

SEFALOSPORİNLER

ÖZKAN, H.

Sefalosporinler 1984 lerde Guiseppe Brotzu'nun başlattığı araştırmalar sonucu tıbbı kazandırılan antibiyotiklerdendir. Brotzu suların kendiliğinden bakteriyolojik olarak temizlendiğini ve bu temizlemede sulara bulunan bazı mikroorganizmalarca yapılan, diğer mikroorganizmaların üremesini engelleyen maddelerin rol oynayabileceği varsayımından hareket ederek bu buluşu gerçekleştirmiştir. Daha sonra elde edilen cephalosporium acremonium İngiltere'de Flory ve arkadaşlarıncı incelenmiş, kültür süzütülerinde üç farklı antibiyotik bulunduğu anlaşılmıştır. Yalnız gram pozitif bakterilere etkili olan steroid yapıda cephalosporin N(N gram negatif mikroorganizmalara olan etkinliği gösterir), beta laktam ve dhidrotiazin halkasından oluşan cephalosporin C kültür süzütülerinden elde edilmişlerdir. Bunlardan cephalosporin C üzerinde yapılan incelemeler sırasında Abraham tarafından sefalosporinlerin esas çekirdeği olan "7 aminocephalosporinic acid" bulunmuştur. Buna çeşitli R1 ve R2 gibi yan kökler eklenerek semisentetik sefalosporinler devri başlamıştır.

Son zamanlarda beta-laktam antibiyotiklerin diğer bir familyası keşfedilmiştir: Sefamisinler, Sefalosporinlere benzer şekildedirler fakat beta laktam halkasının 7 pozisyonunda bir methoxy grubunun olması ve mantarlar yerine aktinomiçesler tarafından doğal olarak yapılmasıyla ayrılır. Sefamisinler yan dalların uzaklaştırılmasıyla ortaya çıkan çekirdeğe ilvelerle semisentetik derivelerin oluşmasına uygundur.

Antibakteriyel aktivite: Penisilinler gibi sefalosporinler de hücre membranının penisilin bağlayıcı 7 protein reseptörünün bir veya daha fazlasını etkiliyerek hücre duvarı sentezini engellerler. Sefalosporinlerin entrensek aktivitesi, hücre membranını penetrasyon yeteneğine ve protein reseptör moleküllerine bağlama affinitesine bağlıdır. Penisilin bağlayan proteinlerin çokluğu, birçok beta laktam antibiyotiklerin sadece bir veya iki protein reseptörüne bağlanmasının gözlenmesi, farklı reseptörlere bağlanan beta laktamların birlikte kullanıldığında sinerjik etkili olabileceğini ima edebilir. Sefalosporinlere rezistans ise şu şekillerde olabilir: Major mekanizmaların biri bu grup beta laktamların penetransının önlenmesidir. Şöyle ki, gram negatif bakteriler sefalosporinler de dahil çeşitli maddelerin girişini geciktiren bir dış fosfolipid membrana sahiptir.

İkinci mekanizma sefalosporinlerin beta-laktam halkasını hidrolize ederek antibiyotiği etkisiz kılan beta-laktamaz enzimidir. Genel olarak gram negatif bakteriler gram pozitif bakterilerden daha etkili bir beta laktamaz yaparlar. Farklı sefalosporinler farklı şekilde direnç gösterir. Örneğin cephalothin gram pozitif beta-laktamaza en dirençli, cefoxitin ise gram negatif beta-laktamaza en dirençlidir.

Sonuç olarak çeşitli sefalosporinlerin antibakteriyel etkileri bakteriye penetrens, hücre duvarı sentezindeki proteinlere bağlanma affinitesi ve beta laktamazlara direnç derecesi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Toksisite ve yan etkileri: Sefalosporinler yan etkisi oldukça az olan ilaçlardandır. Lokal yan etkileri intramuskuler enjeksiyonun ağrılı olması ve intravenöz verilmiş sonrası tromboflebit görülebilmektedir. Sistemik reaksiyonlar seyrek ve renal, hematolojik, hepatik ve gastrointestinal bulgularla ortaya çıkabilir. Hipersensitivite reaksiyonları (ateş, döküntü, serum hastalığı ve eosinofili) sefalosporinle tedavi edilen hastaların %2-5'inde kaydedilmiştir. Penisilin alerjisi olan hastalarda cross-reaktivite %5-16 arasında değişir ve penisiline bağlı anafilaktik reaksiyon gösterenlerde kullanılmamalıdır. Cephaloridine hariç sefalosporinlerin nefrotoksik etkileri aminoglikozid ve polimyxinden daha azdır, renal yan etkiler seyrek. Nadiren interstisyel nefrite yol açtığı da görülmüştür. Hepatik ve gastroentestinal yan etkileri seyrek, vitamin K'ya cevap veren hipoprotrombinemi, geçici karaciğer enzimlerinde yükselme, antabus benzeri etkileri ve psödomembranöz kolit görülebilir. Gene sefalosporin kullanılan hastalarda Coombs pozitifliği %3 oranında ortaya çıkmakta fakat hemoliz görülmemektedir. Seyrek olarak da bu tip ilaçların kullanıldığı şahıslarda reversibl granüloositopeniyle kendini belli eden kemik iliği depresyonu ve hepatotoksisite bildirilmiştir.

Tartışma amacı ile sefalosporinleri üç jenerasyonda incelemeye alışılmıştır. Fakat böyle bir klasifikasyon bir dereceye kadar şaşırtıcıdır. Çünkü sonrakiler, daha önceki ilaçları modası geçmiş hale getirmemiştir ve ikinci jenerasyona ait bazı ilaçlar üçüncü jenerasyona ait bazı ilaçlardan daha sonra bulunmuştur. Genel olarak birinci jenerasyon sefalosporinler gram negatif enterobakterilere karşı sınırlı bir etkiye sahiptir ve ikinci ilaçların spektrumları bu bakterileri de içine almıştır. Üçüncü jenerasyon sefalosporinler ise aminoglikozidlere rezistan olanlar da dahil olmak üzere birçok gram negatif basile etkilidir.

BİRİNCİ JENERASYON SEFALOSPORİNLER

Paraneteral formları: Cephalothin, Cephaloridine, Cefazolin, Cephapirin, Cephradine, oral formları Cephaloglycine, Cephalixin, ve Cephradinedir. Etki spektrumu Strep. pyogenes, Strep. pneumonia, Strep. viridans, Staphylococcus aureus (Methisiline dirençli türler bu jenerasyona da dirençlidirler) ve epidermidis, Clostridium türleri, Corynebacterium diphteria, Neisseria'ya etkilidirler. Aerobik gram negatif enterik basillerden E.Coli, Klebsiella pneumonia, Proteus

mirabilis, Salmonella ve Shigella türlerine de etkilidir.H.Influenza ve Bordetella pertusis ancak yüksek konsantrasyonlarda etkilidirler. Listeria orta derecede duyarlıdır. Birçok H.influenza ve Klebsiella suşları,indol pozitif proteus türleri, Enterobacter, Pseudomonas, Enterococcus, Bacteroides, Strep. Faecalis (bütün Sefalosporinlere dirençlidir),Serratia marcescens rezistandırlar.

Beden boşluklarında terapötik konsantrasyonlara ulaşırlarsa da serebro-spinal sıvıya penetrasyonları çok zayıftır. Parenteral formların pediatrideki kullanımı farmakolojik özelliklerinden dolayı sınırlıdır.

İtrah yolu böbreklerle fakat Cephalothin,Cephapirin ve Cephaloglycin önce karaciğerde diasetile olup daha sonra böbreklerle atılırlar.

Parenteral formların İM enjeksiyonları çok ağırlıdır,İV verilmesitromboflebite yolaçabilir. Cephaloridine ve Cephalglycin uzun süredir piyasadan kalkmıştır. Oral formların absorpsiyonu yiyeceklerle etkilenir. Orta kulak ve nasal sinüslere penetrasyonu zayıftır. Daha ucuz ve etkili anti-biyotiklerin başarısız kaldığı komplike Uriner enfeksiyonlarda kullanılır.

İKİNCİ JENERASYON SEFALOSPORİNLER

Parantral formları Cefoxitin, Cefamandole, Cefuroxime, Cefonicid, Ceforenid, oral formları Cefadroxil ve Cefaclor'dur.

Etki spektrumu:Gram pozitif koklara olan etkisi birinci jenerasyona eşdeğerdedir.E.Coli,Klebsiella,H.influenza,birçok Bacteroides suşları, indol pozitif proteus suşları,Enterobacter,Citrobacter,Providencia,S.marcescens,penisilinaz yapan N. gonorrhoea ve H. influenza'ya etkilidirler. Pseudomonas,birçok Proteus suşları ve enterokoklar dirençlidirler. Böbreklerle itrah olurlar.Cefuroxime dışındaki ilaçlar bir "cephamycin"dir. Özelliği sıvı seviyelerine erişemezler. Cefoxitin bir "cephamycin"dir.Özelliği bacteroides gibi anaeroblara etkili olmasıdır. Anaerobik-enterobakteriyel spektruma sahiptir.

Cefadroxil özellikle azalmış renal fonksiyonla birlikte olan Uriner enfeksiyonlarda çok etkilidir. Cefaclor otitis media ve sinüsitte çok etkilidir.Hem parenteral hem de oral formları pediatride oldukça kullanışlıdır.

ÜÇÜNCÜ JENERASYON SEFALOSPORİNLER

Parantral formları Cefotaxime,Moxalactam,Cefoperazone,Ceftzoxime, Ceftriaxone,Ceftazidime ve Cefsulodin'dir.Oral formu yoktur.

Etki spektrumu : E.Coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Providencia, Citrobacter, birçok Serratia türleri, Salmonella, Shigella, Neisseria, H.influenzaya etkilidir. Enterokok, Listeria ve Clostridium difficile rezistandır.

Birçok gram negatif bakteriye karşı çok etkili olmasına karşın gram pozitif koklara Cephalothin veya Cefamandole'den daha az etkilidir. Ayrıca anaerobik aktivitesi de Cefoxitin'den daha azdır. Neonatal sepsis ve menenjitlerin tedavisinde ampisilinle birlikte kullanılmalıdır.

Cefotaxime pseudomonas dışı gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Moxalactam bir oxy-B-lactam olup tamamen sentetiktir. Cefotaxime benzer spektruma sahiptir ve anaeroblara da etkilidir. Cefoperazon'un gram negatiflere etkisi moxalactam ve cefotaxime'den daha azdır. Cefprozime cefotaxime benzer fakat menenjit tedavisinde önerilmemektedir. Ceftriaxone uzun bir yarı ömre sahiptir ve serebrospinal sıvıya iyi diffuze olur. Cefazidime üçüncü jenerasyon sefalosporinlerden Pseudomonasa en etkili olanıdır. Cefsulodin'in etki sahası dardır. Pseudomonasa etkisi gentamisine denktir.

Cefotaxime idrarla deasetil metaboliti olarak, Cefoperazone primer olarak safra ile, Ceftriaxone 2/3 ü böbreklerle, 1/3 safra ile, diğerleri tamamen böbrekler yoluyla itrah olurlar.

Pseudomonas, birçok Proteus suşları ve enterokoklar dirençlidirler. Böbreklerle itrah olurlar.

Cefuroxime dışındaki ilaçlar etkili serebrospinal sıvı seviyelerine erişemezler. Cefoxitin bir "cephamycin"dir. Özelliği bacteroides gibi anaeroblara etkili olmasıdır. Anaerobik-enterobakteriyel spektruma sahiptir.

Cefadroxil özellikle azalmış renal fonksiyonla birlikte olan üriner enfeksiyonlarda çok etkilidir. Cefaclor otitis media ve sinüsitte çok etkilidir. Hem parenteral hem de oral formları pediatri de oldukça kullanışlıdır.

Sefalosporinler kullanımı için pratikte iki önemli noktayı gözönüne almak gerekir. Birincisi şiddetli, mikrobiyolojik tanısı henüz konmamış geniş spektrumlu antibiyoterapi gerektiren enfeksiyonlar, ikincisi ise bu antibiyotiklere duyarlı enfeksiyonlardır.

Sefalosporinler aşağıdaki durumlarda kullanılmalıdır :

a) Eğer daha ucuz, etkili bir alternatif varsa, b) İspatlanmış bir S.aureus enfeksiyonu var ise, c) Hastada penisiline karşı şiddetli hipersensite reaksiyonu var ise.

Sefalosporinler üzerinde çalışmalar hala devam etmekte olup, daha iyi bir değerlendirme yapılabilmesi için şüphesiz daha çok zamana ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bertino JS, Speck WT. The Cephalosporin Antibiotics. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30(1):17-26.
2. Eichenwald HF. Antimicrobial therapy in infants and children: Update 1976-1985. Part I. *J Pediatr* 1985; (2): 161-68.
3. Eykyn SJ-Cephalosporins in perspective. *Medicine Digest* 1985; 11 (3):14-8.

Dr. Hasan ÖZKAN. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

"Bu yayın Prof.Dr.Nevbahar TANELİ sorumluluğunda hazırlanmıştır"