

SEFALOSPORİNLER

Doç.Dr.Gül BAKTİR*

Sefalosporinler, penisilinler gibi bakterisid olan ve tedavide penisilinlerine benzer endikasyonlarda kullanılan, sefem veya oksasefem türevi β -laktam kemoterapötiklerdir. Bakteri hücre duvarının sentezini bozarak ve bakterideki otolitik enzimleri aktive ederek bakterisid etki oluştururlar. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin, endikasyonların çoğunda penisilinlere belirgin bir üstünlükleri yoktur; üçüncü kuşak sefalosporinleri ise, özellikle Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda etkili olduklarından tercih edilirler. Sefalosporinler, pahalı ilaçlar olmalarına rağmen, bazı olgularda tedavinin maliyeti, alternatif ilaçlarla tedaviden daha düşük olabilir. Etki süresi uzun olan bir sefalosporin türevinin kullanılması, hastaneden daha erken taburcu edilebilme, dolayısıyla tedaviyi ambulatuvar olarak sürdürebilme olanağını verebileceğinden maliyet düşer.

Sefalosporinler, metiltetratiazol yan zincirini taşıyan bazı üyeler dışında, ciddi yan etkilere yol açmadıklarından, özellikle solunum sistemi ve üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmışlardır. Ancak üçüncü kuşak sefalosporinlerin keşfinden önce, sefalosporinler çok az sayıda enfeksiyonda ilk ilaç olarak tercih edilmekteydiler. Geniş spektrumlu olan üçüncü kuşak sefalosporinlerin sadece parenteral yoldan kullanılabilmeleri, metiltetratiazol yan zincirini içeren üyelerin (sefamandol, sefoperazon, sefotetan ve moksalaktam gibi) kanamaya eğilimi artırmaları ve alkolle etkileşime girerek disulfiram reaksiyonuna benzer bir reaksiyona yol açabilmeleri, sefalosporinlerin kullanımlarını

* İ.Ü.Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Beyazıt-İST.

kısıtlayan hususlardır.

Sefalosporinlerin antibakteriyel spektrumlarını özetle belirtmek gerekirse, ampisilin ve amoksisilininkine benzer; birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin tedavide en yararlı olduğu durumlar Klebsiella enfeksiyonları, sepsis kuşkusu bulunan olgular, diğer kemoterapötiklere cevap vermeyen enfeksiyonlar, penisiline karşı allerji ve cerrahide profilaksidir. Üçüncü kuşak sefalosporinler ise daha çok Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu ciddi karın-ıçi ve pelvis enfeksiyonlarında etkilidirler. Bu arada hatırdan çıkarılmaması gereken bir nokta da, Gram negatif mikroorganizmalara karşı etkinliğin artmasıyla, Gram pozitif mikroorganizmalara karşı bakterisid etkide görülen azalmadır.

BİRİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

p.o { Sefaleksil
Sefadroksil
Sefaloglisin

Parenteral { Sefasetril
Sefapirin
Sefalotin
Sefazolin*

p.o. + parenteral → Sefradin

İKİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

p.o { Sefaklor
Seftibuten

Parenteral { Sefoksitin*
Sefamandol*
Sefotetan
Sefonisid
Sefmetazol
Sefotiam

p.o. + parenteral → Sefuroksim

ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Hepsi parenteral yoldan uygulanır.

1) Psödomonas'lara karşı etkili olanlar:

Sefoperazon*

Seftazidim**

Sefsulodin

2) Diğer ilaçlar:

Sefotoksım**

Seftizoksım

Seftriakson**

Moksalaktam*,**

Sefpirom

Sefmenoksım

* Safra yoluyla atılanlar

** Beyin-omurilik sıvısına girenler.

Yukarıda liste halinde verilen 1., 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerden bazılarının özellikleri aşağıda kısaca belirtilmiştir.

Birinci Kuşak Sefalosporinler:

Bu gruptaki ilaçlardan cerrahide profilaksi için ilk tercih edilen sefazolindir. İntramüsküler ve intravenöz yoldan uygulanması sırasında hastalar tarafından iyi tolere edilir. Dozaj intervalı diğer birinci kuşak sefalosporinlerden daha uzundur; yanılma ömrünün uzun olması nedeniyle 8 saatte bir uygulanması, tedavinin maliyeti açısından avantaj teşkil eder. Tercih edilmesinin diğer bir nedeni de, enjeksiyon yerinde daha az ağrı oluşturmasıdır.

Spektrumu bakımından diğer birinci kuşak sefalosporinlere üstünlüğü olmayan sefradin'in en önemli özelliği hem ağız yolundan, hem de parenteral yoldan kullanılabilmesidir.

Sefadroksil ise, en uzun etkili oral sefalosporinlerdendir. Günde bir veya

iki defa ağız yolundan kullanılır. Antibakteriyel spektrumu nisbeten dardır.

İkinci Kuşak Sefalosporinler:

Birinci kuşak sefalosporinlerden daha uzun yarılanma ömrüne sahiptirler, dolayısıyla dozaj intervalleri daha uzundur ve birçok olguda daha ekonomik bir tedavi sağlarlar.

Mikst infeksiyonlarda, cerrahide profilaktik olarak ve obstetrik / jinekolojide sefoksitin yararlı bir ilaçtır. Bazı Gram negatif bakterilere sefotetan'dan daha az etkilidir.

Serebrospinal sıvıya geçmediğinden menenjitte kullanılmalıdır. Sefotetan'ın yarılanma ömrü daha uzundur. Maksimum plazma konsantrasyonu daha yüksektir, daha uzun aralarla uygulanır. (Günde 2 defa) Dezavantajı ise, metiltetrazyazol yan zincirini içermesi nedeniyle kanama riski olmasıdır. Tedavide kullanılan dozlarla hematolojik bir problemle karşılaşılmanışsa da dikkat edilmelidir.

Sefaklor, ağız yolundan kullanılır; β -laktamazlara ileri derecede dayanıklıdır. En önemli kullanım alanı ampisiline rezistan H.influenzae'ye bağlı otitis media'dır. 6-8 saatte bir uygulanır.

Sefuroksim, hem p.o., hem de parenteral yoldan kullanılabilir. Aksetil esterini ağız yolundan kullanılır; absorpsiyonu besinlerle artar.

Üçüncü Kuşak Sefalosporinler:

β -laktamazlara daha dayanıklı olan abu ilaçlar Psödomonas'lara ve diğer Gram negatif mikroorganizmalara daha etkilidirler. Metisilin'e rezistan Staph.aureus'a ve Enterokoklara ise etkili değildirler. Bu gruptan bazı üyeler β -laktamazları indüklerler ve multipl β -laktam rezistansı oluştururlar.

Sefotoksime, erişkin ve çocuklardaki Gram negatif menenjitte etkilidir. Birçok Gram negatif bakteriye karşı in vitro etkisi moksalaktam, sefoperazon ve seftazidim'den fazladır. Kanama ve disulfiram reaksiyonu meydana getirici yan etkisi yoktur. Genellikle 8 saatte bir, bazı enfeksiyonlarda 4-6 saatte bir uygulanır. Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kreatinin klirensi ancak 20 ml/dakika'nın altındaysa doz ayarlanır. Menenjitte, diabetik ve alkolik hastaların ağır pnömonilerinde ve gonorede kullanılır.

Sefoperazon, Psendomonas aeruginosa'ya en etkili iki sefalosporinden biridir. Enterobakter'lere de karşı güçlü etkinlik gösterir. Diğer sefalosporinlerden farklı olarak verilen dozun %70'i karaciğerden safra ile atılır, entero-

kepatik siklusa girer. Yarılanma ömrü diğer sefalosporinlerden daha uzundur. Böbrek yetmezliğinde dozun ayarlanması gerekmez. Kaynağı belli olmayan sepsisler, obstrüktif safra yolu enfeksiyonları, Pseudomonas'a bağlı pnömonilerde 12 saatte bir i.m. veya i.v. yoldan kullanılır.

Seftizoksım'in yapısı ve etki gücü sefotaksim'e benzer. Ek olarak Bacteroides'ler gibi anaerob bakterilere ve penisilinaz salgılayan N.gonorrhoeae' ye etkilidir. 8-12 saatte bir i.v. yoldan uygulanır.

Seftriakson, eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan sefalosporindir (8 saat). Etki spektrumu sefotaksim ve seftizoksime benzer. Böbrek yetmezliğinde dozu ayarlanmalıdır. Erişkinlerde günde bir defa i.v. yoldan uygulanır. Menenjitte, alt solunum yolu enfeksiyonlarında, gonorede, dozaj intervalinin uzun olması nedeniyle tercih edilir. Dezavantajı, diğer sefalosporinlerden daha sık olarak diyare yapmasıdır.

Sefalosporinlerin Farmakokinetik Özellikleri:

In vitro antibakteriyel spektrumları, klinik etkinlikleri, toksisiteleri hemen hemen aynı olan kemoterapötikler için farmakokinetik özellikler, önemli bir ayırıcı faktördür. Maksimum konsantrasyonun yüksek olması, ilacın serebrospinal sıvıya geçmesi, yarılanma ömrünün uzunluğu, proteinlere bağlanma, eliminasyon yolu bu bakımdan önem taşır.

Sefalosporinlerin çoğu aside dayanıksız ve absorpsiyonları düşük olduğundan ağız yolundan kullanılan türevlerin sayısı çok azdır. İkinci kuşak sefalosporinlerin çoğu ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin tümü parenteral yoldan kullanılırlar. Hidrofilik karbon grubunun esterleştirilerek maskelenmesiyle absorpsiyonu artırmak mümkündür. Sefuroksim aksetil, sefpedoksım proksetil, sefatamet pivoksil, buna örnek ön ilaçlardır.

Sefalosporinler arasındaki diğer önemli ayırıcı özellik proteinlere bağlanma ve beyin omurilik sıvısına geçme oranlarıdır. Bazı sefalosporinlerin plazma proteinlerine bağlanma oranları aşağıda verilmiştir:

<u>≤ %20</u>	<u>%50</u>	<u>%75-96</u>
Sefadroksil	Sefaklor	Sefoperazon
Sefradin		Sefazolin
Sefaleksim		Setriakson
		Sefoksitin

Sefuroksim dışında birinci ve ikinci kuşak sefalosporinle beyin-omurilik sıvısına geçmezler, dolayısıyla menenjitte kullanılmazlar. Üçüncü kuşaktaki-

lerden menenjitte en çok kullanılan sefotaksim ve seftriaksondur.

Sefoperazon beyin-omurilik sıvısında bakterisid konsantrasyona erişmez. Bir teoriye göre bu durum sefoperazon'un proteinlere yüksek oranda bağlanmasından ileri gelmektedir. Ancak seftriakson'da yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmasına rağmen beyin-omurilik sıvısına geçişi çok iyidir.

Sefalosporinlerin çoğu metabolize edilmeden böbreklerden itrah edilir. Bu ilaçların dozları böbrek yetmezliğinde ayarlanmalıdır. Bazı sefalosporinler dezasetil metabolitlerine dönüştürülerek böbreklerden atılır. Bu metabolitlerde aktiftir. Karaciğerden safraya atılan sefalosporinler sefoperazon (%70 oranında), sefazolin, sefamandol, sefoksitin ve moksalaktamdır. Sefoperazonun dozunun böbrek yetmezliğinde ayarlanması gerekmez.

Eliminasyon yarılanma ömrünün, dozaj intervalinin ayarlanmasında önemi vardır. Yarılanma ömrünün yaklaşık 2-3 katı aralıklarla dozaj yapılır. Sefonisid, seftriakson, sefotetan'da dozaj intervali uzundur.

İlaç	Yarılanma Ömrü (Saat)
Sefalosporinlerin çoğu	≤ 1,5
Sefazolin	1.8
Sefoperazon	2.1
Moksalaktam	2.5
Seftriakson	8
Sefonisid	

Sefalosporinler plasentadan fetal dolaşıma ve süte geçerler.

Sefalosporinlerin Kullanım Alanları:

1- Solunum Yolu İnfeksiyonları

- * Farenjit, sinüzit, otitis media.
- * Hastane infeksiyonu şeklindeki pnömoniler (3.kuşak)
- * Kronik otitis media (Aminoglikozid + sefoksitin)

2- Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

- * Genellikle birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler kullanılır. Dekubitus ülseri ve selülitte üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilir.

3- Kemik ve Eklem İnfeksiyonları

- * Osteomyelit, septik artrit (1.kuşak)
 - * Psödomonas'a bağlı olgularda pek etkili değildir.
- 4 - Karın-içi İnfeksiyonları
- * Aerob Gram negatif basiller ve anaerob bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlar (Sefoksitin veya 3.kuşak).
 - * Etken Psödomonas ise: Aminoglikozidlerle kombine.
- 5 - Safra Yolu İnfeksiyonu:
- * Safraya en yüksek oranda geçen sefoperazon ve diğer üçüncü kuşak sefalosporinler.
- 6 - Jinekolojik İnjeksiyonlar
- * Üçüncü kuşak sefalosporinler ve sefoksitin.
- 7 - İdrar Yolu İnjeksiyonları
- * Sistit (1.kuşak)
 - * Hastane infeksiyonu şeklindeki olgular (3.kuşak)
- 8 - Gram negatif basillere bağlı infeksiyonlar
- * Bakteremi, sepsis gibi ciddi infeksiyonlarda 3.kuşak sefalosporinler + antipsödomonal aminoglikozitler.
- 9 - Menenjit
- * Serebrospinal sıvıya geçen sefalosporinler kullanılır. (Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, moksalaktam).
- 10 - Gonore
- * Sefoksitin, seftriakson ve diğer 3.kuşak sefalosporinler tercih edilir.
- 11 - Cerrahide profilaktik olarak
- * 1.kuşak sefalosporinler, özellikle sefazolin kullanılır.

Sefalosporinlerin Yan etkileri

- 1- Alerjik reaksiyonlar: Cilt döküntüleri, ürtiker, ilaç ateşi. Anafilaksi madiren görülür.
- 2- Mide-barsak sistemi ile ilgili bozukluklar: Ağız yolundan kullanılanlarda buluntu-kusma; diyare (özellikle sefaloglisin, sefaloksin, seftriakson).
- 3- Lokal tahriş: İntramüsküler enjeksiyon sırasında ağrı; intravenöz enjeksiyonda flebit ve tromboflebit riski.
- 4- Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu:
 - * Seftriakson ve seftazidim nefrotoksiktir.
 - * Sefalosporin + aminoglikozid kombinasyonlarında nefrotoksisite artar.
 - * SGOT, SGPT, Alk. fosfataz gibi karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir.
- 5- Süperenfeksiyon: Üçüncü kuşak sefalosporinlerle tedavi sırasında, glossit, stomatit, enterokolit şeklinde.
- 6- Hematolojik yan etkiler: Özellikle 3.kuşak sefalosporinler K vitamini eksikliğine yol açarak protrombin zamanının uzamasına neden olabirler.

Yapısında metiltetratiazol yan zinciri bulunanlar kanama reaksiyonlarına ve disulfiram reaksiyonuna benzer bir reaksiyona yol açabilirler.

Moksalaktam ayrıca trombositlerde fonksiyon bozukluğuna neden olabir.