

Kemoterapi Giriş- Antibakteriyel İlaçlar

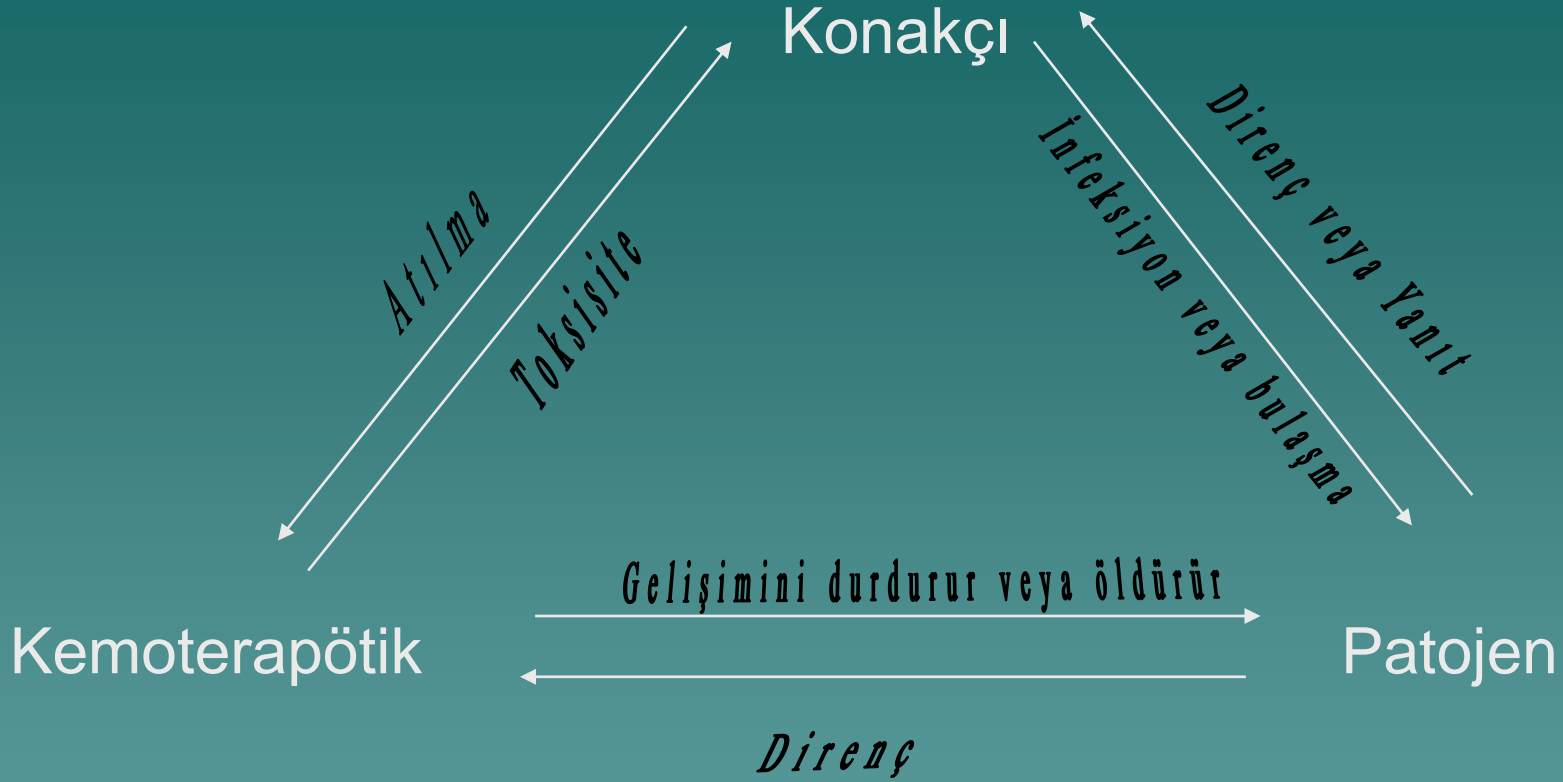
Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

Kemoterapi

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





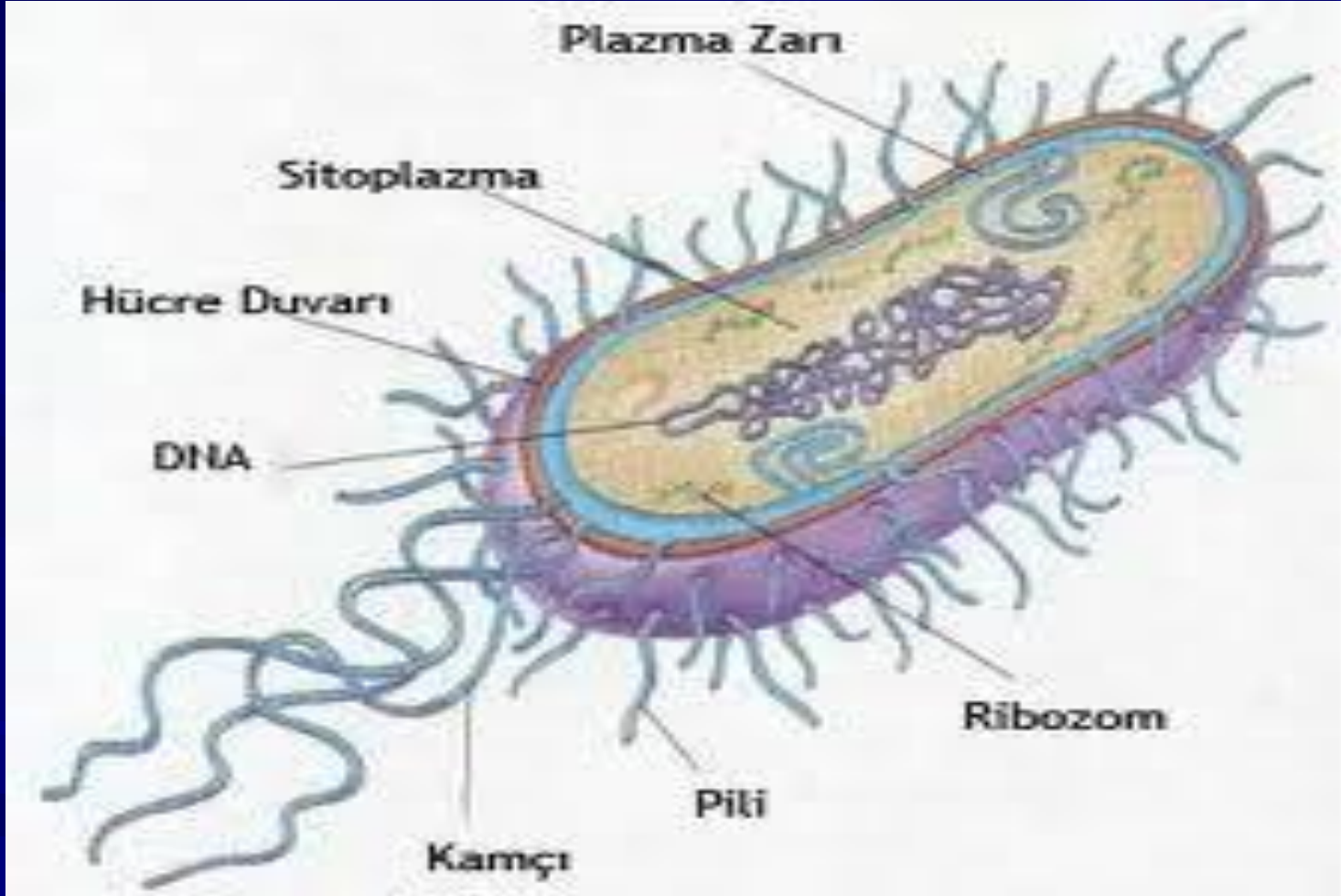
Şekil 1. Kemoterapötik üçgen

Sınıflandırma

Kullanılan ilaçlar, genellikle etki yaptıkları organizmanın cinsine göre :

- **Antibakteriyeller (Antibiyotikler)**
- Antelmintikler
- Antiprotozoonlar
- Antiparaziterler
- Antivirütikler
- Antineoplastikler (Kanser tedavisi)
-

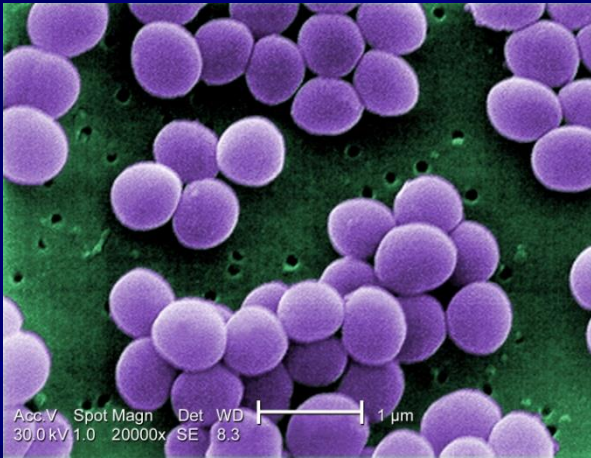
Bakteriler



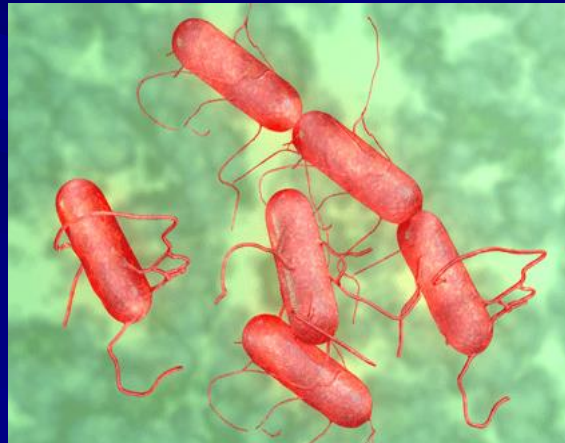
Bakteriler

■ Görünüşlerine göre

1. Koklar (cocci), Yuvarlak biçimde (Streptokok, Stafilokok gibi)
2. Basiller(bacillus), Çubuk biçiminde (Salmonella, kolibasil)
3. Spiraller (spirillum), virgül gibi kıvrık biçimde (Leptospira, treponema)



Stafilokok



Salmonella,



Leptospira

Antibiyotikler Etkilerini Nasıl Gösterirler?

1. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimlerini aktive ederek
2. Sitoplazma zar geçirgenliğini bozarak
3. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek
4. DNA ve RNA sentezini [nükleik asit sentezini] bozarak
5. İntermedier metabolizmayı (Ara metabolizma) bozarak [antimetabolit etki]

Cell wall synthesis

- Cycloserine
- Vancomycin
- Bacitracin
- Fosfomicin
- Penicillins
- Cephalosporins
- Monobactams
- Carbapenems

DNA replication (DNA gyrase)

- Nalidixic acid
- Quinolones

DNA-dependent RNA polymerase

Rifampin

Protein synthesis (50S inhibitors)

- Erythromycin
- Chloramphenicol
- Clindamycin

Protein synthesis (30S inhibitors)

- Tetracycline
- Spectinomycin
- Streptomycin
- Gentamicin, tobramycin
- Amikacin

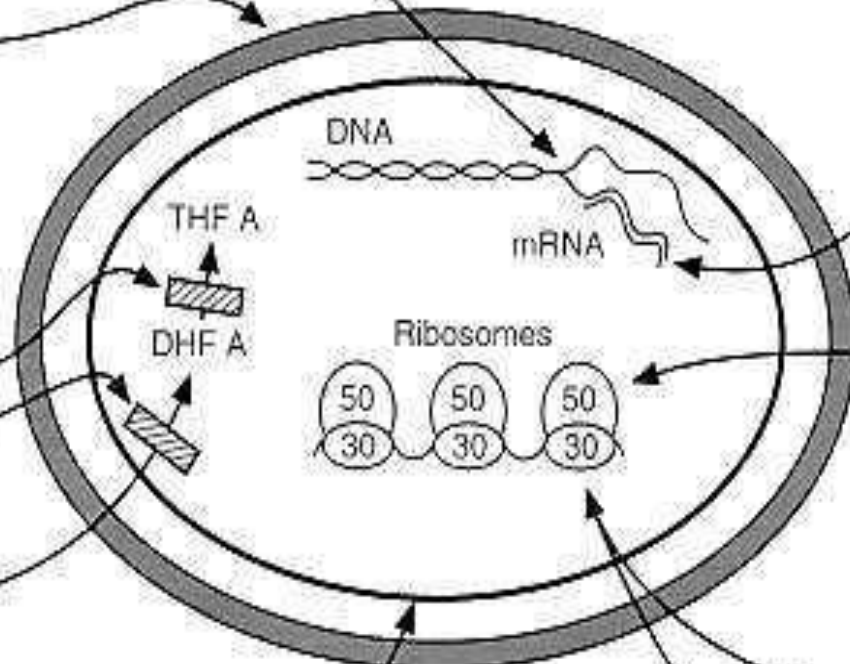
Folic acid metabolism

- Trimethoprim
- Sulfonamides

PABA

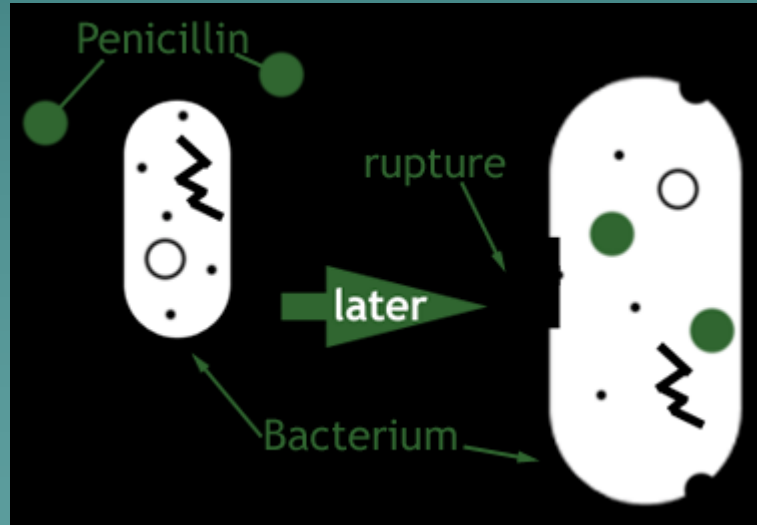
Cell membrane

Polymyxins



Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimlerini aktive ederek

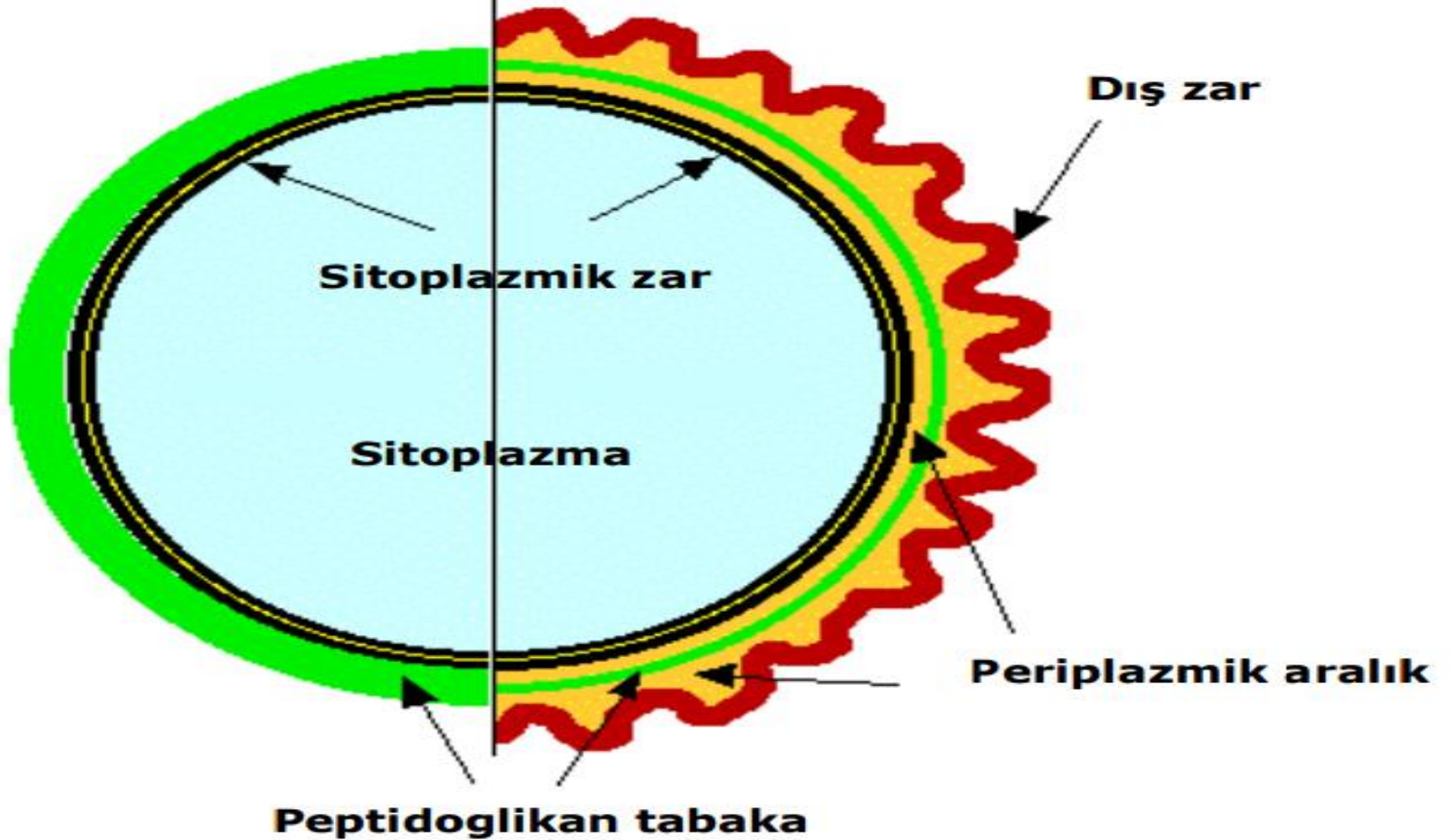
- ◆ Etki güçleri **bakterisittir**.
- ◆ Gelişimini tamamlamış bakterilere etkisizdirler.
- ◆ Örn: Amoksisilin gibi beta laktamlar



Bakteri hücre duvarına etki

Gram pozitif bakteri

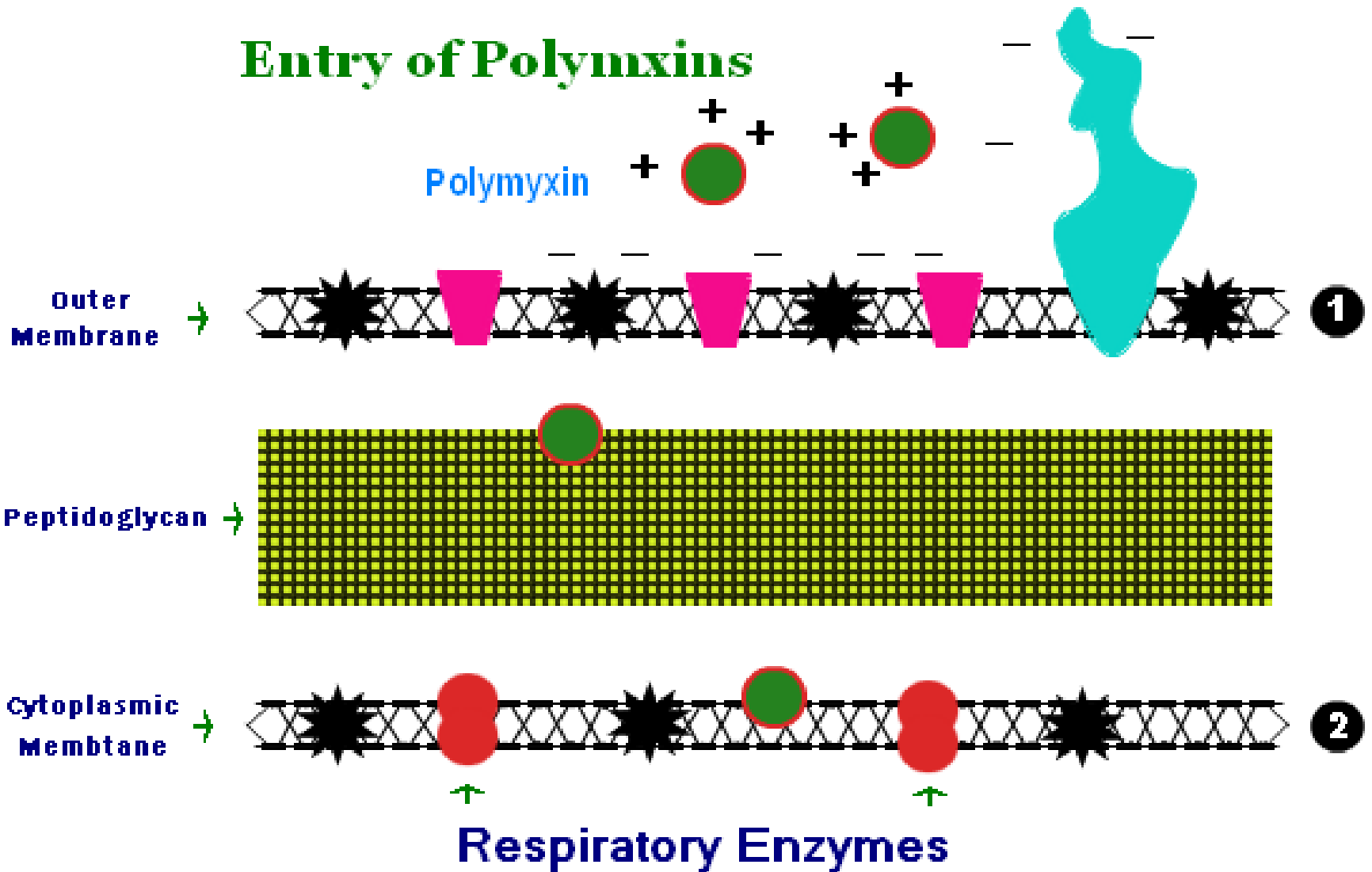
Gram negatif bakteri



Sitoplazma zar geçirgenliğini bozarak etkiyenler

- Deterjan özelliğine sahip bazı antibiyotik ve antiseptikler, sitoplazma geçirgenliğini değiştirerek [arttırarak] hücre için yaşamsal önemi olan bileşiklerin dışarı sızmasına neden olarak **bakterisit etki** oluştururlar.
- Bunlar gelişimini tamamlamış bakterileri de öldürürler
- Örn. Polimiksin E veya kolistin sülfat

Entry of Polymyxins



Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek

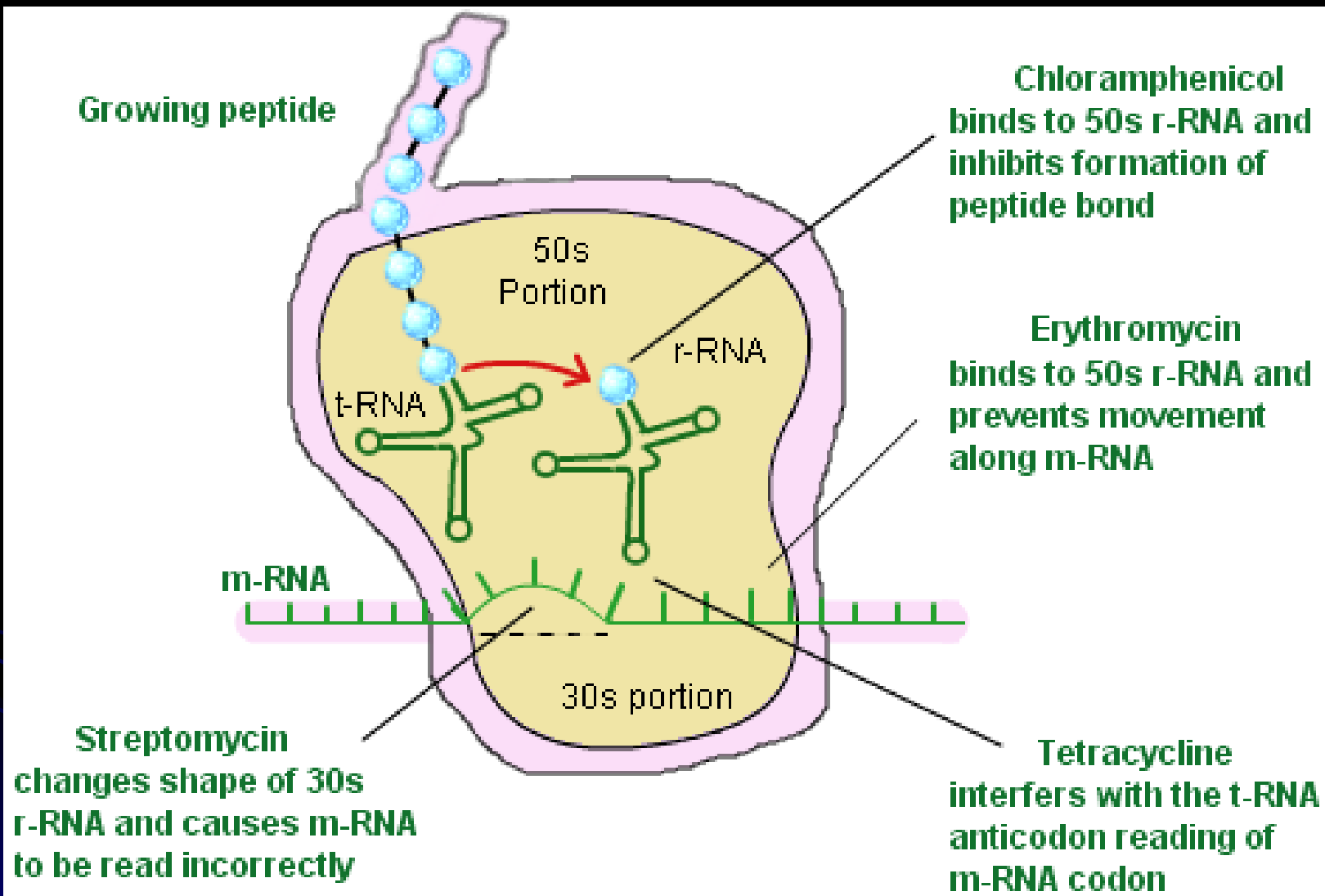
- Aminoglikozidler hariç [**bakterisit**] çoğu **bakteriyostatiktir**. Çoğunlukla **geniş spektrumludurlar**.
- Bakteri ribozomları [70S], memeli ribozomlarından [80S, 40S+60S] farklıdır. Bu gruptaki antibiyotikler protein sentezini, çeşitli basamaklarda etkileyerek bozarlar :

Bakteri ribozomu (70S), 30S ve 50S'e ayrılır.

Bazıları 30S, bazıları da 50S alt basamağına etkili olurlar.

Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek

- Streptomisin, gentamisin gibi aminoglikozidler (30S)
- Doksisisiklin gibi tetrasiklinler (30S)
- Linkomisin ve Klindamisin (50S)
- Eritromisin, tilozin, tilmikosin gibi makrolitler (50S)
- Florfenikol gibi fenikoller (50S)
- Tiamulin gibi plöromutilinler (50S)



Inhibition of Protein Synthesis by Antibiotics

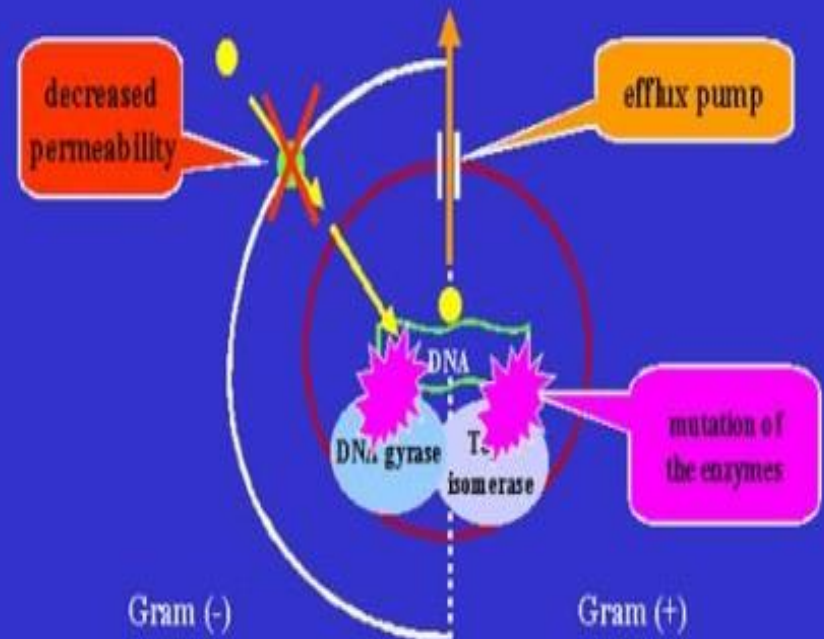
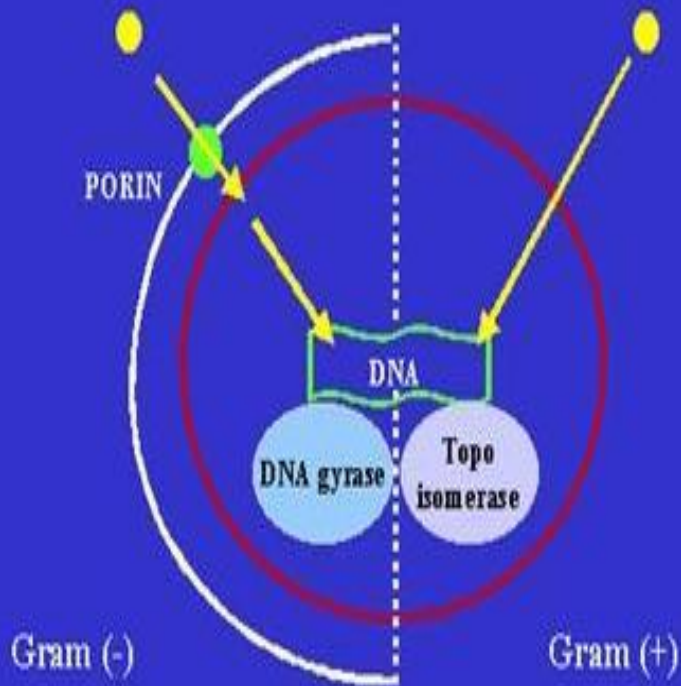
DNA ve RNA sentezini [nükleik asid sentezini] bozarak

- Çoğu memeli hücrelerine de etkili (sitotoksik) olup antineoplastik olarak kullanılırlar. Memeli hücrelerine etkili olmayan kinolonlar ve rifamisinler antibiyotik olarak kullanılırlar (Bakterisit etkili)
- Enrofloksasin, danofloksasin ve flumequin gibi florokinolonlar
- Rifampisin

Florokinolonlar

Mechanism of action of fluoroquinolones:
the basics...

Resistance to fluoroquinolones: the basics



İntermedier metabolizmayı bozarak [antimetabolit etki]

- ◆ Bunlar bakteri metabolizması için gerekli olan bazı maddelerin [folik asid gibi] sentezini önlerler (bakteriyostatik)
- ◆ Sülfonamidler
- ◆ Trimetoprim

Sülfonamid-Trimetoprim

dihydropteroate diphosphate + p-aminobenzoic acid (PABA)

dihydropteroate synthetase x ← **sulfonamides**

dihydropteroic acid

↓

dihydrofolic acid

dihydrofolate reductase x ← **trimethoprim**

tetrahydrofolic acid

Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılmaları??

Bakterisitler	Bakteriyostatikler
Penisilinler	Tetrasiklinler
Sefalosporinler	Fenikoller
Aminoglikozitler	Sülfonamidler
Florokinolonlar	Makrolitler
Polimiksinler	Linkomisin
Sülfa+Trimetoprim	Trimetoprim

Kinetik özelliklerine göre sınıflandırma

Akciğere iyi geçenler	Hücre içine iyi girenler	Sindirim kanalında bozulmayan ve emilmeyenler
Tetrasiklinler	Tetrasiklinler	Kolistin
Florokinolonlar	Florokinolonlar	Aminoglikozitler
Makrolitler	Makrolitler	
Aminoglikozitler	Fenikoller	
Penisilinler	Linkomisin	
	Trimetoprim	

Etkilerine göre antibiyotikler

Zamana bağı etki	Konsantrasyona bağı etki
Beta-laktamlar	Aminoglikozitler
Tetrasiklinler	Florokinolonlar
Makrolitler	Amfoterisin B
Klindamisin (Linkozamit)	Daptomisin (Lipopeptid)
Linezolid (Oksazolidon)	Metronidazol
Vankomisin	

Antibiyotik sonrası etki az veya yok, dozla birlikte etkisi artmaz

Antibiyotik sonrası etki konsantrasyona bağı Dozla birlikte etki artar

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles of Antimicrobials

Time > MIC
time-dependent activity



Optimal profile:
Free serum antibiotic level
exceeds
MIC for at least 40-50%
of dosing interval

AUC/MIC
concentration-dependent activity



Optimal profile:
Free serum AUC/MIC ratio at least:
25-30 for Strep. or other
gram-positive bacteria, and 125 for
aerobic gram-negative bacilli

Akılcı tedavi prensipleri için

- ◆ Hayvanın bağışıklık durumu,
- ◆ Gözle görülebilen çevresel faktörler,
- ◆ Stres,
- ◆ Hastalık,
- ◆ Beslenme bozukluğu ve
- ◆ Birlikte verilen ilaçların etkileri daima değerlendirilmelidir.

Tedavide etkinliği sağlamak için



Akılcı tedavi için

- ◆ Kombinasyon tedavisi?
(Sinerjizma veya antagonizma)

Kural: Haklı bir neden olmadan kullanılmamalıdır.

Akılcı tedavi için ne gereklidir;

1. **Klinik tanı:** Hastalığın tanısı mümkün olduğunca erken yapılarak sağaltıma başlanmalıdır.



Akılcı tedavi için ne gereklidir;

2. Mikrobiyolojik tanı: Bu durum başlangıçta sık sık ihmal edilir ve sağaltım, deneyimlere dayanılarak yapılmaya çalışılır.



Akılcı tedavi için ne gereklidir;

3. Kültür ve duyarlılık testleri: Antibiyogram yapılması ve bakterinin gelişmesini engelleyecek en küçük etkili derişimin (MIC) belirlenmesi (saha şartları???)

Akılcı tedavi için ne gereklidir;

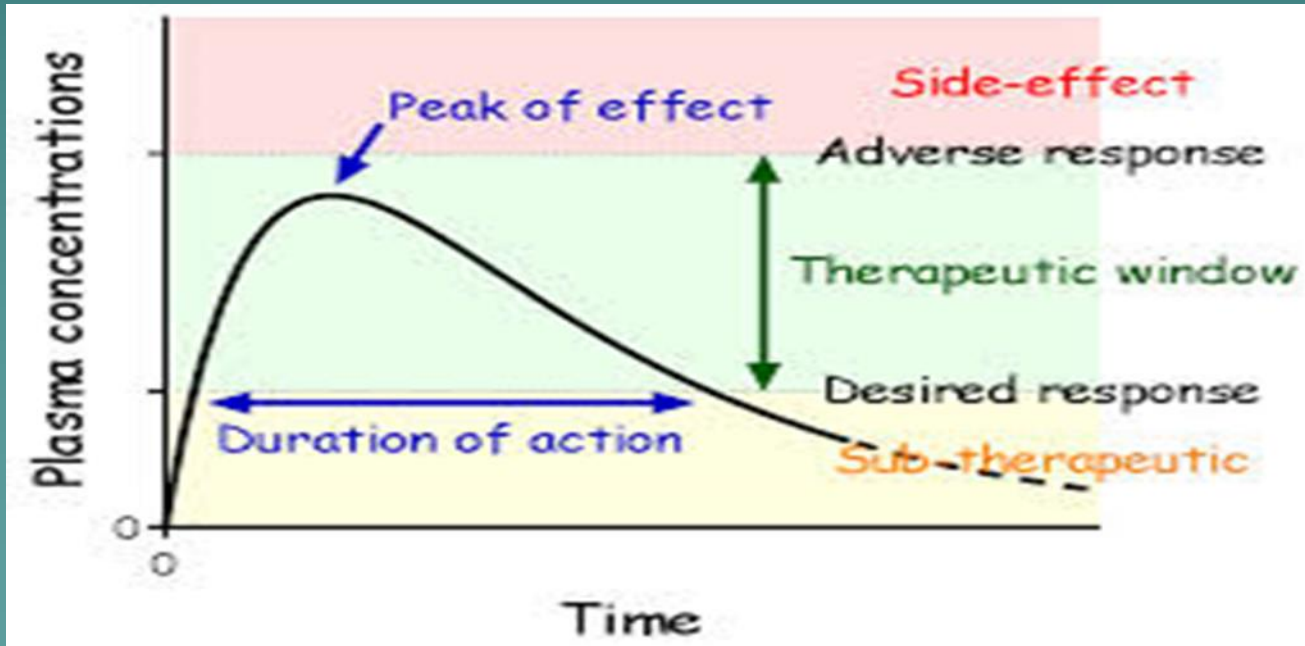
4. Uygun antibakteriyel ilaç seçimi:

- İnfeksiyona neden olan bakteri ve antibiyogram testlerinin sonuçları,
 - bakterinin patojenitesi,
 - patolojik lezyonlar,
 - infeksiyonun şiddeti,
 - ilacın farmakokinetiği,
 - masraflar,
 - muhtemel ilaç zehirliliği,
 - organik bozukluklar (özellikle böbrek ve karaciğer)
 - birlikte verilecek ilaçların etkileşimi
- gibi faktörler düşünülerek en uygun ilaç seçilmelidir.

Akılcı tedavi için ne gereklidir;

5. Doz ve verilme yolunun doğru

seçilmesi: Seçilecek doz, yan etkilere veya toksisiteye neden olmaksızın, enfeksiyon bölgesinde yeterli zamanda ve derişimde bulunmalıdır.



Akılcı tedavi için ne gereklidir;

6. Yardımcı sağaltım, besleme desteği ve bakım: Destekleyici sağaltım, uygun bir besleme ve genel bakım şartları, enfeksiyöz hastalıkların başarılı sağaltımı için önem taşır.

Kombinasyon Tedavisi Ne Zaman?

1. Ortak bir ilaca duyarlı olmayan organizmalarla karışmış bakteriyel infeksiyonların tedavisi için
2. Özellikle dirençli suşlara (örneğin *Pseudomonas aeruginosa*) karşı sinerjistik antibakteriyel etkinliğe ulaşmak için

Kombinasyon Tedavisi Ne Zaman?

3. İlaça direnç gelişmesini önlemek için
 4. Toksisiteyi en aza indirmek için
 5. Öteki bakteri tarafından üretilen enzimlerin antibiyotiği inaktive etmesini önlemek için
- gereklidir.

Kombinasyon Tedavisi

- ◆ Sinerjistik (bakterisit ilaçlar)
- ◆ Additif (bakteriyostatik ilaçlar)
- ◆ Antagonizma (bakterisit + bakteriyostatik)

Ancak

Antibiyotiklerin bakterisit veya bakteriyostatik olarak sınıflandırılması yanıltıcı olabilir. Çünkü bakterisit ilaçlar, şayet enfeksiyon bölgesinde yeterli bir derişime ulaşamazlarsa bakteriyostatik etkili olabilirler.

Kombinasyon Tedavisi

- ◆ İdeal olanı farklı etki mekanizmasına ve tamamlayıcı nitelikteki etki spektrumuna sahip ilaçlar arasında yapılması.

Genellikle beta laktamlar kombinasyon tedavisinde tercih edilirler;

- *etkilerinin tek olması*
- *hücre duvarını hasara uğratarak diğer ilacın mikrobun içine girişini artırmaları nedeniyle*

Kombinasyon Tedavisi

Örnekler;

En çok kullanılanlar

- Penisilin + aminoglikozidler
- Beta laktamlar + klavulanik asit veya sulbaktam
- Sülfonamidler + trimetoprim
- Linkomisin + Spektinomisin
- Amoksisilin + Kolistin

Antibiyotik Etkileşmeleri

- Diğer ilaçlar tarafından antibiyotiğin farmakokinetiğinin değişmesi

Emilme düzeyindeki etkileşmeler

- ◆ Birlikte veya birbirini takip edecek şekilde verildiklerinde, neomisin, sindirim kanalından penisilin-G'nin emilmesini azaltır;
- ◆ spektinomisin ise tetrasiklinin emilmesini önler.

Antibiyotik Etkileşmeleri

- ◆ Sitrik asit ve tetrasiklinlerin birlikte (1:1 oranında) verilmesi, tetrasiklinlerin emilmesini artırır.
- ◆ İlaçların hazırlanmasında kullanılan şebeke suyuna genellikle klor katılır; klor iyonu ise enrofloksasin gibi bazı florokinolon grubu antibiyotikleri etkisiz kılabilir.

Antibiyotik Etkileşmeleri

- Metabolize eden enzimleri inhibe eden antibiyotikler
- - Florfenikol ve enrofloksasin, karaciğerdeki sitokrom P450 enzimlerini inhibe ederek pıhtılaşmayı engelleyen maddelerin toksisitesini artırır. Ama aflatoksin B1 zehirlenmesinde bu etki yararlıdır.

Antibiyotik Etkileşmeleri

- Aminoglikozitler (Neomisin) + vitamin A → vitamin A emilimi ↓
- Tetrasiklin + antasid (Ca, Al, Mg, Bi-içeren NaHCO₃) → TC'nin emilmesi ve etkisi ↓
- Tetrasiklin + demir preparatları → Kompleks → TC ve demirin emilmesinde ↓
- TC'nin emilimi çinko sülfat, kaolin ve pektinle de azalır

Antibiyotiklerin Geleceği



Antibiyotik sağaltımında başarısızlığın nedenleri

- ◆ Teşhis doğru konmamış olabilir, enfeksiyon etkeni bakteri değil virüstdür.
- ◆ Bakteri antibiyotiğe dirençlidir.



Antibiyotik sağaltımında başarısızlığın nedenleri

- ◆ Bakteri daha önceden ilaca duyarlı olmasına rağmen sonradan direnç geliştirmiş olabilir.
- ◆ Birden çok bakterinin enfeksiyona karıştığı durumlarda, seçilen antibiyotik, etki spektrumu yönünden bütün bakterileri etkileyecek bir etki spektrumuna sahip olmayabilir.

Antibiyotik sağaltımında başarısızlığın nedenleri

- ◆ Aralarında geğimsizlik bulunan antibiyotikler birlikte kullanılmış olabilir.
- ◆ Dirençli veya duyarsız bakteri ve mantarlar tarafından süperenfeksiyon şekillenmiş olabilir.



Antibiyotik sağaltımında başarısızlığın nedenleri

- ◆ Önceki bakteriler veya başka patojen bakteriler tarafından yeniden enfeksiyon şekillenmiş olabilir.
- ◆ Yangı, doku döküntüleri veya apse nedeniyle ilaç, enfeksiyon odağına iyi nüfuz edememiştir.

Antibiyotik sağaltımında başarısızlığın nedenleri

- ◆ Etken, hücre içine yerleşmiştir.
- ◆ Bağışıklık mekanizmaları bozulmuş olabilir.
- ◆ İlacın uygulama yolu ve dozu yanlış seçilmiş olabilir.

Antibiyotik sağaltımında başarısızlığın nedenleri

- ◆ Destekleyici sağaltım yetersiz kalmış olabilir.
- ◆ Bakım yetersizdir ve hastalıkla birlikte gelişen stres durumu ortadan kalkmamış olabilir.
- ◆ Miyadı dolmuş veya kalitesiz ilaç kullanılmış olabilir.

[Br J Clin Pharmacol](#). 2014 Aug;78(2):218-43. doi: 10.1111/bcp.12298.

Substandard drugs: a potential crisis for public health.

[Johnston A](#)¹, [Holt DW](#).

Author information

Abstract

Poor-quality medicines present a serious public health problem, particularly in emerging economies and developing countries, and may have a significant impact on the national clinical and economic burden. Attention has largely focused on the increasing availability of deliberately falsified drugs, but substandard medicines are also reaching patients because of poor manufacturing and quality-control practices in the production of genuine drugs (either branded or generic). Substandard medicines are widespread and represent a threat to health because they can inadvertently lead to healthcare failures, such as antibiotic resistance and the spread of disease within a community, as well as death or additional illness in individuals. This article reviews the different aspects of substandard drug formulation that can occur (for example, pharmacological variability between drug batches or between generic and originator drugs, incorrect drug quantity and presence of impurities). The possible means of addressing substandard manufacturing practices are also discussed. A concerted effort is required on the part of governments, drug manufacturers, charities and healthcare providers to ensure that only drugs of acceptable quality reach the patient.

© 2013 The Authors. British Journal of Clinical Pharmacology published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of The British Pharmacological Society.

Kalitesiz ilaç

- ◆ Üretim sırasında kalite kontrol sürecinin yetersizliği şeklinde üretilenler (Farkına varılmayan)
- ◆ Kasıtlı hile-dolandırıcılık şeklinde üretilenler
- ◆ **Bunların hangisinin daha çok katkısı var?**

Kalitesiz ilaç

- ◆ Yasal ancak düşük kaliteli ilaçlar vakaların çoğunu oluşturmaktadır.
- ◆ Mevzuat daha çok kasıtlı hileli ve sahte ilaçlara yoğunlaştı
- ◆ **Yasal ancak kalitesiz ilaçlar hasta sağlığına daha büyük tehdit oluşturmaktadır.**

Veteriner İlaç nedir?

Veteriner hekimliği sanatının ve Hayvan yetiştiriciliğinin en önemli aracıdır.

Artık ilaç kullanılmadan,

- hiçbir sağaltım seğeneği,
- Üretim modeli,
- Sağlıklı, verimli ve ticari hayvancılık seğeneği

düşünülememektedir.

Yanlış, hatalı ve amaç dışı ilaç kullanılması

- ◆ Etik değildir.
- ◆ İnsan ve hayvan sağlığı tehlikeye girer.
- ◆ Ekonomik kayıplar olur.
- ◆ Çevre sorunları görülür.
- ◆ Direnç (özellikle malarya ve tüberküloz)

SONUÇ: Veteriner ilacı tehlikeli bir silahtır.

Veteriner İlaçları

- Yüksek düzeyde **kaliteli**,
- Optimum düzeyde **etkili**,
- Kesinlikle **güvenli**,

Böylece tüketici yararına uygun olmalıdır.

Beşeri hekim insan için, veteriner hekim insanlık içindir .