

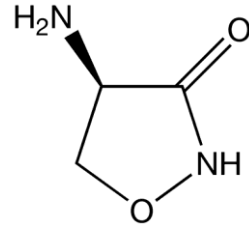
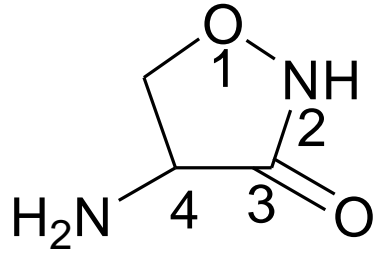
AMİNO ASİT ANTİBİYOTİKLER

Prof. Dr. İlkey Yıldız

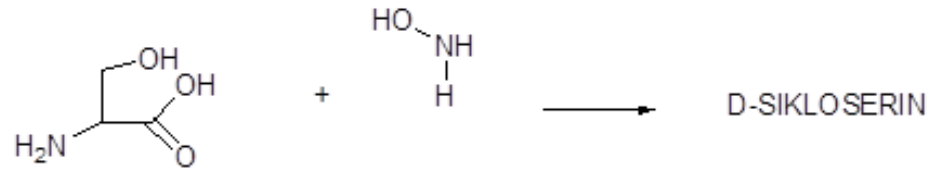
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
2016-2017 Bahar Dönemi

D-CYCLOSERINE

ORIENTOMYCINE



D-4-Amino-3-isoxazolidinon



1955 civarı *Streptomyces orchidoceus* kültürlerinden izole edilmiştir. Aynı yıl Stammer tarafından sentezi gerçekleştirilmiştir.

Yapısı 1 mol SERİN'in 1 mol HİDROKSİLAMİN içerir.

Kull:

Geniş spektrumludur. Gr (+), Gr (-), Riketsiyalar, bazı protozoerler ve özellikle Mycobacteriumlara (koch ve lepra basili) karşı son derece etkilidir. Yüksek kons. da üriner yolla atıldığından, üriner yollar enfeksiyonlarında kull.

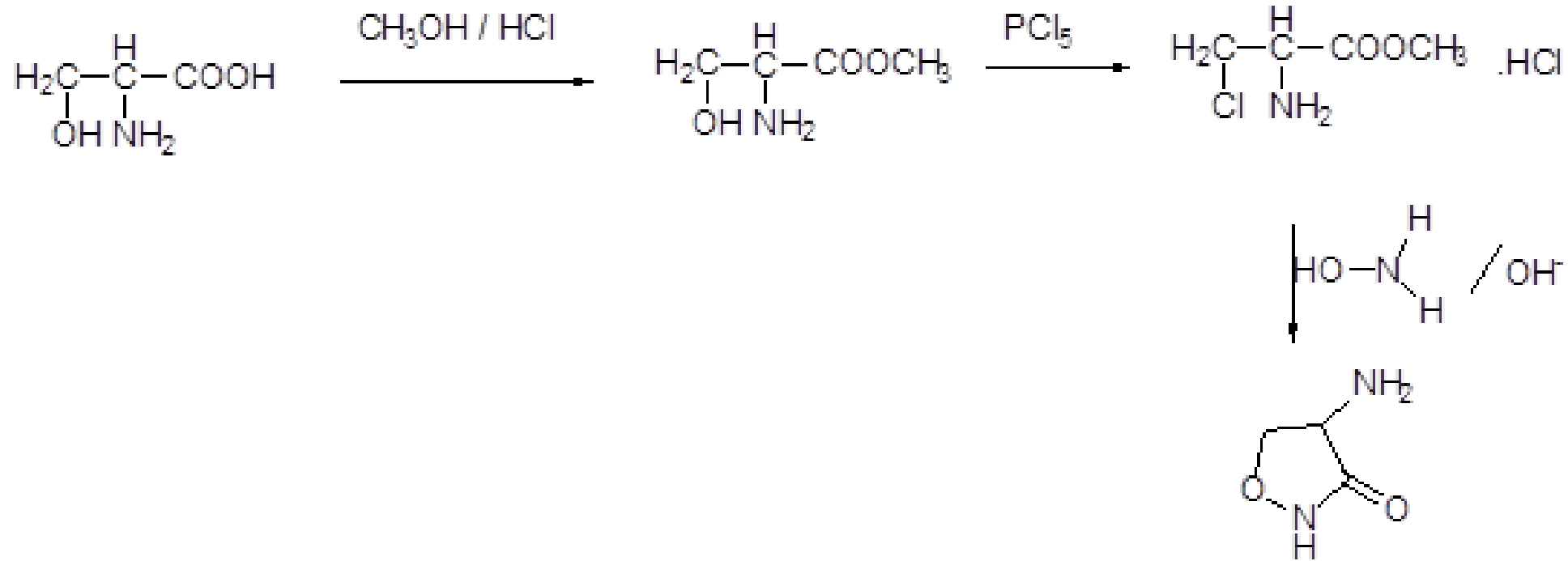
Etki Şekli:

Etkisi, hücre duvarı ana maddesi MUREİN in peptapeptit yapısının oluşumunu engellemek biçiminde, hücre duvarını sentezini engellemekle ortaya çıkar.

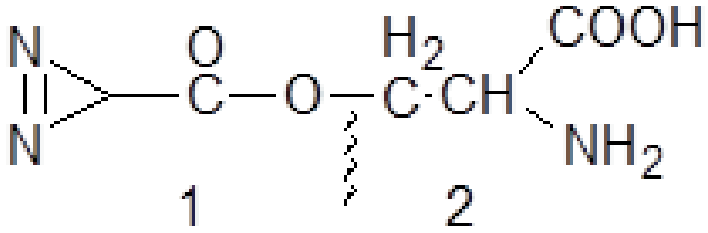
Yan Etki Toksisite:

SSS de eksitasyona neden olurç Epilepsi krizi şeklinde krizlerde neden olmakta, uykusuzluk, ajitasyon, aşırı öfori şeklinde yan etkileride görülmektedir.

D-Sikloserin'in sentezi;



AZASERİN



Di-azoasetik asit ile L-serin in esteridir.

Serindiazoasetat

D-diazoasetil-L-serin

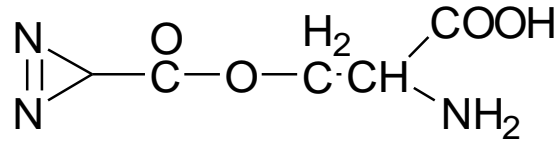
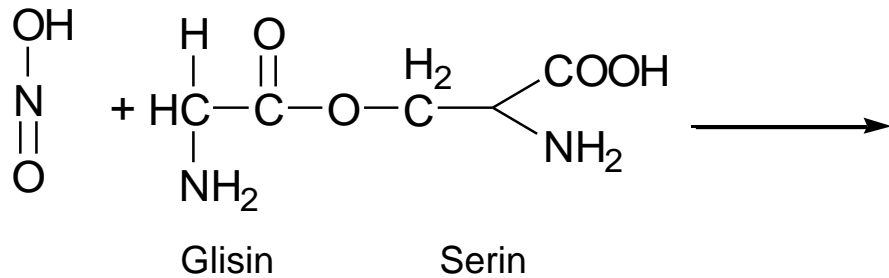
Kull:

- Antibiyotik aktivitesi düşüktür.
- Aminoasit antagonisti olarak etkisini gösterir.
- Daha çok anti-neoplastik amaçla kullanılır.

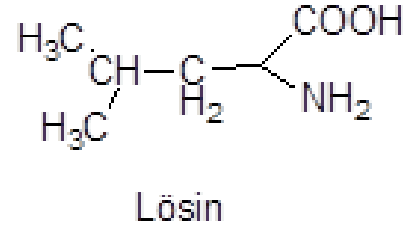
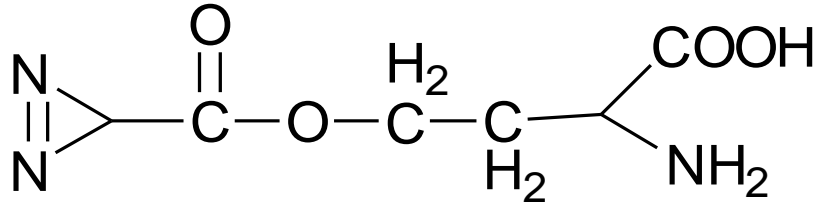
Hazırlanışı:

Streptomyces türlerinden vede sentez yoluyla hazırlamak mümkündür.

Sentezi:



DON 6-diazo-5-okso-1-norlösin



Kull:

Bu bileşikte aminoasit antagonisti olarak etkisini gösterir. Anti-neoplastik amaçla kull.

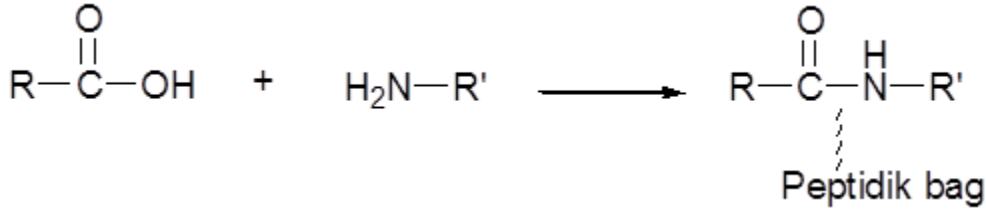
Streptomyces türlerinden yada sentetik yolla hazırlanır.

POLİPEPTİD ANTİBİYOTİKLER

Prof. Dr. İlkay Yıldız

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
2016-2017 Bahar Dönemi

Polipeptid Antibiyotikler



Peptid zincirlerine **polipeptid** denir.
Peptidik bağ iki aminoasit arasında oluşur.

Bu grup antibiyotikler, **amid bağları** ile bir araya gelen **farklı aminoasitlerden** oluşmuştur. Birçok aminoasit içerirler.

Yapılarında bulunan **amino veya karboksi gruplarının durumuna göre, bazik, asidik veya nötral özellik** gösterirler. Nötral özellikte olanlar, örneğin GRAMİCİDİN ler düz zincir şeklindedirler. Asidik veya bazik özellik taşıyanlar ise siklik bir yapı meydana getirecek şekilde peptidleri içerirler.

Diğer antibiyotiklerden farklı olarak basiller tarafından meydana getirilirler. Antibakteriyal spektrumları oldukça dardır. Örneğin: **GRAMİCİDİN ler sadece Gram + organizmalara** karşı etkilidirler. **POLİMİKSİNLER ise Gram – organizmalara** karşı aktivite gösterirler. Barsak mukozası tarafından absorbe olmazlar. Ağız yoluyla verilirse, ancak barsaklarda lokal bir etki gösterirler. **Parenteral yolla genelde toksik özellik** gösterirler. Hemolitik etki görülür. Böbrek için ve SSS için toksiktirler.

Polipeptit yapılarıyla bilinen bu antibiyotikler yapısal özelliklerine göre,

Sadece amino asitlerin polimerizasyonuyla oluşmuşlarsa **homomer** grup, amino asit yanında başka monomer gruplar içerenler **heteromer** grup olarak ikiye ayrılır.

Yapıları düz zincirli (lineer) veya siklik olabilir. Siklik yapıli antibiyotikler, **homodet** halka sistemi veya **heterodet** halka sistemi taşıyanlar olarak ikiye ayrılır. Homodet peptitlerde siklizasyon sadece disülfür köprüleriyle kurulurken, heterodetlerde ester ve eter köprüleriyle kurulur. Aşağıda yapısal sınıflama şematize edilmiştir.

TYROTHRICINE

NeoletR

HydrotricineR

Bacillus brevis

% 20 oranında GRAMİCİDİN ve %80 oranında TYROCİDİN olmak üzere iki değişik polipeptid karışımıdır. (İçinde iki polipeptid bulunur)

Suda çözünmez, alkol ve dilüe asitlerde çözünür. Klinikte kullanılan süspansiyonları, alkol çözeltisi içine hesaplanan miktar distile su veya izotonik **salin çözeltileri** ilave edilerek hazırlanır.

Tyrocidin, amino asitlerden oluşan ve birbirlerine peptid bağları ile bağlanmış (HOMODETİK) bir halkalı polipeptid yapısıdır.

Etki ve Kullanılışı:

Tyrothricin, **bakteri plazma membranının permeabilitesini arttırarak bakterisit** etki gösterir. **Gram + organizmalara** karşı etkilidir. Hemolitik etki gösterdiği için parenteral yolla kullanılmaz. Lokal kullanılışı vardır.

Jinekolojik yaraların yıkanmasında, pomatları halinde ekzemada, pastilleri halinde anjinde ve ağız yaralarında kull.

GRAMİCİDİN

GraneodinR

Kenacort-AR

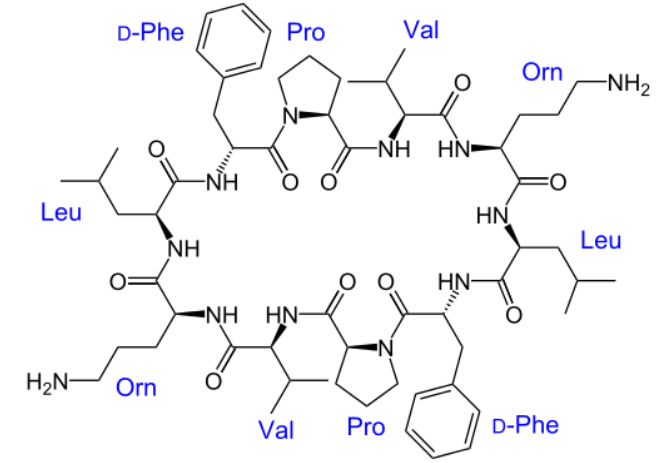
KenacombR

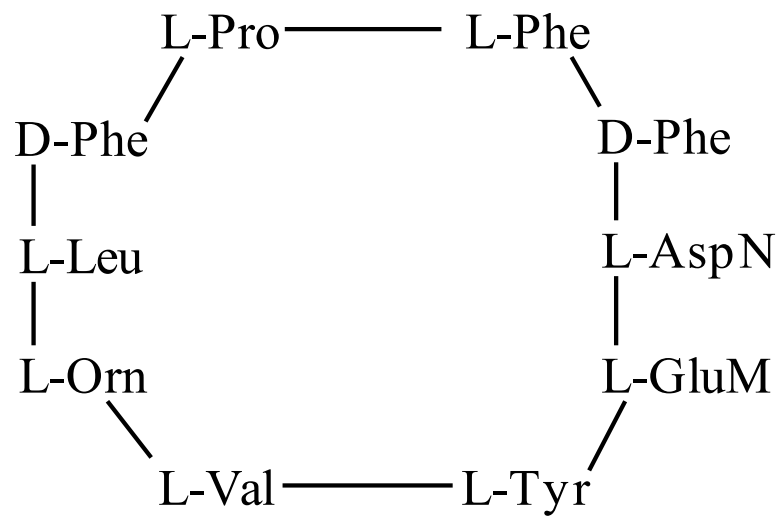
Bacillus brevis isimli basil kültürlerinden elde edilen Tyrothricin den izole edilen bir antibiyotiktir. **Gramisidin, zincir yapısında bir polipeptit** dir. **Nötral** özelliktedir. Terminaldeki NH_2 grubu formik asitle amidifiye edilmiştir, diğer taraftan ise bir mol etanolamin yapısı taşır. Gramicidin A, B, C ve D şekillerinin karışımıdır. Gramisidin A beş değişik aminoasitten oluşan bir yapıdır. Gramisidin B, altı değişik aminoasitten oluşmuştur. Gramisidin A yapısındaki bir triptofan parçası yerine L-fenilalanin parçasını içerir.

Gramisidin C yapısında ise bir triptofan parçası yerine tirozin parçası bulunmaktadır.

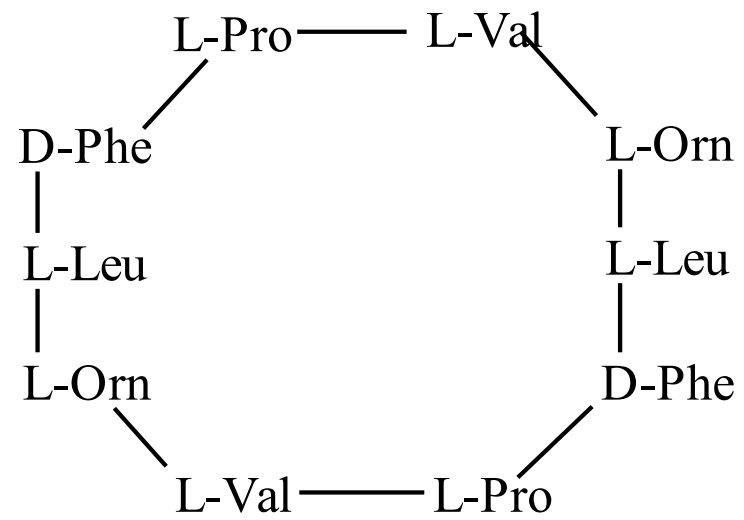
Kull:

Gramisidin Gram + organizmalara karşı topik olarak kull.





Tirotrisin-A



Gramisidin-S

BASİTRASİN Thiocilline Cortimycine

1945 yılında *Bacillus subtilis* ten izole edilmiştir.

Yapısı:

Birçok polipeptid türevlerinin kompleks karışımını içerir. En az 10 polipeptid yapısı içerir. Bu karışımın içinde yüzdesi en fazla olan ana madde **BASİTRASİN A** dır. Küçük miktarlarda B, D, E ve F bulunur.

Basitrasin A, dallanmış bir halkalı polipeptittir.

Saklanması:

Higroskopik özelliğinden dolayı sıkıca kapalı kaplarda ve buzdolabında saklanmalıdır. Sulu çözeltileri ortam pH sında ve ısıdan etkilenirler. Hafif asidik veya nötral çözeltileri şeklinde 0-5°C de saklanabilir.

Farmakokinetiği:

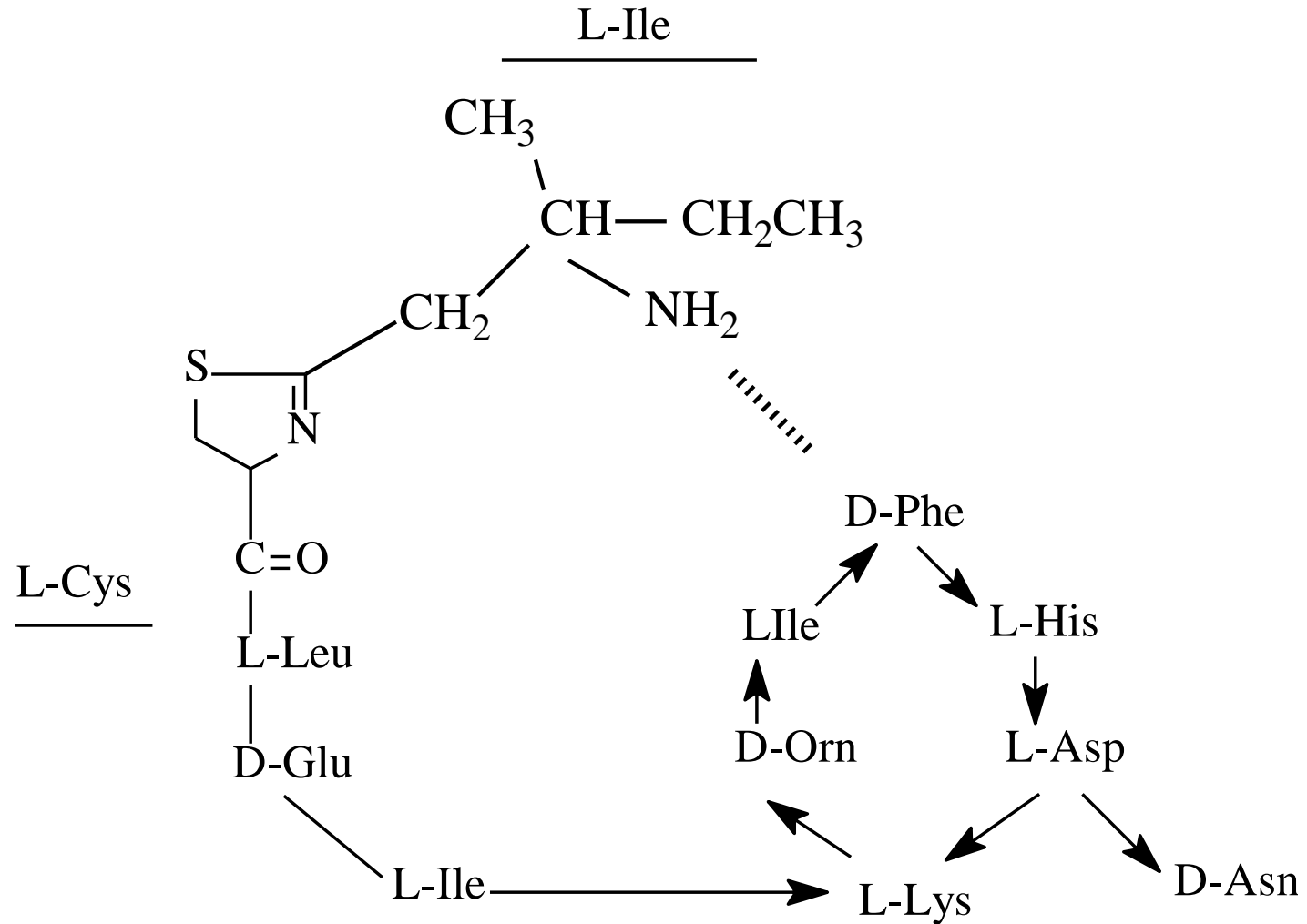
Ağır metal tuzları basitrasini çökelterek inaktive ederler. Fakat Zn^{++} tuzları şeklinde kullb.

Kull:

Basitrasin, **bakteri hücre çeperi sentezini inhibe ederek** etkisini gösterir. Genellikle **Gram + bakterilere** karşı etkilidir.

Topik olarak lokal enfeksiyonlarda kullanılır. IM enjeksiyonlar şeklinde sistemik etki göstermesi amacıyla kull.

Basitrasin



POLİMİKSİN B SÜLFAT PolimisinR TerramycineR Terra-Cortol^R

1947 yılında *Bacillus polymxa* dan izole edilen polipeptidlere polimiksinler adı verilmiştir. KATYONİK DETERJANLAR olarak da adlandırılan polimiksinler bazik özellikte polipeptidler dir. Mineral asitlerle suda çözünen tuzları oluşur. Sistemik olarak kullanıldığında karaciğeri en az harap eden yapı olan Polimiksin B sülfat tuzu şeklinde ilaç olarak kull.

Suda çözeltileri hafif asidiktir. (pH= 5-7.5) Buzdolabında 6 ay saklanabilir. Bzik çözeltileri ise dayanıksızdır.

Polimiksin B sülfat yalnızca Gram – organizmalara karşı etkilidir. Güçlü bir bakterisit etki gösterir. Ancak, GI sistemden absorbe olmaz. Barsak antiseptiği olarak kull. Bugün için en çok kullanılışı Göz, Cilt, Bronşlar, Dış kulak yolu ve vücut boşluklarının enfeksiyonlarında (yara ve yanıklarda enflamasyona karşı) pomad, toz, aerosol, solusyon şeklinde kull.

Yaraların ve yanıkların lokal enfeksiyonlarında, Gram + organizmalara karşı etkili olan Basitrasin ile kombine olarak topik şeklinde kull. Ayrıca sistemik enfeksiyonların tedavisinde IM olarak da kull.

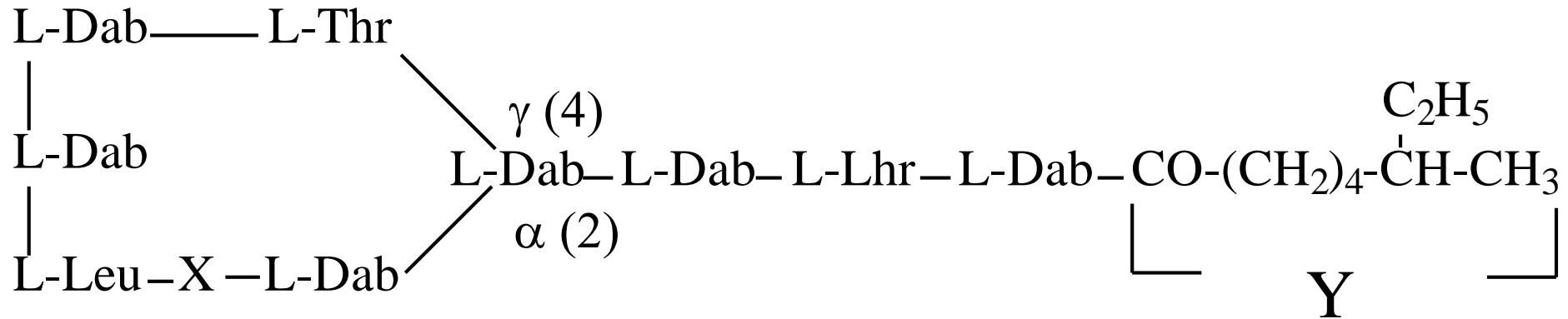
COLİSTİN SÜLFAT (POLİMİKSİN E) KolimestinR StreptogelR SuperkolitR

Aerobacillus colistinus dan izole edilen bir polipeptittir.

Bu antibiyotiklerdeki major bileşik COLİSTİN A dır ve POLİMİKSİN E olarak da adlandırılır. **Colistin A nın Polimiksin B den farkı D-fenilalanin yerine D-Lösin taşımasıdır.**

Kolistinin sülfat ve metansülfonat tuzları kullanılmaktadır. **Sülfat şekli pediatrik süspansiyonların hazırlanmasında, metansülfonat şekli ise IM enjeksiyonlarında kull.**

Üriner sistem enfeksiyonları oluşturan gram negatif organizmalara karşı kull (Barsak antiseptiği olarak)



X: D-Leu, Kolistin - B Y= Isooktanoik asit
 D-Phe, Polimiksin - B Y= 6̄-metiloktanoik asit

L-Dab: 2,4-Diaminobutirik asit

GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER

VANKOMİSİN, Vancocin-CP®,

Nocardia orientalis fermentasyon ürünü glikopeptid yapısında bir antibiyotik. Suda çözünür HCl tuzu olarak kullanılır. Aynı sınıfta bir diğer glikopeptid antibiyotik Teikoplanindir.

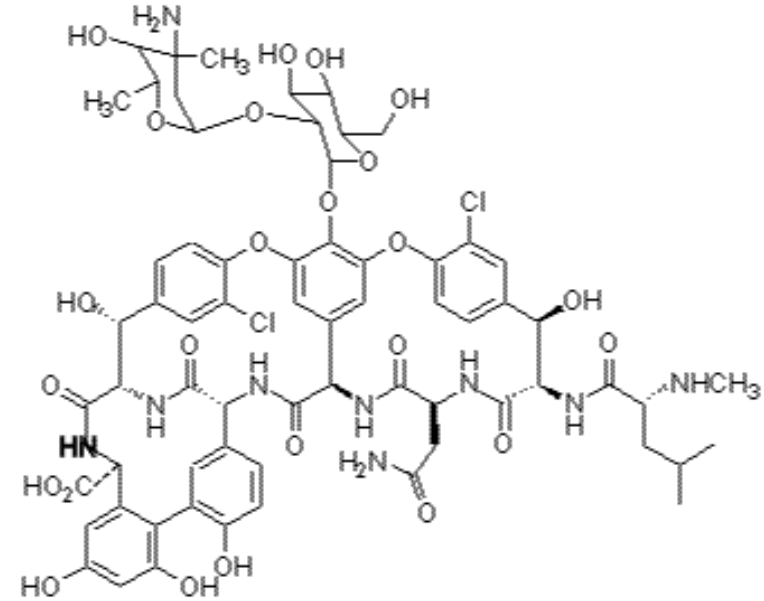
Moleküler Etki Mekanizması

Vankomisin bakterisit etkilidir.

Açıl-D-ala-D-ala transpeptidaz inhibitörüdür.

Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder.

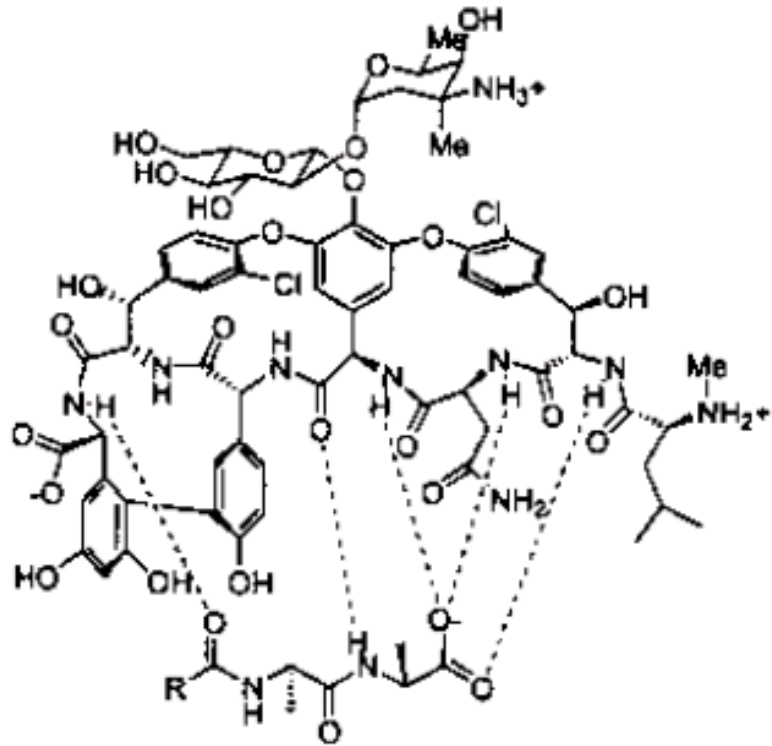
Beta-laktam benzeri etki fakat farklı mekanizma ile. Başka bir deyişle vankomisin ve teikoplanin substrat olarak hareket ederler.



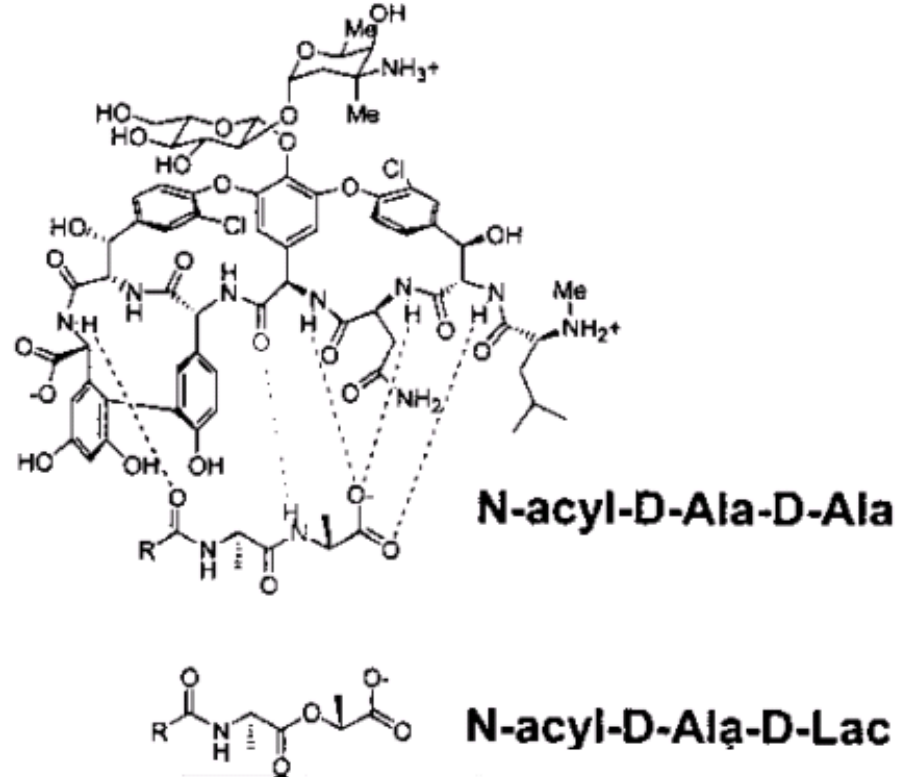
Vancomycin

ETKİ MEKANİZMASI

GLİKOPEPTİDE KARŞI REZİSTANS



N-asil-D-Ala-D-Ala'ya 5 hidrojen bağı ile bağlanırlar



Bakteri, D-Ala-D-Ala peptidinin yapısını, D-Ala-D-laktat'a dnstrerek, vankomisine karşı afiniteyi azaltır.

KLİNİK KULLANIM

Gram(+) ve anaeroblara karşı bakterisidal

Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve ayrıca *Clostridium difficile* enfeksiyonlarına karşı.

Son zamanlara kadar, vankomisine direnç görülmemekte idi, ancak bazı enterobacter (*Enterococcus faecalis*) ve birkaç vakada metisiline dirençli *S. Aureus* enfeksiyonlarında direnç oluşumu gözlenmiştir. Bunlarda D-ala gruplarının laktat birimlerine dönüştüğü belirlenmiş.

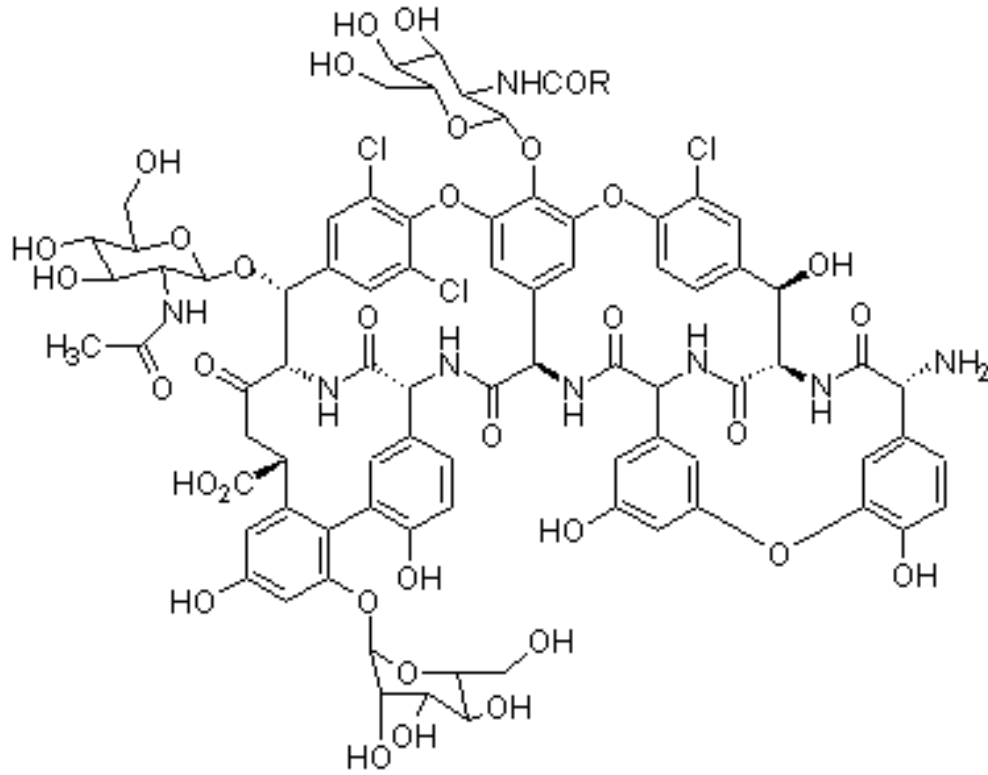
Bu tip direncin mikroorganizmalar arasında transferi korkusu ile ve vankomisin başka türlü tedavi edilemeyen duyarlı bakterilere karşı özel etki spektrumu nedeniyle, bu antibiyotik rezerv listesine alınmıştır.

TOKSİSİTE ve FARMAKOKİNETİK

- 1. Vankomisin, işitme kaybına neden olabilir ve nefrotoksik bir moleküldür.**
- 2. Vankomisinin GI sistemden yeterli emilimi yoktur ve bu nedenle parenteral kullanılır. Parenteral kullanımda vücutta dağılımı iyidir. Böbreklerden atılır. İV uygulama ağırlıdır, bu nedenle ilaç yavaş damlalar halinde uygulanmalıdır.**

TEİKOPLANİN Targocid®

Fermentasyon ürünüdür. Vankomisine benzer yapısal özelliktedir.



Teicoplanin

GENEL ÖZELLİKLER

- 1. Vankomisine nazaran yapısal farklılıklar yağda çözünürlüğü artırmıştır; dokulara ve bakteriye dağılımı daha iyidir.**
- 2. Yüksek protein bağlanma özelliği ile vücutta daha uzun kalır ve bu özelliği sayesinde tek doz uygulanabilir.**
- 3. Vankomisine kıyasla enjeksiyonları daha az irritandır ve im ve iv kullanılabilir. İv uygulamayı takiben histamin salınımına neden olmadığından daha az toksiktir.**
- 4. Özellikle Gram(+) mikroorganizmalara karşı etkilidir ve vankomisin ile aynı mekanizma ile etkisini gösterir.**