

**T. C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SEZARYEN OPERASYONLARINDA PROFİLAKTİK OLARAK
KULLANILAN BAZI SEFALOSPORİN GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN
PLAZMA VE SÜT KONSANTRASYONLARININ YÜKSEK BASINÇLI SIVI
KROMOTOGRAFİSİ (HPLC) YÖNTEMİ İLE TAYİNİ**

Selda ZENGİN KURNALI

**Düzce Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Farmakoloji Programı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özge UZUN**

**DÜZCE
2008**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu alışma jürimiz tarafından Farmakoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

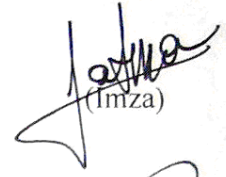
Doç. Dr. Özge UZUN
(Düzce Üniversitesi)



(İmza)

Üye

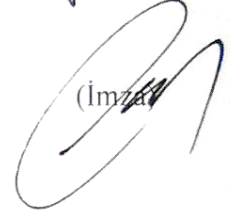
Doç. Dr. Fatma Sılan
(Düzce Üniversitesi)



(İmza)

Üye

Yrd. Doç. Dr. Coşkun Sılan
(Düzce Üniversitesi)



(İmza)

ONAY:

Bu tez, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

Doç. Dr. Özlem YAVUZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyen, çalıőmalarım sırasında bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Özge UZUN' a teşekkür ederim.

Tez çalıőmalarım sırasında örneklerin toplanmasında ilgi ve yardımlarını gördüğüm Sayın Doç. Dr. Aslı Somunkıran ve Dr. Özlem ÜNSAL'a ve analizlerin yapılmasında gerekli ekipmanları sağlayan değerli FARGEM A.Ő.'ye teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Hüseyin Zengin'e teşekkür ederim. Hayatım boyunca bana her anlamda destek olan sevgili babam Mustafa ZENGİN' e, sevgili eőim Sertan KURNALI' ya ve tüm aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Cerrahi operasyonlarda gelişebilecek çeşitli enfeksiyonlara önlem olarak profilaktik antibiyotik uygulaması yapılmaktadır. Sezaryen doğum da bu operasyonlardan biridir. Doğumdan sonra kanda bulunan ilaç miktarı, emziren annelerde antibiyotiğin süte ne kadar geçeceğini belirlemede önemli parametrelerden biridir. Çünkü yeni doğanın ilaca maruz kalması istenmeyen bir durumdur.

Yapılan çalışmada sezaryen doğum yapmış hastalara operasyon sırasında uygulanmış sefazolin, sefuroksim ve seftriakson'un anne kanında ve sütünde HPLC yöntemi ile miktar tayini yapılmıştır. Araştırmamızda doğumdan sonra anne sütünün ilk geldiği anda alınan kan ve süt örnekleri analiz edilmiştir.

Yapılan analiz sonucunda serum düzeyleri; sefazolin için, $7,531 \pm 0,632$ µg/ml, sefuroksim için, $6,493 \pm 0,431$ µg/ml seftriakson için ise, $14,487 \pm 0,637$ µg/ml olarak bulunmuştur. Anne sütünde bulunan antibiyotik miktarı tespit edildiğinde bu değerler çok düşük olduğu görülmüştür. Süt seviyeleri; sefazolin için, $1,769 \pm 0,210$ µg/ml, sefuroksim için, $2,246 \pm 0,315$ µg/ml, seftriakson için ise, $0,928 \pm 0,187$ µg/ml olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen doğum, antibiyotik profilaksisi, HPLC, sefalosporinler, anne sütü.

ABSTRACT

In order to avoid various infections during surgical operations, the antibiotics are used. Caesarean operations are one of these kinds of operations. The amount of antibiotics found in the blood after the operation is one of the most important parameters to detect the duration of the transition of the antibiotics to breast milk of the nursing women because, exposure of the newborn to the antibiotics is an unwanted situation.

In this work, the detection of the amount cefazolin, cefuroxime and ceftriaxon antibiotics, given to patients during operations, in the breast milk and blood of the women is made. Blood and first breast milk after giving birth are analyzed by HPLC technique.

As the result of the analysis, the ratios in the plasma are found to be; $7,531 \pm 0,632$ $\mu\text{g/ml}$ for cefazolin, $6,493 \pm 0,431$ $\mu\text{g/ml}$ for cefuroxime, $14,487 \pm 0,637$ $\mu\text{g/ml}$ for ceftriaxon. The amount of the antibiotics detected in the breast milk is found to be very small. The ratios in the milk are found to be; $1.769 \pm 0,210$ $\mu\text{g/ml}$ for cefazolin, $2,246 \pm 0,315$ $\mu\text{g/ml}$ for cefuroxime and $0,928 \pm 0,187$ $\mu\text{g/ml}$ for ceftriaxon.

Keywords: Caesarean operations, antibiotic prophylaxis, HPLC, cephalosporins breast milk.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.	2
2.1. Antibiyotikler	2
2.1.1. Sınıflandırma Ve Etki Mekanizmaları	3
2.1.2. Enfeksiyon Hastalıklarının Tedavisinde Antimikrobik İlaç Seçimi Ve Tedavi İlkeleri	3
2.1.3. Antibiyotik Etkisini Değiştiren Faktörler	6
2.2. Antibiyotiklerle Kombine Tedavi	9
2.3. Sefalosporinler	10
2.3.1. Sefalosporinlerin Kimyasal Yapısı	10
2.3.2. Sınıflandırma.....	12
2.3.3. Etki Mekanizmaları.....	15
2.3.4. Tedavide Kullanılışları.....	16
2.4. Antibiyotiklerle Profilaksi.....	16
2.4.1 .Tarihsel Gelişim.....	17
2.4.2. Profilaktik Antibiyotik Seçimi	18
2.4.3. Obstetrik Ve Jinekolojik Cerrahi Girişimlerde Profilaktik Antibiyotik Kullanımı Ve Sefalosporin Grubu Antibiyotiklerin Yeri ..	22
2.5 Antibiyotiklerin Dokulara Penetrasyonları	26
2.5.1. Kimyasal Özellikler	26
2.5.2. Veriliş Yolu.....	28

	<u>Sayfa No</u>
2.5.3. Proteinlere Bağlanma	28
2.5.4. Lokal Dolaşım	28
2.5.5. Sistemik Ve Lokalize Enfeksiyonlar	29
2.5.6. Biyotransformasyon	29
2.5.7. Antibiyotiklerin Kandan Süte Geçişleri	30
2.6. Antibiyotik Miktar Tayininde Kullanılan Yöntemler	31
2.6.1. İmmunolojik Yöntemler	31
2.6.2. Mikrobiyolojik Yöntemler	32
2.6.3. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	32
2.7. Hastahane Analizlerinde HPLC	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Araç Gereçler	38
3.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	38
3.3. Serum Ve Süt Örnekleri	38
3.4. Kromatografik Koşullar	39
3.5. Ekstraksiyon Yöntemi	40
3.6. Serum Ve Süt Örneklerinin Hazırlanması	40
3.7. Kalibrasyon Eğrilerinin Hazırlanması	41
3.8. Sonuçların Değerlendirilmesi	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

HPLC	High Pressure Liquid Chromatography (Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi)
FDA	Food and Drug Administration
RNA	Ribonükloik Asit
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	Acquired Immunoeficiency Syndrome
DNA	Deoksiribonükleik Asit
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
NRC	National Research Council
RPHPLC	Ters Faz Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. E-test düzeneğinin şematik gösterimi	5
Şekil 2. Sefalosporin grubu antibiyotiklerin kimyasal yapısı	11
Şekil 3. Bir HPLC sistemini meydana getiren bölümlerin şematik diyagramı.....	33
Şekil 4. Sefazolin için kalibrasyon eğrisi.....	42
Şekil 5. Sefuroksim için kalibrasyon eğrisi	42
Şekil 6. Seftriakson için kalibrasyon eğrisi.....	43
Şekil 7. Sefazolin miktar tayini yapılan serum örneğine ait kromatogram.....	43
Şekil 8. Sefuroksim miktar tayini yapılan serum örneğine ait kromatogram	44
Şekil 9. Seftriakson miktar tayini yapılan serum örneğine ait kromatogram	44
Şekil 10. Sefazolin miktar tayini yapılan süt örneğine ait kromatogram.....	44
Şekil 11. Sefuroksim miktar tayini yapılan süt örneğine ait kromatogram	45
Şekil 12. Seftriakson miktar tayini yapılan süt örneğine ait kromatogram.....	45

TABLULAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Gebelikte kullanım açısından FDA'ya göre ilaç kategorileri	8
Tablo 2. Sefalosporinler	12
Tablo 3. Operasyon tipine göre enfeksiyon oluşma riski	19
Tablo 4. Profilaktik antibiyotik uygulanması ve uygulanmaması durumunda cerrahi işlem sonrası enfeksiyon oranı	19
Tablo 5. Profilaktik amaçla kullanılan bazı antibiyotiklerin yarı ömürleri	20
Tablo 6. Bazı cerrahi girişimlerde profilaktik antibiyotik seçimi	23
Tablo 7. Sefalosporinlerle yapılan cerrahi öncesi profilaksiste enfeksiyon oranları .	24
Tablo 8. Bazı sefalosporin grubu antibiyotiklerin serum proteinlerine bağlanma oranları ve eliminasyon yarı ömürleri	29
Tablo 9. Antibiyotiklerin uygulama şekli ve dozu	39
Tablo 10. Sefazolin için Kromatografik Koşullar	39
Tablo 11. Sefuroksim için kromatografik Koşullar	40
Tablo 12. Seftriakson için kromatografik Koşullar	40
Tablo 13. Sefazolin, sefuroksim ve seftriaksonun serum ve süt konsantrasyonları ..	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan bölgelerde sezaryan doğum yapanların oranı giderek yükselmektedir. Bununla birlikte literatüre göre bu işlem doğum sonrası enfeksiyon açısından normal doğuma göre çok daha riskli görülmektedir. Sezaryen sonrasında enfeksiyona bağlı komplikasyonların önlenmesi için de çoğunlukla alerji ve yan etki olasılığı düşük, geniş spektrumuna sahip olan sefalosporinler tercih edilmektedir.

Diğer cerrahi işlemlerden önce yapılan profilaktik antibiyotik uygulamalarından farklı olarak, sezaryen operasyonlarında antibiyotik profilaksisi cerrahi insizyondan sonra yapılmaktadır. Bu uygulamada bebeği antibiyotiğin olası yan etkilerinden korumak amaçlanmaktadır. Bununla birlikte böyle bir uygulamada annenin ilk sütü (kolostrum) ile bebeğin ilaca maruz kalabileceğini hatırd tutmak gerekir. Bu araştırmanın konusunu oluşturan sefalosporinler emziren anneler açısından genellikle güvenli kabul edilmektedirler. Ancak yine de özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler konusunda dikkatli olmakta yarar vardır. Ayrıca süt/plazma konsantrasyonları da bireyler arasında büyük farklılıklar gösterebilmektedir.

Antibiyotiklerin kan düzeylerini bilmek doku ya da diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını tahmin etmek için yetersiz kalmaktadır. Akılcı tedavi ilkeleri açısından baktığımızda sadece tedavi etkinliği değil, toksikolojik açıdan da bir antibiyotiğin kan, doku ya da bu çalışmada olduğu gibi süte geçen miktarlarının belirlenebilmesi önem taşımaktadır. Bu amaçla yüksek basınçlı sıvı kromatografisi hızlı ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada yukarıda anlatılanlar çerçevesinde sezaryen operasyonu geçiren annelerden alınan kan ve süt örneklerinde profilaktik olarak kullanılan sefalosporin grubu antibiyotiklerin (sefazolin, sefuroksim ve seftriakson) kan ve sütteki düzeylerini belirleyecek yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yönteminin geliştirilmesi ve süt/plazma konsantrasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antibiyotikler

Günümüzde antibiyotikler en çok kullanılan ve en çok suistimal edilen ilaçlardır. Sülfonamit ve penisilinlerin uygulamaya girişlerinden beri enfeksiyon hastalıklarını önlemek için çok sayıda antibiyotik geliştirilmiştir. Antibakteriyel kemoterapinin modern dönemi enfeksiyonların yarattığı hastalık ve ölümlerin azalmasında önemli bir katkı sağlamıştır. Bunun yanında cerrahi işlem sonrasında, travma ve organ nakillerinde de enfeksiyon komplikasyonlarını azaltmada başarılı olmuştur. Bununla birlikte antibiyotiklerin modern tıpta kullanımı sorunsuz değildir. Bu ilaçlar ve metabolitleri diğer ilaçlarla doğrudan veya dolaylı olarak etkileşerek ara sıra istenmeyen reaksiyonlara neden olabilmektedir (Goldman ve Ausiello, 2004). Diğer taraftan yaygın antibiyotik kullanımının kaçınılmaz sonucu olarak antibiyotiğe dirençli patojenler de ortaya çıkmıştır (Goodman ve Gilman, 2006). Direnç gelişimini engellemek için en iyi yolun gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak olduğu düşünülmektedir.

Antibiyotikler mikroorganizmaların (bakteri, mantar, actinomyces) farklı çeşitlerinden, diğer mikroorganizmaların üremesi ve yaşamasını önleyebilmek için üretilen maddelerdir. Fiziksel, kimyasal, farmakolojik özellikleri, antimikrobik spektrum ve etki mekanizmaları açısından belirgin bir şekilde farklılık gösterirler (Goodman ve Gilman, 2006).

Antimikrobiyel ilaçlar onları diğer ilaçlardan ayıran özelliklere sahiptirler. Öncelikle hastalığa sebep olan mikroorganizmaya karşı hedeflendirilirler. Bu amaca uygun olarak herhangi bir bölgede enfeksiyon belirdiği zaman antibiyotiğin uygun konsantrasyonda enfeksiyon alanına ulaşması gerekmektedir. Bu ilaçların etkinliği açısından diğer önemli bir nokta da bakteriyel replikasyona ilişkin moleküler bilgilerin iyi değerlendirilmesidir. Böylece antimikrobiyel tedavi alanında, replikasyonu engelleyen yeni ilaçların geliştirilmesi de kolaylaşmaktadır (Goodman ve Gilman, 2006).

2.1.1. Sınıflandırma ve etki mekanizmaları

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (Goodman ve Gilman, 2006).

1) Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe edenler: β -laktam yapısı içerirler (penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler). Ayrıca sikloserin, vankomisin ve basitrasin gibi antibiyotikler de hücre duvarı sentezini inhibe ederler.

2) Mikroorganizmanın hücre duvarı permeabilitesini değiştirenler: Hücre içi maddelerin dışarı sızmasını artırır (polimiksin gibi deterjanlar ve hücre duvarı sterolüne bağlanan polien antifungaller; nistatin ve amfoterisin B)

3) Protein sentezini inhibe edenler: Protein sentezini inhibe etmek için RNA'da 30s veya 50s ribozomal alt birimlerin fonksiyonunu bozan bu grup antibiyotikler genellikle bakteriyostatiktir (kloramfenikol, tetrasiklinler, eritromisin, klindamisin, streptograminler ve linezolit).

4) Bakteriye nükleik asit metabolizmasını etkileyen ilaçlar: RNA polimeraz ve topoizomeraz enzimlerini inhibe ederler (kinolonlar ve rifamisinler).

5) Antimetabolitler: Folat metabolizmasının önemli enzimlerini bloke eden ilaçlardır (trimetoprim ve sülfonamidler ve bazı antiviral ilaçlar).

2.1.2. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antimikrobik ilaç seçimi ve tedavi ilkeleri

Etkenin belirlenmesi

Enfeksiyon hastalıklarında tedavi için uygun antibiyotik seçimi farmakolojik ve mikrobiyolojik bilgi birikimi gerektirmektedir. Antibiyotiklerin ampirik tedavi, kesin tedavi ve önleyici tedavi gibi üç genel kullanımı vardır. Ampirik tedavide kullanıldıkları zaman enfeksiyona neden olan mikroorganizma belli olmadığı için antibiyotik bütün benzer patojenleri kapsamalıdır. Ancak kombine tedavi uygulaması düşünüldüğünde dar spektrumlu antibiyotikler de kullanılabilir. Eğer enfeksiyona sebep olan mikroorganizma biliniyorsa kesin tedavi için dar spektrumlu ve

toksisitesi düşük bir antibiyotik tedavi için daha uygundur (Goodman ve Gilman, 2006).

En iyi ve doğru tedavi için enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların ve onların antimikrobiyal ilaçlara olan duyarlılığının bilinmesi gerekmektedir. Bu amaca uygun olarak antibiyotik seçilmesine yardımcı birkaç teknik kullanılabilir. En yaygın yöntem enfekte olmuş sekresyonda veya vücut sıvısında Gram boyama ile bakteriyi tanımlamaktır (Goodman ve Gilman, 2006).

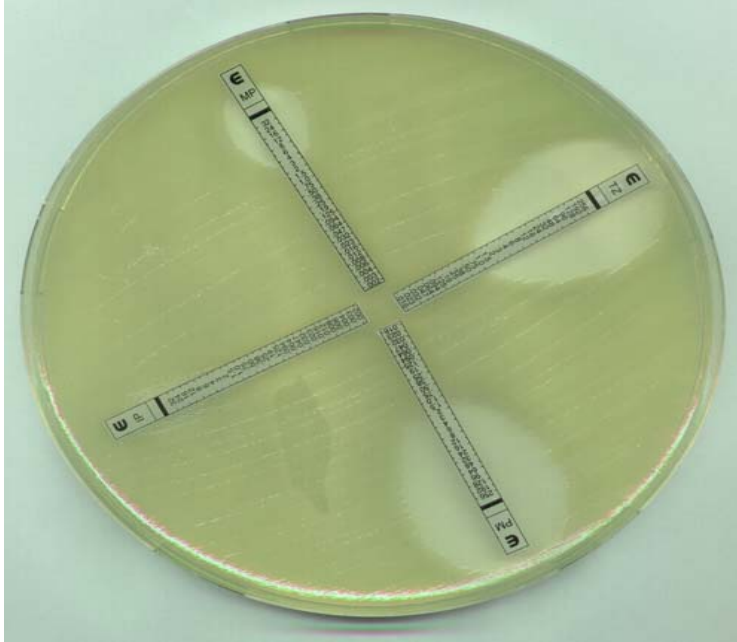
Mikroorganizmaların antimikrobik ilaçlara duyarlılığının belirlenmesi

Antimikrobiyal ilaçlara karşı bakteri duyarlılığının belirlenmesi için bazı testler vardır. Akılcı bir tedavi için önce bu testlerin yapılması önerilmektedir. Çünkü aynı bakterinin farklı suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılıklarında büyük farklılıklar olabilir. Bakterinin antibiyotiklere karşı duyarlılığının belirlenmesi için kullanılan testler içinde en yaygın kullanılanlar disk difüzyon testi ve agar dilüsyon veya sıvı besiyeri dilüsyon testleridir (Goodman ve Gilman, 2006).

Disk difüzyon tekniği antimikrobiyal duyarlılık üzerine sadece kalitatif veya yarı kalitatif bilgi sağlayabilmektedir. Bu test antibiyotik emdirilmiş filtre-kağıt diski mikroorganizma kültürü içeren ortama daldırılarak yapılmaktadır. Eğer antibiyotik bakteriyi inhibe ederse disk üzerinde temiz bir bölge meydana gelmektedir. İnkübasyondan 18-24 saat kadar sonra disk etrafındaki temiz bölge ölçülmekte ve bu bölgenin boyutları ilacın test edilen türe karşı etkinliğini göstermektedir (Goodman ve Gilman, 2006).

Dilüsyon testleri test edilecek mikroorganizma kültürünü içeren sıvı besiyerinde veya katı agarda seri olarak seyreltilmiş antibiyotik ile yapılmaktadır. Bu ortamlarda görülebilir büyüklükteki mikroorganizmayı inhibe eden en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) olarak bilinmektedir (EUCAST Definitive Document, 2000).

Mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı duyarlılığını belirlemede disk difüzyon tekniği ve dilüsyon testlerinin kombinasyonu olarak bilinen *E-testler* de bulunmaktadır. Bu test Epsilometer denilen test aleti ile mikroorganizmaların antimikrobiyel duyarlılığının kantitatif olarak belirlenmesini sağlamaktadır. Testde seri olarak seyreltilmiş belirli antibiyotikleri içeren dikdörtgen plastik şeritler, mikroorganizma aşılansmış agar plağının üzerine konulmaktadır. Şerit üzerindeki antibiyotik agar içine difüze olduktan ve inkübasyondan 24 saat sonra test şeridi etrafında eliptik bir bölge oluşmaktadır (Şekil 1). Bölgenin kenarları şerit üzerinde hangi konsantrasyona geldiyse, antibiyotiğin mikroorganizmayı inhibe ettiği konsantrasyon buradan ölçülebilmektedir (Mendoza MT, 1998).



Şekil 1. E-Test düzeneğinin şematik gösterimi

Bu test güvenilir sonuçlar verdiği, ucuz ve kolay uygulanabilir olduğu için dünya çapında yaygınlık kazanmıştır (Mendoza MT,1998).

Yeni bulunan antibiyotiklerin etkinliğinin incelenmesi ve diğerleriyle karşılaştırılmasında bu testlerden sıklıkla yararlanılmaktadır. (Kullanılan materyal ve yöntemler standardize edilmiştir). (EUCAST Definitive Document, 2000).

Birçok laboratuvarında mikrobiyel duyarlılık basit yöntemlerle belirlenebilmesine rağmen, bu testler için enstrümental analiz yöntemleri de geliştirilmiştir. Böylece temiz bölge veya inhibisyon sonuçları otomatik olarak da ölçülebilmektedir (Felmingham ve Brown, 2001).

2.1.3. Antibiyotik etkisini değiştiren faktörler

Antibiyotiklerle başarılı bir tedavi için mikroorganizmaların ilaca duyarlılığının yanısıra hastaya bağlı değişkenlerin ve enfeksiyon bölgesine ilişkin özelliklerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Lokal faktörler:

Antibiyotik ilaçla tedavide enfeksiyon yerine özel lokal faktörler ilacın etkinliğini değiştirebilmektedir (Goodman ve Gilman, 2006). Etkin bir tedavi için antibiyotikğin enfeksiyon yerinde yeterli konsantrasyona ulaşması gerekmektedir (Simpson, 2002). Daha sonraki aşamada tedavi etkinliği açısından enfeksiyon yerinin pH'sı ve orada yabancı madde bulunması, iltihabın büyüklüğü gibi durumlar da dikkate alınmalıdır. Örneğin aminoglikozitlerin düşük pH' da düşük etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan enfeksiyon olan bölgede protez gibi yabancı bir madde bulunması başarılı antimikrobiyel tedavi olasılığını azaltmaktadır. Hatta uzun süreli, yüksek doz antibiyotik uygulamalarında yabancı maddeden dolayı enfeksiyon tekrarı ile de karşılaşılabilir. Bu durumda tedavi başarısı için yabancı maddenin uzaklaştırılması gerekebilir (Goodman ve Gilman, 2006, http://ocw.mit.edu/NR/rdonlyres/Health-Sciences-and-Technology/HST-151Spring-2005/5E4C0A95-EB22-4882-BAF8-8B8CC241F662/0/ln2425_antimic.pdf).

Genetik faktörler:

Uygulanacak antibiyotik belirlenmeden önce hastaya ilişkin genetik ve metabolik değerlendirmenin yapılması gerekebilir. Bu hastanın tedaviden zarar görmemesi için de önemlidir. Bu duruma bir örnek glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda tedavi için seçilen sülfonamid, kloramfenikol gibi bazı ilaçların akut hemolize neden olabilmeleridir (Goodman ve Gilman, 2006).

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Karaciğer veya böbreklerdeki fonksiyonel bozukluklar ilaçların farmakokinetiğini değiştirebildiği için antibiyotiklerle tedavide önemlidir. Bu açıdan bakıldığında zaten kendileri de nefrotoksik olan aminoglikozitler ve glikopeptitler böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bunun yanında β -laktam antibiyotikler de böbrek hasarı olan hastalarda daha düşük dozda ya da daha uzun aralıklarla kullanılırsa toksisite riskleri azaltılabilir (Simpson, 2002).

Yaş:

Hastanın yaşı antimikrobiyel ilaç farmakokinetiğinin önemli bir belirleyicisidir. Bu nedenle özellikle yenidoğan ve ileri yaş grubundaki hastalarda antibiyotiklerin dozlarının yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü bu kişilerde karaciğerde ilaç metabolizmasının yavaşladığı ve böbrekler yoluyla da ilaç atılımının azaldığı bilinmektedir. Bu durumun bir örneği yaşlılarda gerekli doz ayarlaması yapılmaması halinde aminoglikozit ototoksitesisi olasılığının artmasıdır (Goodman ve Gilman, 2006).

Gebelik:

Gebelik durumunda hem anne hem de fötüs için antibiyotik kullanımı ayrı ayrı düşünülmelidir. Bu noktada özellikle kullanılacak ilacın gelişmekte olan fötusa teratojenik etki gösterme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (Nahum ve ark, 2006). Örneğin gebeliği sırasında streptomisin kullanan annelerin bebeklerinde duyma kaybı gelişebilmektedir. Genellikle gebelikte penisilinler (tikarsilin hariç), sefalosporinler ve eritromisin güvenli olduğu düşünülmektedir (Nahum ve ark, 2006). Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA), gebelikte kullanımı açısından ilaçları risk faktörlerine göre kategorilere ayırmıştır. Bu kategoriler ve açıklamaları Tablo 1’de verilmiştir (Nahum ve ark, 2006). Bunların yanında gebeliğe bağlı olarak ilaç farmakokinetik ve farmakodinamiğinde oluşabilecek değişikliklerin de ilaç etkinliğini de değiştirebileceği unutulmamalıdır (Nahum ve ark, 2006).

Tablo 1. Gebelikte kullanım açısından FDA'ya göre ilaç kategorileri

FDA'nın Gebelikte Kullanımı Açısından İlaçları Sınıflandırması	
A	Gebelerde en güvenilir ilaçlardır. Kontrollü araştırmalarda bu ilaçların fôtusa zararlı olduğu gösterilememiştir.
B	Deney hayvanlarında teratojenik etki gösterilmemiştir. Fakat gebe kadınlarda yapılmış kontrollü çalışmalar eksiktir ya da deney hayvanlarında teratojen etki gösterilmiş ancak gebe kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda bu etki doğrulanmamıştır. Gerekiyorsa bu kategorideki ilaçlar kullanılabilir.
C	Deney hayvanlarında teratojen etki gösterilmiştir, ancak gebe kadınlarda yapılmış klinik deneyim yetersizdir ya da gebe kadınlarda ve deney hayvanlarında ilaç incelenmemiştir. Bu kategorideki ilaçlar potansiyel riski karşılayacak terapötik yarar öngörülüyorsa kullanılabilir.
D	Bu kategorideki ilacın insanda fôtus üzerinde zararlı etkisi kanıtlanmıştır. Ancak gebede terapötik yararı fôtusta beklenen zararından fazla ise ve yaşamı tehdit eden bir durumun tedavisinde alternatifsiz olarak kullanılması zorunluysa yaratabileceği olası riskler anne adayına detaylarıyla anlatılarak kullanılabilir.
X	Deney hayvanları ve gebelerde incelemeler, ilacın fôtusa kesin zararını göstermiştir. Gebelerde terapötik yararı fôtusa olan zararına göre ihmal edilebilir. Bu kategorideki ilaçların gebelerde ve gebe kalma olasılığı bulunanlarda kullanımındaki risk, yararından çok fazladır.

İlaç alerjisi:

Antibiyotikler, özellikle de β -laktam grubu antibiyotikler alerjik reaksiyonlara neden olmaları yönünden kötü tanınmaktadırlar. Atopi geçmişi olan hastalar bu reaksiyonların gelişmesine özellikle duyarlıdır. Sülfonamidler, tirimetoprim, nitrofurantoin ve eritromisin de hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilirler. Alerjik reaksiyonlar bazı durumlarda ölümcül tehlikeler de oluşturabilir (penisilinlerle oluşan anafilaksi gibi). Cilt testleri yapılarak bu reaksiyonların gelişmesine karşı önceden önlem alınması düşünülebilir (Goodman ve Gilman, 2006).

2.2. Antibiyotiklerle Kombine Tedavi

Tedaviyi tek ilaçla planlamak toksisite riskini, ilaç etkileşimini ve maliyeti azalttığı için kombine tedaviye genellikle tercih edilmektedir. Bununla birlikte özel durumlarda antibiyotik kombinasyonları planlanırken bazı kombinasyonların antagonistik etki gösterebileceği akılda bulundurulmalıdır (Moellering, 1983). Örneğin fenomokokal meninjitin tedavisinde penisilinin ve tetrasiklinin kombine uygulanmasının etkinliğinin her bir ilacın tek olarak uygulanmasından daha az olduğu gösterilmiştir (Finch, 2005).

Bir enfeksiyonun tedavisinde antibiyotik kombinasyonlarının kullanımı düşünülürken aşağıdaki faktörlerin de değerlendirilmesinde yarar vardır.

- 1) İki veya daha fazla ilacın birlikte kullanılması toksik reaksiyonlar gelişmesi riskini de artırmaktadır.
- 2) Antibiyotik kombinasyonu kullanılması mikroorganizmada çoklu direnç gelişimi olasılığını artırmaktadır.
- 3) Kombinasyonlar süperenfeksiyon riskini arttırmaktadır.
- 4) Kombine ilaç kullanımı tedavi maliyetlerini arttırmaktadır (Goodman ve Gilman, 2006).

Bununla birlikte aşağıda yer verildiği gibi kombine tedavinin gerekli ve uygun olduğu durumlar da bulunmaktadır (Moellering, 1983). Bunlar:

1) Ampirik tedavi

Yaşamsal tehlikeye neden olabilecek patojeni tanımlanmamış enfeksiyonlarda sıklıkla kombine tedaviye başvurulmaktadır. Bazı toplumdan kazanılan pnömoniler β -laktam grubu bir antibiyotik ve makrolit grubundan bir antibiyotiğin kombinasyonu (seftriakson ve klaritromisin gibi) tedavi edilmektedir. Kafada çıkan abselerin tedavisinde de seftriakson ve metronidazol veya benzilpenisilin, kloramfenikol ve metranidazol gibi kombinasyonlar seçilebilmektedir (Simpson, 2002).

2) Polimikrobik enfeksiyonların tedavisi

İntraabdominal enfeksiyonlara genellikle hem aerobik hem de anaerobik mikroorganizmaların karışımı neden olmaktadır. Bu durumlarda geniş spektrumlu ve gram-negatiflere karşı kullanılan bir ilaç (seftriakson veya bir aminoglikozit) ve yine geniş spektrumlu bir antibiyotik olan metranidazol kullanılırsa birçok patojeni kapsayan bir tedavi sağlanabilir. Enterokokların neden olduğu enfeksiyonlarda ise tedaviye sıklıkla amoksisilin eklenmektedir (Simpson, 2002).

3) Sinerjizma

İki veya daha fazla ilacın birlikte kullanıldıklarındaki etkinliği beklenenden büyük ise bu sonuç sinerjizma olarak adlandırılmaktadır. Örneğin enterokokal endokardit enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin ve gentamisin kombine uygulanması penisilin tek başına uygulanmasına göre daha etkin olmaktadır (Finch, 2005). Bir diğer örnek HIV enfeksiyonu ile karışmış kriptokokal menenjitte amfoterisin B ile flusitosinin kombine tedavisidir. Kombinasyon flusitosin monoterapisinden daha etkin bulunmuştur (Finch, 2005).

4) Direnç gelişiminin azaltılması

Bazen tüberkülozisin üçlü tedavisinde olduğu gibi, antibiyotik kombinasyonunun kullanılması bakteride DNA mutasyonu sonucu ortaya çıkan direnç gelişimini büyük ölçüde engellemektedir (Finch, 2005). Benzer durum AIDS'li hastalarda yüksek etkinlikli antiretroviral ilaç kombinasyonu kullanımında da görülmektedir (Simpson, 2002).

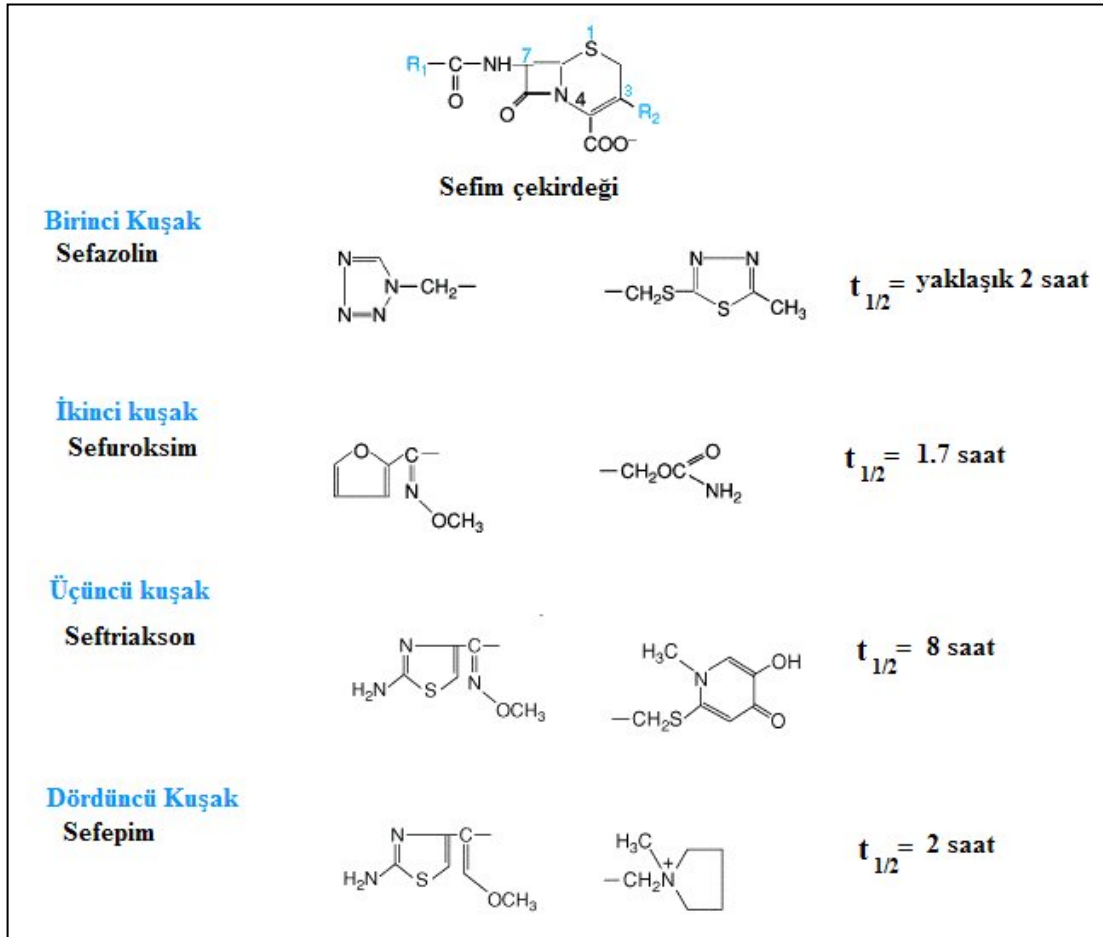
2.3. Sefalosporinler

2.3.1. Sefalosporinlerin kimyasal yapısı

Tedaviye girdikten sonra hastanelerde kullanılan en yaygın antibiyotik ilaç gruplarından biri olan sefalosporinlerin ilk kaynağı, 1948 yılında Brotzu tarafından izole edilen *Cephalosporium acremonium*' dur. İlk sefalosporin olan Sefalosporin C, dihidrotiazine β -laktam halka sistemiyle (7- aminosefalosporinik asit)

yoğunlaştırılmış D- α -aminodipik asitten türetilmiştir. 7-aminosfalosporinik asit içeren bileşikler yan zincirleri bulunmasına ve penisilinaza afinite göstermelerine rağmen seyreltik asit içinde stabildirler ve penisilinaza karşı dirençlidirler (Goodman ve Gilman, 2006, Holloway, 1996).

Sefalosporin C asit ortamında 7-aminosefalosporinik asite hidroliz olmaktadır. Bu maddeye farklı yan zincirler eklenerek farklı sefalosporin grubu moleküller oluşturulabilir. Bu moleküllerde β -laktam halkasına 7. pozisyonundan bağlanan kısım ilacın antibakteriyel aktivitesi, dihidrothiazin halkasına 3. pozisyonundan bağlanan kısım ilacın metabolizma ve farmakokinetik özelliklerini değiştirebilmektedir (Şekil 2) (Goodman ve Gilman, 2006, Holloway,1996).



Şekil 2. Sefalosporin grubu antibiyotiklerin kimyasal yapısı

2.3.2. Sınıflandırma

Sefalosporin grubu ilaçların sayısı fazla olduğundan, bu ilaçları sınıflandırma ihtiyacı duyulmuştur. Sefalosporinler kimyasal yapılarına, klinik farmakolojilerine, β -laktamaza olan dirençlerine veya antimikrobiyel spektrumlarına göre sınıflandırılabilirler. En kullanışlısı, bulunuş sıralamalarına dayanan ve antimikrobiyel etkinlik spektrumlarındaki gelişmeyi yansıtan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre sefalosporinler 4 kuşakta sınıflandırılabilirler (Tablo 2) (Goodman ve Gilman, 2006, Mendzoa MT, 1998).

Tablo 2. Sefalosporinler (Kayaalp, 2005)

1.kuşak	2.kuşak	3.kuşak	4.kuşak
Sefaleksim	Sefaklor	Seftazidim	Sefepim
Sefadroksil	Sefuroksim	Sefaperazon	
Sefalotin	Seftibuten	Sefsulodin	
Sefazolin	Sefprozil	Sefataksim	
Sefasetril	Sefiksim	Seftizoksim	
Sefradin	Lokarbef	Seftriakson	
Sefaprin	Sefoksitin	Moksolaktam	
Sefaloglisin	Sefamandol	Sefprozil	
	Sefotetan	Sefpirom	
	Sefosinid	Sefmenoksin	
	Sefmetazol	Sefodizim	
	Sefotiam	Sefpodoksim proksetil	
	Sefetamet		

1. Kuşak sefalosporinler

Bu grupta bulunan ilaçlar pnömokok, streptokok ve stafilokok gibi gram-pozitif koklara karşı etkinlik gösterir. Sefalosporinler metisiline dirençli stafilokok türlerine karşı etkin değildir (Katzung, 2006).

Sefazolin bu gruptaki ilaçların içinde klinikte hala parenteral kullanımı olan tek ilaçtır ve bir çok dokuya iyi penetre olmaktadır. Cerrahi profilaksizde tercih edilen ilaçlardan biridir (Katzung, 2006). Sefazolin diğer birinci kuşak sefalosporinlerden farklı olarak bazı *Enterobacter* türlerine karşı etkinlik göstermektedir. Glomerüler filtrasyon yoluyla atılmakta ve plazma proteinlerine % 85 oranında bağlanmaktadır (Goodman ve Gilman, 2006).

Sefaleksine ise oral uygulaması bulunan bir 1.kuşak sefalosporindir. Ancak penisilinaz üreten stafilokoklara karşı daha az etkindir. Bu ilaç metabolize edilmeden %70-%100 gibi bir oranda idrar yoluyla atılmaktadır (Goodman ve Gilman, 2006)

Sefadrin de kimyasal yapı yönünden sefaleksine benzerdir. Oral, intramüsküler ve intravenöz uygulaması bulunmaktadır. İyi absorbe edilmektedir. Oral ve parenteral uygulanmasından sonraki plazma konsantrasyonları neredeyse eşittir (Goodman ve Gilman, 2006).

2.Kuşak sefalosporinler

Genellikle birinci kuşaktaki ilaçların etki gösterdiği mikroorganizmalara karşı etkindirler. Ancak bunların dışında gram-negatiflere karşı da etkinlik gösterirler. Oral ve parenteral kullanımları bulunmaktadır (Katzung, 2006).

İkinci kuşak sefalosporinlerden sefaklor oral kullanılmakta ve uygulamadan sonra plazma konsantrasyonu sefaleksine benzemektedir. *H. influenzae* ve *Moroxella caterhalis*'e karşı etkindir. Fakat bu organizmaların bazı β -laktamaz üreten türleri sefaklorlara direnç geliştirmiş olabilir (Jorgensen ve ark, 1990).

Lokarbef oral kullanılan ve aktivitesi sefaklorlara benzeyen bir ilaçtır. Serum yarı ömrü 1.1 saat olup, bazı β -laktamlara karşı daha stabildir (Jorgensen ve ark, 1990).

Sefuroksim bazı Sitrobakter ve *Enterobacter* türlerine karşı gram-negatif aktivitesi yönünden lokarbefe benzemektedir. Sefoksitin, sefmetazol ve sefotetanın

aksine sefuroksim *B. fragilis*'e karşı etkin değildir. Yarılanma ömrü 1.7 saattir ve 8 saat aralıklarla uygulanabilmektedir. BOS konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %10 u kadardır. *H. influenzae* (amfisiline dirençli türleri) *N. meningitidis* ve *S. Pneumoniae*' nin neden olduğu meninjit tedavisinde etkilidir (Schaad ve ark, 1990).

3. Kuşak sefalosporinler

Bu gruptaki ilaçlar 2. kuşak sefalosporinlerle kıyaslandığında daha fazla gram-negatif etki göstermektedirler. Bazıları kan-beyin engelini de geçebilir. Bunun yanında sitrobakteri, *S. marcescens* ve providensiyaya karşı etkindirler. Seftazidim ve sefaperazon *P. Aeruginosa* 'ya karşı da kullanılabilen ilaçlardır (Katzung, 2006).

Geniş bir spektrumları bulunmaktadır. Bu nedenle bu gruptaki ilaçlar diğer ilaçlara direnç geliştiren mikroorganizmaların neden olduğu çeşitli enfeksiyonlarda kullanılabilirler (Katzung, 2006).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim ve seftizoksim benzer in-vitro aktivite göstermektedirler. Sefotaksim, *H. İnfluenzae*, penisiline duyarlı *S. pneumoniae* ve *N. meningitides*'in neden olduğu menenjitte etkin bir şekilde kullanılabilir. Seftizoksim sefotaksimden farklı olarak, *S. pneumoniae* ye karşı daha az etkin, *B. fragilis*'e karşı daha fazla etkindir (Haas ve ark, 1995). Seftizoksimin yarılanma ömrü 1.8 saattir ve ciddi enfeksiyonlarda 8 -12 saatte bir uygulanabilir. Metabolize edilmez ve %90 kadar kısmı idrarla atılmaktadır (Neu ve ark, 1982).

Seftriaksonun da in-vitro aktivitesi seftizoksim ve sefotaksime benzemektedir. Yarılanma ömrü 8 saattir. İlacın günde 1 veya 2 doz uygulanması menenjitli hastalarda etkili bulunmuştur (del Rio ve ark, 1983, Brogden ve Ward, 1988). İlacın tek doz uygulaması da penisilinaz üreten mikroorganizmaların neden olduğu birçok enfeksiyonda etkili olmaktadır.

Sefpodoksim proksetil oral uygulanan bir üçüncü kuşak sefalosporindir ve dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepime benzer aktivite göstermektedir. Fakat *Enterobacter* ve *Pseudomonas* türlerine karşı sefepim kadar etkili değildir. Yarılanma ömrü 2.2 saattir (Goodman ve Gilman, 2006).

4. Kuşak sefalosporinler

Bu kuşaktaki örnek Sefepim'dir. *Haemophilus* ve *Neisseria*'ya karşı yüksek etkinlik göstermektedir. Serobrospinal sıvıya iyi penetre olmakta ve böbrekler yoluyla atılmaktadır. Farmakokinetik özellikleri seftazidim gibidir. Bununla birlikte seftazidimden farklı olarak penisiline dirençli streptokoklara karşı iyi etkinlik göstermektedir. Ayrıca klinik rolleri açısından daha çok 3.kuşak sefalosporinlere benzemektedir (Katzung, 2006). Sefepim yeni tanımlanan 'plazmid kodlanmış β -laktamazların' hidrolizine karşı da stabildir. (Sanders, 1993).

2.3.3. Etki mekanizmaları

Sefalosporinler bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederler (Harold, 1985). Bakteri hücre duvarının ana maddesi olan mureinin sentezi dört basamakta yapılmaktadır (Kayaalp, 2005): Birinci basamak, heksosların prekürsör nükleotitlere dönüştürülerek aktive edilmesidir. Sırasıyla ikinci ve üçüncü basamaklar, pentapeptid yan dalının oluşumu ve N-asetil muramik aside eklenmesi, peptidoglikan zincirinin oluşması (transglikozilasyon) ve pentaglisin köprüsünün bir uçtan bağlanmasıdır. Dördüncü ve son basamak ise, transpeptidasyon aşamasıdır (çapraz bağlanma). Sefalosporinler transpeptidaz enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. İnhibisyon sefalosporinlerin enzime selektif bir şekilde kovalent bağla bağlanmasıyla gerçekleşmekte ve sonuçta peptidoglikanlardan murein oluşması bozulmakta ve hücrenin ölümü gerçekleşmektedir (Kayaalp, 2005).

Sefalosporinler ayrıca doğal otolizin inhibitörlerini bloke etmekte ve bu şekilde otolizinlerin etkinliğini artırmaktadırlar. Bu olay bakteri hücresinin lizise uğramasına neden olmaktadır (Kayaalp, 2005).

2.3.4. Tedavide kullanılışları

Sefalosporinler tedavide yaygın olarak kullanılan önemli antibiyotiklerdir. Fakat etkinliklerine karşı direnç geliştiren birçok bakteri de bulunmaktadır (Goodman ve Gilman, 2006).

Birinci kuşak sefalosporinler *S. aureus* ve *S. pyogenes*'in sebep olduğu cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında iyi derecede etkinlik göstermektedir. Tek doz sefazolin cerrahide profilaktik amaçlı kullanılabilir. Kolorektal cerrahide anaerob organizmalardan korunmak amacıyla ikinci kuşak sefalosporinlerden sefoksitin ve sefotetan tercih edilebilir (Goodman ve Gilman, 2006).

İkinci kuşak sefalosporinlerin 3. kuşaktakilere göre penisiline dirençli *S. pneumoniae*'ya karşı etkileri daha azdır. Bu yüzden menenjit veya fenomoniyanın ampirik tedavisinde kullanılmamaktadırlar. Fakültatif gram-negatif bakterileri ve anaerobları içeren intraabdominal enfeksiyonlar, pelvik enflamasyon hastalıkları, diyabetik ayak enfeksiyonlarında sefoksitin ve sefotetanın etkin olduğu bilinmektedir (Goodman ve Gilman, 2006).

Üçüncü kuşak sefalosporinler *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Proteus*, *Providensia*, *Serratia* ve *Hemofilus* alt türlerinin sebep olduğu ciddi enfeksiyonlarda kullanılabilir. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve gram-negatif enterik bakterilerin neden olduğu menenjitte de tercih edilen ilaçlardır (Goodman ve Gilman, 2006).

Dördüncü kuşak sefalosporinler hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde etkindirler. Örneğin sefepim *Enterobakter*, *sitrobakter* ve *serratia* alt türlerinin neden olduğu hastane enfeksiyonlarına karşı seftazidim ve piperasiline göre daha etkin bulunmuştur (Goodman ve Gilman, 2006).

2.4. Antibiyotiklerle Profilaksi

Gelişme olasılığı fazla bir enfeksiyonu engellemek amacıyla, etken patojenle karşılaşmadan önce ya da karşılaştıktan hemen sonra koruyucu olarak antimikrobiyal

ilaç uygulanmasına antimikrobiyal profilaksi denmektedir. Antimikrobiyal profilaksi, cerrahi ve cerrahi dışı antimikrobiyal profilaksi olarak iki başlıkta değerlendirilebilir (Elaldı, 2002). Cerrahi dışı profilaksi, tüberküloz, malarya, enfektif endokardit, menenjit, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara karşı önerilebilir. Cerrahi antimikrobiyal profilaksi ise operasyon sonrasında oluşabilecek tedavi sorunları ve ekonomik yük açısından özel bir önem taşımaktadır (Elaldı, 2002).

2.4.1. Tarihsel gelişim

19. yüzyıl sonlarına kadar operasyon sonrası gelişen enfeksiyonlara bağlı ölüm oranı oldukça yüksekken 1860'lı yılların sonlarında Joseph Lister'in cerrahide antisepsi uygulamasına başlaması ile postoperatif enfeksiyonlara bağlı morbiditede anlamlı bir azalma sağlamıştır (Mangram ve ark, 1999). Geçen süreç içinde antibiyotiklerin tedaviye girmesi cerrahi işlemlerde profilaktik olarak antibiyotik kullanımı ve bu ilaçların etkinlikleri konusunu gündeme getirmiştir. 1950'lerde klinik davranışlara ilişkin yayınlar incelendiğinde cerrahi işlemlerdeki profilaktik antibiyotik etkilerinin tartışmaları dikkati çekmektedir. Bu dönemde antimikrobiyel ilaç seçimi, antibiyotik kullanımındaki yanlışlıklar ve uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi konular değerlendirilmiştir (Nichols, 2001). 1960'lara gelindiğinde, yapılan çalışmalar antibiyotiklerle cerrahi profilaksi konusundaki sorunların bir çoğunun aydınlanmasını sağlamış ve antimikrobiyel profilaksidede daha kesin ve bilimsel yaklaşımlar oluşturmuştur. Bu konudaki önemli çalışmalardan birinde antibiyotik uygulama zamanı ile profilaktik etki arasındaki çok önemli olan ilişki ortaya çıkartılmıştır (Nichols, 2001, Burke, 1961). Bu ve sonraki benzeri araştırmalar bir enfeksiyonu önleyebilmek için antibiyotiğin bakteriyel kontaminasyon belirmeden önce dokularda bulunması gerektiği tutumunu desteklemiştir.

Geçen süreç içinde cerrahi işlemlerden önce profilaktik antibiyotik kullanımı ve böylece cerrahi enfeksiyonun önlenmesinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır (Nichols, 1996). Bununla birlikte antibiyotiklerle profilaksi alanındaki çalışmalar uygun antibiyotik seçimi, uygulama zamanı, uygulama süresinin kısaltılması anlamında günümüzde de devam etmektedir.

2.4.2. Profilaktik antibiyotik seçimi

Enfeksiyon gelişme olasılığına karşı gerekli önlemi almak amacıyla tek bir antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonu seçmek bütün operasyonlarda etkin profilaksi anlamında güvenilir olmayabilir. Antibiyotik enfeksiyon nedeni olan endojen ve eksojen mikroorganizmalara karşı etkinlik temel alınarak seçilmektedir (Nichols, 1994). Cerrahi profilaksidede etkinlik düşünüldüğü zaman dikkate alınması gereken noktalar;

1. Cerrahi müdahale tipinin sınıfı
2. Antibiyotiğin özellikleri,
3. İlacın uygulama şekli, dozu ve uygulama zamanıdır (Paradisi ve ark, 1992).

Cerrahi müdahale tipinin sınıfı:

Cerrahi müdahale tipinin sınıflandırılması, operasyonlarda rutin olarak meydana gelen mikrobiyal kontaminasyon düzeyine ve olası enfeksiyona göre yapılmaktadır. Buna ilişkin kriterler Ulusal Araştırma Kurumu (NRC) tarafından klinik bilgiler temel alınarak belirlenmiştir (Tablo 3). Bu değerlendirmeye göre enfeksiyon oranı prosedürler arasında geniş çapta farklılık göstermektedir. Enfeksiyon oranı temiz prosedürlerde %2'den az bulunurken, kirli prosedürler için bu oran %60'a ulaşmaktadır (Nandi ve ark, 1999). Temiz prosedürlerde profilaktik antibiyotik kullanımıyla ilgili büyük tartışmalar olmakla birlikte tek ya da iki doz olacak şekilde birinci veya ikinci kuşak sefalosporinlerin kullanılmasının yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu uygulamanın güvenli, ucuz ve direnç gelişimine etkisi olmadığı düşünülmektedir (Gorbach ve ark, 2000). Rutin olarak antibiyotik profilaksisi uygulanması halinde bütün cerrahi müdahale sınıflarında postoperatif enfeksiyon oranında büyük azalma görülmektedir. (Tablo 4)

Tablo 3. Operasyon tipine göre enfeksiyon oluşma riski (Woods ve Dellinger, 1998)

OPERASYON YARALARININ SINIFLANDIRILMASI VE ENFEKSİYON RİSKİ	
SINIFLANDIRMA	RİSK (%)
Temiz	< 2
Temiz-kontamine	<10
Kontamine	≈30
Kirli	≈60

Tablo 4. Profilaktik antibiyotik uygulanması ve uygulanmaması durumunda cerrahi işlem sonrası enfeksiyon oranı (Paradisi ve ark, 1992)

Profilaktik antibiyotik uygulanması ve uygulanmaması durumunda cerrahi işlem sonrası enfeksiyon oranı (%)		
Sınıflandırma	Profilaksi yok	Profilaksi var
Temiz yara	5.1	0.8
Temiz-kontamine yara	10.1	1.3
Kontamine yara	21.9	10.2

Antibiyotiğin özellikleri:

Profilaksi için antibiyotik seçiminde uygulanacak antibiyotik belirlenmeden önce aşağıda sıralanmış olan noktalarda bilgi sahibi olunmalıdır (Paradisi ve ark, 1992):

1. Antibiyotiğin mikrobiyolojik etki spektrumu, enzimlere duyarlılık gibi özellikleri
2. Antibiyotiğin eliminasyon yarı ömrü, proteinlere bağlanması, eliminasyon yolu gibi farmakokinetik özellikleri
3. Antibiyotiğin yan etkileri, diğer ilaçlarla etkileşimleri gibi klinik bilgiler.

Yukarıda sıralanan konular dikkate alındığında profilaktik amaçla kullanılacak ideal bir antibiyotik aerobik ve anaerobik mikroorganizmaları içeren geniş spektruma sahip olmalı, bakterisit etki göstermeli, yüksek doku dağılımına sahip olmalı ve ciddi yan etkileri olmamalıdır (Paradisi ve ark, 1992).

Uygulama şekli, dozu ve zamanı:

Genellikle cerrahi profilakside intravenöz bolus uygulama tercih edilmektedir. Böylece uygulamadan kısa süre sonra yüksek plazma ve doku düzeylerine ulaşılmaktadır. Araştırmalar intramusküler ve oral yollardan yapılan uygulamalarda daha düşük plazma pik düzeylerinin oluştuğunu göstermektedir (Paradisi ve ark, 1992).

Cerrahi profilakside önemli bir konu da antibiyotik uygulama zamanıdır. Çünkü zamanlamada hata profilaksinin başarısız olmasına neden olmaktadır. Antibiyotik uygulama zamanı ile profilaksi etkinliği arasındaki ilişki ilk kez 1961 yılında kobay üzerinde Burke tarafından gösterilmiştir. Bu deneysel çalışma bakteriyel kontaminasyon olduğu sırada dokularda antibiyotik varsa profilaktik etkinliğin en yüksek dereceye ulaşabileceği göstermektedir (Paradisi ve ark, 1992, Burke, 1961). Daha sonraki yıllarda da klinik uygulamalar preoperative antibiyotik uygulanması ile cerrahi işlem sırasında uygun serum ve doku düzeylerine ulaşıldığını ve bu uygulamaların etkinliği kanıtlamıştır (Paradisi ve ark, 1992).

Kaynaklar profilaksi amacıyla kullanılacak antibiyotiklerin ilk dozunun her zaman cerrahi işlemden önce verilmesi gerektiğine dikkat çekmektedir. Uzun süren operasyonlarda ilacın yarılanma ömrüne göre aynı doz bir ya da iki kez yinelenabilmektedir. Böylece operasyon boyunca gerekli doku düzeyleri sağlanabilmektedir. Tablo 5’de profilaktik amaçla yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin yarılanma ömrü verilmiştir (Woods ve Dellinger, 1998).

Tablo 5. Profilaktik amaçla kullanılan bazı antibiyotiklerin yarı ömürleri

Profilakside kullanılan başlıca antibiyotiklerin yarı ömürleri	
Antibiyotik	Yarı ömür (saat)
Sefazolin	1.8
Vankomisin	3 - 9
Sefoksitin	0.6 -1
Sefotetan	3 -4.6
Aminoglikozitler	2
Metronidazol	8
Klindamisin	2.4 - 3
Siprofloksasin	3 -5

Sefotaksim ve aztreonam gibi yarılanma ömrü uzun olmayan ilaçların tek doz uygulanmalarının ürolojik, obstetrik ve jinekolojik cerrahide etkili olduğu gösterilmiştir. Dozların tekrarlanması önerilmemektedir. Bunun profilaksi etkinliğini artırmadığı gibi, bakteriyel direnç gelişimi olasılığını da arttıracığı belirtilmektedir (Paradisi ve ark, 1992).

Sezeryan operasyonlarında, antibiyotik profilaksisinin kordon kleplendikten sonraya ertelenmesi ve sonra hemen uygulanması önerilmektedir (Dellinger ve Cross, 1994). Bu uygulama yenidoğanın antibiyotiğe maruz kalmaması için yapılmaktadır (Woods ve Dellinger, 1998). Araştırmalar kordonun kleptinden önce ve sonra antibiyotik uygulamasının aynı derecede profilaksi sağladığını göstermiştir (Liabsuetrakul ve ark, 2003).

Profilaktik antibiyotik seçiminde yaranın mikrobiyal içeriği ve hastane ortamının da hesaba katılması gerekmektedir. Buna göre antibiyotik ilk olarak cerrahi sonrası enfeksiyona neden olan mikroorganizmaları hedef almalıdır. Birçok operasyonda enfeksiyona neden olan başlıca mikroorganizmanın *Staphylococcus* türleri olduğu belirlenmiştir. Genellikle 1.kuşak sefalosporinler bu açıdan profilaktik antibiyotik olarak uygun görülmektedir (Woods ve Dellinger, 1998). Bu değerlendirmelere uygun olarak günümüzde profilaktik olarak sefazolin yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan sindirim sistemi ve idrar yolları operasyonlarında ilacın gram negatif ve anaerobik mikroorganizmalar gibi spesifik floraya etki göstermesi beklendiğinden, bu durumlarda sefotetan veya sefoksitin kullanımı uygun görülmektedir. Sefalosporinlere alerjisi olan hastalarda ise vankomisin bir başka seçenek olarak düşünülmektedir. Anaerobik ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı profilaktik olarak metronidazol, klindamisin ve bir aminoglikozit antibiyotik de seçilebilir (Woods ve Dellinger, 1998).

Cerrahi yaralarda kullanılacak profilaktik antibiyotik seçimi ve kullanımına ilişkin yayınlanan rehberler klinisyenlere yardımcı olmaktadır (Nandi ve ark, 1999). (Tablo 6'de cerrahi işlem ve patojenin özelliklerine göre antibiyotik seçimine ilişkin bilgiler özetlenmiştir).

2.4.4. Obstetrik ve jinekolojik cerrahi girişimlerde profilaktik antibiyotik kullanımı ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin yeri

Obstetrik ve jinekolojik operasyonlar mikrobiyal kontaminasyon düzeyine ve olası enfeksiyona göre yapılan cerrahi müdahale sınıflandırmasında ‘temiz-kontamine’ olarak değerlendirilirler. Genellikle, bu tip operasyonlardan sonra enfeksiyon oranı %5-10 olarak kaydedilmiştir (Sae-Tia ve Changsomchai, 2006). Bununla birlikte vajinal girişimlerde postoperatif enfeksiyon riskinin abdominal operasyonlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu tip cerrahi işlemler için risk faktörleri cerrahi işlemin uzun sürmesi, genç yaş grubu, diyabet, obezite, periferik damar hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, kan kaybı, anemi, düşük sosyal statü ve bakteriyel vajinozis olarak saptanmıştır (Guaschino ve ark, 2002). Enfeksiyon olasılığının daha yüksek olduğu vajinal operasyonlarda genellikle nitroimidazollerin kullanılması kabul görmektedir. Ancak gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkili geniş spektrumu olmasından dolayı temiz ve temiz-kontamine olarak sınıflandırılacak jinekolojik cerrahilerde genellikle sefalosporinler kullanılmaktadır (Rahman ve Anson, 2004). Bu amaçla çoğunlukla önerilen sefalosporin sefazolindir (Woods ve Dellinger, 1998). Bu noktada şu da vurgulanmalıdır ki obstetrik ve jinekolojik operasyonlarda kullanılan antibiyotik ya da antibiyotik kombinasyonlarının birbirine göre üstünlüğü pek görülmemektedir. Böylece operasyonlarda, antibiyotik profilaksisinin amacına uygun olarak, cerrahi işlemlerdeki operasyon sonrası enfeksiyonları önlemek ve operasyon sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve bunların yanında operasyon sonrası tedavi süresini ve masraflarını azaltmak mümkün olabilmektedir (Guaschino ve ark, 2002).

Tablo 6. Bazı cerrahi girişimlerde profilaktik antibiyotik seçimi (http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/antibiotic_prophylaxis.pdf)

Prosedür	Patojen Türü	Tavsiye Edilen İlaç	Alternatif Rejim
Kalp Göğüs Cerrahisi	Staf epi, Staf aureus, Streptokokkus, Korinebakteria, enterik-Gram-negatif basili	Sefazolin	Klindamisin
Genel Cerrahi Apendektomi	Enterik Gram (-) basili	Sefazolin + Metronidazol	Klindamisin + Aminoglikozit
Kolorektal Cerrahi	Enteric Gram (-) basili, Enterokokkus, anaeroblar	Sefazolin + Metronidazol	Klindamisin + Aminoglikozit
Yüksek-risk özofageal, gastroduodenal, veya safra kesesi cerrahisi	Enterik Gram (-) basili, Gram (+) kokki	Sefazolin	Klindamisin + Aminoglikozit
Yaygın abdominal travma	Enterik Gram(-) basili, Enterokokkus, anaeroblar	Sefazolin + Metronidazol	Klindamisin + Aminoglikozit
Jinekolojik Cerrahi Sezaryan	Staf epi, Staf aureus, Group B Strep, Enterokokkus	Sefazolin	Klindamisin + Aminoglikozit
Histerektomi	Enterik Gram (-) basili, Group B Strep, Enterokokkus	Sefazolin	Klindamisin + Aminoglikozit
Baş ve Boyun Cerrahisi	Anaeroblar, Staf aureus, Gram (-) basili	Klindamisin	Sefazolin + Metronidazol
Beyin-Omurilik Cerrahisi Temiz	Staf aureus, Staf epi	Sefazolin	Klindamisin
Kafatası kırığı, BOS sızması	Anaeroblar, Staf epi, Staf aureus Staf, strep, Gram (-) basili, anaeroblar	Sefazolin Seftriakson, Klindamisin	Klindamisin N/A
Yaygın travma	Staf aureus, Staf epi	Sefazolin	Klindamisin
Ortopedik Cerrahi Kapalı kırık	Staf epi, Staf aureus	Sefazolin	Klindamisin
Açık kırık	Staf, strep, Gram (-) basili, anaeroblar	Sefazolin + Gentamisin	Klindamisin + Gentamisin
Ürolojik Cerrahi Genitoüriner (sadece yüksek risk)	Gram (-) basili, anaeroblar	Sefazolin	Siprofloksasin
Damar Cerrahi	Staf epi, Staf aureus, Gram (-) basili, Enterokokkus	Sefazolin	Klindamisin

Tablo 7. Sefalosporinlerle yapılan cerrahi öncesi profilakside enfeksiyon oranları (Kaiser ve Tennessee, 1988)

Cerrahi Opeasyon	Karşılaştırılan sefalosporinler	Hasta Sayısı
Üst Gastrointestinal Bölge Safra Kesesi	Sefazolin (9.4), moksalaktam (18.2)*	44
	Sefazolin (0), sefotetan (0)	100
	Sefoksitin (1.5), sefosinid (4.7)	130
Çeşitli Operasyonlar	Sefazolin (5.4), moksalaktam (14.3)	79
	Sefalotin (10.3), sefoksitin (5.9)	46
	Sefazolin (3.5), moksalaktam (5.4)	158
	Sefoksitin (10), sefotaksim (10)	136
Kolon	Sefalotin (25), sefoksitin (4.3)	81
	Sefazolin (4.2), moksalaktam (7.7)	50
	Sefalotin (30), sefamandol (30)	34
	Sefoksitin (7.4), sefonizid (6)	57
Sezaryan	Sefazolin (6.7), sefoksitin (5.6)	243
	Sefoksitin (12.5), sefotetan (19.6)	70
	Sefoksitin (8.3), sefotetan (12.5)	36
Abdominal Histerektomi	Sefoksitin (4), sefaperazon (6)	101
	Sefoksitin (6), Sefosinid (0)	86
	Sefazolin (5.6), moksalaktam (6)	208
	Sefazolin (8.2), seftriakson (8.2)	108
Vajinal Histerektomi	Sefazolin (6.7), sefosinid (8.9)	135
	Sefalotin (5.7), sefoksitin (5)	147
	Sefazolin (1.7), seftriakson (1.7)	117
	Sefoksitin (6.5), sefosinid (14)	60

Sezaryanda antibiyotik profilaksisi :

Sezaryan kesim anlamına gelen Latince *Caesare*'den gelmektedir (Berghella, 2005). İlk kez ne zaman ve nerede yapıldığı konusu açık değildir. Ancak 1846'da dietil eter adı verilen anestezi maddenin kullanıma girmesi bu alandaki dönüm noktalarından biri olarak kabul edilebilir. Zaman içinde cerrahi tekniklerin gelişmesi ve antibiyotiklerin tedaviye girmesi ile de sezaryen operasyonları daha güvenli ve kolay hale gelmiştir. Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan bölgelerde sezaryan doğum yapanların oranı %20-30 oranlarına yükselmiştir (Smaill ve Hofmeyr, 2004, Berghella, 2005). Bununla birlikte literatüre göre bu işlem doğum sonrası enfeksiyon açısından normal doğuma göre 20 kat daha riskli görülmektedir (Smaill ve Hofmeyr, 2004). Sezaryen sonrasında enfeksiyona bağlı komplikasyonlar ateş, yara enfeksiyonu, endometritis, bakteremi ya da pelvik abse, septik şok ve septik pelvik

* Parantez içindeki sayısal değer enfeksiyon oranını % cinsinden göstermektedir.

ven tromboflebiti gibi ciddi reaksiyonlar şeklinde gelişebilmektedir (Smaill ve Hofmeyr, 2004).

Sezaryan sonrası enfeksiyonlarda özellikle membran kesimi olduysa en önemli mikroorganizma kaynağı genital bölgedir. Enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyeldir. Endometriyum; *Escherichia coli* ve diğer aerobik gram negatif rodlar, B grubu streptokoklar ve diğer streptokok türleri, *Enterekokkus feakalis*, *Stafilokokkus aureus* ve peptostreptokoklar ve *Bakterioides* türleri gibi anaerob mikroorganizmaları içermektedir. Ayrıca *Gardnerella vajinalis* ve genital mikoplazmalar da düşünmek gerekmektedir (Smaill ve Hofmeyr, 2004). Enfeksiyon etkenine karşı sezeryan ameliyatlarında antibiyotik profilaksisi yaygın bir şekilde değerlendirilmiş ve genellikle enfeksiyonu önlemede etkili bulunmuştur. Etkin bir profilaksi sağlamada klinisyenin değerlendirmesi gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır (Smaill ve Hofmeyr, 2004).;

1. **İlaç seçimi:** İlacın spektrumunu, etki süresi ve uygun antibiyotik kombinasyonları değerlendirilmelidir.
2. **Uygulama yolu, zamanı, sıklığı** düşünülmesi ve farklı stratejilerin maliyet-etki analizi yapılmalıdır.
3. Antibiyotiğin anne ve bebeğe olası **istenmeyen etkileri** hesaplanmalıdır.
4. Profilaktik antibiyotik kullanılmasındaki artışın **direnç gelişimine** katkısı değerlendirilmelidir.

Sezaryende antibiyotik profilaksisi için yukarıda belirtilen noktaların dikkate alındığı rehberler hazırlanmıştır. Bu çalışmalar hem elektif hem de elektif olmayan sezaryenlerde antibiyotik profilaksisinin sezaryan sonrası enfeksiyonları azaltmada etkili olduğunu doğrulamaktadır (Liabsuetrakul ve ark, 2003). Nitekim yapılan klinik çalışmalarda sezaryen yapan hastalarda yara enfeksiyonu ya da endometritis oluşma riskinin yaklaşık %70 azaldığı gösterilmiştir (Woods ve Dellinger, 1998).

2.5. Antibiyotiklerin Dokulara Penetrasyonları

Birçok enfeksiyonun tedavisinde antibiyotiğin enfeksiyon olan dokulara ulaşabilme yeteneği klinik sonuç açısından belirleyici bir faktördür. Çünkü hedeflenen bölgedeki serbest antibiyotik konsantrasyonu antimikrobiyal etkinlikten sorumludur (Liu ve ark, 2002). Bu noktada antimikrobiyal maddelerin etkinliği ve doku dağılımını etkileyen faktörleri değerlendirmek gerekmektedir. Sözü edilen faktörlerden biri doku dağılımında anatomik bariyerlerin rolüdür. Bu anatomik bölgeler kan beyin engeli, aköz hümeör ve prostat bezidir. Bunun yanında anestezi de doku dağılımını etkileyebilir. Çünkü, eliminasyon organlarının (ör.: karaciğer, böbrek) fiziksel fonksiyonları anestezi durumunda azalma gösterebilir. Proteinlere bağlanma yüksek ve nonlineer olduğunda da toplam plazma konsantrasyonu ve serbest doku konsantrasyonu arasında farklılık belirgin olmaktadır. Dokulara bağlanma ve dokularda metabolizma da antibiyotiğin dokulardaki farmakokinetiğini etkileyebilir (Liu ve ark, 2002). Genel olarak antibiyotiklerin dokulara penetrasyonunu etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. Kimyasal özellikler
2. Veriliş yolu
3. Proteinlere bağlanma
4. Lokal dolaşım
5. Sistemik ya da lokalize enfeksiyonlar
6. Biyotransformasyon

2.5.1. Kimyasal Özellikler

Dokular homojen bölgeler olmadığından antibiyotiğin plazmada ve dokularda dağılımı fiziksel-kimyasal özelliklerine bağlı bulunmaktadır (Liu ve ark, 2002). Antibiyotiğin fizikokimyasal özellikleri, ilacın nasıl taşınacağı konusunda belirleyici bir faktördür. Aşağıda sıralanan bu fiziksel-kimyasal özellikler ilaca özgü olduğundan farklı fizyolojik durumlarda değişiklik gösterebilir. Bu yüzden insan ve hayvan dokularında ilaç her zaman aynı etkinliği göstermemektedir. Örneğin mide pH'sı insanlarda köpeklerde olduğundan daha düşüktür (Liu ve ark, 2002).

İyonizasyon derecesi

Antibiyotiğin pK_a değeri ilacın iyonize olma durumunu etkilemektedir. İlacın iyonize olmamış şekli membranları daha kolay geçebilmektedir (Lin., 2006). Örneğin insan prostatik sıvısının normal pH'sı 6.5-6.7'dir. Kronik prostatitis bulunması durumunda bu değer 7.0-8.3'e çıkmaktadır. Plazma ve prostat arasında pH farkı bulunması antibiyotiklerin bölgedeki konsantrasyonunu etkilemektedir. Bazı sefalosporinler hariç genellikle β -laktam grubu antibiyotiklerin düşük pK_a değerine sahip olmaları prostatik sıvıya penetrasyonlarını güçleştirmektedir (Charalabopoulos ve ark, 2003).

Lipofiliklik:

Antibiyotik difüzyonunu etkileyen önemli kimyasal özelliklerden birisi de ilacın yağda çözünürlüğüdür. Yağda çözünürlüğün yüksek olması membranlardan geçişi kolaylaştırmaktadır (Lin., 2006). Tetrasiklinler, makrolitler ve florokinolonlar gibi lipofilik antibiyotikler dokulara kolayca penetre olabilir ve kan konsantrasyonlarından daha yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşabilirler (Lebel, 1989).

Hidrojen bağı:

Hidrojen bağı sayısı fazla ise permeabilitenin azaldığı belirlenmiştir (Lin., 2006).

Molekül büyüklüğü:

İlacın membrandan difüze olması molekül büyüklüğüyle ters orantılıdır. Molekül büyüklüğü ne kadar fazla olursa geçirgenlik o oranda azalmaktadır (Lin., 2006).

2.5.2. Veriliş yolu

Diğer ilaçlar için geçerli olduğu gibi antibiyotikler için de molekülün özelliklerine göre uygun veriliş yolları belirlenmiştir. Belirlenmiş tedavi protokolüne uygun olarak sistemik ya da lokal uygulamalarda, antibiyotiklerin sürekli infüzyonu veya ardışık dozlarda bolus enjeksiyon şeklinde uygulanması tartışmalı bir konudur. Yapılan çalışmalarda bu uygulamanın herhangi birinin diğerine göre üstünlüğü gösterilmemiştir (Bergeron, 1986).

2.5.3. Proteinlere bağlanma

Proteinlere bağlanmanın, ilacın dağılımını doğrudan etkilediği için farmakokinetik açıdan önemli olduğu bilinmekle birlikte klinik etkinlik açısından önemi tartışmalıdır. Bununla birlikte proteinlere yüksek oranda bağlanma (%80-90 üzeri), bir antibiyotik için dezavantaj olarak düşünülmektedir (Cunha, 2003). Antibiyotiğin sadece serbest olan fraksiyonu etkindir. Tablo 8’de bazı sefalosporin grubu antibiyotiklerin serum proteinlerine bağlanma oranları ve eliminasyon yarı ömürleri verilmiştir. Tabloya göre Sefsulodin, seftazidim, seftizoksim gibi %15-30 oranında düşük oranda protein bağı sergileyen sefalosporinlerin yanı sıra birçok sefalosporin %40-80 arasında bir yüzdeyle proteinlere bağlanmaktadır (Christ, 1991).

Diğer taraftan antibiyotiğin doku proteinlerine bağlanması da in vivo etkinlik açısından ve dokulardaki konsantrasyonunun belirlenmesinde önemli bir faktördür. Bir başka önemli nokta doku proteinlerine bağlanmanın serum proteinlerine bağlanmaya göre daha stabil bir olay olduğudur. Bu durum dokuda antibiyotiklerin birikmesine ve sonra antibiyotiğe bağlı hasarların oluşmasına neden olabilir (aminoglikozitlerin oluşturduğu böbrek hasarı gibi)

2.5.4. Lokal dolaşım

İlacın dokulara dağılım hızı dokunun anatomik olarak bulunduğu bölgeye ve bu bölgedeki dokuların kanla perfüzyon hızına bağlıdır. Yüksek kan perfüzyon hızına sahip dokulara düşük olanlara göre antibiyotikler daha hızlı ulaşabilmektedir.

(Lin, 2006). Diğer taraftan bakteri veya bakteriyel maddelerin salgıladığı endotoksinler lokal dolaşımı bozup dokuda etkin antibiyotik konsantrasyonunun oluşmasını engelleyebilmektedir (Bergeron, 1986).

Tablo 8. Bazı sefalosporin grubu antibiyotiklerin serum proteinlerine bağlanma oranları ve eliminasyon yarı ömürleri.

1.Kuşak	t _{1/2} (sa)	Serum proteinlerine bağlanma	2.Kuşak	t _{1/2} (sa)	Serum proteinlerine bağlanma	3.Kuşak	t _{1/2} (sa)	Serum proteinlerine bağlanma
Sefazolin	1.4-1.5	70-85%	Sefamandol	0.6-0.8	67-80%	Sefmenoksım	0.9-1.2	43-77%
Sefalotin	0.5-0.9	62-65%	Sefonisid	4.5	>90%	Sefoperazon	2.0	82-93%
Sefapirin	1.2	44-50%	Seforanid	2.9	80%	Sefotaksim	0.9-1.3	30-50%
Sefazedon	1.25-2.3	93-96%	Sefotiam	0.6-0.75	40%	Sefotetan	3.5	88%(78-91)
			Sefoksitin	0.68-1.0	70%	Seftazidim	1.7-1.9	5-17%
			Sefuroksim	1.33	50%	Seftizoksım	1.3-2.3	14-30%
			Sefsulodin	1.5-1.8	15-30%	Seftriakson	8.0	58-83-96%
						Latamoksef	1.7-1.9	40-51-60%
						Flomoksef	0.75-1	31%
						Sefodizim	2.5	88%

2.5.5. Sistemik ve lokalize enfeksiyonlar

Enfeksiyonun antibiyotik penetrasyonu üzerine doğrudan etkisini gösteren çok az çalışma bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili çalışmaların çoğu menenjit ile ilgilidir. Menenjit durumunda enfeksiyonun beyin omurilik sıvısına antibiyotik penetrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Bergeron, 1986). Enfeksiyon durumunda antibiyotiklerin doku penetrasyonunu etkileyebilecek olasılıklar aşağıda sıralanmıştır.

1. Kronik enfeksiyon durumunda gelişebilecek hipoalbuminemi
2. Enfeksiyonun kan akımını bozması
3. Enfeksiyona bağlı olarak antibiyotiklerin aktif transportunun bozulması (Bergeron, 1986)

2.5.6. Biyotransformasyon

Bazı antibiyotikler biyotransformasyona uğradıklarında doku penetrasyonları ve etkileri değişebilmektedir. Örneğin Sefalotinin biyotransformasyonu sonucu oluşan desasetil sefalotin tedavide başarısızlık nedeni olabilir (Bergeron, 1986). İn-

vitro aktivitesi yüksek bir antibiyotik olan imipenem ise böbreklerde dihidropeptidaz enzimi ile metabolize olur. Bu durum imipenemin etkinliğini azaltan bir durumdur. Önlemek için dihidropeptidaz enzim inhibitörü ile birlikte kullanmak gerekmektedir (Bergeron, 1986).

2.5.7. Antibiyotiklerin kandan süte geçişleri

Anne sütü bileşenlerinin çoğu plazma bileşenleriyle benzerdir ve teorik olarak bütün ilaçlar anne plazmasından süte karışabilme potansiyeline sahiptir. Antibiyotiklerin anne sütüne geçişinde en önemli olaylar pasif difüzyon ve aktif transport olarak görülmektedir (Mathew, 2004). Genellikle plazma proteinlere düşük oranda bağlanma, düşük molekül ağırlığı, yağda çözünürlüğün yüksek oluşu ve kationik yapı süte geçişi arttırmaktadır. Süt, düşük pH ve yüksek yağ bileşenleri içermektedir. Birçok ilaç için süte geçiş pasif difüzyonla gerçekleşirken, özel durumlar da mevcuttur (Ito ve Lee, 2003). Anne sütünün pH'sı (pH=7.1) plazmaya (pH=7.4) göre daha asidiktir. Bu yüzden antibiyotiğin süte transferinde asit/baz özellikleri önemlidir. Bütün asit/baz kimyasal maddeler iyonize ve iyonize olmayan formları arasında bir dengede bulunurlar. Bu denge ilacın ne oranda süte geçeceğini belirleyen önemli bir etken olarak değerlendirilmektedir. Bu durumda örneğin penisilin ve penisilin gibi asidik ilaçlar daha bazik olan plazmada iyonize olacaklarından süte daha az geçeceklerdir (Berlin ve ark, 2005). Eritromisin, izoniazid veya metronidazol gibi zayıf bazik ilaçların ise süt konsantrasyonu ya plazmadakine eşit veya plazmadakinden daha fazla olacaktır (Chung ve ark, 2002).

Diğer taraftan antibiyotiğin annedeki plazma konsantrasyonu, süte ne kadar ilaç geçişi olacağına ilişkin önemli bir belirleyicidir. Çünkü konsantrasyon değişimi süresince difüzyon gerçekleşebilir. Anne plazmasında yüksek ilaç düzeyi, yüksek süt konsantrasyonuna neden olmaktadır. Birçok ilaç için süt konsantrasyonu anne plazma konsantrasyonuna eşittir veya daha azdır (Berlin ve ark, 2005).

2.6. Antibiyotik Miktar Tayininde Kullanılan Yöntemler

Biyolojik maddelerdeki ilacı belirlemek için bir çok yöntem bulunmaktadır. Bunlar, mikrobiyolojik, kimyasal ve fizikokimyasal yöntemler olabilir (Sokolova ve Chernyaev, 2002). 1982'den önce biyolojik sıvılarda antibiyotik miktarını ölçmek için yaygın olarak mikrobiyolojik yöntemler kullanılmaktaydı. Bu tip yöntemlerin dezavantajı eğer ortamda bir kaç antibiyotik varsa seçiciliğin azalması ve inkübasyondan sonra bir gece beklemek gerekliliğiydi.

1970-1980'lerde teknolojiye ilerlemelerle birlikte yüksek basınçlı sıvı kromatografisinin (HPLC) geliştirilmiş olması hem farmakokinetik hem de rutin hastane kullanımı açısından ilaçların izlenmesinde çok daha duyarlı, hızlı ve güvenilir bir yöntem sağlamıştır. (Pehourcq ve Jarry, 1998).

2.6.1. İmmunolojik yöntemler

Radioimmunoassay

Bu yöntemle çalışabilmek için radyoaktif bir antijen gerekmektedir. Bu da her laboratuvarında bulunmadığı için yaygın olarak kullanılmamaktadır. Aminoglikozitler ve β -laktam grubu antibiyotiklerin analizinde mikrobiyolojik yöntemlerden daha spesifik olmasına rağmen, yüksek konsantrasyonda çalışıldığı zaman bazı sorunlar görülebilmektedir (Jehl ve ark, 1990, Stead, 2000).

Enzim immunoassay

Bu yöntem radyoimmunoassay yöntemine göre daha kolaydır. Testin çalışma ilkesi, enzime bağlı ilacın antijen antikör reaksiyonuna dayanmaktadır. Bazı sınırlar içerisinde klinik çalışmalarda güvenilirliği gösterilmiştir (Jehl ve ark, 1990). Ancak yüksek konsantrasyonda β -laktam antibiyotik varlığında aminoglikozit düzeyi ölçüldüğünde bazı sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında lipemik, hemolitik ve hepatitli örnekleri ölçmede de bazı zorluklar gözlenebilmektedir. Çünkü

bu örneklerin hazırlanması karmaşıktır ve doğrudan ölçüm yapılamamaktadır (Jehl ve ark, 1990).

2.6.2. Mikrobiyolojik yöntemler

Bu yöntemlerde test edilecek mikroorganizma türünün bir seri antibiyotik standardına verdiği mikrobiyolojik yanıt seviyesine göre sonuç alınmaktadır (Jehl ve ark, 1990). Test kesin bir yöntem değil, göreceli bir yöntemdir. Sonuçlar arasında bazen büyük farklılıklar çıkabilmektedir. Bu, genel yöntemin oluşturulması, çalışılacak ortamın seçimi, antibiyotik standardının hazırlanışı, fiziksel etkenler, testi yapacak mikroorganizmanın seçimi gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bunun yanında birden fazla antibiyotik olduğunda veya metabolitine dönüşen bir antibiyotik varlığında bu testler yeterli spesifikliği gösterememektedir (Jehl ve ark, 1990).

2.6.3. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC)

Rutin hastane analizlerinde, ilaçların kan düzeylerinin izlenmesinde, farmakokinetik ve metabolizma çalışmalarında HPLC kullanımı son otuz yılda çok büyük ölçüde artmıştır. Antibiyotiklerin sadece miktar tayininde değil, saflaştırılmasında da yararlanılan bu yöntem β -laktam grubu antibiyotiklere ilişkin araştırmaların her alanında kullanılmaktadır (El-Shaboury ve ark, 2007).

Son yıllarda birçok molekül için sıvı kromatografisi yöntemleri geliştirilmiştir. En çok kullanılan yöntemler ters-faz yüksek basınç sıvı kromatografisi veya iyon çifti ters faz sıvı kromatografileridir. Moleküllerin organik solvanda çözünmelerine göre nadiren normal faz sıvı kromatografisi de kullanılmaktadır (El-Shaboury ve ark, 2007). Bu yöntemlerde analiz açısından üzerinde durulması gereken önemli noktalar; sabit faz, kullanılan dedektör, mobil faz seçimi ve analizi yapılacak numunenin sisteme enjekte edilmeden önce hazır hale getirilmesidir.

Bir HPLC sistemini meydana getiren bölümlerin şematik diyagramı şekil 3'de gösterilmiştir. Bu bölümler;

Mobil faz deposu: Yöntemde belirtilen mobil fazın yer aldığı kısım

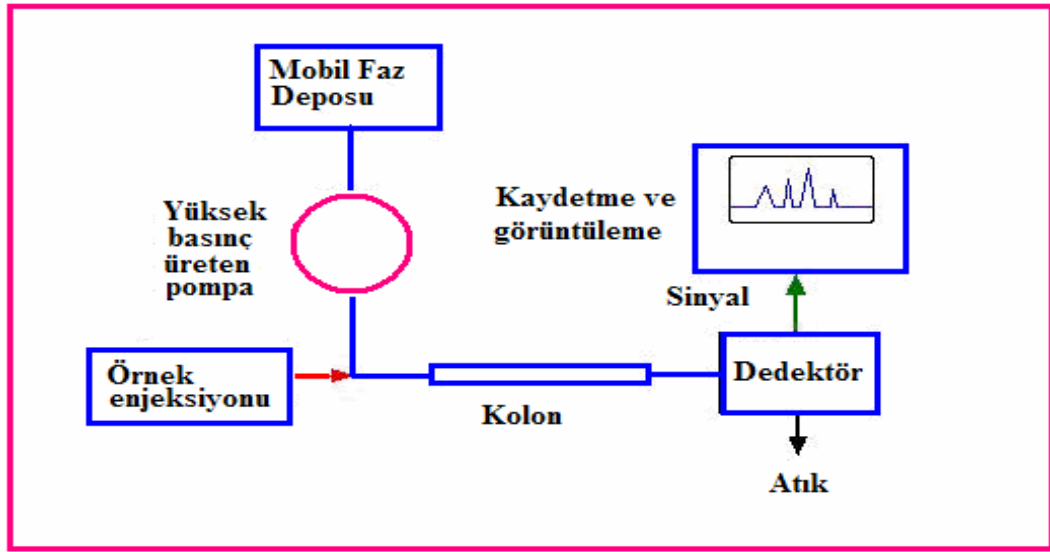
Pompa: Mobil fazı sisteme gönderen sistem

Enjeksiyon Sistemi: Örneğin sisteme gönderilmesini sağlayan bölüm

Kolon: Sisteme gönderilen örnekleri ayıran bölüm

Dedektör: Kolonda ayrılan molekülleri belirleyen sistem

Kaydedici: Dedektörden çıkan sinyalleri görüntüleyen ve kaydeden sistemlerdir



Şekil 3. Bir HPLC sistemini meydana getiren bölümlerin şematik diyagramı (<http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html>).

Sabit Faz

Sabit fazın belirlenmesindeki en önemli faktör analizi yapılacak molekülün fizikokimyasal özellikleridir. Bazı sefalosporinler polar moleküllerdir ve iyon değişimi kromatografisiyle ayrılabilirler. Ters-faz kromatografi genellikle alkil veya halojen grubu içeren düşük polaritedeki moleküllerin analizinde kullanılmaktadır. Ancak araştırmaların % 90'ı son 15 yılda yapılan sefalosporin antibiyotiklerin analizlerinin ters faz HPLC (RPHPLC) ile yapıldığını göstermektedir. Bu durum stabilitesi yüksek ve polar olmayan bir faz (C8, C18) kullanarak mümkün olmaktadır (Sokolova ve Chernyaev, 2002).

Sefalosporin grubu antibiyotikler bir karboksi grup, bir de asidik (sefsulodin) veya bazik (sefotiam) özellik içeren substituent içermektedir. Bu yüzden sefalosporinler nötral durumda genellikle iyonize formda bulunmaktadırlar. pH'sı yaklaşık 3 olan ortamda bulunduları zaman ise karboksi gurubun ayrılması engellenmektedir. Bu durumda antibiyotiklerin pH 3-8 arasında sabit fazda yayılması molekülün çekirdeği üzerinde bulunan 3 ve 7. pozisyondaki molekülün ayrılma derecesine bağlı bulunmaktadır (Sokolova ve Chernyaev, 2002).

Dedektörler

HPLC ile analizde iyi bir ayrışma sağlamak için dedektör seçimi önemlidir. Bu amaçla HPLC analizlerinde molekülün özelliklerine göre kullanılmak üzere çeşitli dedektörler geliştirilmiştir. Ultraviyole (UV) dedektör ilacın tek bileşeni belirleneceği zaman lineer ve hızlı kantitatif analiz sağlamaktadır (Nikolin ve ark, 2004). UV absorbans, penisilin, sefalosporin, glikopeptit, makrolitler gibi birçok antibiyotiğin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Jehl ve ark, 1990). Ancak bazı durumlarda örneğin daha iyi ayrışması için daha spesifik bir dedektör gerekebilir. Diode array dedektör çoklu dalga boyunda çalışılması gerektiği durumlarda ve pik saflığını görüntüleme açısından kullanışlı bulunmaktadır. Fakat tek dalga boylu dedektörlere göre daha az duyarlıdır. Bunların dışında kullanımı kolay, duyarlı, seçici dedektörler de bulunmaktadır. Elektrokimyasal ve floresans dedektörler bunlardan bazılarıdır (Nikolin ve ark, 2004).

Mobil faz

Kromatografik koşulları belirlemede bir diğer önemli faktör de mobil faz seçimidir. Analizi yapılacak molekülün daha önceden belirlenmiş yöntemi var ise o yöntem ile çalışılmalıdır. Bu yöntemde oluşacak küçük farklılıkların (kullanılacak suyun kalitesi, mobil faz için kullanılacak tampon çözeltiyi oluşturan kimyasalların saflığı gibi) sonuçları etkileyeceği unutulmamalıdır (Jehl ve ark, 1990). Mobil fazın pH'sı da elde edilecek kromatogramı etkileyen önemli bir faktördür. Örneğin, pH 8 ortamında iyonize formda olan asitlerin silika jel üzerine adsorbsiyonu artmaktadır. Bu durum sefalosporin molekülünün negatif iyonu ile tampon çözeltinin

katyonlarının eşleşmesine olanak sağlamaktadır. pH=3 olduğu durumlarda ise iyonlaşma artmaktadır. Bu durumda sadece amino grubu içeren sefalosporinlerin dağılım oranı azalmaktadır (Sokolova ve Chernyaev, 2002).

Kullanılan mobil faz sisteme tek başına enjekte edildiğinde, kromotogramda analizi yapılan numune ile aynı yerde pik vermemelidir. Eğer böyle bir durumla karşılaşılıyorsa mobil faza organik çözücü eklenerek ya da pH'sı değiştirilerek bu durum giderilebilir. Mobil faz ile yapılan değişikliklerde sonuç alınamıyor ise, sistemdeki diğer parametrelerde değişiklik yapılmalıdır (Jehl ve ark, 1990). Bu noktada örneklerin hazırlanırken içerisinde buldukları ortamda yer alan protein ve diğer maddelerin uzaklaştırılmasının da büyük önemi vardır.

Örneklerin Hazırlanması

Biyolojik sıvılar protein ve yağlar gibi moleküller içeren kompleks sıvılardır. Bu moleküller kromatografi sisteminde pompaya, enjektöre ve kolon dolgu maddesine zarar vermektedirler. Bunun yanında bu moleküllerin ortamda bulunmaları sefalosporinlerin kromatografide iyi ayrılma sağlayamamalarına da neden olmaktadır (Pehourcq ve Jarry, 1998). Bu yüzden kolona enjeksiyon yapılmadan önce analizi yapılacak örneklerin bazı işlemlerden geçirilerek hazırlanması gerekmektedir (Pehourcq ve Jarry, 1998). Böylece temiz bir ekstrakt sağlanmış olur ve sistem ilacı diğer ilgili maddelerden ayırarak belirginleştirebilir (Nikolin ve ark, 2004). Bu işlemler; proteinlerin çöktürülmesi, ekstraksiyon ve uygun çözücü veya tampon çözeltide numunenin seyreltilmesi aşamalarıdır.

Proteinlerin çöktürülmesi

Protein çöktürme uygulanması kolay ve sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Kandaki proteinlerin büyük kısmı ve fibrin bu yöntemle plazmadan uzaklaştırılabilir. Böylece numunenin analiz sırasında kullanılan kolona hasar vermesi de engellenmiş olur (Pehourcq ve Jarry, 1998).

Deproteinizasyon işleminde sıklıkla trikloroasetik asit, perklorik asit, metanol, etanol ve asetonitril kullanılmaktadır. Bu konuda dikkat edilmesi gereken proteinleri çöktürmek amacıyla kullanılacak yüksek alkol içeren çözeltilerin kolona enjeksiyonunda analiz edilecek maddenin tutulmasında değişiklikler oluşmasıdır. Bu durum elde edilecek pikin şeklinin bozuk olmasına neden olabilir (Pehourcq ve Jarry, 1998).

Proteinlerin çöktürülmesi yönteminin bir diğer dezavantajı duyarlılıktaki azalmadır. Bu sorun, organik solvan kullanıldığı zaman geri ekstraksiyon yöntemi ile çözülebilir. Bir çok teknikte plazma veya serumun eşit hacimde asetonitril ile deproteinizasyonundan sonra, asetonitril süpernatanttan metil klorür ile uzaklaştırılmaktadır (Pehourcq ve Jarry, 1998).

Ekstraksiyon

Bazı sefalosporinler, eğer yüklü iseler, iyon değiştirici reçine içine adsorbse edilerek izole edilebilmektedirler. Bunun yanında C8 veya C18 gibi ters faz dolgu materyaline bağlanarak sırayla ayrılabilirler. Bu yöntemde sefalosporin ile pre-kolonun dolgu materyali arasındaki ilişki proteinle arasındaki ilişkiden güçlü ise ayrılma neredeyse %100 oranında gerçekleşmektedir (Pehourcq ve Jarry, 1998).

Numunelerin seyreltilmesi

Bu yöntem, idrar ve serebrospinal sıvı gibi düşük miktarlarda protein içeren örneklerle uygulanabilmektedir. Bazı durumlarda serebrospinal sıvı numuneleri doğrudan sisteme enjekte edilmektedir. Dilüsyon uygun bir tampon çözelti veya suyla yapılabilir. Eğer tampon çözelti ile dilüsyon yapılıyorsa, çözelti pH'sı çalışılacak sefalosporinin stabil olacağı bir aralıkta seçilmelidir (Pehourcq ve Jarry, 1998).

2.7. Hastahane Analizlerinde HPLC

HPLC analizlerindeki yüksek duyarlılık ve seçicilik birçok ilacın farmakokinetiğini çalışmada kolaylık sağlanmıştır. Özellikle RPHPLC, hem

hastanedeki olağan klinik araştırmalarda hem de acil tanılar ve ilaç dozu izlemede hızlı ve etkin bir çözüm sağlamaktadır (Sokolova ve Chernyaev, 2002). Steroitler, tirozin ve bazı aminoasitler gibi bir çok endojen bileşenin rutin analizlerinde HPLC kullanımını oldukça yaygınlaşmıştır (Jehl ve ark, 1990).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç Gereçler

İnoLab WTW pH 526 pHmetre

Heidolph MR 3001 karıştırıcı

Mettler Toledo XP 205 DR terazi

Sigma 3-16 K soğutmalı santrifüj cihazı

Waters 2487 Dual λ Absorbance UV Dedektör

Waters 2695 Separations Module Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi Cihazı

Sartorius arium 611 UV Water Purification System Saf su cihazı

3.2. Deneyleerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Dibazik Sodyum Fosfat (JT. Baker)

Sitrik Asit Monohidrat (Jungbunzlaver)

Monobazik Potasyum Fosfat (JT. Baker)

Sodyum Asetat (JT. Baker)

Asetonitril HPLC Grade (JT. Baker)

Metanol HPLC Grade (JT. Baker)

3.3. Serum Ve Süt Örnekleri

Yapılan analizlerde kullanılan serum ve süt örnekleri Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Doğum Anabilim Dalında doğum yapmış kadınlardan izinleri alınarak toplanmıştır. Hastalara uygulanan antibiyotikler, dozları ve uygulama şekli tablo 9’da verilmiştir. Süt ve kan örnekleri ilk anne sütü geldiği anda eş zamanlı olarak alınmıştır. Numune alınan annelerin yaşları 22 ile 38 yaş arasındadır. Kan örnekleri alındıktan sonra serum elde edilmiştir ve serum örnekleri – 80 °C’ de saklanmıştır.

Tablo 9. Antibiyotiklerin uygulama şekli ve dozu

Antibiyotik	Uygulanan doz	Uygulama zamanı	Uygulama şekli
Novasef® (Seftriakson)	1 g	Ameliyat sırasında tek bolus enjeksiyon	i.v
Sefazol® (Sefazolin)	1 g	Ameliyat sırasında tek bolus enjeksiyon	i.v
Zinnat™ (Sefuroksim)	1 g	Ameliyat sırasında tek bolus enjeksiyon	i.v

3.4. Kromatografik Koşullar

Yapılan analizlerde ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi kullanılmıştır. Sefazolin için kromatografik koşullar Tablo 10’da, sefuroksim için Tablo 11’de ve seftriakson için Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 10. Sefazolin için Kromatografik Koşullar

Mobil Faz	(pH 3.6 Tampon* (%90) ve ACN (%10) karışımı)
Seyreltme Çözeltisi	pH 7.0 Tampon**
Akış Hızı	1ml/dk
Kolon	Thermo Hypersyl Mos-1 4.6x50mm 5µ
Sıcaklık	25 ° C
Enjeksiyon Hacmi	10µL

* pH 3.6 Tampon: 0.900 g dibazik sodyum fosfat ve 3.63 g sitrik asit monohidratın 1 litre su içinde çözünmesiyle hazırlanmıştır.

** pH 7.0 Tampon: 5.68 g dibazik sodyum fosfat ve monobazik potasyum fosfatın 1 litre su içinde çözünmesiyle hazırlanmıştır.

Tablo 11. Sefuroksim için kromatografik Koşullar

Mobil Faz	pH: 3.4 Asetat Tampon Çözeltisi* (%91) ve ACN (%9)
Seyreltme Çözeltisi	Mobil Faz
Akış Hızı	1ml/dk
Kolon	Thermo Hypersyl BDS C18 4.6x50mm 5µ
Sıcaklık	25 ° C
Enjeksiyon Hacmi	10µL

Tablo 12. Seftriakson için kromatografik Koşullar

Mobil Faz	0.01 M Sodyum Fosfat Tamponu (pH 7.5) % 10 metanol
Seyreltme Çözeltisi	Mobil Faz
Akış Hızı	1ml/dk
Kolon	Thermo Hypersyl BDS C18 4.6x50mm 5µ
Sıcaklık	25 ° C
Enjeksiyon Hacmi	20µL

3.5. Ekstraksiyon Yöntemi

Ekstraksiyon yöntemi olarak Sokolova L.I. ve Chernyaev A.P (2002)'nin yönteminden yararlanılmıştır.

3.6. Serum Ve Süt Örneklerinin Hazırlanması

0.5 ml serum ve süt örneğine 0.5 ml asetonitril eklenmiştir. Biraz çalkalandıktan sonra 5000 g, 5 °C de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatanttan 150 µL alınarak kromatografik koşullarda belirtilen seyreltme çözeltisi ile 500 µL ye tamamlanmıştır.

* 50 ml 0.1 M sodyum asetatın 1 litreye 0.1 N asetik asit ile tamamlanmasıyla hazırlanmıştır.

Aynı işlem ilaç verilmemiş serum örneklerine uygulanmış ve kromatografi cihazına verilmiştir. Sefazolin, sefuroksim ve seftriakson maddelerinin alıkonma zamanında herhangi bir pik gelmediği görülmüştür.

Belirtilen ekstraksiyon yöntemiyle ve Amerikan. Farmakopesinde yer alan kromatografi yöntemi ile aynı konsantrasyonlarda hazırlanan sefazolin aynı pik alanını vermişlerdir. Bu durum ekstraksiyon yöntemi ile ilacın asetone ile geçtiğini göstermiştir.

3.7. Kalibrasyon Eğrilerinin Hazırlanması

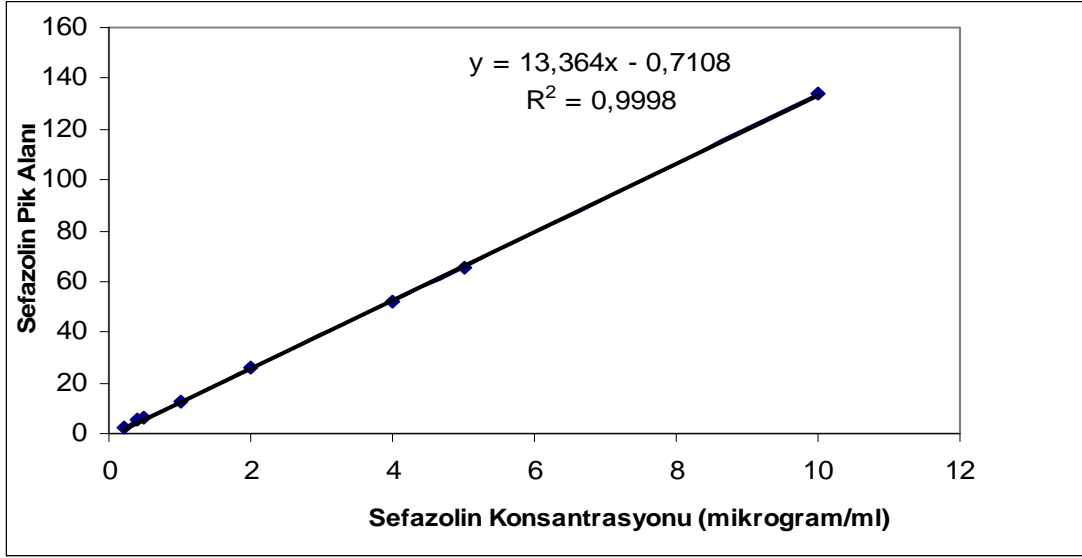
Sefazolin için, 0.2 µg/ml' den 10 µg/ml' ye kadar, Sefuroksim için, 0.02 µg/ml' den 10 µg/ml' ye kadar, Seftriakson için, 0.2 µg/ml' den 20 µg/ml' ye kadar konsantrasyonlarda etken madde içeren örneklerle kalibrasyon eğrileri hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrileri hazırlanırken, Seftriakson sodyum (Novasef ®, Eczacıbaşı), Sefazolin (Sefazol®, Mustafa Nevzat), Sefuroksim Sodyum (Zinnat™, GlaxoSmithKline) ticari preparatları kullanılmıştır.

3.8. Sonuçların Değerlendirilmesi

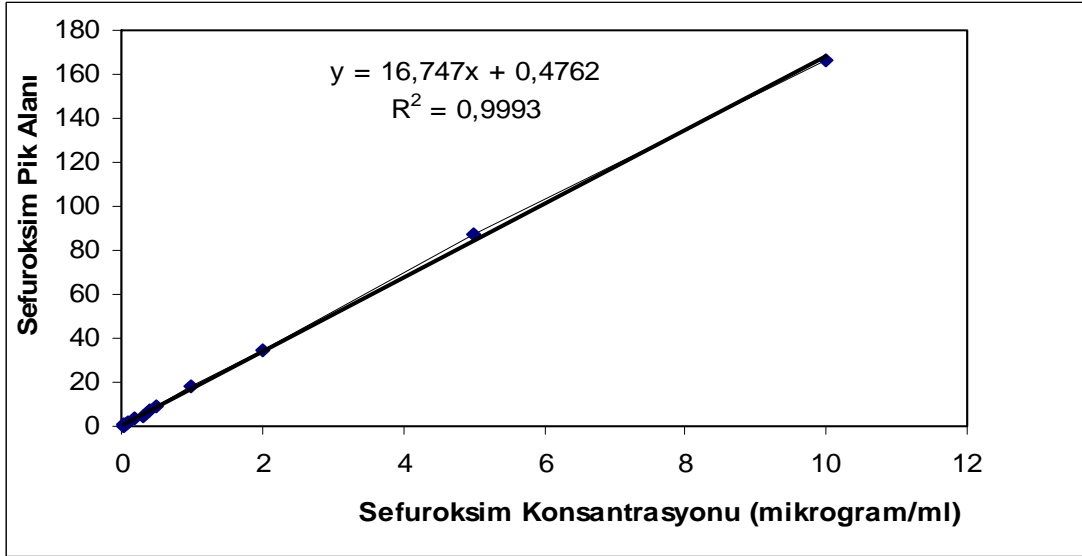
Deneyle elde edilen sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farkın saptanması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmış, anlamlılık saptanmışsa post test olarak Tukey testi kullanılmıştır ($p < 0.05$).

4. BULGULAR

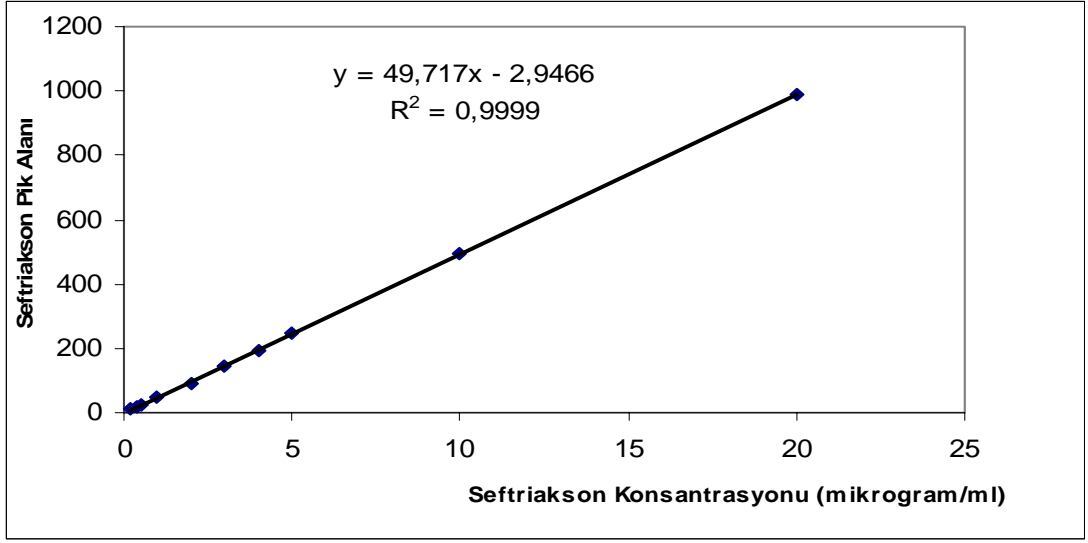
Miktar tayini yapılacak antibiyotikler için elde edilen kalibrasyon eğrileri ve denklemleri Şekil 4, 5 ve 6'da gösterilmiştir.



Şekil 4. Sefazolin için kalibrasyon eğrisi

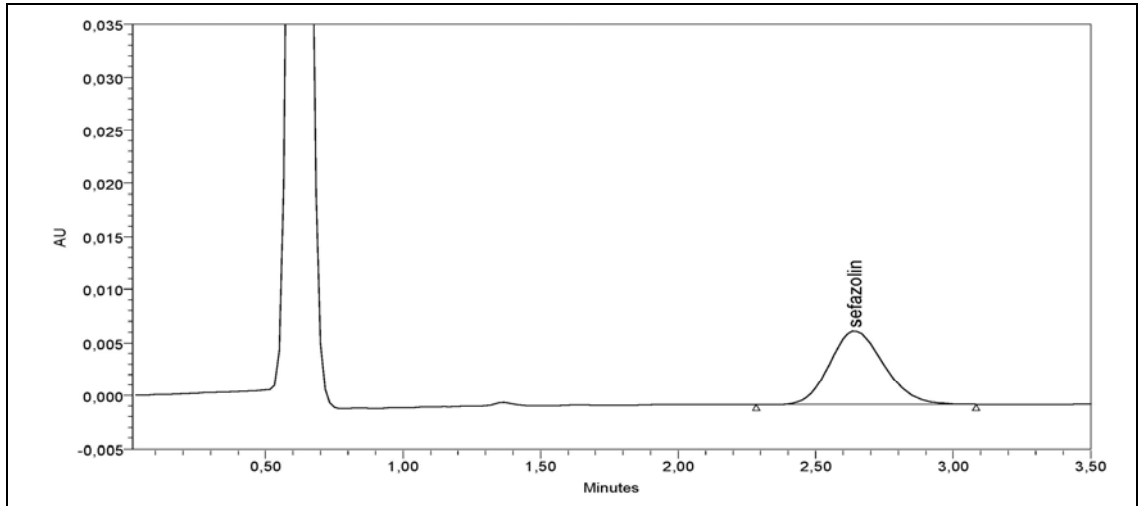


Şekil 5. Sefuroksim için kalibrasyon eğrisi

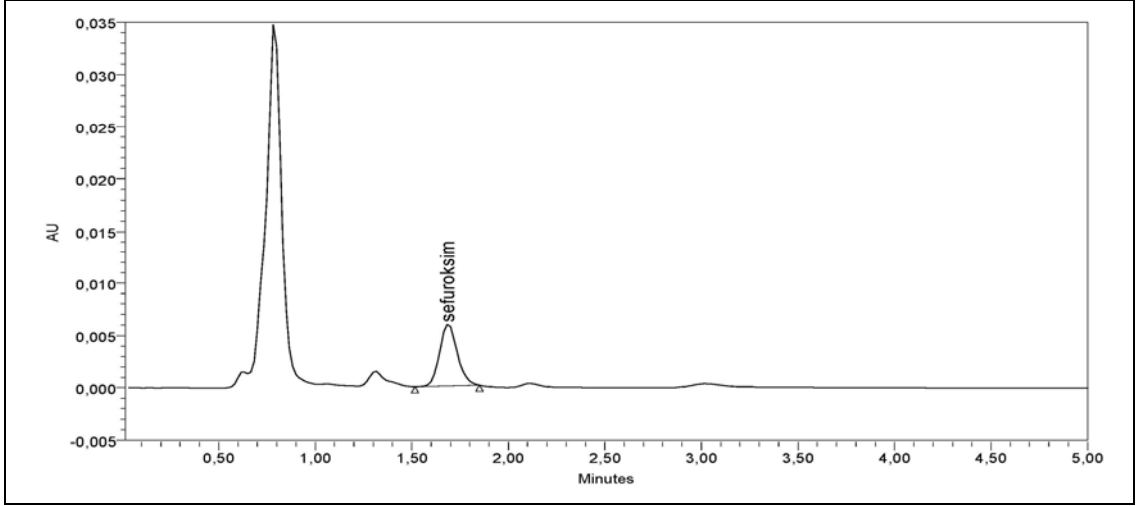


Şekil 6. Seftriakson için kalibrasyon eğrisi

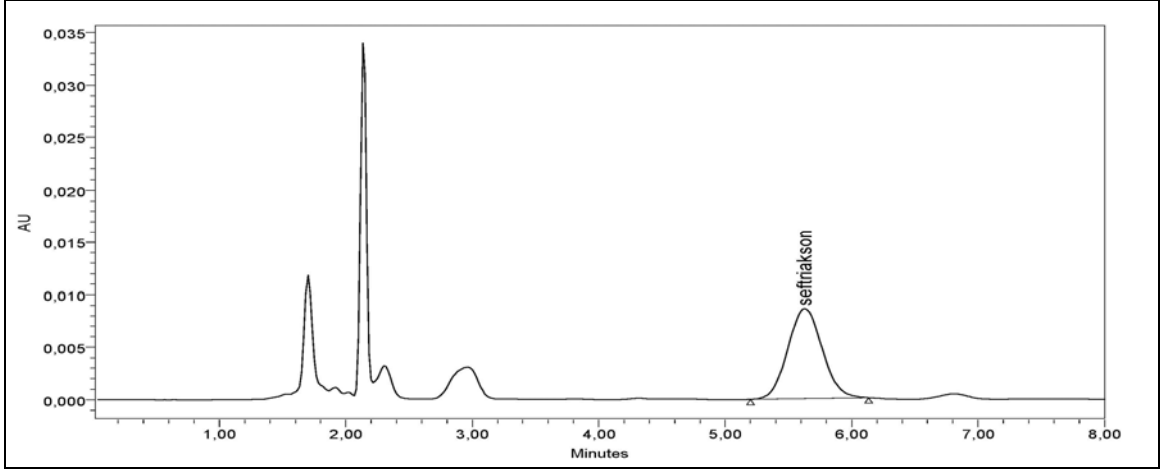
Operasyon sırasında uygulanan sefazolin, sefuroksim ve seftriakson antibiyotiklerinin anne serum ve süt örneklerinde miktarının belirlenebilmesi için, ilk anne sütünün geldiği anda süt ve serum örnekleri alınmıştır. İlk sütün gelme zamanı kadınlarda farklılık gösterdiği için, örnekler operasyondan sonra 1. saat ve 12. saat aralıklarında alınmıştır. Analizi yapılan serum örneklere ait kromatogramlar şekil 7, 8 ve 9’da süt örneklerine ait kromatogramlar ise şekil 10, 11 ve 12’de verilmiştir.



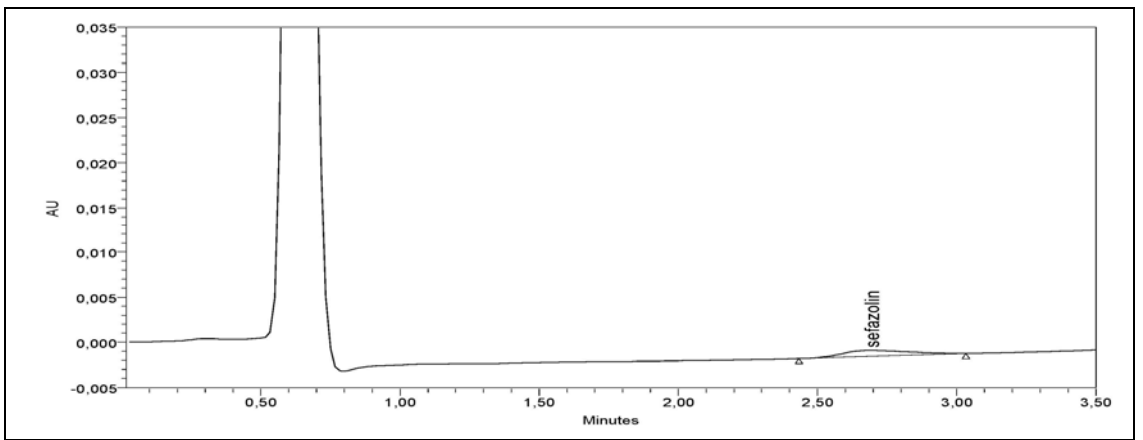
Şekil 7. Sefazolin miktar tayini yapılan serum örneğine ait kromatogram.



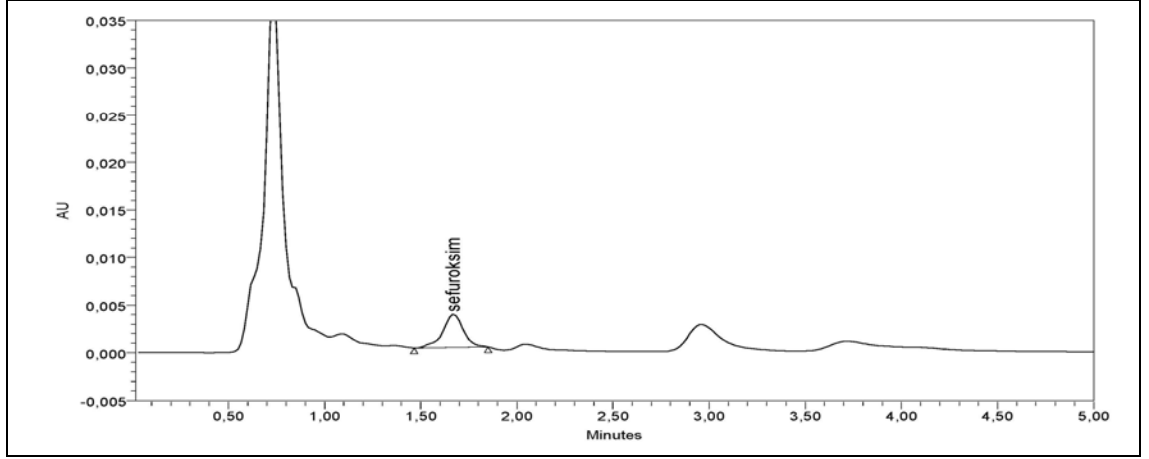
Şekil 8. Sefuroksim miktar tayini yapılan serum örneğine ait kromatogram.



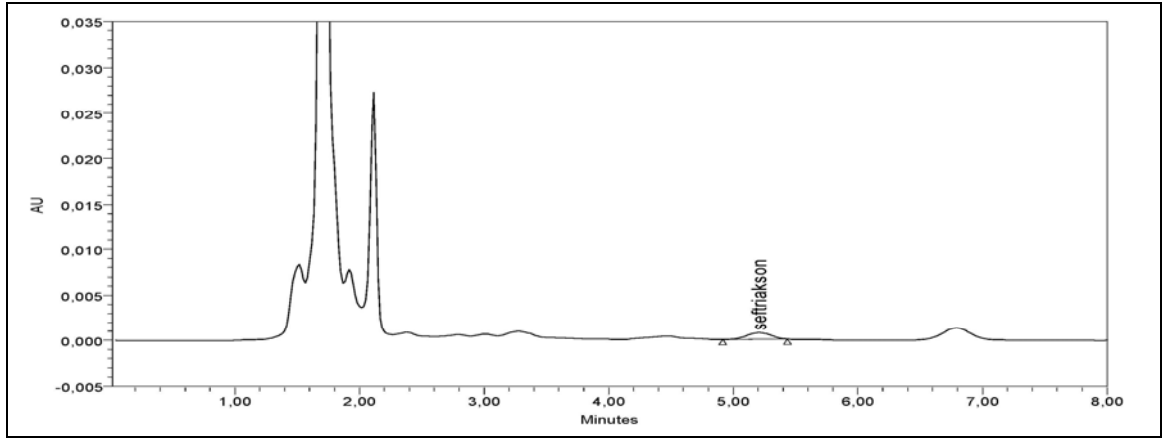
Şekil 9. Seftriakson miktar tayini yapılan serum örneğine ait kromatogram.



Şekil 10. Sefazolin miktar tayini yapılan süt örneğine ait kromatogram



Şekil 11. Sefuroksim miktar tayini yapılan süt örneğine ait kromatogram



Şekil 12. Seftriakson miktar tayini yapılan süt örneğine ait kromatogram

Yapılan analiz sonucu sefazolin için serum konsantrasyonu 7.531 ± 0.632 $\mu\text{g/ml}$, süt konsantrasyonu 1.769 ± 0.210 $\mu\text{g/ml}$, sefuroksim için serum konsantrasyonu 6.493 ± 0.431 $\mu\text{g/ml}$, süt konsantrasyonu 2.246 ± 0.31 $\mu\text{g/ml}$ ve seftriakson için serum konsantrasyonu 14.487 ± 0.637 $\mu\text{g/ml}$, süt konsantrasyonu ise 0.928 ± 0.187 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo'13 de verilmiştir.

Tablo 13. Sefazolin, sefuroksim ve seftriaksonun serum ve süt konsantrasyonları

Antibiyotik	Serum Konsantrasyonu Ortalama ($\mu\text{g/ml}$) \pm s.h	Süt Konsantrasyonu Ortalama ($\mu\text{g/ml}$) \pm s.h	Süt Konsantrasyonu / Serum Konsantrasyonu Ortalama ($\mu\text{g/ml}$) \pm s.h
Sefazolin (n=7)	$7,531 \pm 0,632$	$1,769 \pm 0,210$	$0,207 \pm 0,08$
Sefuroksim (n=9)	$6,493 \pm 0,431$	$2,246^* \pm 0,315$	$0,383^* \pm 0,041$
Seftriakson (n=9)	$14,487^* \pm 0,637$	$0,928 \pm 0,187$	$0,077 \pm 0,024$

* $p < 0.05$

Sonuçlara göre seftriaksonun serum konsantrasyonu diğer iki antibiyotiğe göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Süt konsantrasyonları karşılaştırıldığında ise, sefuroksimin seftriaksona göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde süte daha çok geçtiği belirlenmiştir. Süt/plazma konsantrasyonu oranı açısından bakıldığında ise sefuroksim ve seftriakson arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Uzun süreden beri enfeksiyon riskinin yüksek olduğu cerrahi işlemlerde profilaktik amaçla antibiyotik kullanımının önemi kabul edilmektedir. Araştırmalar ve deneyimlerin sonucu operasyonlarda profilaktik antibiyotik kullanımının iki esas özelliği olduğunu vurgulamaktadır (Hirsh, 1985): Bunlardan birincisi antibiyotiğin operasyon öncesi uygulanması, ikincisi ise doz yinelenmesinin bir, iki ya da en fazla üç ile sınırlı tutulmasıdır. Diğer yandan hastaya operasyon sırasında antibiyotik verilmesinin de operasyon bölgesinde bakteriyel kontaminasyonu anlamlı şekilde azalttığı anlaşılmıştır. Bu uygulamalar cerrahi işlem sonrasında gelişebilecek yüksek riskli enfeksiyonlardan korunabilmek açısından önemlidir (Hirsh, 1985).

Çalışmamızın konusunu oluşturan sezaryen operasyonları açısından duruma bakıldığında vajinal doğuma göre enfeksiyon riskinin 20 kat daha yüksek olduğunu anımsamak gerekmektedir (Smail ve Hofmeyr, 2004). Sezaryen sonrasında önlem alınmazsa ateş, idrar yolları enfeksiyonları, yara enfeksiyonu, endometritis, bakteriyemi, pelvik abse, septik şok, septik pelvik ven tromboflebiti gibi ciddi durumlar sorun olabilmektedir. Etkin bir profilaksi sağlamak için klinisyen kullanacağı antibiyotiğin spektrumunu, etki süresini ve uygun antibiyotik kombinasyonlarını değerlendirmelidir. Ayrıca ilacın uygulama yolu, zamanı, ve uygulama sıklığını düşünülmesi ve farklı stratejilerin maliyet-etki analizi yapılmalıdır (Smail ve Hofmeyr, 2004). Diğer taraftan profilaktik amaçla antibiyotik kullanılmasındaki artışın direnç gelişimine katkısı da üzerinde durulması gereken bir noktadır. Bu bakımdan bir başka önemli konu da antibiyotiğin anne ve bebeğe olası istenmeyen etkileridir. Bu açılardan alerji ve yan etki olasılığı düşük, geniş spektruma sahip olan sefalosporinler cerrahi profilaksiste en çok kullanılan antibiyotikler arasında yer almaktadır (Nichols,1994).

Sezaryen operasyonlarındaki antibiyotik profilaksisinin bir özelliği de ilacın uygulanmasının umbilikal kordun klempinden hemen sonra yani cerrahi insizyon sonrasında yapılmasıdır (Apuzzio ve ark, 1982). Oysa yukarıda da belirtildiği gibi diğer operasyonlarda antibiyotik uygulaması genellikle cerrahi insizyon

öncesindedir. Burada amaç bebeği antibiyotiğin olası yan etkilerinden korumaktır. Antibiyotiğin verilmesinin insizyon sonrasında bırakılmış olması ise annede enfeksiyonları önleme açısından bir sorun oluşturmamaktadır (Gordon ve ark, 1979). Bununla birlikte pek çok antibiyotiğin anne sütüne kolayca geçebildiği bilinmektedir. Bu nedenle annenin ilk sütü (kolostrum) ile bebeğin ilaca maruz kalabileceğini hatırd tutmak gerekir.

Antibiyotiklerin süte geçişlerini dikkate alarak üç sınıfta değerlendirebiliriz (Mathew 2004). İlk grupta emzirme döneminde güvenli sayılabilecek ilaçlar bulunmaktadır (Aminoglikozitler, amoksisilin, antitüberküloz ilaçlar, sefalosporinler, makrolitler, ko-trimoksazol). İkinci grupta ise bebekteki etkileri yeteri kadar bilinmeyen dikkatli kullanılması gereken antibiyotikler bulunmaktadır (Klindamisin, penisilinler, tetrasiklinker, kloramfenikol, dapson, nitrofurantoin, mandelik asit). Üçüncü grupta ise emziren annelere önerilemeyecek antibiyotikler bulunur (Kinolonlar ve metronidazol).

Emzirme döneminde bebeğin antibiyotiğe maruz kalması bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Bunlardan biri barsak savunma mekanizmalarında değişiklikler oluşabilme olasılığıdır. Bu durum diyare ve malnutrisyonla sonuçlanabilmektedir (Mathew 2004). Ayrıca ilacın doz bağımlı doğrudan etkileri de ortaya çıkabilir. Bebeğin antibiyotiğe maruz kalmasının bir başka olumsuz sonucu ise bebekte enfeksiyon gelişirse alınan mikrobiyolojik kültür sonuçlarında yanlışlıklar ortaya çıkmasıdır.

Bu araştırmanın da konusunu oluşturan sefalosporinler emziren anneler açısından genellikle güvenli kabul edilmektedirler. Ancak yine de özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler konusunda dikkatli olmakta yarar vardır. Çünkü süt/plazma konsantrasyonları bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (Mathew 2004).

Bir ilacın etkinliğini ya da verebileceği zararı kestirebilmek açısından biyofazdaki konsantrasyonunu bilmek önemli bir veridir. Böylece hem hasta gerekenden fazla kimyasala maruz kalmaz hem de doz ve doz aralıkları doğru

belirlenerek en etkin ve ucuz tedavi sağlanmış olur. Bu nedenle ilaçların kan düzeylerinin izlenmesi giderek daha büyük ilgi çekmeye başlamıştır. Antibiyotiklerin kan ve dokulardaki düzeylerin izlenmesini de bu kapsamda değerlendirmek gerekir. Ancak antibiyotikler diğer ilaçlardan farklı olarak çeşitli dokuları istila eden mikroorganizmaları yok eden ilaçlardır. Bu nedenle enfeksiyon bölgesine ulaşmaları gerekir. Yapılan çalışmalar antibiyotiklerin vücut sıvı ve dokularında dağılımın eşit olmadığına işaret etmektedir. Antibiyotiklerin serum konsantrasyonları doku ya da diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını tahmin etmek için yetersiz kalmaktadır. Akılcı tedavi ilkeleri açısından baktığımızda sadece tedavi etkinliği değil, toksikolojik açıdan da bir antibiyotiğin kan, doku ya da bu çalışmada olduğu gibi süte geçen (dolayısıyla bebeğin maruz kalacağı) miktarlarının belirlenebilmesi önem taşımaktadır.

Yukardaki yaklaşımlar çerçevesinde bu çalışmada Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Doğum kliniğinde sezareyen operasyonu geçiren annelerden alınan kan ve süt örneklerinde profilaktik olarak kullanılan sefalosporin grubu antibiyotiklerin (sefazolin, sefuroksim ve seftriakson) düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi kullanılarak saptanmaya çalışılmış süt/plazma konsantrasyonu oranları hesaplanmıştır.

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi pek çok ilacın kan ve doku düzeylerini izleyebilmek açısından hızlı ve duyarlı bir yöntemdir. Özellikle antibiyotik miktar tayini açısından kullanılabilir en uygun yöntemdir. Bu amaçla kullanılan diğer yöntemler mikrobiyolojik yöntemler ve immunoessay yöntemleridir. Ancak dolaylı yöntemler oldukları ve pek de pratik olmadıkları için sınırlı düzeyde kullanılmaktadır.

Araştırmamızda öncelikle aldığımız kan ve süt örneklerinde sefazolin, sefuroksim ve seftriakson düzeylerini belirleyebilecek yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemleri geliştirilmiştir. Elde edilen kalibrasyon eğrilerinde seçilen doz aralıklarında yüksek koreleasyon elde edilmiştir.

Belirlediğimiz yöntemle elde ettiğimiz sonuçlara göre profilaktik amaçla 1g olarak uygulanan her üç antibiyotik de kolostruma ulaştığı anlaşılmıştır. İlginç olarak çalışılan üç antibiyotik içinde yarı ömrü en uzun olan (yaklaşık 8 saat) seftriaksonun en yüksek anne serum konsantrasyonuna sahip olduğu halde ($14,487 \pm 0,637 \mu\text{g/ml}$) ilk gelen anne sütünde en düşük konsantrasyonda olduğu belirlenmiştir ($0,928 \pm 0,187 \mu\text{g/ml}$) (Tablo 13). Bu antibiyotik için süt/anne plazma konsantrasyonu oranı ise $0,077 \pm 0,024$ olarak saptanmıştır. Seftriaksonun kan konsantrasyonu açısından bakıldığında bu sonuç Yamamoto ve arkadaşlarının (1988) bulguları ile benzerlik göstermektedir. Kullanılan diğer antibiyotikler sefazolin ve sefuroksim ise serumda seftriaksona göre daha düşük konsantrasyonda bulunmalarına rağmen (sefazolin: $7,531 \pm 0,632 \mu\text{g/ml}$ sefuroksim: $6,493 \pm 0,431 \mu\text{g/ml}$) kolostruma seftriaksondan daha yüksek konsantrasyonda ulaşmışlardır (sırasıyla $1,769 \pm 0,210 \mu\text{g/ml}$ ve $2,246 \pm 0,315 \mu\text{g/ml}$) (Tablo 13). Bu noktada belirtmek gerekir ki çalışmamızda belirlediğimiz sefazolinin kan konsantrasyonu Mitchell TF ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (Mitchell TF ve ark, 2001).

Bulguları değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken noktalardan biri de süt/plazma konsantrasyonu oranının sütün hacmi, pH değeri, protein ve yağ içeriği gibi faktörlerden de etkilenebileceğidir. Bu nedenle genel popülasyonda bir ilaca ilişkin süt/plazma konsantrasyonunu kestirebilmek oldukça güçtür. Bebeğin sütle alacağı antibiyotik miktarını tahmin edebilmenin en iyi yolu anne sütündeki maksimum konsantrasyonu ve bebeğin günlük süt tüketimini bilmektir. Böyle bir değerlendirme yapıldığında kullanılan antibiyotiklerin bebek açısından anlamlı bir risk oluşturmadığı ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada kullandığımız yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile sefalosporinlerin serum ve süt konsantrasyonları izlenebilmiştir. Aldığımız örneklerde bu yöntemle yaptığımız ölçümler her üç kuşaktan seçtiğimiz sefalosporinin de süte ulaştığını göstermiştir. Tedavi süreçlerinde ya da profilaktik amaçla antibiyotik kullanımında ilaç düzeylerinin izlenebilmesi iyi klinik

uygulamaların geliştirilmesine ve böylece toksisite riskinin en aza indirilmesine yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Doğum kliniğinde sezareyen operasyonu geçiren annelerden alınan kan ve süt örneklerinde profilaktik olarak kullanılan sefalosporin grubu antibiyotiklerin (sefazolin, sefuroksim ve seftriakson) düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi kullanılarak saptanmaya çalışılmış süt/plazma konsantrasyonu oranları hesaplanmıştır.

Araştırmamızda öncelikle amacımıza uygun yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemleri geliştirilmiştir. Daha sonra bu yöntemle kan ve süt örneklerinde antibiyotiklerin miktar tayini yapılmıştır.

Bulgularımız seftriaksonun en yüksek anne serum konsantrasyonunu sağladığı halde ($14,487 \pm 0,637 \mu\text{g/ml}$) kolostrumda sefazolin ve sefuroksime gören düşük konsantrasyonda bulunduğunu göstermektedir. ($0,928 \pm 0,187 \mu\text{g/ml}$). Bu antibiyotik için süt/anne serum konsantrasyonu oranı ise $0,077 \pm 0,024$ olarak saptanmıştır. Kullanılan diğer antibiyotikler sefazolin ve sefuroksim ise serumda seftriaksona göre daha düşük konsantrasyonda bulunmalarına rağmen (sefazolin: $7,531 \pm 0,632 \mu\text{g/ml}$ sefuroksim: $6,493 \pm 0,431 \mu\text{g/ml}$) kolostruma seftriaksondan daha yüksek konsantrasyona ulaşmışlardır (sırasıyla $1,769 \pm 0,210 \mu\text{g/ml}$ ve $2,246 \pm 0,315 \mu\text{g/ml}$). Bu antibiyotiklerin sırasıyla süt/anne serum konsantrasyonu oranı ise $0,207 \pm 0,08$ ve $0,383 \pm 0,041$ olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada kullandığımız yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile sefalosporinlerin serum ve süt konsantrasyonları belirlenebilmiştir. Bu yöntemle profilaktik amaçla kullanılan sefazolin, sefuroksim ve seftriaksonun anne sütüne geçtiği anlaşılmıştır. Akılcı ilaç kullanımı açısından ilaç düzeylerinin izlenebilmesi iyi klinik uygulamaların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 22th.Ed., Philadelphia: Saunders, 2004: XXIII. Bölüm.
2. Goodman L ve Gilman A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 11th.^{Ed.}, McGraw Hill, 2006: 42. Bölüm, 46. Bölüm.
3. EUCAST Definitive Document EEDF. Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution. 2000.
4. Mendoza MT. What's New in Antimicrobial Susceptibility Testing? Philippine Journal of Microbiology and Infectious Diseases 1998; 27(3):113-115.
5. Felmingham D, Brown DF. Instrumentation in antimicrobial susceptibility testing. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001; 48:81-5.
6. Rubin R, Pharmacologic Principles of Antimicrobial Therapy. Erişim: (http://ocw.mit.edu/NR/rdonlyres/Health-Sciences-and-Technology/HST-151Spring-2005/5E4C0A95-EB22-4882-BAF8-8B8CC241F662/0/ln2425_antimic.pdf) 2005. Erişim Tarihi: 13.03.2008.
7. Simpson AJH. Rational Antibiotic Therapy. Surgery 2002; 20:177-179.
8. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol 2006;107(5):1120-38.
9. Moellering RC Jr. Rationale for use of antimicrobial combinations. The American Journal of Medicine 1983; 75:4-8.
10. Finch R. Antimicrobial therapy: principles of use. Medicine 2005; 33:42-46.
11. Holloway WJ, Palmer D. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. American Journal of Medicine 1996; 24: 52-59.
12. Katzung BG. Basic And Clinical Pharmacology, 10th Ed., McGraw Hill, 2006: VIII. Bölüm.
13. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pneumoniae in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1990; 34:2075-80.

14. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *New Eng J Med* 1990; 322:141-147.
15. Haas DW, Stratton CW, Griffin JP, Weeks L ve Alls SC. Diminished activity of ceftizoxime in comparison to cefotaxime and ceftriaxone against *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 20:671-676.
16. Neu HC, Turck M ve Phillips I. Ceftizoxime, a broad-spectrum b-lactamase stable cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10:351-355.
17. del Rio MA, Chrane D, Shelton S, McCracken GH Jr. ve Nelson JD. Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children. *Lancet* 1983; 1:1241-1244.
18. Brogden RN ve Ward A. 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* 1988; 35:604-645.
19. Sanders CS. Cefepime: The next generation? *Clinical Infectious Diseases* 1993; 17:369-379.
20. Harold C. Relation of Structural Properties of Beta-Lactam Antibiotics to Antibacterial Activity. *The American Journal of medicine* 1985; 79:2-13.
21. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.11. Baskı., Ankara:Hacettepe-Taş, 2005.
22. Elaldı N. Cerrahi Antimikrobiyal Profilaksi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24(1):36-44.
23. Mangram AS, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for the prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:247-80.
24. Nichols RL. Preventing Surgical Site Infections: A Surgeon' s Perspective. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 220-224.
25. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50:161-8.
26. Nichols RL. Surgical Site Infections: Prevention And Treatment-1965 to 1995. *American Journal of Surgery* 1996; 172:68-74.
27. Nichols RL. Antibiotic Prophylaxis in surgery. *Current opinion in infectious diseases* 1994; 7:647-52.

28. Paradisi F, Corti G , Holly F. Which Prophylactic regimen for Which Surgical Prosedure?. The American Journal of Surgery 1992; 164:2-5.
29. Nandi PL, Rajan SS, Mak KC, Chan SC, So YP. Surgical Wound Infection. HKMJ 1999; 5:82-86.
30. Gorbach SL. Current trends in antibiotic prophylaxis in surgery. Surgery 2000;128:14-8.
31. Woods RK, Dellinger EP. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. American Family Physician 1998; 57:2731-40.
32. Dellinger EP, Cross PA. Quality Standard for Antimicrobial Prophylaxis in Surgical Prosedures. Clinical Infectious Diseases 1994; 18:4227.
33. Liabsuetrakul T, Chongsuvivatwong V, Lumbiganon P, Lindmark G. Obstetricians' attitudes, subjective norms, perceived controls, and intentions on antibiotic prophylaxis in caesarean section. Social Science and Medicine 2003; 57:1665-1674.
34. Anonim, Antibiotic Prophylaxis in Surgery. Erişim: (http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/antibiotic_prophylaxis.pdf) 2006. Erişim Tarihi: 18.02.2008
35. Kaiser AB, Tennessee N. Owerview of cephalosporin Prophylaxis. The American Journal og Surgery 1988; 155:52:55.
36. Sae-Tia L, Changsomchai C. Appropriateness of Antibiotic Prophylaxis in Gyencologic Surgery at Srinagrind Hospital. Journal of Medical Association 2006; 89:2010-14.
37. Guasgchino SD, De Santo F, De Seta N. New Perspectives in Antibiotic Prophylaxis for Obstetric and Gynecological Surgery. Hospital Infection Society 2002; 50:13-16.
38. Rahman M, Anson J. Peri-operative antibacterial prophylaxis. The pharmeceutical Journal 2004; 272:743-45.
39. Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. Evidence-Based Surgery for Cesarean Delivery. Obstetric and Gynecology 2005; 193:1607-17.
40. Smaill F, Hofmeyr GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2:CD000933.
41. Liu P, Mu" ller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. International Journal of Antimicrobial Agents 2002; 19:285-290.

42. Lin JH. Tissue Distribution and Pharmacodynamics: A Complicated Relationship. *Current Drug Metabolism* 2006; 7: 39-65
43. Charalabopoulou K, Karachaliosa G, Baltogiannis B, Charalabopoulou A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of Antimicrobial Agents into the Prostate. *Chemotherapy* 2003; 49:269–279.
44. Lebel M. Tissue and Tissue Fluid Penetration of Antibiotics. *The Antimicrobial Newsletter* 1989; 6:69-76.
45. Bergeron M.G. Tissue Penetration of Antibiotics. *Clinical Biochemistry* 1986; 19:90-100.
46. Cunha BA. Principles of Antibiotic Formulary Selection for P&T Committees, Part 4: Antimicrobial Side Effects. *P AND T* 2003; 28:594-597
47. Christ W. Pharmacological Properties of Cephalosporins. *Infection* 1991; 5:244-252.
48. Mathew JL. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgraduate Medical Journal* 2004;80:196-200.
49. Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk-Overview. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003; 55:617-627.
50. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and Chemicals in human milk. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2005; 10:149-159
51. Chung AM, Reed MD, Blumer JL. Antibiotics and Breast-Feeding, A Critical Review of the Literature. *Pediatric Drugs* 2002; 4: 817-837.
52. Sokolova LI, Chernyaev A.P. Reversed-Phase HPLC Determination of Antibiotics of the Cephalosporin Series in Biological Objects. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2002; 36:263-269.
53. Pehourcq F, Jarry C. Determination of third-generation cephalosporins by high-performance liquid chromatography in connection with pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatography A* 1998; 812:159-178.
54. Jehl F, Gallion C, Monteil H. High-performance liquid chromatography of antibiotics. *Journal of Chromatography* 1990; 12:509-48.
55. Stead D.A. Current methodologies for the analysis of aminoglycosides. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 2000; 747:69-93
56. El-Shaboury SR, Saleh GA, Mohamed FA, Rageh AH. Analysis of cephalosporin antibiotics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2007; 45:1-19
57. Clark J, High Performance Liquid Chromatography – HPLC. Erişim: (<http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html>) 2007. Erişim Tarihi: 23.04.2008
58. Nikolin B, Imamović B, Medanhodžić-Vuk S, Sober M. High performance liquid chromatography in pharmaceutical analyses. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2004; 4:5-9.
59. Hirsch AH. Prophylactic antibiotics in obstetrics and gynecology, *The American Journal of medicine* 1985;78.

60. Apuzzio JJ, Reyelt C, Pelosi M, Sen P, Louria DB. Prophylactic antibiotics for cesarean section: comparison of high- and low-risk patients for endomyometritis. *Obstetrics Gynecology* 1982; 59:693-8.
61. Gordon HR, Phelps D, Blanchard K. Prophylactic cesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping. *Obstetrics Gynecology* 1979 Feb;53(2):151-6.
62. Mathew JL. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants *Postgraduate Medical Journal* 2004;80:196-200.
63. Yamamoto T, Yasuda J, Kanao M, Okada H. Pharmacokinetic and clinical studies on ceftriaxone in perinatal period. *The Japanese Journal of Antibiotics* 1988; 41:201-9.
64. Mitchell TF, Pearlman MD, Chapman RL, Mehta VB, Faix RG. Maternal and Transplacental Pharmacokinetics of cefazolin, *Obstetrics and Gynecology* 2001; 98:1075-1079.