιγμιαία ενδοφλέβια έγχυση .....	30
Ανοικτό μοντέλο ενός διαμερίσματος με σταθερή ενδοτοιχωματική έγχυση .....	33
Χρόνος ημίσειας ζωής .....	35
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	36
ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ .....	36
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	36
ΧΗΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	39
Παρασκευή προτύπων διαλυμάτων .....	39
Συνθήκες χρωματογραφίας .....	40
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	43
Προτυποποίηση της καμπύλης .....	48
ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΚΕΦΤΡΙΑΞΟΝΗΣ .....	48
Φαρμακοκινητική Προσέγγιση .....	50
Μέρος Ι .....	50
Φαρμακοκινητική Προσέγγιση .....	53
Μέρος Β .....	53
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Υπολογισμός των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με εφαρμογή των φαρμακοκινητικών μοντέλων για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Οι τιμές που παρουσιάζονται αντιστοιχούν στις μέσες τιμές για κάθε παράμετρο .....	54
Συγκεντρώσεις σε ιστούς και υγρό χειρουργικής τομής .....	54
Πίνακας 11(i). Συγκεντρώσεις κεφτριαξόνης στο λαμβανόμενο από τη χειρουργική τομή ιστό στο τέλος της κάθε εγχείρησης .....	55
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	57
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	66
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	68

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Διάγραμμα 1.</b> Διάφοροι χημικοί τύποι κεφαλοσπορινών α) κεφαδροξίλης β) κεφαλεξίνης γ) σουλφισοξαζόλης. ....	27
<b>Διάγραμμα 1α.</b> Χημικός συντακτικός τύπος της κεφτριαξόνης. ....	27
<b>Διάγραμμα 2.</b> Σχηματική αναπαράσταση της ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκου με μοντέλο δύο διαμερισμάτων .....	31
<b>Διάγραμμα 3.</b> Φόρμα πρωτοκόλλου συγκριτικής μελέτης προεγχειρητικής προφύλαξης37	
<b>Διάγραμμα 4.</b> Φόρμα Πρωτοκόλλου αιμοληψίας .....	37
<b>Διάγραμμα 5.</b> Φόρμα για την μετεγχειρητική αξιολόγηση ασθενούς.....	38
<b>Διάγραμμα 6.</b> Φόρμα για βακτηριακές καλλιέργειες.....	39
<b>Διάγραμμα 7.</b> HPL χρωματογραφήματα πρότυπου δείγματος κεφτριαξόνη και IS (A) δείγματος αίματος ασθενή (B). ....	41
<b>Διάγραμμα 8.</b> HPL χρωματογραφήματα πρότυπου δείγματος κεφτριαξόνη και IS (A) δείγματος αίματος ασθενή (B). ....	42
<b>Διάγραμμα 9.</b> Ατομικά φαρμακοκινητικά δεδομένα για ενδοφλέβια χορήγηση (πάνω) και ενδοτοιχωματική-περιεγχειρητική χορήγηση (κάτω).....	52
<b>Διάγραμμα 11.</b> Υπολογιζόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μg/ml) και καμπύλες προσαρμογής δεδομένων με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο 1. ....	62
<b>Διάγραμμα 12.</b> Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις συγκεντρώσεων (μg/ml) στο πλάσμα για κάθε μία οδό χορήγησης.....	63

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα στον Κρουσώνα Μαλεβυζίου το 1946 από γονείς αγρότες. Μεγάλωσα σε πολύτεκνη οικογένεια και έχω 4 αδερφές. Το 1964 τελείωσα το Γυμνάσιο κι την ίδια χρονιά πέρασα στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, από την οποία αποφοίτησα μετά από 6 χρόνια. Αμέσως μετά υπηρέτησα την στρατιωτική μου θητεία ως οπλίτης ιατρός στο πεζικό επί 12 μήνες ως προστάτης πολύτεκνης οικογενείας. Από το 1972 – 1974 υπηρέτησα σαν αγροτικός ιατρός στον Σίβα Πυργιωτίσσης.

Το 1974 άρχισα την ειδικότητα της Χειρουργικής στην Β' Χειρουργική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας με διευ/τη τον Μ. Σ. Μηλίγκο. Μισό χρόνο αργότερα διορίστηκα στην Β' Χειρουργική κλινική του 5<sup>ου</sup> Θεραπευτηρίου ΙΚΑ Αθηνών με διευθυντή τον Μ.Ξ. Γιώτη. Το 1978 έλαβε τον τίτλο της Χειρουργικής και συνέχισα να εργάζομαι στην ίδια κλινική σαν μόνιμος ιατρός ΙΚΑ μέχρι τον Ιούλιο του 1984 οπότε και κατέβηκα στο Ηράκλειο και μαζί με τον διευ/τη κ. Γ. Κ. Πετρίδη και το τότε επιτελείο των Γενικών Χειρουργών συνέβαλα στην δημιουργία και λειτουργία της Γ' Χειρουργικής Κλινικής του Απολλωνίου Θεραπευτηρίου που λειτουργούσε σαν Θεραπευτήριο ΙΚΑ.

Το 1985 εντάχθηκα στο Ε.Σ.Υ. σαν Επιμελητής Α' στο ίδιο Νοσοκομείο που εργάζομαι ως σήμερα το οποίο από το 1987 εντάχθηκε στο Β.Π.Γ.Ν.Η.

Στις 10 Φεβρουαρίου 1999 εκλέκτηκα αναπληρωτής διευθυντής ΕΣΥ στο Χειρουργικό τομέα του Β.Π.Γ.Ν.Η.

Κατά την διάρκεια της θητείας μου στο 5<sup>ο</sup> Θεραπευτήριο του ΟΚΑ ασχολήθηκα και εξειδικεύτηκα στην Χειρουργική του θυρεοειδούς αδένα, αφού η Β' Χειρουργική του 5<sup>ου</sup> θεραπευτηρίου ήταν από τα λίγα εξειδικευμένα κέντρα Χειρουργικής αντιμετώπισης θυρεοειδούς,

Έχω συγγράψει 45 εργασίες οι οποίες έχουν ανακοινωθεί σε ελληνικά και ξένα επιστημονικά συνέδρια, μερικές δε από αυτές έχουν δημοσιευτεί σε ελληνικά και ξένα ιατρικά περιοδικά. Επίσης έλαβα μέρος σε πληθώρα ελληνικών και ξένων χειρουργικών συνεδρίων καθώς και σε συνέδρια διαφόρων άλλων ειδικοτήτων.

Διδάσκω από αρκετά χρόνια στις ειδικότητες Νοσηλευτικού προσωπικού του Β.Π.Γ.Ν.Η. κατόπιν αποφάσεως της Διοίκησης με θέμα Χειρουργικά προβλήματα. Είμαι από της σύσταση του Ε.Σ.Υ. εισηγητής στις κρίσεις των Επιμελητών Α' και Β' του 17<sup>ου</sup> ΣΚΕΟΠΝΙ και από το 1996 κριτής στο συμβούλιο κρίσεων Παιδοχειρουργών του Ε.Σ.Υ.

Όσον αφορά την κοινωνική μου προσφορά και δράση, διετέλεσα:

- ❖ Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής του Β.Π.Γ.Ν.Η. επί τριετία.
- ❖ Μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου του Ιατρικού Συλλόγου Ηρακλείου κατά την περίοδο 1990-1993.

Πιστεύω δε ότι στα 22 χρόνια που εργάζομαι σαν ειδικός Χειρουργός και από αυτά τα 16 στο Β.Π.Γ.Ν.Η. έχω προσφέρει με ζήλο και κόπο τις υπηρεσίες μου.

### **ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. Άμεσα και απώτερα αποτελέσματα της υφολικής γαστρεκτομής δια έλκος στομάχου- δωδεκαδακτύλου. Ελληνική Ιατρική 46 157-71 Ιούλιος 1977
2. Ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις από την ανάλυση υλικού 1008 εγχειρήσεων θυρεοειδούς . Ελληνική Χειρουργική 55 τόμος 1 Ιανουάριος- Μάρτιος 1983
3. Πρωτοπαθές καρκίνωμα του κυστικού πόρου. Ιατρική επικοινωνία τόμος 2 τεύχος 1, σελ: 85-87 1990
4. Καρκίνος της χοληδόχου κύστεως και ασυμπτωματική χολολιθίαση. Ιατρική επικοινωνία τόμος 2 τεύχος 1, σελ: 80-82 1990
5. Χειρουργική θεραπεία ορθοπροκτικών αποστημάτων. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 1994 τόμος 11 σελ: 441-443
6. Preicisional single dose ceftriaxone for the prophylaxis of surgical wound infection. American Journal of Surgery. Vol. 170 pp. 353-355 October 1995
7. Preincisional and intravenous single dose of ceftriaxone for the prophylaxis of Surgical wound infection. Year Book of Dermatology 1997. Mosby Inc.
8. Advantages of preincisional injection of ceftriaxone over intravenous in the prophylaxis of surgical wound infections. Annals of Surgery, 1997 (submitted)
9. Εγκολεασμός λεπτού εντέρου συνεπεία ινώδους φλεγμονώδους πολύποδα της Μεκκελείου απόφυσης. Ελληνική Χειρουργική τόμος 69 σελ: 468-472. 1997
10. Καρκίνος μαστού: Η εμπειρία μας και η άποψη μας τα δώδεκα τελευταία χρόνια. Εξελίξεις στην Χειρουργική. Αθήνα 1998.
11. Σποραδική μη οικογενής πολλαπλή πολυποδίαση του παχέως εντέρου. Εξελίξεις στην Χειρουργική. Αθήνα 1998
12. Συμπτωματικό μυελολίπωμα επινεφριδίου. Διαγνωστική προσπέλαση και θεραπεία. «Ενδιαφέρουσα περίπτωση» Υπό δημοσίευση στο περιοδικό Ιατρική

### **ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΕΝΤΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. Άμεσα και απώτερα αποτελέσματα της υφολικής γαστρεκτομής δια έλκος στομάχου- δωδεκαδακτύλου. Χ Συνέδριο Χειρουργικής Αθήνα 1976
2. Reoperation after vagotomy and pyloroplasty. Ελληνο- Γαλλικό συνέδριο Αθήνα- Κως 1979.
3. Ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις από την ανάλυση υλικού 1008 περιπτώσεων εγχειρήσεων θυρεοειδούς. XII Συνέδριο Χειρουργικής.
4. Αποτελέσματα υφολικής γαστρεκτομής για γαστρο- 12δακτυλικό έλκος . XI Συνέδριο Χειρουργικής.
5. Επανεγχειρήσεις μετά βαγγοτομή πυλωροπλαστική σε έλκος 12δακτύλου. 7<sup>ο</sup> Γαστρεντερολογικό συνέδριο.
6. Ειλεός από χολόλιθο. 3<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1986.
7. Φλεγμονώδεις όγκοι παχέος εντέρου. 3<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο 1985.
8. Επείγουσες εγχειρήσεις για Ca παχέος εντέρου. 3<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο 1985.
9. Τα καρκινοειδή της σκωληκοειδούς . XV Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο 1986.
10. Ρήξη ήπατος από εχινόκοκκο. XV Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 1986
11. Χειρουργικές θυρεοειδοπάθειες. 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Χειρουργικό Συνέδριο 1987
12. Προφυλακτική ωοθηκεκτομή σε καρκίνο παχέος εντέρου. 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1989
13. Παγκρεατική ψευδοκύστη και παγκρεατικός ασκίτης. 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1989
14. Πρωτοπαθής φυματιώδης περιτονίτις. 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1989
15. Οξεία χολοκυστίτιδα οφειλόμενη σε έκτοπο παγκρεατικό ιστό. 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1989
16. Οξεία μετεγχειρητική παγκρεατίτιδα. 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1989.
17. Συνήθη θυρεοειδικά καρκινώματα και χειρουργική θεραπεία. 5<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1989
18. Ολική θυρεοειδεκτομή επί καλοήθων παθήσεων θυρεοειδούς. XV Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 1988.
19. Οξεία λιθιασική παγκρεατίτις. Πότε χειρουργείται. XVI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 1988.
20. Οξεία σκωληκοειδίτις των ενηλίκων. XVI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 1988
21. Εμπύημα χοληδόχου κύστεως, πρόβλημα διαγνώσεως – θεραπείας. XVI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 1988

22. Η δια τοποθετήσεως επισκληριδίου καθετήρος χορήγηση παυσίπονων ως μέσον προκλήσεως αναλγησίας. XVI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 1988
23. Colectomies for inflammatory malignant tumor of the large intestine. 1st Mediteranean Medical Meeting 1989
24. Acute tuberculous peritonitis. 1st Mediteranean Medical Meeting 1989.
25. Χοληδοχο12δακτυλική αναστόμωση για λιθίαση χοληφόρων. 5<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1989
26. Ασυμπτωματική χολολιθίαση και καρκίνος χοληδόχου κύστεως. 3<sup>η</sup> Πανελλήνια Συνάντηση Χειρουργικής Χοληφόρων Παγκρέατος. Αλεξανδρούπολη 1990
27. Καρκίνωμα κυστικού πόρου. 3<sup>η</sup> Πανελλήνια Συνάντηση Χειρουργικής Χοληφόρων Παγκρέατος. Αλεξανδρούπολη 1990.
28. Κοκκιωματώδης κολίτις. XVII Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Αθήνα 1988
29. Σε αναζήτηση του λανθάνοντος θυρεοειδικού καρκινώματος. XVIII Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Αθήνα 1992
30. Η θέση μας στην χειρουργική αντιμετώπιση της διαφραγματοκήλης. 6<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1992.
31. Οι εμπειρίες μας και εκτιμήσεις από τις πρώτες λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές. 6<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1992.
32. Χειρουργική θεραπεία ορθοπρωκτικών αποστημάτων. 19<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
33. Τα αποτελέσματα της χορήγησης οκτρεοτίδης σε ασθενείς με καρκινοειδή του τελικού ειλεού. XII Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 1994.
34. Η άποψη μας από την χρήση των αυτόματων συρραπτικών στις χαμηλές πρόσθιες εκτομές του ορθού την τελευταία 7ετία. XII Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 1994
35. Μετατροπή της λαπαροσκοπικής σε ανοικτή χολοκυστεκτομή. 8<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1996
36. Η λειτουργία ενός ενδοσκοπικού τμήματος στα πλαίσια μίας χειρουργικής κλινικής. 8<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1996
37. Ενδιαφέρουσα περίπτωση στρωματικού όγκου του στομάχου εκ νευρικών κυττάρων. XII Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα 1996
38. Pharmacokinetics of ceftriaxone after preincisional and intravenous administration in abdominal surgery. Proceedings of 2<sup>nd</sup> International Conference on Pharmaceutical Biotechnology. Chent, Academia Press p. 103 (abs) 1994

39. Φαρμακοκινητική ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης κεφτριαξόνης.  
Πανελλήνιο Συνέδριο Φαρμακολογίας. Αθήνα 1994
40. Η εφαρμογή των μοντέρνων συρραπτικών (staplers) στην αντιμετώπιση των αιμορραγούντων κισμών οισοφάγου – στομάχου. XX Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής . Αθήνα 1996
41. Εγκολεασμός λεπτού εντέρου συνεπεία ινώδους φλεγμονώδους πολύποδος Μεκελείου αποφύσεως. XX Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής . Αθήνα 1996
42. Σποραδική μη οικογενής πολλαπλή πολυποδίαση του παχέως εντέρου. XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής . Αθήνα 1998
43. Καρκίνος μαστού: Η εμπειρία μας και η άποψη μας τα δώδεκα τελευταία χρόνια. XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής . Αθήνα 1998

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η χρήση των αντιβιοτικών για την προφύλαξη από τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις συντέλεσε στη σημαντική πρόοδο των θεραπευτικών μεθόδων κατά τα τελευταία χρόνια. Η αλόγιστη όμως χρήση τους επιβάρυνε αφάνταστα το οικονομικό κόστος των χειρουργικών ασθενών χωρίς πολλές φορές να προσφέρει το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα λόγω ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών.

Το πρόβλημα αυτό οδήγησε πολλούς ερευνητές να καταφύγουν σε άλλα σχήματα και άλλες οδούς χορήγησης που να συνδυάζουν: πρώτον, το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα και δεύτερο, τη δραστική μείωση της οικονομικής επιβάρυνσης.

Τους στόχους αυτούς υπηρετεί η παρούσα μελέτη που έγινε σε τη συνεργασία της Γ' Χειρουργικής κλινικής του Β.Π.Γ.Ν.Η. της Κλινικής Γενικής Χειρουργικής του Πε.Πα.Γ.Ν.Η. και του Τοξικολογικού Εργαστηρίου του Ιατρικού τμήματος και του Πε.Πα.Γ.Ν.Η.

Δοκιμάστηκε μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση του θέματος με την χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης κεφτριαξόνης 2 gr ενδοτοιχωματικώς κατά μήκος της εγχειρητικής τομής και κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.

Η μέθοδος αυτή όπως φάνηκε στην μελέτη επιτυγχάνει αφ' ενός μεγάλη συγκέντρωση φαρμάκου στο χειρουργικό τραύμα, γεγονός που δρα ανασταλτικά στην ανάπτυξη των μικροβίων και αφ' ετέρου ικανοποιητική συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα, γεγονός που καλύπτει τον ασθενή από την ανάπτυξη συστηματικών λοιμώξεων το πρώτο 24ώρο μετά την επέμβαση.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή χωρίζεται σε δύο μέρη.

Στο πρώτο μέρος παραθέτονται στοιχεία που αφορούν τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις, (ταξινόμηση χειρουργικών επεμβάσεων, παράγοντες μετεγχειρητικών λοιμώξεων, προληπτικούς μηχανισμούς), τη χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική, (οδοί χορήγησης, κίνδυνοι αντιμικροβιακής θεραπείας, χορηγούμενα φάρμακα) την συνοπτική παρουσίαση στοιχείων φαρμακοκινητικής, (μοντέλα ενός και δύο διαμερισμάτων, χρόνος ημίσειας ζωής).

Στο δεύτερο μέρος περιλαμβάνονται τα στοιχεία που αναφέρονται στο πειραματικό μέρος της διατριβής, καθώς και τα συμπεράσματα που προκύπτουν. Αναφέρονται λεπτομερώς τα δειγματοληπτικά πρωτόκολλα (ασθενών και χημικής ανάλυσης), η στατιστική και κλινική παρουσίαση των αποτελεσμάτων και, τέλος, η αξιολόγηση τους σε θεραπευτικό-προφυλακτικό, φαρμακευτικό και οικονομοτεχνικό επίπεδο.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να ευχαριστήσω θερμά τον Αναπληρωτή



Καθηγητή Χειρουργικής κ. Γ. Χαλκιαδάκη ο οποίος μου εμπιστεύθηκε αυτή τη μελέτη και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κ.κ. Δ. Τσιφτσή, Καθηγητή Χειρουργικής και Μ. Μιχαλοδημητράκη, Αναπληρωτή Καθηγητή Ιατροδικαστικών Επιστημών για την συστηματική επίβλεψη και καθοδήγηση για την εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ το προσωπικό του Εργαστηρίου Τοξικολογίας και ιδιαίτερα τον Διευθυντή Επίκουρο Καθηγητή Α. Τσατσάκη για την βοήθεια του στη χημική ανάλυση και φαρμακοκινητική μελέτη καθώς και το μεταπτυχιακό φοιτητή της Τοξικολογίας Α. Αλεγκάκη για τη βοήθεια του στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και το φιλόλογο Δήμ. Καραγιάννη για τη φιλολογική επιμέλεια της παρούσης μελέτης.

Θα ήταν παράλειψη από μέρους μου να μην αναφερθώ στο Διευθυντή της Γ' Χειρουργικής Κλινικής του Βενιζελείου Νοσοκομείο, κ. Γ. Πετρίδη καθώς και σε όλο το προσωπικό ιατρικό και νοσηλευτικό που αν δεν υπήρχε η αμέριστη βοήθεια τους η ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Ηράκλειο 1999

## ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ - ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- $t_{1/2}$  :** Χρόνος ημίσειας ζωής. Στην Φαρμακολογία σημαίνει το χρόνο που απαιτείται, ώστε η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία να μειωθεί στο μισό της.
- $t_{max}$ :** Χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης. Ο χρόνος από την αρχή της χορήγησης ενός φαρμάκου που χρειάζεται ώστε το φάρμακο να φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία στα μέγιστα του επίπεδα.
- $C_{max}$ :** Η μέγιστη συγκέντρωση ενός φαρμάκου στον οργανισμό. Συμβαίνει όταν  $t = t_{max}$ .
- $C_{min}$ :** Η ελάχιστη συγκέντρωση ενός φαρμάκου στον οργανισμό.
- $t_{min}$ :** Ο χρόνος που χρειάζεται από την αρχή την χορήγησης ώστε η συγκέντρωση να έχει την ελάχιστη τιμή,  $C_{min}$ .
- AUC:** Area Under the Curve. (Περιοχή κάτωθεν της καμπύλης). Εμβαδόν που προκύπτει από την ολοκλήρωση για χρόνο από 0 έως  $\infty$  της καμπύλης συγκέντρωσης στο πλάσμα ή στον όρο.
- f:** Bioavailability (βιοδιαθεσιμότητα). Ο λόγος των AUC μίας οδού χορήγησης ως προς την ενδοφλέβια χορήγηση. Δίνει ένα μέγεθος του ποσοστού του φαρμάκου που έχει περάσει στη συστηματική κυκλοφορία.
- HPLC:** High Performance Liquid Chromatography. Μέθοδος ή σύστημα υγρής χρωματογραφίας.
- I.S.:** (Internal Standard) εσωτερικό πρότυπο Ουσία που χρησιμοποιείται για τον καλύτερο υπολογισμό της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου με κάποια χρωματογραφική μέθοδο.
- iv:** (Intravenous) Ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου
- ppi:** (Preincisional preoperative infiltration) προεγχειρητική ενδοτοιχωματική χορήγηση φαρμάκου.

- UV-VIS:** (UltraViolet- Visual Spectrum). Υπεριώδες και ορατό φάσμα. Όταν αναφέρεται σε ανιχνευτή εννοεί ότι τα όρια ανίχνευσης του είναι στα ορατό και υπεριώδες φάσμα.
- MIC (ΕΑΣ):** (Minimal Inhibitory Concentration) Ελαχίστη Ανασταλτική Συγκέντρωση. Η *in vitro* ευαισθησία των μικροβίων έναντι διαφόρων αντιβιοτικών. Συνήθως εκφράζεται ως η διάμετρος σε mm της άλω στο άγαρ όπου δεν υπάρχει ανάπτυξη μικροβίων.
- MIC 50:** Η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα που αναστέλλει το 50% της ανάπτυξης μικροβίων.
- MBC (ΕΜΣ):** (Minimal Bactericidal concentration) (Ελάχιστη μικροβιοκτόνος συγκέντρωση).
- (MLC) (ΕΘΣ):** (Minimal lethal Concentration) (ελάχιστη θανατηφόρος συγκέντρωση) Είναι η ελάχιστη συγκέντρωση φαρμάκου που φονεύει οριστικά όλα τα μικροβιακά κύτταρα, είναι δε αρκετά δύσκολο αν όχι αδύνατον να επιτευχθεί.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πρόβλημα της μετεγχειρητικής λοίμωξης ήταν και παραμένει συχνή και ενοχλητική επιπλοκή που ταλαιπωρεί όλους τους χειρουργούς ανά τον κόσμο. Και αυτό γιατί αφενός μεν θέτει σε μεγάλη δοκιμασία την σωματική και ψυχική υγεία του ασθενή, αφετέρου δε αυξάνει την διάρκεια της παραμονής του στο Νοσοκομείο και επιβαρύνει κατά πολύ το οικονομικό κόστος αποθεραπείας. Το πρόβλημα αυτό ώθησε πολλούς ερευνητές να προτείνουν διάφορους τρόπους περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης, όπως και διάφορους οδούς χορήγησης. Έχουν δει το φως της δημοσιότητας -ελληνικής και ξένης- πλείστες όσες εργασίες εναλλακτικών τρόπων χημειοπροφύλαξης με περισσότερο ή λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σε γενικές γραμμές η χορήγηση αντιβιοτικών προφυλακτικά ελαττώνει την πιθανότητα μετεγχειρητικής φλεγμονής του τραύματος καθώς και τις άλλες μετεγχειρητικές συστηματικές λοιμώξεις. Η συνηθέστερη μέχρι τώρα οδός χορήγησης ήταν η ενδοφλέβια. Η χρήση αντιβιοτικών τοπικά σε ένα τραύμα αποτελεί για πολλούς ένα δίλημμα παρότι υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις οι οποίες δείχνουν την αποτελεσματικότητα της τοπικής χρήσης των αντιβιοτικών στην πρόληψη των μετεγχειρητικών λοιμώξεων.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο σπουδαιότερος παράγοντας στην παθογένεση της μετεγχειρητικής φλεγμονής είναι η παρουσία βακτηριδίων στην εγχειρητική τομή κατά την ώρα της συρραφής της. Ως εκ τούτου ο πλέον ευάλωτος ιστός στην μόλυνση είναι η περιοχή του εγχειρητικού τραύματος. Επομένως υψηλές συγκεντρώσεις αντιβιοτικού στην περιοχή αυτή κατά την ώρα της επέμβασης είναι λογικό να προφυλάσσουν το τραύμα από την ανεπιθύμητη ανάπτυξη μικροβίων. Είναι ακόμα αποδεκτό ότι η ενδοτοιχωματική έγχυση αντιβιοτικού θα έχει ως συνέπεια την επίτευξη υψηλής συγκέντρωσης στην περιοχή γύρω από το σημείο της έγχυσης, όπως επίσης και την απορρόφηση μέρος αυτού στη συστηματική κυκλοφορία, όπου εάν αναπτύξει ικανοποιητικές στάθμες θα προφυλάξει τον άρρωστο και από συστηματικές λοιμώξεις.

Στόχος της μελέτης είναι να αξιολογηθεί κατά πόσον η προεγχειρητική ενδοτοιχωματική χορήγηση του αντιβιοτικού εφάπαξ στην περιοχή της τομής: α) υπερτερεί της ενδοφλέβιας χορήγησης, όσον αφορά τη μετεγχειρητική φλεγμονή του τραύματος, β) έχει εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα με την ενδοφλέβια

χημειοπροφύλαξη ως προς τις συστηματικές μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η σημαντική ελάττωση του κόστους νοσηλείας του ασθενή.

## **ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

Οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις είναι οι λοιμώξεις που επισυμβαίνουν στον ασθενή κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής του θεραπείας ή που οφείλονται άμεσα ή έμμεσα στη χειρουργική επέμβαση στην οποία υποβλήθηκε (1, 2, 3, 4).

Σε μια μελέτη που έγινε το 1990 από τον Olson και συνεργάτες του, και αφορούσε τη δεκαετία 1976-1985 στις Η.Π.Α. δείχθηκε ότι το 41.5% των ασθενών της μελέτης που νοσηλεύτηκαν σ' αυτό το χρονικό διάστημα παρουσίασε νοσοκομειακή λοίμωξη και το 29% εξ' αυτών αφορούσε μετεγχειρητική λοίμωξη (5). Οι ασθενείς που έπαθαν μετεγχειρητική λοίμωξη απορρόφησαν το 42% του κόστους νοσηλείας ή το 57% της παράτασης νοσηλείας στο νοσοκομείο.

Επίσης το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων της Αμερικής δείχνει ότι οι νοσοκομειακές λοιμώξεις ευθύνονται ετησίως για παράταση του χρόνου νοσηλείας που φθάνει στις 8.000.000 ημέρες στις Η.Π.Α. και εξ αυτών το 10% των ασθενών καταλήγουν εξαιτίας ή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (3, 6).

Το κόστος νοσηλείας των ασθενών που υπέστησαν μετεγχειρητική λοίμωξη είναι πολύ δύσκολο να υπολογισθεί διότι εξαρτάται από το είδος της λοίμωξης (3), την παράταση νοσηλείας (3-4), την βαρύτητα της λοίμωξης ή την ανάγκη νοσηλείας του ασθενούς στην μονάδα εντατικής θεραπείας (7, 8, 10) όπου το καθημερινό νοσήλιο είναι πολλαπλάσιο.

Η μετεγχειρητική λοίμωξη είτε αφορά το ίδιο το χειρουργικό τραύμα και τότε μιλάμε για επιμόλυνση του τραύματος (6, 9-10) που είναι η συνηθέστερη μετεγχειρητική λοίμωξη, είτε αφορά απομακρυσμένα όργανα ή συστήματα τα οποία πάσχουν εξαιτίας της πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης (1,2,3). Τα συστήματα αυτά είναι οι πνεύμονες, στους οποίους μπορεί να εκδηλωθεί η λοίμωξη υπό μορφή βρογχίτιδας ατελεκτασίας, πνευμονίας (1-2), το ουροποιογεννητικό σύστημα υπό μορφή ουρολοίμωξης (3), το κυκλοφορικό υπό μορφή θρομβοφλεβίτιδας (1,2,3,4,5,6,7,8,9). Τέλος αναλόγως της τοξικότητας του μικροβίου ή της μεγάλης εξασθένησης του πάσχοντος μπορεί να εκδηλωθεί ως μικροβιαμία ή σηψαιμία (10,11,12) που θα οδηγήσει στο θάνατο (8,9,10).

Πριν αναφερθούμε στα αίτια ή τους παράγοντες που επηρεάζουν τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις θα παραθέσουμε μερικούς ορισμούς που αναφέρονται στο κείμενο.

- **Αντισηψία.** Ονομάζεται η προσπάθεια απαλλαγής μιας περιοχής του οργανισμού ή διαφόρων εργαλείων από παθογόνα μικρόβια. (1-10). Αυτό επιτυγχάνεται με την χρήση αντισηπτικών ουσιών που αναστέλλουν το πολλαπλασιασμό των μικροβίων.
- **Αποστείρωση.** Ονομάζεται η απαλλαγή του πεδίου από όλους τους μικροοργανισμούς παθογόνους και μη και επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους όπως βρασμό, ακτινοβολία, θερμότητα (1,11,15).
- **Ασηψία.** Είναι η τεχνική με την οποία λαμβάνεται κάθε πρόνοια ώστε ένας χειρουργικός χειρισμός να μην επιμολύνει ένα αποστειρωμένο περιβάλλον.
- **Αποικισμός.** Καλείται η αύξηση ή πολλαπλασιασμός ενός μικροοργανισμού στον ξενιστή χωρίς επιμέρους κλινικά ή ανοσολογικά ευρήματα από τον ξενιστή (21,22).
- **Επιμόλυνση.** Ορίζεται η παροδική, εξωγενής κυρίως εναπόθεση μικροβίων στην επιφάνεια του σώματος του ξενιστή χωρίς διείσδυση ή ανοσοαπάντηση από μέρος του ξενιστή.
- **Λοίμωξη.** Ορίζεται ο πολλαπλασιασμός του μικροβίου του ξενιστή με κλινικά ή ανοσολογικά επακόλουθα (1-2).
- **Υποκλινική λοίμωξη.** Είναι η χωρίς κλινικά σημεία ανοσολογική αντίδραση εκ μέρους του ξενιστή σε μια εκδηλωθείσα λοίμωξη.
- **Ενδογενής λοίμωξη.** Η λοίμωξη που προκαλείται από λοιμογόνους παράγοντες που έφερε ο ξενιστής και οι οποίοι μέχρι εκείνη τη στιγμή δεν ήταν λοιμογόνοι π.χ. φυσιολογική εντερική χλωρίδα (12-14).
- **Ανοσοαπάντηση.** Ονομάζεται η κινητοποίηση από μέρος του ξενιστή όλων των μορφών διαθέσιμης ανοσίας προκειμένου να εξουδετερωθεί ο λοιμογόνος παράγοντας (15).
- **Ανοσοκαταστολή- Ανενεργεία.** Είναι η κατάσταση κατά την οποία είτε συγγενώς είτε επίκτητα ο ασθενής έχει χάσει μέρος της φυσιολογικής του ανοσολογικής απάντησης με αποτέλεσμα ελλιπή ή εντελώς απύσχα ικανότητα αντιμετώπισης του λοιμογόνου παράγοντα (1).
- **Μικροβιαϊμία.** Καλείται η είσοδος στην συστηματική κυκλοφορία παθογόνων μικροβίων (1,2) και αφορά, είτε μέρος της συστηματικής κυκλοφορίας, είτε ολόκληρη την συστηματική κυκλοφορία (1, 10-11).

- **Τοξιναιμία.** Ονομάζεται η είσοδος τοξινών ή άλλων μεταβολικών προϊόντων των παθογόνων μικροοργανισμών στην κυκλοφορία (1, 15).

### **Ταξινόμηση των χειρουργικών επεμβάσεων**

Η ταξινόμηση έγινε στις Η.Π.Α. από το Παγκόσμιο Συνέδριο Χειρουργών το 1964 (8, 11, 13, 21).

- **Καθαρές.** Αφορούν επιλεκτικές επεμβάσεις που γίνονται με αυστηρά άσηπτες συνθήκες. Η επέμβαση δεν αφορά φλεγμονώδεις ιστούς και δεν διανοίγεται ο αναπνευστικός -πεπτικός- ουροποιογεννητικός σωλήνας. Το τραύμα συγκλείεται κατά πρώτο σκοπό χωρίς τοποθέτηση παροχέτευσης (8).
- **Καθαρές- Δυνητικά μολυσμένες.** Αφορούν επεμβάσεις στις οποίες διανοίγεται ο αναπνευστικός -πεπτικός- ουροποιογεννητικός σωλήνας μετά όμως από κατάλληλη προετοιμασία και επί απουσίας φλεγμονής αυτών. Μπορεί να υπάρχει μία μικρή παρέκκλιση από τους κανόνες άσηψιας. Τοποθέτησης κλειστή παροχέτευσης (8, 15).
- **Μολυσμένες.** Ορίζονται όταν υπάρχει σοβαρή παρέκκλιση από την άσηπτο χειρουργική τεχνική. Επίσης όταν υπάρχει ενεργός φλεγμονή προεγχειρητικά στην περιοχή χωρίς όμως την παρουσία πύου. Για παράδειγμα προσπέλαση ουροφόρων ή χοληφόρων οδών παρουσία φλεγμονής, διάνοιξη πεπτικού σωλήνα χωρίς προηγούμενη προετοιμασίας, ή διαφυγή του περιεχομένου του στους γύρω ιστούς. Τέλος εδώ κατατάσσονται οι επεμβάσεις δια μέσου ή πλησίον δερματικής φλεγμονής (8, 15).
- **Ρυπαρές.** Αφορούν τις εκτομές υγιών ιστών για την προσπέλαση συλλογής πύου (15), τις διατρήσεις κοίλων σπλάγχχνων που ξεπερνούν τις 4 ώρες από την στιγμή της διάτρησης τους και τις ανοικτές τραυματικές κακώσεις με νεκρωμένους ιστούς, ξένα σώματα, κοπρανώδεις επιμολύνσεις ή τις προερχόμενες από ρυπαρές εστίες (11, 15).

Η πιθανότητα μετεγχειρητικής λοίμωξης στις καθαρές επεμβάσεις κυμαίνεται σε ποσοστό 1.5-8% και είναι αποτέλεσμα επιμόλυνσης που γίνεται την ώρα της επέμβασης από μικροοργανισμούς που προέρχονται από την ρινική κοιλότητα ή το δέρμα του ασθενή ή του νοσηλευτικού ή ιατρικού προσωπικού ή ακόμα γενικότερα από το περιβάλλον των χειρουργείων (15). Στις καθαρές - δυνητικά

μολυσμένες επεμβάσεις το αντίστοιχο ποσοστό είναι 3-10%, ενώ στις μολυσμένες 9-16% και στις ρυπαρές 30-40% (15).

Παρά την ταξινόμηση όμως αυτή που ισχύει και σήμερα τα ποσοστά ανάπτυξης λοίμωξης στον ασθενή δεν είναι μόνο αποτέλεσμα αυτή καθαυτής της επέμβασης, αλλά και άλλων παραγόντων που ελαττώνουν ή αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης μια λοίμωξης σε ένα ασθενή που πρέπει να χειρουργηθεί.

Έτσι ο Haley και οι συνεργάτες του το 1985 αντικειμενοποίησε τον κίνδυνο ανάπτυξης μετεγχειρητικής λοίμωξης σε κάθε κατηγορία χειρουργικών επεμβάσεων, λαμβάνοντας υπόψη του διάφορους παράγοντες κινδύνου (23). Έτσι κατέταξε τους ασθενείς σε κατηγορίες, *μικρού, μεσαίου ή μεγάλου κινδύνου*. Οι παράγοντες που έλαβε υπόψη του ήταν

- **τοπικοί παράγοντες** που αφορούν:

- α) καταστάσεις που δημιουργούνται από χειρουργικούς χειρισμούς ή

- β) τον ίδιο τον ασθενή όπως καταστάσεις μείωσης της αιματικής ροής και ως εκ τούτου των επιπέδων του παρεχομένου οξυγόνου στους ιστούς (16). Τέτοιες καταστάσεις είναι συστηματικές αγγειοπάθειες, καταπληξία, μειωμένη καρδιακή παροχή, μεγάλη ηλικία, κλπ.

- **Επηρεασμός συστηματικών αμυντικών μηχανισμών** από καταστάσεις όπως σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, κακοήθεις παθήσεις, διαταραχές θρέψης, χρήση κορτικοειδών ή ανοσοκατασταλτικών και μεγάλη ηλικία.

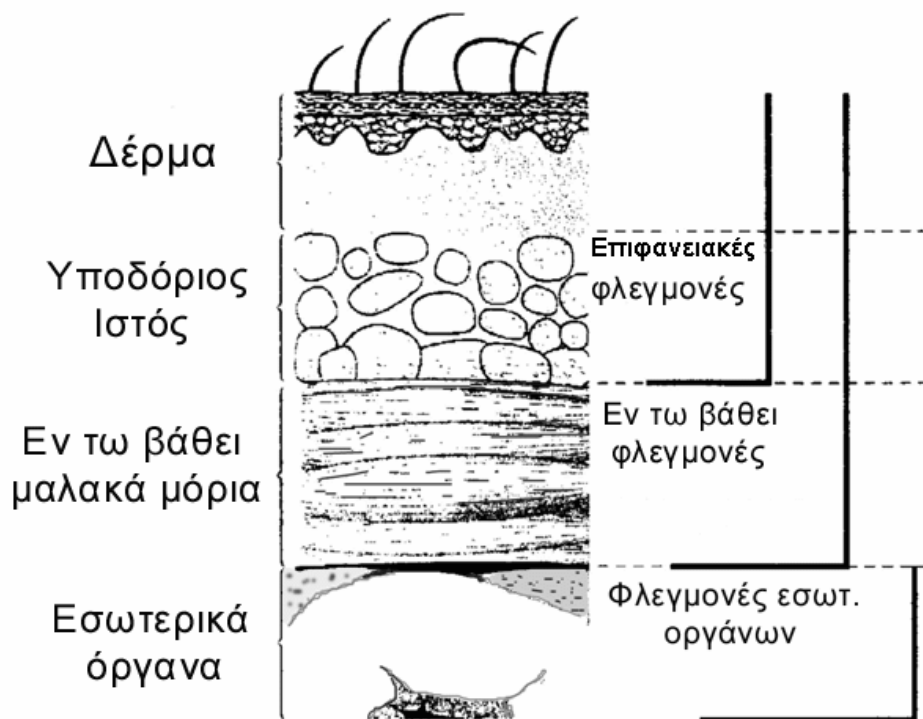
Έτσι ο Haley κατέληξε στον εξής μαθηματικό τύπο :

Πιθανότητα ανάπτυξης μετεγχειρητικής λοίμωξης =  $X + \alpha(\text{βακτηρίδια}) + \beta(\text{τοπικοί παράγοντες}) + \gamma(\text{συστηματικοί αμυντικοί μηχανισμοί})$  (16).

Από τον παραπάνω τύπο φαίνεται ότι η πιθανότητα ανάπτυξης μιας μετεγχειρητικής λοίμωξης δεν είναι ποτέ μηδενική. Βάσει αυτού του τύπου η %πιθανότητα ανάπτυξης λοίμωξης διαμορφώνεται ως εξής: Καθαρές επεμβάσεις σε ποσοστό 1,1 –15,8%, δυνητικά μολυσμένες σε 0,6 –17,7%, μολυσμένες σε 4,5 – 25,9% και ρυπαρές σε 6,7 – 27,4% (16).

Τέλος η εταιρεία χειρουργικών λοιμώξεων στις ΗΠΑ σε συνδυασμό και με άλλες εταιρείες που ασχολούνται με την αιτιολογία και τον έλεγχο των λοιμώξεων στις Η.Π.Α. βαθμολόγησε την φλεγμονή του τραύματος που χαρακτηρίζεται πλέον σαν φλεγμονή της χειρουργικής περιοχής (17, 18), σε τρεις βαθμίδες.





**Σχήμα 1.** Βαθμίδες φλεγμονής του χειρουργικού τραύματος.

- **Επιπολής ενδοτοιχωματική φλεγμονή** χαρακτηρίζεται:

α) από πυώδη εκροή εκ της επιφανειακής τομής και

β) από απομόνωση μικροοργανισμών από την υπό άσηπτες συνθήκες ληφθείσα καλλιέργεια υγρών ή ιστών από επιφανειακή στοιβάδα τη τομής (16). Κλινικά ο ασθενής παρουσιάζει σημεία φλεγμονής της περιοχής όπως πόνο-τάση, τοπικό οίδημα, ερυθρότητα ή θερμότητα. Για την αντιμετώπιση γίνεται διάνοιξη επιφανειακών ιστών ή παρέχεται φαρμακευτική αγωγή αν η καλλιέργεια υγρών ή ιστών ήταν αρνητική. Η διάγνωση γίνεται από χειρουργό ή γενικό γιατρό.

• **Πυώδης εκροή από τους εν τω βάθει ιστούς** του τοιχώματος της χειρουργικής περιοχής που δεν αφορά όμως το όργανο στόχο της χειρουργικής επέμβασης (17, 18). Κλινικά ο ασθενής παρουσιάζει πόνο στην εν τω βάθει ψηλάφηση της περιοχής, ερυθρότητα-οίδημα εν τω βάθει, τοπική θερμότητα ή υπερπυρεξία  $> 38^{\circ}\text{C}$ . Γίνεται εν τω βάθει διάνοιξη της τομής, έστω και αν η καλλιέργεια υγρού ή ιστών είναι αρνητική. Είναι το απόστημα εν τω βάθει ιστών που επιβεβαιώνεται κλινικά εργαστηριακά ή με οποιοδήποτε άλλο τρόπο.

• **Φλεγμονή που επεκτείνεται ή αφορά το όργανο στόχο** της επέμβασης χαρακτηρίζεται από πυώδη εκροή από την δι αντιστομίου υπάρχουσα παροχέτευση της περιοχής του οργάνου στόχου της επέμβασης (17-18). Η

καλλιέργεια του εκ της παροχέτευσης εκρέοντος πύου είναι θετική. Υπάρχει απόστημα ή άλλο στοιχείο φλεγμονής στο όργανο στόχος της επέμβασης ή στη γύρω περιοχή και το οποίο βρίσκεται μετά από προσεκτική κλινική ακτινολογική ιστοπαθολογική ή άλλη εξέταση.

### **Παράγοντες ανάπτυξης μετεγχειρητικών λοιμώξεων.**

A) **Νοσοκομειακοί παράγοντες** έχουν σχέση κυρίως με τον συγχρωτισμό ασθενών που έχουν προδιάθεση για λοίμωξη, που παίρνουν φάρμακα που επηρεάζουν τους αμυντικούς μηχανισμούς και που έχουν έκδηλη σηπτική κατάσταση ή που είναι φορείς λοίμωξης από την οποία δεν έχουν αποθεραπευτεί.

B) **Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή**, όπως η χλωρίδα του σώματος του ασθενούς. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ο αριθμός των μικροοργανισμών που ζει στην επιφάνεια του δέρματος ή του εντερικού σωλήνα ανέρχεται σε  $10^4$  και πολλά από αυτά τα μικρόβια είναι δυνητικά παθογόνα.

**Ευαισθησία του ασθενούς στη λοίμωξη:** Εξαρτάται από το υπόστρωμα του ασθενούς (15, 19) από χειρουργικά αίτια ή από μέτρα υποστήριξης.

#### **I. Υπόστρωμα του ασθενούς.**

- **Ηλικία:** άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών έχουν αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης λόγω μείωσης περιφερειακής αιμάτωσης ή ανεπάρκειας ανοσοποιητικού.
- **Ανεπάρκεια ανοσοποιητικού:** Υπογαμμασφαιριναιμία - ανεργία. Μεταξύ των αιτίων της ανεργίας είναι η δυσθρεψία (15) οι σηπτικές καταστάσεις, η καταπληξία, οι τραυματισμοί και σπάνιες συγγενείς ανοσολογικές καταστάσεις (AIDS) (24).
- **Διαταραχές ουδετεροφίλων** οι οποίες είναι συγγενείς ή επίκτητες και επηρεάζουν είτε την κινητικότητα των ουδετερόφιλων είτε την ενδοκυτταρική θανάτωση ή φαγοκυττάρωση των βακτηριδίων (1, 14) αυτή είναι απλαστική αναιμία, λευχαιμία ή αδυναμία βακτηριοκτόνων δράσεως των ουδετερόφιλων (15). Ιδιαίτερη σημασία για τη χειρουργική έχουν ορισμένες επίκτητες διαταραχές λειτουργικότητας των ουδετεροφίλων που παρατηρούνται σε σηπτικές καταστάσεις κακοήθειες σιδηροπενική αναιμία ή σακχαρώδη διαβήτη (15).

- **Υποκείμενες παθήσεις** όπως κακοήθειες, ουραιμία, αναιμία λευκοκυττάρωση εμπύρετα νοσήματα (15) χρόνια λεμφογενή λευχαμία, σακχαρώδης διαβήτης ωχραιμία, παχυσαρκία (15, 19).

## II. Χειρουργικά αίτια

- **Διάνοιξη δέρματος ή βλεννογόνων.** Το φυσιολογικό δέρμα αποτελεί βιολογικό φραγμό για την είσοδο μικροοργανισμών (6, 11) σε περιπτώσεις εγκαυμάτων, μικρών τραυματισμών προεγχειρητικού ξυρίσματος προ 24 ωρών ή αποτριχωτικές αλοιφές διασπάζεται ο βιολογικός φραγμός του δέρματος (15). Οι υγιείς βλεγονόμοι αποτελούν βιολογικό φραγμό (15).
- **Διαταραχές αιμάτωσης** που μπορεί να καταλήξει ή σε νέκρωση των ιστών (15) με αποτέλεσμα μείωση της τριχοειδούς κυκλοφορία ή ως εκ τούτου μείωση της απάντησης του οργανισμού στην λοίμωξη λόγω ανεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος (1, 14, 15) το οποίο απελευθερώνει ουσίες που είναι χημειοτακτικές στα μακροφάγα (5).
- **Εκτομή ιστών** ή δημιουργία κλειστών χώρων που γεμίζουν με εξίδρωμα που είναι καλό θρεπτικό υλικό για μικρόβια και η μειωμένη κυκλοφορία στο χώρο αυτό συνεπάγεται τη μειωμένη προσαγωγή  $O_2$  λευκοκυττάρων και άλλων ουσιών με ανοσολογική σημασία (7, 15). Επίσης η ινική που αφθονεί στο νεκρό χώρο συμβάλλει στη δημιουργία αποστημάτων (7,15).
- **Χειρουργικές παροχετεύσεις** ίδια ανοικτού τύπου δημιουργούν μια οδό εισόδου μικροβίων στην κοιλότητα που παροχετεύουν (15).
- **Διάρκεια επέμβασης.** Ο χρόνος επέμβασης όταν παρατείνεται συμβάλλει στην αύξηση πιθανότητας λοίμωξης λόγω εγκλωβισμού μικροβίων σε περιβάλλον απρόσιτο από τα φαγοκύτταρα (15) λόγω σχηματισμού πύγματος γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνεια των ιστών (15).
- **Ξένα σώματα** όπως καρδιακές βαλβίδες, συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα, προσθετικά υλικά (7, 15).
- **Διάνοιξη μολυσμένων σπλάχνων και διάχυση του σηπτικού περιεχομένου στους γύρω ιστούς** (7, 15).

## III. Μέτρα υποστήριξης ασθενούς

Πριν και μετά την επέμβαση προδιαθέτουν στην εμφάνιση λοίμωξης. Αυτά είναι ενδοφλέβιες ή ενδοαρτηριακοί καθετήρες, περιτονικοί διαλύτες, ενδοσκόπια τραχειοσωλήνες ή αναισθητικά αέρια τα οποία επηρεάζουν την λειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου (15). Τέλος αναφέρομε τα ανοσοκατασταλτικά ή την ακτινοθεραπεία όπως η μακράς ή βραχείας διάρκειας θεραπεία με κορτικοειδή

ελαττώνουν την αμυντική ικανότητα του οργανισμού στην αντιμετώπιση της λοίμωξης (7, 14, 15).

### **Βακτηριδιακή παράμετρος**

Όσον αφορά την βακτηριδιακή παράμετρο εκδήλωσης μιας λοίμωξης ανάλογα με την πηγή προσέλευσης (1) διακρίνεται σε ενδογενή ή εξωγενή.

- **Ενδογενής** αφορά την φυσιολογική χλωρίδα του οργανισμού που σε φυσιολογικές συνθήκες είναι αβλαβής έστω και αν ενοφθαλμισθούν σε χειρουργικά τραύματα (1,2,10, 15).
- **Εξωγενής** έχει ως πηγή του το περιβάλλον (15). Το νοσοκομειακό περιβάλλον μολύνεται από ασθενείς-προσωπικό επισκέπτες- τροφή- σκόνη- εργαλεία (15). Τα βακτηρίδια του περιβάλλοντος αποτελούν πηγή λοίμωξης η οποία είναι εξαιρετικά σοβαρή εάν τα μικρόβια του νοσοκομειακού περιβάλλοντος έχουν αναπτύξει αντοχή στους αντιμικροβιακούς παράγοντες.

### ***Προληπτικοί μηχανισμοί***

1) Αποφυγή ενοφθαλμισμού : Τήρηση των κανόνων υγιεινής από όλο το προσωπικό του χειρουργείου ή εφαρμογή σχολαστικών κανόνων ασηψίας ή αντισηψίας. Αυτό επιτυγχάνεται με:

- Συχνές αλλαγές γαντιών του προσωπικού κατά την διάρκεια της επέμβασης.
- Προετοιμασία του δέρματος του ασθενούς
- Βράχυνση της προεγχειρητικής παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο (15, 20)
- Απομόνωση χειρουργικού τραύματος (10, 11).
- Απομόνωση χειρουργικού πεδίου επί τη διάνοιξη αναπνευστικού, πεπτικού ή ουροποιογεννητικού σωλήνα (15).

2) Φροντίδα εγχειρητικού τραύματος

- Απομάκρυνση νεκρωμένων ιστών (10, 11, 22)
- Επί μη πλήρους καθαρισμού παραμονή ανοικτού τραύματος ή σύγκλειση με β' σκοπό (11, 15)
- Επί μολυσμένου τραύματος αποφυγή προθέσεων (15)

- Αποφυγή δημιουργίας αιματωμάτων, ορωδών συλλογών ή νεκρών χώρων (21).
  - Καθυστέρηση στην σύγκλειση ενός εμφανώς μολυσμένου τραύματος (11, 21).
  - Έχει αποδειχθεί ότι ο απαιτούμενος, για την εκδήλωση μιας λοίμωξης, αριθμός μικροβίων αυξάνεται καθώς παρατείνεται η διαδικασία επούλωσης (8-9).
- 3) Αποκατάσταση των καταστάσεων που επηρεάζουν του αμυντικούς μηχανισμούς όπως:
- Υποθρεψία, χορήγηση παρεντερικής διατροφής προεγχειρητικά (15, 18)
  - Σακχαρώδης διαβήτης, ουραιμία, παχυσαρκία, εγκαύματα, κακοήθειες, τραύματα
- 4) Παρέμβαση σε παράγοντες που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα όπως:
- Διαταραχές θρέψης
  - Διαταραχές αιματικής ροής και οξυγόνωσης (5).
  - Ενεργοποίηση συμπληρώματος (5, 15)
  - Ενεργοποίηση μεταβολικής οδού αραχιδονικού οξέος
  - Απελευθέρωση κατασταλτικών μεταβιβαστών (15)
  - Μετάγγιση αίματος
  - Χορήγησης ορισμένων φαρμάκων

## **ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

### Ιστορική Ανασκόπηση

Εγχειρήσεις χωρίς λοίμωξη παρέμεναν και παραμένουν ως ένα ανεκπλήρωτο όραμα από αρχαιοτάτων χρόνων μέχρι σήμερα. Έτσι το κύριο μέλημα του χειρουργού ήταν ανέκαθεν να προλαμβάνει περισσότερο παρά να θεραπεύει την ήδη εγκατεστημένη λοίμωξη (3-6).

Από το 1683 όπου ο Van Leuwehoek ανακάλυψε τα μικρόβια και τη σύνδεση τους με τις διάφορες λοιμώξεις, θέτοντας έτσι τις αρχές της Μικροβιολογίας, άρχισε και η προσπάθεια ανεύρεσης φαρμάκων που θα καταστρέφουν αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη τους χωρίς όμως να καταστρέφουν τα κύτταρα του ξενιστή (1, 2).

Το 1887 ο Pasteur και ο JF Joubert παρατήρησαν για πρώτη φορά (1) ότι ορισμένοι μονοκύτταροι οργανισμοί αλληλοεξουδετερώνονται και το 1889 πρώτος ο P. Vuillemin χρησιμοποίησε τον όρο αντιβίωση.

Η αρχή όμως της περιόδου των αντιβιοτικών άρχισε το 1929 από την ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον Fleming αλλά κυρίως το 1944 όταν ο Florey στην Αγγλία και ο Clain στην Αμερική κατόρθωσαν να απομονώσουν σε μεγάλες ποσότητες και παράλληλα να χρησιμοποιήσουν την πενικιλίνη σε συστηματικές λοιμώξεις με τεράστια επιτυχία. Αυτή η ανακάλυψη έδωσε τη δυνατότητα αναζήτησης και άλλων ουσιών με παρόμοια δράση και έτσι ο Swaksman το 1944 ανακάλυψε την στρεπτομυκίνη και το 1945 ο Guiseppe Brotzu την κεφαλοσπορίνη και αργότερα άλλων αντιβιοτικών όπως ημισυνθετικές πενικιλίνες, αμινογλυκοσίδες, κεφαλοσπορίνες α, β, γ, και δ γενεάς, κινολόνες, ημιπενέμες και πλήθος άλλων παραγώγων αυτών (1, 2).

Οι πρώτες όμως αρχές της προφυλακτικής χρήσης διαφόρων ουσιών στην χειρουργική ετέθησαν στα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα όταν ο Ignaz Semelweis στην Βιέννη παρατήρησε ότι όταν έπλενε τα χέρια του προ του τοκετού με ένα υποχλωρικό διάλυμα μειώνονταν σημαντικά οι επιπλοκές λοιμώξεων (11).

Το 1860 ο Lister στον King's College Hospital ανέπτυξε και εφάρμοσε την υπ' αυτόν καθιερωθείσα αρχή της αντισηψίας στην χειρουργική όπου χρησιμοποιώντας σαν απολυμαντικό το Carbolic acid μείωνε σημαντικά τις χειρουργικές λοιμώξεις (11,12). Έκτοτε έχουν παρασκευασθεί ένα πλήθος απολυμαντικά όπως τα αναφέρει ο Lister τα οποία έχουν σκοπό την πλήρη εξαφάνιση μικροβίων στους χώρους των χειρουργείων και στους άμεσα εμπλεκόμενους στο χειρουργικό περιβάλλον κατά την διάρκεια της επέμβασης.

Παρά την αυστηρή τήρηση όλων αυτών των κανόνων της αντισηψίας οι χειρουργικές λοιμώξεις εμειώθησαν μεν αλλά ή μείωση αυτή δεν ήταν αρκετή ώστε να μην αποτελούν το μείζον πρόβλημα στη χειρουργική.

Στις αρχές του 1960 ο Dr. John Burke δουλεύοντας σε πειραματόζωα έδειξε τη σχέση μεταξύ του χρόνου χορήγησης ενός αντιβιοτικού ευρέως φάσματος και του αποτελέσματος της προφύλαξης (12). Πριν όμως από την σημαντική αυτή ανακάλυψη του Joan Burke που ουσιαστικά έθετε τις βάσεις της χημειοπροφύλαξης στην χειρουργική χρησιμοποιήθηκαν διάφορα αντιβιοτικά πριν από την σύγκλιση του τραύματος (13).

Η εφαρμογή συστηματικά της χορήγησης ενός αντιβιοτικού ευρέως φάσματος 2 h προ της επέμβασης ενδοφλέβια ήταν και παραμένει ακόμη η

κυριότερη οδός χορήγησης αντιβιοτικών προφυλακτικά. Μόλις όμως το 1982 ο Taylor και οι συνεργάτες του παρουσίασαν μια σειρά από ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις που αφορούν την χορήγηση αντιβιοτικών ενδοτοιχωματικά κατά μήκος της σχεδιαζόμενης τομής με την εισαγωγή στην νάρκωση του ασθενούς. Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου θα αναλυθούν στην παρούσα εργασία (21-24).

**ΟΡΙΣΜΟΣ:** Λέγοντας Χημειοπροφύλαξη εννοούμε την χορήγηση μιας απλής δόσης αντιβιοτικού ευρέως φάσματος (1, 11, 12) αμέσως πριν από τη εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία (2, 11, 12) που μερικές φορές επαναλαμβάνεται μέσα στο ίδιο 24ώρο (12, 13, 18). Αντιμικροβιακοί παράγοντες που χορηγούνται για περισσότερο από ένα 24ώρο δεν μπορούν να υπαχθούν στον ορισμό της χημειοπροφύλαξης.

Τέλος χημειοπροφύλαξη χορηγούμε σε καθαρές (25, 26, 27, 28), δυνητικά μολυσμένες ή μολυσμένες επεμβάσεις (29, 30, 31).

#### **ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ:**

- 1) Η επέμβαση θα πρέπει να παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο επιμόλυνσης και λοίμωξης. Ο κίνδυνος είναι ανάλογος με το είδος της επέμβασης, του αν είναι ο ασθενής υψηλού κινδύνου ή όχι και των συνθηκών του χειρουργείου (32, 33).
- 2) Το χορηγούμενο αντιβιοτικά θα πρέπει να είναι ευρέως φάσματος (1, 15) ή να είναι δραστικό έναντι των περισσότερων -αν όχι όλων- των πιθανολογούμενων ανάλογα με το είδος της επέμβασης παραγόντων μόλυνσης.
- 3) Η αντιμικροβιακή συγκέντρωση του φαρμάκου στους ιστούς και στο αίμα πρέπει να είναι αποτελεσματική κατά τον χρόνο της τομής και σε όλη την διάρκεια της επέμβασης, γεγονός που μας αναγκάζει να διαλέγομε αντιβιοτικά ευρέως φάσματος με μεγάλη ημιπερίοδο  $t_{1/2}$  ζωής (34, 35).
- 4) Το αντιβιοτικό στην χημειοπροφύλαξη πρέπει να καλύπτει μόνο την περιεγχειρητική περίοδο (15, 35).

Τα οφέλη της προφύλαξης (9, 10) πρέπει να είναι περισσότερα από τους κινδύνους, έτσι διαλέγομε το αντιβιοτικό που είναι κατάλληλο σε αυτές τις περιπτώσεις το οποίο πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- 1) Χαμηλό κίνδυνο αλλεργίας και μικρή τοξικότητα.
- 2) Δραστικό έναντι των προβλέψιμων επικρατούντων μικροοργανισμών.
- 3) Να φθάνει στους ιστούς που αναμένεται ότι θα αναπτυχθεί πιθανότατα η λοίμωξη.
- 4) Να είναι χαμηλού κόστους.

Τέλος θα πρέπει να ελέγχεται η μικροβιακή χλωρίδα του νοσοκομείου ώστε αν κάποια μικρόβια αναπτύξουν ανθεκτικά στελέχη έναντι των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών να αναπροσαρμόζει ανάλογα τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα (1, 4, 12, 15, 20).

### ***ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ***

- ◆ Ανεπιθύμητες ενέργειες των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών, όπως αλλεργία, νεφρο- ήπατο- αιματο-τοξικότητα (11).
- ◆ Ανάπτυξη νέων στελεχών μικροβίων τα οποία είναι ανθεκτικά στα ήδη χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά (10).
- ◆ Καθυστέρηση στην διάγνωση των λοιμώξεων λόγω συγκάλυψης της κλινικής εικόνας του ασθενούς όταν η χημειοπροφύλαξη παραταθεί πέραν της περιεγχειρητικής περιόδου (1, 35-36).

### ***ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ***

- Λανθασμένη ένδειξη. Χορήγηση αντιβιοτικού στο οποίο τα μικρόβια που αναπτύσσονται δεν είναι ευαίσθητα (1, 2, 33).
- Συνέχιση χορήγησης της χημειοπροφυλακτικής θεραπείας μετά την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (10, 15).
- Ανεπάρκεια δοσολογίας ώστε το επίπεδα αντιβιοτικού στο αίμα να είναι μικρότερα του MIC (11).
- Καθυστέρηση έναρξης της χημειοπροφύλαξης. Έχει αποδειχθεί ότι τα αντιμικροβιακά πρέπει να βρίσκονται στους ιστούς σε υψηλά επίπεδα κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ως και τρεις ώρες μετά την έναρξη της επέμβασης. Περίοδος που καλείται αποτελεσματική περίοδος προφυλακτικής αντιμικροβιακής δράσης (1, 34, 36).



## ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ:

- **Από στόματος:** Η από του στόματος χορήγηση αντιβιοτικών προεγχειρητικά ήταν η πρώτη προσπάθεια χημειοπροφύλαξης. Όμως αυτή εγκαταλήφθηκε σύντομα διότι:
  - α) Αυξάνει την πιθανότητα αναπτύξεως ανθεκτικών στελεχών.
  - β) Προδιαθέτει στην ανάπτυξη υπερλοιμώξεων όπως ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (12).
  - γ) Τα παρεντερικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά έχουν καλύτερη απορρόφηση και δημιουργούν υψηλές στάθμες στους ιστούς σε βραχύ χρονικό διάστημα (1-2).
- **Τοπική:** Είναι η πρώτη χρησιμοποιηθείσα οδός χορήγησης του περιλαμβάνει την τοποθέτηση του αντιβιοτικού υπό μορφή αδιάλυτης σκόνης στο εγχειρητικό τραύμα προ της σύγκλισης του. Η μέθοδος αυτή εμφανίζει υψηλές συγκεντρώσεις αντιβιοτικού στην ευπαθή περιοχή του εγχειρητικού τραύματος αμέσως μετεγχειρητικά και κατά κάποιο τρόπο μειώνει την συχνότητα διαπυήσεως του τραύματος. Το μεγάλο της μειονέκτημα είναι ότι καθ' όλη την διάρκεια της επέμβασης ο ασθενής είναι ακάλυπτος από αντιβιοτικά. (37-38).
- **Ενδοφλέβια χορήγηση** αντιβιοτικού 1-2 ώρες πριν από την έναρξη της εγχείρησης ή κατά την εισαγωγή στην νάρκωση. Αν δε παραταθεί η διάρκεια της εγχείρησης πέραν των δύο ωρών τότε χορηγείται ενδιάμεσα άλλη μία δόση αντιβιοτικού όπως πάντα ευρέως φάσματος. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορες παραλλαγές της ενδοφλέβιας χορήγησης αντιβιοτικού κατ' άλλους είναι αρκετή η χορήγηση μίας δόσεως προ και μίας δόσεως μετά την εγχείρηση κατά άλλους η χορήγηση της μίας δόσεως προ της εγχείρησης συμπληρώνεται με κανονική χορήγηση του αντιβιοτικού επί 24ώρου βάσεως.  
Υπάρχουν και οι πλέον συντηρητικοί που χορηγούν το φάρμακο 48 ώρες μετά την επέμβαση ιδίως όταν κατά την επέμβαση χρησιμοποιούνται ξένα σώματα (3, 15, 34, 39, 40).
- **Ενδοτοιχωματική χορήγηση** του αντιβιοτικού κατά μήκος της σχεδιαζόμενης εκ των προτέρων εγχειρητικής τομής αμέσως με την εισαγωγή του ασθενούς στην νάρκωση προτάθηκε από τον Taylor και τους συνεργάτες του το 1982. Τα πλεονεκτήματα ως και τα μειονεκτήματα της σε σχέση με τις προηγούμενες αλλά κυρίως σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση θα προσπαθήσουμε να αναλύσουμε στην παρούσα μελέτη (21-24, 41, 42, 43).

## ΦΑΡΜΑΚΑ

Η ασφαλέστερη επιλογή του αντιβιοτικού το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται (1, 2) είναι η κατόπιν καλλιέργειας ή δοκιμασίας ευαισθησίας εύρεση εκείνου του αντιβιοτικού στο οποίο είναι ευαίσθητο το εκάστοτε μικρόβιο (1, 2).

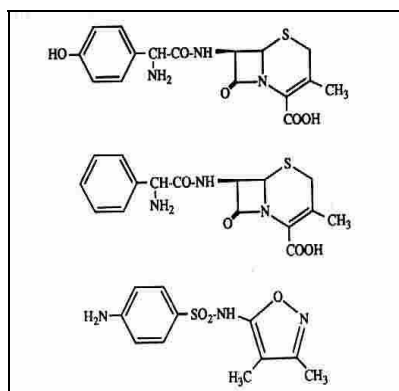
Επειδή όμως αυτό είναι σχεδόν ανέφικτο όσον αφορά τη χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική (1, 11, 12) επιλέγουμε ένα αντιβιοτικό ευρέως φάσματος ικανού να δράσει ενάντια στη χλωρίδα της περιοχής την οποία θα χειρουργήσουμε. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι στην χλωρίδα του δέρματος κυριαρχούν οι σταφυλόκοκοι, μικρόκοκοι (*corinobacteria* κ.ά) (1, 11, 12). Στο κάτω ήμισυ το σώματος κολοβακτηρίδια ή στρεπτόκοκοι που προέρχονται από το ορθό. Στο στοματοφάρυγγα υπάρχουν αερόβια όπως στρεπτόκοκοι, σταφυλόκοκοι, μικρόκοκοι, εντεροβακτήρια, όσο και αναερόβιοι όπως *fusobacteria*, *bacteroides* κ.τ.λ. Στο αναπνευστικό τα ίδια με τον ρινοφάρυγγα. Οισοφάγος, στόμαχος, λεπτό έντερο, πάγκρεας, χολή είναι στείρα όμως σε χειρουργικές παθήσεις περιέχουν:

**στόμαχος:** *strept foec*, *Escherichia coli*, *bacteroides sp*, *clostridium sp*,

**χοληφόρα:** *staphylococcus aureous*, *Escherichia coli*, *Klebsiella Sp*, *Streptococcus faecalis*, *peptiostreptococcus*, *Νήσιδα Bacteroides sp*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium*, *pepiostreptococcus*, *lactobacillii* (1,2, 11).

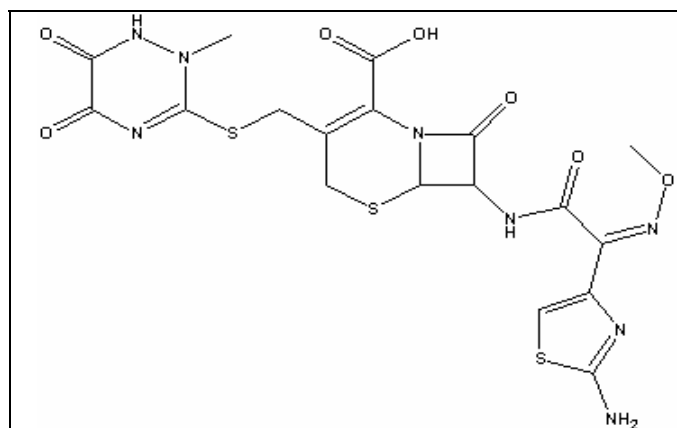
**Ουροποιητικό:** *Escherichia coli proteus pseudomonas*, *Klebsiella* (1, 2, 12).

Κατά καιρούς χρησιμοποιήθηκαν διάφορα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος ως χημειοπροφυλακτικά είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με άλλα όπως πενικιλίνη, ημισυνθετικές πενικιλίνες (Amoxicillin, Ampicillin), αμινογλυκοσίδες όπως gentamycin netilmicin) μετρονιδαζόλες αλλά κυρίως σαν φάρμακο εκλογής ενάντια στα Gram<sup>+</sup> και Gram<sup>-</sup> αερόβιων βακτηριδίων οι κεφαλοσπορίνες α, β, γ γενεάς (Διάγραμμα 1) όπως και έναντι αναερόβιων είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη ή αμινογλυκοσίδα (11- 12). Τέλος επί ύπαρξης αλλεργίας του ασθενούς ή επί ύπαρξης Methicillin ανθεκτικών μορφών η βανκομυσίνη.



**Διάγραμμα 1.** Διάφοροι χημικοί τύποι κεφαλοσπορινών α) κεφαδροξίλης β) κεφαλεξίνης γ) σουλφισοξαζόλης.

### Κεφτριαξόνη



**Διάγραμμα 1α.** Χημικός συντακτικός τύπος της κεφτριαξόνης.

Η κεφτριαξόνη, (6R, 7R)-7-[(2)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[[2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt, είναι μια τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνη (Διάγραμμα 2) .

<b>Βακτηρίδια</b>	<b>ΚεφΤ</b>	<b>ΚεφΤ</b>	<b>Κεφο</b>	<b>Κεφτι</b>	<b>Κεφο</b>	<b>Μοξαλ</b>
<b><i>Enterobacteriaceae</i></b>	E	E	E	E	E/M	E
<i>Escherichia coli</i>	E/M	E/A	E/M	E/A	E/M	E
<i>Citrobacter freundlii</i>	E/M	E/A	E/M	E/A	E/M	E
<i>Citrobacter diversus</i>	E	E	E	E	E	E
<i>Salmonella species</i>	E	E	E		E/A	E
<i>Shigella species</i>		E	E			E
<i>Klebsiella species</i>	E	E	E	E	E/A	E
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	E	E	E	E	E/A	E
<i>Enterobacter species</i>	E/A	E/A	E/A	E/A	E/A	E/M
<i>Enterobacter aerogenes</i>	E	E/A	E/A	E/M	E/A	E/M
<i>Enterobacter cloacae</i>	E/A	E/A	E/A	E/A	E/A	E
<i>Serratia species</i>	E	E	E/M	E	E/A	E
<i>Proteus mirabilis</i>	E	E	E	E	E	E
indole-positive <i>Proteus species</i>	E	E	E	E	E/M	E
<i>Providencia species</i>	E	E	E	E	E/M	E
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	M/A	E/M	/M/A	A	E/A	M/A
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	E	E	E	E	E	E
<b>Gram-positive</b>						
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	E	E/M	E/M	E	E	E/M
<i>Oxacillin/methacillin-resistant S. aureus</i>	A	A	A	A	A	A
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	M/A	A	M			A
<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	E	E	E	E	E	E
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	E	E	E	E	E	E
<i>Enterococcus (Streptococcus faecalis)</i>	A	A	A	A	M/A	A
<b>Anaerobes</b>						
<i>Bacteroides fragilis</i>	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A	E/A
<i>Clostridium perfringens</i>	E	E/M	E		E	E

**Πίνακας 1.** In vitro ευαισθησία (E), μέση (M) και ανθεκτικότητα (A) των διαφόρων κεφαλοσπορινών γ' γενεάς σε συγκριτικές μελέτες.

Καλύπτει ένα ευρύ φάσμα δράσης για τους περισσότερους μικροοργανισμούς νοσοκομειακής προέλευσης (Rex N, 1987). Έχει μεγαλύτερη δράση έναντι Gram<sup>+</sup> βακτηριδίων από κεφαλοσπορίνες α' ή β' γενεάς όπως και από τις αντίστοιχες κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς (Πίνακας 1) (44).

Φαρμακοκινητικά η κεφτριαξόνη, έχει χρόνο ημίσειας ζωής (5.4 - 8.9 h), χρόνος αρκετά μεγαλύτερος από αντίστοιχα αντιβιοτικά της ίδιας κατηγορίας

(Πίνακας 2) γεγονός που οδηγεί στην παραμονή θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα για 18-24 ώρες (1, 2). Επίσης παρουσιάζει ισχυρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (σχεδόν 90%) (45-46).

Αντιβιοτικό	Χρόνος ημιζωής $t_{1/2}$ (ώρες, h)	Αντιβιοτικό	Χρόνος ημιζωής $t_{1/2}$ (ώρες, h)
Κεφαλεξίνη	1,0	Κεφπροζίλη	1,4
Κεφαδρίνη	1,0	Κεφμανδόλη	0,5
Κεφαδροξίλη	1,4	Κεφοξιτίνη	0,9
Κεφαλοθίνη	0,5	Κεφουροξίμη	1,0
Κεφαπιρίνη	0,5	Κεφορανίδα	2,9
Καφαζολίνη	1,8	Κεφιξίμη	3,2
Κεφακλόρη	0,7	Κεφποδοξίμη προξετίλ	2,5
Κεφατριζίνη	1,4	Κεφτιμπουτένη	3,5
Κεφουροξίμη αξετίλ	1,2	Κεφοταξίμη	1,0
Κεφοπεραζόνη	1,8	Κεφταζιντίμη	1,3

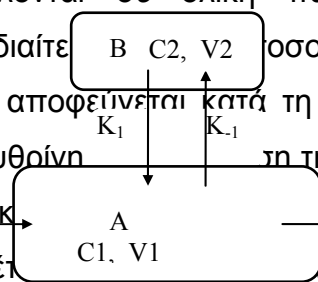
**Πίνακας 2.** Πίνακας κεφαλοσπορινών που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά και οι χρόνοι ημιζωής τους.

Αποβάλλεται από τους νεφρούς επιτυγχάνοντας υψηλές συγκεντρώσεις στα ούρα για 24-48 ώρες, όπως και από το ήπαρ επιτυγχάνοντας υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου στη χολή. Τέλος διαπερνά σε ικανοποιητικό βαθμό το φραγμό των μηνίγκων και επιτυγχάνει ικανοποιητικές συγκεντρώσεις σε πολλούς ιστούς και υγρά του σώματος (12-13, 19).

Η κεφτριαξόνη όπως και όλες οι κεφαλοσπορίνες είναι γενικώς ασφαλής και καλώς ανεκτή. Σε ένα ποσοστό 2% των περιστατικών αναφέρονται γαστρεντερικές διαταραχές, αιματολογικές αλλοιώσεις, ή μικρή αιμορραγική διάθεση, ανάλογη με τις άλλες κεφαλοσπορίνες που όμως είναι αναστρέψιμες αμέσως με την διακοπή χορήγησης του φαρμάκου. Ωστόσο ειδικά για την κεφτριαξόνη έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα χολοκυστίτιδας (2, 47). Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό και ως χολική ψευδολιθίαση και οφείλεται στην ικανότητα της κεφτριαξόνης να προκαλεί τη δημιουργία χολικού ιζήματος πιθανόν λόγω των ιδιαιτέρων υψηλών συγκεντρώσεων στη χολή που φθάνει στο εκατονταπλάσιο έως διακοσιαπλάσιο αυτών του πλάσματος (2,13). Για τους παραπάνω λόγους η κεφτριαξόνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με προβλήματα στη χοληδόχο κύστη ή σε

ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική παρεντερική διατροφή. Επίσης η κεφτριαξόνη λόγω του ιδιαίτερου ποσοστού δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του ορού θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη νεογνική ηλικία επειδή μπορεί να υποκαταστήσει τη χολερυθίνη της με τις πρωτεΐνες.

Η δοσολογία είναι 4 gr σε μία δόση την ημέρα και η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 gr. Προσαρμογή των δόσεων απαιτείται μόνο όταν υπάρχει σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και η χορήγηση πρέπει να υπάρχει συγχρόνως ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.



## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

### ΓΕΝΙΚΑ

Η Φαρμακοκινητική είναι ο κλάδος εκείνος της Φαρμακολογίας που μελετά τις ποσοτικές μεταβολές φαρμάκων στον οργανισμό του ασθενή ως συνάρτηση του χρόνου (48).

Σκοπός της Φαρμακοκινητικής είναι η εύρεση των παραμέτρων εκείνων που δείχνουν μια αρκετά καλή εικόνα της δράσης ενός φαρμάκου. Τέτοιο παράμετροι αποτελούν η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ή στο πλάσμα, τοξικά ή όχι επίπεδα του φαρμάκου, οι χρόνοι ημίσειας ζωής, ο ρυθμός κάθαρσης  $C_L$  κ.ά). Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων προκύπτουν συνήθως από την εφαρμογή πρότυπων καμπυλών (μοντέλων) στα πειραματικά δεδομένα. Τα μοντέλα συνήθως χωρίζονται σε ανοικτά ενός διαμερίσματος ή ανοικτά δύο διαμερισμάτων παρόλο που στην Βιβλιογραφία μπορεί κανείς να συναντήσει και μοντέλα πολυδιαμερισματικά (μεγαλύτερα των δύο διαμερισμάτων) (49, 50).

Σε παρακάτω ενότητες περιγράφονται οι βασικές παραδοχές καθώς και το πως προκύπτουν οι καμπύλες συγκέντρωσης στο πλάσμα ή στον ορό μετά από ενδοτοιχωματική περιεγχειρητική χορήγηση φαρμάκου στον οργανισμό.

### Ανοικτό μοντέλο δύο διαμερισμάτων με στιγμιαία ενδοφλέβια έγχυση

Μια σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου των δύο διαμερισμάτων με στιγμιαία ενδοφλέβια χορήγηση δίνεται παρακάτω.

**Διάγραμμα 2.** Σχηματική αναπαράσταση της ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκου με μοντέλο δύο διαμερισμάτων

Στο μοντέλο δύο διαμερισμάτων θεωρούμε ότι το φάρμακο δεν μεταφέρεται ομοιόμορφα σε όλους του ιστούς του σώματος του ασθενή αλλά διαχέεται σε δύο διαμερίσματα. Το πρώτο διαμέρισμα -Α ή κεντρικό διαμέρισμα- συνήθως αποτελείται από την συστηματική αιματική κυκλοφορία και εξωκυττάριο χώρο ιστών με πλούσια αιμάτωση (πνεύμονες, νεφροί κ.ά). το δεύτερο διαμέρισμα -Β η περιφερικό διαμέρισμα- αποτελείται από ιστούς με φτωχότερη αιμάτωση. (δέρμα, λιπώδης ιστός κ.ά). Το κάθε διαμέρισμα έχει τον δικό του όγκο κατανομής και την δικιά του συγκέντρωση. Μεταξύ των δύο διαμερισμάτων υπάρχει μια αμφίδρομη μεταφορά φαρμάκου. Μετά από χρόνο τα φάρμακο έχει ομοιόμορφη συγκέντρωση σε όλους τους ιστούς αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ του περιφερικού και του κεντρικού διαμερίσματος (49).

Στην περίπτωση που χορηγούμε μια δόση φαρμάκου D σε χρόνο t=0 η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι μέγιστη στο πλάσμα σε αυτόν το χρόνο. Οι διαφορικές εξισώσεις που περιγράφουν την συγκέντρωση του φαρμάκου και στα δύο διαμερίσματα είναι οι παρακάτω.

$$\frac{dC_1}{dt} = K_1(C_1 - C_2) - \alpha C_1 \quad \&$$

$$\frac{dC_2}{dt} = K_{-1}(C_1 - C_2) = \frac{V_1}{V_2} K_1(C_1 - C_2) = VK_1(C_1 - C_2)$$

όπου ως  $C_1$ ,  $V_1$ , και  $C_2$ ,  $V_2$  είναι οι συγκεντρώσεις και οι όγκοι κατανομής του φαρμάκου στο κεντρικό και στο περιφερικό διαμέρισμα.  $K_1$ ,  $K_{-1}$  και  $\alpha$  είναι οι ρυθμοί μεταφοράς του φαρμάκου από το πρώτο στο δεύτερο διαμέρισμα, από το δεύτερο στο πρώτο και  $\alpha$  ο ρυθμός αποβολής του φαρμάκου αντίστοιχα.

Επειδή η δόση του φαρμάκου γίνεται σε χρόνο 0 ενδοφλέβια στο κεντρικό διαμέρισμα έχουμε ότι :

$$D = V_1 C_1 + V_2 C_2 + V_1 K_2 \int_0^T C_1 dt$$

Με αντικατάσταση της παραπάνω σχέσης στην εξίσωση για την συγκέντρωση του δεύτερου διαμερίσματος έχουμε

$$C_2 = \frac{D - V_1 \alpha \int_0^T C_1 dt - C_1 V_1}{V_2}$$

Με αντικατάσταση της συγκέντρωσης  $C_2$  στην τροποποιημένη εξίσωση που αφορά την συγκέντρωση του κεντρικού διαμερίσματος έχουμε:

$$V_1 \frac{dC_1}{dt} = -V_1 K_1 C_1 + \frac{V_1}{V_2} K_1 D - \frac{V_1}{V_2} K_1 \alpha \int_0^T C_1 dt - \frac{V_1}{V_2} K_1 C_1$$

Με παραγωγή και των δύο μελών της διαφορικής παίρνουμε:

$$\frac{d^2 C_1}{dt^2} = -\alpha \frac{dC_1}{dt} - K_1 \frac{dC_1}{dt} + \frac{V_1}{V_2} K_1 \alpha C_1 - \frac{V_1}{V_2} K_1 \frac{dC_1}{dt}$$

$$\frac{d^2 C_1}{dt^2} + (K_1 + K_2 + \frac{V_1}{V_2} K_1) \frac{dC_1}{dt} + (\frac{V_1}{V_2} K_1 \alpha) C_1 = 0$$

ή διαφορετικά:

$$\frac{d^2 C_1}{dt^2} + (K_1 + \alpha + K_{-1}) \frac{dC_1}{dt} + (K_{-1} \alpha) C_1 = 0$$

Η παραπάνω διαφορική είναι δευτέρου βαθμού με σταθερούς συντελεστές και η λύση που προκύπτει είναι :

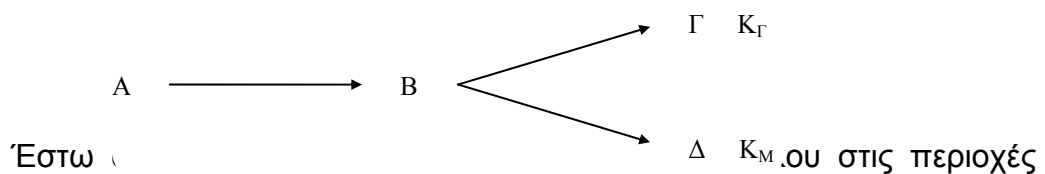


$$C_1 = A_1 e^{-at} + B e^{-bt}$$

### Ανοικτό μοντέλο ενός διαμερίσματος με σταθερή ενδοτοιχωματική έγχυση

Κατά την ενδοτοιχωματική χορήγηση ένα φάρμακο δεν υπεισέρχεται αμέσως στη συστηματική κυκλοφορία.

Αν θεωρήσουμε ότι η ένεση γίνεται σε χρόνο 0 τότε τη στιγμή εκείνη στο πλάσμα δεν ανιχνεύεται ποσότητα φαρμάκου. Με την έλευση του χρόνου η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ή στον ορό αυξάνεται μέχρι να μια μέγιστη τιμή και στη συνέχεια λόγω του ότι το φάρμακο στον οργανισμό μεταβολίζεται ή αποβάλλεται (π.χ. μέσω νεφρών) η συγκέντρωση του μειώνεται και θεωρητικά μηδενίζεται σε άπειρο χρόνο. Τα παρακάτω σχήματα περιγράφουν την διαδικασία την ενδοτοιχωματικής χορήγησης του φαρμάκου.



έγχυσης, συστηματικής κυκλοφορίας, αποβολής από ούρα και μεταβολισμού αυτού.

Στο μοντέλο που περιγράφει την ενδοτοιχωματική χορήγηση θεωρούμε ότι ο ρυθμός μεταβολής της ποσότητας του φαρμάκου στην περιοχή της έγχυσης είναι ανάλογος της ποσότητας έγχυσης ή με χρήση διαφορικών εξισώσεων:

$$\frac{dX_A}{dt} = -K_A X_A$$

η οποία έχει ως λύση:

$$X_A = X_a^0 e^{-K_A t}$$

Όταν το φάρμακο βρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία (πλάσμα ή ορός) θεωρούμε ότι ο ρυθμός μεταβολής της ποσότητας του φαρμάκου ακολουθεί τη σχέση :

$$\frac{dX_B}{dt} = K_A X_A - \hat{a} X_B \quad \text{P} \quad \frac{dX_B}{dt} + \hat{a} X_B = K_A X_A = X_A e^{-K_a t}$$

Η παραπάνω διαφορική εξίσωση μετασχηματίζεται σε :

$$\frac{dX_B e^{\beta t}}{dt} = K_A X_A e^{-K_a t} e^{\beta t} = X_A K_A e^{-(K_a - \beta)t}$$

Με ολοκλήρωση και στα δύο μέλη έχουμε:

$$X_B e^{\beta t} = -X_A \left( \frac{K_A}{K_A - \beta} \right) e^{-K_a t} e^{\beta t} + c \Rightarrow$$

$$X_B = -X_A \left( \frac{K_A}{K_A - \beta} \right) (e^{-K_a t} + c e^{-\beta t})$$

$$\text{Για } t=0 \Rightarrow X_B = 0 \quad \text{αρα} \quad c = X_A \cdot \frac{K_A}{K_A - \beta}$$

Συνεπώς η ποσότητα του φαρμάκου στο πλάσμα θα δίνεται από την εξίσωση:

$$X_B = -X_A \cdot \left( \frac{K_A}{K_A - \beta} \right) (e^{-\beta t} - e^{-K_a t})$$

Η τιμή  $X_A = FD$  όπου D η δόση και F το ποσοστό της δόσης που εισερχεται στη συστηματική κυκλοφορία

Τελικά η εξίσωση που περιγράφει την συγκέντρωση του φαρμάκου ως συνάρτηση του χρόνου μετά από ενδοτοιχωματική χορήγηση είναι:

$$C_B(t) = \frac{FD}{V} \left( \frac{K_A}{K_A - \beta} \right) (e^{-\beta t} - e^{-K_a t}) *$$

\* Παρατήρηση Παρόλο που η σταθερά και για τα δύο εκθετικά δείχνει η ίδια στην αριθμητική ανάλυση προκύπτουν διαφορές μεταξύ τιμών της. Η διαφοροποίηση είναι συνήθως ελάχιστη και αποτέλεσμα των υποθέσεων που έχουμε δεχθεί όπως : σταθερός ρυθμός ροής φαρμάκου, ίδια ποσότητα φαρμάκου κ.λ.π.

**Χρόνος ημίσειας ζωής**

Ο χρόνος ημίσειας ζωής  $t_{1/2}$  είναι ένα μέγεθος σε εξαιρετικά μεγάλη χρησιμότητα σε όλο το φάσμα της Επιστήμης. Χρησιμοποιείται σε φυσικά η χημικά φαινόμενα τα οποία περιγράφουν μεγέθη που ακολουθούν μια εκθετική μείωση ή διαφορετικά που περιγράφονται από την εξίσωση

$$q = q_0 e^{-at}$$

όπου  $q$  η τιμή του μεγέθους μια χρονική στιγμή  $t$  και  $q_0$  η τιμή του μεγέθους την χρονική στιγμή  $0$ .

Μερικές γνωστές περιπτώσεις που ο χρόνος ημιζωής χρησιμοποιείται για να περιγράψει διάφορα φυσικά και χημικά φαινόμενα είναι: οι ηλεκτρομαγνητικές ταλαντώσεις σε ένα κύκλωμα LC, στα ραδιενεργά ισότοπα προκειμένου να υπολογισθεί η επικινδυνότητα τους κ.ά. Στην Ιατρική η χρήση του χρόνου ημίσειας ζωής συναντάται κυρίως στην φαρμακοκινητική ουσιών στον οργανισμό προκειμένου να περιγράψει

Παρακάτω υπολογίζεται ο γενικός τύπος που συνδέει τον χρόνο ημιζωής με διάφορες φυσικές παραμέτρους. Ως παράδειγμα θα χρησιμοποιήσουμε την περίπτωση συγκέντρωσης φαρμάκου που ακολουθεί στο πλάσμα ή στην συστηματική κυκλοφορία την εξίσωση  $C(t) = C_0 e^{-at}$ .

Από την παραπάνω σχέση προκύπτει εύκολα ότι για χρόνο  $0$  η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα είναι ίση με  $C(0) = C_0 e^{-0} = C_0$ .

Το ενδιαφέρον μας είναι να υπολογίσουμε σε ποια χρονική στιγμή η  $C(t) = C_0/2$ . Αντικαθιστώντας την τιμή αυτή στην εξίσωση έχουμε:

$$\begin{aligned} C_0/2 &= C_0 e^{-at/2} \rightarrow 1/2 = e^{-t/2} \rightarrow \ln(1/2) = \ln(e^{-at/2}) \\ &\rightarrow \ln 1 - \ln 2 = -at/2 \rightarrow t/2 = (1/a) \ln 2 \end{aligned}$$

Η ποσότητα  $[a]$  είναι μια σταθερά με μονάδες  $[1/\text{μονάδα χρόνου}]$  και είναι χαρακτηριστική της εξίσωσης του φαινομένου- που περιγράφει.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ**

Η παρουσία μικροβίων στην περιοχή της εγχειρητικής τομής είναι ο σπουδαιότερος παράγοντας για την εκδήλωση μιας μετεγχειρητικής λοίμωξης. Ξεκινώντας από αυτή τη γενικά αποδεκτή αρχή θα προσπαθήσουμε να αποδείξουμε με την παρούσα μελέτη ότι η χορήγηση αντιβιοτικού ενδοτοιχωματικά κατά μήκος της εγχειρητικής τομής αμέσως με την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία επιτυγχάνει υψηλή συγκέντρωση φαρμάκου στην περιοχή του τραύματος αλλά και εξαιρετικά ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στη συστηματική κυκλοφορία, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο ασφαλή τόσο για την μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος όσο και τις μετεγχειρητικές συστηματικές λοιμώξεις.

### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Η μελέτη περιλαμβάνει 102 ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν στην κλινική μας για διάφορες επεμβάσεις που παρουσιάζονται στο διάγραμμα 3 σε διάστημα 6 μηνών από την ίδια χειρουργική ομάδα στις ίδιες συνθήκες χειρουργείου.

Οι ασθενείς αυτοί σύμφωνα με το τυχαίοποιημένο πρωτόκολλο χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 52 και 50 ασθενών. Στην πρώτη χορηγήθηκε μία δόση ceftriaxone 2 gr διαλυμένη σε 20 cc φυσιολογικού ορού ενδοφλέβια, 10 λεπτά πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία και στη δεύτερη ομάδα μία δόση ceftriaxone 2 gr διαλυμένη σε 20 cc φυσιολογικού ορού υποδόρια και ενίοτε ενδομυϊκά κατά μήκος της σχεδιαζόμενης εγχειρητικής τομής με βελόνα οσφυονωτιαίας παρακέντησης αμέσως με την εισαγωγή στην αναισθησία. Η ενδοτοιχωματική χορήγηση έγινε με τέτοιο τρόπο ώστε το αντιβιοτικό να κατανέμεται ομοιόμορφα κατά μήκος της χειρουργικής τομής.

Η επιλογή των ασθενών όσον αφορά στην ηλικία, στο φύλο, στο είδος επέμβασης και το εάν είχαν ή όχι υψηλό κίνδυνο λοίμωξης έγινε τυχαία για την αξιοπιστία της μελέτης.

Τα στοιχεία του ασθενή καταγραφόταν σε ειδικό έντυπο (διάγραμμα 4) που περιλάμβανε στοιχεία από το ιστορικό -προεγχειρητική διάγνωση, προεγχειρητικό εργαστηριακό έλεγχο, είδος και κατάταξη της επέμβασης σύμφωνα με τη διεθνή

κατάταξη της επέμβασης του American College of Surgeons.

Μετά την έναρξη της επέμβασης ελαμβάνοντο δείγματα αίματος από περιφερική φλέβα σε χρονικά διαστήματα 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 720 και 1440 min μετά την επέμβαση.

Λαμβάνονταν επίσης υγρά από το χειρουργημένο κοίλο όργανο (χολη-γαστρικό- εντερικό-περιτοναϊκό) υγρό και επίσης τμήμα υποδορίου κατά την ώρα της σύγκλισης του τραύματος, όπως επίσης ορός από το τραύμα μέσα από ειδικά τοποθετημένο υποδόρια μικρού εύρους σωλήνα κλειστής παροχέτευσης (διάγραμμα 4).

**Πίνακας 2.**

**ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΜΕΤΑΞΥ Ε.Φ. ΚΑΙ Υ.Δ. ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ΕΠΩΝΥΜΟ	ΟΝΟΜΑ
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ	ΦΥΛΟ <input type="checkbox"/> Άνδρας <input type="checkbox"/> Γυναίκα
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ
ΗΜ/ΝΙΑ ΕΞΟΔΟΥ	ΤΗΛΕΦΩΝΟ
ΗΜ/ΝΙΑ ΕΞΟΔΟΥ	ΗΜ/ΝΙΑ ΕΞΟΔΟΥ

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: \_\_\_\_\_

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ: \_\_\_\_\_

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Αιματοκρίτης _____	Τύπος _____
Λευκά _____	
Ουρία _____	
Σάκχαρο _____	
Κρεατινίνη _____	
Διάφορα _____	

Εγχειρητική διάγνωση:

Είδος Επέμβασης:

Εναρξη Επέμβασης \_\_\_\_\_

Τέλος Επέμβασης \_\_\_\_\_

**ΕΠΕΜΒΑΣΗ**

ΚΑΘΑΡΗ <input type="checkbox"/>
ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΜΟΛΥΜΕΝΗ <input type="checkbox"/>
ΜΟΛΥΜΕΝΗ <input type="checkbox"/>
ΣΗΠΤΙΚΗ <input type="checkbox"/>

**Διάγραμμα 3.** Φόρμα πρωτοκόλλου συγκριτικής μελέτης προεγχειρητικής προφύλαξης

**Πίνακας 3.**

	Αιμοληψίες		Λήψη ιστού		Λήψη ορού		Λήψη υγρών	
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
15'								
30'								
45'								
60'								
90'								
120'								
150'								
180'								
4η ώρα								
5η ώρα								
6η ώρα								
12η ώρα								
24η ώρα								

**Διάγραμμα 4.** Φόρμα Πρωτοκόλλου αιμοληψίας

Τα υγρά αυτά φυγοκεντρήθηκαν και φυλάχθηκαν μαζί με τα δείγματα του

ιστού σε -20 °C μέχρι την μεταφορά τους στο Τοξικολογικό Εργαστήριο του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Κρήτης, προκειμένου μετά από κατάλληλη διαδικασία να μετρηθεί η στάθμη του αντιβιοτικού στα δείγματα με μέθοδο της HPLC. Ο μέσος όρος διάρκειας της μεθόδου ήταν 1.40 min περίπου. Στην ποιοτική και ποσοτική μέτρηση της κεφτριαξόνης αναφέρονται αρκετές εργασίες (51) ενώ η μέθοδος που ακολουθήθηκε στην ανάλυση βασίστηκε σε τροποποιήσεις των μεθόδων των Trautmann και συν. και Dowman και συν. (52,53).

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών και των δύο ομάδων περιλάμβανε:

- 1) την φλεγμονή του τραύματος αξιολογούμενη με το Fitness Score σε Grade 0 - Grade I - Grade II - Grade III.
- 2) Την συλλογή αιματηρή ή ορώδη του τραύματος.
- 3) Συστηματικές λοιμώξεις όπως: (Διάγραμμα 5).

Πνευμονικές όπως ατελεκτασία - βρογχοπνευμονία - πνευμονία, Ουρολοιμώξεις, Υπερπυρεξία - κατάσταση που περιλάμβανε πυρετική κίνηση  $\geq 38^\circ \text{C}$ , Ενδοπεριτοναϊκή συλλογή, γενικευμένη σηψαιμία, θάνατος.

**Πίνακας 4.**

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

	1η ημ.	2η ημ.	3η ημ.	4η ημ.	5η ημ.	- ημ.	- ημ.	- ημ.
<b>ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ</b>								
Grade 0: χωρίς φλεγμονή								
Grade I: ερυθρήμα								
Grade II: Πύον								
Grade III: εν τω βάθει								
<b>ΣΥΛΛΟΓΗ</b>								
Ορώδης Αιμάτωμα								
<b>ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ</b>								
Ατελεκτασία								
Πνευμονία								
Β/πνευμονία								
<b>ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΗ</b>								
Κυστικά ενοχλήματα								
K/a ούρων								
K/a άκρου κοθετίρου								
<b>ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ</b>								
<b>ΠΥΡΕΞΙΑ</b>								
<b>ΣΗΨΑΙΜΙΑ</b>								
<b>ΘΑΝΑΤΟΣ</b>								
Αποτελ. μετεγχ. φλ. μολής								
Άλλης αιτιολογίας								
<b>ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ</b>								

**Διάγραμμα 5.** Φόρμα για την μετεγχειρητική αξιολόγηση ασθενούς

Επί ανάπτυξης οποιασδήποτε λοίμωξης λαμβανόταν υλικό για καλλιέργεια και αντιβιογράμμα ώστε να χορηγηθεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή.



Για την ανίχνευση αλλά και τον ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων κεφτριαξόνης στο αίμα και στους ιστούς χρησιμοποιήθηκαν δύο συστήματα υγρής χρωματογραφίας -HPLC- ανάστροφης φάσης, με τα παρακάτω χαρακτηριστικά. Το πρώτο σύστημα ήταν Spectra Physics με φωτομετρικό ανιχνευτή UV-VIS SP8450. Η καταγραφή των μετρήσεων έγινε στο καταγραφικό-ολοκληρωτή (HP3396A) εταιρεία Hewlett-Packard. Το μήκος κύματος ανίχνευσης ήταν 273 nm. Η στήλη ήταν Apex ODS II Su της εταιρίας Jones Chromatography Ltd. Ο διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση και οι % συγκεντρώσεις τους ήταν: ακετρονιτρίλιο (39.4%), νερό (55.4%), δεκαεξυλ τριμεθυλοαμμώνιο βρωμίδιο 0.4%: Titrisol -pH=7- (4.8%). Η ροή ήταν σταθερή στους 1.5 ml/min. Ως εσωτερική πρότυπη ουσία (I.S.) χρησιμοποιήθηκε το ο-φθαλικό οξύ συγκέντρωση 40 µg/ml (διαλύτης αιθανόλη).

Στο Διάγραμμα 7 παρουσιάζονται δύο τυπικά χρωματογραφήματα που έδωσε το πρώτο σύστημα χρωματογραφίας. Το πρώτο χρωματογράφημα είναι διάλυμα που χρησιμοποιήθηκε για την προτυποποίηση της καμπύλης, ενώ το δεύτερο είναι χρωματογραφήματος από πλάσμα ασθενή. Η κορυφή 1 ( $R_t=5.1$ ) αντιστοιχεί στην κεφτριαξόνη, η κορυφή 2 ( $R_t=7.1$ ) αντιστοιχεί στο I.S. και η κορυφή 3 ( $R_t=4.5$ ) αντιστοιχεί σε άλλα συστατικά του πλάσματος.

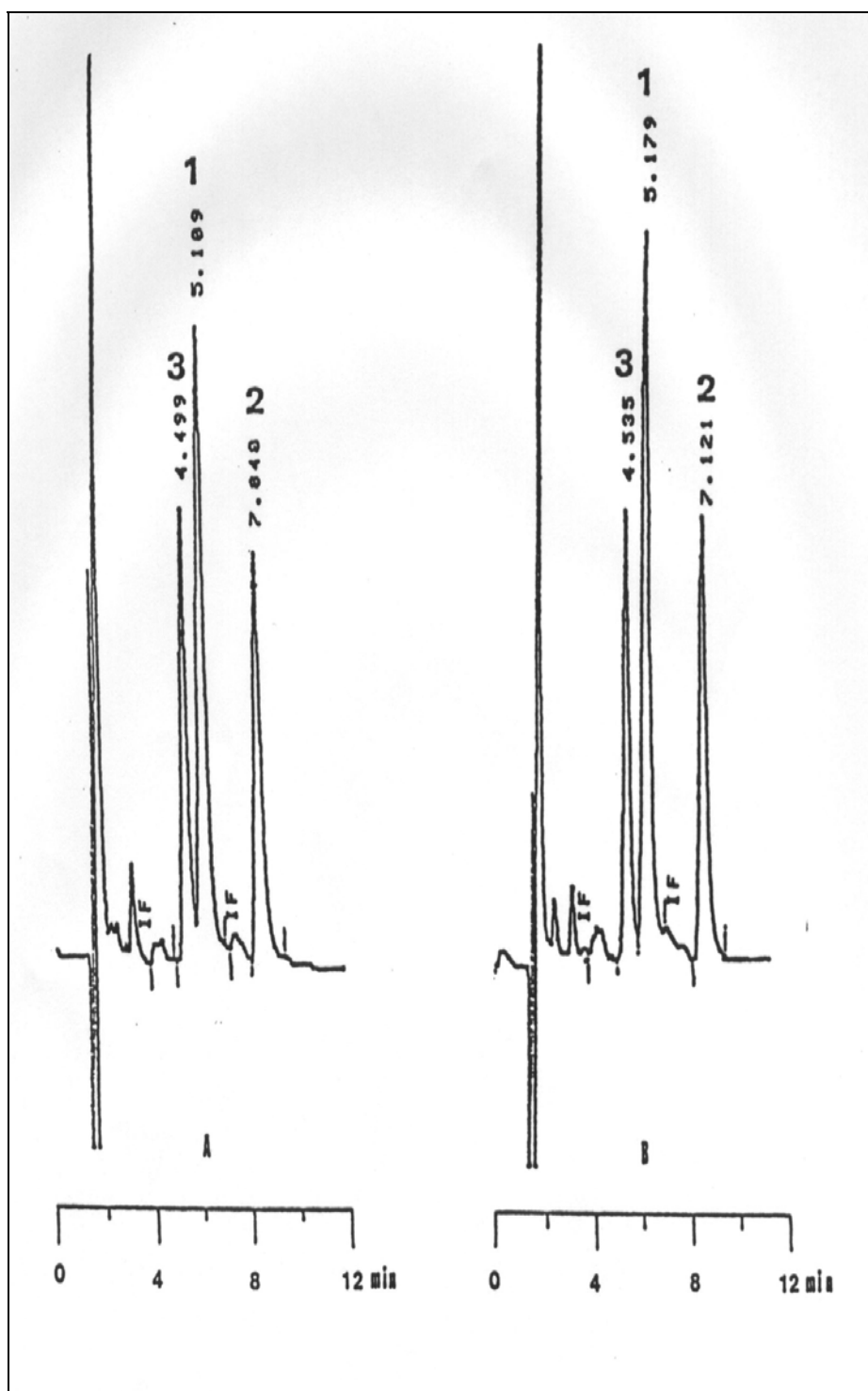
Το δεύτερο σύστημα υγρής χρωματογραφίας αποτελούνταν από σύστημα μεταφοράς υγρής φάσης Spectra Physics SP8800 συνδεδεμένο με φασματοφωτομετρικό ανιχνευτή UV-VIS SP8450. Η καταγραφή των μετρήσεων έγινε στο καταγραφικό SP4270 της εταιρίας Spectra Physics Η σύσταση της κινητής φάσης καθώς και η (%κ.ό. σύσταση v/v) ήταν: ακετονιτρίλιο (acetonitrile) (38.7%): νερό (water) (60.4%), HDTMAB (0.4%), 0.01 M τριεθυλαμίνη σε διάλυμα νερού (0.5%). Ως εσωτερική πρότυπη ουσία χρησιμοποιήθηκε το 1-naptylacetic acid. Η στήλη που χρησιμοποιήθηκε ήταν Apex Phenyl Kpsu της Jones Chromatography Ltd.

Στο Διάγραμμα 8 παρουσιάζονται δύο τυπικά χρωματογραφήματα που έδωσε το δεύτερο σύστημα χρωματογραφίας. Το πρώτο χρωματογράφημα είναι πρότυπο διάλυμα κεφτριαξόνης και IS ενώ το δεύτερο είναι χρωματογραφήματος από πλάσμα ασθενή. Η πρώτη κορυφή ( $R_t=10.3$ ) αντιστοιχεί στην κεφτριαξόνη, η κορυφή 2 ( $R_t=7.1$ ) αντιστοιχεί στο I.S. και η 3<sup>η</sup> κορυφή ( $R_t=4.4$ ) αντιστοιχεί σε άλλα συστατικά του πλάσματος.

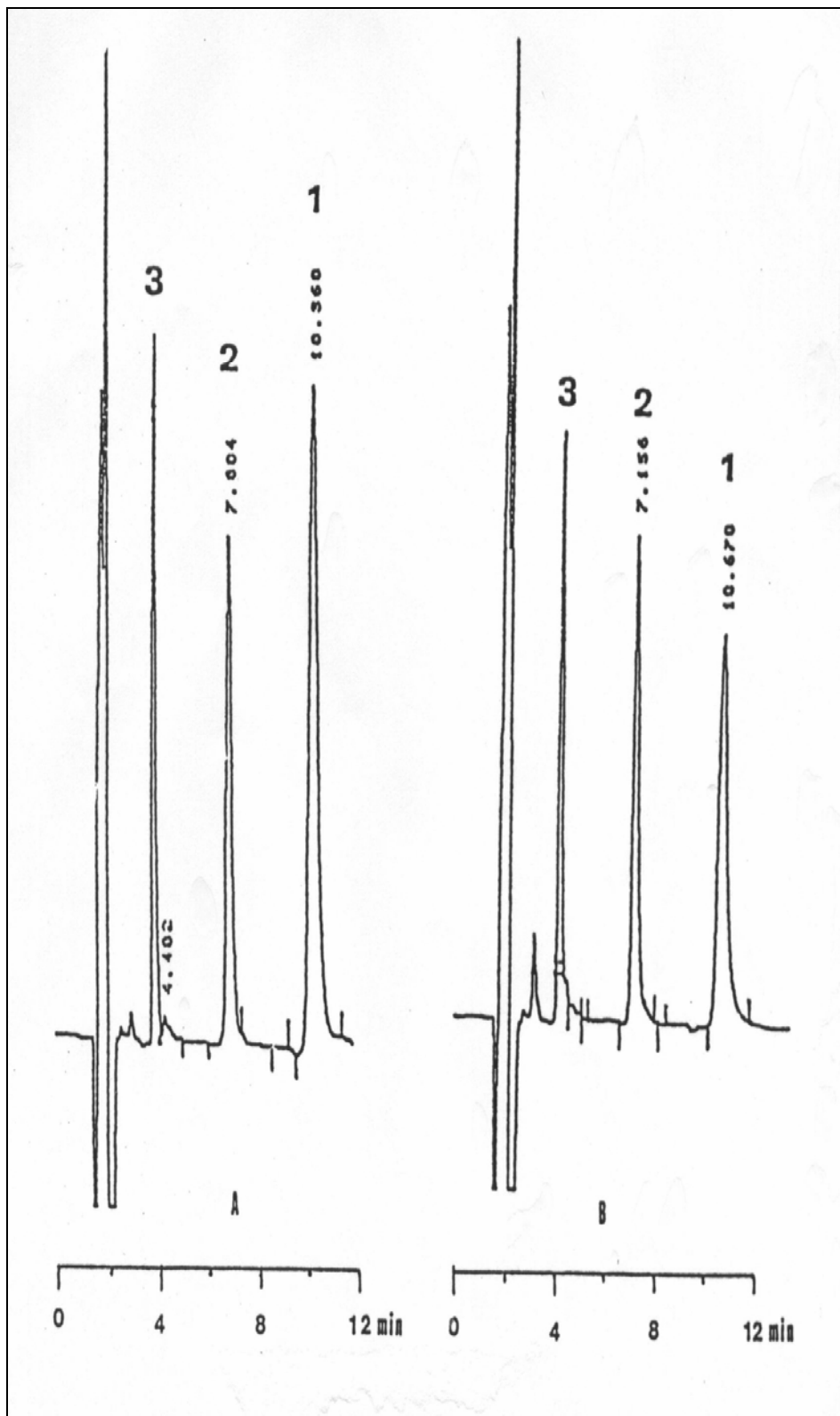
Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα των μετρήσεων διαφοροποιούνται κατά ποσοστό μεγαλύτερο του 5% τα δείγματα είτε αναλύονταν ξανά είτε



παρασκευαζόταν νέο δείγμα. Όλες οι τιμές των συγκεντρώσεων έχουν κανονικοποιηθεί στα 70 Kg σωματικού βάρους.



**Διάγραμμα 7.** HPL χρωματογραφήματα πρότυπου δείγματος κεφτριαξόνη και IS (A) δείγματος αίματος ασθενή (B).



**Διάγραμμα 8.** HPL χρωματογραφήματα πρότυπου δείγματος κεφτριαξόνη και IS (A) δείγματος αίματος ασθενή (B).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των 102 ασθενών οι 52 έλαβαν ceftriaxone 2 gr ενδοφλέβια 1/2 ώρα πριν την επέμβαση και 50 ενδοτοιχωματικά κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κανένα ασθενή κατά, την έγχυση του αντιβιοτικού και πιο συγκεκριμένα στην τοπική χορήγηση δεν παρατηρήθηκαν τοπικές βλάβες.

Και οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες σε όλες τις παραμέτρους, όπως ηλικία- φύλο- σωματικό βάρος- βαθμός μόλυνσης κατά την επέμβαση, βεβαρημένο ιστορικό, επείγον της επέμβασης. Το γεγονός ότι έλαβαν δύο επιπλέον ασθενείς αντιβιοτικά ενδοφλέβια εξηγείται από το ότι δεν ήταν ελεγχόμενη η κατανομή στις δύο (2) ομάδες.

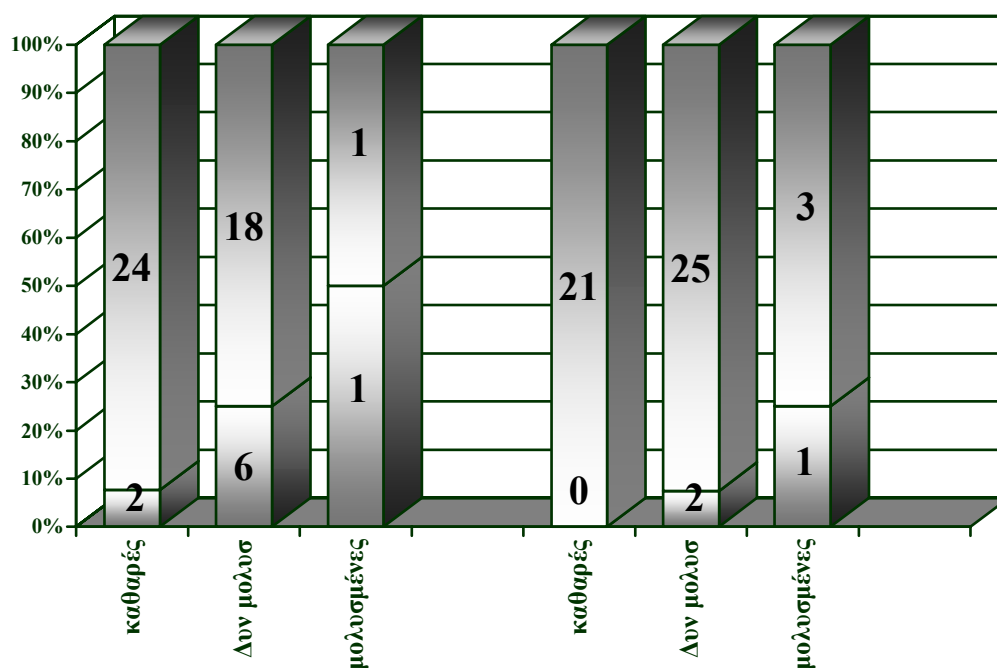
Αναλυτικότερα όσον αφορά την επιμόλυνση του τραύματος ανάλογα με την περιοχή της επέμβασης και την οδό χορήγησης του αντιβιοτικού, τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 3, που έχει ταξινομηθεί ανάλογα με το είδος της επέμβασης και στον Πίνακα 4, που έχει ταξινομηθεί σύμφωνα με την Διεθνή ταξινόμηση του American College of Surgeons που προαναφέραμε.

ΠΕΡΙΟΧΗ	2 gr κεφτριαξόνης iv			2 gr κεφτριαξόνης ppi		
	n	Μη λοίμωξη	%	n	Μη λοίμωξη	%
Χοληφόρα	21	17	82	23	21	91
Κήλες	23	19	82	21	21	100
Οξεία απόφραξη εντέρου	4	3	75	3	2	67
Σκωληκοειδίτιδα	1	1	100	1	1	100
Εγγ. παχέος εντέρου	-	-	-	1	1	100
Έλκος στομάχου + δωδεκαδάκτυλου	3	3	100	1	1	100
ΣΥΝΟΛΟ	52	43	83	50	47	94

**Πίνακας 3.** Συχνότητες και σχετικές συχνότητες του είδους των μετεγχειρητικών λοιμώξεων που παρουσιάστηκαν στους χειρουργηθέντες ασθενείς.

	Προφύλαξη με iv χορήγηση	Προφύλαξη με ppi χορήγηση
--	--------------------------	---------------------------

	n	Μη λοίμωξη	%	n	Μη λοίμωξη	%
Καθαρές	26	24	92	21	21	100
Δυνητικά μολυσμένες	24	18	75	25	23	93
Μολυσμένες	2	1	50	4	3	75
ΣΥΝΟΛΟ	52	43	83	50	47	94



**Πίνακας 4.** Συχνότητες και σχετικές συχνότητες των μετεγχειρητικών λοιμώξεων των χειρουργημένων ασθενών με βάση την Διεθνή ταξινόμηση τους.

Από τους παραπάνω πίνακες προκύπτει ότι από τους 52 ασθενείς που έλαβαν το αντιβιοτικό ενδοφλέβια 9 παρουσίασαν λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος. Στην καλλιέργεια υλικού από του τραύμα στους 2 απομονώθηκε *Escherichia Coli* και σε έναν *Staphylococcus Aureus* ενώ οι υπόλοιπες καλλιέργειες ήταν αρνητικές. Σε όλους τους ανωτέρω χορηγήθηκαν αντιβιοτικά ως έδειξε το αντιβιογράμμα. Ενώ στους υπόλοιπους δόθηκε αντιβιοτικό ευρέως φάσματος.

Από τους 50 που έλαβαν το αντιβιοτικό ενδοτοιχωματικά κατά μήκος της σχεδιαζόμενης εγχειρητικής τομής τρεις (3) μόνο παρουσίασαν μόλυνση του τραύματος. Από το υγρό του τραύματος απομονώθηκαν στην καλλιέργεια σε έναν *Escherichia Coli* και σε έναν *Staphylococcus Aureus* και στους τρεις (3) χορηγήθηκαν αντιβιοτικά. Από τους εννέα (9) ασθενείς της πρώτης ομάδας που παρουσίασαν επιμόλυνση του τραύματος οι τέσσερις (4) είχαν υποστεί εγχείρηση στα χοληφόρα, άλλοι τέσσερις (4) εγχείρηση κήλης εκ των οποίων οι δύο (2) είχαν

μη ανατασσόμενη υποτροπή δεξιάς βουβωνοκήλης, ο ένας (1) περιεσφιγμένη μηροκήλη, και ο άλλος (1) ομφαλοκήλη και ένας (1) οξεία εντερική απόφραξη από συμφύσεις λόγω παλαιάς χολοκυστεκτομής. Σύμφωνα δε με την κατάταξη του American College of Surgeons δύο (2) ασθενείς χειρουργήθηκαν με καθαρές επεμβάσεις, τέσσερις (4) με δυνητικά μολυσμένες και ένας (1) με μολυσμένη.

Από τους τρεις (3) ασθενείς της δεύτερης ομάδας οι δύο (2) υπέστησαν εγχείρηση στα χοληφόρα εκ των οποίων ο ένας (1) είχε αποφρακτικό ίκτερο λόγω χοληδοχολιθίασης και υπέστη χολοπεπτική αναστόμωση, με διάρκεια επέμβασης μεγαλύτερη του μέσου όρου και ο άλλος οξεία εντερική απόφραξη από περιεσφιγμένη βουβωνοκήλη. Σύμφωνα με την κατάταξη του American College of Surgeons οι δύο (2) υπεβλήθησαν σε δυνητικά μολυσμένη επέμβαση και ένας σε μολυσμένη. (Πίνακας 2)

Όσον αφορά στις άλλες επιπλοκές που παρουσίασαν οι ασθενείς:

1) Πνευμονικές λοιμώξεις: από τους πενήντα δύο (52) της πρώτης ομάδας οι πέντε (5) παρουσίασαν πνευμονική λοίμωξη εκ των οποίων οι τρεις (3) βρογχοπνευμονία λόγω του βεβαρημένου ιστορικού τους (βαρείς καπνιστές) ένας (1) πνευμονία και ένας (1) ατελεκτασία μέσου λοβού δεξιού πνεύμονος πιθανόν λόγω συμβάματος στην αναισθησία.

Από δε τους πενήντα (50) της δεύτερης ομάδας οι τέσσερις (4) παρουσίασαν πνευμονική λοίμωξη, εκ των οποίων οι δύο (2) βρογχίτιδα, ο ένας (1) πνευμονία (ιστορικό ΧΑΠ) και ένας (1) ατελεκτασία στους κάτω λοβούς άμφω.

Σε όλους τους ανωτέρω ασθενείς χορηγήθηκαν βρογχοδιασταλτικά και αντιβίωση.

2) Υπερπυρεξία: χαρακτηρίζομε την κλινική οντότητα όπου ο ασθενής παρουσιάζει πυρετό  $\geq 38^{\circ} \text{C}$  την πρώτη ή την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα και ο οποίος κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα την επόμενη. Εκτός από μία μέτρια λευκοκυττάρωση (περίπου 12.000), που μπορεί να οφείλεται σ' αυτή καθ' αυτή την επέμβαση δεν παρουσίαζε κανένα άλλο εργαστηριακό ή κλινικό εύρημα.

Υπερπυρεξία παρατηρήθηκε σε δέκα (10) ασθενείς της ομάδας I και δέκα (10) της ομάδας II οι οποίες παρήλθαν χωρίς την χορήγηση αντιβιοτικών ή άλλων φαρμάκων.

3) Τέλος έντεκα (11) ασθενείς και των δύο ομάδων υπέστησαν ουρολοίμωξη. Από αυτούς πέντε ανήκαν στην ομάδα I και έξι στην II.

Στους πέντε (5) της ομάδας I η λοίμωξη οφειλόταν στην τοποθέτηση ουροκαθετήρα, λόγω επισχέσεως στους τέσσερις (4) και λόγω διόγκωσης

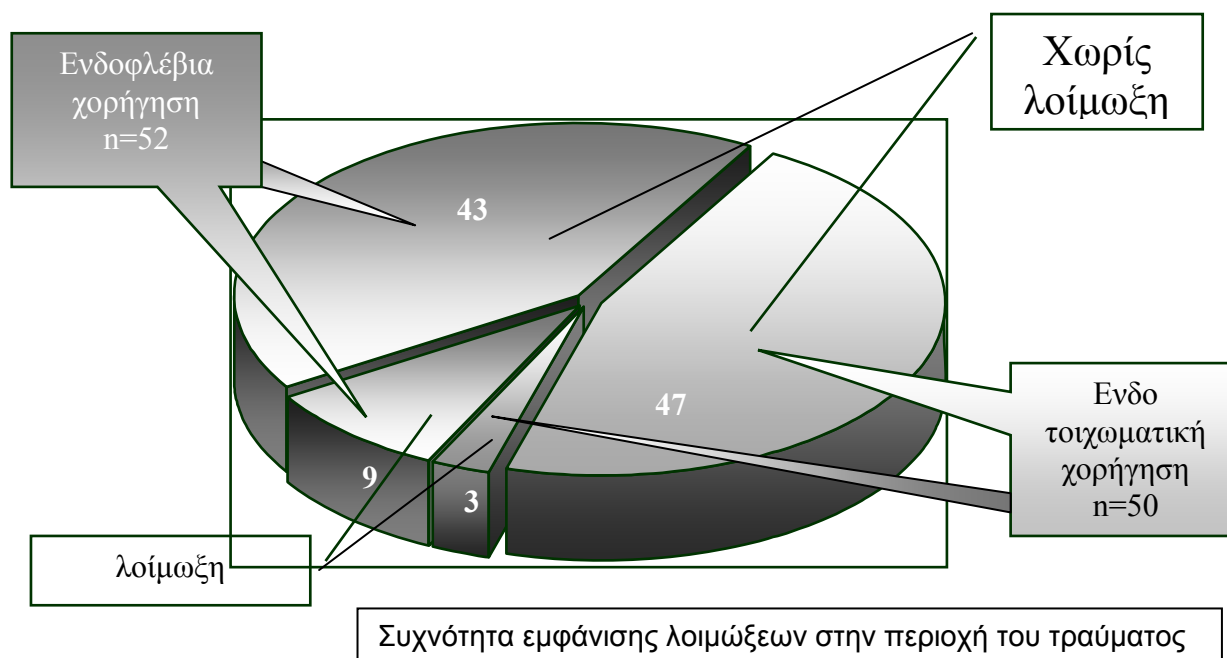
προστάτη από διαγνωσθέν αδένωμα προστάτη σε ένα (1). Και στους 5 αφαιρέθηκε ο καθετήρας και το ρύγχος εστάλη για καλλιέργεια όπου μόνο σε μια περίπτωση εδόθη θετική καλλιέργεια για ανάπτυξη *Proteus*, που ήταν ευαίσθητος στο Septrin.

Από τους 6 της ομάδας II, οι τέσσερις (4) έφεραν καθετήρα ενώ οι άλλοι δύο (2) όχι. Από τους δύο ασθενείς που δεν είχαν καθετήρα ο ένας (1) ήταν διαβητικός και ο άλλος (1) είχε υποθρεψία που πιθανόν να διευκόλυνε την εμφάνιση ουρολοίμωξης. Φυσικά και στους έντεκα (11) ασθενείς διεκόπη η χημειοπροφύλαξη και χορηγήθηκαν αντιβιοτικά για χημειοθεραπεία (Πίνακας 3).

Η διαφορά των δύο μεθόδων όσον αφορά την μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος θα μπορούσε να επισημανθεί με την παρακάτω στατιστική μελέτη:

	ΛΟΙΜΩΞΗ	ΟΧΙ ΛΟΙΜΩΞΗ	ΣΥΝΟΛΟ
<b>ΕΝΔΟΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΑ</b>	3	47	50
<b>ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ</b>	9	43	52
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	12	90	102

**Πίνακας 5.** Συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων στην περιοχή του τραύματος



Για την στατιστική μελέτη δημιουργήθηκε ένα γενικευμένο γραμμικό μοντέλο

(logit) με την βοήθεια του στατιστικού πακέτου Glim(56) το οποίο ελέγχει την σχέση της μεθόδου χορήγησης του αντιβιοτικού με το πηλίκο της πιθανότητας λοίμωξης προς την πιθανότητα μη λοίμωξης. Τα αποτελέσματα είναι:

$$\log \left[ \frac{\text{πιθανότητα λοίμωξης}}{\text{πιθανότητα μη λοίμωξης}} \right] = - 2,158 x - 0,5938$$

Η μεταβλητή (μέθοδος χορήγησης) είναι κατηγορική και παίρνει τιμές 1 όταν ακολουθείται ενδοτοιχωματική χορήγηση και -1 όταν ακολουθείται η ενδοφλέβια.

Από το παραπάνω μοντέλο συμπεραίνεται ότι η πιθανότητα μη λοίμωξης είναι ίση με 16 φορές της πιθανότητας λοίμωξης τραύματος όταν ακολουθείται η ενδοτοιχωματική χορήγηση. Ενώ η πιθανότητα μη λοίμωξης είναι ίση 5 φορές της πιθανότητας λοίμωξης όταν ακολουθείται η ενδοφλέβια χορήγηση. Τα παραπάνω στοιχεία οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 μεθόδων χορήγησης αντιβιοτικού με σαφή υπεροχή του χορηγούμενου ενδοτοιχωματικά κατά μήκος της σχεδιαζόμενης εγχειρητικής τομής αμέσως μετά την εισαγωγή στην νάρκωση.

Όσον αφορά τις συστηματικές λοιμώξεις συνολικά τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

	<b>ΛΟΙΜΩΞΗ</b>	<b>ΟΧΙ ΛΟΙΜΩΞΗ</b>	<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>
<b>ΕΝΔΟΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΑ</b>	20	30	50
<b>ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ</b>	20	32	52

**Πίνακας 6.** Συνολικός αριθμός λοιμώξεων που εμφανίζονται σε χειρουργημένους ασθενείς μετά από την ενδοφλέβια ή ενδοτοιχωματική χορήγηση κεφτριαξόνης.

Αναλύοντας τα παραπάνω δεδομένα δημιουργήσαμε ένα ίδιο με το προηγούμενο γραμμικό μοντέλο logit τα αποτελέσματα του οποίου είναι:

$$\log \left[ \frac{\text{πιθανότητα λ οίμωξης}}{\text{πιθανότητα μη λ οίμωξης}} \right] = - 0,4377 x - 0,03227$$

(x: μέθοδος χορήγησης)

Η μεταβλητή "μέθοδος χορήγησης" είναι κατηγορική και παίρνει τιμές 1 όταν ακολουθείται η ενδοτοιχωματική χορήγηση και -1 όταν ακολουθείται η ενδοφλέβια.

Από το παραπάνω μοντέλο συμπεραίνουμε ότι:

Η πιθανότητα μη λοίμωξης είναι ίση με μιάμιση (1,5) φορά της πιθανότητας

λοιμώξης όταν ακολουθείται η ενδοτοιχωματική χορήγηση, ενώ η πιθανότητα μη λοίμωξης είναι ίση με μία και έξι δέκατα (1,6) φορά της πιθανότητας λοίμωξης όταν ακολουθείται η ενδοφλέβια χορήγηση.

Τα παραπάνω αποτελέσματα οδηγούν ασφαλώς στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μεθόδων χορήγησης του αντιβιοτικού σε ότι αφορά τις συστηματικές λοιμώξεις.

### **Προτυποποίηση της καμπύλης**

Τα όρια ανίχνευσης με βάση τα δύο συστήματα ήταν 0.3 και 0.4 µg/ml. Η καμπύλη που προέκυψε με εφαρμογή της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων για την βελτιστοποίηση των τιμών ήταν η  $y = 5,12 x - 1,31$  όπου  $x$  ο λόγος της κεφτριαξόνης ως προς την πρότυπη ουσία και  $y$  η υπολογιζόμενη συγκέντρωση. Ο συντελεστής συσχέτισης ήταν  $r = 0,9981$  ενώ το τυπικό σφάλμα μέσης τιμής της εκτιμώμενης κλίσης ήταν 0.1261 µg/ml. Ο μέσος συντελεστής μεταβλητότητας για τις τιμές των συντελεστών παλινδρόμησης ήταν 3,6% με εύρος 2,1-8,5.

### **ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΚΕΦΤΡΙΑΞΟΝΗΣ**

Για την μελέτη της φαρμακοκινητικής της κεφτριαξόνης ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία. Από τα 102 άτομα που υπέστησαν χειρουργική επέμβαση επιλέχθηκε ένα υποσύνολο από 36 ασθενείς. Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του δείγματος που επιλέχθηκε.

<b>Μεταβλητή</b>	<b>Εύρος Δείγματος</b>
Βάρος	65-80 Kg
Ηλικία	25-35 ετών
Φύλο	18 άνδρες, 16 γυναίκες

**Πίνακας 7.** Χαρακτηριστικά δείγματος που επιλέχθηκε για την μελέτη της φαρμακοκινητικής της κεφτριαξόνης.

Το δείγμα των 36 ασθενών χωρίστηκε σε δύο ίσου μεγέθους ομάδες (Α και Β) των 18 ατόμων. Η διαδικασία χορήγησης του φαρμάκου και στις δύο ομάδες ήταν η ίδια που περιγράφηκε στην παράγραφο «Ασθενείς και Μέθοδοι». Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της κεφτριαξόνης στο πλάσμα.



Χρόνος (ώρες, h)	Συγκέντρωση στο πλάσμα Μέση τιμή δείγματος ± τυπική απόκλιση	
	ΟΜΑΔΑ Α Ενδοφλέβια	ΟΜΑΔΑ Β Ενδοτοιχωματική
0.50	256.7 ± 37.5	82.5 ± 11.6
1.00	197.7 ± 32.2	96.1 ± 21.8
1.50	156.8 ± 19.7	99.5 ± 14.2
2.00	139.2 ± 16.6	88.6 ± 20.9
3.00	122.7 ± 22.3	84.9 ± 17.9
4.00	108.4 ± 18.2	74.8 ± 16.9
5.00	90.8 ± 19.1	68.3 ± 19.5
6.00	84.7 ± 13.0	55.1 ± 16.3
12.00	30.4 ± 7.9	32.2 ± 10.4
24.00	15.7 ± 7.5	12.4 ± 4.5

\* Τα δεδομένα έχουν κανονικοποιηθεί στα 70 kg βάρος σώματος.

\*\* Σφάλμα στην ώρα αιμοληψίας ± 0.05 hour

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.** Συγκέντρωση κεφτριαξόνης στο πλάσμα σε χρονικό διάστημα 24 ωρών από την έναρξη της εγχείρησης σε 36 ασθενείς

Από τον Πίνακα 8 παρατηρούμε ότι στην ενδοφλέβια χορήγηση η συγκέντρωση μειώνεται συνεχώς κατά όλο το χρονικό διάστημα των μετρήσεων 256,7 ± 37,5 µg/ml σε χρόνο 0 έως 15,7 ± 7,5 µg/ml στις 24 ώρες. Η περιεγχειρητική -ενδοτοιχωματική χορήγηση εμφανίζει αύξηση μέχρι περίπου 1,5 ώρα μετά την έναρξη της εγχείρησης (82,5 ± 11,6 και 99,5 ± 14,2 µg/ml σε χρόνους 0,5 και 1,5 ώρες). Έπειτα η συγκέντρωση φθίνει μέχρι την τελευταία μέτρηση 12,4 ± 4,5 στις 24 ώρες.

Για την μοντελοποίηση των τιμών των συγκεντρώσεων της κεφτριαξόνης που υπολογίσθηκαν χρησιμοποιήθηκαν δύο φαρμακοκινητικές προσεγγίσεις τα χαρακτηριστικά καθώς και τα αποτελέσματα αναλύονται στις παρακάτω παραγράφους.

## Φαρμακοκινητική Προσέγγιση

### Μέρος Ι

Οι τιμές των συγκεντρώσεων των δειγμάτων αίματος που ελήφθησαν κατατάχθηκαν σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αφορούσε την ενδοφλέβια

χορήγηση, ενώ η δεύτερη την περιεγχειρητική-ενδοτοιχωματική. Για κάθε στιγμή αιμοληψίας 0,5 - 1 - 1,5 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 12 έως 24 ώρες υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση για όλους τους ασθενείς (Πίνακας 6) (41,42). Οι τιμές των συγκεντρώσεων προέκυψαν με χρήση του λογιστικού φύλου Excel 4.0 της Microsoft καθώς και με το πρόγραμμα Statgraphics 4.0 for DOS (54).

Για την ενδοτοιχωματική χορήγηση έγινε χρήση του ανοικτού μοντέλου δύο διαμερισμάτων (open two compartment model), ενώ για την ενδοτοιχωματική χορήγηση το ανοικτό μοντέλο ενός διαμερίσματος (open one compartment model).

Τα δεδομένα προσαρμόστηκαν στις καμπύλες  $C_p(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$  για την ενδοφλέβια χορήγηση και  $C_p(t) = B e^{-\beta t} - C_p^0 e^{-K_a t}$  για την ενδοτοιχωματική χορήγηση. Οι εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν περιγράφονται στο Γενικό μέρος της διδακτορικής διατριβής (στοιχεία φαρμακοκινητικής). Στις εξισώσεις που περιγράφονται ο όρος  $C_p(t)$  συμβολίζει την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα κατά την χρονική στιγμή  $t$ , ενώ τα  $A$ ,  $\alpha$ ,  $B$ ,  $\beta$ ,  $C_p^0$ ,  $K_a$  είναι παράμετροι. Οι όροι  $Ae^{-\alpha t}$  και  $Be^{-\beta t}$  αφορούν ο πρώτος την απομάκρυνση του φαρμάκου -μέσω απέκκρισης ή άλλης οδού- από το κεντρικό διαμέρισμα και ο δεύτερος την μεταφορά του φαρμάκου από το κεντρικό στο περιφερικό διαμέρισμα. Ο όρος  $-C_p^0 e^{-K_a t}$  αφορά την απορρόφηση του φαρμάκου στο κεντρικό διαμέρισμα όταν εισάγεται από τον υποδόριο φραγμό.

Η προσαρμογή των δεδομένων έγινε με την ρουτίνα NONLIN του στατιστικού προγράμματος Statgraphics 4.0 για DOS (54). Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που υπολογίζονται με την παραπάνω προσέγγιση παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Οι ατομικές συγκεντρώσεις ανά χρονική στιγμή αιμοληψίας παρουσιάζονται στο Διάγραμμα 9.

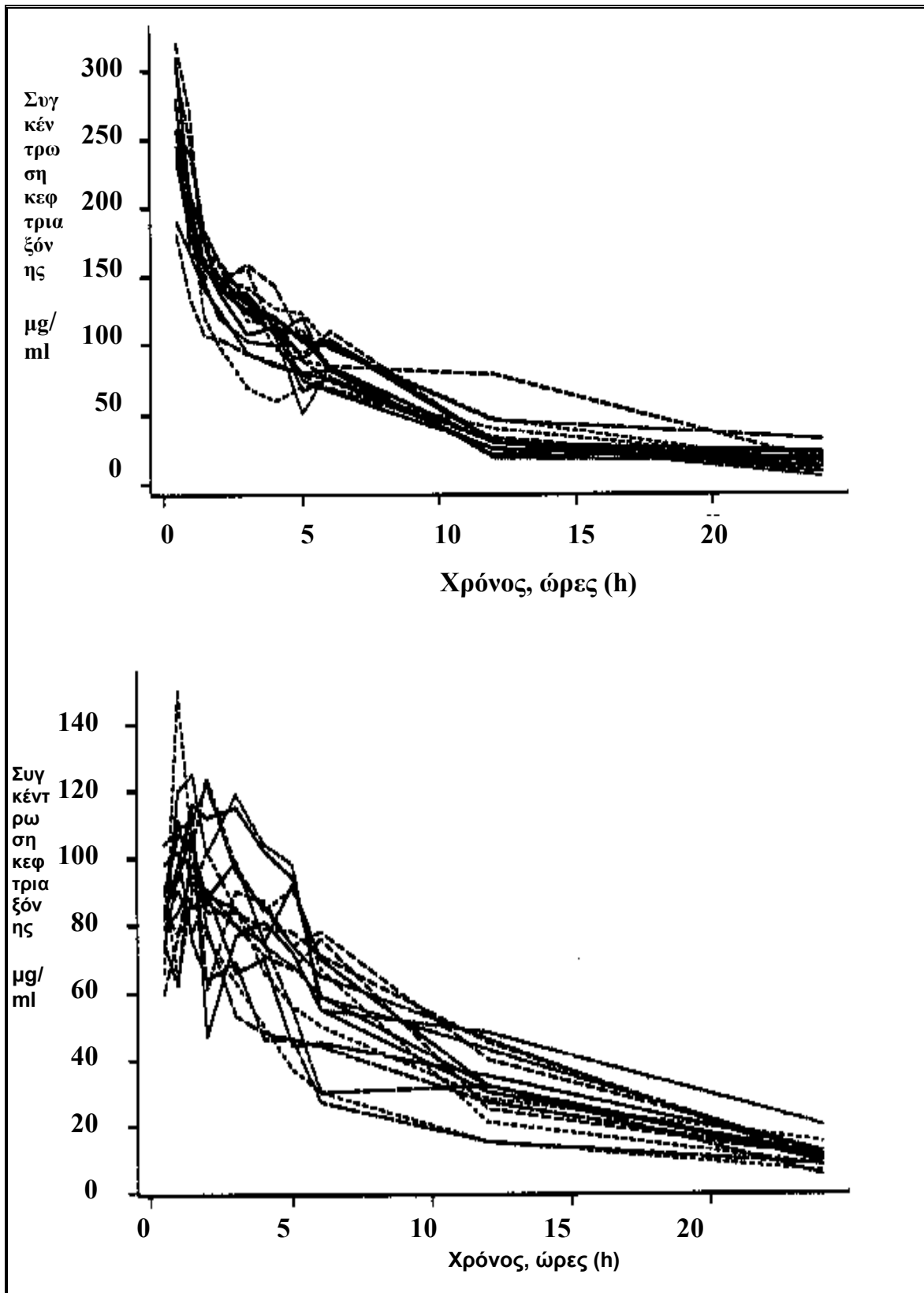
Φαρμακοκινητικοί παράμετροι	Ενδοφλέβια χορήγηση	Ενδοτοιχωματική χορήγηση
A, $\mu\text{g/ml}$	$224.5 \pm 26.2$	-
$\alpha$ , 1/h	$1.76 \pm 0.28$	-
$t_{\alpha/2}$ , h	$0.39 \pm 0.01$	-
B, $\mu\text{g/ml}$	$175.7 \pm 9.0$	$114.6 \pm 3.2$
$\beta$ , 1/h	$0.13 \pm 0.01$	$0.11 \pm 0.01$

$t_{\beta/2}$ , h	$5.39 \pm 0.20$	$5.57 \pm 0.14$
$C_p^0$ , $\mu\text{g/ml}$	-	$119.8 \pm 58.1$
$K_{\alpha}$ , $\text{h}^{-1}$	-	$3.05 \pm 1.05$
$C_{\max}$ , μέγιστη συγκέντρωση, $\mu\text{g/ml}$	$400.2 \pm 28.9$	$97.6 \pm 1.7$
$t_{\max}$ , χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης, h	0	$1.15 \pm 0.12$
$AUC_{0-\infty}$ , $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$	$1495.0 \pm 65.0$	$1018.6 \pm 39.2$
Βιοδιαθεσιμότητα, f		$0.68 \pm 0.04$

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9.** Υπολογισμός των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με εύρεση των μέσων τιμών συγκέντρωσης για όλους τους ασθενείς και εφαρμογή των φαρμακοκινητικών μοντέλων.

Από τον Πίνακα 7 αποδεχόμαστε ότι η μέγιστη συγκέντρωση της κεφτριαξόνης παρουσιάζεται για την ενδοφλέβια χορήγηση σε χρόνο 0 h ( $C_{\max} = 400.2 \pm 28.9 \mu\text{g/ml}$ ), ενώ υπολογίζεται για την ενδοτοχωματική χορήγηση σε χρόνο  $1.15 \pm 0.12$  h ( $C_{\max} = 97.6 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ ). Οι χρόνοι ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της κεφτριαξόνης από τον οργανισμό ( $t_{\beta/2}$ ) που υπολογίζονται με βάση τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων  $\beta$  είναι  $5.39 \pm 0.20$  h και  $5.57 \pm 0.14$  h για την iv και την sc αντίστοιχα. Η σχέση που συνδέει τις παραμέτρους  $\beta$  και  $t_{\beta/2}$  είναι  $t_{\beta/2} = (1/\beta) * \ln 2$  (Γενικό Μέρος).

Η βιοδιαθεσιμότητα της κεφτριαξόνης εμφανίζεται αρκετά χαμηλή ( $f = 0.68 \pm 0.04$ ).



**Διάγραμμα 9.** Ατομικά φαρμακοκινητικά δεδομένα για ενδοφλέβια χορήγηση (πάνω) και ενδοτοιχωματική-περιεγχειρητική χορήγηση (κάτω)

## Φαρμακοκινητική Προσέγγιση

### Μέρος II

Τα δεδομένα που προέκυψαν από τον υπολογισμό των συγκεντρώσεων στο αίμα επεξεργάστηκαν και με ένα δεύτερο τρόπο. Οι συγκεντρώσεις όπως και στην πρώτη φαρμακοκινητική προσέγγιση χωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με την οδό της προεγχειρητικής χορήγησης. Η προσαρμογή όμως των φαρμακοκινητικών εξισώσεων στα δεδομένα γίνεται ατομικά για κάθε ασθενή που υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση [43].

Η δεύτερη αυτή προσέγγιση είναι και η πιο αποδεκτή μεθοδολογικά. Επίσης είναι πιο πλούσια σε πληροφορίες μια και προσφέρει συμπεράσματα σχετικά με τις διαφοροποιήσεις που μπορεί να επικρατούν για την πορεία του φαρμάκου σε κάθε άτομο. Επιπρόσθετα μπορεί συγκριτικά με τις άλλες καμπύλες να γίνουν υποθέσεις για κλινικούς ή φυσιολογικούς παράγοντες που υπεισέρχονται και προκαλούν τις διαφοροποιήσεις.

Οι φαρμακοκινητικές εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και τα μοντέλα -ενός ή δύο διαμερισμάτων είναι τα ίδια που χρησιμοποιήθηκαν και στην πρώτη προσέγγιση. Η προσαρμογή των δεδομένων έγινε με την ρουτίνα NONLIN του στατιστικού προγράμματος Statgraphics 4.0 για DOS.

Οι μέσες τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που υπολογίζονται με την παραπάνω προσέγγιση παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 10 παρατηρούμε ότι η μέγιστη συγκέντρωση της κεφτριαξόνης θεωρείται ότι παρουσιάζεται για την ενδοφλέβια χορήγηση σε χρόνο 0 ( $C_{max} = 454,6 \pm 23,9$  μg/ml), ενώ υπολογίζεται για την ενδοτοιχωματική χορήγηση σε χρόνο  $1,32 \pm 0,12$  ώρες ( $C_{max} = 98,0 \pm 4,2$  μg/ml). Συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές της πρώτης προσέγγισης (Πίνακας 6) παρατηρείται ότι η ενδοφλέβια  $C_{max}$  υπολογίζεται υψηλότερη στην πρώτη περίπτωση ενώ η  $C_{max}$  της ενδοτοιχωματικής δε διαφοροποιείται σημαντικά.

Οι χρόνοι ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της κεφτριαξόνης από τον οργανισμό ( $t_{\beta/2}$ ) που υπολογίζονται με βάση τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων  $\beta$  είναι  $5.88 \pm 0.48$  h και  $5.93 \pm 0.63$  h για την iv και την sc αντίστοιχα. Η βιοδιαθεσιμότητα της κεφτριαξόνης εμφανίζεται και σε αυτήν την προσέγγιση χαμηλή, υψηλότερη όμως της πρώτης προσέγγισης ( $f = 0.73 \pm 0.04$ ).

Φαρμακοκινητικοί Παράμετροι	Ενδοφλέβια χορήγηση	Ενδοτοιχωματική χορήγηση
A, µg/ml	280.3 ± 23.4	-
α, 1/h	2.10 ± 0.22	-
t <sub>α/2</sub> , h	0.39 ± 0.04	-
B, µg/ml	174.4 ± 8.9	134.0 ± 8.7
β, 1/h	0.13 ± 0.01	0.13 ± 0.02
t <sub>β/2</sub> , h	5.88 ± 0.48	5.93 ± 0.63
C <sub>p</sub> <sup>0</sup> , µg/ml	-	143.2 ± 42.0
K <sub>α</sub> , 1/h	-	2.21 ± 0.44
Μέγιστη συγκέντρωση, µg/ml	454.6 ± 23.9	98.0 ± 4.2
Χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης, h	0	1.32 ± 0.12
AUC <sub>0-∞</sub> , µg.h/l	1547.0 ± 56.6	1024.6 ± 96.6
Βιοδιαθεσιμότητα, f	-	0.73 ± 0.07

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.** Υπολογισμός των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με εφαρμογή των φαρμακοκινητικών μοντέλων για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Οι τιμές που παρουσιάζονται αντιστοιχούν στις μέσες τιμές για κάθε παράμετρο.

### Συγκεντρώσεις σε ιστούς και υγρό χειρουργικής τομής

Οι συγκεντρώσεις της κεφτριαξόνης που υπολογίστηκαν σε ιστό που πάρθηκε από την περιοχή της εγχειρητικής τομής του ασθενή λίγο πριν το κλείσιμο της συγκρίθηκαν ανάλογα με την οδό χορήγησης. Ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για τις συγκεντρώσεις του υγρού από την περιοχή της εγχειρητικής τομής που λήφθηκε 24 ώρες μετά την έναρξη της εγχείρησης.

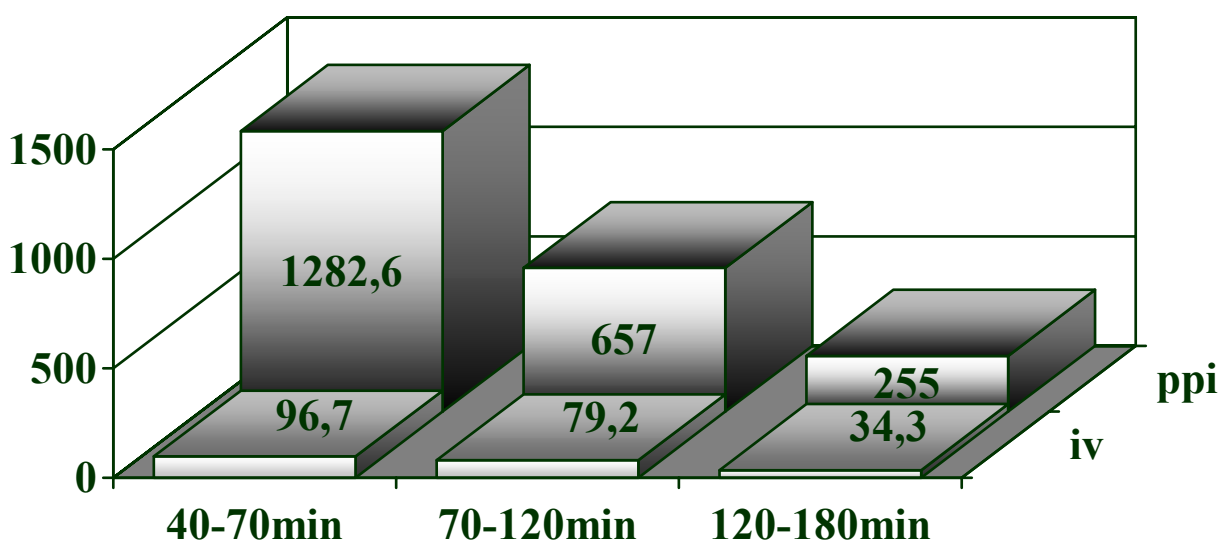
Οι εγχειρήσεις χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες a, b και c ανάλογα με το χρονικό διάστημα που διήρκεσαν. Η ομάδα (a) περιελάμβανε εγχειρήσεις που η χρονική τους διάρκεια ήταν από 40-70 min, η ομάδα (b) εγχειρήσεις χρονικής διάρκειας 70-120 min και η (c) εγχειρήσεις χρονικής διάρκειας από 120-180 min. Η διαφοροποίηση αυτή κρίθηκε αναγκαία μια και η συγκέντρωση του φαρμάκου στον οργανισμό είναι φθίνουσα συνάρτηση του χρόνου.

Η συσχέτιση των δεδομένων έγινε ως προς τους παράγοντες: α) οδός χορήγησης, β) χρονικό διάστημα εγχείρησης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους Πίνακες 11(i) και 11(ii). Από τις τιμές που παρουσιάζονται στους παρακάτω

πίνακες βλέπουμε ότι σημαντική διαφορά (95%) μεταξύ των συγκεντρώσεων μεταξύ των δύο οδών χορήγησης είτε αναφερόμαστε σε λαμβανόμενο ιστό είτε αναφερόμαστε σε υγρό από την περιοχή της τομής. Σημαντική διαφορά (95%) υπάρχει μεταξύ των συγκεντρώσεων σε σχέση με την οδό χορήγησης. Ο υπολογισμός της σημαντικότητας της διαφοράς των συγκεντρώσεων έγινε με χρήση t-test του στατιστικού πακέτου SPSS 6.01 (55).

(i) Δείγμα		Πηγές Μεταβλητότητας				Συσχέτιση
		Ενδοτοιχωματική (οδός χορήγησης B)	Ενδοφλέβια (οδός χορήγησης A)	Οδός χορήγησης	Χρονικό διάστημα	
Ιστός	a	1282.6 (404.3)	96.7 (38.8)			
		1258.0 (830-1850)	105.0 (30-130)			
	b	657.0 (320.2)	79.2 (51.6)	P < 0.001	P < 0.001	N.S.
		540.0 (355-1130)	70.0 (25-150)			
	c	255.0 (209.8)	34.3 (16.9)			
		180.0 (95-620)	28.0 (18-65)			

**Πίνακας 11(i).** Συγκεντρώσεις κεφτριαξόνης στο λαμβανόμενο από τη χειρουργική τομή ιστό στο τέλος της κάθε εγχείρησης



Συγκεντρώσεις κεφτριαξόνης σε ιστοτεμάχιο λαμβανόμενο από τη χειρουργική τομή στο τέλος της κάθε εγχείρησης

(ii) Δείγμα	Ενδοτοιχωματική (οδός χορήγησης Β)	Ενδοφλέβια (οδός χορήγησης Α)	Πηγές Μεταβλητότητας		
			Οδός χορήγησης	Χρονικό διάστημα	Συσχέτιση
Υγρό από την τομή	a 859.6 (345.2)* 850.0 (420-1342)**	108.3 (34.3) 105.0 (70-160)			
	b 431.8 (279.9) 309.0 (145-851)	95.8 (32.3) 92.5 (60-150)	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.005
	c 117.4 (45.0) 114.0 (62-173)	51.0 (16.5) 46.0 (35-80)			

\* Πάνω σειρά: μέση τιμή και τυπική απόκλιση στην παρένθεση

\*\* Κάτω σειρά: μεσαία τιμή και εύρος στην παρένθεση

**Πίνακας 11(ii).** Συγκεντρώσεις κεφτριαξόνης στο υγρό που έχει ληφθεί από τη χειρουργική τομή 24 ώρες μετά την έναρξη της εγχείρησης.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εξέλιξη της χειρουργικής στηρίζεται σε εφαρμογή μοντέρνων μεθόδων προφύλαξης από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, που μπορεί να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα μιας χειρουργικής επέμβασης. Ένας απ' αυτούς του εξωγενείς παράγοντες - ο κυριότερος ίσως- είναι ο μικροβιακός, τα διάφορα μικρόβια δηλαδή τα οποία μπορούν να προκαλέσουν μετεγχειρητική φλεγμονή (8, 15, 50)

Οι McDermott και Roger ισχυρίζονται (57) ότι είναι αδύνατον να φαντασθούν μια αλματώδη εξέλιξη της καρδιοχειρουργικής ή της ορθοπεδικής χωρίς τη χρήση της προφυλακτικής αντιβίωσης. Γνωρίζουμε ότι κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης εξασθενούν ή καταστρέφονται οι φυσικές αμυντικές ικανότητες του οργανισμού όπως είναι το δέρμα, το αντανακλαστικό του βήχα, η βλενογονική μεμβράνη έτσι ώστε δυνητικά ο οργανισμός του ασθενή εκτίθεται σε μια πληθώρα παθογόνων μικροοργανισμών (58). Όταν σ' αυτά προστεθεί η υπερέκκριση επινεφρίνης λόγω stress ή αφυδάτωση ή υποξία των ιστών (59,60) γεγονότα που αυξάνουν την πιθανότητα ή την σοβαρότητα μιας μετεγχειρητικής λοίμωξης τότε γίνεται πιο κατανοητό πόσο σημαντική είναι η προσπάθεια ενίσχυσης του οργανισμού στην καταπολέμηση των μικροβίων με την προσθήκη προφυλακτικά ενός αντιβιοτικού που θα δράσει ανασταλτικά στην πιθανότητα μιας μετεγχειρητικής λοίμωξης.

Από τότε που ο Burge το 1960 έθετε τις αρχές της χημειοπροφύλαξης στην χειρουργική (29, 61) έχουν δημοσιευθεί δεκάδες ανακοινώσεις που σκοπό έχουν να επισημοποιήσουν την θέση του Burge (29, 33, 37, 58, 61, 62, 63, 64) και παράλληλα να εξηγήσουν το φαινόμενο της αυξημένης επίπτωσης των λοιμώξεων στο χειρουργούμενο ασθενή ή τον τρόπο αντιμετώπισης του. Έτσι ο Chodack και οι συνεργάτες του (65) προτείνουν ότι για την χρήση χημειοπροφύλαξης πρέπει να τηρούνται τα ακόλουθα κριτήρια:

- α)** η χορήγηση του αντιβιοτικού να γίνεται προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά σε τέτοιο χρόνο που οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο αίμα ή στους ιστούς του χειρουργούμενου ασθενούς να ευρίσκονται στο μέγιστο σημείο δράσεως
- β)** πρέπει το τραύμα να μην είναι μολυσμένο προεγχειρητικά αποκλείοντας της χημειοπροφύλαξης της ρυπαρές επεμβάσεις
- γ)** χορήγηση εκείνου του αντιβιοτικού που δρα επί των πιθανολογούμενων μικροβίων.

δ) όταν ο χρόνος της εγχείρησης παρατείνεται πέραν του χρόνου ημιζωής του αντιβιοτικού πρέπει να χορηγείται μια συμπληρωτική δόση (61,62).

Παρά το γεγονός ότι οι παράγοντες που επηρεάζουν την τοξικότητα ή την αντοχή ενός μικροβίου είναι εν πολλοίς ανεξερεύνητοι (14, 49) η χορήγηση ενός αντιβιοτικού ευρέως φάσματος που να δρα επί των κοινότερων μικροβίων όπως *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* και *enterobacter* είναι η πλέον συνήθης (29-30, 65). Οι Gulielmo και συνεργάτες (29) σε μια μεγάλη σειρά μελετών δείχνουν ότι σε καθαρές επεμβάσεις η επίπτωση μετεγχειρητικής λοίμωξης φθάνει σε ποσοστό 2%-12% επιβεβαιώνοντας άλλη μελέτη που δίνει ποσοστά 5-12%. Ο Platt και οι συνεργάτες σε μια μελέτη βουβωνοκηλών και 141.000 μαστεκτομών το 1987 ανεβάζει το ποσοστό σε 5-12% που μπορεί να γίνει μεγαλύτερο σε περίπτωση που δεν πληρούνται οι κατάλληλες συνθήκες ασηψίας-αποστείρωσης του χώρου των χειρουργείου (49).

Σε μια άλλη μελέτη (29) αναφέρονται επιπτώσεις λοιμώξεων σε εγχειρήσεις στομάχου απλή βαγοτομή 6%, γαστρεκτομή 13,4%, γαστρικό καρκίνωμα 17,2% ή γαστρορραγία 25% (66). Σε εγχείρηση χοληφόρων σε ασθενείς με θετική καλλιέργεια χολής ίδια σε *Escherichia coli*, *Klempsiela* ή *Staphylococcus aureus* το 33% (29-31, 45) σε εγχειρήσεις παχέος εντέρου 30% (67-68). Η παχυσαρκία σε όλες τις ανωτέρω περιπτώσεις αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης (29, 68). Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η προεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών μειώνει τον μετεγχειρητικό κίνδυνο λοιμώξεως κατά 80% (29, 30, 62, 69). Διάφορες μελέτες (70, 71, 72, 73) προτείνουν τις κεφαλοσπορίνες ως τα αντιβιοτικά με τη μέγιστη δράση στα ανωτέρω πιθανολογούμενα μικρόβια ή της χλωρίδας του δέρματος του εντέρου, της χολής ή του ουρογεννητικού συστήματος. Επιπρόσθετα αναπτύσσουν υψηλά επίπεδα συγκεντρώσεων στο αίμα, στους ιστούς του οργανισμού και στην χολή, με σχετικά μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ παράλληλα έχουν μικρότερη τοξικότητα από ό,τι άλλα αντιβιοτικά. Οι λόγοι αυτοί τα κάνουν να προτιμούνται στην εμπειρική προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη (29, 74, 75, 76, 77).

Οι οδοί χορήγησης αντιβιοτικών κατά την προεγχειρητική προφύλαξη αναφέρονται στο "Γενικό μέρος". Το 1982 όμως ο Taylor και οι συνεργάτες βασιζόμενοι στα γεγονότα ότι:

α) η περιοχή του εγχειρητικού τραύματος είναι ο συνηθέστερος τρόπος ανάπτυξης και διασποράς των μικροβίων και

β) η ύπαρξη αντιβιοτικού στην περιοχή του τραύματος μειώνει σημαντικά την πιθανότητα λοίμωξης του τραύματος καθώς και του υπόλοιπου οργανισμού (12,22, 23, 24, 34, 78, 79, 80, 81, 82), προτείνουν μια νέα οδό χορήγησης. Η νέα αυτή μέθοδος είναι η ενδοτοιχωματική έγχυση αντιβιοτικού κατά μήκος της προσχεδιαζόμενης εγχειρητικής τομής με την εισαγωγή στην αναισθησία (16, 34, 78, 79, 80).

Στη βάση αυτής της παρατήρησης στηρίχθηκε η παραπάνω διδακτορική διατριβή που έγινε με εκατόν δύο (102) ασθενείς που χειρουργήθηκαν με διάφορες επεμβάσεις στην κλινική σε ένα διάστημα έξι (6) μηνών. Η κεφτριαξόνη προτιμήθηκε γιατί κρίθηκε:

- 1) ότι δεν θα έχουν αναπτυχθεί ανθεκτικά στελέχη ως πρωτοχρησιμοποιούμενο φάρμακο
- 2) έχει υψηλή συγκέντρωση στο πλάσμα και στους ιστούς
- 3) έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (44, 47, 72)
- 4) έχει υψηλή ευαισθησία έναντι των περισσοτέρων μικροβίων
- 5) αναπτύσσει υψηλά επίπεδα στην χολή (5, 44-45)
- 6) έχει μικρότερη τοξικότητα έναντι άλλων αντιβιοτικών (83, 84, 85).

Αξιοσημείωτα συμπεράσματα προκύπτουν από την φαρμακοκινητική μελέτη της κεφτριαξόνης καθώς και επιβεβαίωση ήδη γνωστών αποτελεσμάτων.

Με βάση τα στοιχεία του Διαγράμματος 10 καθώς και του Πίνακα 6 προκύπτει ότι η πορεία του φαρμάκου στο οργανισμό του ασθενούς παρουσιάζει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- 1) Στην ενδοφλέβια χορήγηση η πορεία του φαρμάκου προκύπτει από τον συνδυασμό δύο εκθετικά μειωμένων συναρτήσεων. Από την αριθμητική ανάλυση των δεδομένων προκύπτει ότι η πρώτος όρος  $Ae^{-\alpha t}$  υπερिσχύει του δεύτερου  $Be^{-\beta t}$  από την αρχή της χορήγησης και για διάστημα από 0-2 h περίπου. Μετά την δεύτερη περίπου ώρα ο όρος  $Ae^{-\alpha t}$  γίνεται αρκετά μικρότερος του  $Be^{-\beta t}$ . Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι η απομάκρυνση του φαρμάκου από τον οργανισμό γίνεται από το κεντρικό διαμέρισμα τις πρώτες ώρες της χορήγησης. Στη συνέχεια η μεταφορά του φαρμάκου από το κεντρικό διαμέρισμα (συστηματική κυκλοφορία, νεφροί κ.ά) προς τους ιστούς είναι μεγαλύτερη.
- 2) Στην ενδοτοιχωματική χορήγηση οι όροι που χρησιμοποιούνται για την περιγραφή είναι οι  $-C_p^0 e^{-K_{at} t}$  και  $Be^{-\beta t}$ . Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο όρος  $-C_p^0 e^{-K_{at} t}$  σχετίζεται με την μεταφορά του φαρμάκου μέσω του υποδόριου φραγμού

στην συστηματική κυκλοφορία, ενώ ο όρος  $Be^{-\beta t}$  σχετίζεται με την μεταφορά του φαρμάκου από το κεντρικό στο περιφερικό διαμέρισμα. Από την αριθμητική ανάλυση των τιμών των παραμέτρων (Πίνακας 10) προκύπτει ότι ο πρώτος όρος  $-C_p^0 e^{-k_{at}}$  εμφανίζεται σημαντικότερος το πρώτο χρονικό διάστημα  $\sim 1$  h σε σχέση με τον δεύτερο. Στη συνέχεια ( $t \gg 1$ h) ο δεύτερος όρος  $Be^{-\beta t}$  υπερिशύει του πρώτου ή διαφορετικά η απορρόφηση του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία έχει ολοκληρωθεί και στη συνέχεια μεταφέρεται στο περιφερικό διαμέρισμα.

Επίσης από τις τιμές που προκύπτουν για τις φαρμακοκινητικές μεταβλητές  $B$ ,  $\beta$ ,  $t_{\beta/2}$  από τον Πίνακα 10 παρατηρείται ότι οι τιμές έχουν τιμές που δεν διαφοροποιούνται σημαντικά και στις δύο οδούς χορήγησης ( $t_{\beta/2}$ :  $5,88 \pm 0,48$  h (iv),  $5,93 \pm 0,63$  h (pri)),  $\beta$ :  $0,13 \pm 0,01$  1/h (iv),  $0,13 \pm 0,02$  1/h (pri)) εκτός ίσως από την κάπως μεγαλύτερη τιμή του  $B$  για την ενδοφλέβια ( $174,4 \pm 8,9$   $\mu\text{g/ml}$  (iv),  $134,0 \pm 8,7$   $\mu\text{g/ml}$  (pri)). Τα παραπάνω δεικνύουν, κάτι που αναμένεται, ότι η πορεία μεταφοράς του φαρμάκου από το κεντρικό στο περιφερικό διαμέρισμα δεν εξαρτάται από την οδό χορήγησης.

Από την μελέτη προκύπτει ότι ανεξάρτητα από τη φαρμακοκινητική προσέγγιση που χρησιμοποιείται επιβεβαιώνεται ότι ο χρόνος ημιζωής της κεφτριαξόνης είναι εξαιρετικά υψηλός σε σύγκριση με άλλες κεφαλοσπορίνες που χρησιμοποιούνται σε διάφορα σκευάσματα (Πίνακας 1). Οι περισσότερες κεφαλοσπορίνες έχουν ένα εύρος στο χρόνο ημίσειας ζωής από 0,5-3,5 ώρες. Ο εξαιρετικά υψηλός χρόνος  $t_{1/2}$  της κεφτριαξόνης οφείλεται στο ότι η κεφτριαξόνη συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος αρκετά ισχυρά σε ποσοστό περίπου 90% (45, 74).

Οι τιμές που υπολογίζονται για τον χρόνο ημίσειας ζωής παρουσιάζονται αρκετά μικρότερες από τιμές άλλων μελετών (Πίνακας 12). Οι μελέτες του Πίνακα 12 έχουν το χαρακτηριστικό ότι αναφέρονται σε υγιείς εθελοντές στους οποίους έχει δοθεί μία δόση κεφτριαξόνης.

Από το Διάγραμμα 11 που παρουσιάζεται παρακάτω προκύπτει ότι η πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό του ασθενή εξαρτάται από την οδό χορήγησης. Στην ενδοφλέβια χορήγηση η συγκέντρωση μειώνεται συνεχώς με την πάροδο του χρόνου ενώ στην ενδοτοιχωματική χορήγηση εμφανίζεται μία μέγιστη τιμή στην συγκέντρωση σε χρονικό διάστημα από 1-1.5 ώρα μετά την χορήγηση. Παρατηρεί κανείς ότι τα υπολογιζόμενα επίπεδα -συγκεντρώσεις- του φαρμάκου είναι διαφοροποιημένα για το χρονικό διάστημα από 0-6 h ενώ για το χρονικό

διάστημα 12-24 ώρες τα επίπεδα κεφτριαξόνης είναι περίπου τα ίδια. Στο ίδιο συμπέρασμα μπορούμε να καταλήξουμε με την χρήση t-test. Σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα του Πίνακα 8 για τις τιμές των  $t_{max}$  και  $C_{max}$  προκύπτει ότι για τις 6 πρώτες ώρες τα επίπεδα στο πλάσμα μέσω της ενδοτοιχωματικής χορήγησης είναι αρκετά χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα της ενδοφλέβιας. Με αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται η πιθανή τοξικότητα που μπορεί να παρουσιάσει η κεφτριαξόνη. Επιπροσθέτως τα επίπεδα κεφτριαξόνης είναι αρκετά μεγαλύτερα από τις MIC.

Η βιοδιαθεσιμότητα f της κεφτριαξόνης που υπολογίζεται είναι αρκετά χαμηλότερη από την αντίστοιχη άλλων εργασιών. Η εξήγηση πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι οι μελέτες που έχουν γίνει είναι σε υγιείς εθελοντές ενώ η παρούσα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση.

Μελέτες	Δόση (g)	οδός χορήγησης	$t_{\beta/2}$ (ώρες, h)
Borner et al. (1985)	0.5	iv*	9.8
	0.5	sc**	8.5
	2	iv	6.4
McNamara et al. (1982)	3	iv	8.0
Patel et al. (1981)	0.5	iv	6.3
	1	iv	6.1
	2	iv	5.8
Scully et al. (1984)	1	iv	7.6
	0.5	im***	8.3
	1	im	8.3
Stoeckel et al. (1981)	0.15	iv	8.6
	0.5	iv	7.7
	1.5	iv	7.8

\*iv: intravenous, ενδοφλέβια, \*\* sc: subcutaneous, υποδόρια,

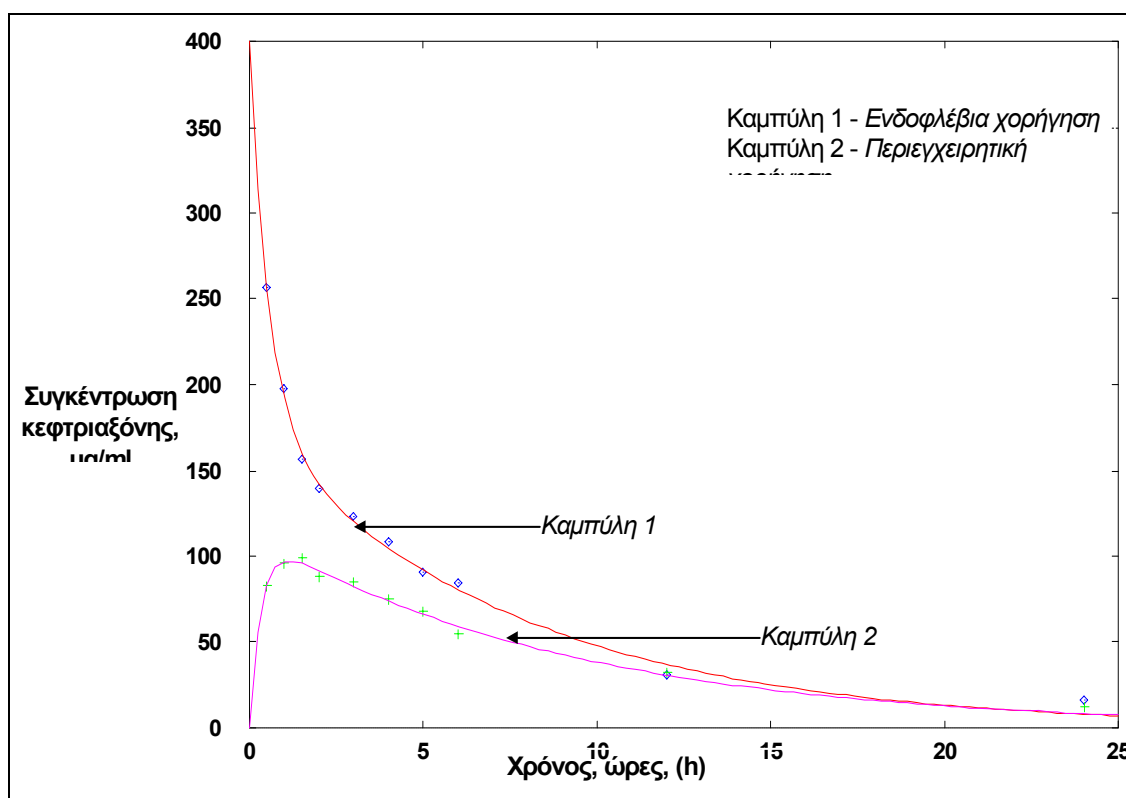
\*\*\* im: intramuscular ενδομυϊκά.

**Πίνακας 12.** Δοσολογία, οδοί χορήγησης και χρόνοι ημίσειας ζωής κεφτριαξόνης σε υγιείς εθελοντές για μία δόση.

Σημαντικό γεγονός όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα των Πινάκων 11(i) και 11(ii) είναι το πλεονέκτημα που παρουσιάζει η ppi χορήγηση, μια και στην περιοχή της χειρουργικής τομής που είναι και η πιο ευαίσθητη για οποιαδήποτε μικροβιακή λοίμωξη οι συγκεντρώσεις της κεφτριαξόνης που εμφανίζονται στο

υγρό και στον ιστό της χειρουργικής τομής είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις MIC's. Αν μάλιστα ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι το υγρό από την τομή συλλέχθηκε 24 ώρες μετά το πέρας της εγχείρησης γίνεται κατανοητό ότι τα επίπεδα του αντιβιοτικού είναι υψηλά και μάλιστα για μεγάλο χρόνο μετά την χορήγηση.

Όπως προαναφέρθηκε η συγκέντρωση αντιβιοτικών σε τιμές υψηλότερες από τις MIC στην περιοχή της χειρουργικής τομής είναι σημαντικός παράγοντας για τη μη ανάπτυξη λοίμωξης. Τα παραπάνω γίνεται πιο κατανοητό από τα αποτελέσματα των Πινάκων 1,2,3 όπου το ποσοστό ανάπτυξης λοίμωξης με τη ενδοτοιχωματική χορήγηση είναι 16 φορές μικρότερη της ενδοφλέβια χορήγησης. Το παραπάνω αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες (15, 19, 46-47, 73, 85). Επίσης επιβεβαιώνει την θεωρία του Davinson και συνεργατών όπου σε μια μελέτη 1000 περιπτώσεων κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο πιο ενδιαφέρων παράγοντας στις επιμολύνσεις του τραύματος είναι η παρουσία βακτηριδίων κατά τη σύγκλιση (9).



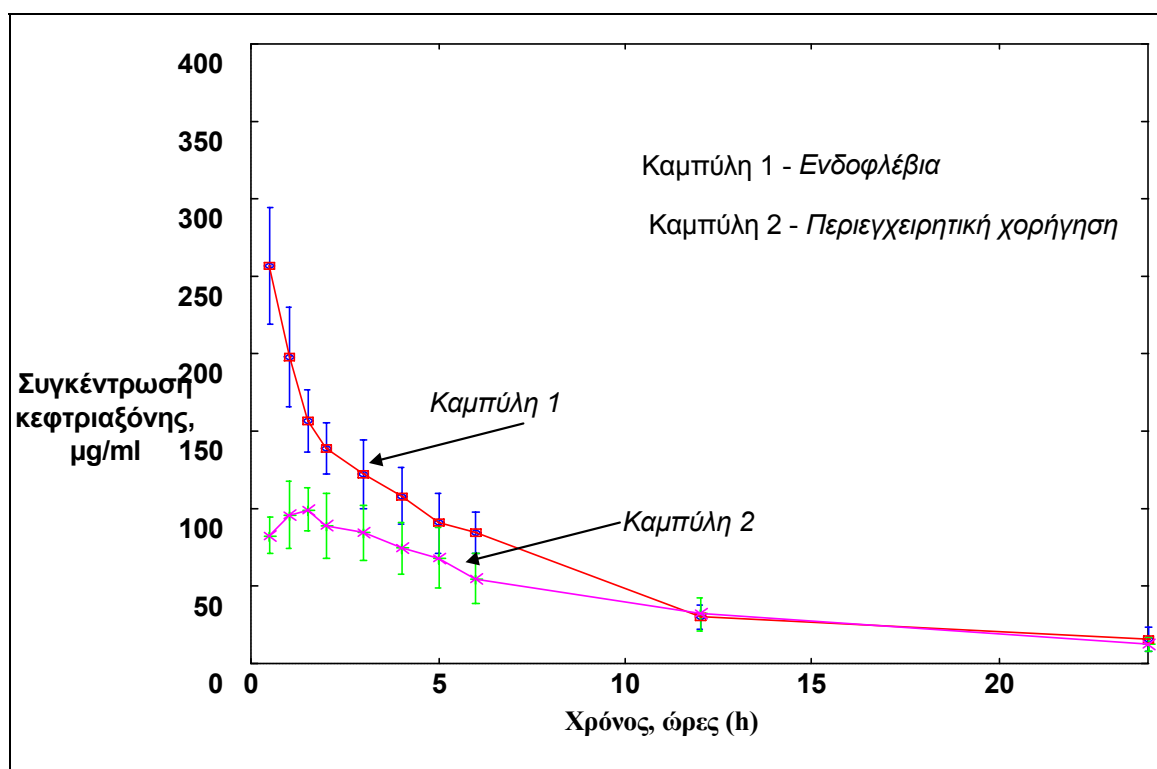
**Διάγραμμα 11.** Υπολογιζόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μg/ml) και καμπύλες προσαρμογής δεδομένων με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο 1.

Μεταξύ του χρονικού διαστήματος 6 έως 12 ωρών οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και για τις δύο οδούς χορήγησης είναι παραπάνω από την MIC για τους σταφυλόκοκκους και τους στρεπτόκοκκους καθώς και για οργανισμούς όπως οι *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus Haemophilus* (εξαιρούνται τα είδη

*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* *Streptococcus faecalis* και *Bacteroids fragilis*) (74, 84).

Για τα στελέχη του *Citrobacter freundic* *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* και *Klebsiella*, *Proteus* και *Providencia species* χρειάζονται υψηλότερα επίπεδα κεφτριαξόνης (87, 88, 89).

Σε ότι αφορά τις συστηματικές λοιμώξεις (πνευμονία κ.λ.π.) που αναφέρονται στα Κεφάλαιο «Αποτελέσματα» παρουσιάζεται ότι η πιθανότητα συστηματικής λοίμωξης σε σχέση με την οδό χορήγησης είναι περίπου η ίδια. Πιο συγκεκριμένα η πιθανότητα μη λοίμωξης είναι 1.5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την πιθανότητα λοίμωξης για την ενδοτοιχωματική-περιεγχειρητική χορήγηση και 1.6 φορές μεγαλύτερη για την ενδοφλέβια χορήγηση). Με αυτόν τον τρόπο επιβεβαιώνεται για άλλη μια φορά η φαρμακολογική ανάλυση. Τα επίπεδα της κεφτριαξόνης στο πλάσμα όπως αυτά μετρήθηκαν και παρουσιάζονται στο Διάγραμμα 10 δεν είναι στατιστικά διαφορετικά για την χρονική περίοδο από 6 - 24 ώρες. Συνέπεια του παραπάνω είναι ότι λοιμώξεις που οφείλονται σε γενικότερα αίτια δεν είναι δυνατόν να αποτραπούν.



**Διάγραμμα 12.** Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις συγκεντρώσεων (μg/ml) στο πλάσμα για κάθε μία οδό χορήγησης.

Σημαντικό είναι να τονίσουμε μια διαφορετική παράμετρο που πηγάζει από τα στοιχεία μιας τέτοιας μελέτης. Η αναγκαιότητα για νέες τεχνικές χημειοπροφύλαξης στην χειρουργική οι οποίες να είναι αποτελεσματικότερες από τη μία αλλά και μικρότερου κόστους από την άλλη είναι γεγονός.

Είναι γνωστό ότι το κόστος νοσηλείας του χειρουργημένου ασθενούς αυξάνεται από παράγοντες όπως η χρήση φαρμάκων και ο μεγάλος χρόνος νοσηλείας. Ένα μέγεθος του υψηλού κόστους νοσηλείας αναφέρεται σε διάφορες μελέτες όπου υποστηρίζεται ότι οι δαπάνες για φάρμακα προσεγγίζουν το 11% της συνολικής δαπάνης για την υγεία ή το 5-10% του συνολικού κόστους λειτουργίας ενός νοσοκομείου (90, 91, 92). Για αντιβιοτικά το κόστος ανέρχεται στο 15-30% του συνολικού κόστους των φαρμάκων. Αν αναλογισθεί κανείς ότι το 1/3 περίπου του ποσού αυτού διατίθεται στην προσπάθεια πρόληψης των λοιμώξεων γίνεται κατανοητό ότι για την πρόληψη λοιμώξεων δαπανούνται εξαιρετικά μεγάλα ποσά. Καθίσταται λοιπόν αναγκαία η αποφυγή αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών που θα παρουσιάζει σημαντική μείωση του κόστους και από την άλλη θα προσφέρει ικανή προφύλαξη από τις λοιμώξεις χωρίς ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών μικροβίων.

Η παρούσα μελέτη εντάσσεται και σ' αυτό τον στόχο γιατί η κεφτριαξόνη που προτιμήθηκε ως φάρμακο εκλογής για την χημειοπροφύλαξη έχει τον υψηλότερο χρόνο ημίσειας ζωής από όλες τις άλλες κεφαλοσπορίνες που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών μελετών τα επίπεδα του φαρμάκου τόσο στο αίμα, όσο και στους ιστούς του οργανισμού, είναι μεγαλύτερα του MIC για 24 ώρες μετά από χορήγηση 2 gr από τα φάρμακο ενδοτοιχωματικά, γεγονός που δεν καθιστά αναγκαία την χορήγηση δεύτερης δόσης αντιβιοτικού. Το παραπάνω συνεπάγεται μικρότερο κόστος νοσηλείας αλλά και ασχολίας του προσωπικού.

Η ενδοτοιχωματική χορήγηση στις 50 από τους 102 ασθενείς όπως φαίνεται τόσο από την φαρμακοκινητική μελέτη όσο και από την κλινική έκφραση των ασθενών υπερτερεί εκείνης της ενδοφλέβιας χορήγησης κυρίως στην επομόλυνση του τραύματος, που σε μια μελέτη στις ΗΠΑ κοστίζει 1 δισ. δολάρια το χρόνο (8). Αυτό συμβαίνει όπως αναφέρθηκε προηγουμένως διότι υπάρχουν υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου κατά το κλείσιμο του τραύματος την πλέον κρίσιμη περίοδο εκδήλωσης μιας μετεγχειρητικής λοίμωξης (8).

Αυτό δε συμβαίνει όταν η χορήγηση του αντιβιοτικού γίνεται ενδοφλέβια. Με βάση τη φαρμακοκινητική μελέτη τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από 6 ώρες είναι τα ίδια είτε σε ενδοτοιχωματική είτε σε ενδοφλέβια χορήγηση και



μάλιστα σε τιμές μεγαλύτερες από τις MIC. Η κλινική έκφραση της παραπάνω παρατήρησης είναι ότι το ποσοστό των συστηματικών λοιμώξεων που αναπτύσσονται με την μία ή την άλλη οδό χορήγησης δεν είναι στατιστικά διαφορετικό.

Ως συμπέρασμα βασιζόμενοι τόσο στην δική μας μελέτη όσο και σε άλλες (14, 15, 17, 20, 41, 78, 80, 93, 95, 97, 98) προτείνουμε την χορήγησης μιας δόσης κεφτριαξόνης 2 gr., πριν από την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία, ενδοτοιχωματικά με σκοπό να μειώσουμε σημαντικά τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις και κυρίως αυτές του εγχειρητικού τραύματος, γεγονός που μειώνει σημαντικά το κόστος νοσηλείας, την ενασχόληση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού ως και την δημιουργία ανθεκτικών στελεχών μικροβίων.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να συμβάλει στην έρευνα για την αναζήτηση εναλλακτικών τρόπων χορήγησης της προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής, μελετώντας τις διαφορές στην αποτελεσματικότητα της κλασικής προεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης με αυτή της ενδοτοιχωματικής. Η σύγκριση αφορά κυρίως τις διαφορές στην φαρμακοκινητική των δύο τρόπων χορήγησης και στην κλινική αποτελεσματικότητά τους. Μελετήθηκαν 102 ασθενείς οι οποίοι με τυχαίοποιημένο πρωτόκολλο χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες των 52 και 50 ασθενών. Στην πρώτη χορηγήθηκε ceftriaxone 2 gr ενδοφλέβια προεγχειρητικώς και στη δεύτερη ceftriaxone 2 gr ενδοτοιχωματικώς κατά μήκος της σχεδιαζόμενης εγχειρητικής τομής. Με βάση τη φαρμακοκινητική μελέτη τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από 6 ώρες είναι τα ίδια είτε σε ενδοτοιχωματική είτε σε ενδοφλέβια χορήγηση και μάλιστα σε τιμές μεγαλύτερες από την ελάχιστη απαιτούμενη συγκέντρωση αναστολής της ανάπτυξης μικροβίων (MIC). Η κλινική έκφραση αυτής της παρατήρησης είναι ότι το ποσοστό των συστηματικών λοιμώξεων που αναπτύσσονται με την μία ή την άλλη οδό χορήγησης δεν είναι στατιστικά διαφορετικό. Η ενδοτοιχωματική χορήγηση όπως φαίνεται τόσο από την φαρμακοκινητική μελέτη όσο και από την κλινική πορεία των ασθενών υπερτερεί κυρίως ως προς την επιμόλυνση του τραύματος η οποία είναι τρεις φορές μικρότερη από αυτή της ενδοφλέβιας χορήγησης, διότι υπάρχουν υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου στην περιοχή κατά το κλείσιμο του τραύματος, την πλέον κρίσιμη περίοδο εκδήλωσης μιας μετεγχειρητικής λοίμωξης.

**Συμπερασματικά** προτείνουμε την χορήγησης μιας δόσης κεφτριαξόνης 2 gr., πριν από την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία, ενδοτοιχωματικά με σκοπό να μειώσουμε σημαντικά τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις και κυρίως αυτές του εγχειρητικού τραύματος.

## ABSTRACT

The aim of this study was to contribute to the research of alternative ways of prophylactic antibiotic administration. This was achieved by studying the differences in effectiveness between classical preoperative intravenous administration and that of intraparietal administration. The comparison mainly

concerned the differences between the pharmacokinetics of these two ways of administration and the clinical effectiveness. One hundred and two patients were studied. These patients were split in a random way into two groups, one of 52 and another of 50 patients. In the first group, Ceftriaxone 2 gr was administered intravenously prior to operation. In the second group the same dose of the antibiotic was administered subcutaneously along the line of the proposed abdominal incision. According to the results of the study of pharmacokinetics, plasma levels of the drug was comparable, regardless of the technique used, six hours after administration and these levels exceeded the minimum inhibitory concentration of most aerobic and anaerobic gram- positive and negative organisms. The result of this was that there was no difference in septic complications occurring at other sites. Intraparietal administration as it can be seen by the study of pharmacokinetics and by analyzing clinical outcome of patients, is clearly superior regarding wound site infection, that is three times less than that of intravenous administration. This is the result of high antibiotic concentration found at the site of surgical wound at the time of wound closure.

As a result, we suggest the administration of 2gr of ceftriaxone intraparietally just before the introduction of the anesthesia in order to reduce the postoperative wound sepsis

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Γιαμαρέλου Ε. Χημειοπροφύλαξη στην γενική χειρουργική. Ε.Ο.Φ, 1985.
- 2) Καφετζής ΔΑ. Αντιμικροβιακά Φάρμακα. Πρόληψη και θεραπεία λοιμώξεων. Εκδόσεις Ζήτα, (1994).
- 3) Horan TTC, Gulver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JP and Reid CR. (1993) Nosocomial infections in surgical patients in the USA January 1988 June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect. Control Hosp Epidemiol.* **14**(2): 73-80.
- 4) Gorbach R, Condon R. Surgical infections. Williams and Wilkins Co (1981).
- 5) Olson NN, Lee JT Jr (1990). Continuous 10-year wound infection surveillance. *Arch Surger*, 125: 794.
- 6) Burdon PW. (1982). *W J Surg*, 6: 262-267.
- 7) Meakins J. (1985). Surgical infection in Critical care. Medicine Churchill Livingstone Co
- 8) Robert G Sawyer MD and Timothy L, Pruett MD. (1994). Wound infections. *Surg. Clin North Am*, **74**(3): 519-536.
- 9) Davinson AJE Postoperative wound infections. (1971) *Br J Surg*, 1220-1222
- 10) Geroulanos St and Kon Hell. (textbook) Antimicrobial prophylaxis in surgery, Bessel Editions, Roche 1989.
- 11) Καππιάς Α. Χειρουργικές λοιμώξεις. In: University Studio Press eds. Γενική Χειρουργική - Τόμος Α, σελ. 150-172, Θεσσαλονίκη, 1989.
- 12) Allen B, Kaiser MP. (1986). Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N Engl J. Med* **18**(315): 1129-1139.
- 13) Βαρώνος Δ.Δ. Ιατρική φαρμακολογία, Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 1987.
- 14) Παπαναγιώτου Ι.Κ. Ιατρική Μικροβιολογική Ανοσοβιολογία, 1976
- 15) Σπαρούνης Γενική Χειρουργική Τόμος Α, Θεσσαλονίκη, 1989.
- 16) Haley RW, Culver DH, Morgan WM et al. (1985). Identifying patients at high risk of surgical wound infections. *Am J Epidemiol.* **121**: 206-215.

- 17) Horan TC, Gaynes RP, Mantone WJ et al. (1992) CDC definition of surgical site infections. A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control*, **20**: 271.
- 18) Meakins JL. Guidelines for prevention of surgical site infections. *In*: Wilmore DW, Brennan MF, Harken AH, Holcroft JW and Meakins JL (eds). Care of surgical patients, vol 2, Scientific American Inc, New York 1993, IX(5): 1-12.
- 19) Goth A. Ιατρική Φαρμακολογία (Εκδόσεις Λίτσας) σελ 17 - 20.
- 20) Gruse PJE and Foord R. (1980). The epidemiology of wound infections. A ten year prospective study of 62939 wounds. *Surg Clin North Am*, **60**: 27-40.
- 21) Armstrong CP, Taylor TV and Reeves DS (1982). Pre-incisional intraparietal injection of cephamandole: a new approach to wound infection prophylaxis. *Br J Surg*, **69**(8): 459-460.
- 22) Taylor TV, Walker WS, Mason RC, Richmond J and Lee D. (1982). Preoperative intraparietal (intra-incisional) cefotixin in abdominal surgery. *Br J Surg*, **69**(8): 461-462.
- 23) Βώρος Δ. Η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών στην χειρουργική. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις, 1987.
- 24) Greanal MJ, Froome K, Evans M and Pollock AV. (1979). Influence of intraincisional clindamycin on the incidence of wound sepsis after abdominal operations, *J Antimicrob Chemother*, **5**: 511-516.
- 25) Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, Dellinger EP, Karchmer AW, Bryan CS, Burke JF, Wikler MA, Morino SK, Holdbrook KF, Tosteson TD and Segal MR (1990). Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J of Surg*, **322**(3): 153-160.
- 26) Lewis RT, Weigand FM, Mamazza J, Lloyd SW, Tataryn D. (1995). Should antibiotic prophylaxis be used routinely in clean surgical procedures: a tentative yes. *Surg*, **118**(4): 742-747.
- 27) Moro ML, Carrieri MP, Tozzi AE, Lana S, Greco D. (1996). *Ann Ital. Chir.* **67**(1): 13-19,
- 28) Platt R. (1998). Antibiotic prophylaxis in clean surgery: does it work? Should it be used if it does? *New Horiz* **6**(2): S53-57.

- 29) Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ, Hunt TK, Sweet RL and Conte JE. (1983). Antibiotic prophylaxis in surgical procedures. A critical analysis of the literature. *Arch Surg*, **118**: 943-947.
- 30) Leaper DJ. (1994). Prophylactic and therapeutic role of antibiotics of wound case. *Am J of Surg*, **167**: 155-195.
- 31) Kurz X, Meateus R, Ronveaux O (1996). Antimicrobial prophylaxis in surgery in Belgian hospitals: room for improvement.. *Eur J Surg*, **162**(1): 15-21.
- 32) Moylan JA. (1980). The proper use of local antimicrobial agents in wounds. *W J Surg*, **4**: 433-437.
- 33) Nichols RL. (1996) Surgical infections: prevention and treatment -1965 to 1995. *Am J Surg*, **172**: 68-74.
- 34) Pollock AV, Evans M and Smith GMR (1989). Preincisional intraparietal Augmentin in abdominal operations *Ann R Coll Surg Engl*, **71**: 97-100.
- 35) Kaiser AB. (1992) Antimicrobial prophylaxis in Surgery. *N Eng J Med*, **315**(18): 1129-1138.
- 36) Geroulanos S, Konrad H. Postoperative infections. Basel Editions, Roche, 1991.
- 37) Nash AG and Hugh TB (1967). Topical ampicillin and wound infection in colon surgery. *Br Med J* **1**: 471-472.
- 38) Scher KS and Peoples JB (1994) Combined use of topical and systemic antibiotics. *Amer J Surg*, **161**: 422-425.
- 39) Bergamini Tm, Peyton JC, Cheundle WG. (1992) Prophylactic antibiotics prevent bacteria biofilm graft infection. *J Surg Res*, **52**: 101-105.
- 40) Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T. (1991). Risk factors for postoperative infection. *Am J Med*, **91**(3B): 158S-163S.
- 41) Tsakalof A., Tsatsakis A.M., Assithianakis P., Alegakis Th. and Chalkiadakis G. (1994) Pharmacokinetics of intravenous and periincisional injection of ceftriaxone. In : Panhellenic Congress Pharmacists, Athens, 7:591-595.
- 42) Tsatsakis A.M., Tsakalof A., Alegakis A., Chalkiadakis G., Gonianakis G., Katachanakis A. (1994) Pharmacokinetics of ceftriaxone after preincisional and

- intravenous administration in abdominal surgery, Proceedings of 2<sup>nd</sup> International Conference on Pharmaceutical Biotechnology, Chent, Academia Press, p. 103 (abs)
- 43) Tsatsakis A.M., Alegakis Th.K., Chalkiadakis G.E., Askoxilakis I. and Vlachonikolis I. (1997) Comparative pharmacokinetics of ceftriaxone after periincisional and intravenous administration in patients undergoing abdominal surgery. *Eur J Pharm Sci*, **5**(5): 243-253.
  - 44) Patel IH, Chen S, Parsonnet M et al. (1981). Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, **20**: 634-641.
  - 45) Borner K, Lode H, Hampel B et al. (1985). Comparative pharmacokinetics of ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration. *Chemother*, **31**: 237-245.
  - 46) Bricaire F, Castaing JL, Pacidalo JJ and Vilde JL (1988). Etude de la Pharmacocinetique et de la tolerance de la ceftriaxone administree par voie sous-cutanee. *Pathol Biol (Paris)*, **36**(5): 702-705.
  - 47) Brogden Rn and Ward A (1988). Ceftriaxone. A reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs*, **35**: 604-645,
  - 48) Μ. Σκουρολιάκου. Στοιχεία Φαρμακοκινητικής. Θεωρία και Πράξη. Εκδόσεις Βήτα, 1995.
  - 49) Wagner JG. Pharmacokinetics. JM Richards Laboratory, Michigan, 1969 (σημειώσεις).
  - 50) Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Eighth Edition. Pergamon Press. New York. 1990
  - 51) Ascalone V and Bo D (1983). Determination of ceftriaxone, a novel cephalosporin in plasma, urine and saliva by high performance liquid chromatography on the NH<sub>2</sub> bonded-phase column. *J Chromatogr*, **273**: 357-366.
  - 52) Trautmann, K. and Haefelfinger, P. (1981) Determination of the cephalosporin Ro 13-9904 in plasma, urine and bile by means of ion-pair reversed phase chromatography. *J H Res Chromatogr Comm*, **4**: 54-59.

- 53) Dowman DB, Aravind MK, Miceli, JN and Kaufman, RE (1984) Reversed-phase high-performance liquid chromatographic method to determine ceftriaxone in biological fluids. *J Chromatogr*, **309**: 209-213.
- 54) Statgraphics. User Guide. (1986). STSC, Inc.
- 55) SPSS (Release 6.01), SPSS Inc, Chicago.
- 56) Aitkin M, Anderson D, Francis B, Hinde J, Statistical Modelling in Glim. Clarenton Press, Oxford 1989.
- 57) McDermott N and Roger DE. (1982). Social ramifications of control of microbial disease. *J Hopkins Med J*, **151**: 301-312.
- 58) Freeman J and Mc Goowan JE. (1978). Risk factors for nosocomial infections. *J Infect Dis*, **138**: 811-19.
- 59) Knighton PR, Halliday B and Hunt JK. (1984). Oxygen as ana antibiotic the effect of inspired oxygen in infections. *Arch Surg*, 119: 119-204.
- 60) Chaug N, Goodson WH, Cottrup F and Hunt JK. (1983). Direct measurement of wound and tissue oxygen tension in postoperative patients. *Ann Surg*, 197-217.
- 61) Burge JF. (1963). Identification of the sources of staphylococci contaminating the surgical during operation. *Ann Surg*, **158**: 898-904.
- 62) Kaiser AB, Herrington JL, Jacobs JK, Mulrerin JL, Roach AC and Saweres. (1983). Cefoxitin versus erythromycin nemycin and cefajolin in colorectal operations: importance of the duration of the surgical procedure. *Ann Surg*, **198**: 525-530.
- 63) Citak MS, Cue JI, Peyton JC and Malangoni MA (1992). The critical relationship of antibiotic dose and bacterial contamination in experimental infection. *J Surg Res*, **52**: 127-130.
- 64) Zimmerlin-Girardet E, Nassiopoulos K, Haluloses P and Petropoulos P. (1993). Personal experience with preventive use of antibiotics in effective colons surgery. A retrospective study. *Helv Chir Acta*, **60**(1-2): 71-73.
- 65) Chodack GN and Plant ME. (1977). Use of systemic antibiotics for prophylaxis in surgery: a critical review. *Arch Surg*, **112**: 326-334.



- 66) Lewis RT, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W. Wiedgand. (1991). Efficacy and distribution of single dose preoperative antibiotic prophylaxis in high-risk gastroduodenal surgery. *Can J Surg*, **34**(2): 117-122.
- 67) Rodwedder R, Bonadeo F, Benati M, Ojea Quintana and Sallecker H. (1993). Single dose oral ciprofloxacin plus parenteral metronidazole for perioperative antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. *Chemother*, **39**(3): 218-224.
- 68) Nystrom PO, Joustaan A, Hojer H and Ling L. (1987). Incisional infection after colorectal surgery obese patients, *Acta Chir Scand*, **153**(3): 225-227.
- 69) Lazotdess F, Chliotasso P, Massip P, Matteze JP and Sarkissian M. (1993). Antibiotic prophylaxis for repair of inguinal hernia. *J Chir (Paris)*, **130**(12): 507-509.
- 70) Kurosaki Y, Nishimura H, Terao K, Nakayama T and Kimura T. (1992). Existence of a specialized absorption mechanism for cephadroxil a aminocephalosporin antibiotic, in the human oral cavity. *Intern J Pharm*, **82**: 165-169.
- 71) Owens NJ, Nightigale CH, Quintiliani R and Pyrttek U (1987). Concentrations of ceftriaxone in gallbladder wall, bile and serum in patients undergoing cholecystectomy. *Clinical Pharmacy*, **6**: 967-968.
- 72) Kaumonon JP - Keppaimen E, Makizarvi J, Tuo T. (1995) One dose cefuroxime prophylaxis in hip fracture surgery. *Ann Chir Gynecol*, **84**(4): 417-419.
- 73) Garcia G, Rodriguez RJ, Sanchez L, Alonzo GA, Barbero RM, Hernandez ME and Hurle DGA (1986). Peri-incisional and preoperative administration of cefmetazole for the prophylaxis of wound infection after appendicectomy. *Int. Surg*, **71**: 14-17.
- 74) Scully BE, Fu KP, Neu HC (1984). Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous infusion and intramuscular injection. *Am J Med*, **77**(4C): 112-116.
- 75) DiPiro JT, Vallner JJ, Bowden TA, Clark BA, Sisley JF (1985). Intraoperative serum and tissue activity of cefaxolin and cefoxitin. *Arch Surg*, **120**: 829-832.

- 76) Salvati EP, Rubin RJ, Eisenstat TE, Bolman H. (1988). Value of subcutaneous and intraperitoneal antibiotics in reducing infection in clean contaminated operations of the colon. *Surg Gynecol Obstet*, **167**(4): 315-318.
- 77) Steib A, Jacobberger B, von bandel M, Beck F, Bellerr JP, Bondjema K, Koffer JC and Otteni JC. (1993). Concentration in plasma and tissue penetration ceftriaxone and ornidazole during liver transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, **37**(9): 1873-1876.
- 78) Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, Chetty U and Davies GC (1984). A randomized prospective trial comparing the value of intravenous and preincisional cefamandole in reducing postoperative sepsis after operations upon the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet*, **158**(4): 303-307.
- 79) Pollock AV, Leaper DJ, Evans M. (1977). Single dose intraincisional antibiotic prophylaxis of surgical wound sepsis an controlled of cefoloride and ampicilin. *Br J Surg*, **64**(5): 322-325.
- 80) Moesgaard F, Lynkeegaard - Nielsen M, Justesen T. (1984). Intraincisional antibiotics in laparotomy wounds. *Dis Colon Rectum*, **27**(3): 172-175.
- 81) Chalkiadakis G.E., Gonianakis K., Tsatsakis A.M., Tsakalof A., Michalodimitrakis E. (1995) Preincisional single dose of ceftriaxone for the prophylaxis of surgical wound infection. *Am J Surg*. **170**: 353-355.
- 82) Moesgaard F, Nielsen ML, Hjortrup A, Kjersgaard P, Sorensen C, Larsen PN, Hoffmann S. (1989). Intraincisional antibiotic in addition to systemic antibiotic treatment fails to reduce wound infection rates in contaminated abdominal surgery: a controlled clinical trial. *Dis Colon Rectum*, **32**: 36-38.
- 83) Stoekel K. (1981). Pharmacokinetics of rocephin a highly active new cephalosporin with an exceptionally long biological half-life. *Chemother*, **27**: 42-46.
- 84) Hanna CB and Valainis GT. (1995) The use of ceftriaxone in the treatment of surgical infections. *Rev Contemp Pharmacother*. **6**: 383-390.
- 85) Panosetti E, Lehmann W and Muller W. (1988). Third generation cephalosporins as short term prophylaxis in head and neck surgery. *In: Proceedings of 32<sup>nd</sup> World Congress of Surgery*, pp. 28-36

- 86) Badel P and Schmuziger M. (1989). Prophylaxie anti-infectie use en chirurgie cardiaque: comparison entre la ceftriaxone en dose unique et le cefamandole en doses repetees. (Single dose ceftriaxone versus multiple doses cefamandole in antimicrobial prophylaxis of cardiac surgery. *Schweiz, Rundschau Medicine* **78**(22): 643-645.
- 87) Neu, H.C. (1982) In vitro activity, human pharmacology and clinical effectiveness of new beta-lactam antibiotics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **22**: 599-642.
- 88) Neu, H.C., Meropol, N.J. and Fu, K.P. (1981) Antibacterial activity of ceftriaxone (Ro 12-9904), a beta-lactamase stable cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 414-423.
- 89) Georgopoulos A, Lang F, Holbing N, Graninger W, Breyer ST, Mailer H and Probst P. (1988). Concentrations of ceftriaxone in plasma and in pus in patients with soft tissue abscesses. *J Chemother*, **4**: 522-523.
- 90) Liaropoulos LL (1993) Cost savings through technological change in the administration of antibiotics. *Intern J of Assessment in Health Care*, **9**: 4.
- 91) Kaiser Ab, Roach AC, Mullerin JC. The cost of effectiveness of antimicrobial prophylaxis in clean vascular surgery. *J Infect Dis*, **147**: 1103.
- 92) Davey PE. (1994). Cost effectiveness of antibiotic prophylaxis of wound infections. *J Chemother*, **2**: 29-33.
- 93) Polk, H.C. and Lopez-Mayor, J.F.A. (1969) Postoperative wound infection: a postoperative study of determinant factors and its prevention. *Surg* **19**: 672-678.
- 94) Chalkiadakis G.E., Gonianakis K., Tsatsakis A.M., Vlachonikolis I. and Vasilakis E (1997) Advantages of preincisional injection of ceftriaxone over intravenous in the prophylaxis of surgical wound infection. *Am J Surg*, (submitted).
- 95) Wilson SE, Hopkins JA, Williams RA. A comparison of cefotaxime versus cefamandole in prophylaxis for surgical treatment of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet*, **164**(3): 207-212.

- 96) Gilmore OJA, Martin TDM and Fletcherr BN (1973). Prevention of wound infection after appendicectomy. *The Lancet*, 220-292.
- 97) Watkin DS, Wainwright Am, Thompson MH and Leaper DJ. (1995). Infection after laparoscopic cholecystectomy are antibiotics really necessary?. *Eur J Surg*, 161(7); 509-511.
- 98) Berger SA, Levy Y, Italave A, Corea A and Orda R. (1988). Penetration of cefazoline, cefoperazone and cetazidine into human gallbladder tissue and biliary. *W J Surg*, **12**: 641-644.
- 99) Thomas WEG (1990). Ceftriaxone: single-agent prophylaxis in colorectal surgery. In: Proceedings of 33<sup>rd</sup> World Congress if Surgery. Toronto, Canada, pp. 75-80.