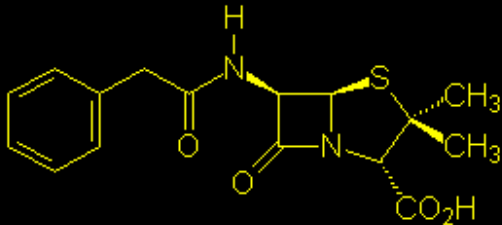


BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

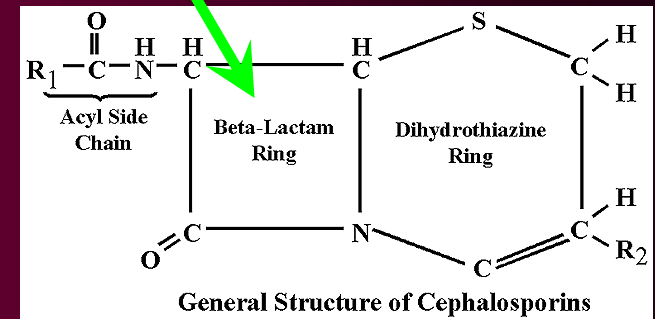
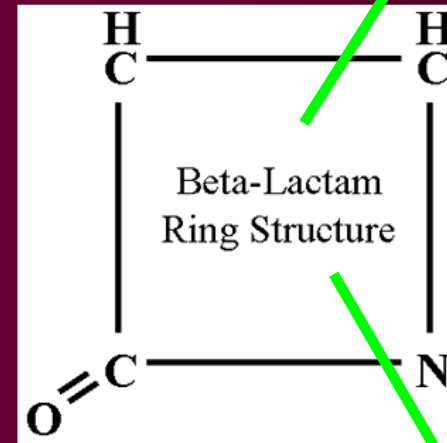
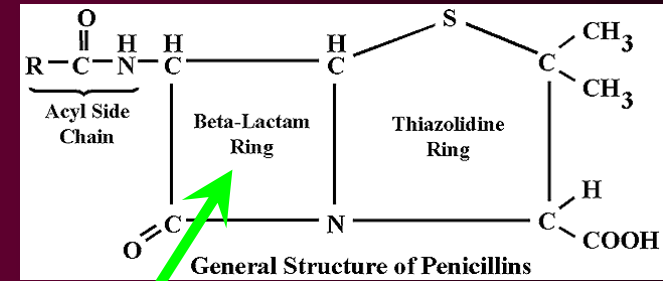
Prof.Dr. Ender YARSAŒ

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

PENICİLLİN



- 1 Azot – 3 Karbon (Beta-Laktam)
- Halkaya bağlanan gruplar
- Thiazolidin, dihidrothiazin

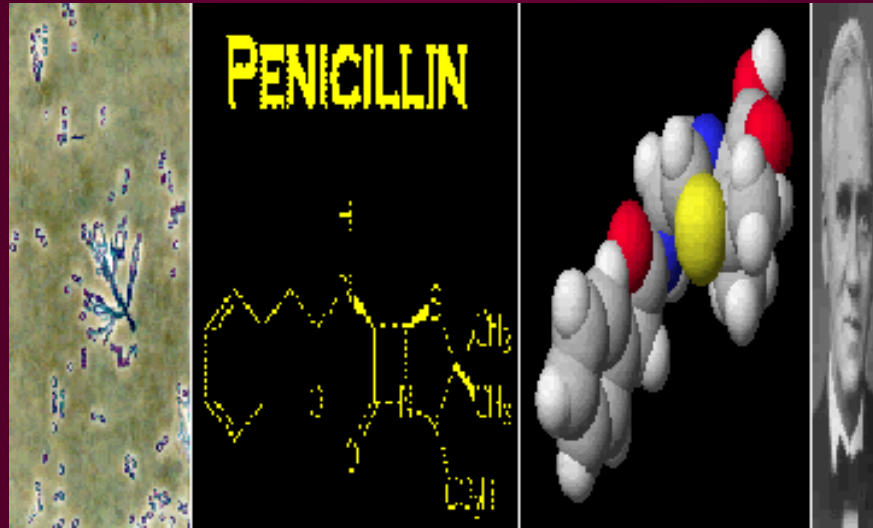


Sınıflandırma

- Penisilinler,
- Sefalosporinler,
- Diğer beta-laktamlar

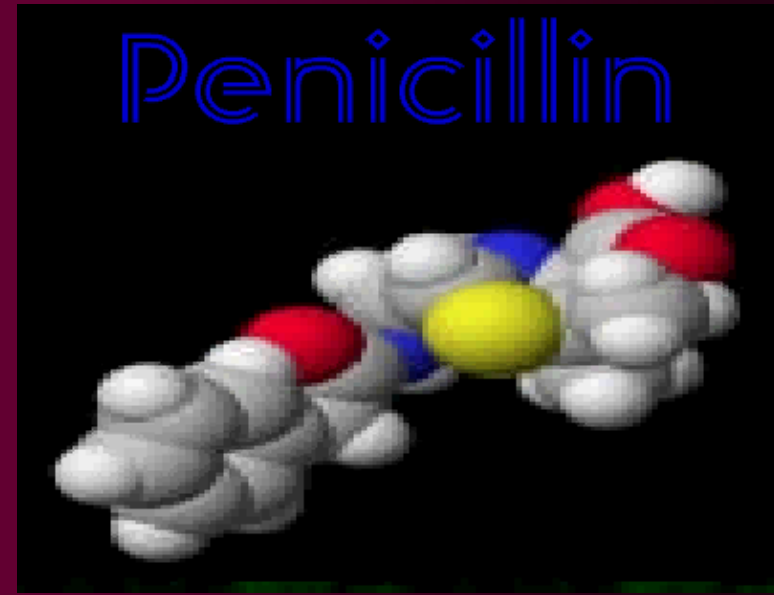
Penisilinler

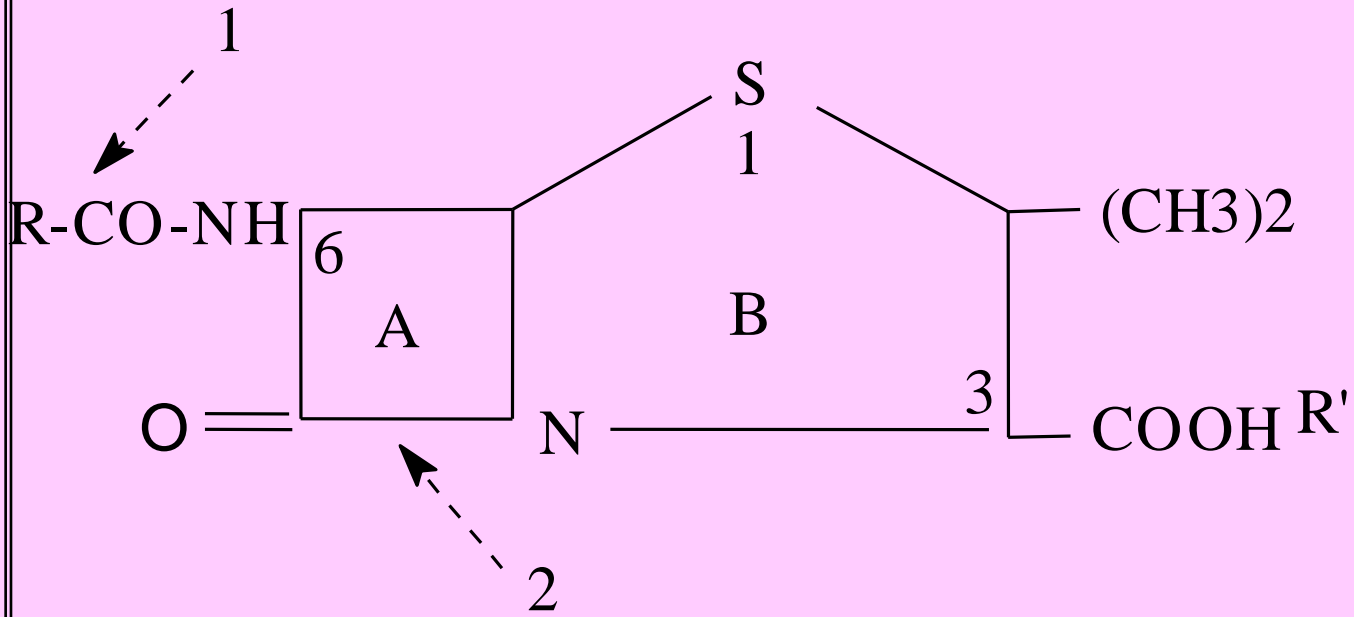
- İlk bulunan, en az tehlikeli
- Ana molekül – etki spektrumu dar
 - Fleming – Antibiyoz
- Saf olarak ayıramamış
- Florey ve ark. –Toz, saf penisilin
- Sentezi ve 6-APA çekirdeği



Özellikleri ve çeşitleri

- *P.notatum*, *P. Chrysagenium*
- Doğal, biyosentetik ve yarı-sentetik
- Doğal-biyosentetik – 6 çeşit
 - -F, -G, -X, -O, -V, -K
- Yarı sentetikler
 - Asit ve/veya penisilinaza dayanıklı
- Tüm penisilinler 6-APA'den türerler
- **Thiazolidin + Beta laktam halka**





A - Beta-laktam halka

B- Tiazolidin halka

1- Penisilinazın etki yeri

2 - Amidazın etki yeri

Penisilin Ana Molekülü

Sınıflandırma

1. **Benzilpenisilin tuzları ve esterleri**
 - *Penisilin G sodyum/potasyum*
2. **Fenoksipenisilinler**
 - *Fenoksi metil/propil penisilin*
3. **Penisilinaza dayanıklı penisilinler**
 - *Nafsilin, metisilin, kloksasilin, ...*
4. **Amino(benzil)penisilinler**
 - *Ampisilin, amoksisilin, bakampisilin*
5. **Etkisi güçlendirilmiş penisilinler**
 - *Amoksisilin-klavulanik asit*
6. **Karbenisilinler**
 - *Tikarsilin, karbenisilin*
7. **Asilamino(üreido)penisilinler**
 - *Azlosilin, mezlosilin*
8. **Piperazinpenisilinler**
 - *Piperasilinler*
9. **Diğer penisilinler**
 - *Mesillamin, temosilin*

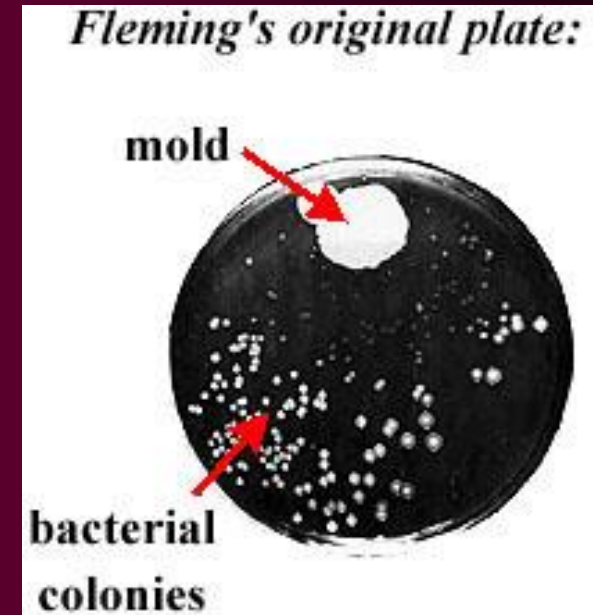


Dayanıklılık

- Isı, ışık, rutubet, yükseltgenler

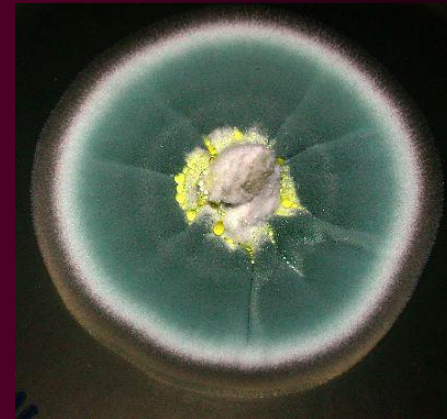
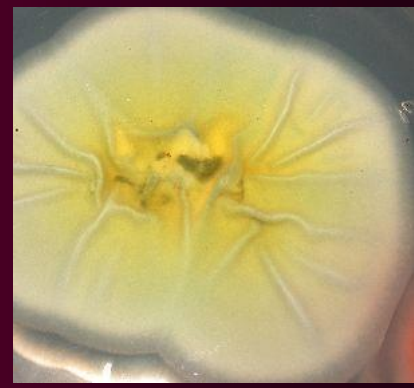
Birimlendirme

- Milletlerarası/Oksford Ünite
- Yarı sentetikler mg/kg



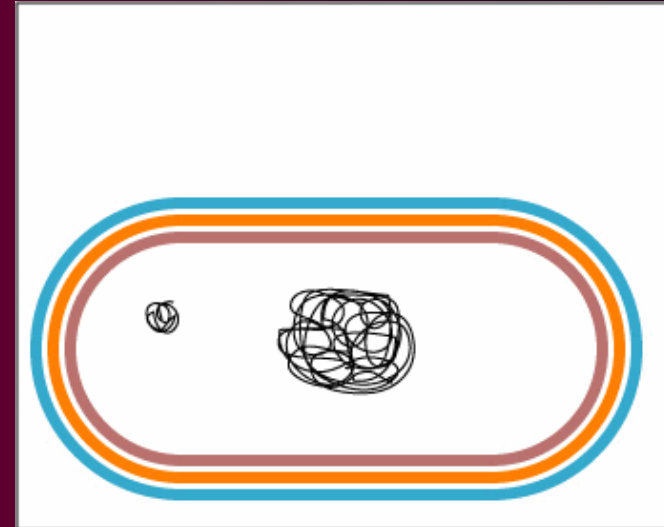
Farmakokinetik

- Tüm uygulama yollarından
- Öncelikle KI uygulama
- Dağılım hacmi küçük – yarı ömrü kısa
- Süte düşük oranda geçer
- Mineral madde ve prokainliler ağızdan kullanılmaz
- Suda çözünenler KI, DA
 - Hızla atılırlar
- Tüm vücuda dağılırlar
 - Kan-beyin engelini zor aşarlar
 - Seröz zarları zor geçerler
- Dolaşımında albümine bağlanırlar
- Öncelikle idrarla atılırlar
- Sütle atılma
- Depo penisilinlerde atılma uzun sürede



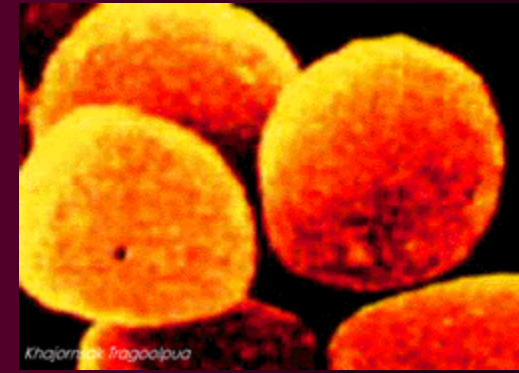
Etki ve etki spektrumları

- Bakterisid etki; Dar/ geniş etki
- Benzil/ fenoksi penisilinler
 - Dar etki; Streptokoklara en etkili
- Aminopenisilinler – genişçe etkili
 - Enterobacteriaceae grubundakileri de
- Karboksi, asilüreido – Geniş
 - Pseudomonas, Bacteroides, Enterobacter
- Aminopenisilin – klavulanik asit
 - Beta laktamaz salgılayanlara da



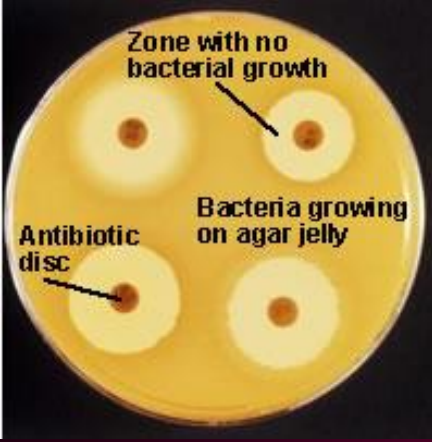
Bakteriyel direnç

- Enterobacter, E.coli, Pr.mirabilis, Staph.
- *Beta laktamaz (penisilinaz)*
 - *Amidaz*
- 6 sınıf beta laktamaz
 - 1. Sınıf *Sefalosporinaz*
 - 2. Sınıf *Penisilinaz*
 - 3-6. Sınıf *Beta laktamazlar*
- Bazı maddeler beta laktamazları önler
 - *Klavulanik asit*
- İlaçlar da beta laktamazları etkiler

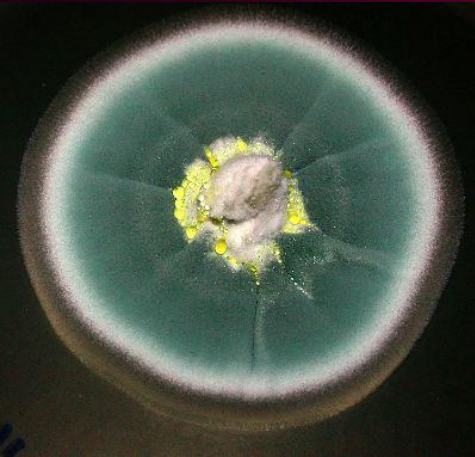


Staph.aureus

Kullanılmaları



- Aktinobasilloz
 - Şarbon
- Kara hastalık
 - Piyeten
 - Yanıkara
- Nokardiyoz
- Meme hastalığı
- İdrar yolu hastalıkları
 - Bruselloz
- Solunum yolu hastalıkları





Benzilpenisilinler

Penisilin G

- *P.chrysogenum* kültürlerinden
- Ağız yoluyla emilme düşük – Kİ
- Sodyum ve potasyum tuzları
 - Kedi-köpek: 11 000 Ü/kg
- Depo penisilinler – 22000 Ü/kg
- Atlarda yağlı müstahzarlar kullanılmaz
- Aktinomices – 100 000-200 000 U/kg



Aside dayanıklı penisilinler

- Penisilin V

Aminopenisilinler

- Ampisilin, amoksisilin, hetasilin, ...
- Sindirim kanalı bakteri topluluğu bozarlar
- At,kaz,ördek, ve deney hayvanlarında kullanılmaz



Ampisilin

- Ağız yoluyla %30-55 emilim
- Tüm vücuda dağılır
- Geniş etki spektrumu (tetrasiklin,kloramfenikol)
- Veteriner hekimlikte en fazla kullanılanlardan
- Ağızda 4-10 mg/kg
- Parenteral 2-7 mg/kg

Amoksisilin

- Ampisiline benzer
- Atlar hariç sindirim kanalından iyi emilir
- Doz 15 mg/kg (atlarda 30 mg/kg)

Azlosidopenisilinler

- Azlosilin, mezlosilin
- Klebsiella ve Pseudomonaslara da
- Aminoglikozidlerle sinerjistik etki



Piperazinpenisilinler

- Piperasilin
- Pseudomonaslara en güçlü etki

Karbenisilinler

- Pseudomonas ve indol pozitif Proteuslar

Penisilinaza dayanıklı penisilinler

- Penisilin G'ye dirençli Staph.
- Streptokok ve Stafilokoklara etkili
- Nafsilin, metisilin, izoksazolil p.

İzoksazolil penisilinler

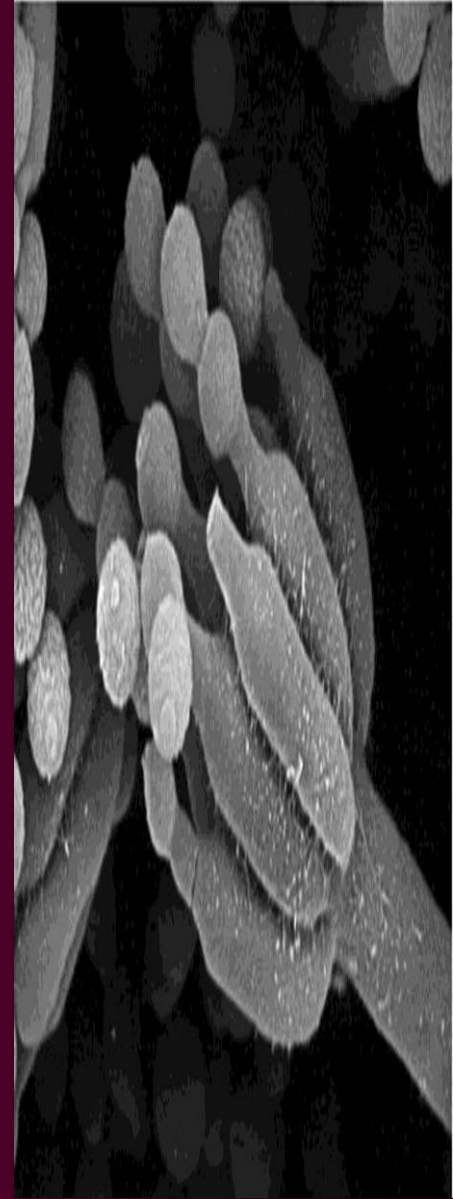
- Plazma proteinlerine yüksek ilgi
- Aside dayanıklı

Kloksasilin

- Septisemi, yara, yanık, deri
- Sağım d. (kloksasilin sodyum)
- Kuru d. (kloksasilin benzatin)

Metisilin

- Kan-beyin engelini kolay geçer



Etkisi güçlendirilmiş penisilinler

- Beta-laktamazlara etkiyen maddelerle
- Klavulanik asit, sulbaktam
- Enterobacteriaceae ve Bacteroides
- Aminopenisilin-klavulanik asit
 - Amoksisilin – klavulonik asit
- Ampisilin – sulbaktam
 - Ağızdan ve Kİ yolla



Penisilinlerin istenmeyen etkileri

- *Alerjik tepkimeler*
- Önceden duyarlı insan ve hayvanlarda
- IgE antikoru - Tip 1 alerji
- Penisilloik asit (6-APA)
- Asıl belirleyiciler
 - *Benzilpenisilin polilizin - benzilpenisilloly lizin*
- Tali belirleyiciler
 - *Benzilpenisilin, benzilpenisilloat, alfa-benzilpenisillamin*
- Doz, uygulama yolu, süre
- Ürtiker, deri döküntüleri, anafilaktik şok
- Anafilaktik şok
 - Penisilin uygulananların %0.002
 - Duyarlı olanların %10'unda ölüm
- Hayvanlarda alerji
 - Prokain penisilin G

Doğrudan istenmeyen etkiler

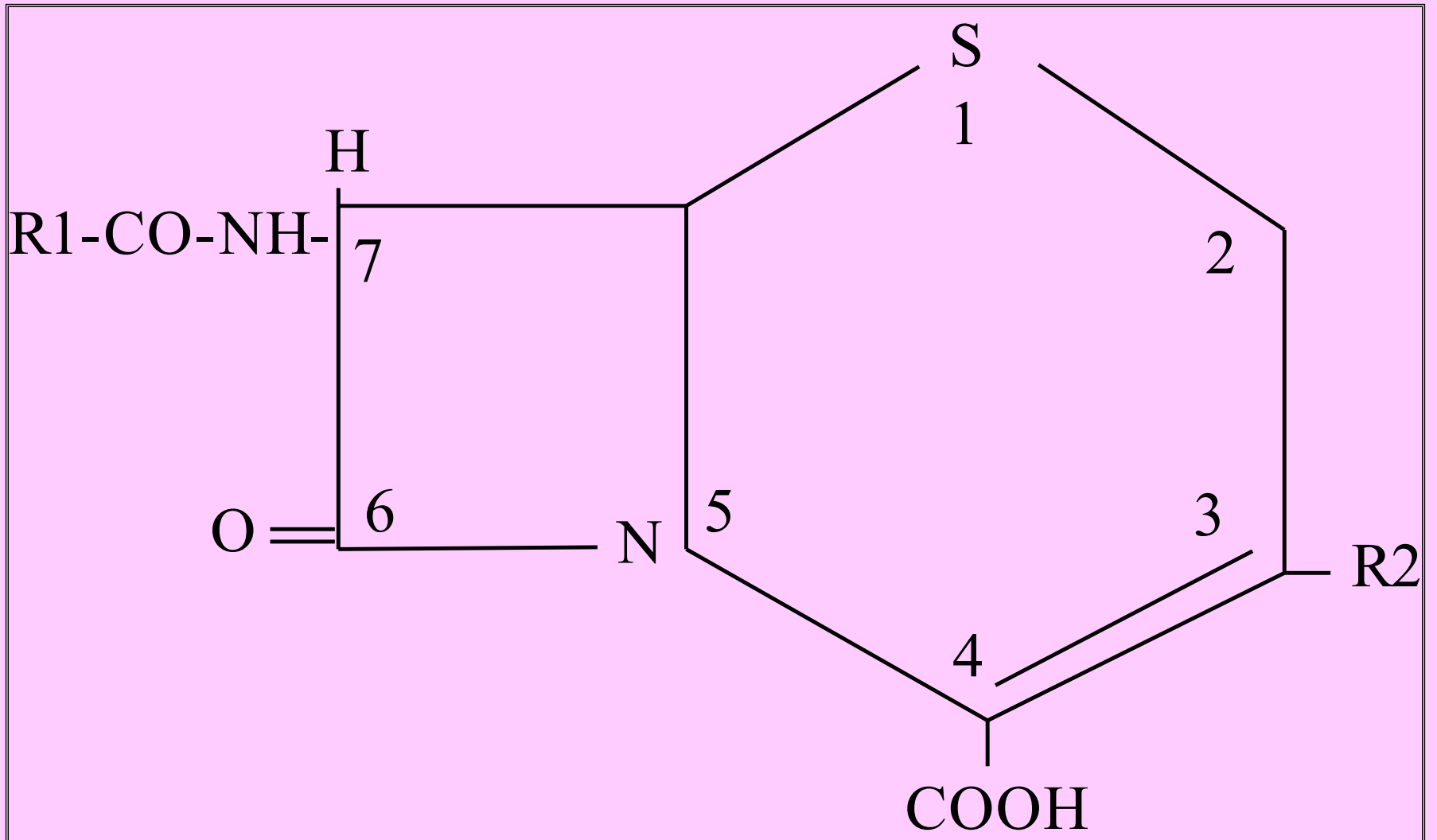
- Süperenfeksiyon riski
 - At, kaz, ördek, kobay, tavşan, hamster, gerbil



Sefalosporinler

Özellikleri

- 1948'de *Cephalosporium acremonium*
- Doğal Sefalosporin C, N, P
- Beta-laktam + dihidrothiazin \Rightarrow 7-ASA
 - Beta laktam - C7 \Rightarrow etki gücü/ genişliği
 - Dihidrothiazin - C3 \Rightarrow farmakokinetik
- Kirli beyaz renkte toz
- Isı, pH'ya dayanıklıdırlar
- Beta laktamazlara penisilinlerden daha dayanıklı



Sefalosporin halka

Sınıflandırma

- Etki spektrumu ve bulunuş sırasına
- **1nci nesil Sefalosporinler**
 - Sefalekssin, sefazolin, sefase-tril
- **2nci nesil Sefalosporinler**
 - C7 de daha az iyonize gruplar
 - Sefaklor, sefamandol, seforeksim
 - *Bac. fragilise* etkili – Pseudomonaslara etkisiz



- *3ncü nesil Sefalosporinler*

- C7'ye daha büyük bir grup
- Etki spektrumları oldukça geniş
- Seftazidim, sefaperazon, seftriakson, moksalaktam
- Pseudomonaslara oldukça etkili

- *4ncü nesil Sefalosporinler*

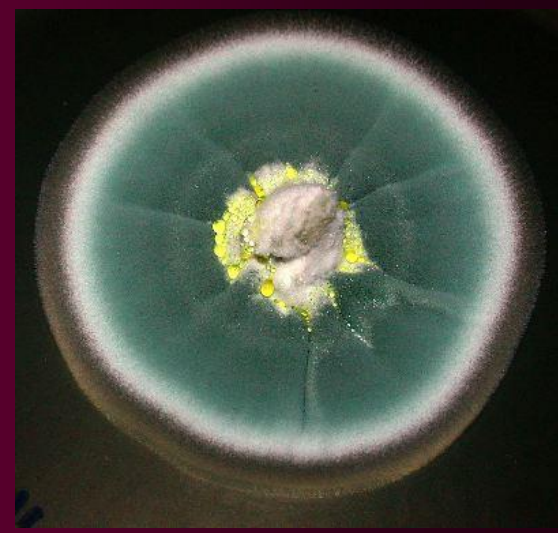
- sefepim

- *Ağızdan ve parenteral kullanılanlar*

- Meme içi uygulama - sefaperazon



Farmakokinetik



- Ağızdan ve parenteral yolla
- 2. Ve 3. Nesil parenteral
 - Sefalotin, sefaprin – Dİ
- En uzun etkili Seftriakson
- Tüm doku/ sıvı kesimlere dağılır
 - Göz sıvısına da
- 3.nesil kan beyin ve BOS'a geçer
- Böbreklerden atılır (değişmeden)

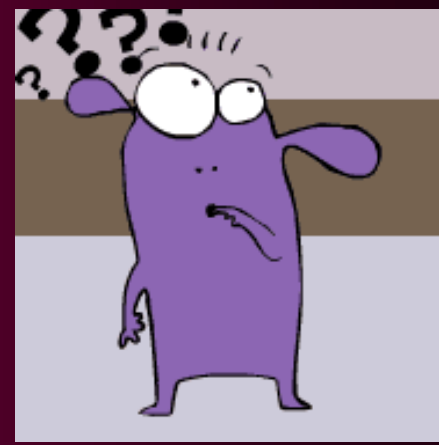
Etkileri ve etki spektrumları

- Bakterisid etki- hücre duvarı sentezi
- Etki aminopenisilinlere benzer
- 3. nesil Pseudomonaslara da etkili

Direnç

- Beta-laktamazlar
 - 1-3 ve 4ncü sınıf beta-laktamazlar

İstenmeyen etkiler



- Saęaltım güvenlięi iyi
- Alerji ve organik bozukluklar
- Sefaloritin kullanımdan çekildi

Kullanılmaları

- Ağızdan, parenteral ve meme ięi
- Penisilin G'ye direnęli *Staph.aureus*
- Genellikle beşeri hekimlikte
- Veteriner hekimlikte meme hastalıkları
 - Sefaperazon 250 mg (her meme bölümüne)

Diğer Beta-laktam İlaçlar

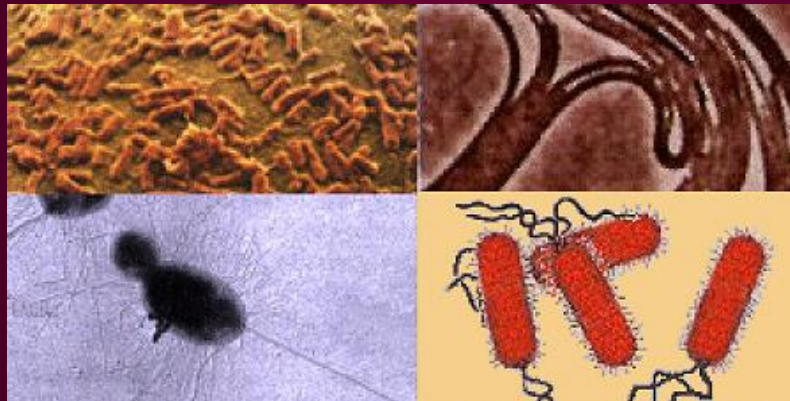
- Monobaktamlar ve karbapenemler
 - Aztreonam ve imipenem

Aztreonam

- Enterobacteriaceae – beyin zarı hastalığı
- İşitme-denge üzerinde olumsuz etki oluşturmaz
- Aminoglikozidlerle birlikte

İmipenem

- İlk karbapenem
- Sadece Dİ infüzyon
- Böbreklerde dipeptidaz ile parçalanır
 - Silastatin sodyum ile birlikte
- Etki spektrumu en genişlerden



AMİNOGLİKOZİD ANTİBİYOTİKLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

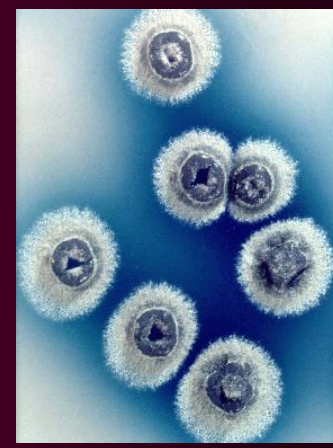
A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

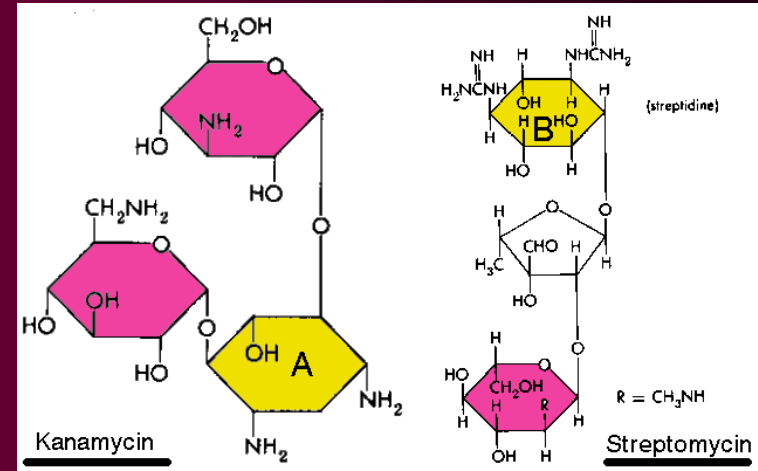


- Streptomyces ve Micromonospora
- Streptomisin, neomisin, gentamisin, kanamisin, amikasin, ...
- Glikozid bağlı heksoz ve amino şekerler
 - Spektinomisin, apramisin hariç
- Kuvvetli bazik ve iyonize
 - Sindirim kanalından emilmezler
- Dar etki spektrumu
- Bakteriyostatik ve bakterisid etki
- Ciddi istenmeyen etkiler
 - **Böbrek, 8. kafa siniri**



Özellik ve yapı

- Heksoz çekirdek – amino şekerler
 - Glikozid bağ
- Neomisin grubu
 - Paromomisin, lividomisin
- Kanamisin grubu
 - Amikasin, tobramisin
- Gentamisin grubu
 - Gentamisin, sisomisin



Farmakokinetik

- İyonize maddeler - % 1-3 emilim
- Kİ ve DA uygulama
 - Biyoyararlanım %80

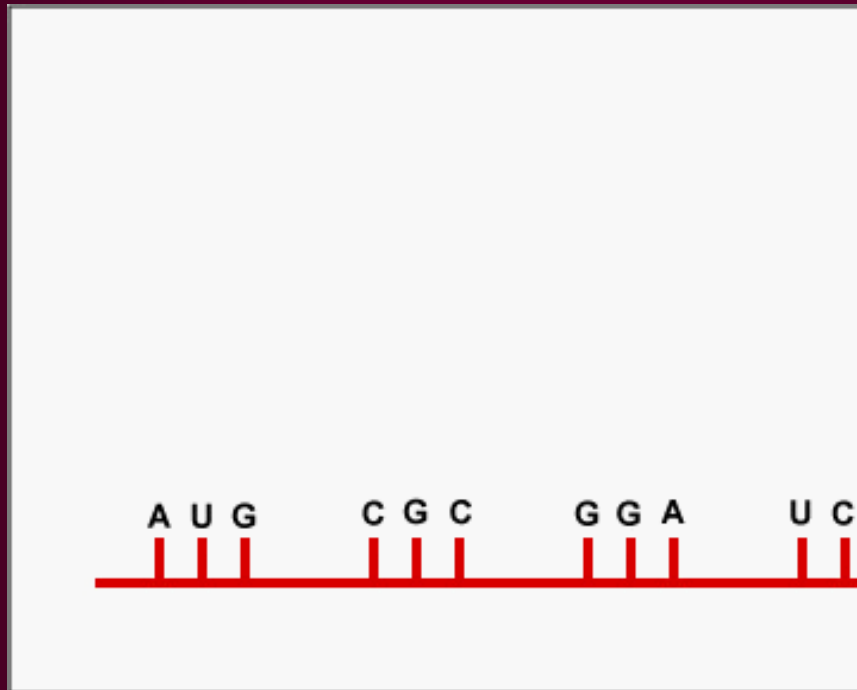
Böbreklerde birikir

- Kan-beyin engelini zor geçer
- Göğüs, karın, kalp zarına az geçer
- Yağ dokuya/ plasentaya geçiş zor



Etki şekilleri

- Ribozomlarda protein sentezi ...
 - 30S ribozomal alt ünitesi

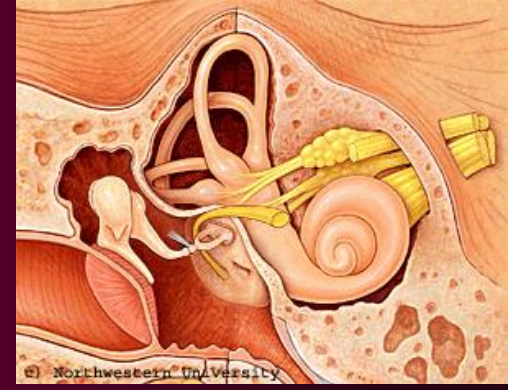


Etki spektrumları

- Genellikle dar etki spektrumu
- Gram negatif basiller
 - Streptomisin, dihidrostreptomisin
- Diğerleri genişçe etkili
 - *E.coli*, salmonella, enterobacter, klebsiella, **Pseudomonas**

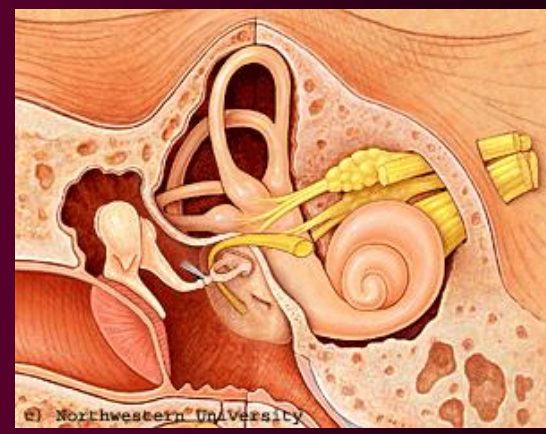
İstenmeyen Etkileri

- Böbrek; kulak (denge, işitme); nöro-muskuler kavşaklar
- Doz ve süre önemli
- Böbrek rahatsızlığı ve yaş



İşitme ve denge organı

- İç kulaktaki işitme denge organı
- Bazı olaylar dönüşümsüz
- Streptomisin, dihidrostreptomisin – **denge**
- Kanamisin, paromomisin – **işitme**
- Tobramisin – **her iki duyu**
- Kulak çınlaması, basınç, dolgunluk



Böbrekler

- Akut tubüler nekroz
- Bozukluk dönüşümlü
- Neomisin en tehlikeli

Duyarlılığı artıran faktörler

- Yaş, böbrek yetmezliği, şok, asidoz ...



Streptomisin-dihidrostreptomisin

- 1943 – Waksman – *Strep.griseus*
- Parenteral uygulama
 - Dihidrostreptomisin Dİ uygulanmaz
- Meme, böbrek, akciğer, ... (**Penisilin G ile birlikte**)
- Tüm türlerde 10 mg/kg

Neomisin

- 1949 Waksman – *Strep. fradie*
- En dayanıklı antibiyotiklerden
- Ağızdan, parenteral ve deri yoluyla

Kanamisin

Gentamisin

- 1963 – *Micromonospora purpurea*
- Grubun **en geniş** etki spektrumlarından

•Pseudomonaslara

–Karbenisilin, tikarsilin, tobramisin, polimiksin

Amikasin

- Etki spektrumu en geniş
- Gentamisine dirençli olgularda

Tobramisin

- Pseudomonas enfeksiyonlarında

Paromomisin

- Amiplere etkili

Apramisin

- Kediler için zehirli

Spektinomisin

- Kanatlılarda yem katkı maddesi

Viomisin

- M.tuberculosis* üzerinde etkili

Framisetin

- Sistemik olarak hemen hiç kullanılmaz