

KEMOTERAPİ

Prof.Dr. Ali BİLGİLİ

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi



- 19. yy. Paul Ehrlich
- Konakçıya zarar vermeksizin hastalık etkenlerini...
 - *Helmint, protozoa, bakteri, virus,*
 - *Tümör/ kanser hücreleri*
- **Seçici / seçkin etki**
- Metal tuzları, iyot, fenol
- 1871 Pasteur - **Antibiyoz**
- Ehrlich
 - Sistemik kemoterapötikler
- 1929 A.Fleming - Penisilin
- 1932 Domag - Prontosilin

Sınıflandırma

- Antibiyotikler
- Antelmentikler
- Protozoonlara etkiyenler
- Böceklerle etkiyenler
- Mantarlara etkiyenler
- Antiseptik-
dezenfektanlar
- Viruslara etkiyenler
- Kanser sağaltımında
kullanılanlar



İstenmeyen etkileri

1. Alerjik etki
2. Karsinojenik, teratojenik etki
3. Bakteri topluluğunun etkilenmesi
4. Doku/organ hasarı



ANTİBİYOTİKLER

Prof.Dr. Ali BİLGİLİ

A.Ü.Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi



- Bakteri, mantar, aktinomisetlerce ya da sentetik olarak hazırlanan
 - Bakteri gelişimini engelleyen ya da öldüren
- *Bakteriler şekillerine göre;*
 - Koklar, çubuklar, riketsiyalar...
- *Boyanma özelliklerine göre;*
 - Gram pozitif - Gram negatif



Antibakteriyel etkinin değerlendirilmesi

Antibakteriyel etkinlik

1. Bakteriyostatikler

- *Tetrasiklin, makrolid, kloramfenikol, sülfonamid, kinolonlar*

2. Bakterisidler

- *Beta-laktam, nitrofuran, aminoglikozid, polimiksin, novobiosin*

Etki spektrumu

1. Dar etki spektrumular

- Penisilinler (yarı sentetik/sentetik hariç),
Basitrasin, Polimiksin, Nistatin

2. Geniş etki spektrumular

- Yarı sentetik/sentetik penisilin,
sefalosporinler, tetrasiklinler,
kloramfenikol, florokinolonlar

- Bakteri sporları etkilenmez

- **Dipikolinik asit**

- Geniş etki spektrumu

- Süperenfeksiyon riski



Etki Gücü

- Gelişmeyi durdurucu / engelleyici yoğunluk (EKEY)
- Öldürücü yoğunluk (EKÖY)
 - 1.Seyreltme
 - 2.Kirby-Bauer

Post-antibiyotik etki

- Kinolonlar,
- Aminoglikozidler

Antibiyotiklerin etki şekilleri

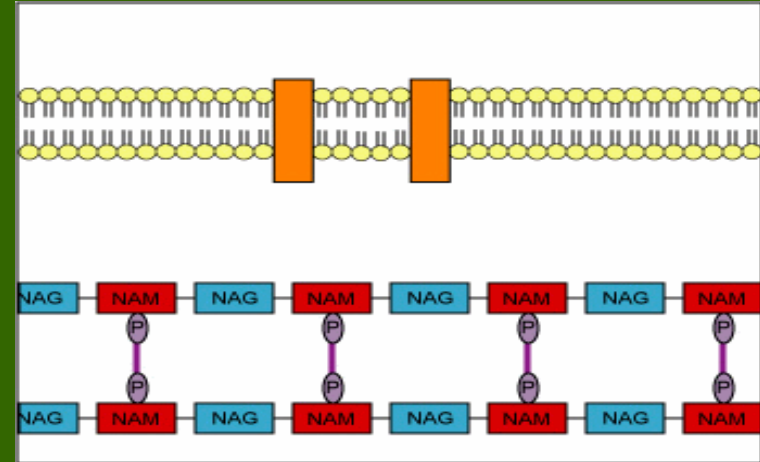
- 1.Hücre duvarı sentezinin engellenmesi
- 2.Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi
- 3.Nükleik asit sentezinin önlenmesi
- 4.Ara metabolizmanın bozulması
- 5.Protein sentezinin önlenmesi



Antibiyotiklerin etki şekilleri

1. Hücre duvarı sentezinin engellenmesi

- Bakterilerde 10-25 nm hücre duvarı
- Gelişmekte/ çoğalmakta olanlarda etkili
- **Öldürücü nitelikte etki**
- Hücre duvarının ana maddesi **Mürein**
 - Gram pozitiflerde **teikoik asit**
 1. Mukopolisakkaridlerin nükleotidlere dönüşmesi
 2. Disakkaridlerin oluşması ve polimerleşme
 3. Transpeptidasyon



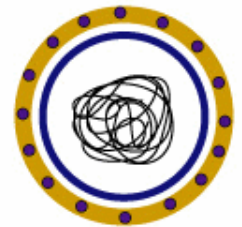
Antibiyotiklerin etki şekilleri

1. *Hücre duvarı sentezinin engellenmesi*

- Beta-laktam antibiyotikler
 - **Transpeptidasyon** aşamasında etkirler
- Bakterilerin erimesi;
 - **Mürein hidrolazlar - otolizinler**
 - *Staph.aureus, Strep.pneumoniae*

- Basitrasin
- Vankomisin
- Novobiosin

DEATH OF GRAM-POSITIVE BACTERIUM
AND RELEASE OF PEPTIDOGLYCAN AND
TEICHOIC ACIDS



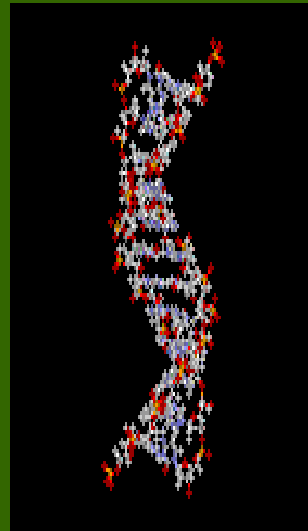
2. *Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi*

- 2-4 sıralı lipoprotein yapı
- Küçük molekül ağırlıklı maddelere seçici geçirgen
 - *Polimiksinler*
 - *Tirosidin*
 - *Nistatin*
 - *Amfoterisin B*



3. *Nükleik asit sentezinin önlenmesi*

- Memeli hücreleri için de benzer etki
- Kanser sağaltımında
 - *Aktinomisin, daunorubisin, daksorubisin*
- Farklı mekanizmalarla etki
- Kinolonlar, rifamisinler, novobiosin
 - *Kinolonlar – DNA jiraz'ı engelleyerek*



4. *Ara metabolizmanın bozulması*

- Sülfonamidler, trimetoprim, para amino salisilik asit, izoniazid
- *Folik asit*
 - *Para amino benzoik asit – dihidropteridin – glutamik asit*
 - Sülfonamidler – *dihidropteroat sentetaz*
 - Sülfonamidler - trimetoprim



5. Protein metabolizmasının bozulması

- Tetrasiklinler, aminoglikozidler, kloramfenikol, makrolid, linkozamidler
- Etki spektrumları geniş
- Ribozomlar ile birleşerek protein sentezini bozarlar
- Memeli ribozomları – 80 S
- Bakteri ribozomları – 70 S
 - Memeli mitokondriyasında 55 S (Kloramfenikol)
- Bakteri 70 S ribozomları
 - 50 S ve 30 S iki alt birimden
- Tetrasiklin, makrolid, linkozamid – 50 S
- Aminoglikozidler – 30 S



Antibiyotiklere Direnç

- Bakterinin antibiyotikten etkilenmemesi

1. Doğal direnç

2. Kazanılmış direnç

- *Çapraz direnç*

1. Doğal direnç

- *Enterobacteriaceae*–Penisilin G
- Gram pozitiflerde – Polimiksin B
- Gram negatif - benzilpenisilin

Antibiyotiklere Direnç

2. Kazanılmış direnç

- Tekrarlanan temas sonucunda
- Mutasyonal direnç
 - İlaç – bakteri teması gerekmez
 - *Streptomisin tipi direnç*
 - Hızlı ve ileri derecede
 - *Penisilin tipi direnç*
 - Yavaş ama derecesi artan



○ Aktarılabılır direnç

1. Transdüksiyon

2. Transformasyon

3. Konjugasyon

- Plazmid/epizom
 - Direnç faktörü
 - Transposon



Direncin önlenmesinde

- İlaç dozları
- Kullanılma aralığı
- Antibiyotiklerin birlikte kullanılmaları

Antibiyotiklere dirençliliğin boyutları

- Salmonella, *E.coli*, *Staph.aureus*
- !!! Enrofloksasin !!!



Rezerv antibiyotik

- Temini kolay ve ucuz ilaçlara duyarlı mikroorganizmaların sağaltımında pahalı ve yeni ilaçların kullanılmaması
- **Temel ilaçlar**
 - Sefalosporinler; *H.influenza*, *Ps.aeruginosa*
 - Florokinolonlar; *Salmonella*, *Shigella*
 - Vankomisin; beta-laktam ve metisiline dirençli *Staph.aureus*



Antibiyotik karışımları

- Birden çok bakterinin olduğu yada büyük dozlarda ilaç verilmesi gerektiğinde
 - 1952 – Jawetz ve ark.
 - Bakterisidler
 - Bakteriyostatikler
 - 1961 – Manten ve Wisse
 - Antibiyotikler 4 grupta toplanmış

Antibiyotik karışımlarının klinik kullanımları

- Karışık bakteriyel hastalıklar
 - o *Karın içi, beyin apseleri, akciğer, ...*
- Etkeni bilinmeyen akut hastalıklar
- Özel hastalıklar
 - o *Bakteriyel endokardit,*
- Dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi
- Süperenfeksiyonların önlenmesi
 - o *Antibiyotik + mantar ilacı*
- İstenmeyen etkileşmelerin azaltılması
 - Kriptokokkoz; amfoterisin – flusitozin*
 - Pseudomonas; kloramfenikol – polimiksin*

Antibiyotik sağaltımında başarısızlık

- Tanı doęru olmayabilir
- Bakteri duyarlı olmayabilir
- Bakteri direnç kazanmış olabilir
- Süperenfeksiyon oluşabilir



Antibiyotiklerin istenmeyen etkileri

- İlaç alerjisi
- Doku organlara etkileri
- Endotoksik şok,
- Müsbet Comps testi

