

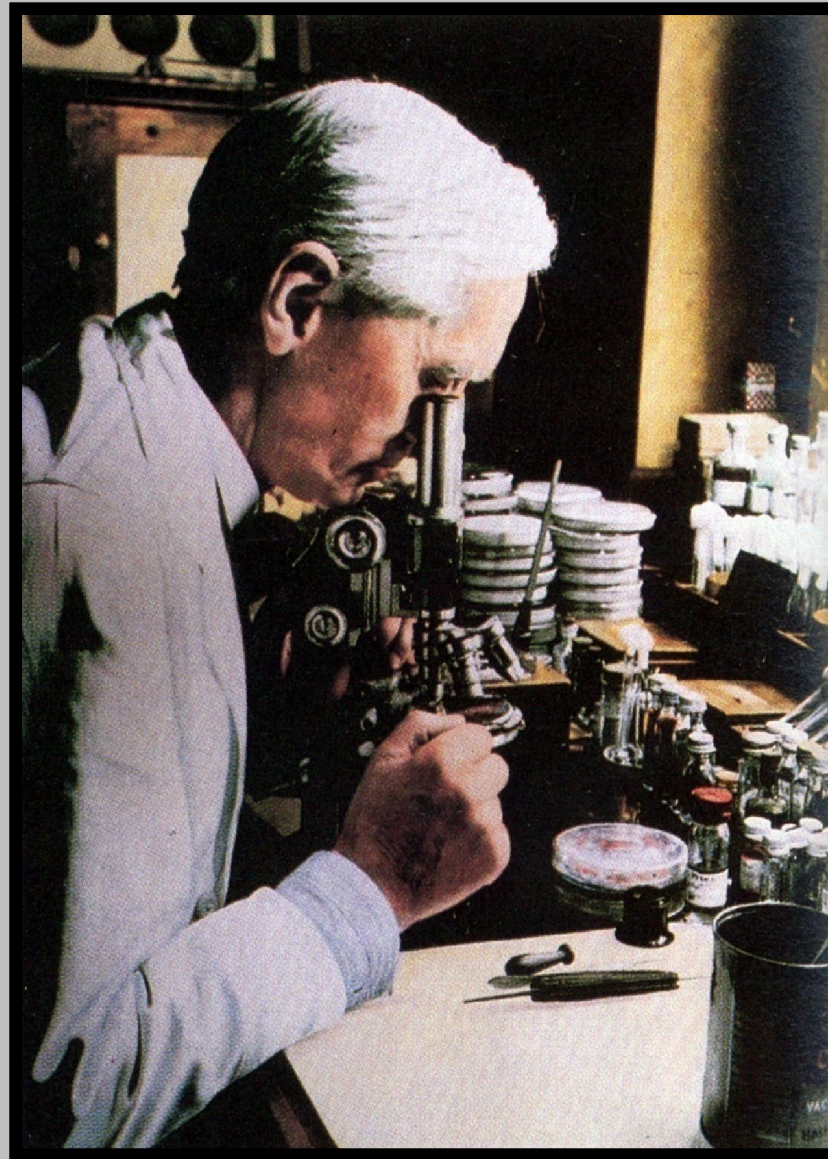
ANTİBİYOTİKLER



PAUL EHRLICH (1854-1915)

Modern kemoterapinin öncüsü.

[A]



Sir ALEXANDER FLEMING

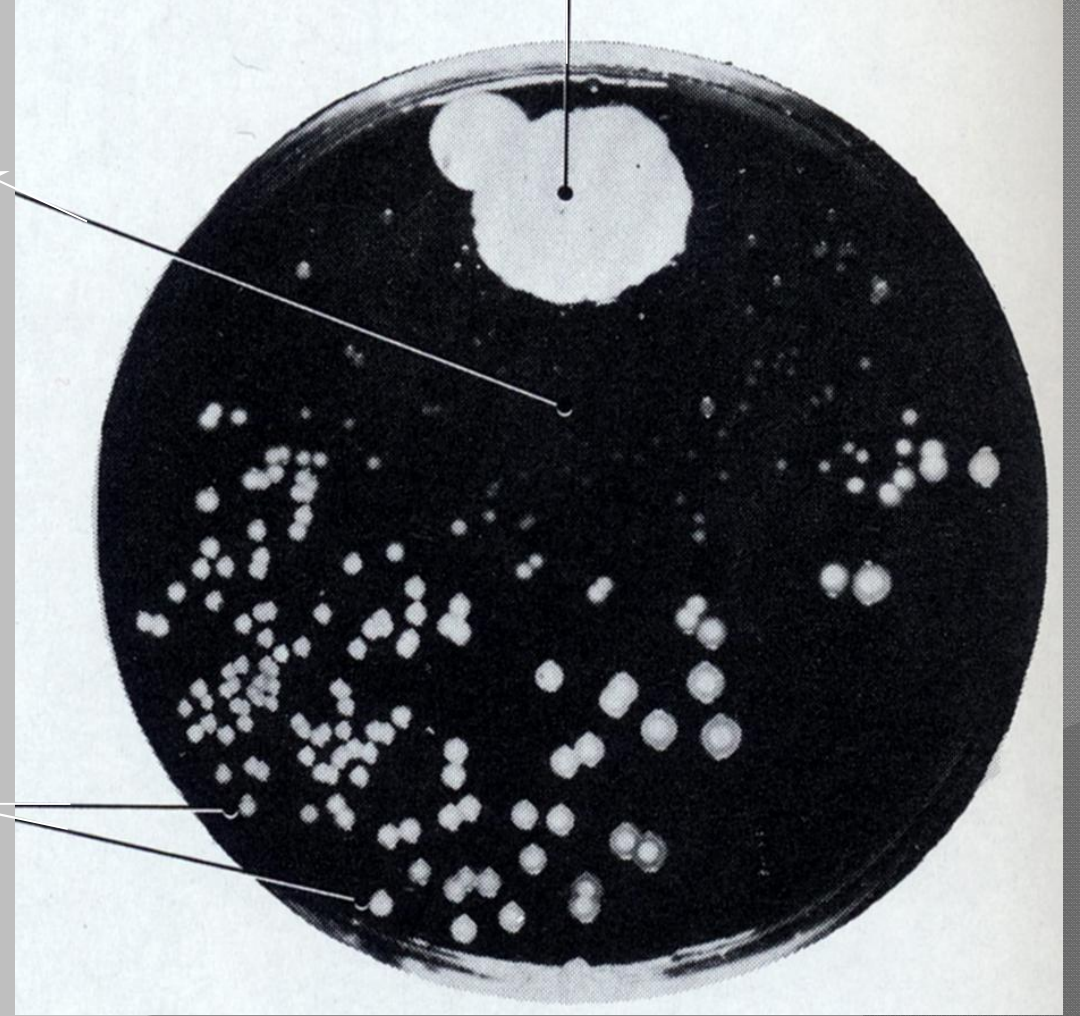
Penisilinin bulunuşu (1929)

[B]

Küf kolonisi

Bakterilerin üreyemediği bölge

Staphylococcus aureus kolonileri



GERHARD DOMAGK

Sülfonamidleri buldu (1935)

Modern kemoterapi çağının başlaması

CHAIN ve FLOREY

Penisilinin toksik etkilerini gidererek tıpta kullanılmasını sağladılar (1940)

ANTİMİKROBİYAL MADDELER

- ✓ Antibiyotik
- ✓ Kemoterapötik

GENEL ÖZELLİKLERİ

- Selektif toksisite
- Etki spektrumu
- Mikrobisid etki
- Mikrobiyastatik etki

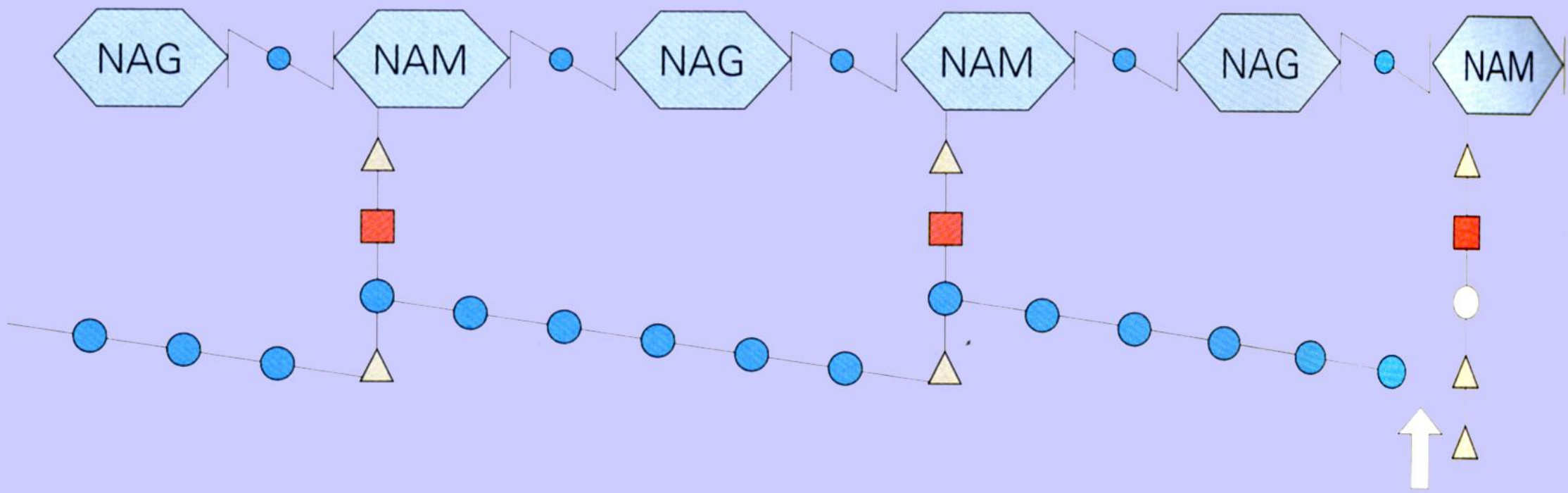
ANTİBAKTERİYEL MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI

1. **Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu:** β -laktam antibiyotikler, glikopeptid antibiyotikler, basitrasin.
2. **Sitoplazma zarının fonksiyon ve yapısının bozulması:** Polimiksinler.
3. **Protein sentezinin inhibisyonu:** Aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolid antibiyotikler.
4. **Nükleik asit sentez ve fonksiyonlarının bozulması:** Kinolonlar, rifamisin, nitrofurantoin.
5. **Kimyasal yapılardaki benzerlik yolu ile metabolizmanın bozulması:** Sulfonamidler.

Bakteri hücre duvarı sentezi inhibitörleri

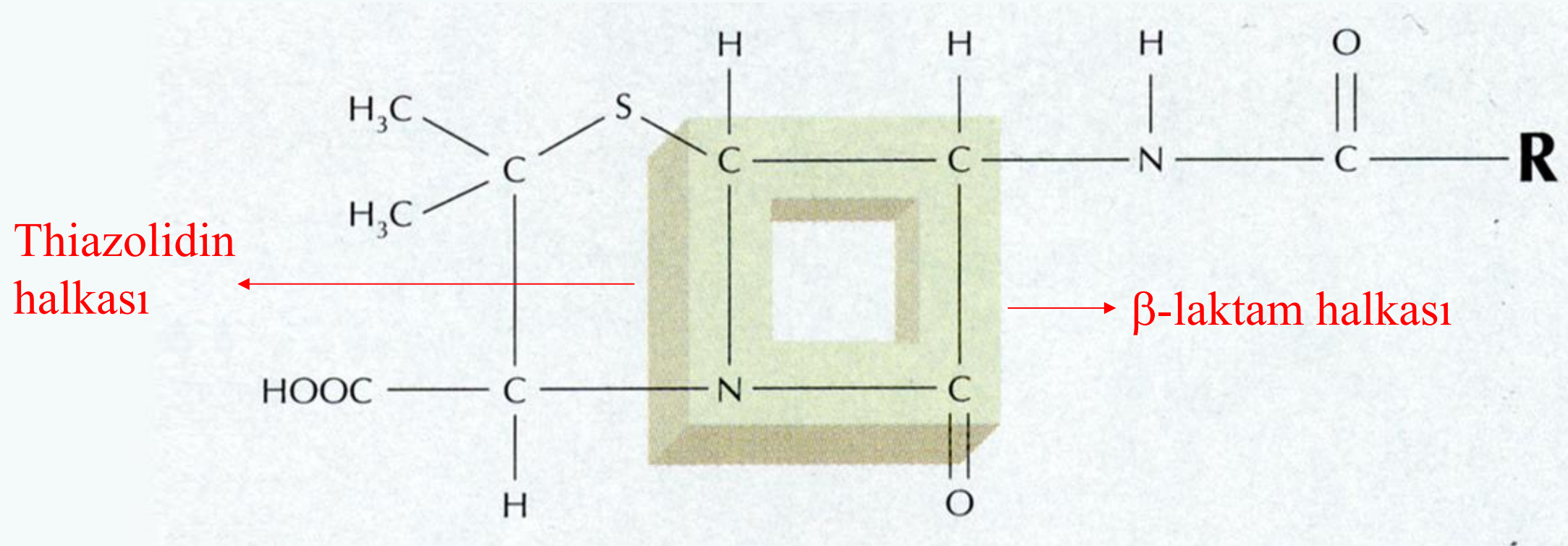
β -laktamlar: Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler.

Glikopeptidler: Vankomisin, teikoplanin, basitrasin



β -laktamlar bu bađın oluřumunu katalize eden enzimlere [transpeptidazlar, endopeptidazlar = Penisilin Bađlayan Protein (PBP)'ler] bağlanarak inhibe eder.

Sonuç: Peptidoglikan sentezi durur.



Penisilinlerin Kimyasal Yapısı

Penisilinlerin Sınıflandırılması

1-Doğal penisilinler

Penicillium notatum

Penicillium chrysogenum tarafından
üretilir.

F, **G**, X, K formları vardır

- ✓ Penisilin G = Benzil penisilin
- ✓ Penisilin V = Fenoksimetil penisilin (Oral yoldan kullanılabilir)
- ✓ Prokain penisilin (Atılım hızı yavaştır)
- ✓ Benzatin penisilin (Atılım hızı yavaştır)

Penisilinlerin Sınıflandırılması

2-Semisentetik penisilinler

a) Penisilinaza dirençli olanlar

Metisilin, nafsilin

İzoksazolil penisilinler: Oksasilin, kloksasilin
dikloksasilin

b) Geniş spektrumlu olanlar

Aminopenisilinler: Ampisilin, amoksisilin, bakampisilin

Karboksipenisilinler: Karbenisilin, tikarsilin

Üreidopenisilinler: Azlosilin, mezlosilin, piperasilin

Amidinopenisilinler: Amdinosilin

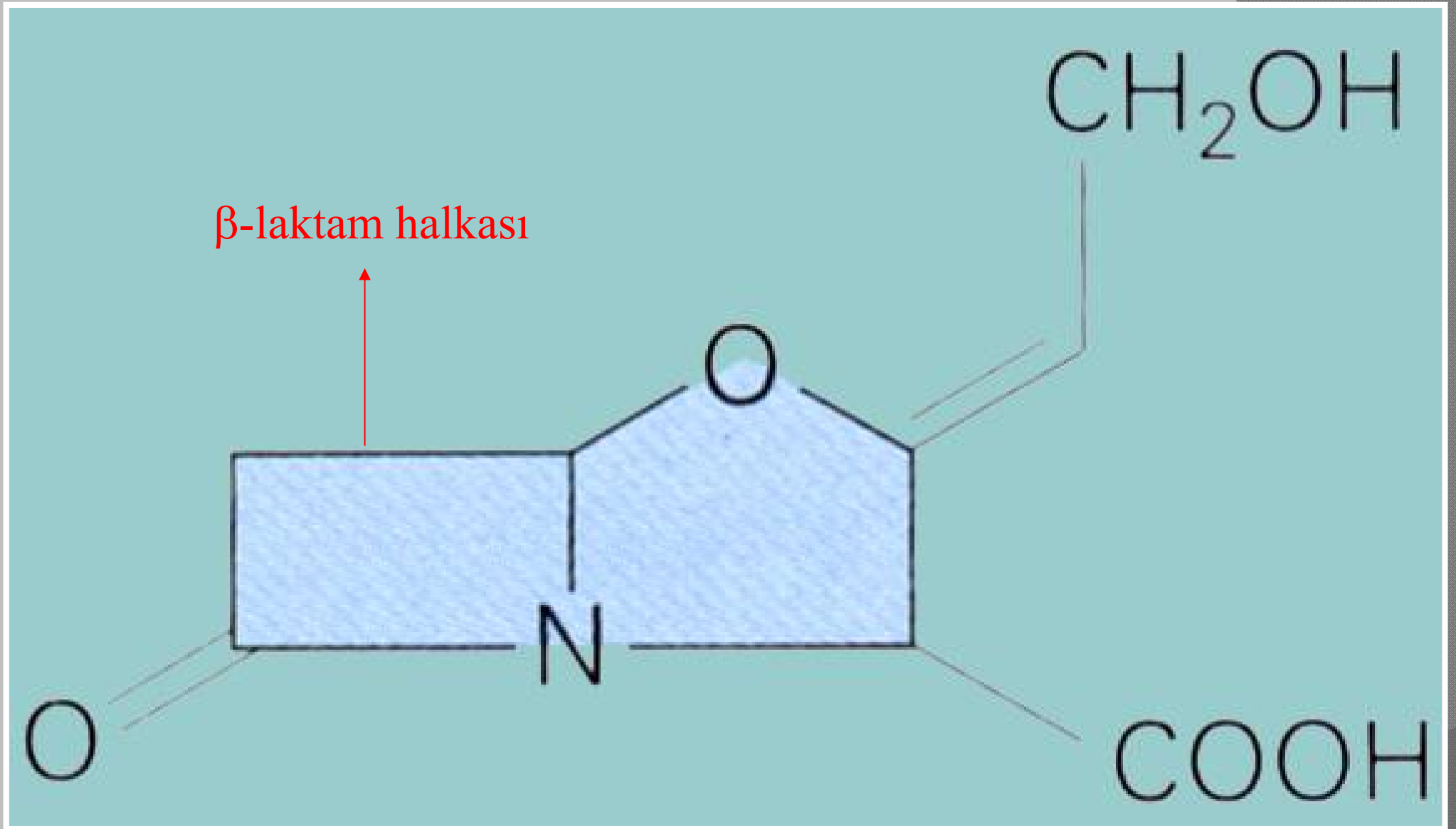
c) Penisilin + β - laktamaz inhibitörleri

Ampisilin – sulbaktam

Amoksisilin – klavulanik asit

Tikarsilin – klavulanik asit

Piperasilin – tazobaktam

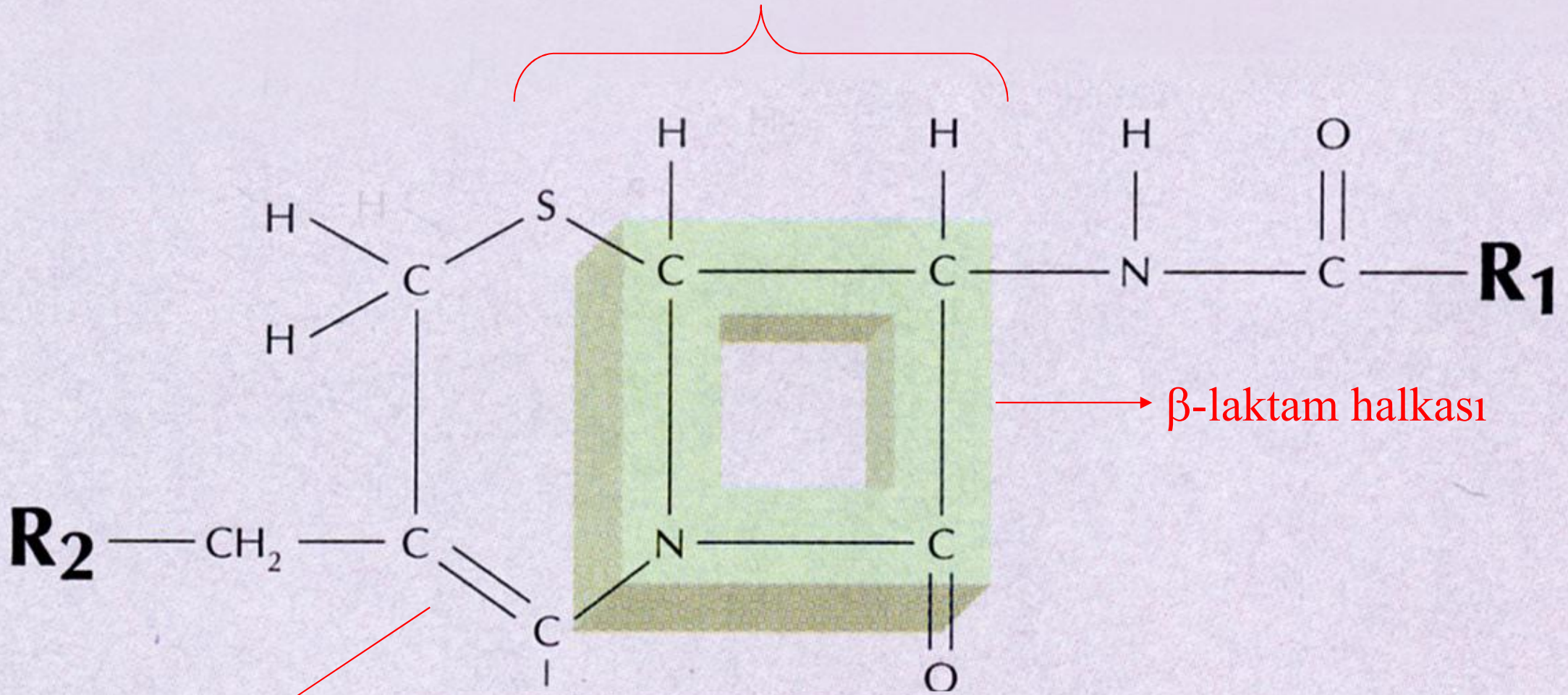


Klavulanik asidin kimyasal yapısı

Sefalosporinler

- ❑ Cephalosporium acremonium tarafından üretilir.
- ❑ İlk kez 1945'de elde edilmiş, 1960'da kullanım alanına girmiştir.
- ❑ N, P ve C formları vardır.
- ❑ Elde ediliş sıralması ve etki spektrumlarına göre 4 kuşağa (jenerasyona) ayrılırlar.

Sefem çekirdeği



Dihidrothiazin halkası

β -laktam halkası

Sefalosporinlerin
Kimyasal Yapısı

1. KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Sefazolin*

Sefalotin

Sefaleksim*

Sefradin*

Sefadroksil*

Sefapirin

Sefaloridin

- Aerop ve anaerop Gram pozitif koklara etkilidirler. Bu etki 3. kuşak sefalosporinlerinkinden daha fazladır.
- β -laktamazlara duyarlıdırlar.

2. KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Sefuroksim*

Sefaklor*

Sefamandol

Sefotetan

Sefonisid

Sefprozil

Sefoksitin*

(sefamisin)

- Bazı gram negatif bakterilere 1.kuşak sefalosporinlerden daha iyi etkilidirler.
- β -laktamazların çoğuna dirençlidirler.

3. KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Sefotaksim*

Sefoperazon*

Sefoperazon –
sulbaktam*

Seftriakson*

Seftizoksim

Seftazidim*

Sefiksim*

Sefodizim*

Seftibuten

Gram negatif bakterilere iyi etkilidirler.

β -laktamazların çoğuna dirençlidirler.

Beyin – omurilik sıvısına geçebilirler.

4. KUŞAK SEFALOSPORİNLER

Sefpirom

Sefepim *

Geniş spektrumludurlar.

Gram pozitif ve negatif bakterilere etkilidirler.

Sefalosporinlerin antibakteriyel etkinliđi

Bakteriler

En iyi Etkili Sefalosporinler

Staphylococcus cinsi

Sefazolin, sefalotin

Haemophilus cinsi

Sefuroksim, sefaklor

Enterobacteriaceae ailesi

Sefotaksim, seftriakson, seftizoksim

Pseudomonas cinsi

Seftazidim, sefoperazon

Stenotrophomonas maltophilia

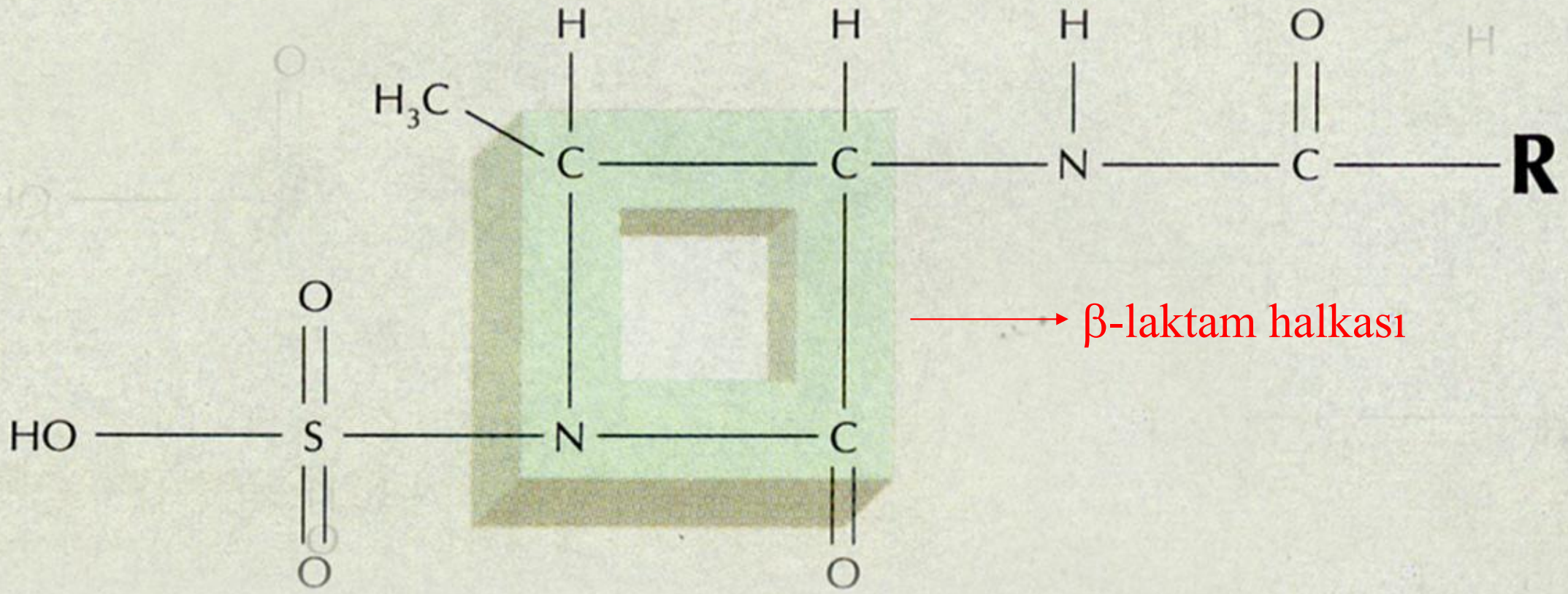
Seftazidim

Acinetobacter cinsi

Sefpirom, sefepim

Anaerop bakteriler

Sefoksitin



Monobaktamların kimyasal yapısı

Aztreonam

- ❑ Chromobacterium violaceum tarafından üretilir.
- ❑ Gram negatif aerop bakterilere etkilidir.
- ❑ β-laktamazların çoğuna dirençlidir.

GLİKOPEPTİT ANTİBİYOTİKLER

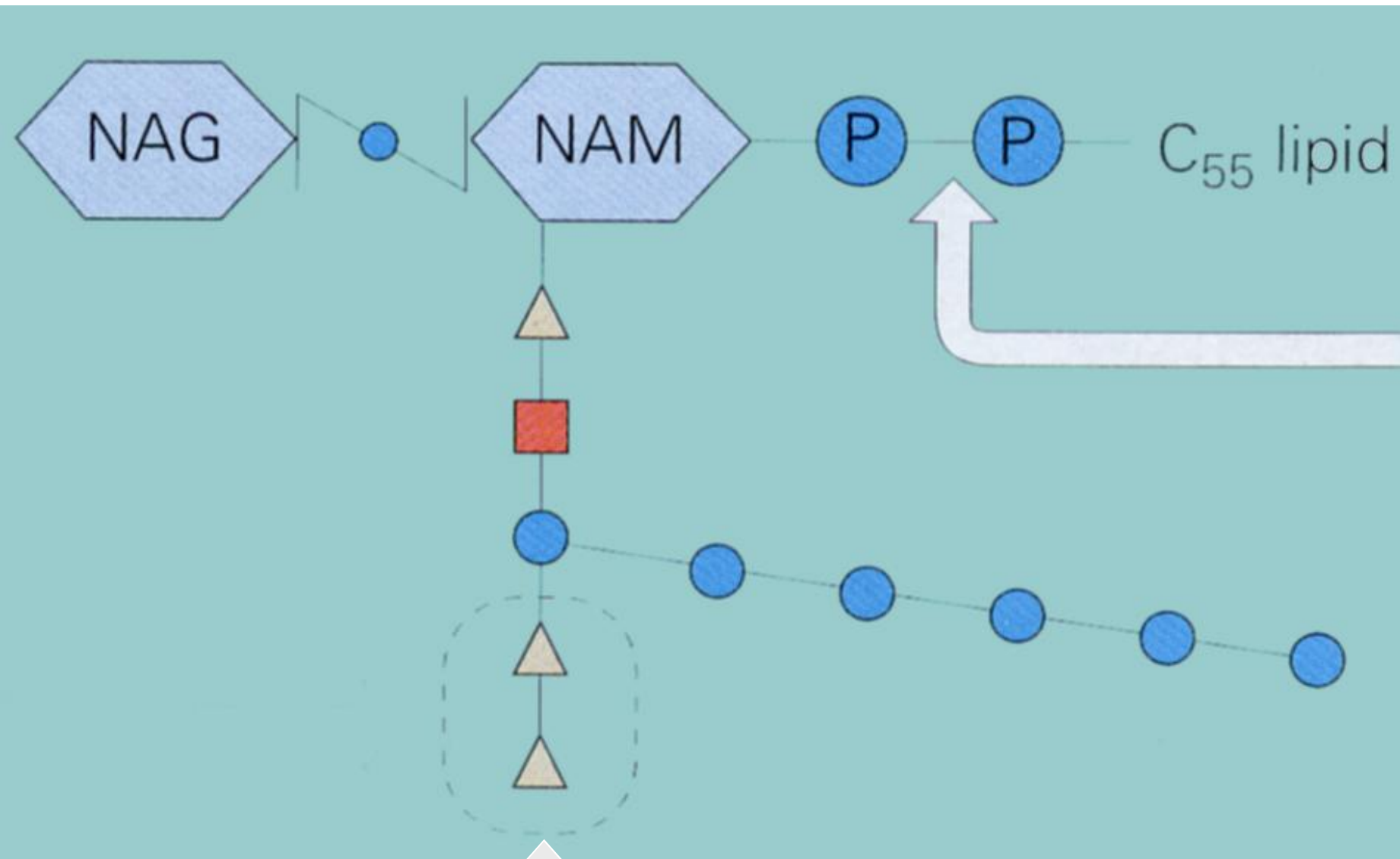
1. Vankomisin

Streptomyces orientalis tarafından üretilir.

2. Teikolanin:

Actinoplanes teichomycetius tarafından üretilir.

Sadece Gram pozitif aerop ve anaerop bakterilere etkilidirler.



Basitrasin etki eder

Glikopeptitler terminal D-ala-D-ala dipeptidine bağlanarak peptidoglikan sentezini inhibe eder.

Polimiksinler

- Sitoplazma zarının yapı ve fonksiyonunu bozarlar.
- Bacillus polymyxa tarafından üretilirler.
- A, B, C, D, E tipleri vardır.
- Tıpta sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılır.

PROTEİN SENTEZİNİ İNHİBE EDEN ANTİMİKROBİYAL MADDELER

1. Ribozomun 30 S alt ünitesine bağlananlar
Aminoglikozitler, tetrasiklinler
2. Ribozomun 50 S alt ünitesine bağlananlar
Kloramfenikol, makrolidler, linkozamidler
streptograminler.
3. Diğerleri
Fusidik asit, mupirosin

AMİNOGLİKOZİTLER

Streptomisin*
Neomisin
Kanamisin*
Gentamisin **
Tobramisin
Sisomisin **
Amikasin *
Netilmisin **
İsepamisin

- ❑ Aerop Gram negatif çomaklara etkilidir.
- ❑ Gram pozitif bakterilere etkileri zayıftır.
- ❑ Anaerop bakterilere etkisizdirler.
- ❑ Diğer protein sentezi inhibitörlerinden farklı olarak bakterisit etkilidirler.

* Mycobacterium tuberculosis'e etkili

** Micromonospora türleri, diğerleri Streptomyces türleri tarafından üretilir

TETRASİKLINLER

Doğal

Klortetrasiklin

Oksitetrasiklin

Tetrasiklin

Demetilklortetrasiklin

Yarı sentetik

Metasiklin

Doksisiklin

Minosiklin

- Doğal tetrasiklinler *Streptomyces aurefaciens* tarafından üretilir.
- Gram pozitif ve Gram negatif aerop ve anaerop bakterilere, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Brucella* cinslerine etkilidirler.

Kloramfenikol

- Streptomyces venezuelae tarafından üretilir.
- Gram pozitif ve Gram negatif aerop ve anaerop bakterilere, Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia cinslerine etkilidir.
- Tiamfenikol bir kloramfenikol türevidir.

MAKROLİD ANTİBİYOTİKLER

DOĞAL

- Eritromisin
- Spiramisin
- Oleandomisin
- Josamisin

YARI SENTETİK (YENİ)

- Roksitromisin
- Klaritromisin
- Diritromisin
- Fluritromisin
- Azitromisin
- Miokamisin
- Rokitamisin

- **Streptomyces erythreus tarafından üretilirler.**
- Streptococcus, Staphylococcus, Mycoplasma, Chlamydia, Campylobacter, Legionella cinslerine etkilidirler.

LİNKOZAMİD ANTİBİYOTİKLER

- ✓ Linkomisin Streptomyces lincolnensis tarafından üretilir.
- ✓ Klindamisin linkomisin türevidir.

Streptograminler: Depsipeptit

+

Makro lakton halkası

Kinupristin / Dalfopristin ← yarı sentetik
streptogramin

Pristinamisin ↔ *Streptomyces pristinaespiralis*
I_A, II_A doğal streptogramin

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve
vankomisine dirençli enterokoklara etkilidirler.

Fusidik asit \leftrightarrow Fusidium coccineum

Elongasyon faktör 2

Guanozin difosfat

Ribozom

ile birleşerek protein sentezini inhibe eder.

- ❑ Gram pozitif ve Gram negatif koklara etkilidir.
- ❑ Gram negatif çomaklara etkisizdir.

Mupirosin (Pseudomonik asit A)

- ❑ *Pseudomonas fluorescens* tarafından üretilir.
- ❑ tRNA sentetaz enzimini inhibe ederek protein sentezini durdurur.
- ❑ *Staphylococcus aureus*'a etkilidir.

Bakterilerde nükleik asitlerin sentez ve fonksiyonlarını bozan antimikrobiyal maddeler

1. Kinolonlar
2. Rifamisinler
3. Nitrofurantoin
4. Nitroimidazoller

KINOLONLAR

- Hem bakteri DNA'sına hem de topoizomerez I ve topoizomerez II (DNA giraz) enzimlerine bağlanırlar.

Kinolonlar

Nalidiksik asit
Novobiyosin
Sinoksasin

Fluorokinolonlar

Ofloksasin
Siprofloksasin
Norfloksasin
Pefloksasin
Moksifloksasin
Levofloksasin

- Geniş spektrumlu kemoterapötiklerdir.
- Mycobacterium türlerine etkili olabilirler.
- Brucella, Listeria, Salmonella gibi hücre içi paraziti olan bakterilere etki gösterirler.

Rifamisinler

- Streptomyces mediterranei tarafından üretilirler.
- En sık kullanılanlar:
 - Rifamisin SV (Parenteral)
 - Rifampisin (Oral)
- RNA polimeraz enzimine bağlanarak mRNA sentezini inhibe eder ve bakterisit etki oluştururlar.
- Gram pozitif ve Gram negatif koklara ve Mycobacterium türlerine iyi etkilidirler.
- Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae menenjitlilere temas eden bireylerde profilaksi amacı ile kullanılırlar.

NİTROİMİDAZOLLER

Metronidazol

Ornidazol

Tinidazol

Nimorazol

Seknidazol

- ❑ Zorunlu anaerop bakterilere (örn; Bacteroides spp.), mikroaerofil bakterilere (örn; Helicobacter spp.) güçlü bakterisit etkilidirler.
- ❑ Protozoonlara (örn; Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica) etkilidirler.

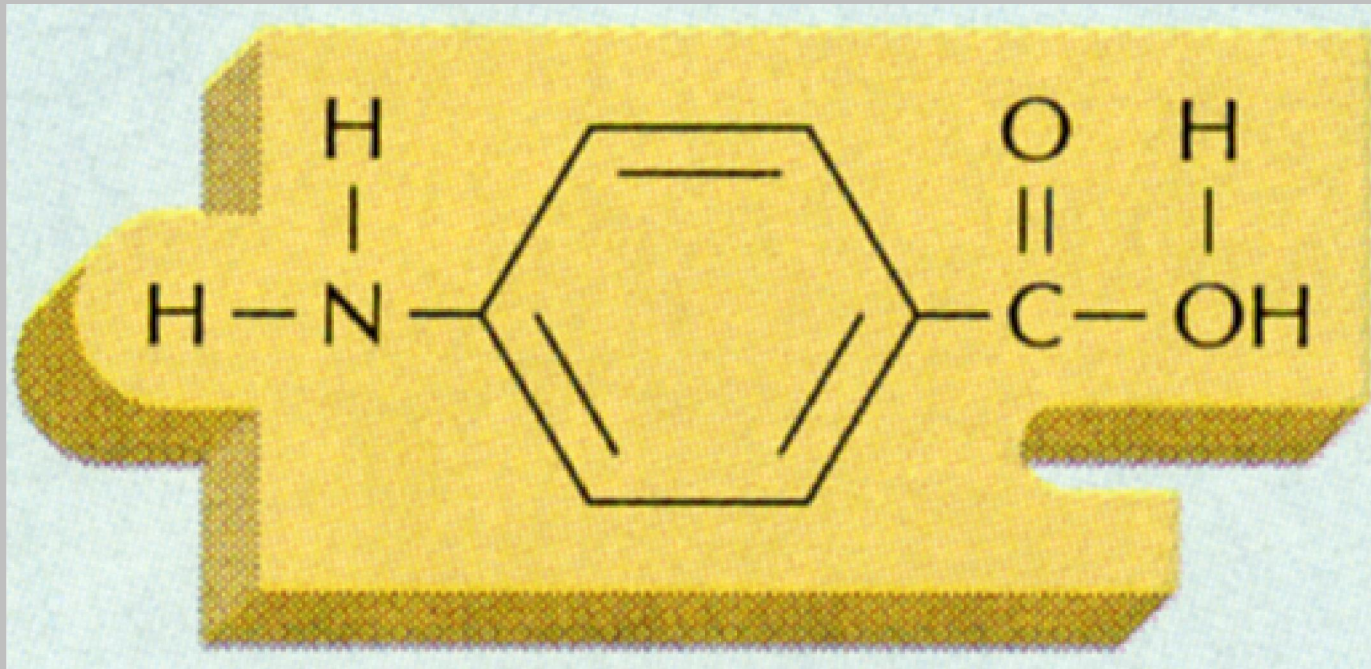
SÜLFONAMİDLER

Temel madde **prontosil** (bir azo boyası)

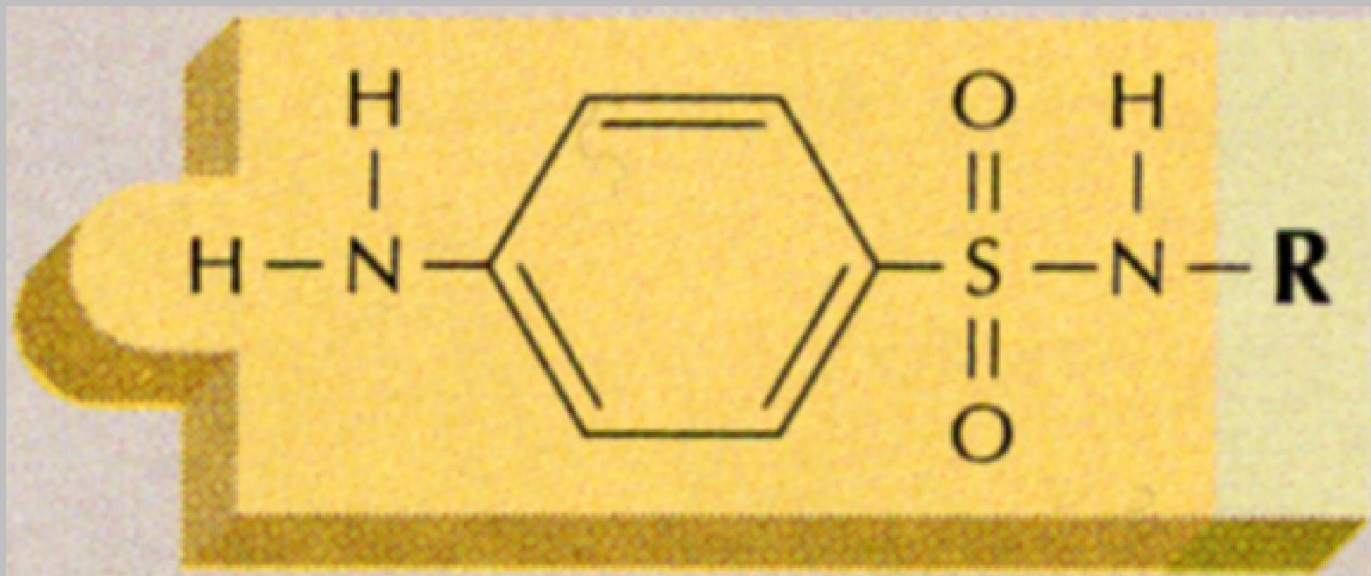


vücuda girdiğinde

aktif sülfonamid açığa çıkar

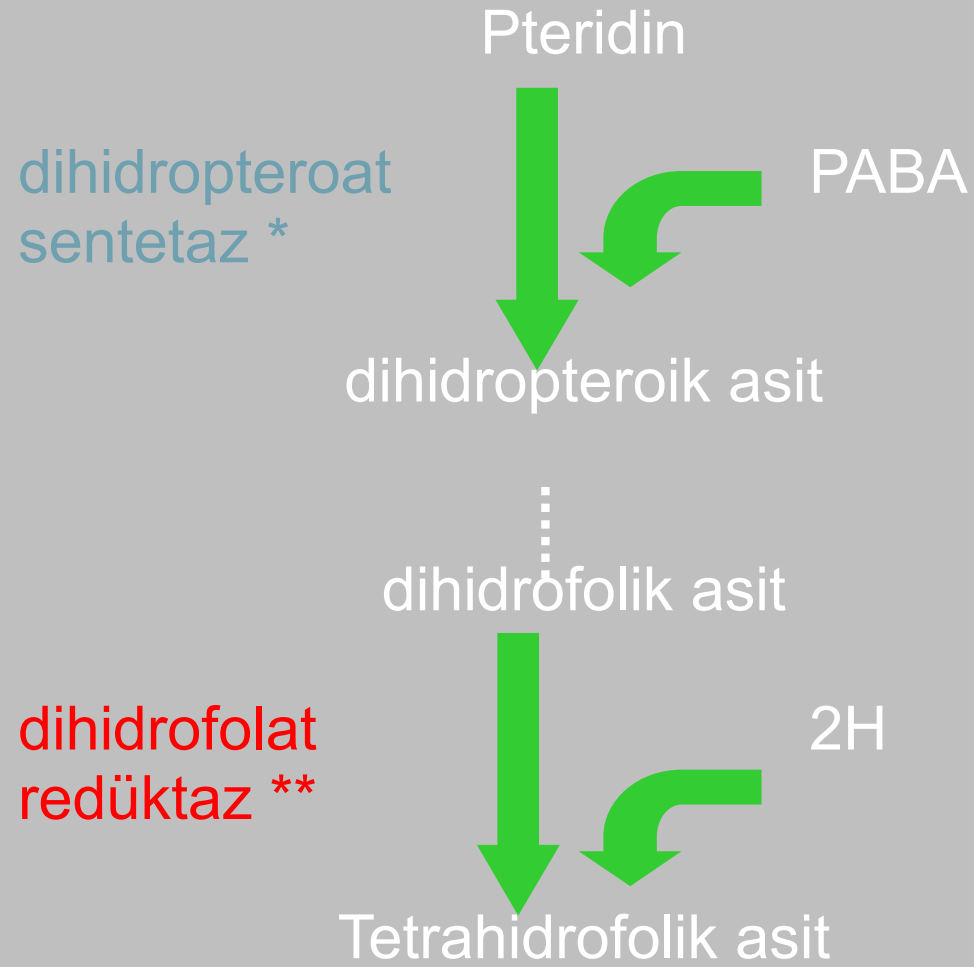


Para-aminobenzoik asit (PABA)



Sülfonamidler

BAKTERİLERDE FOLİK ASİT SENTEZİ



* Sülfonamidler bağlanarak inhibe eder.

** Trimetoprim bağlanarak inhibe eder.,

SÜLFONAMİDLER

Sulfadiazin

Sulfatiazol

Sulfisoksazol

Sulfametoksazol

Trimetoprim +sulfametoksazol

(Ko – trimoksazol)

Tüberküloz tedavisinde kullanılan antimikrobiyal maddeler.

Birinci derecede etkili olanlar

Isoniazid (İsonikotinic asit hidrazid – INH)

Etambutol

Streptomisin

Rifampisin

Pirazinamid

İkinci derecede etkili

Para amino salisilik asit (PAS)

Etionamid

Sikloserin

Kanamaisin

Amiksasin

Viomisin

Kapreomisin

Kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, perfloksasin, levofloksasin)

BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK TOLERANSI

1. Genotipik tolerans
2. Fenotipik tolerans

Toleran bakteride;

antibiyotiğin (β -laktamlar veya
vakomisin)

MBK / MİK oranı ≥ 32 olur.

ANTİBİYOTİK TOLERANSI

- ✓ *Streptococcus pyogenes*
- ✓ *Streptococcus pneumoniae*
- ✓ *Streptococcus viridans*
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ *Enterococcus spp.*
suşlarında görülebilir.
- ✓ Böyle suşların etken olduğu ciddi infeksiyonların (endokardit, bakteremi, osteomyelit, solunum yolu inf.) tedavisinde güçlükler yaşanabilir.

Post Antibiyotik Etki (PAE) (Antibiyotik sonrası etki)

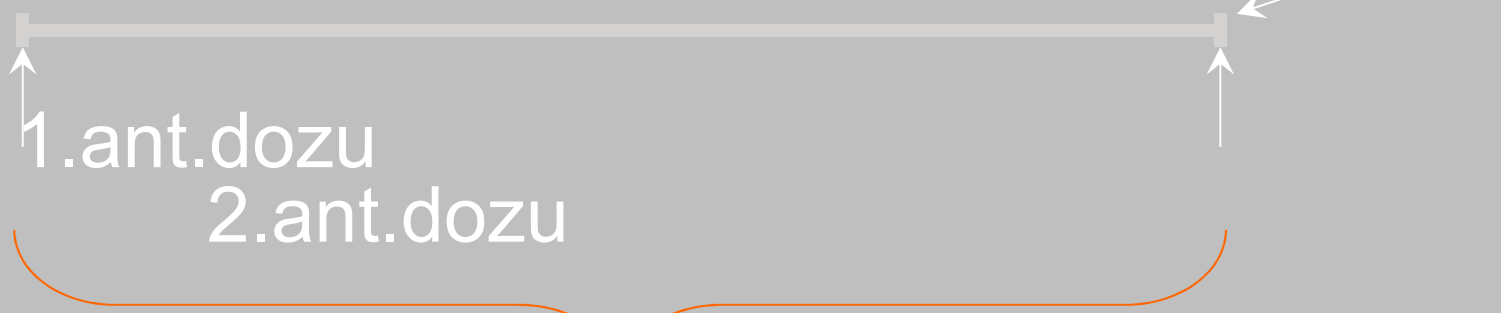
Bir antibiyotiğin üremeyi durdurucu konsantrasyonları ile karşılaşmış bir bakteri, antibiyotiksiz bir ortama alındıktan sonra hemen üremeye başlayamaz. Bu olaya PAE adı verilir.

Bazı β laktam antibiyotikler ve vankomisin;
Gram pozitif koklara PAE gösterir.
Gram negatif çomaklara PAE göstermez.

Aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol,
rifampisin, eritromisin, kinolonlar;
Gram pozitif koklara ve
Gram negatif çomaklara PAE gösterir.

PAE

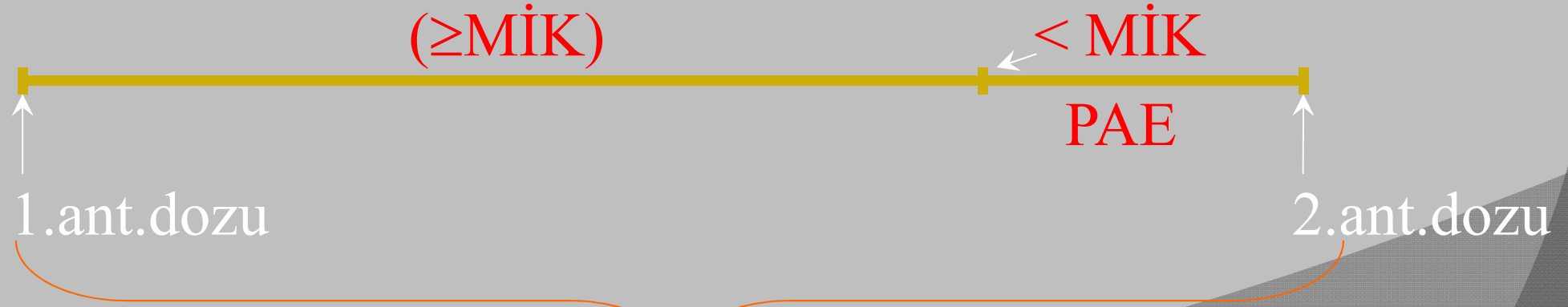
YOKSA: (\geq MİK)



İki antibiyotik dozu arasındaki süre

PAE VARSA:

(\geq MİK)



İki antibiyotik dozu arasındaki süre

ANTİMİKROBİYAL MADDELERİN BİRBİRİ İLE ETKİLEŞİMİ

1. Sinerjist
2. Additif
3. İndifferens
4. Antagonist

SİNERJİZM GÖSTEREN ANTİBAKTERİYELLER

Penisilin — Sefalosporin

Penisilin — Aminoglikozit

Sefalosporin — Aminoglikozit

Trimetoprim — Sulfametoksazol

Kinupristin — Dalfopristin

ANTAGONİZM GÖSTEREN ANTİBAKTERİYELLER

Penisilin — Kloramfenikol

ANTİMİKROBİYAL MADDELERE DİRENÇ

Tanım 1: Bir mikroorganizma için bir antibiyotiğin MİK'unun dünya standartlarında belirtilen MİK'larından daha yüksek bulunması durumudur.

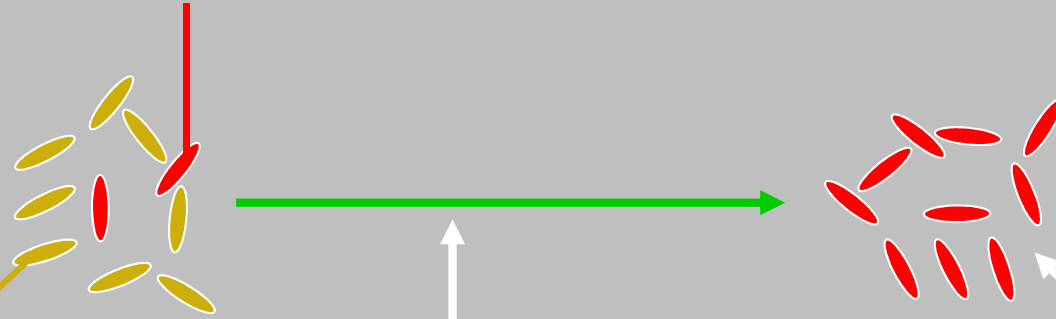
Tanım 2: İnfeksiyon etkeni mikroorganizma için bir antimikrobiyal maddenin MİK'unun yükselmesi ile, aynı antimikrobiyalle tedavi etkinliğinin azalması arasındaki uyumdur.

Antibiyotiğe dirençli
bakteriler

Antibiyotiğe
duyarlı
bakteriler

Aynı antibiyotiğin
kullanımı

Dirençli bakterilerin
seleksiyonu



Antibakteriyel maddelere direnç

	Hedef molekülün değişimi	Girişin engellenmesi	Enzimatik inaktivasyon/mofidikasyon	Hücre dışına aktif atılım
β -laktamlar	+	+	+	+*
Aminoglikozidler	+	+	+	-
Tetrasiklinler	-	+	-	+
Kloramfenikol	-	+	+	+
Makrolidler	+	+	+	+**
Sülfonamidler	+	+	-	-
Trimetoprim	+	+	-	-
Kinolonlar	+	+	-	+
Rifamisinler	+	-	-	-
Glikopeptidler		+	-	-

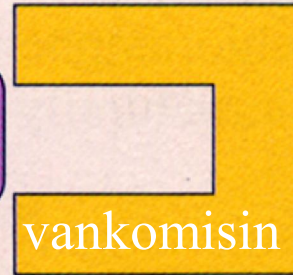
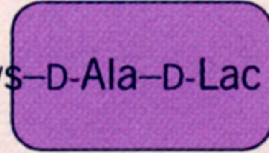
* : *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'de

** : *Escherichia coli*'de eritromisin için.

Glikopeptitlere dirençli bakteriler

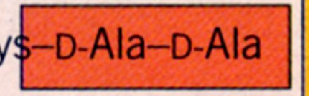
Glikopeptitlere duyarlı bakteriler

UDP-Mur-L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Lac



vankomisin

UDP-Mur-L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Ala



vankomisin

Antibiyotik inaktive eden enzimler

β -laktam antibiyotiklere

β laktamazlar

Aminoglikozidlere

Asetiltransferazlar (AAC)

Fosfotransferazlar (APH)

Nükleotidiltransferazlar (ANT)

Makrolid, linkozamid ve streptograminlere

Fosfotransferazlar

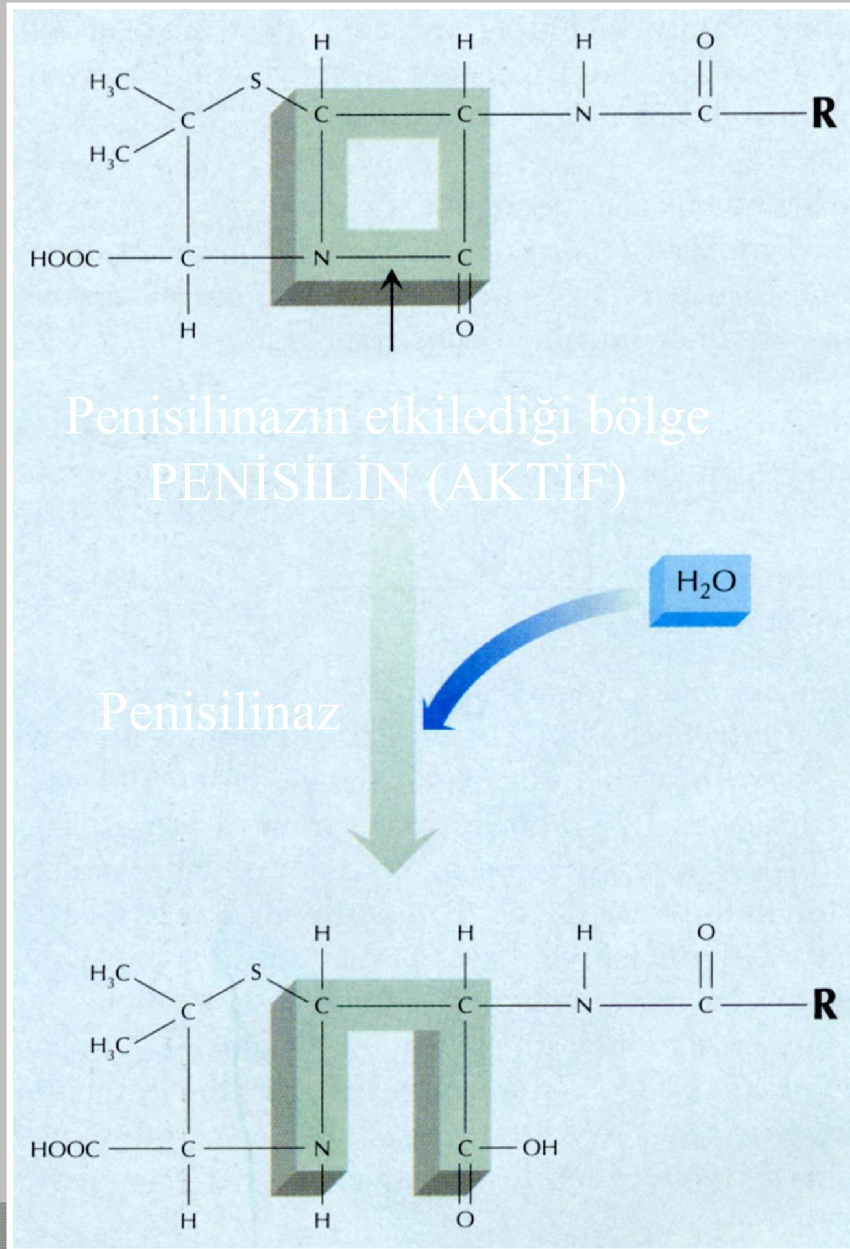
Laktonazlar

Asetiltransferazlar

Kloramfenikole

Kloramfenikol - asetiltransferaz

Penisilinazlar penisilin grubu antibiyotiklerin β -laktam halkasını parçalayarak antibiyotiği inaktive eder.



PENİSİLOİK ASİT (inaktif)

β -laktamazlar

1. Konstitütif
2. İndüklenebilir (İBL)
Kromozomal mutasyon → Dereprese mutant suşlar
Bunlar amdinosilin ve karbapenemler dışındaki tüm β -laktamlara dirençlidirler.
3. Geniş spektrumlu (Örn, TEM-1, TEM-2, SHV-1.....)
↓
4. Hem penisilinleri, hem de sefalosporinleri inaktive edebilirler.
1. Mutasyon → Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) 3.kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı inaktive edebilirler.

ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN KAYNAKLARI

1. Genetiğe bağlı olmayan direnç
2. Genetiğe bağlı direnç

a) Doğal (intrensek) direnç

b) Kazanılmış direnç

c) Çapraz direnç

Kromozomal

Ekstrakromozomal