

# Sefalosporinler

Doç. Dr. Halil KURT

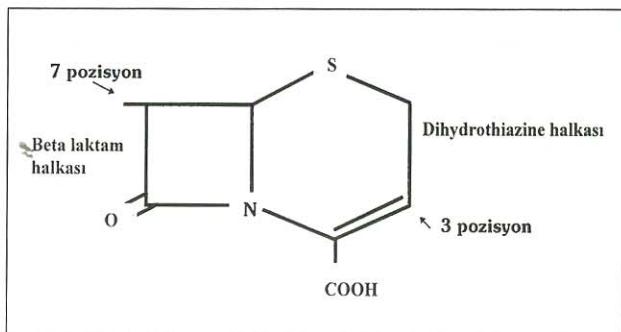
Ibni Sina Hastanesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara



Dr. Halil KURT

**S**efalosporinler ilk kez 1945 yılında Cephalosporin C ismiyle Cephalosporium acremonium isimli bir mantardan izole edilmiştir. Sefalosporinlerin ana yapısı 7-aminosefalosporanik asiddir (7-ACA). Bir beta laktam ve dihydrothiazine halkasından oluşan 7-ACA çekirdeğinin 3. pozisyonundaki değişiklikler ile metabolik ve farmakokinetik özelliklerinde, 7. pozisyonundaki değişiklikler ile ise antimikrobiyal aktivitede değişiklikler yapılması mümkündür.

## Temel Sefem Nukleusu



Günümüzde semisentetik olarak veya sentetik olarak geliştirilen Sefalosporin C türevi çok sayıda sefalosporin mevcuttur. Antibakteriyel spektrumlarına göre 1., 2., 3., ve 4. kuşak sefalosporinler ortaya çıkmıştır.

Her kuşak sefalosporin parenteral ve oral olarak, ülkemizde mevcut olanlarının ticari isimleri de parentez içinde verilerek gruplandırılmıştır.

## 1. Kuşak Sefalosporinler

### PARENTERAL

Cefazolin (Sefazol, Cefozin, Cefamezin, Maksiporin)  
Cephalothin (Keflin)  
Cephadrine (Sefril)  
Cephapirin

### ORAL

Cephalexin (Maksipor, Sef, Sefalin, Sefporin)  
Cefadroxil (Duricef, Cefradur, Atacef)  
Cephadrine

## 2. Kuşak Sefalosporinler

### PARENTERAL

Cefuroxime (Zinacef, Multisef)  
Cefoxitin (Mefoxin)  
Cefamandole  
Cefonocid  
Cefotetan  
Cefmetazole

### ORAL

Cefaclor (Ceclor, Kefsid)  
Cefuroxim axetil (Cefatin, Cefurol, Zinnat, Oraceftin, Sefaktil)  
Cefsprozil  
Loracarbef

### **3. Kuşak Sefalosporinler**

#### **PARENTERAL**

Ceftriaxone (Rocephin, Unacefin, Forsef, İesef, Cephaxon, Nevakson, Novosef)  
Cefotaxime (Claforan, Sefoksim, Sefagen, Sefotak, Taxocef)  
Ceftizoxime (Cefizox)  
Ceftazidim (Fortum, Seftaz)  
Cefoperazon (Cefobid)  
Cefoperazon+Sulbactam (Sulperazon)  
Cefodizim (Modivid)

#### **ORAL**

Cefixim (Suprax)  
Cepodoxime proxetil

### **4. Kuşak Sefalosporinler**

#### **PARENTERAL**

Cefepime (Maxipime)  
Cefpirome  
Cefolidin  
Cefozopran  
Cefquinome  
YM-10220  
Cefluprenam  
Cefoselis  
FK-518  
BO-1236

### **Sefalosporinlerin Etki Mekanizması**

Sefalosporinler diğer beta laktam antibiyotikler gibi, bakteri hücre duvarındaki penisilin bağlayan proteinler (PBP) ile bağlanıp bakterilerin hücre duvarının peptidoglikan tabakasının sentezini inhibe ederler ve bakteri lizise uğrar.

Gram pozitif bakterilerde bir dış membran bulunmadığından, beta laktam antibiyotik bakteri duvarındaki peptidoglikan şeritlerinden diffüzyonla geçer ve PBP'lere bağlanır. Gram negatif bakterilerde ise beta laktam antibiyotik dış membranda bulunan ve porin adı verilen kanalları geçmek suretiyle girmekte ve periplazmik aralığa ulaşır PBP'lere bağlanmaktadır. 4. kuşak sefalosporinlerden sefepimin, E.coli, Pseudomonas türleri ve E.cloacae porinlerinden penetrasyon oranı sefotaksim ve seftazidimden daha hızlı bulunmuştur.

### **Direnç Mekanizmaları**

1- Sadece gram negatif bakterilerde porin kanallarında oluşan değişimler: Bu şekilde dış membran geçirgenliğinin azalmasına bağlı direnç gelişimi oldukça nadirdir.

2- PBP'lerdeki değişiklikler: PBP'lerdeki kromosomal mutasyonlar sonucunda, bazı *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae* ve *S.pneumoniae* suşlarında beta laktam antibiyotiklere affine azalmasına bağlı olarak relativ direnç gelişebilmektedir. Metisiline dirençli *S.aureus* ise beta laktamlara dirençli yeni bir PBP 2a oluşturarak sefalosporinlere direnç oluşturmaktadır. Metisiline dirençli stafilocoklar bütün sefalosporinlere dirençlidir. Gram negatif bakterilerden *E.coli*'nın PBP2 ve 3 ve *P.aeruginosa*'nın PBP3'e karşı sefepim, 3. kuşak sefalosporinlerden daha fazla affinitete sahiptir.

3- Beta laktamaz enzimlerinin üretilmesi: Gram pozitif bakteriler içinde beta laktamaz sentezleyen en önemli patojen *S.aureus*'tur. Fakat sefalosporinler gram pozitif bakteri beta laktamazlarına oldukça dayanıklıdır. Gram negatif bakterilerde ise beta laktamazlar, dış membran ile sitoplazma membranı arasında bulunur, kromozom yada plazmid kontrolünde sentezlenir.

*P.aeruginosa*, *Enterobacter* türleri, *Citrobacter freundii*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia* kromozomol olarak Tip-1 beta laktamaz oluşturmaktak ve beta laktam antibiyotikler tarafından indüklenmektedir. Ayrıca bu bakterilerde beta laktamaz sentezleyen "stabil depresse" mutantlar ortaya çıkmaktadır. 1. Kuşak sefalosporinler Tip-1 beta laktamaz enzimini güçlü bir şekilde indüklemekte ve bu enzime karşı dayaniksızırlar, bu sebeple de indüklenebilir beta laktamaz içeren gram(-) bakteriler 1. kuşak sefalosporinlere daima dirençlidir. 2. ve 3. kuşak sefalosporinler Tip-1 enzime dayaniksız olmalarına rağmen bu enzimi zayıf olarak indüklediklerinden dolayı çoğu gram (-) bakteriye etkilidir. Tip-1 beta laktamazların sefepime affinitesi, sefotaksim ve seftazidimden daha düşüktür. Ayrıca sefepimin beta laktamaz indükleyici özelliği yoktur ve *Enterobacter*,

Klebsiella ve P.aeruginosa'nın kromozomal beta laktamazlarına, ayrıca plazmid kontroldeki beta laktamazlara karşı dayanıklıdır.

### Sefalosporinlerin Farmakolojik Özellikleri

Gastrointestinal kanaldan absorbe olan sefalosporinler mide asiditesine dayanıklıdır. 1. kuşaktan Sefaleksin ve Sefradin aç karna daha iyi absorbe olmaktadır. Sefadroksil'in yiyeceklerle alınması吸收siyonu etkilemez. 2. kuşaktan Sefaklor aç karna, Sefuroksim aksetil ise yemeklerden sonra daha iyi absorbe olmaktadır. 3. kuşaktan Sefiksim de aç karna daha iyi absorbe olmaktadır.

Parenteral kullanılanların yarı ömrü genellikle 1-2 saatdir, seftriakson da ise 8 saatdir ve bu yüzden 24 saatte bir uygulanabilir.

### 1. ve 2. Kuşak Sefalosporinlerin Farmakolojik Özellikleri

Jenerik İsmi	Ciddi inf.da günlük doz	Yarı ömrü (Saat)
Sefazolin	3x1 g	1.8
Sefalotin	4x1-2 g	0.6
Sefadroksil	2x0.5 g po	1.2
Sefaleksin	4x0.5-1 g po	0.9
Sefradin	4x0.5 g po	0.7
Sefoksitin	4x2 g	0.8
Sefuroksim	3x1.5 g	1.3
Sefaklor	3x0.25-0.5 g po	0.8
Sefuroksim aksetil	2x0.25-0.5 g po	1.3

Hepsi renal yolla atılır  
Sadece sefuroksim BOS'a iyi geçer.

### 3. ve 4. Kuşak Sefalosporinlerin Farmakolojik Özellikleri

Jenerik İsmi	Ciddi inf.da günlük doz	Yarı ömrü (Saat)	BOS'a geçiş	Safra Atılımı
Sefotaksim	3x2 g	1.0	iyi	
Seftizoksim	2x2 g	1.7	iyi	
Seftriakson	2x1-2 g	8.0	iyi	% 40
Sefoperazon	2x2 g	2.0	-	% 70
Seftazidim	3x2	1.8	iyi	
Sefiksim	1x0.4 g po	3.7	-	% 25
Sefepim	2x1-2	2.1	iyi	

Eliminasyonu belirtilmeyenler renal yolla atılmaktadır.

### Sefalosporinlerin Antimikrobiyal Aktivitesi

Sefalosporinlerin genel olarak invitro aktiviteleri tabloda şematize edilmiştir.

### Sefalosporinlerin invitro aktiviteleri

Kuşak	Bakteriyel Duyarlılık	
	Gram pozitifler	Gram negatifler
1.	++++	+
2.	+++	++
3.	+	+++
4.	++	++++

- Metisiline dirençli S.aureus
- Enterokok,
- Penisilin direnci yüksek ( 2 µg/ml) olan S.pneumoniae,
- L.monocytogenes'e bütün sefalosporinler etkisizdir.

## **1. Kuşak Sefalosporinlerin Antimikrobiyal Aktivitesi**

- Metisilin'e duyarlı S.aureuslara en etkili grup
- Sefalotin'in stafilokoklara etkisi Sefazolin'den daha iyi
- Streptokoklara ve pnömokoklara etkili
- E.coli, P.mirabilis, M.catarrhalis, K.pneumoniae'nin çoğuna etkili
- Sefazolin'in E.coli ve Klebsiella'ya etkisi Sefalotin'den daha iyi
- H.influenzae'ya etkisi zayıf

## **1. Kuşak Sefalosporinlerin Klinik Kullanımı**

Metisilin duyarlı stafilokok, penisilini tolere edemiyen streptokok ve duyarlı gram (-) bakterilerin yapmış olduğu

- Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları
- Kolesistit
- Deri ve yumuşak doku infeksiyonları (Dekübitüs ülseri ve diyabetik ayak hariç)
- Cerrahi profilakside yarı ömrü uzun olan Sefazolin tercih edilir. (Kolorektal cerrahi dışında)

## **2. Kuşak Sefalosporinlerin Animikrobiyal Aktivitesi**

- Gram (+) koplara 1. Kuşağa göre daha az, Gram (-) bakterilere ise daha fazla etkilidir.
- Beta laktamaz pozitif ve negatif H. influenzae, N.gonorrhoeae, M.catarrhalis'e etkilidir
- E.coli, P.mirabilis, Klebsiella spp., Citrobacter spp.'e 1.kuştaktan daha iyi etkilidir
- Sefoksitin ise anaeroplara en iyi etkili olan sefalosporindir

## **2. Kuşak Sefalosporinlerin Klinik Kullanımı**

### **Sefuroksim ve Sefaklor**

- Toplum kökenli pnömoni
- Otit, Sinüzit
- Yumuşak doku infeksiyonları
- Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında

### **Sefoksitin**

- İntraabdominal , Pelvik , Jinekolojik infeksiyonlar
- Dekübitüs ülseri, diyabetik ayak infeksiyonları
- Aspirasyon pnömonisinde

Sefoksitin, gram (-) basil ve anaeroplari içine alan bu infeksiyonlarda önemli bir rol oynar. Ancak B.fragilis'e % 15 oranında dirençli olduğu için hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlarda kullanılmamalı, bu durumda B. fragilis'e etkili metronidazol, kloramfenikol, beta laktamaz inhibitörlü beta laktam veya imipenem, meropenem tercih edilmelidir.

## **3. Kuşak Sefalosporinlerin Animikrobiyal Aktivitesi**

Stafilokok ve streptokoklara 1. ve 2. kuşaktan daha az etkilidir.

- Seftazidim hariç bütün 3.kuşak sefalosporinler MSSA'lara duyarlı,
- S.pyogenes ve diğer streptokoklar'a etkili
- Çoğu S.pneumoniae'ye (penisiline relativ dirençli suşlar dahil) etkilidir. Minimal inhibitör konsantrasyonu 2 µg/ml veya daha fazla olan bazı S.pneumoniae suşları bütün 3. kuşak sefalosporinlere dirençlidir.
- N. meningitidis, N. gonorrhoeae, H. influenzae, M.catarrhalis'e etkili
- Çoğu Enterobacteriaceae'ye karşı oldukça etkili dir (E.cloacae hariç). E.cloacae'nın sefalosporinlere direnç gelişmeye büyük bir eğilimi vardır. Dördüncü kuştaktan sefepim Enterobacteriaceae'ye karşı 3. kuştaktan daha fazla etkiye sahiptir ve 3. kuşağa dirençli suşlara da etkilidir.
- Sadece Seftazidim ve Sefoperazon P.aeruginosa'ya etkilidir.

## **3. Kuşak Sefalosporinlerin Klinik Kullanımı**

3. kuşak sefalosporinlerde gr (+) spektrum, anaerobik aktivite ve pseudomonal aktivite yönünden önemli farklılıklar vardır. Antimikrobiyal aktivite ve farmakokinetik özellikleri dolayısıyla tek bir 3. kuşak sefalosporin bü-

tün infeksiyonların tedavisinde tavsiye edilmez. Rutin cerrahi proflakside kullanılmalıdır, kolorektal cerrahide antianaerob antibiyotiklerle kombine edilmelidir.

### Sefotaksim ve Seftizoksim

Sefotaksim ve seftizoksim aynı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir.

- MSSA, S.pneumoniae, Grup A streptokok ile oluşan infeksiyonlarda 3. kuşak sefalosporinler arasında en iyi Gram (+) aktiviteye sahiptir.
- Toplum kökenli pnömonilere neden olan çoğu organizmalara karşı etkili (S.pneumoniae, H.influenzae, Klebsiella), Mycoplasma ve Legionella'ya etkisizdir.
- Yumuşak doku infeksiyonları ve sellülit (Streptokok ve MSSA) tedavisinde,
- Akut osteomiyelit kronik osteomiyelit ve septik artritin ampirik tedavisinde,
- Sefoperazon dışındaki bütün 3. kuşak sefalosporinler gram negatif bakteri menenjitlerinde kullanılmasına rağmen sefotaksim, seftriakson ve seftizoksim en yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu üç ajan aynı zamanda penisiline relativ dirençli pnömokok, H. influenzae ve N.meningitidis'e karşı da mükemmel etkiye sahiptir.
- Üriner sistem infeksiyonları,
- Abdominal, Jinekolojik ve diyabetik ayak mikst aerobik ve anaerobik infeksiyonlarında (3.kuşak sefalosporinlerden seftizoksim en iyi anaerobik etkiye sahip olduğu için) seftizoksim kullanılır.
- MRSA ve Pseudomonas'ın etken olmadığı intravenoz yolla gelişen sepsis, Dissemine gonore ve SSS. Lyme hastalığında kullanılır.

### Seftazidim ve Sefoperazon

- Nozokomiyal (pnömoni ve komplike üriner sistem) infeksiyonlar,
- Febril nötropenik hastalarda (P.aeruginosa şüpheli ciddi bir infeksiyonda antipsödomonal bir ajanla birlikte),
- P.aeruginosa menenjitinde seftazidim +antipsödomonal bir ajanla birlikte (aminoglikozid, kinolon vb.) kullanılır.

### Seftriakson

Yarı ömrü en uzun olan 3. kuşak sefalosporindir ve günde tek doz kullanılabilir.

- Akut Bakteriyel Menenjit,
- Üriner sistem infeksiyonları,
- İntraabdominal sepsisde (Metronidazol ile kombinasyon),
- Gonore, Şankroid,
- Lyme hastlığı,
- P.aeruginosa'ya etkisi olmadığından febril nötropenik hastalık ve nozokomiyal infeksiyonlarda kullanılmaz.

### 1., 2. ve 3. Kuşak Sefalosporinlerin yan etkileri

- Hipersensitivite reaksiyonları % 1-3 (Makülopüler döküntü)
- Hematolojik reaksiyonlar % 1-8 (Eozinofili, trombositopeni, trombotoz, lökopeni, Coombs testi (+)liği)
- Tromboflebit (Sefalotin'de % 20)
- Nefrotoksisi (sefalotin + aminoglikozit) riski
- Sefoperazon K vitamin sentezini inhibe eder,
- Diare ve psödomembranöz enterokolit,
- Transaminazlarda geçici yükselme % 1-7.

### Sefepim'in Farmakokinetik Özellikleri

- C<sub>max</sub>, IV 2 gr sonrasında 130-140 mg/L
- Doku ve vücut sıvılarına penetrasyonu iyi
- 2 gr dozdan sonra

Bronş mukozasına % 60

Periton sıvısına % 51

Appendiks'e % 74

Prostat'a % 43 penetre olur

- BOS'a penetrasyonu plazmanın % 10'u kadardır
- Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonunda

Ciddi infeksiyonlarda tavsiye edilen doz 2x2 gr

Febril nötropenik hastalarda doz 3x2 gr

Hemodiyaliz ve kreatinin klirensi <10 ml/dak. 24 saatte 1gr

### Sefepimin Animikrobiyal Aktivitesi

Sefepimin hem gram (+) hem de gram (-) mikroorganizmaları içeren geniş bir antibakteriyel spektrumu vardır.

- MSSA'lara
- Enterokok dışındaki streptokoklara,
- Penisiline relatif dirençli pnömokoklarda içine alan pnömokoklara etkilidir. (Gram (+) koklara olan etkisi sefotaksim ve seftriaksona benzer, seftazidimden fazladır).
- Enterobacteriaceae'ye karşı 3. kuşaktan daha çok etkilidir ve 3. kuşağa dirençli olan suşlara da etki göstermektedir. Enterobacter cloacae, E.aerogenes, Citrobacter freundii için MİK 32 µg/ml olan pek çok suşa, sefepim 2 µg/ml konsantrasyonda etki göstermektedir.
- P.aeruginosa'ya karşı seftazidim aktivitesine benzer etkiye sahiptir.
- H.influenzae ve N.gonorrhoeae'ye etkilidir.

### Sefepimin Klinik Kullanımı

- Alt solunum yolu infeksiyonları,
- Deri ve yumuşak doku infeksiyonları,

### KAYNAKLAR

1. Barradell LB, Bryson HM: Cefepime. A review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. Drugs 47 (3):471-505, 1994.
2. Cordonnier C., Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M et all: Cefepime/Amikacin Versus Ceftazidime/Amicasin as Ampirical Therapy for Febrile Episodes in Neutropenic Patients: A Comparative Study. Clinical Infectious Diseases 1997;24:41-51.
3. Cunha BA, Gill MV: Cefepime. Medical Clinics of North America, Vol: 79, N: 4, July 1995: 721-732.
4. Karchmer AW: Cephalosporins. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4.th ed. (Ed: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), Churchill-Livingstone; 1995:247-264.
5. Klein NC, Cunha BA: Third- Generation cephalosporins. Medical Clinics of North America, Vol: 79, N: 4, July 1995: 705-719.
6. Periti P: Introduction: Cephalosporin Generations. J Chemother. 1996; 8:3-6.
7. Powers JH, Scheld WM: Cefepime: A New Beta-Lactamase-Resistant Broad Spectrum Cephalosporin. Resident & Staff Physician. Vol: 42, No: 6, June 1996: 46-52.

- Kemik ve eklem infeksiyonları,
- Komplike üriner sistem infeksiyonları,
- Abdominal ve jinekolojik infeksiyonlar,
- Sepsis,
- Nötropenik hastalardaki infeksiyonlarda 3x2 gr olarak kullanıldığında, seftazidim 3x2 gr.kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Sefepim P.aeruginosa dışındaki duyarlı mikroorganizmalar tarafından oluşturulan bütün infeksiyonlarda tek olarak kullanılmalıdır.
- Nozokomiyal pnömonide diğer bir antipsödomonal antibiyotik ile,
- İntaabdominal infeksiyonda metronidazol veya klindamisin ile birlikte kombine edilmelidir.

### Sefepim'in Yan Etkisi

- Baş ağrısı % 2.4
- Bulantı % 1.8
- Döküntü % 1.8
- Diyare % 1.7
- Geçici serum transaminazlarında yükselme % 1.8
- P.aeruginosa'ya karşı invitro ciprofloksasin, tobramisin ve aztreonam ile sinerjik, imipenem veya polimiksin B ile antagonistik etki gösterir.

"Asla birilerinin umudunu kırma belkide sahip oldukları tek şey budur"