

Antibiyotik ve Kemoterapötikler

Dr. A. Gökhan AKKAN

İ.Ü. CTF, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji

Ab. Dalı

Kemoterapi

Vücudu istila eden mikroorganizma, parazit veya zararlı hücreleri konakçıya zarar vermeden öldüren veya üremesini ve çoğalmasını durduran tedavi şeklidir.

Sınıflandırılmaları

Kemoterapide kullanılan ilaçlar, genellikle etki yaptıkları mikroorganizmanın cinsine göre sınıflandırılırlar :

- **Antibakteriyeller**
- **Antihelmintikler**
- **Antimalaryaller**
- **Antiamibikler**
- **Antivirütikler**
- **Antineoplastikler**

Bakteriyostatik etki

Bakteri hücrelerinin gelişmesinin ve üremesinin durdurulmasıdır. Gelişmesi ve üremesi durdurulan bakteriler, vücudun savunma sistemleri tarafından yok edilir.

Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi **minimum inhibitör konsantrasyondur [MİK]**.

Bakterisid etki

Bakteri hücrelerinin direkt olarak öldürülüp yok edilmesidir.
Bakterisid etki gücünün göstergesi **minimum bakterisid konsantrasyondur [MBK]**.

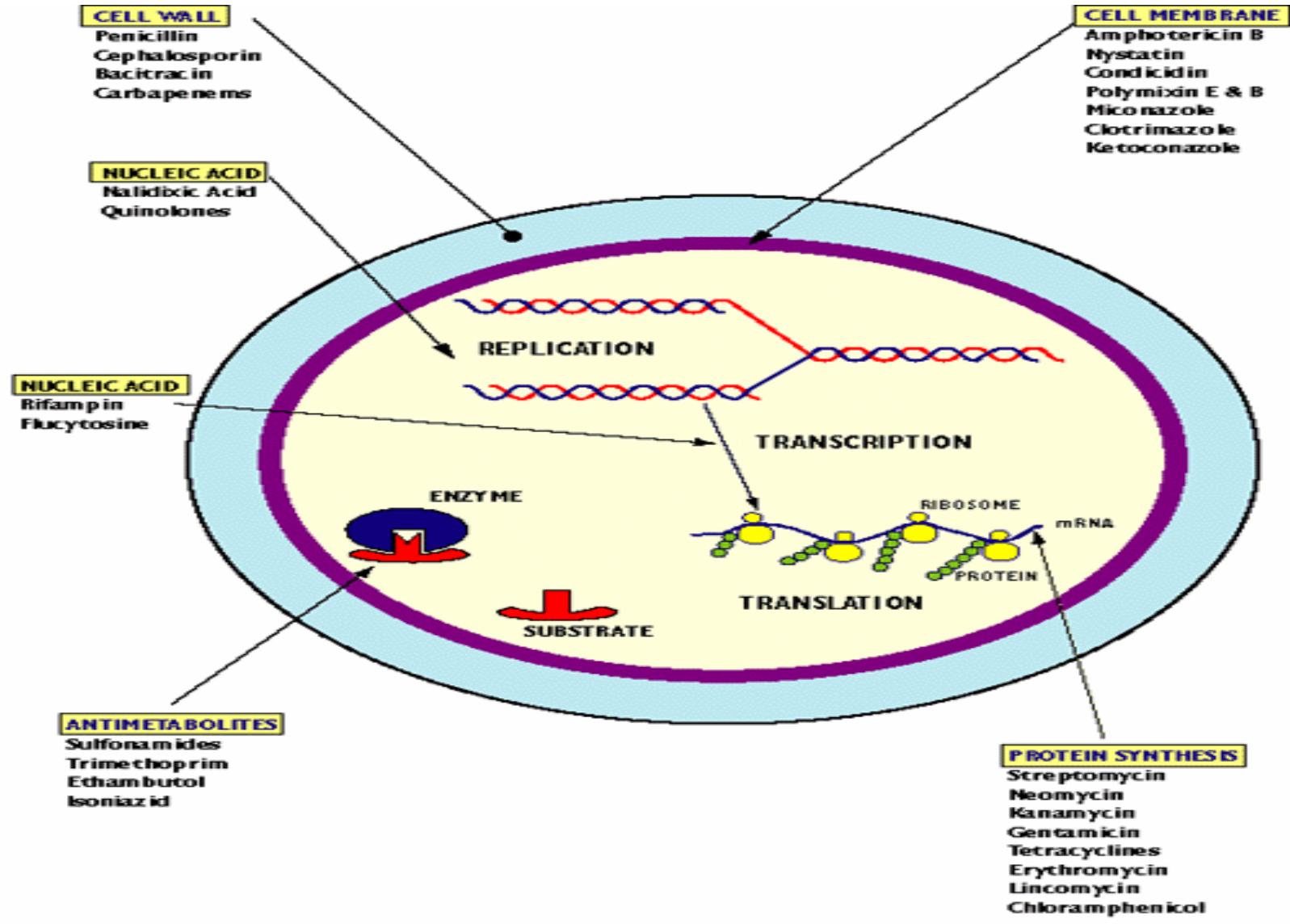
Tolerans

Bakterisid ilaca karşı oluşan özel bir durumdur.

MBK / MİK değerinin artmasıdır.

Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları

1. Bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimlerini aktive ederek
2. Sitoplazma membran permeabilitesini bozarak
3. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek
4. DNA ve RNA sentezini [nükleik asid sentezini] bozarak
5. İntermedier metabolizmayı bozarak [antimetabolit etki]



1. Bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimlerini aktive ederek-1

Bu gruba giren ilaçlar **D- alanil- D- alanin** olup, bakteri hücre duvarının ana maddesi olan **murein** sentezini, **peptidoglikan** yan zincirleri çapraz bağlayan **transpeptidaz** [bunlara **penisilin bağlayan proteinler = PBP** adı da verilir] enzimlerini irreversibl olarak inhibe ederek etki gösterirler.

1. Bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimlerini aktive ederek-2

- Etki güçleri **bakterisidtir**.
- Penisilinler ayrıca **murein hidrolaz** gibi otolitik enzimlerin doğal inhibitörlerini bloke ederek de etkinliklerini arttırırlar.
- Gelişimini tamamlamış bakterilere etkisizdirler.

1. Bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimlerini aktive ederek-3

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Monobaktamlar
- Karbapenemler
- Basitrasin
- Vankomisin
- Teikoplanin
- Ristosetin
- Sikloserin

2. Sitoplazma membran permeabilitesini bozarak-1

Deterjan özelliğine sahip bazı antibiyotik ve antiseptikler, sitoplazma geçirgenliğini değiştirerek [arttırarak] hücre için yaşamsal önemi olan bileşiklerin dışarı sızmasına neden olarak **bakterisid etki** oluştururlar.

Bunlar gelişimini tamamlamış bakterileri de öldürürler .

2. Sitoplazma membran permeabilitesini bozarak-2

- Polimiksinler
- Amfoterisin B
- Gramisidin
- Nistatin
- Ketokonazol ve diğer imidazoller
- Flukonazol ve diğer triazoller

3. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek-1

Aminoglikozidler hariç [**bakterisid**] çoğu **bakteriyostatiktir**.
Çoğunlukla **geniş spektrumludurlar**. Bakteri ribozomları
[70S], memeli ribozomlarından [80S] farklıdır. Bu gruptaki
antibiyotikler protein sentezini, çeşitli basamaklarda
etkileyerek bozarlar :

- **A. İnisiyasyon basamağında** : Bakteri ribozomu 70S, 30S ve 50S'e ayrılır. Bu basamakta ilaçlar 30S alt birime bağlanırlar.
- **B. Elongasyon [uzama] basamağında**: 50S alt basamağı üzerinden oluşur.

3. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek-2

- Aminoglikozidler (30S)
- Tetrasiklinler (30S)
- Eritromisin (50S)
- Klindamisin (50S)
- Kloramfenikol (50S)

4. DNA ve RNA sentezini [nükleik asid sentezini] bozarak

Çoğu memeli hücrelerine de etkili (sitotoksik) olup antineoplastik olarak kullanılırlar. Memeli hücrelerine etkili olmayan kinolonlar ve rifamisinler antibiyotik olarak kullanılırlar.

- » Kinolonlar
- » Rifampisin
- » Mitomisin
- » Aktinomisin
- » Doksorubisin
- » Daunorubisin

5. İntermedier metabolizmayı bozarak [antimetabolit etki]

Bunlar bakteri metabolizması için gerekli olan bazı maddelerin [folik asid gibi] sentezini önlerler.

- » Sülfonamidler
- » Sulfonlar
- » İzoniazid
- » PAS
- » Etambutol
- » Trimetoprim

Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılmaları

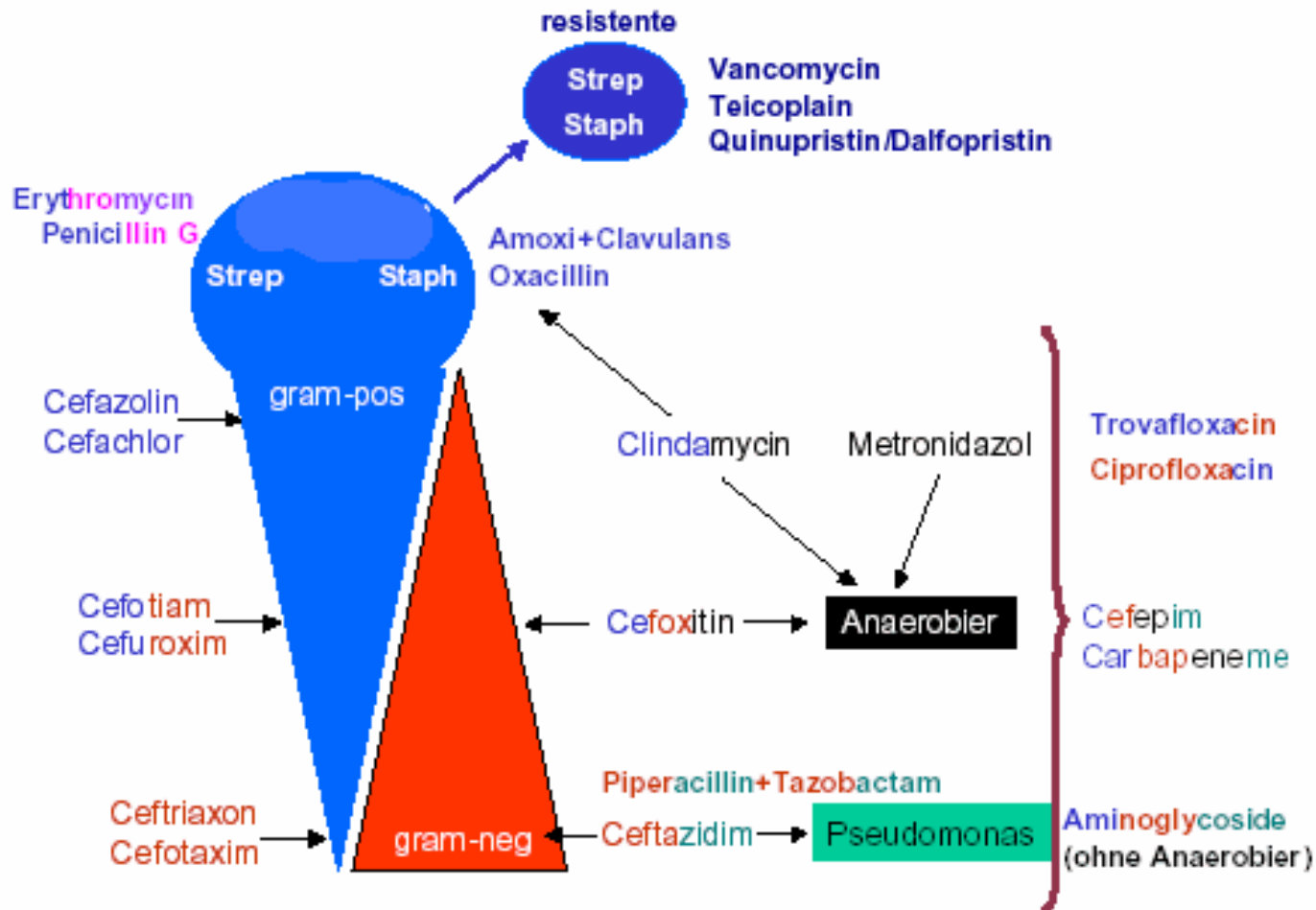
1. Bakterisidler

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Aminoglikozidler
- Vankomisin
- Rifampisin
- Florokinolonlar
- Polimiksinler
- Teikoplanin

2. Bakteriyostatikler

- Tetrasiklinler
- Kloramfenikol
- Sülfonamidler
- Eritromisin
- Klindamisin
- Mikonazol
- Etambutol

Antibiyotiklerin Etki Spektrumları



Postantibiyotik Etki [PAE]

Antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin altına düşmesine rağmen antibakteriyel etkinin bir süre daha devam etmesidir.

Örn. Aminoglikozidler, karbapenemler.

Aminoglikozidlerin PAE'si yaklaşık 7 saattir.

Antibiyotiklere Direnç [Rezistans] Gelişimi

Direnç, duyarlı mikroorganizmaların zaman içinde etkilendikleri antibiyotiklerden etkilenmemesi veya daha az etkilenmesi demektir. Direnç gelişimi iki türlü olur :

1. Doğal rezistans : Patojen mikroorganizmanın , antibiyotiğin yeterli konsantrasyonunda bile ondan kalıtsal olarak etkilenmemesidir [sülfonamidler].

2. Kazanılmış [Akkiz] rezistans : İlacın MİK veya MBK değerinin giderek artmasıdır. Sonradan oluşur.

Kromozomal Mutasyonla Oluşan Direnç

Plazmid aracılı rezistanstan daha seyrek gelişir.

1. Tek aşamalı mutasyon [streptomisin tipi]:

Antibakteriyel ilaçla bir veya birkaç temastan sonra birden direnç oluşur.

2. Çok aşamalı mutasyon [penisilin tipi] : Direnç yavaş olarak ancak giderek artan şekilde oluşur.

R- plazmidleri [epizom] ve transpozonlar aracılığı ile rezistans

Bu tip rezistans sadece aynı tür bakteriler arasında değil, farklı türden bakteriler arasında da oluşmaktadır.

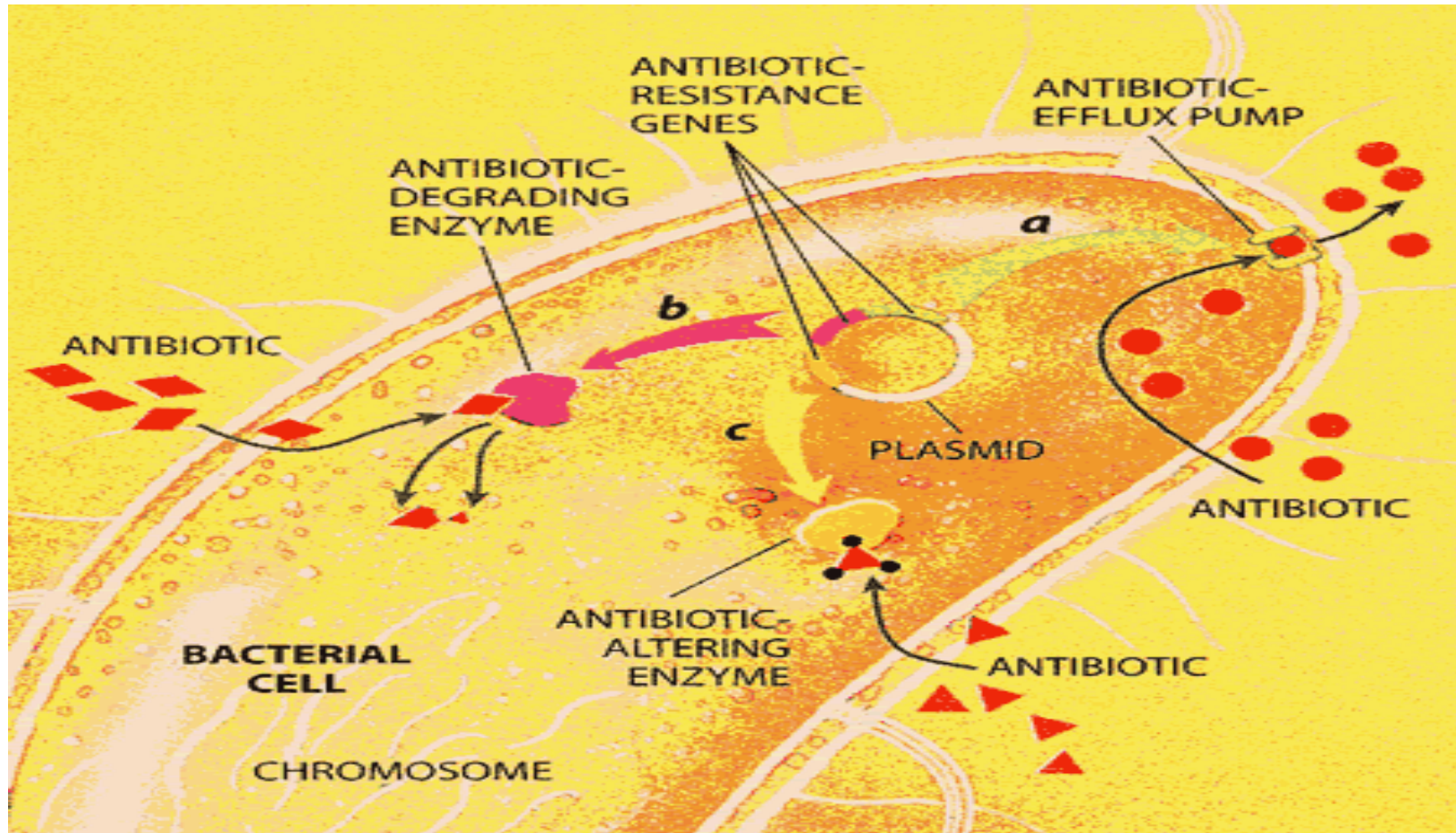
Epizom : Bakterinin ekstrakromozomal DNA parçasıdır ve rezistans ile ilgili genleri taşırlar.

Transpozon : Epizomdan daha ufak, hareketli DNA parçalarıdır.

R- plazmidlerinin taşınması

- 1. Transdüksiyon :** Bakteriyofajlar, rezistans plazmidin taşınmasına aracılık eder.
- 2. Transformasyon :** Mikroorganizmanın lizisi sonucu ortama dökülen R- plazmidlerin doğrudan duyarlı mikroorganizma tarafından alınmasıdır.
- 3. Konjugasyon :** Bakteriler arasında oluşan sitoplazma köprüleri aracılığıyla R- plazmidleri duyarlı olana aktarılır.

Direnç oluşum mekanizmaları-1



Direnç oluşum mekanizmaları-2

a. Dirençli bakteri kemoterapötik ilacı parçalayan enzim salgılar : [kloramfenikole karşı asetil transferaz salgılanması]

b. İlacın hücre içinde modifikasyonu ile etkinliğinin azalması : [aminoglikozidler, belirli noktalarından asetilasyona, adenilasyona ve fosforilasyona uğraması]

c. Hücre çeper permeabilitesinin ilaca karşı azalması : [penisilinler ve kloramfenikol]

Direnç oluşum mekanizmaları-3

- d. İlacın ortamdanda alınmasının azalması :** [aminoglikozidler ve tetrasiklinler ortamdanda aktif transportla alınırlar. Bu aktif transport sistemin bozulması]
- e. İlacın hücre içinde etki yerine bağlanmasının azalması :** [Aminoglikozidler]
- f. Enzim substitüsyonu :** İlacın etkilediği hedef enzimlerin değişikliğe uğratılması [sülfonamidlerin etkilediği dihidropeptidaz sentaz ile trimetoprimin etkilediği dihidrofolat redüktaz enziminin yerini izoenzimlerin alması].

Antibiyotiklerin GEBELİKTE kullanımı

Teratojenik olmayanlar

- Beta- laktamlar
- Makrolitler
- Linkozamidler

Teratojenik olanlar

- Aminoglikozidler
- Kinolonlar
- Tetrasiklinler
- Sülfonamidler
- Kloramfenikol