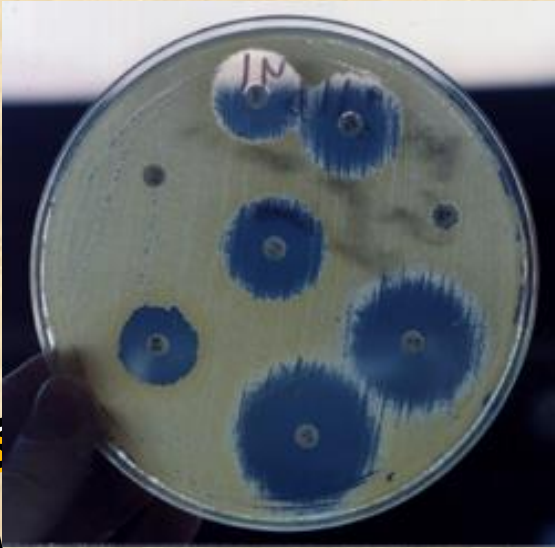


MİKROORGANİZMALAR

VE

KEMOTERAPÖTİK MADDELER



- Kemoterapötik maddeler, kimyasal maddelerden elde edilen antimikrobiklerdir.
- Antibiyotikler ise bakteri veya mantarlardan elde edilen antimikrobik maddelerdir



KEMOTERAPÖTİK MADDE

Çok küçük miktarlarda (sağaltım dozları), mikroorganizmalar üzerinde zarar verici etkileri (parazitrop etki) büyük; buna karşılık organizma üzerindeki etkileri (organotrop etki) çok küçük olan yada hiç bulunmayan, enfeksiyon hastalıklarının sağaltımı amacı ile kullanılan kimyasal maddelerdir.

Mikroorganizma üzerindeki zarar verici etki → parazitrop etki

Organizma üzerindeki zarar verici etki → organotrop etki



- Kemoterapötik maddenin sağaltım dozlarında parazitrop etkisinin büyük, organotrop etkisinin çok küçük yada hiç bulunmaması özelliğine "**SEÇİCİ TOKSİK ETKİ**" denir.
- Seçici toksik etki mikroorganizma hücresi ile memeli hücresi arasında yapı ve biyokimyasal mekanizmalar bakımından var olan farklılıklardan dolayı meydana gelmektedir.
- Seçici toksik etki kemoterapötikler ile antiseptiklerin arasındaki en önemli farktır.



Terapötik indeks: Tedavi edici dozun toksik doza oranıdır. Terapötik indeks ne kadar yüksekse antibiyotik o kadar etkilidir.

Bir antimikrobiyal ajana duyarlı olan mikroorganizma çeşitliliğine "antimikrobiyal spektrum" denir.

Bir ya da birkaç m.o türüne etkili olan antimikrobiyal ajanlara "dar spektrumlu", çok sayıda m.o türüne karşı etkili olan antimikrobiyal ajanlara "geniş spektrumlu" denir.





ANTİBİYOTİK

Bazı bakteri veya mantar cinsinden mikroorganizmalar tarafından üreme ortamlarında oluşturulan ve başka mikroorganizmalar için mikrobiyostatik ya da mikrobisit etki gösteren ve sağaltımda kullanılan maddelerdir. Doğal, sentetik veya semi-sentetik elde edilebilirler.

Genel olarak her kemoterapötik madde, konsantrasyonuna bağlı olmak üzere başlangıçta **mikrobiyostatik** ve daha yüksek yoğunluklarda **mikrobisit** etki gösterir. Önemli olan organizmaya zarar vermeyen terapötik dozlarındaki etkidir.



Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılmaları



1. Bakterisidler

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

2. Bakteriyostatikler

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



KEMOTERAPÖTİK MADDELERİN ETKİ MEKANİZMALARI



1.) Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Ederek Etki Gösterenler

Peptidoglikan oluşumunda rol oynayan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerinin bloke edilmesi esasına dayanır. (bakterinin aktif üreme dönemi boyunca etkilidir. **Bakterisid etkilidirler**)

Beta-Laktam Grubu Antibiyotikler

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Karbapenemler (imipenem, meropenem)
- Monobaktamlar (aztreonam)
- Beta laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam)



- Beta-Laktam Halkası İçermeyen Antibiyotikler

- Glikopeptidler
 - Teikoplanin
 - Vankomisin
- Sikloserin
- Basitrasin
- Fosfomisin



2.) Hücre Zarına Etki

Sitoplazmik membranın seçici geçirgenliğini bozarlar veya erimesine neden olurlar.

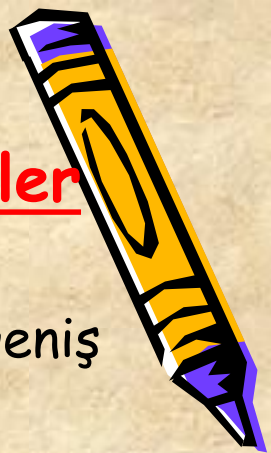
Sitoplazma zarındaki fosfolipidler ile reaksiyona girerek hücre geçirgenliğini arttırır ve ozmotik bütünlüğü bozarlar (madde alış verişi bozulur. **bakterisid etki** oluştururlar. Bu grup gelişimini tamamlamış bakterileri de öldürürler .

- Polimiksinler
- Nistatin ve Amfotersin B
- Azol Türevleri (Mikanozol, Ketokonazol, İtrakonazol, Flukonazol)



3.) Protein Sentezini İnhibe Ederek Etki Gösterenler

- Bu tip etki gösteren kemoterapötikler çoğunlukla geniş spektrumludur.
- Tetrasiklinler, t-RNA'nın ribozomlara bağlanmasını engellerler.
- Kloramfenikol, t-RNA kompleksine bağlanıp peptidil transferazı bloke ederek peptit zincirinin uzamasını engeller.
- Makrolid: 50S alt ünitesinin 23S ribozomla RNA'sına reversibl bağlanarak tRNA'nın ribozomdan ayrılmasını bloke ederek peptit zincirinin uzamasını engeller.
- Linkozamidler: (Klindamisin, linkomisin) peptid bağı oluşumunu engeller.





- Aminoglikozitler; (30S alt birimine irreversibl bağlanma bakterisidal) DNA' dan gelen mesajın yanlış okunmasına (anormal proteinlerin oluşması) ve/veya protein sententezinin erken sonlanmasına (mRNA'nın ribozomdan erken ayrılması sonucunda) yol açar.
- Ortaya çıkan eksik proteinler sitoplazma zarına girerek permeabiliteyi değiştirir ve daha fazla miktarda aminoglikozidin hücre içine girmesine dolayısı ile antibakteriyel etkinliğin artmasına neden olur. Bu nedenle aminoglikozidler diğer protein sentezi inhibitörlerinden farklı olarak bakterisit etki gösterir.





Ribozomun 30 S Alt Ünitesinin Fonksiyonunu Bozanlar

-**Tetrasiklinler** (Tetrasiklin, Oksitetrasiklin, Klortetrasiklin, Demoklosiklin, Doksisisiklin, Minosiklin): tRNA' nın ribozoma bağlanması engellenir.

-**Aminoglikozidler** (Streptomisin, Neomisin, Kanamisin, Gentamisin, Tobramisin, Amikasin, Netilmisin): Bakterisidal etkilidirler.





Ribozomun 50 S Alt Ünitesinin Fonksiyonunu Bozanlar

-**Makrolidler** (Eritromisin, Oleomindisin, Spiramisin, Klaritromisin, Roksitromisin, Azitromisin,): tRNA'nın ribozomdan ayrılmasını engeller.

-**Kloramfenikol, Tiamfenikol:** peptidiltransferaz bölgesine reversibl olarak bağlanarak transpeptidasyonu önleyerek bakteriyostatik etki meydana getirir.

-**Linkozamidler** Linkomisin, Klindamisin: peptid bağı oluşumunu engeller.



4.) Nükleik Asitlerin Sentezini İnhibe Ederek Etki Gösterenler

- Kinolonlar : hem DNA' ya hem de enzime bağlanmak suretiyle bakteri hücreesindeki iki ayrı topoizomerazın aktivitesini inhibe eder. DNA giraz (Topoizomeraz II: süpersarmal oluşumu), Topoizomeraz I: süpersarmal açılımı.

Topoizomeraz aktivitesinin inhibisyonu sonucu; DNA replikasyonu ve onarımı, transkripsiyon ve DNA ile ilgili hücre işlevleri engellenir ve bakterisit etki meydana gelir.

Kinolonlar: Klorokin, novobiosin, sinoksasin

Florokinolonlar: ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin, pefloksasin





- RNA' nın Fonksiyonunu Bozanlar (Rifamisin, Rifampisin, Etambutol): RNA polimeraz enzimini inhibe ederek genetik materyalden yapılan mRNA sentezini inhibe eder.



5.) Kimyasal Yapılarındaki Benzerlik Dolayısıyla Bakteri Metabolizmasını Bozarak Etki Gösterenler (Antimetabolit etki)

Bir hücrede DNA sentezi ve protein sentezini sağlayan enzimlerin aktivite gösterebilmesi, pürin ve pirimidinlerin sentez edilebilmesi, folik asidin varlığına bağlıdır. İnsan hücreleri bunu dışarıdan alır. Bakteriler sentezler. Çünkü folik asidi buldukları ortamdan absorbe edemezler.





- Folik asidin ön maddesi para amino benzoik asid (PABA) enzimler vasıtası ile bir dizi reaksiyon sonucunda folik aside çevrilir. PABA ile sülfonamidlerin kimyasal yapıları birbirine çok benzer Bu benzerlik nedeni ile sülfonamidler bakteri hücrelerinde PABA'nın yerine geçer.
- Folik asid sentezinin ilk aşamasında görev yapan dihidropteroat sentetaz enzimi PABA' ya değil sülfonamide bağlanır ve folik asid sentezi durur.





- Sonuç olarak DNA sentezi için gerekli olan pürin ve pirimidinler sentezlenemez ve bakteri üremesi engellenir.
- Sulfonamidler ve Trimetoprim-sulfametoksazol bu gruptadır.



Direnç oluşum mekanizmaları

1- Hedef molekülün değişmesi:

Antibiyotiğin hücrede birleştiği molekülün yapısı kromozomal mutasyonla değişikliğe uğradığı zaman, antibiyotiğin o moleküle uygunluğu azalır ve ya kaybolur.

Örn: beta laktam antibiyotiklerin bağlandığı PBP' lerin yapısında meydana gelen değişiklik, antibiyotiğin PBP' lere bağlanamamasına neden olur.

Metisiline dirençli *S. aureus*



2- Bakteri Hücrelerine Girişin Engellenmesi

Gram negatif bakterilerde beta laktam antibiyotiklerin sitoplazma zarına geçişleri hücre duvarında bulunan porin proteinlerine bağlı olarak gerçekleşir. Porin proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen değişiklik, bu proteinlerin yapısının da değişmesine neden olur. Sonuçta beta-laktam antibiyotikler hücredeki hedef moleküllere ulaşamaz ve bakteri direnç kazanmış olur.

Pseudomonas aeruginosa 'da karbapenemlere direnç





3- Bakterinin antibiyotiği inaktive eden enzimleri sentez etmesi

Bu tür dirence örnek Beta laktam antibiyotikleri inaktive eden beta laktamaz enzimleridir.

Penisilinler → Penisilinaz

Sefalosporinler → Sefalosporinaz

Her iki grup antibiyotiği inaktive edenlere genişlemiş spektrumlu beta laktamaz denir.

Beta laktamazlar tüm beta laktam antibiyotiklerde bulunan beta-laktam halkasındaki bir bağı hidrolize ederek halkanın parçalanmasına ve antibiyotiğin etkisiz hale gelmesine neden olurlar.





4-Hücre dışına aktif atılım

Kromozom veya plazmidlerle kodlanan bu tip dirençte antimikrobiyal maddeler bakteriler tarafından hücre dışına atılır. Birçok antibiyotiğin birden hücre dışına atılmasına "çoğul ilaç boşaltma pompaları" adı verilir. *S.aureus*, *P. aeruginosa* ve *E coli*' de kinolon direnci böyle oluşur.



DİRENCİN KAYNAKLARI



1) Genetiğe bağılı olmayan Direnç

- Bakterilerin içinde bulunduğu koşullara bağılı olarak gelişen, bu koşulların ortadan kalkması durumunda kaybolan, yani kalıcı olmayan dirençtir.
- Bakterilerin L şekillerinin hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotiklerden etkilenmemesi





2) Genetiğe Bağlı Direnç

- a) **Doğal Direnç:** Bir bakterinin tüm suşlarında doğal olarak bulunan kromozomal dirençtir.
- Enterokoklar beta laktam antibiyotiklere ve özellikle sefalosporinlere dirençlidir. Nedeni Enterococcus cinsinden bakterilerin PBP' lere zayıf afinite göstermeleridir.





- **b)Kazanılmış Direnç:** Kalıcı olan bu direnç kromozomal veya ekstrakromozomal olarak ortaya çıkar.
- Mutasyon ya da rekombinasyon sonucunda bakteri kromozomu üzerinde bulunan genlerde meydana gelen değişikliğe bağlı olarak antimikrobiyallere direnç gelişir. Bu yolla bakteri örneğin önceden sentezleyemediği enzimleri sentezleyerek ya da antimikrobiyallerin hedefi olan molekülleri değiştirerek kromozomal direnç kazanmış olur.





- Ekstrakromozomal direnç ise plazmidler, transpozonlar ve integronlarla olur.





- **c) apraz direnç:** Bir antibiyotiğe direnç kazanmış bir m.o nın benzer mekanizma ile etkili başka bir antibiyotiğe de direnç kazanmasıdır.

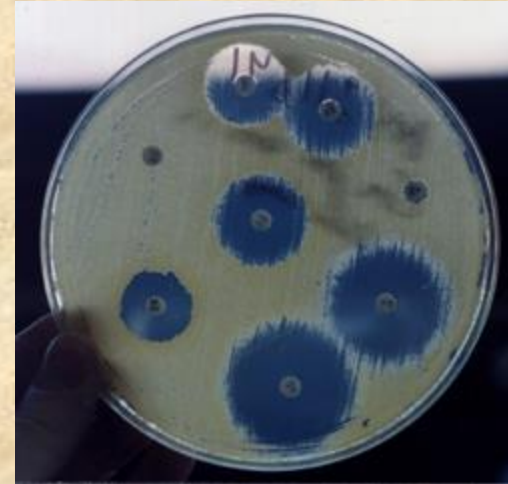


ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ

- Agarda disk difüzyon testi
- Agar dilüsyon (katı besiyerinde sulandırma) testi
- Broth dilüsyon (sıvı besiyerinde sulandırma) testi
 - Mikrobrot dilüsyon (çok az miktarda sıvı besiyerinde sulandırma) testi

Agarda disk difüzyon testi

Bir agar plağı üzerine belirli bir yoğunluktaki bakteri homojen olarak yayılır. Antibiyotikleri içeren kağıt diskler agar yüzeyine konulur. Agar plağı 18- 24 saat 37 °C' de inkübe edilir.



Agar dilüsyon (katı besiyerinde sulandırma) testi

Bir tek kemoterapötik maddenin değişik konsantrasyonları, agar plaklarına ilave edilir. Test edilecek mikroorganizmalar bu agar plaklarına ekilir. Agar plakları 18- 24 saat 37 °C' de inkübe edilir. Süre sonunda mikroorganizmaların üremediği kemoterapötik madde miktarı göz önüne alınarak (MIC) minimal inhibisyon konsantrasyon miktarı bulunur.



Broth dilüsyon (sıvı besiyerinde sulandırım) testi

Bu yöntemde, değişik yoğunlukta kemoterapötik madde içeren sıvı besiyerlerine belli miktar test edilecek mikroorganizma inoküle edilip, inkübe edilmektedir.

Bakteri üremediği (besiyerinin berrak olduğu) son tüp MIC (minimal inhibisyon konsantrasyonu) değerini, berrak olan tüplerden katı besiyerine yapılan ekimlerde bakterinin üremediği konsantrasyonlarda MBC (minimal bakterisidal konsantrasyon) değerini gösterir.



