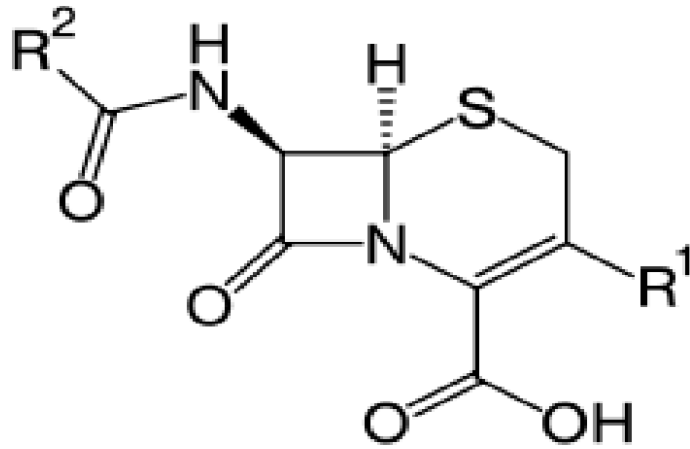
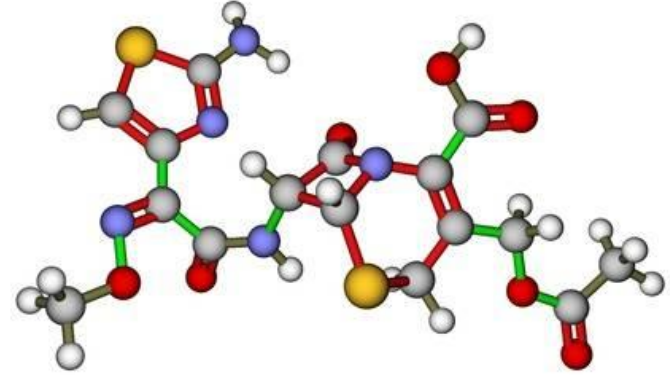


SEFALOSPORİNLER



Prof. Dr. Meral Tunçbilek

SEFALOSPORİNLER



Giuseppe Brotzu

İtalyan bilim adamı **Giuseppe Brotzu**

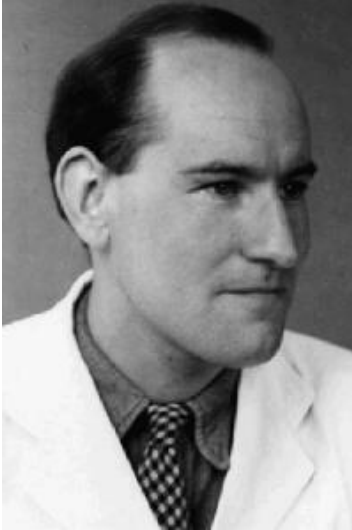
1945'de *Cephalosporium acremonium* kültürlerinden *Staphylococcus aureus*'un gelişmesini inhibe eden çeşitli antibiyotikler elde etmiştir.

SEFALOSPORİNLER adı verilen bileşiklerden ilk izole edilen **Sefalosporin C**'dir.

SEFALOSPORİNLER



Edward Penley Abraham



Guy Newton

1948'de Oxford'da Abraham ve Newton tarafından bu tür fungusların kültürlerinden başlıca üç antibiyotik izole edilmiştir.

- 1- Sefalosporin P
- 2- Sefalosporin N (Penisilin N)
- 3- Sefalosporin C

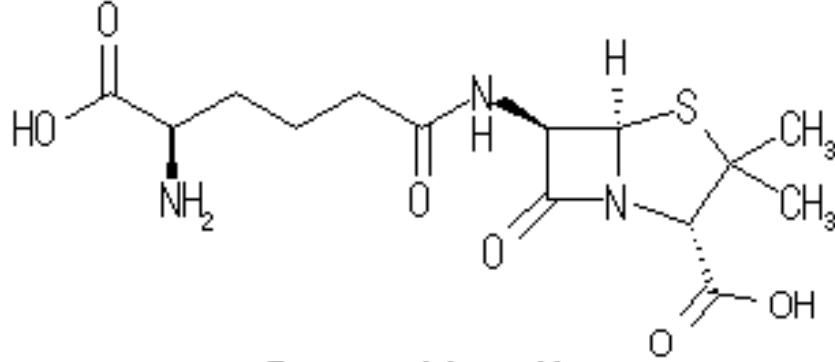
SEFALOSPORİNLER

Sefalosporin P, steroidal yapıda olup antibiyotik karakter taşımamaktadır ve minimal antibakteriyal aktiviteye sahiptir

Sefalosporin N (synnematin N, günümüzde **penisilin N** olarak bilinmektedir ve *C.salmosynnematum*'dan izole edilmiştir)

Sefalosporin C ise penisilinlere kimyasal ve biyolojik özellik bakımından benzemektedir

SEFALOSPORİNLER

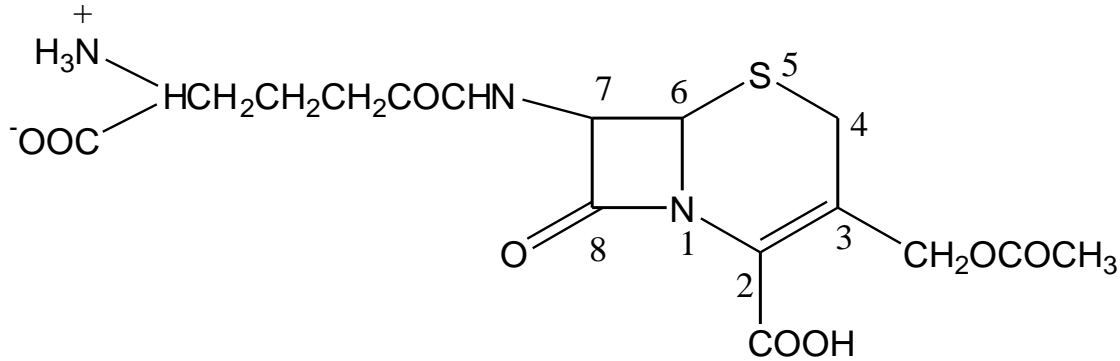


Penicillin N

D-(5-amino-5-karboxipentanoil)amino

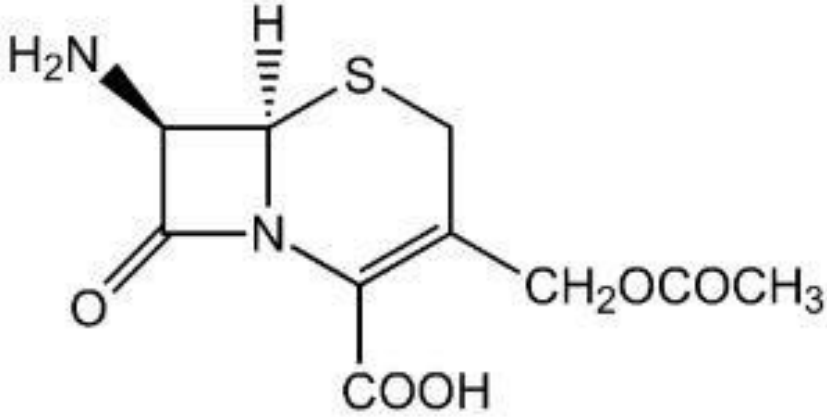
penisillanik asit türevi olan **penisilin N**, amino asit yan zinciri nedeniyle gram negatif bakterilerden özellikle *Salmonella* türlerine aktif iken gram pozitif bakterilere karşı penisilin G'den daha az aktif bulunmuştur

SEFALOSPORİNLER



Sefalosporin C'de, Penisilin N'deki tiazolidin halkası yerine **dihidrotiyazin** halkası bulunmaktadır

7-amino sefalosporanik asit 7-ACA



Sefalosporinlerin ana çekirdeğini Sefalosporin C'den enzimatik veya kimyasal yolla elde edilen **7-amino sefalosporanik asit (7-ACA)** oluşturmaktadır

İlaç olarak kullanılan Sefalosporinlerin çoğu 7-ACA'dan hareketle hazırlanan semisentetik bileşiklerdir

7-amino sefalosporanik asit

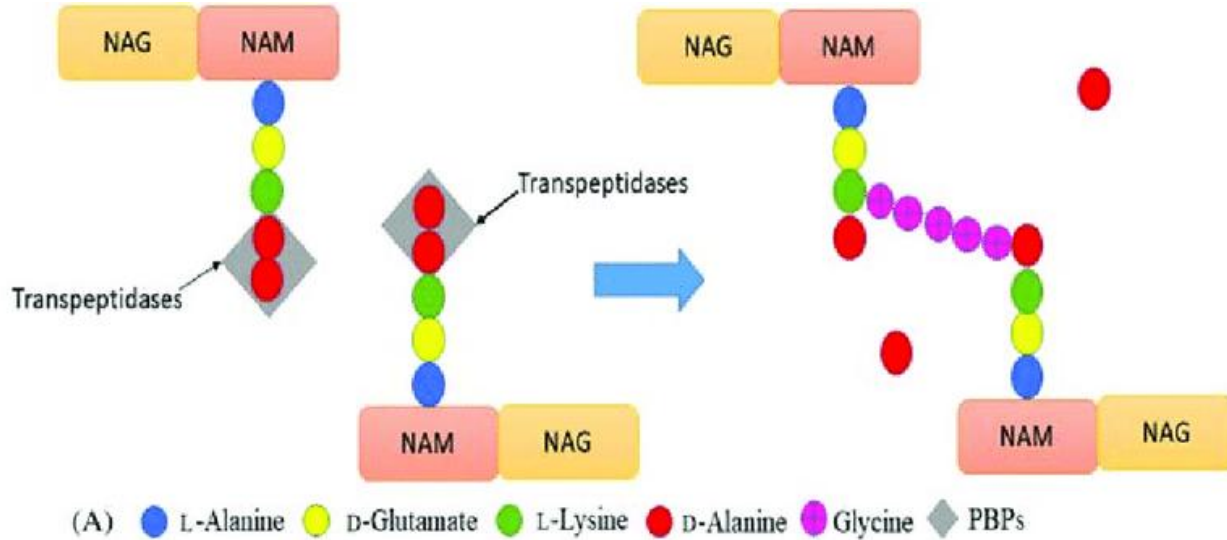
7-ACA

7-ACA çekirdeği Penisilinlerin ana yapısı olan **6-Amino penisillanik asit'e (6-APA)** β -laktam halkası içermesi nedeniyle benzer

Ancak **7-ACA** çekirdeğinde β -laktam halkası tiyazolidin halkası yerine **DİHİDROTİYAZİN** halkası ile kondense olmuştur

Bu özellik β -laktam halkasının, bazı bakterilerin salgıladığı penisilinazlar dahil **β -laktamaz** enzimlerinin çoğuna karşı dayanıklı olmasını sağlamıştır

ETKİ MEKANİZMALARI



Sefalosporinler

Penisilinler gibi bakteri hücre duvarının mürein tabakasının sentezinin son basamağını

transpeptidaz

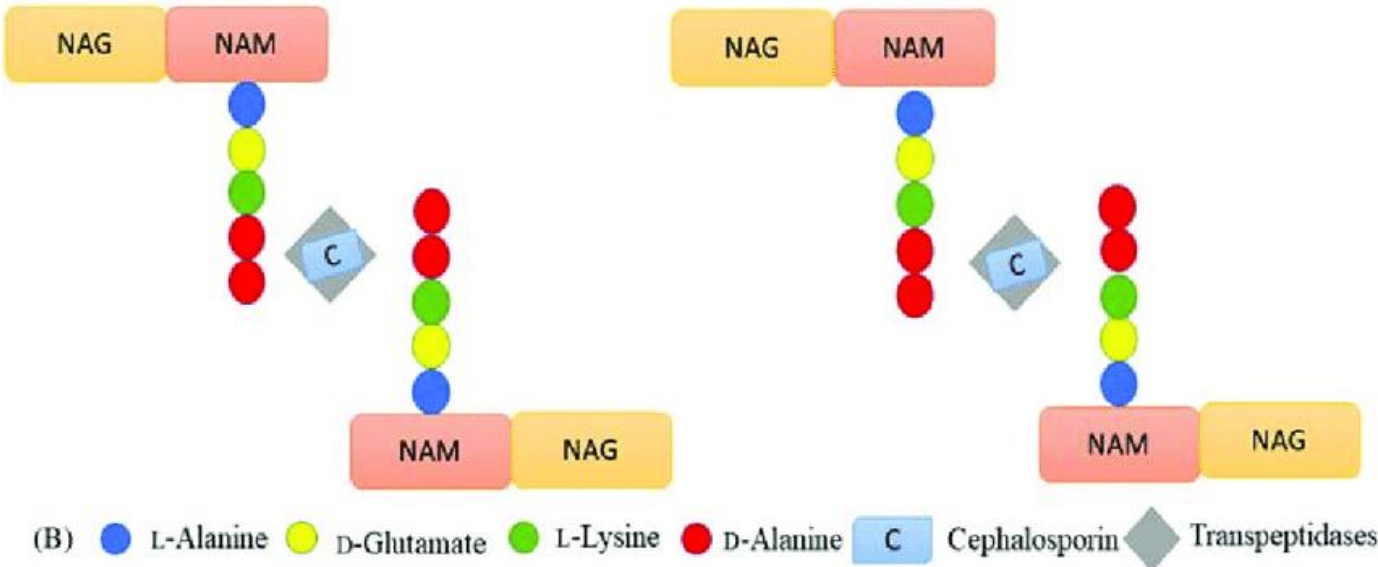
reaksiyonu

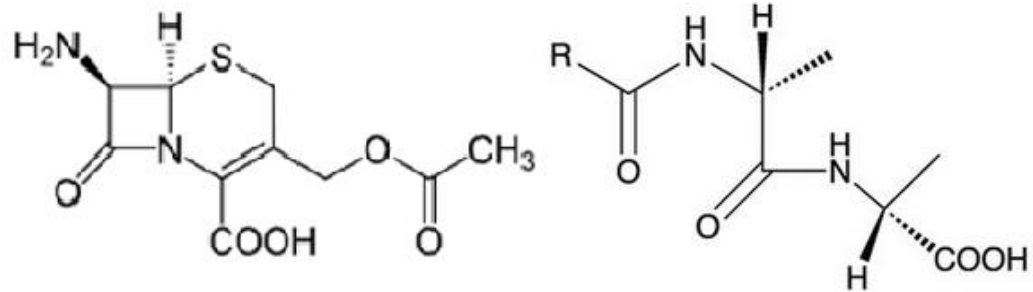
inhibe etmek

suretiyle

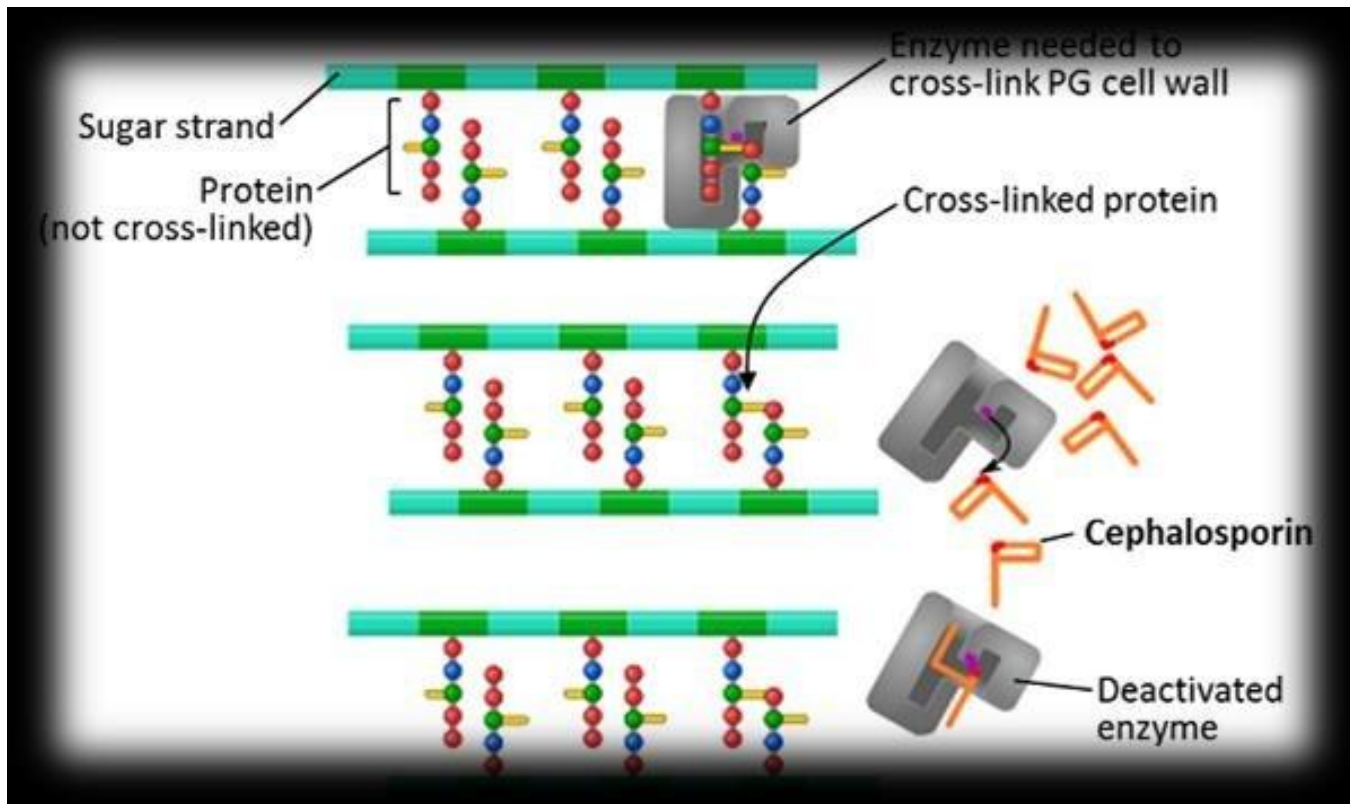
bakterisid etki

oluştururlar



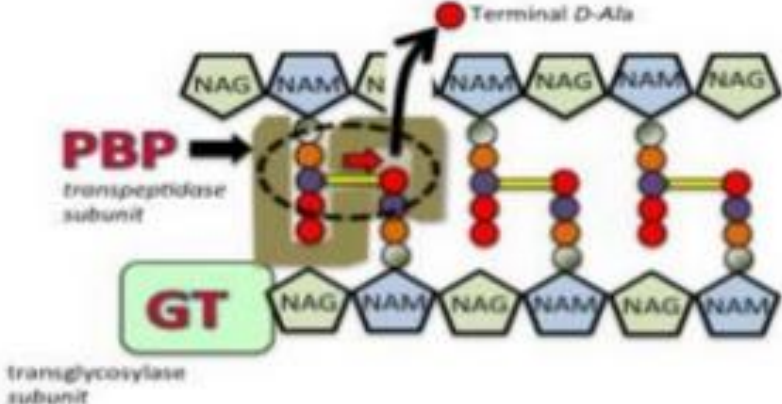


D-Ala-D-Ala



β -lactam mechanism of action

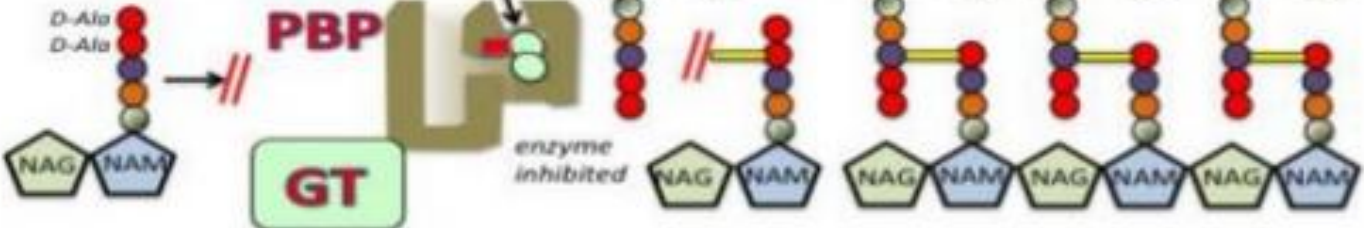
*ABX-free
Cell Wall
Synthesis*



D-Ala-D-Ala structural mimics: Pen Ceph Mono Carba

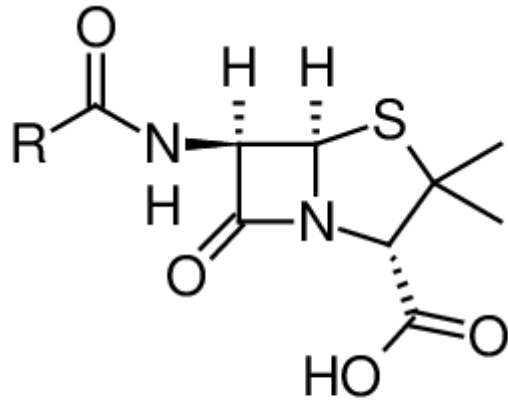
β -lactams – bind to transpeptidase active site

Block of transpeptidase activity interrupts cross-linking & cell wall synthesis

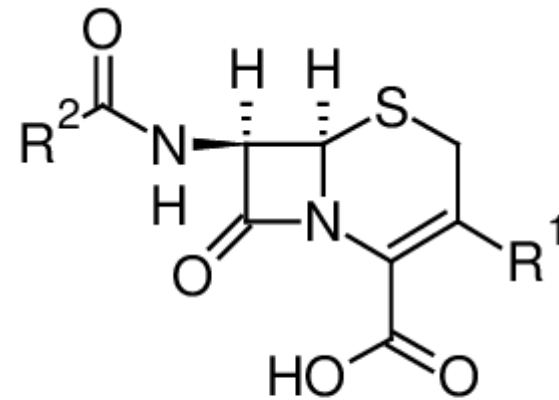


SEFALOSPORİNLER

İlk Sefalosporin Penisilinlerden \cong 20 yıl sonra bulunmasına rağmen bundan sonra 3. ve 7. konumların çeşitli modifikasyonları ile birçok **Sefalosporin** türevi ilaç olarak geliştirilmiş ve tedavide kullanıma sunulmuştur

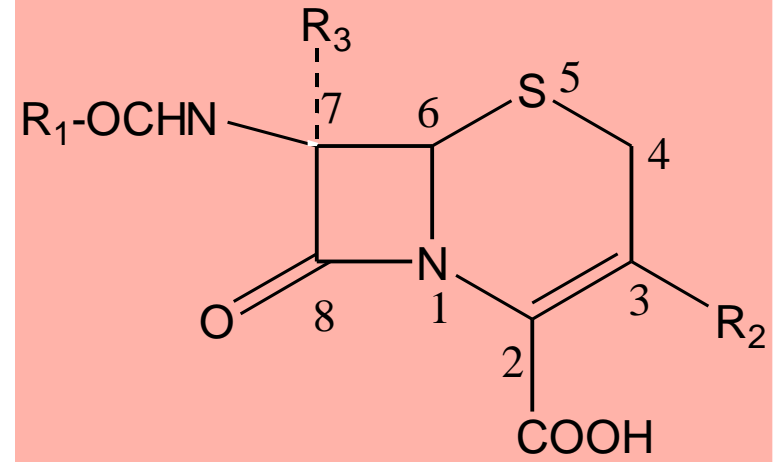
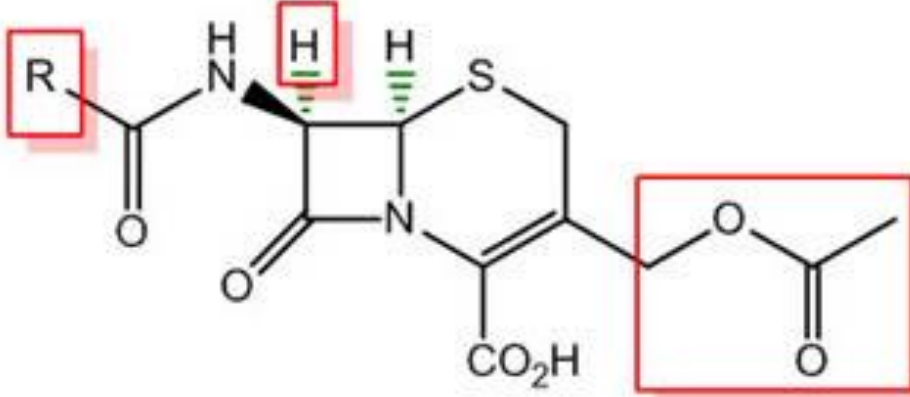


Penicillins



Cephalosporins

YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİSİ



- 7 Numaralı konumdaki R₁ yan zinciri ilacın **antibakteriyal etkinliğini** belirler.
- 3 Numaralı konumdaki R₂ yan zinciri ise ilacın **metabolizma şekli ve farmakokinetiğinde** rol oynar.

YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİSİ

- R₃ yan zinciri ise gerçek Sefalosporinlerde yoktur. Bu yan zincir **Sefamisinlerde** bulunur. **7- α -metoksi grubundan** ibarettir ve β -laktam halkasının β -laktamazlara karşı zaten varolan dayanıklılığını daha da artırır (Örneğin: **Sefoksitin** ve **Moksalaktam**)
- Antibakteriyal etki için **heterosiklik ana çekirdek** gereklidir. Bu nedenle halka sistemi üzerinde çok az modifikasyon yapılabilir. Çünkü antibiyotik aktivite bu bölgenin atomlarının uzaysal durumuna, yüklerin dağılımına ve halkanın gerilimine çok bağlıdır

YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİSİ

- **COOH** grubunun kaldırılması aktivite kaybına neden olur.
- **2. ve 3.** Konumlar arasındaki **çifte bağ** da aktivite için zorunludur
- **7.** Konumda yapılacak değişiklik ise bakteri reseptörü ile olan affinitesini etkiler ve böylece sefalosporinlerin yan zincirlerine bağlı olarak **antimikrobik spektrumları** değişir

SEFALOSPORİNLER

Yan zincirin polaritesi Gram (+) ve Gram (–) bakterilerde hücre duvarının kalınlığının farklı olması nedeniyle önemlidir

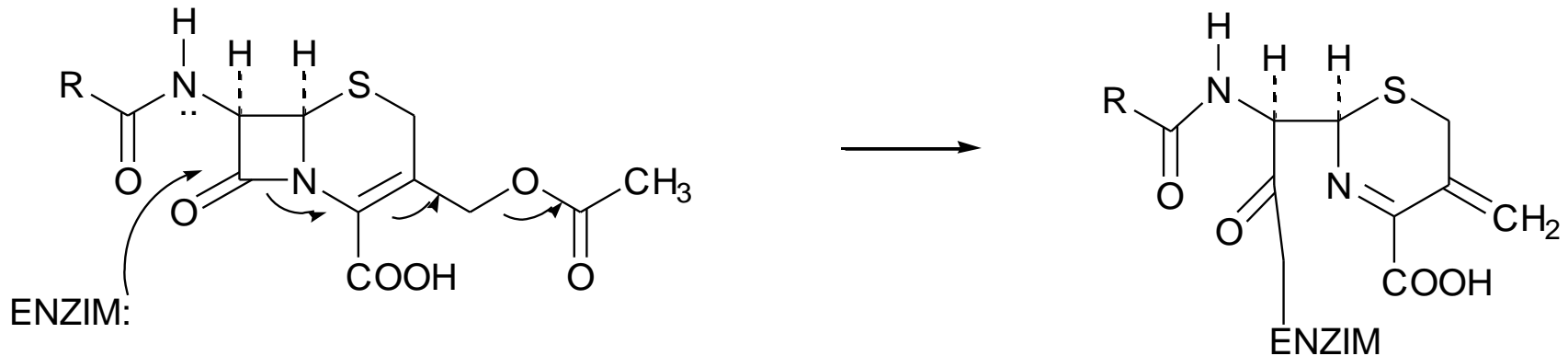
Sefalosporinlerde de **β -laktam halkası** gergin bir halka olduğu için nükleofilik ve elektrofilik reaktiflerle kolayca açılabilir (Penisilinlerde olduğu gibi)

Antibiyotiğin biyolojik aktivitesi, özellikle nükleofillere karşı β -laktam halkasının reaktivitesine bağlıdır. Bu da β -laktam karbonilinin elektron yoğunluğu ile ilgilidir. Buna bağlı olarak 3 nolu konumda elektron çeken bir grubun olması ile antibakteriyal etki artacaktır.

SEFALOSPORİNLER

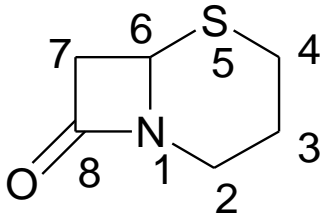
Ayrıca β -laktam halkasının dihidrotiyazin halkası ile kondanse olması bu grup antibiyotiklerin bazı bakterilerin salgıladığı β -laktamazlara karşı daha dayanıklı olmasını sağlamaktadır. Fakat Sefalosporinler Gram (-) bakterilerin salgıladığı β -laktamazların bir kısmı tarafından etkisiz hale gelirler

Bu enzimler β -laktam halkasının 8 nolu karbon atomuna bağlanarak, β -laktam halkasının açılmasına ve 3 nolu konumdaki zincirin kopmasına, çifte bağın 1,2 nolu konumlar arasına kaymasına neden olur. Böylece molekül enzim tarafından etkisiz hale getirilir



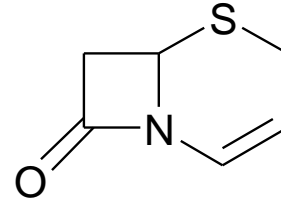
SEFALOSPORİNLERDE İSİMLENDİRME

Sefalosporanik asit'deki halkanın doymuş ve sübstitüent taşımayan şekline **SEFAM** adı verilir Bir çiftte bağ içerirse **SEFEM** denir.

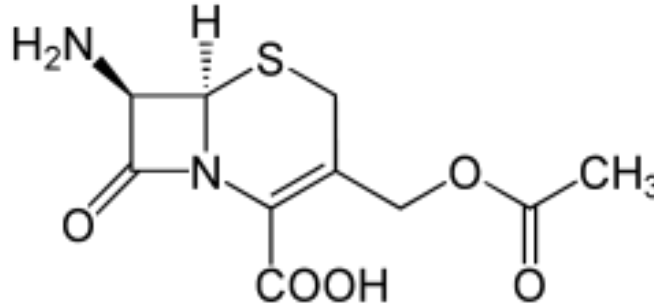


SEFAM

8-Okso-5-tiya-1-aza
bisiklo[4,2,0]oktan



3-SEFEM
SEF-3-EM (Δ^3 -SEFEM)



**7-Aminosefalosporanik asit
(7-ACA)**

IUPAC name

3-(Asetiloksimetil)-7-amino-8-okso-5-
tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-
karboksilik asit

SEFALOSPORİNLERİN DİĞER ANTİBİYOTİKLERE GÖRE GENEL ÖNEMİ

Geniş spektrumlu üçüncü kuşak sefalosporinler hariç, sefalosporinlerin en önemli özellikleri, esas olarak penisiline allerjisi olan hastaların bir kısmında veya penisilinaz salgılayan staphylococcus aureus enfeksiyonlarında penisilinlerin yerini tutabilen **BAKTERİSİD** ilaç olmalarıdır

Ancak penisilinlerin yerini tutabilen Eritromisin, Ko-trimoksazol (Trimetoprim + sülfametaksazol) ve Tetrasiklinler gibi daha ucuz ilaçların bulunması, sefalosporinlerin penisilin alternatifi olarak değerini azaltır

Ayrıca penisilinlerde olduğu gibi belli bir enfeksiyon türünde en çok tercih edilen antibiyotik özelliğine sahip sefalosporin türevi çok azdır

SEFALOSPORİNLERİN ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUMU

- Genelde gram (+) kokuslar ve gram (-) basillere etkilidirler
 - Birinci kuşak sefalosporinler, diğerlerine oranla kısıtlı spektruma sahiptirler. Gram (+) bakterilere karşı etkilidirler
 - *Staphylococcus aureus*'un salgıladığı penisilinaz'a karşı dayanıklıdırlar
 - İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler Gram (+) bakterilere karşı daha az aktiftirler
 - İkinci kuşak sefalosporinler *Hemophylus influenza*'a etkilidirler
 - Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin antipsödomonal etkileri yoktur
 - Enterebacteriaceae grubu Gram (-) basillerden üçü; E. Coli, Proteus Mirabilis ve Klebsiella her üç kuşaktaki sefalosporinlere de duyarlıdır
 - Üçüncü kuşak sefalosporinler, *Pseudomonas Aureoginosa*'ya da etkilidirler
 - Dördüncü kuşak sefalosporinler ilk jenerasyon sefalosporinler gibi gram (+) mikroorganizmalara daha geniş bir spektrumda etkili bileşiklerdir
- Beta-laktamazlara karşı üçüncü kuşak sefalosporinlerden daha fazla rezistansa sahiptirler. Kan-beyin bariyerini geçip **menenjitte** etkilidirler

SEFALOSPORİNLERE REZİSTANS OLUŞUM NEDENLERİ

- 1- Bakterilerin salgıladığı Beta-laktamazlara karşı ilacın dayanıksız olması
Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler Beta-laktamaza dayanıklıdır.
- 2- Bakteri hücre çeperinin sefalosporinlere karşı permeabilitesinin az olması veya azalması
- 3- Bakteri çeperinde sefalosporinlerin etkilediği hedef enzimlerin ilaca afinitesinin az olması

SEFALOSPORİNLERİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

- Birinci kuşak sefalosporinler aside karşı dayanıksızdır ve absorpsiyonları yeterli değildir. **Oral yoldan alınamazlar.** Genellikle 2., 3. ve 4. kuşak sefalosporinler oral yoldan kullanılabilir.
- Penisilinlere oranla dokuların çoğuna daha iyi nüfuz ederler
- Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler iltihabi durumlarda BOS'a terapötik konsantrasyon oluşturacak derecede girerler ve **menenjit tedavisinde** kullanılabilirler.
- Çoğu metabolize edilmeden böbreklerden glomerüler filtrasyon veya tübüler salgılama ile itrah edilirler.
- Desasetil metabolitlerinin antibakteriyel etkinlikleri ana bileşiklerle aynıdır.
- Plazma proteinlerine değişik oranlarda bağlanırlar.

En fazla bağlananlar (%75-96): Sefaperazon, sefazolin, seftriakson

En az bağlananlar (%20 veya daha düşük): Sefadroksil, Sefaleksil

SEFALOSPORİNLERİN YAN ETKİLERİ

- 1- Allerjik reaksiyonlar
- 2- Lokal Tahriş
- 3- Nefrotoksik etki ve karaciğer fonksiyon bozukluğu
- 4- Süperenfeksiyon
- 5- Hipotrombinemi: sefaperazon, sefamandol, moksolaktam

Hipotrombinemi: K vitamini alımı barsak mikroflorasının bozulması sonucu azalır

Disülfiram Reaksiyonu: Bu antibiyotiklerle alkol alınması durumunda asetaldehit birikir

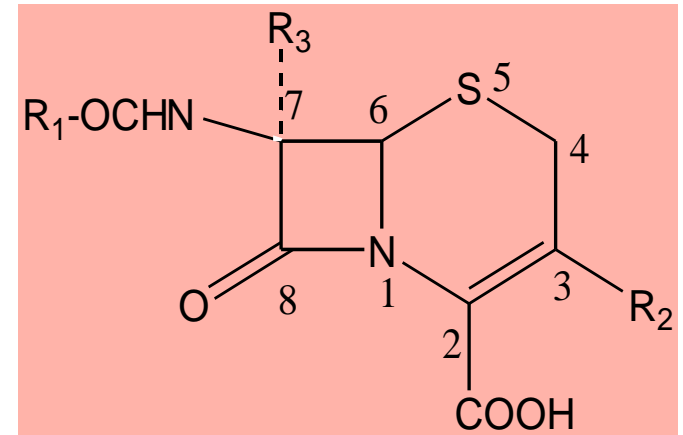
SEFALOSPORİNLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

1- Beta Laktam Halkasına Özgün Özellikler

- * Nükleofilik reaktiflerle kolay parçalanırlar.
- * Asitlerden çok bazlara karşı duyarlıdırlar
- * Penisilinaza karşı dayanıklıdırlar
- * Amidazlar ile hidroliz olurlar
- * Penisilinlere göre degradasyon reaksiyonu sırasında moleküler rearanjmana daha çok uğrarlar

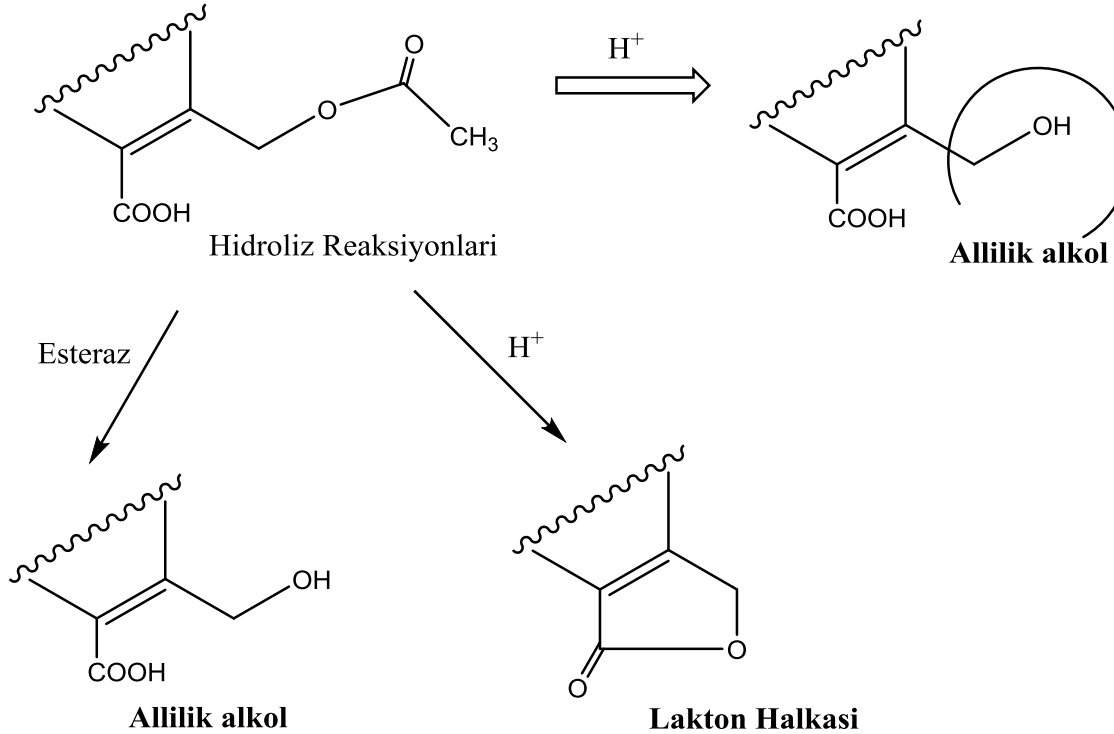
2-COOH grubuna özgün özellikler

- * Tuzlarını hazırlamak mümkündür
- * Esterleri hazırlanabilir (**prodrug**)



SEFALOSPORİNLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

3- Asetoksimetil grubuna özgün özellikler



Güçlü nükleofilik reaktiflerle;

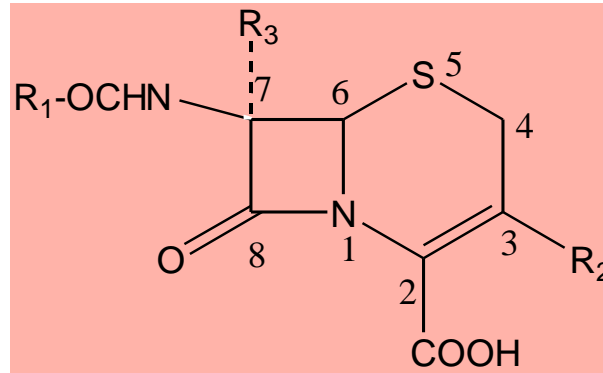
S'lü türevler ve tersiyer aminler gibi nükleofilik reaktifler ile asetoksi grubu yer değiştirir. 3 no'lu konumdan değişik sübstitüent içeren sefalosporinler bu şekilde geliştirilmiştir.

SEFALOSPORİNLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

4- α -Aminoadipoil amido grubuna özgün özellikler

7 no'lu konumdaki aminoadipoil amido grubunu hidroliz edecek bir amidaz mevcut değildir

Amid grubunun asit hidrolizi ile 7-ACA elde edilir



SEFALOSPORİNLERİN ELDESİ

Cephalosporium kültüründen hareketle, genelde doğal yolla elde edilen diğer antibiyotiklerin (penisilinlerin) elde edildiği yöntemler ve İşlemler uygulanarak, sefalosporinleri hazırlamak mümkündür

Sentetik türevler **7-ACA**'dan hareketle elde edilirler

SEFALOSPORİN TÜREVLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

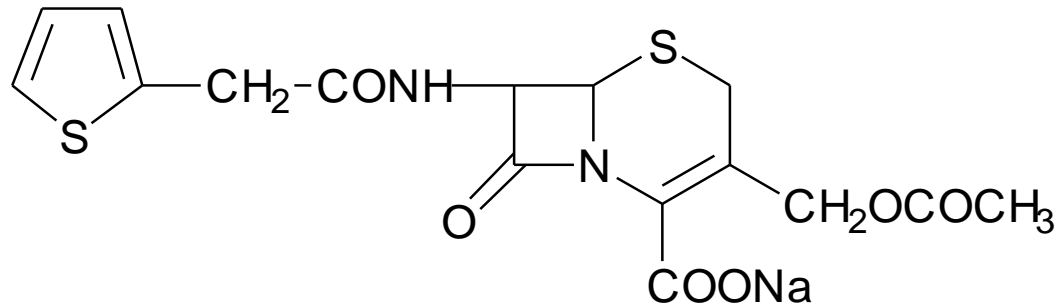
Kronolojik esasa dayanan ve antibakteriyal spektrumlarına göre sınıflandırma

1. Birinci kuşak sefalosporinler (İlk bulunanlar = Temel Sefalosporinler):
2. İkinci kuşak sefalosporinler (Geçiş Sefalosporinler)
3. Üçüncü kuşak sefalosporinler (Geniş Spektrumlu Sefalosporinler)
4. Dördüncü kuşak sefalosporinler
5. Beşinci kuşak sefalosporinler

SEFALOSPORİN TÜREVLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

1. Birinci kuşak sefalosporinler (İlk bulunanlar = Temel Sefalosporinler)

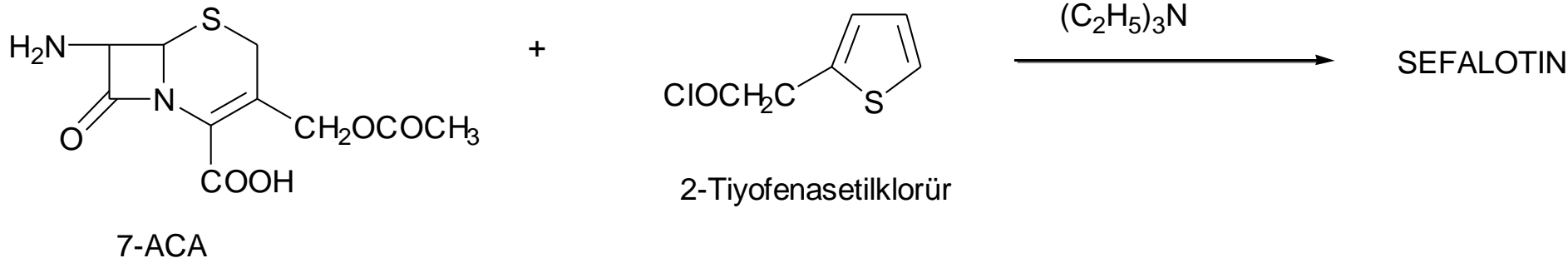
SEFALOTİN SODYUM Keflin^R Cefalotin^R



7-(2-Tiyenilasetamido)-sefalosporanik asit sodyum tuzu

1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFALOTİN SENTEZİ



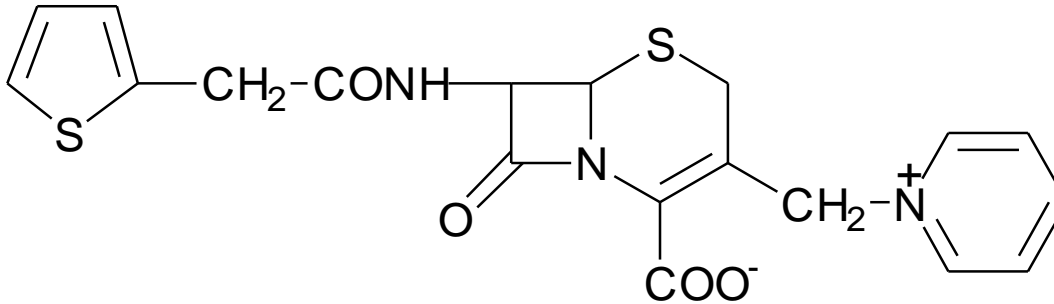
Suda kolay çözünen beyaz kristalize bir tozdur

Geniş antibakteriyal spektrumludur

Staphylococcus aureus'un oluşturduğu **penisillinaza dayanıklıdır** Gastrointestinal sistemden absorpsiyonu zayıf olduğundan **parenteral** yolla kullanılan sistemik etkili bir ilaçtır

1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFALORİDİN Ceflorin^R Loridine^R



3-Piridinometil-7-(2-tienilasetamido)-3-sefem-4-karboksilat

Özellikle Gram (–) mikroorganizmalara karşı Sefalotinden daha etkilidir

Suda kolay çözünür

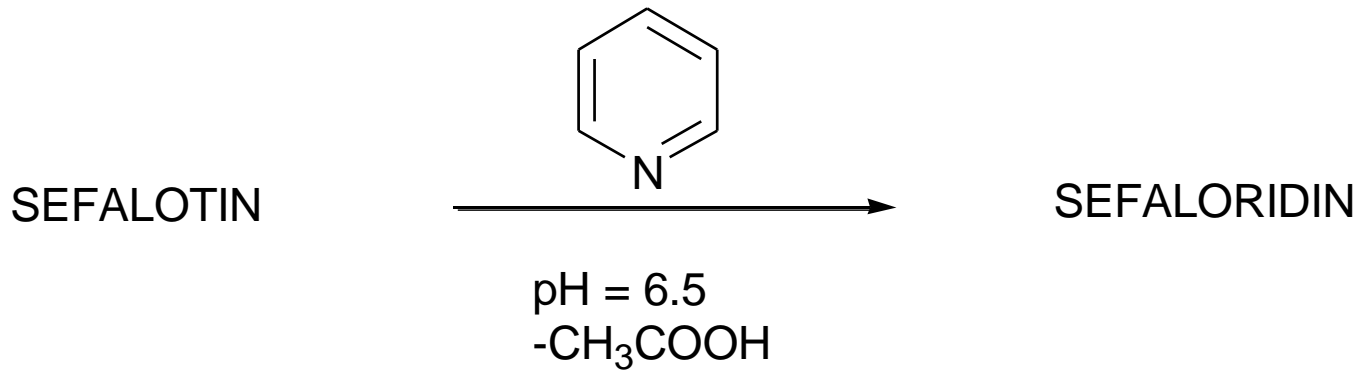
Ancak sulu çözeltileri dayanıksızdır, hazırlandıktan sonra en geç 24 saat içerisinde kullanılmalı ve buzdolabında saklanmalıdır

IM enjeksiyonları sefalotin sodyumdan daha az ağrı verir

1. Birinci kuşak sefalosporinler

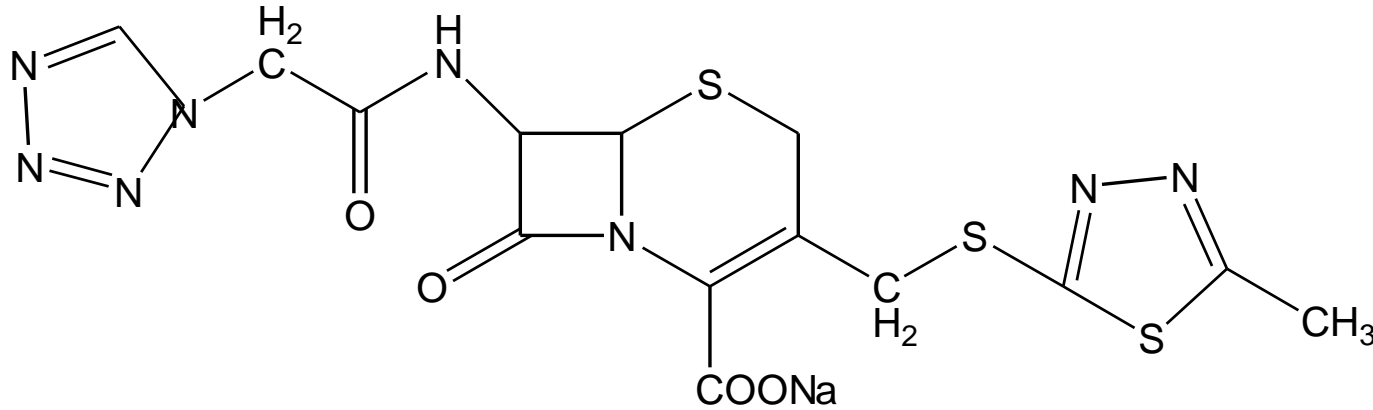
SEFALORİDİN SENTEZİ

7-ACA dan hareketle hazırlanır.



1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFAZOLİN Sodyum Kefzol^R Cefamezin 500^R



3-((5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)-7-(1[H]-tetrazol-1-il-asetamido)-3-sefem-4-sodyumkarboksilat

(6*R*,7*R*)-3-[[5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tio]metil]-8-okso-7-[(1*H*-tetrazol-1-il asetil)amino]-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit

1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFAZOLİN

Gram negatif basillere karşı sefalotin ve sefaloridin'den daha etkilidir

Fakat gram pozitif kokkuslara karşı etkisi daha azdır

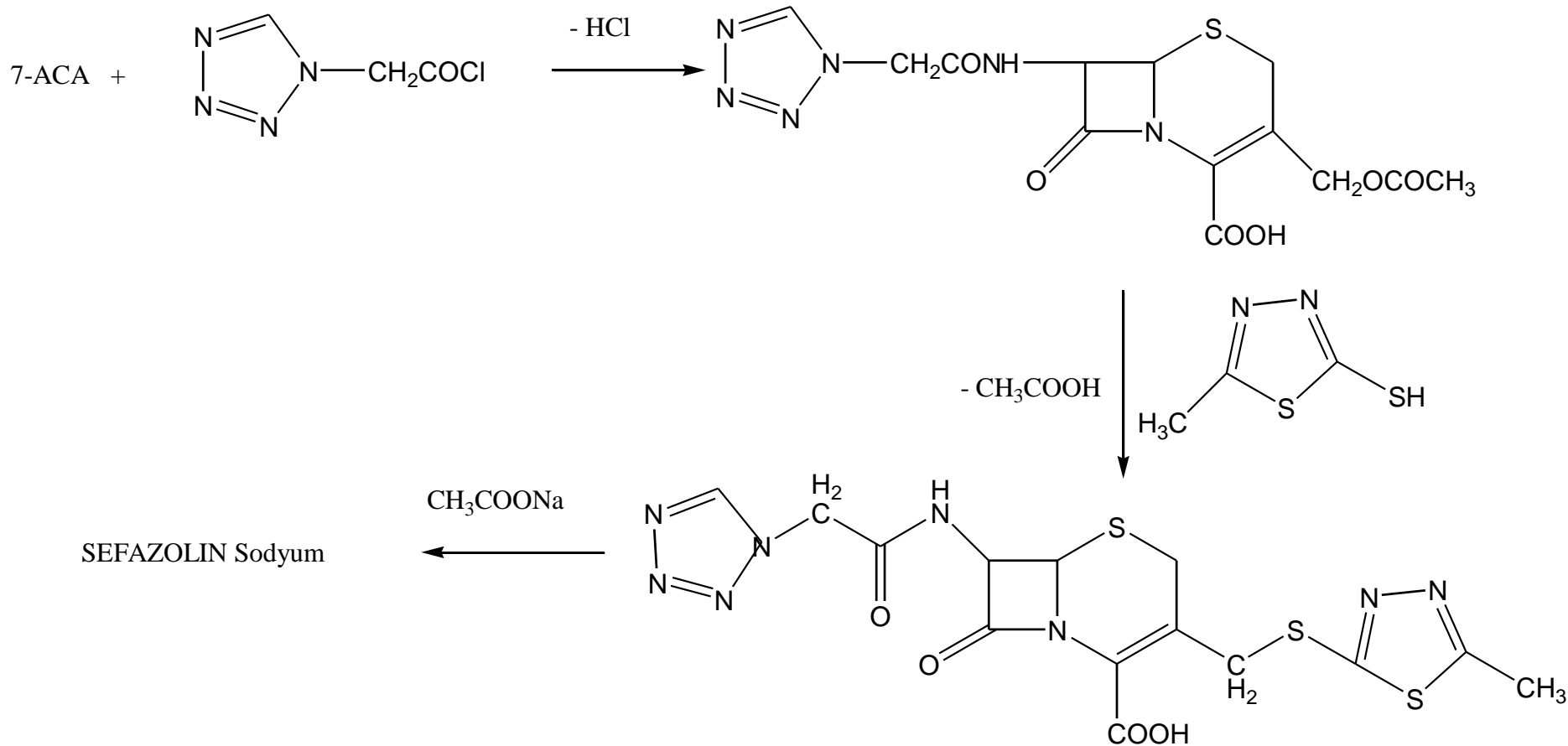
Parenteral (IV, IM) olarak tedavide kullanılmaktadır

Plazmada diğerlerine göre en yüksek konsantrasyona ulaşır ve biyolojik yarı ömrü en uzun olandır

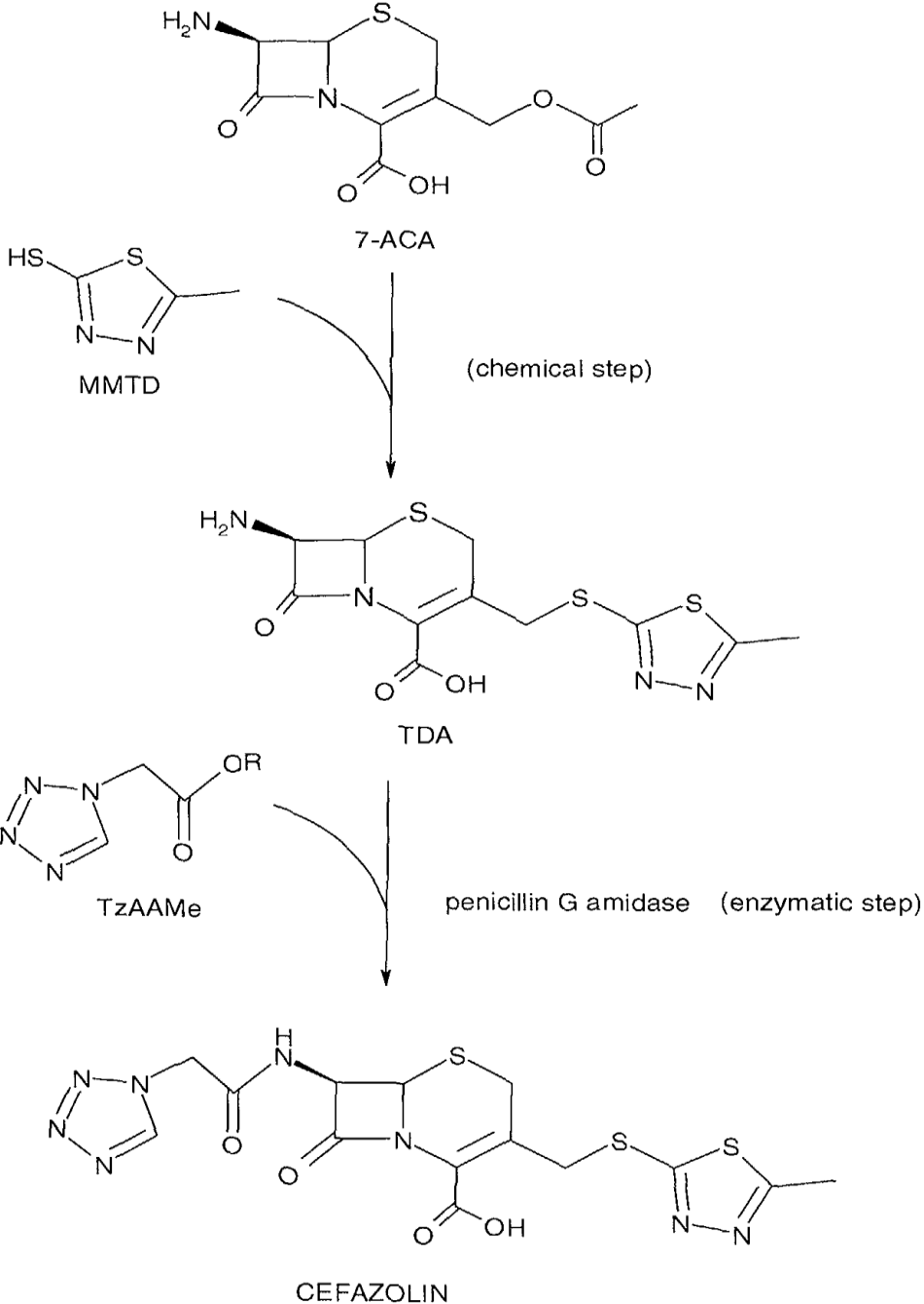
Ancak büyük bir kısım plazma proteinlerine bağlandığından belirgin bir üstünlük göstermez

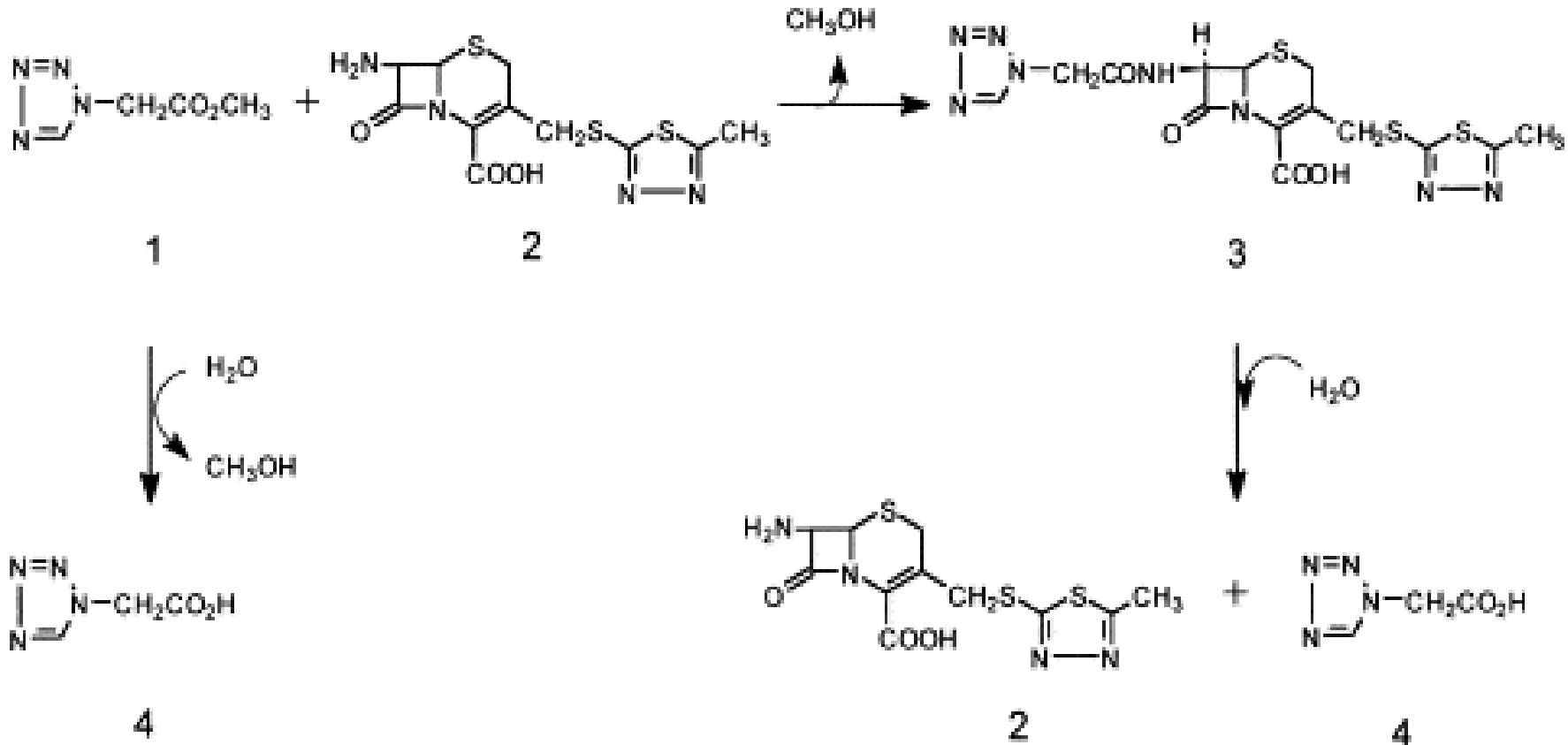
1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFAZOLİN SENTEZİ



SEFAZOLİN SENTEZİ





1 : tetrazolylacetic methyl ester

2 : 3-[5-methyl-1,3,4-thiodiazol-2-yl]-7-ACA

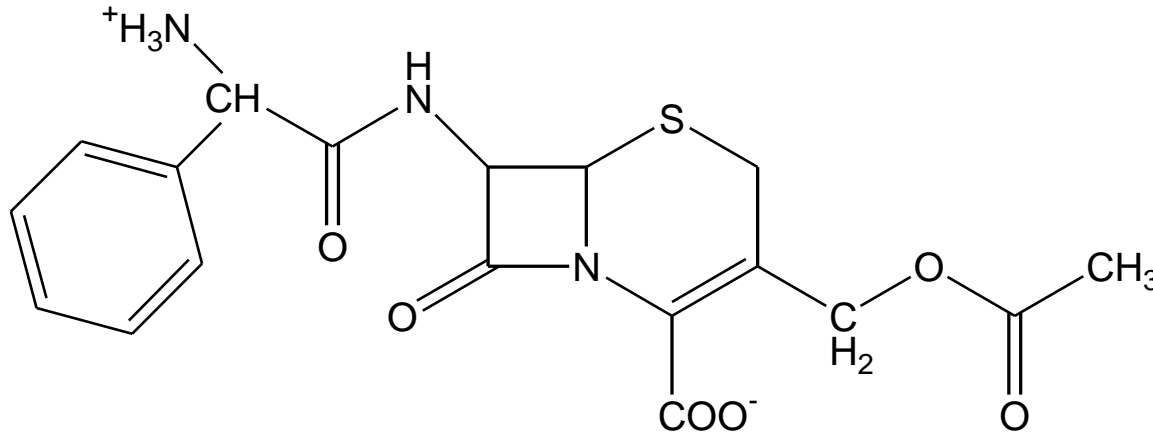
3 : cefazolin

4 : tetrazolylacetic acid

SEFAZOLİN SENTEZİ

1. Birinci kuşak sefalosporinler

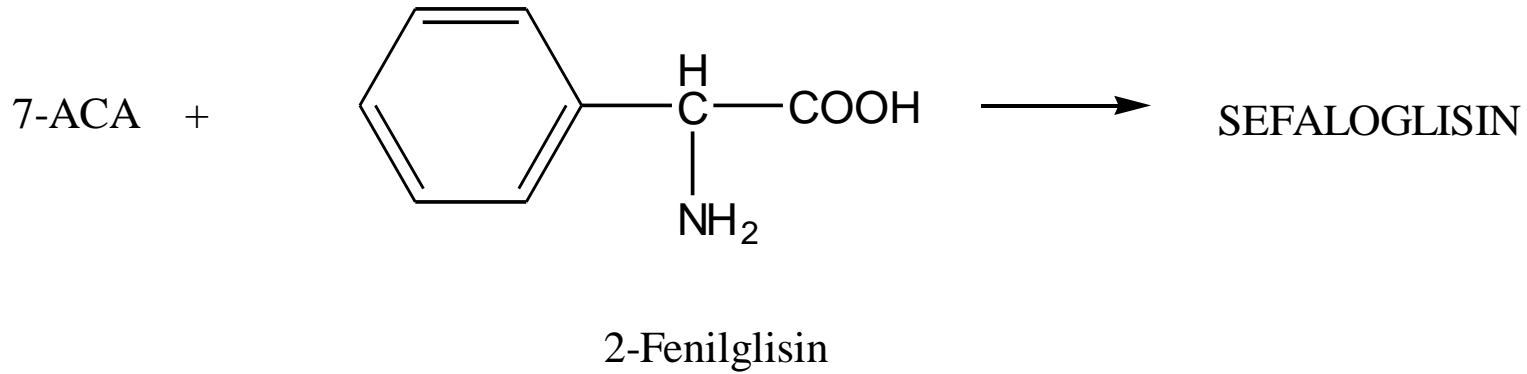
SEFALOGLİSİN Kafocin^R Kefglycin^R



7-(D- α -aminofenilasetamido)sefalosporanik asit
(6*R*,7*R*)-3-[(asetiloksi)metil]-7-{[(2*R*)-2-amino-2-fenilasetil]amino}-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit

1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFALOGLİSİN SENTEZİ



Dihidrat şeklinde beyaz tozdur

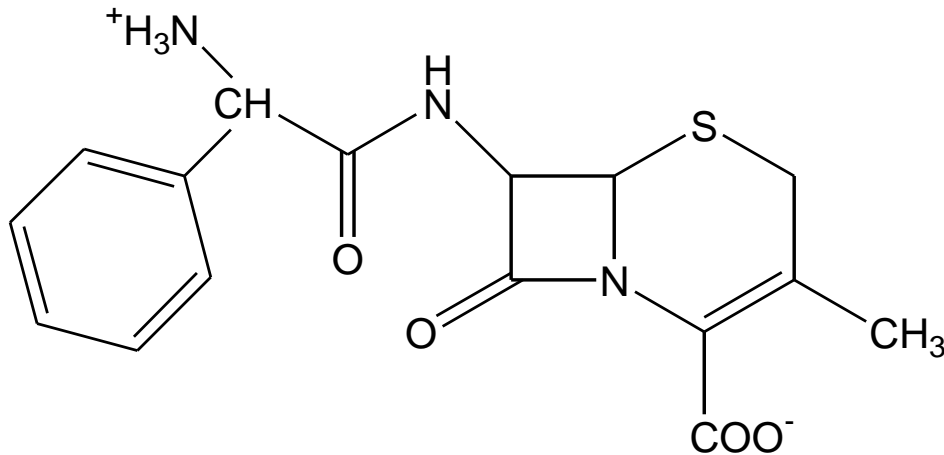
Aside dayanıklıdır

Ağız yoluyla kullanılabilen bir bileşiktir

Üriner sistem enfeksiyonlarında oral olarak kullanılan ilk sefalosporin türevidir

1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFALEKSİN Maksipor^R Keflex^R Keforal^R

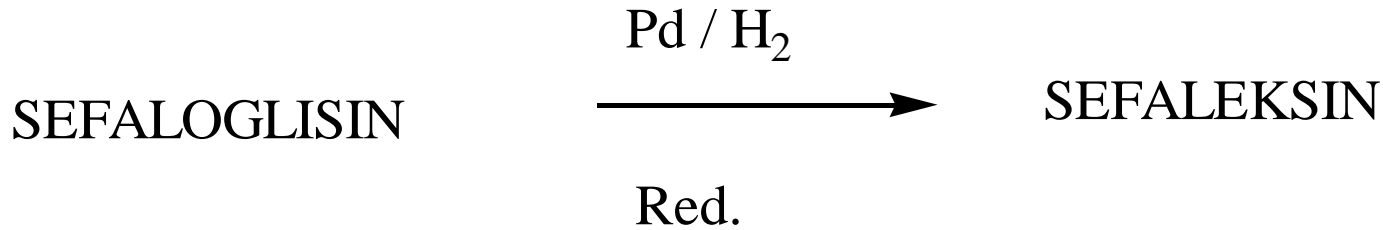


7-(D- α -Amino- α -fenilasetamido)-3-metil-3-sefem-4-karboksilik asit

(6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-Amino-2-fenilasetil]amino]-3-metil-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit

1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFALEKSİN SENTEZİ



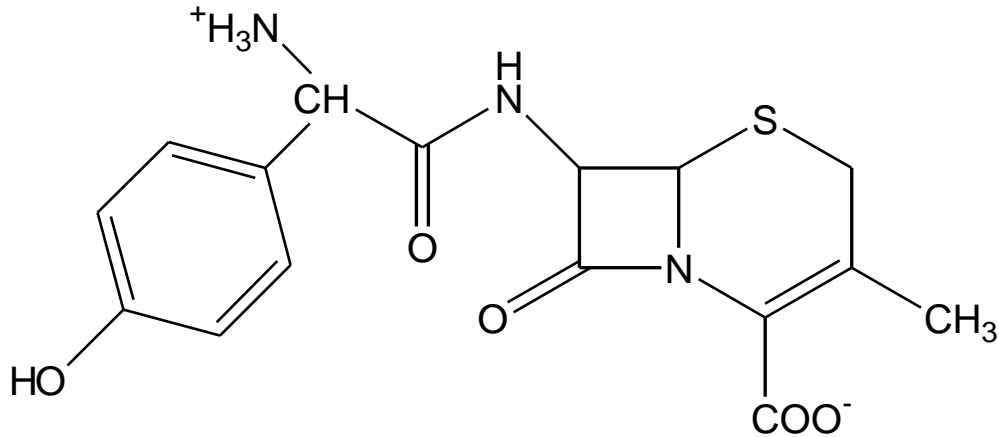
Monohidrat tuzu şeklinde beyaz kristallerdir

3. Konumdaki asetiloksimetil grubunun redüksiyonu asit dayanıklılığını arttırmış ve oral yoldan daha iyi absorbe olmasını sağlamıştır

Üriner sistem enfeksiyonlarında ve üst solunum yolları enfeksiyonlarında kapsül, tablet ve süspansiyonları şeklinde kullanılır

1. Birinci kuşak sefalosporinler

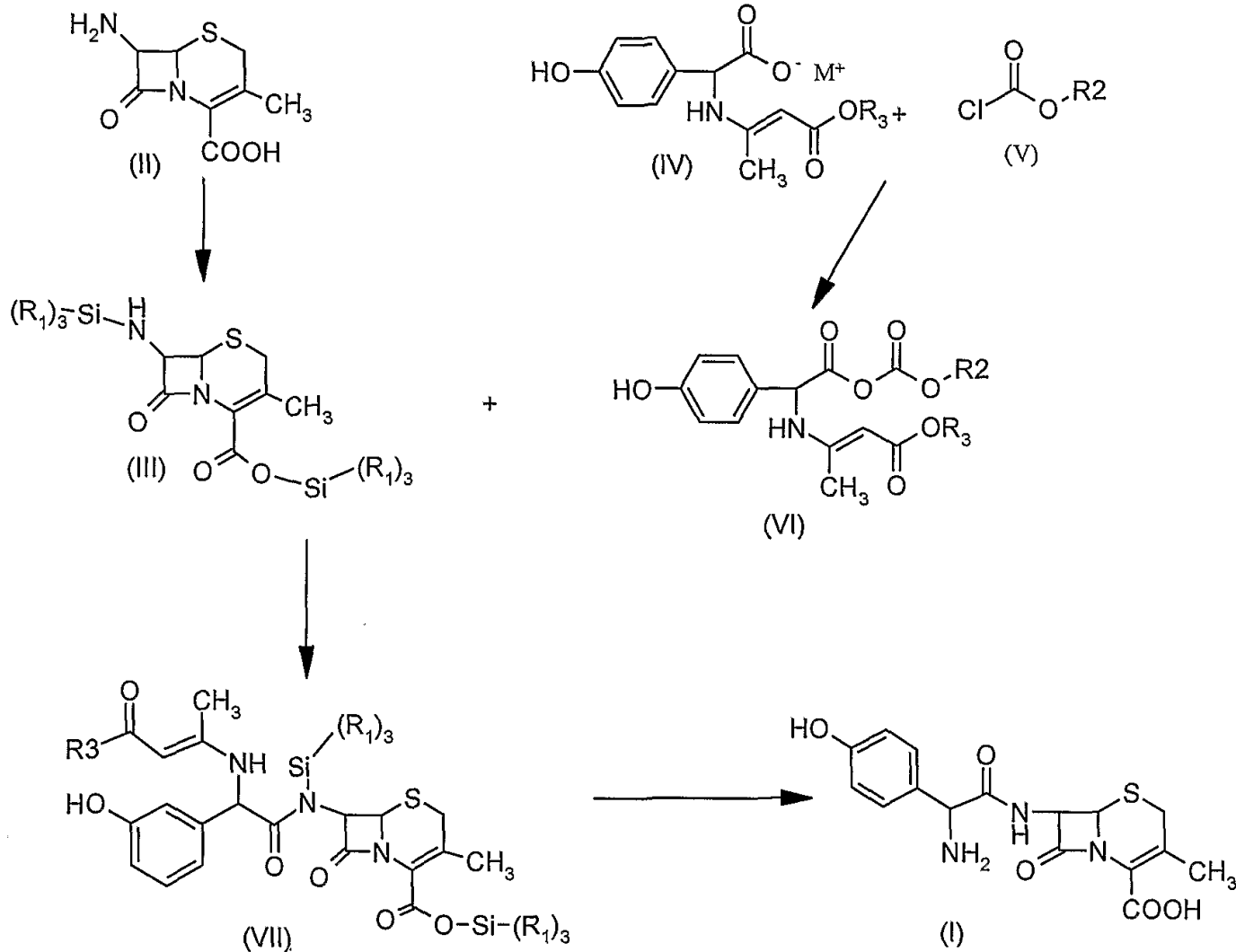
SEFADROKSİL Bidocef^R Duricef^R Cefamox^R



(6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroksifenil)asetil]amino]-3-metil-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit

1. Birinci kuşak sefalosporinler

SEFADROKSİL SENTEZİ

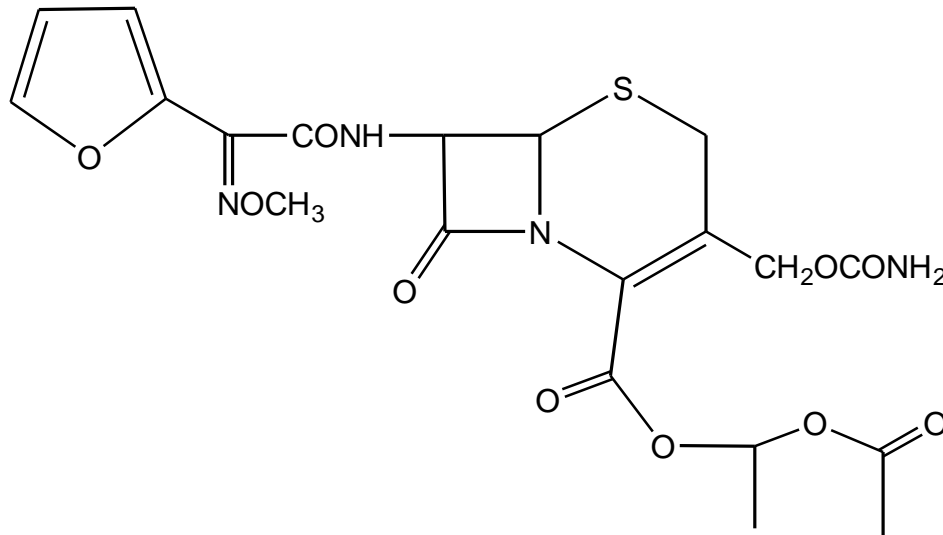


Oral olarak kullanıldığında iyi absorbe olan bir bileşiktir

Sefaleks'in'e oranla daha uzun etkilidir. Kapsülleri şeklinde kullanılır

2- İKİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFUROKSİM Aksetil



(Z)-3-Karbamoiloksimetil-7-(2-(2-furil)-2-metoksiiminoasetamido)-3-sefem-4-karboksilik asit 1-(asetiloksi)etil esteri

(6*R*,7*R*)-3-[[aminokarbonyl)oxy]methyl]-7-[[2*Z*]-2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

2- İKİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFUROKSİM Aksetil

Sefuroksim aksetil şeklinde oral yolla kullanılır

2.konumdaki -COOH grubu üzerinden Na tuzu şeklinde ise parenteral olarak kullanılır

Gram (-) bakterilere karşı 1. kuşak sefalosporinlerden daha fazla ancak 3. kuşak sefalosporinlerden daha az etkilidirler

Etki Mekanizması

Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe eder

Stafilokoklar, streptokoklar, bazı gram (-) anaerobik bakterilere ve gram (+) bakterilerin çoğuna karşı güçlü etki gösterirler

Etkili oldukları gram (-) bakteriler: E. Coli, Klebsiella, H. İnfluenza, Proteus mirabilis, N. meningitidis ve N. Gonorrhoeae

2- İKİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFUROKSİM Aksetil

Farmakokinetik Özellikleri

Maximum serum kan konsantrasyonuna 15-60 dk'da ulaşır

Sefuroksim aksetilin oral biyoyararlanımı %37-52

%33-35'i plazma proteinlerine bağlanır

Vücut dokularının büyük bir bölümüne (safra, karaciğer, böbrek, kemik, uterus, overler) ve vücut sıvılarına dağılır

Menenjleri iltihaplı durumda aşar ve serebrospinal sıvıda terapötik düzeye ulaşır

Plesentayı aşar

Glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılır

Yarı ömrü 1-2 saattir

2- İKİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFUROKSİM Aksetil

Endikasyonları

Alt solunum yolları enfeksiyonları, bronşit, cerrahi profilaksi, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, farenjit, gonore, İnfluenza türleri, kemik ve eklem enfeksiyonları, Menenjit, osteomyelit, otitis media, pnömoni, selülit, sinüzit, tonsillit, üriner kanal enfeksiyonları, üst solunum yolları enfeksiyonları, Shigella, üretrit.

Kontrendikasyonları

Gastrointestinal rahatsızlıklar, koagülopati, kolit, penisiline aşırı duyarlık, renal hastalık, süt verme.

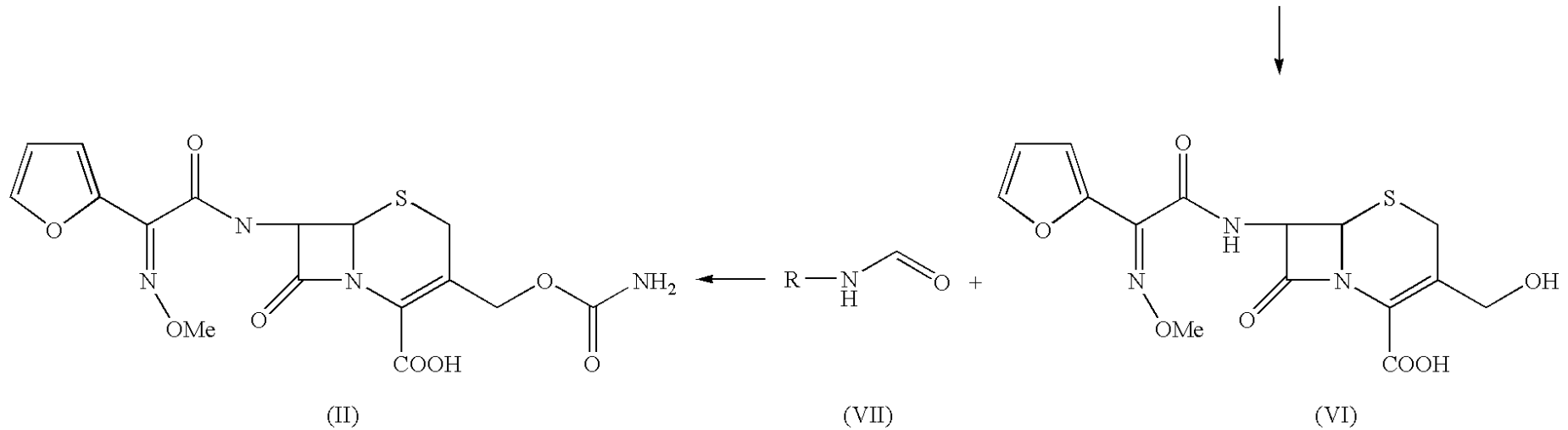
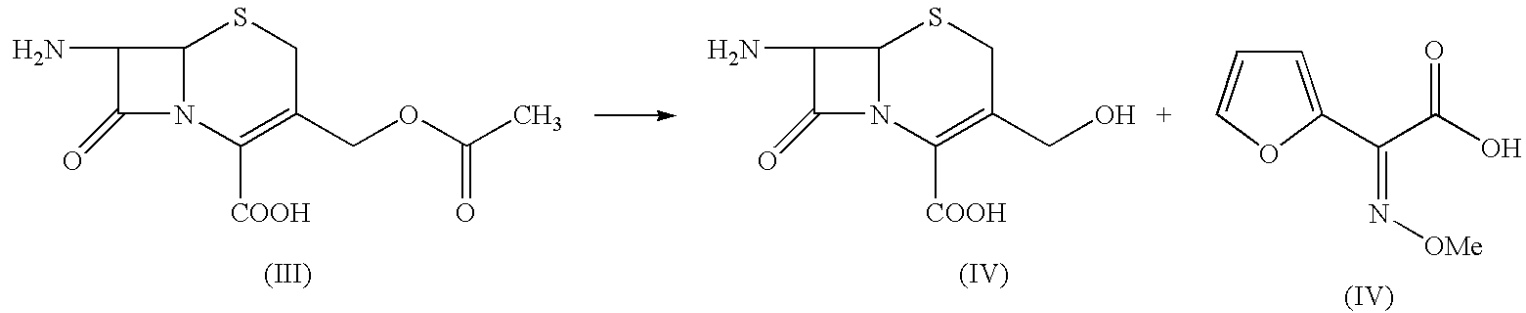
Yan Etkileri

Anemi, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı/kusma, diyare, lökopeni, döküntü, konvülzyonlar, kolit, ürtiker, vajinit

2- İKİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

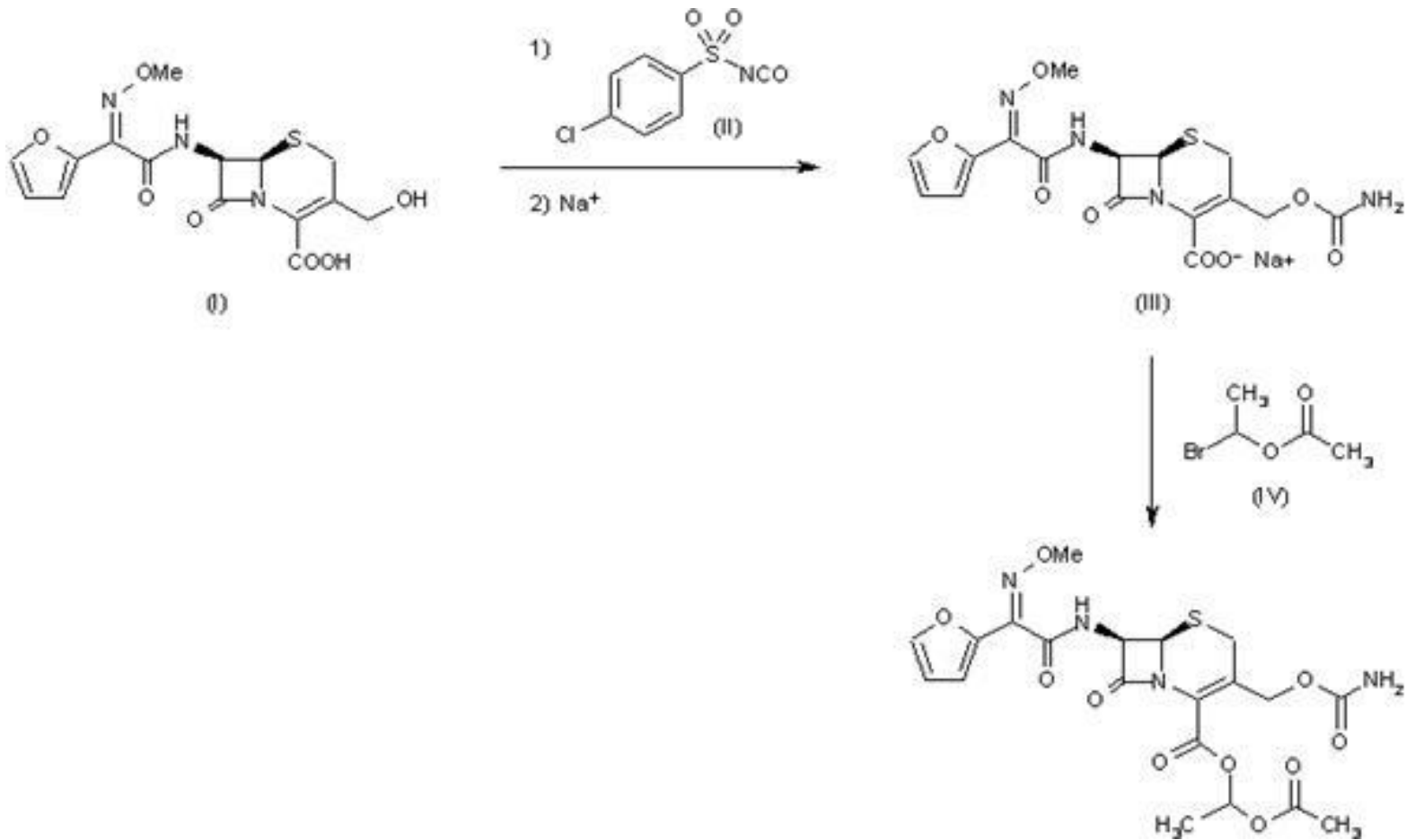
SEFUROKSİM SENTEZİ

Scheme-I



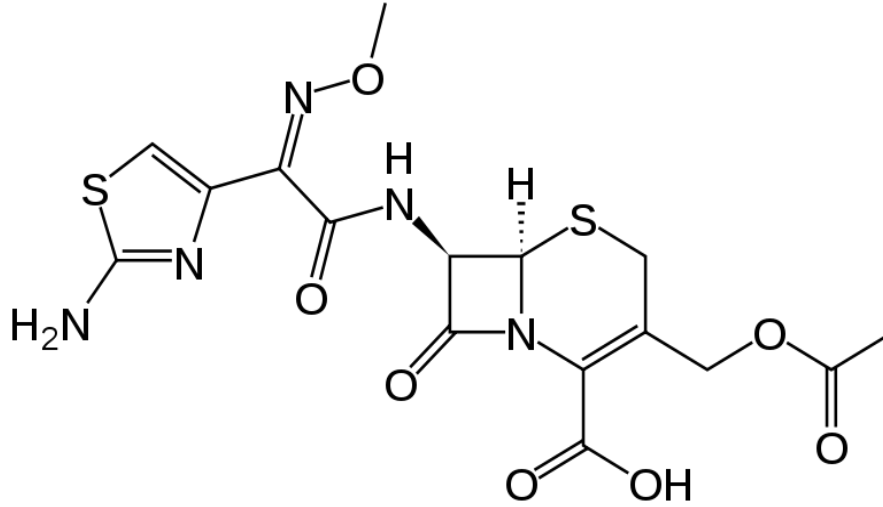
2- İKİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFUROKSİM Aksetil SENTEZİ



3- ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFOTAKSİM (Claforan®)



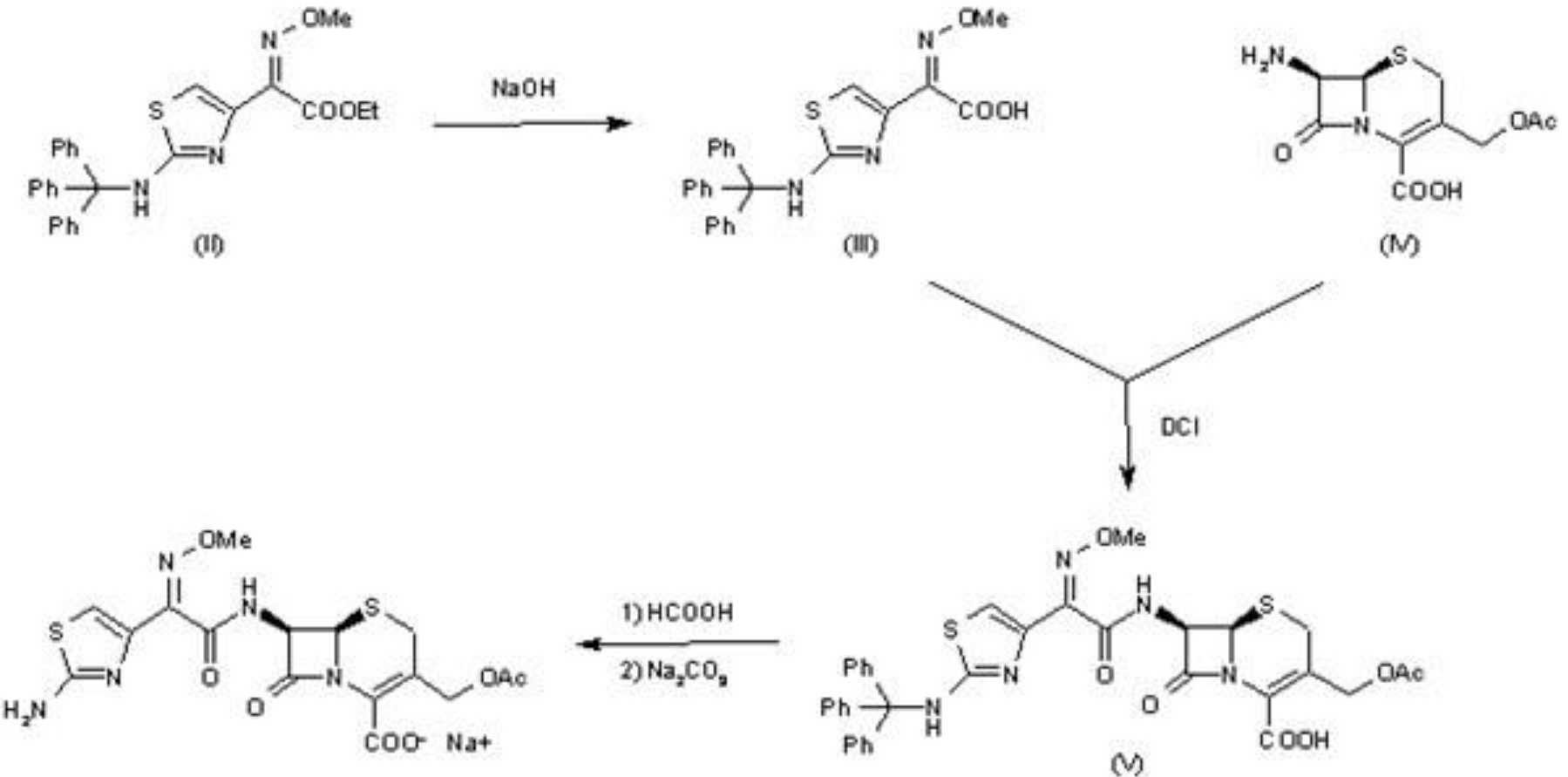
(6*R*,7*R*,*Z*)-3-(asetoksimetil)-7-(2-(2-aminotiyazol-4-il)-
2-(metoksiimino)asetamido)-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilik asit

Plazma proteinlerine % 50 oranında bağlanır. 3. Kuşak türevler özellikle gram-basillerin oluşturduğu ağır enfeksiyonlarda kullanılır

Yan etkileri: İnjektasyon yerinde ağrı, GI bozukluklar, Baş ağrısı, Kan tablosunda bozulmalar (Lökopeni, Nötropeni gibi)

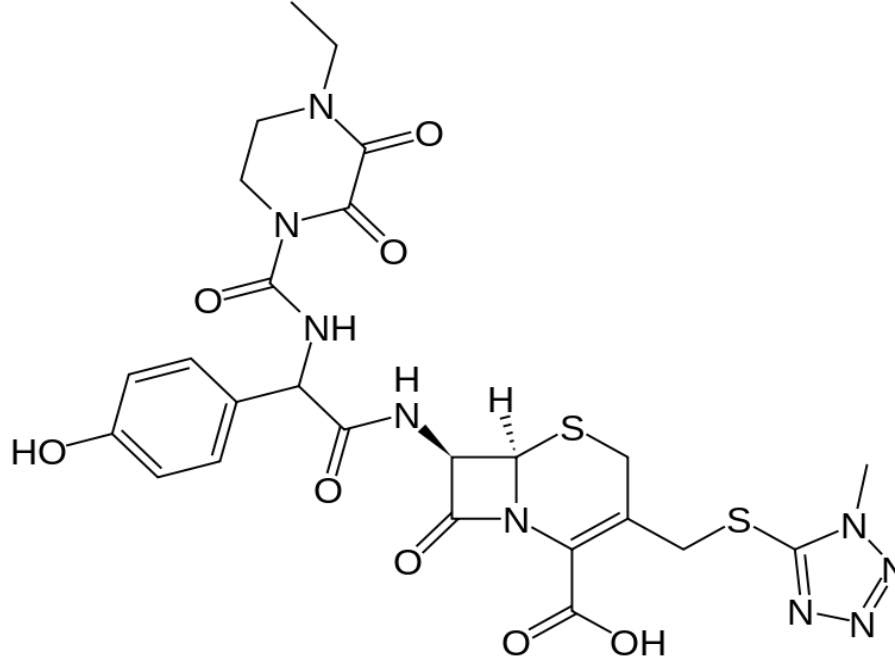
3- ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFOTAKSİM SENTEZİ



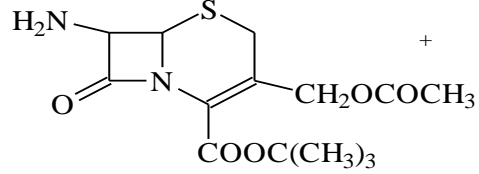
3- ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFOPERAZON (Cefobid)



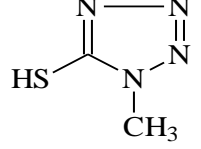
7-[2-(4-etil-2,3-diokso-1-piperazinilkarbonilamino)-2-(p-hidroksi-fenil)asetamido]-3-(1-metil-1[H]-tetrazol-5-il-tiyometil)-3-sefem-4-karboksilik asit
(6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-[[4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]carbonyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[[1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Safrada yüksek oranda bulunur. **En güçlü anti-pseudomonal** Enterobakter-neisseria'lara karşı potent aktivite. Aynı yan etkilere sahip.

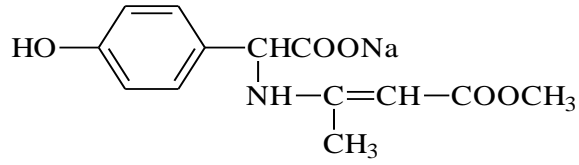
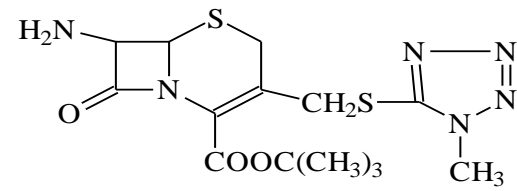
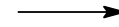


ter.butil-7-amino
sefalosporanat

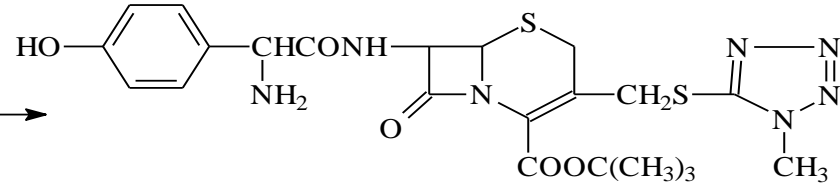
+



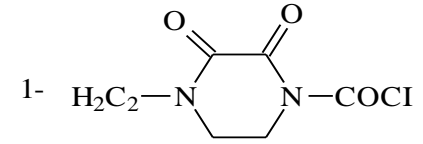
1-metil-1[H]
tetrazol-5-tiyol



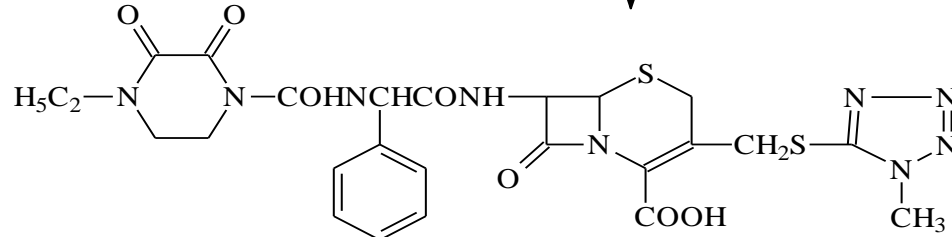
N-(3-metil metoksi karbonil-vinil)
tirozin sodyum tuzu



SEFOPERAZON SENTEZİ



1- H₂C₂-N
4-etil-2-3-diokso-
1-piperazinil karbonil klorür
2- Hidroliz



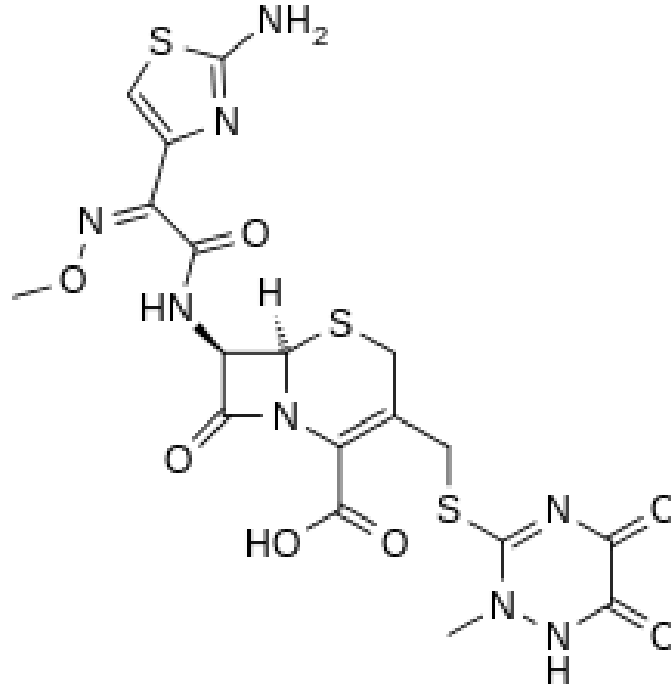
SEFAPERAZON



SEFAPERAZON
sodyum

3- ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFTRİAKSON (Rocephin)

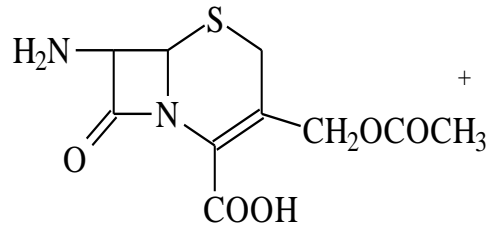


(6*R*,7*R*)-7-[[*(2Z)*-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[*(2-methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thio*]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

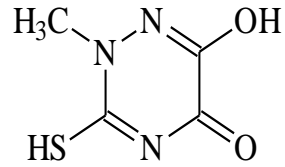
Solunum yolları, ürogenital kanal, yumuşak doku enfeksiyonlarında Gram (+) ve Gram (-) bakterilerin neden olduğu tüm enfeksiyonlarda kullanılır.

Yan etkileri: Hipersensibilite, Baş ağrısı, Baş dönmesi, Karaciğer transaminazlarında yükselme, Kan tablosu bozuklukları

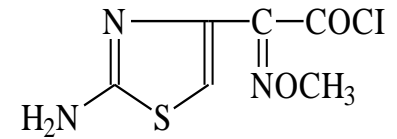
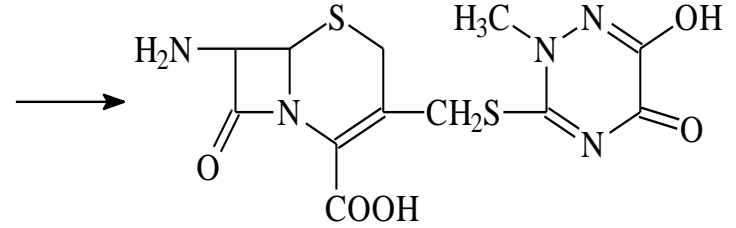
SEFTRİAKSON SENTEZİ



7-ACA

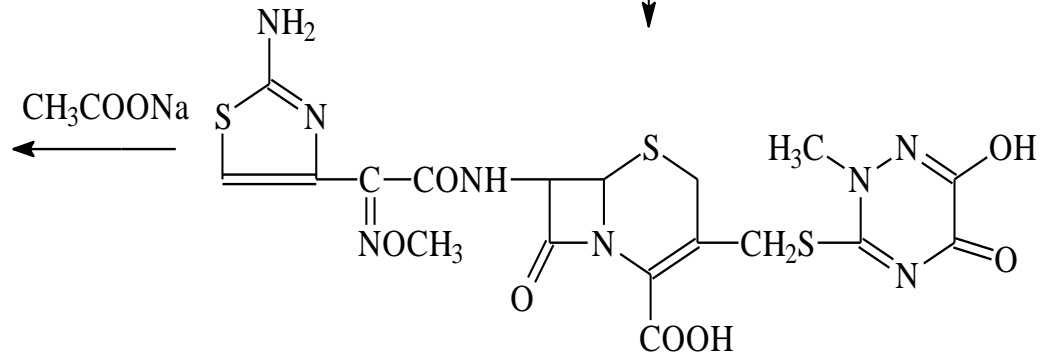


2,5-dihidro-6-hidroksi-
2-metil-5-okso-1,2,4-
triazin-3-tiyol



2-(2-amino-4-tiyazol-
il)-2-(metoksiimino)
asetilklorür

SEFTRİAKSON
SODYUM



SEFTRİAKSON

4- DÖRDÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Dördüncü kuşak sefalosporinler ilk jenerasyon sefalosporinler gibi gram pozitif mikroorganizmalara daha geniş bir spektrumda etkili bileşiklerdir. Beta-laktamlara karşı üçüncü kuşak sefalosporinlerden daha fazla rezistansa sahiptirler.

Kan-beyin bariyerini geçip menenjitte etkilidirler.

Bileşikler: **Sefepim, Sefozopran, Sefpirom, Sefkinom**

Bu bileşiklerden yalnızca **Sefepim** Türkiye piyasasında yer almaktadır.

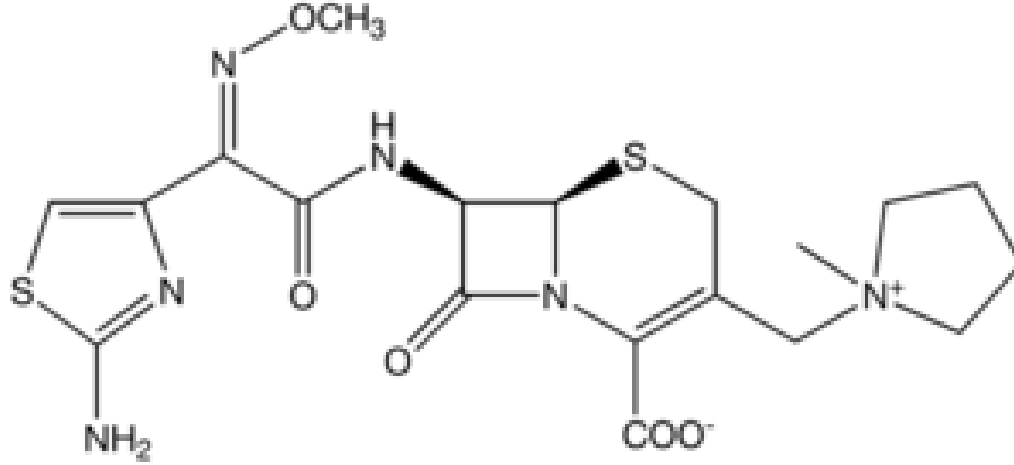
Sefepim geniş bir skalada gram (-) mikroorganizmalara etkilidir. Pseudomonaslara etkili olmasına rağmen, pnömokoklara karşı daha az etkilidir.

Sefpirom pnömokoklara karşı daha etkilidir ve pseudomonaslara karşı daha az etkilidir.

Sefepim ve Sefpirom enterobakter ve akinetobakter gibi patojenlere oldukça etkilidirler.

4- DÖRDÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

SEFEPİM (Ekipim, Maxipim, Unisef)

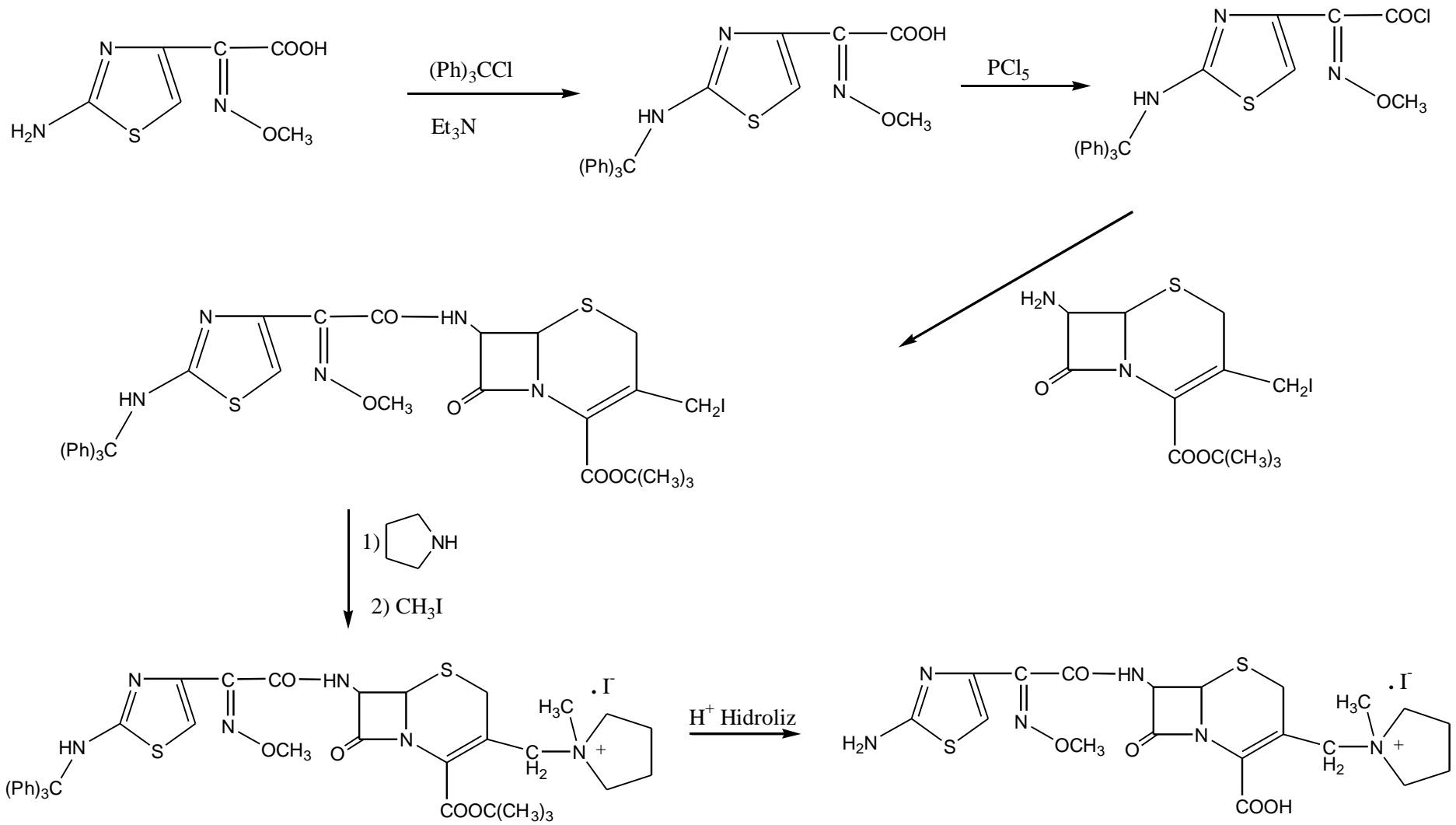


(6R,7R,Z)-7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoksiimino)asetamido)-3-((1-metil-pirolidinyum-1-il)metil)-8-okso-5-tia-1-aza-bisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat

Metoksiimino yapısı ve **aminotiazolil** yöresinin **syn (Z) konfigürasyonu** birçok bakteri tarafından üretilen **Beta-laktamaz** enzime karşı ekstra **dayanıklılık** sağlamıştır.

N-metilpirrolidin yöresi Gram (-) bakterilere nüfuz etme özelliğini artırmıştır.

SEFEPİM SENTEZİ



SEFEPİM Önemli patojenlerden *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, ve çoklu ilaç reistansına sahip *Streptococcus pneumoniae*'ye etkilidir.

Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı üçüncü jenerasyon antibiyotiklerden daha fazla etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Piyasaya ilk kez Neopime(Neomed)Maxipime, Maxcef, Cepimax, Cepimex, ve Axepim adlı preperatlarla çıkmıştır.

Parenretal yolla uygulanır. Çözünmüş haldeki preparatı oda sıcaklığında 24 saat ve buzdolabında 7 gündür.

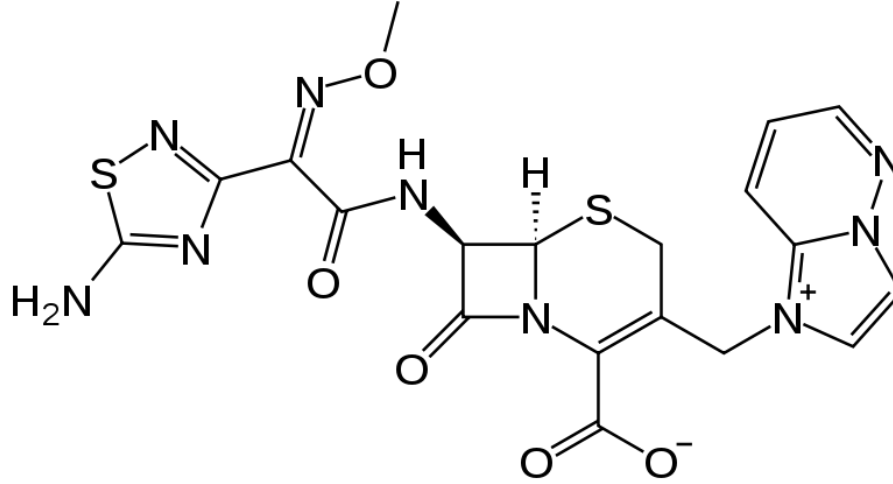
Endikasyonları: Üst ve alt solunum yolları, üriner sistem, jinekolojik enfeksiyonlar, İnfluenza, pulmoner, salmonella, E. Coli, Shigella, salmonella, streptokoklar, Enterobakter

Kontrendikasyonları: Gastrointestinal hastalık, kolit, kogülopati, penisiline aşırı duyarlık, Renal hastalıklar, süt verme ve yeni doğan bebekler

Yan Etkileri: baş ağrısı, bulantı, kusma, diyare, flebit, hepatik enzim düzeyinde yükselme
Konvülzyonlar ve ürtiker

4- DÖRDÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Sefozopran



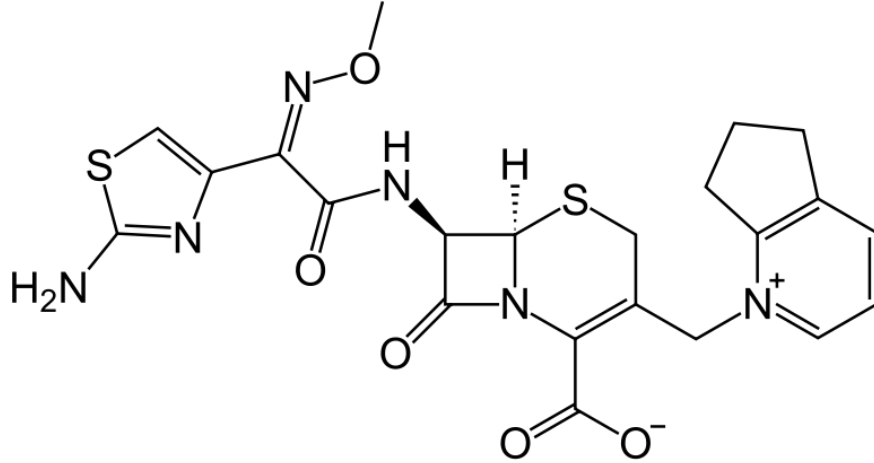
(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-(imidazo[1,2-b]pyridazin-4-ium-1-yl-methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

IV yolla kullanılır. Pulmoner enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, kronik solunum sistemi enfeksiyonlarında kullanılır.

Zwitter iyon formu ile beta-laktamaza karşı dirençli ve geniş etki spektrumlu antibiyotik elde edilmiştir.

4- DÖRDÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Sefpirom



(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-1-ium-1-yl-methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

Gram (-) ve Gram (+) mikroorganizmaların her ikisi türüne de etkili oldukça geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. IV yolla kullanılır.

4- DÖRDÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Sefpirom

Pulmoner enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, kronik solunum sistemi enfeksiyonlarında kullanılır.

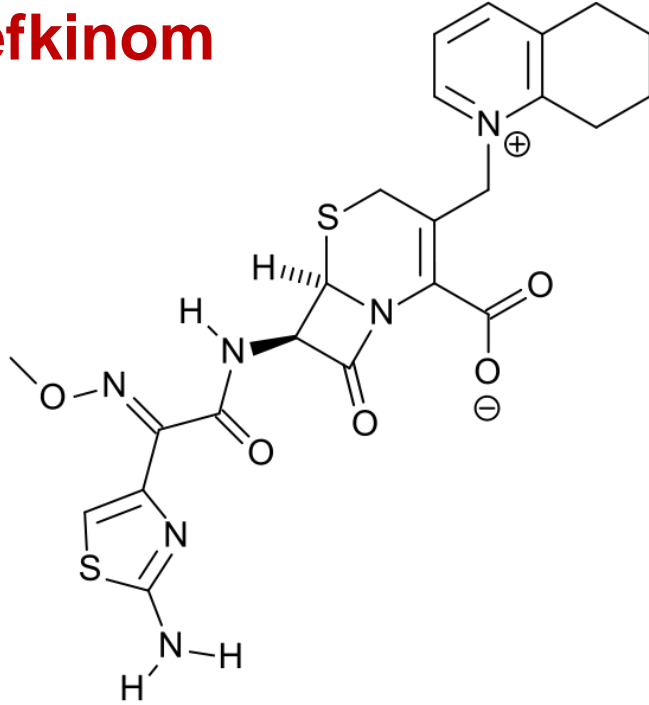
Zwitter iyon formu ile beta-laktamaza karşı dirençli ve geniş etki spektrumlu antibiyotik elde edilmiştir.

Yoğun bakım hastalarındaki ciddi enfeksiyonlar, nütropenik hastalarda görülen enfeksiyonlar, sepsis ve bakteriyemi, ciddi hastane ve toplum kökenli solunum yolları enfeksiyonları, deri ve yumuşak deri enfeksiyonları, komplike alt ve üst solunum yolları enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır.

Yan etkileri az olan bir antibiyotiktir. Gastrointestinal ve santral sinir sistemlerine ilişkin diyare, konstipasyon, bulantı, baş ağrısı, deri döküntüsü, uykusuzluk, iştahsızlık gibi seyrek görülen yan etkilerdir.

4- DÖRDÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Sefkinom



(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-8-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-1-ium-1-yl-methyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

IV yolla veteriner hekimlikte kullanılan bir ilaçtır. İnsanda kullanımı onaylanmamıştır.

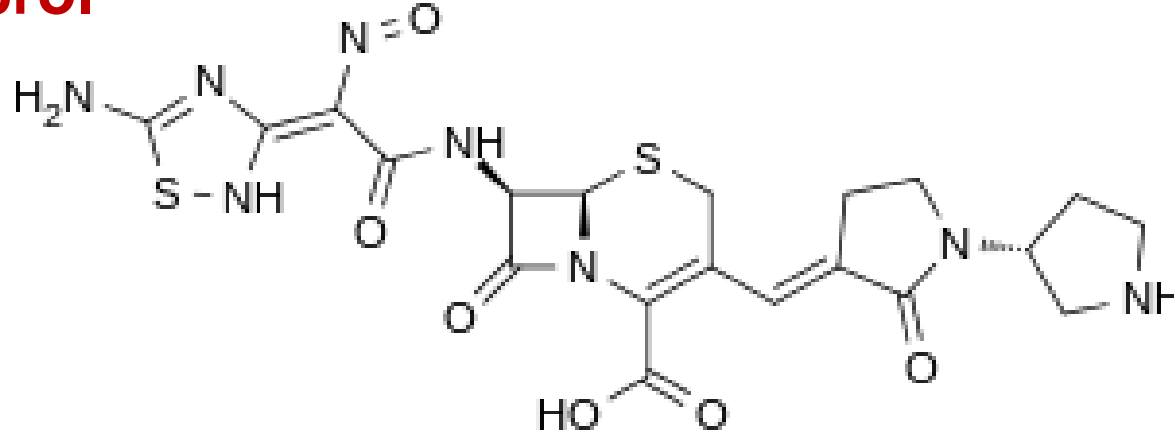
Zwitter iyon formu ile beta-laktamaza karşı dirençli ve geniş etki spektrumlu antibiyotik elde edilmiştir. Biyolojik membranları ve bakteri hücre duvarını kolay geçer.

E. Coli, stafilokok ve straptokok enfeksiyonlarında kullanılır.

Domuzlardaki solunum yolları enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir.

5- BEŞİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Seftobiprol



(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-8-oxo-3-[(E)-[2-oxo-1-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyrrolidin-3-ylidene]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Hastane ve toplumsal kaynaklı pnömoni tedavisi için kullanılır

Seftobiprol, Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenlere karşı in vitro antimikrobiyal aktivite gösterir. Gram-pozitif patojenler arasında, seftobiprol, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklara karşı aktiftir. *Streptococcus pneumoniae* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı güçlü aktivite gösterir. Gram-negatif patojenler, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus mirabilis*'e karşı aktivitesi yüksektir.

Seftobiprol

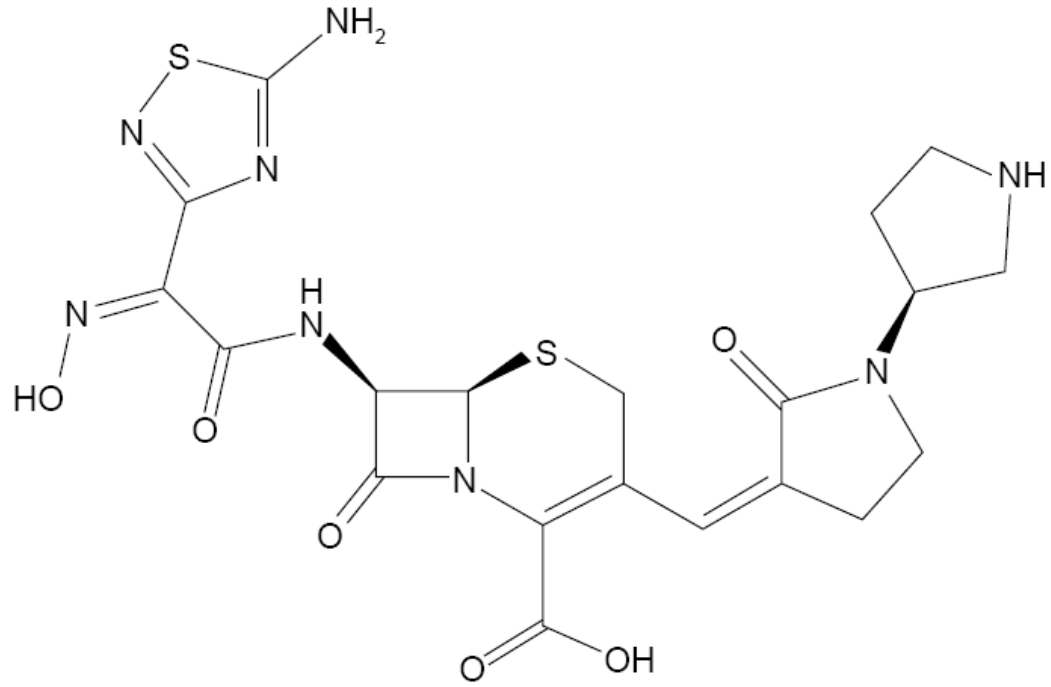
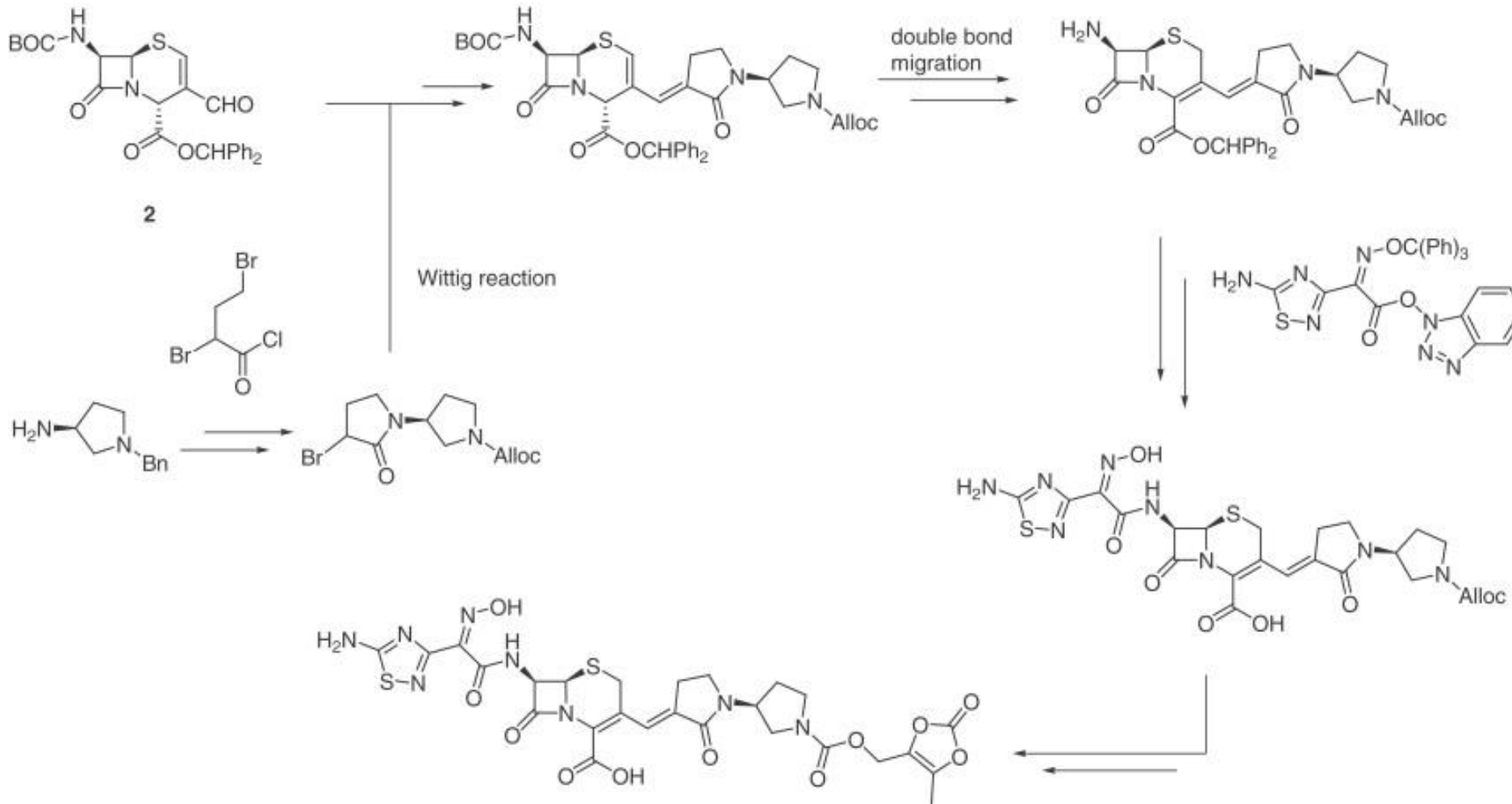


Figure 1 The chemical structure of ceftobiprole.

5- BEŞİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

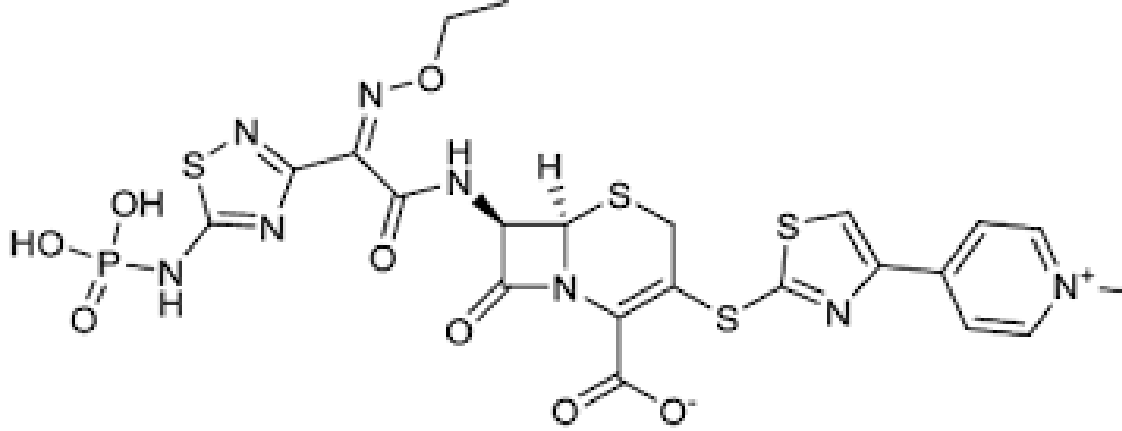
Seftobiprol Sentezi



BOC = *t*-butyloxycarbonyl; Alloc = allyloxycarbonyl; Bn = benzyl

5- BEŞİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Seftarolin fosamil



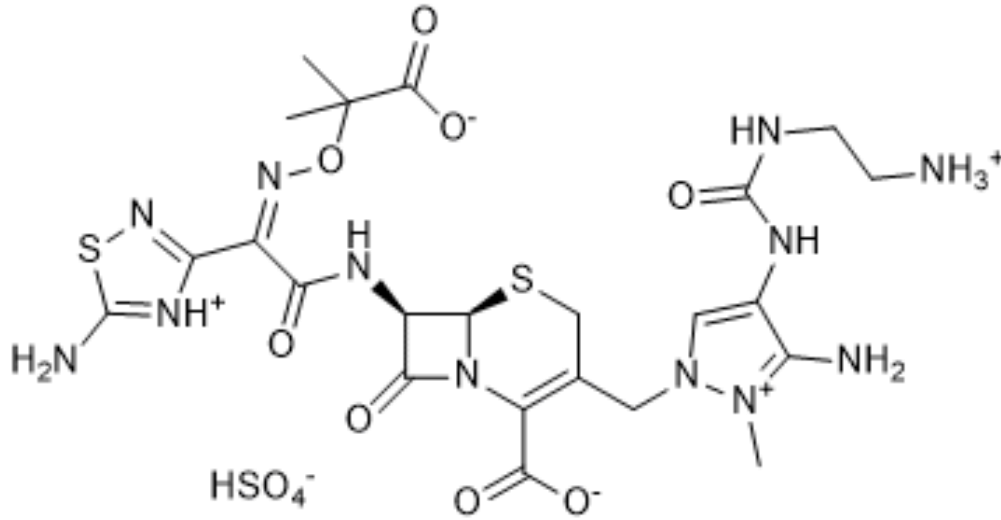
(6*R*,7*R*)-7-[[*(2Z)*-2-ethoxyimino-2-[5-(phosphonoamino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetyl]amino]-3-[[4-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]sulfanyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve diğer Gram pozitif bakterilere karşı aktiftir. Gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip yeni nesil sefalosporinlerin bazı aktivitelerini korur, ancak etkinliği nispeten daha zayıftır.

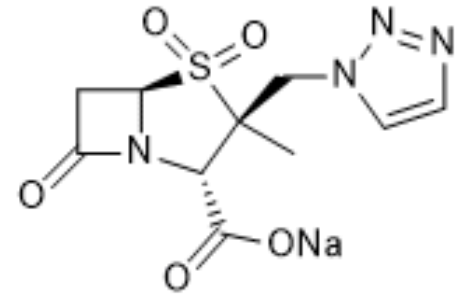
2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından temel ilaç listesinden çıkarılmıştır.

5- BEŞİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Seftolozon - Tazobaktam



Ceftolozane sulfate
(CXA-101, FR264205)



Tazobactam sodium salt

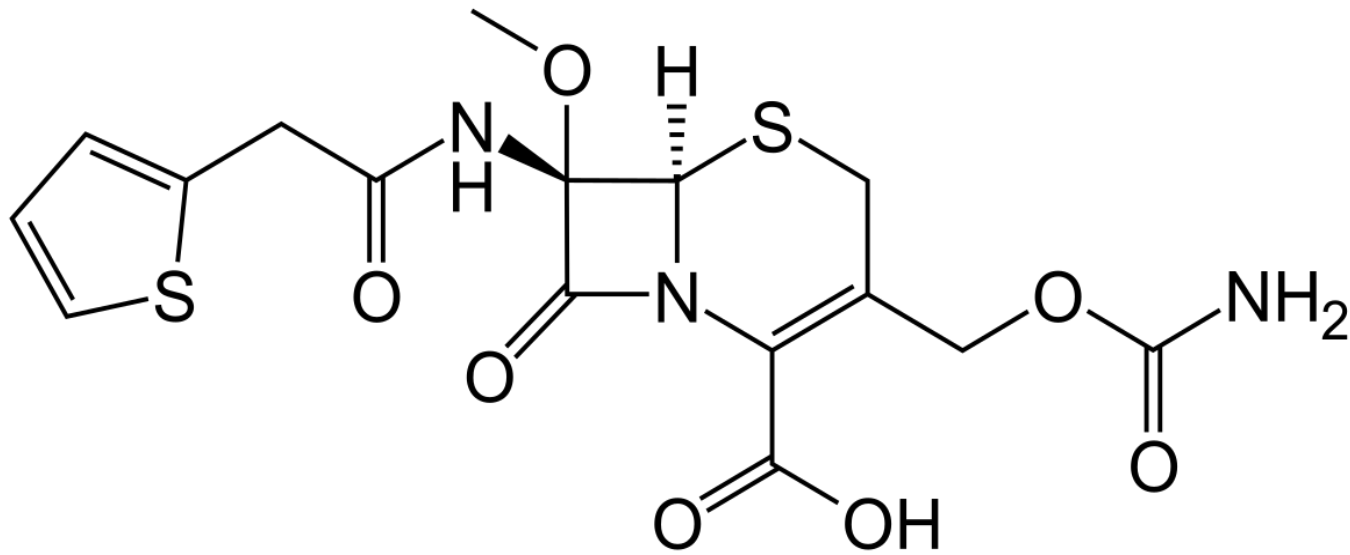
(6R,7R)-3-[[[3-amino-4-(2-aminoethylcarbamoylamino)-2-methylpyrazol-1-ium-1-yl]methyl]-7-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(2-carboxypropan-2-yloxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

Yetişkinlerde komplike idrar yolu ve komplike karın içi enfeksiyonlarının tedavisi için endikedir. Antibiyotikler dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiş bir sefalosporin türevidir. **Seftolozanın, β -laktamaz inhibitörü tazobaktam ile kombinasyonu 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi kullanım için onaylanmıştır.**

SEFAMİSİNLER

Sefalosporinlerde yedi numaralı konuma ***metoksi*** grubunun getirilmesi 6-metoksipenisilinlerde olduğu gibi β -laktamaz enzimine karşı sefalosporin molekülünü dayanıklı hale getirmektedir. **Sefoksitin** bu grup sefalosporinlerden olup **geniş spektrumlu ve anaerob bakterilere de etkili** bileşiktir.

SEFOKSİTİN Mefoxin^R

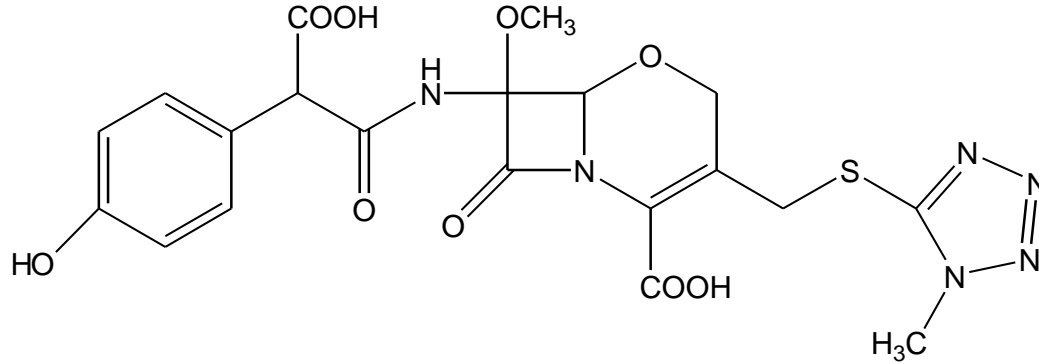


(6R,7S)-3-(Karbamoiloksimetil)-7-metoksi-8-okso-7-[(2-tiyofen-2-il-asetil)amino]-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit

OKSOSEFEM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Oksosefem temel yapısı taşıyan **latamoksef** ve **flomoksef**, yedi numaralı konumda **ekvatoryal α** konumudaki **metoksi** ve **aksiyal β** konumundaki **açilamino** grubuyla **β laktam yapısını laktamaza karşı sterik olarak korumaktadır.**

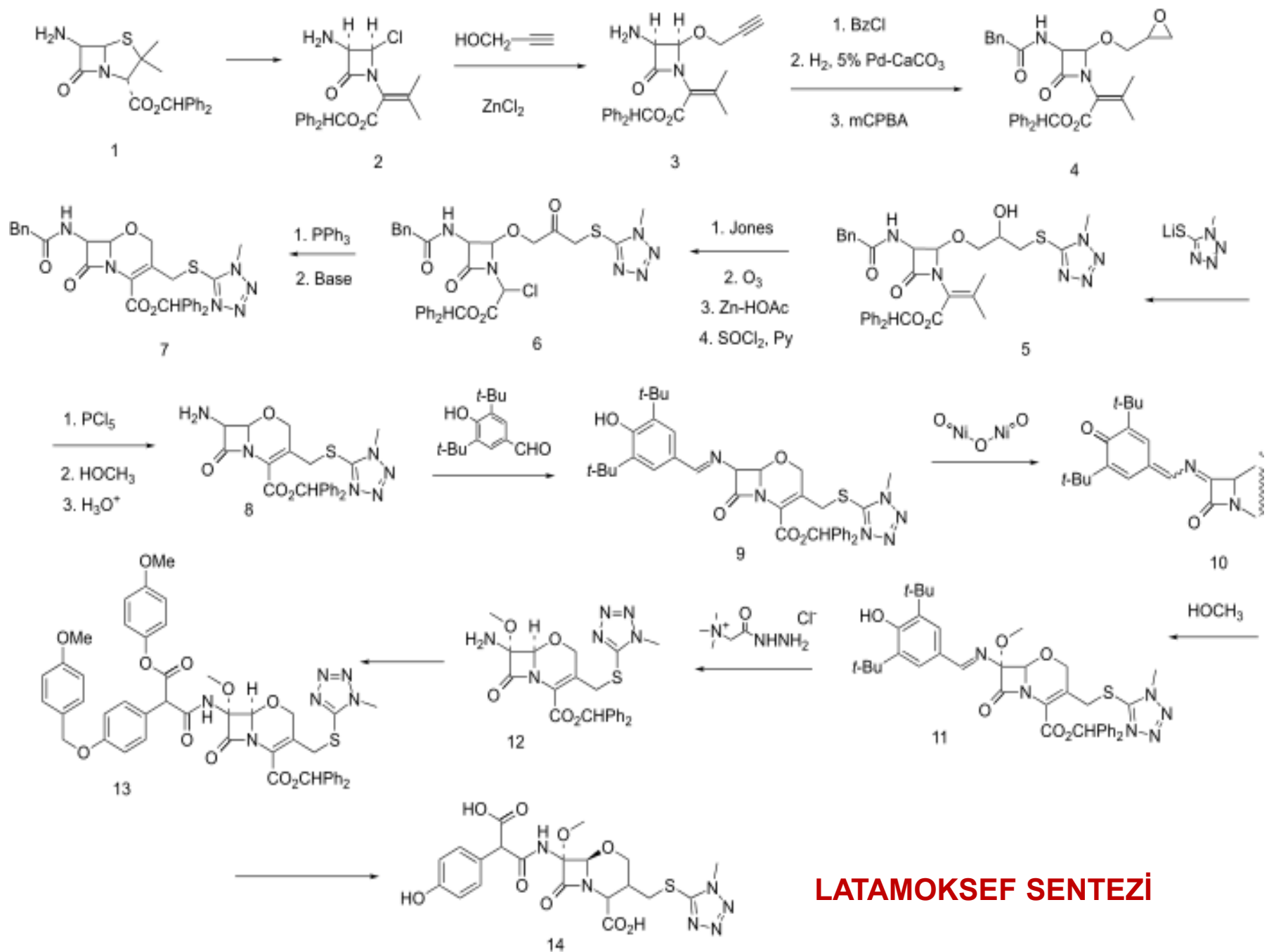
LATAMOKSEF (MOKSALAKTAM) Latamoxef^R Moxam^R



(6R,7R)7 β -[2-Karboksi-2-(4-hidroksifenil)asetamido]-7 α -metoksi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiyometil-8-okso-5-oksa-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboksilik asit

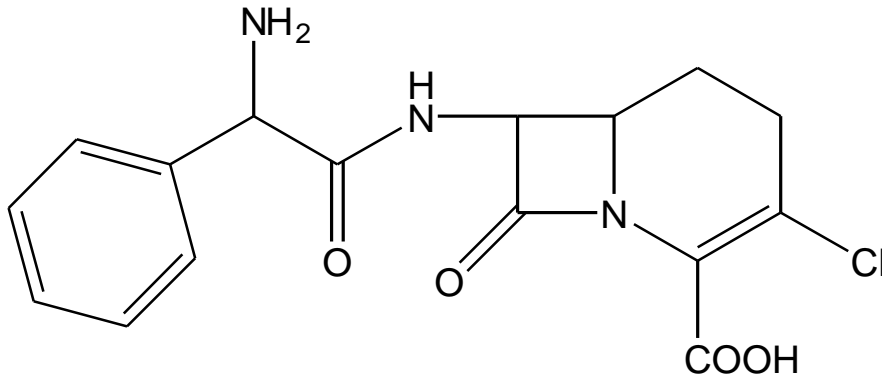
Antibakteriyel etkinliği **geniş spektrumlu**dur. Ancak kan koagülasyonunu önleyici etkisi ve alkol intoleransı etkisi gibi istenmeyen yan etkileri vardır. Bakteriodes'lere iyi staphylokok'lara zayıf, enterokok'lara ise etkisizdir.

Sentezi 6-APA dan hareketle yapılır.



KARBASEFEM GRUBU SEFALOSPORİNLER

LORAKARBEF Lorabid^R



(6R,7S)-3-kloro-7-(2-amino-2-fenil)asetamido-8-okso-1-azabisiklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboksilik asit

Karbasefem grubu sefalosporin antibiotiklerden kliniğe giren tek örnektir. Oral kullanılır. Antibakteriyal spektumu dardır.