

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR

DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYELERİ ve KONULARI

SULFONAMİTLER, KLORAMFENİKOL
TETRASİKLİNLER, MAKROLİTLER
AMİNOGLİKOZİTLER, OKSAZOLİDİNDİONLAR

Prof. Dr. İlkey YILDIZ

PENİSİLİNLER,
SEFALOSPORİNLER,
ANTİKANSER BİLEŞİKLER

Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK

ANTİMİKOBAKTERİYELLER, ÜRİNER SİSTEM,
ANTİHELMENTİK ve ANTİPROTOZOAL BİLEŞİKLER
ANTİVİRALLER

Prof. Dr. Canan KUŞ

ANTİFUNGAL BİLEŞİKLER

Prof. Dr. Betül TEKİNER GÜLBAŞ

KEMOTERAPİ NEDİR?

İlk kez Alman bakteriyolog **Paul EHRlich** tarafından ortaya atılmış latince kökenli bir kelimedir.

Bakteri, protozoa, mantar, kurt (helmint) veya virüslerin meydana getirdiği enfeksiyon veya tümoral (neoplastik) hastalıkların ilaçla tedavisine **KEMOTERAPİ** (Chemo-therapy) denir.

- **Antibakteriyel Kemoterapi**
- **Antifungal Kemoterapi**
- **Antiprotozoal Kemoterapi**
- **Antiviral Kemoterapi**
- **Antikanser (onkolojik) Kemoterapi**



Paul Ehrlich 1854-1915

NOBEL Tıp Ödülü 1908

Bu amaçla kullanılan kimyasal bileşiklere **KEMOTERAPÖTİKLER** denir.

CANLILARA AİT HÜCRE YAPILARI

ÖKARYOT HÜCRELER

Belli bir çekirdek yapısına sahiptirler. Çekirdek içinde DNA, RNA, özel çekirdek sıvısı ve çekirdekçik gibi yapılar bulunur. Zarlı ve zarsız organellere sahiplerdir.

Örneğin; insan, hayvan, bitki, mantar gibi hücreler.

İnsan / Hayvan (Memeli) hücrelerinin hücre duvarı veya kloroplastları yoktur.

PROKARYOT HÜCRELER

Belli bir çekirdekleri olmayan, kalıtım maddesi sitoplazmada dağınık halde bulunan hücrelerdir.

Bunların zarları organelleri yoktur. Sadece ribozom organeli içerirler.

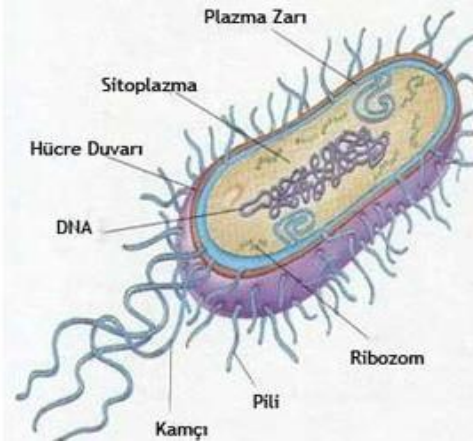
Hücre zarı veya sitoplazmada kloroplastları bulunur.

Örneğin; bakteriler ve mavi-yeşil algler gibi.

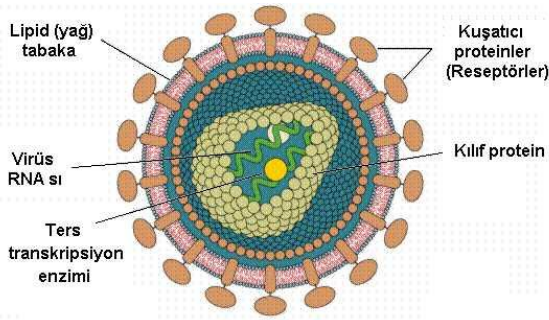
Enfeksiyon Etmenleri

PROKARYOTİK HÜCRELER

BAKTERİ HÜCRESİ



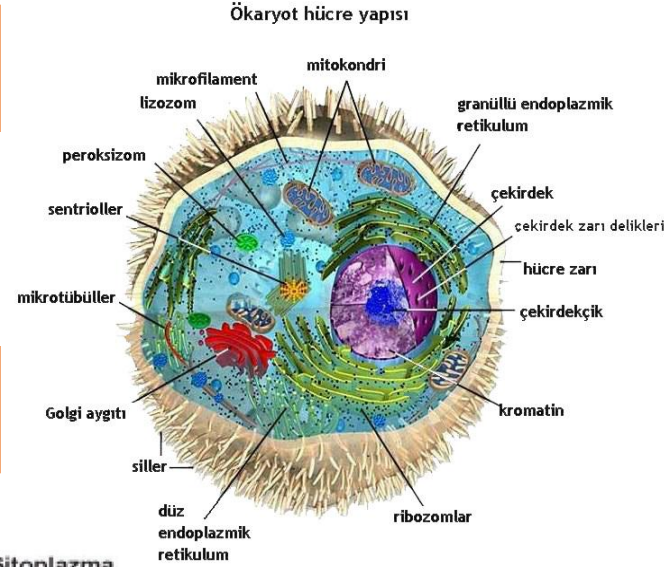
VİRÜS HÜCRESİ



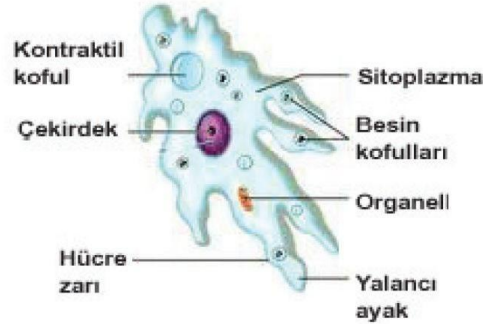
"yaşamın kıyasındaki organizmalar, kopyalanıcılar"

ÖKARYOTİK HÜCRELER

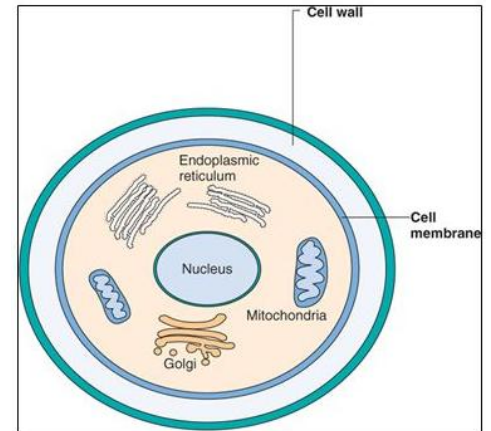
İNSAN/HAYVAN (Memeli) HÜCRESİ (Çok hücreli Canlılar)



PROTOZOA HÜCRESİ (Tek Hücreli Mikroskopik Ökaryotlar)



MANTAR HÜCRESİ



KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre;

- Bakteriyostatik (*bakteri hücresinin gelişmesini/üremesini önlerler*).
- Bakterisit.

Etki mekanizmalarına göre,

Orijinlerine göre

- Doğal kökenliler,
- Sentetik bileşikler.

Kullanılışlarına göre,

- Antiseptikler (*haricen*),
- Sistemik kemoterapötikler (*oral ve/veya parenteral*).

Kullanım zamanına göre,

- Kemoprofilaktikler (*ilaç veya kimyasal madde kullanarak hastalığı önleme, Antimikrobiyal Profilaksi*),
- Kemoterapötikler.

Hastalık etkenine göre,

- Antibakteriyel ilaçlar,
- Antifungal ilaçlar,
- Antitüberküloz ilaçlar,
- Antiviral ilaçlar,
- Antihelmentik ilaçlar,
- Antineoplastik ilaçlar.

KEMOPROFLAKSİ NEDİR ?

Bir patojen mikroorganizmaya karşı hastanın önceden korunması için yapılan tedaviye kemoproflaksi denir.

Başlıca üç amaçla yapılır.

Enfeksiyon profilaksisi:

Seyahatlar sırasında endemik epidemi riski taşıyan bölgelerde başvuru yoldur. Tropikal epidemilere karşı kemoterapi ile veya aşılama suretiyle profilaksi uygulanır.

Rezidiv (Nüksetme) profilaksisi:

Akut romatizmal ateş veya AIDS vakalarında (*Pneumocystis-carinii-pneumonie* olaylarında) kullanılan koruyucu kemoterapiye rezidiv profilaksi denir.

Komplikasyon profilaksisi:

Akciğer, kalp, batin, kulak burun boğaz gibi organlardaki çeşitli açık ameliyatlarda operasyon önce ve sonrasında uygulanır. “Agranülositosisde (Akyuvar yetersizliği) glukokortikoid tedavisi; immünosupresif veya sitostatik tedavi sonrası kullanılan koruyucu kemoterapiye”, komplikasyon profilaksisi denir.

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARIN ORTAYA ÇIKIŞ TARİHLERİ (1820-1972)

1820-1945	Kinin izolasyonu ve sentezi (Pelletier ve Caventou)
1839	İyodun antiseptik etkisi
1860-1867	Fenolün antiseptik etkisi
1880	Civa klorürün (Hg_2Cl_2) antibakteriyel etkisi (Koch)
1907	Trypan kırmızısı (Ehrlich)
1909	Salvarsan (Ehrlich)
1928	Penicillum notatum (Fleming)
1932	Prontosil
1935	Sülfanilamid (Domogk)
1940	Penisilin izolasyonu (Florey ve Chain)
1944	Streptomisin
1945	Basitrasin, Trimetoprim
1946	PAS (para-aminosalisilik asit, Tüberküloz ted.)
1947	Kloramfenikol
1948	Tetrasiklinler
1952	Eritromisin
1959	Yarı-sentetik penisilinler
1968	Rifamisin
1972	Mikonazol



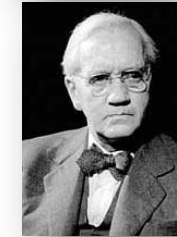
Robert Koch (1843-1910)

NOBEL Ödülü 1905
Fizyoloji/Tıp



Paul Erlich (1854-1915)

NOBEL Tıp Ödülü 1908



Alexander Fleming (1881-1955)

NOBEL Ödülü 1945



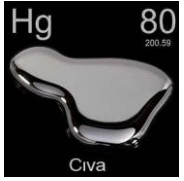
Howard Walter
Florey

NOBEL Ödülü 1945

Ernst Boris Chain

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARIN TARİHSEL GELİŞİMİ

SİFİLİZ



19. YY sonlarına kadar kullanılan ilaçların çoğunu mineraller ya da bitkisel kaynaklı ilaçlar oluşturmaktaydı.

O dönemlerde kullanılan en önemli kemoterapötik maddeler, **sıtma** tedavisinde kullanılan “**kinin**” ve **frenji (sifiliz)**'de kullanılan “**civa**” idi.

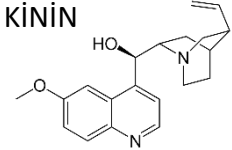
SITMA



CINCHONA AGACI KABUKLARI



KİNİN



İlk antibakteriyel maddeler **Cu, Hg, Zn** gibi metal tuzları, halojenler (özellikle iyot) ve fenollerdir.

Ancak günümüzde bu bileşikler **toksik etkileri** fazla olduğu için haricen kullanılan **antiseptikler** sınıfına dahil edilmişlerdir.

Fenollerden sonra oksijenli su, ozon, borik asit, salisilik ve benzoik asit gibi bazı organik asitler, alkoller, formol gibi bileşikler de harici antiseptik bileşikler olarak kullanılmaya başlanmıştır.

ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTANLAR

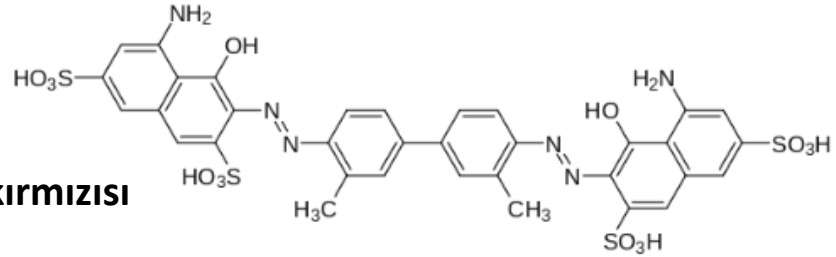
- Canlı yüzeylere ve canlılara dıştan uygulanan antimikrobiale ilaçlara **antiseptikler** denir.
- Cansız yüzey, cerrahi malzeme, hasta eşyaları ve hasta çıkartıları (gaita, idrar, balgam vb.) üzerine uygulanan antimikrobiale ilaçlara **dezenfektan** denir.
- Antiseptik ve dezenfektan ilaçlar **jermisid** olarak da adlandırılır.

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARIN TARİHSEL GELİŞİMİ



Methylene blue

1907 yılında Paul Ehrlich, metilen mavisi veya trypan kırmızısının sıtma tedavisinde dahilen kullanılabileceğini (bu boyaların sadece hastalık etkeni olan mikropları boyadığını, buna karşılık memeli hücrelerinin boyamadığını farkederek) keşfetmiştir.

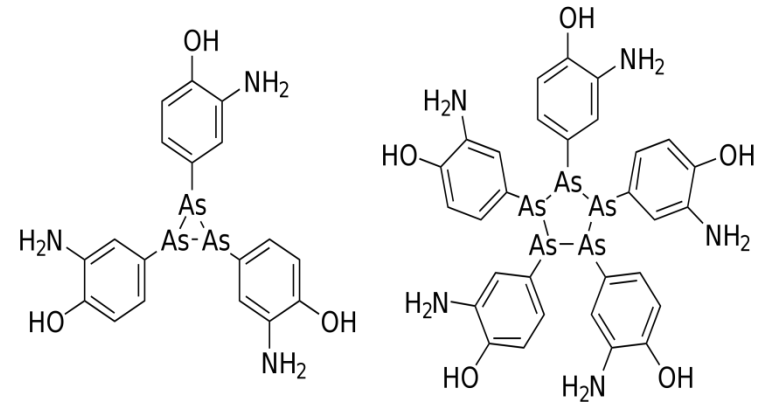


trypan kırmızısı

Ehrlich'in esas başarısı 1909-1910 yıllarında frengi tedavisinde başarılı olduğunu bulduğu

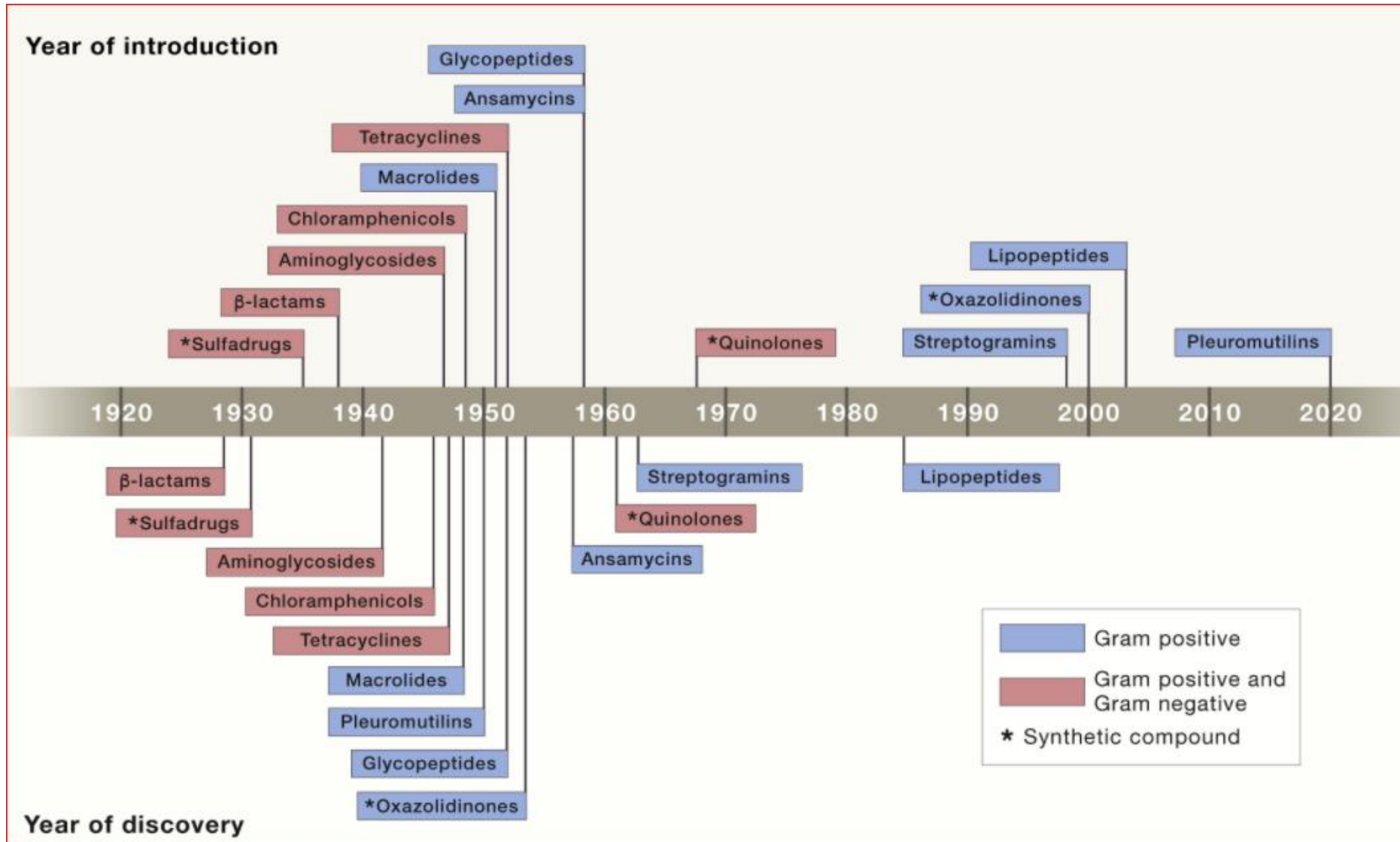
“**Salvarsan**” adlı organik arsenik bileşiği olmuştur.

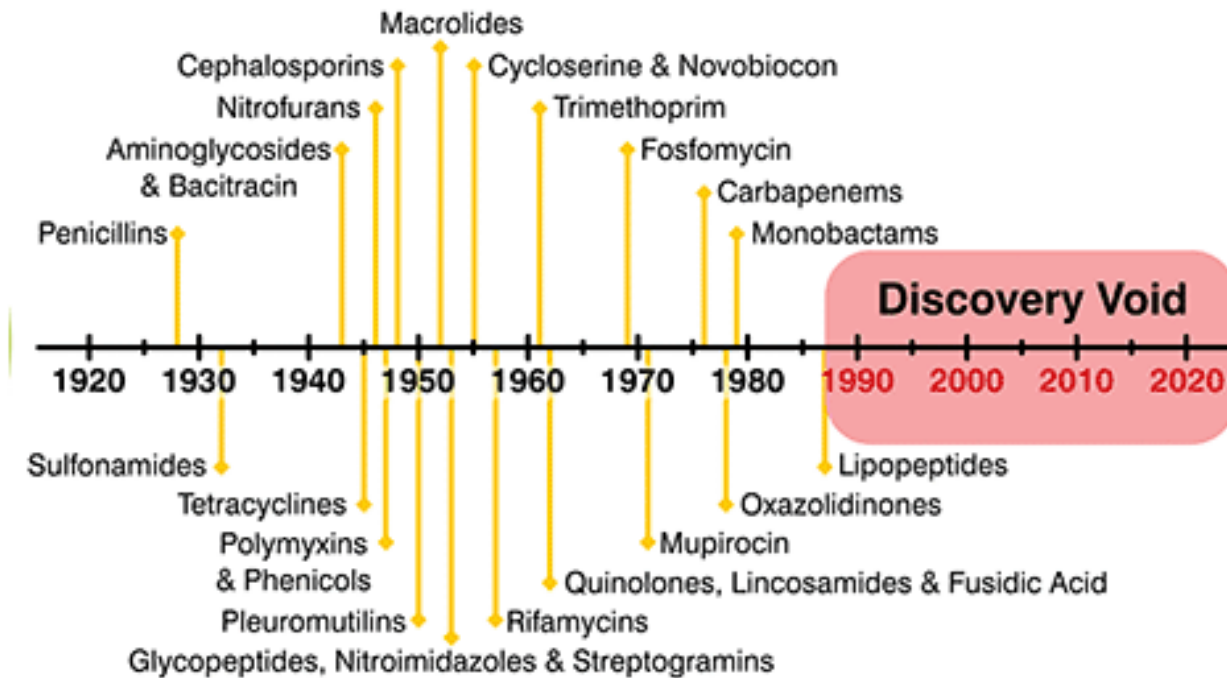
Böylece ilk sistemik etkili ilaçlar Ehrlich'le başlamıştır.



Salvarsan, Arsenamin veya 606 adıyla bilinen ilk kemoterapötik ajan

ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN GELİŞİMİ





DOI: [10.1039/DOBM01160F](https://doi.org/10.1039/DOBM01160F) (Review Article) *Biomater. Sci.*, 2020, **8**, 4951-4974

ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPİ

ANTİBİYOTİK NEDİR

ANTİ (KARŞI) - BİYOS (YAŞAM)

Mikroorganizmalarca üretilen veya yarı/total kimyasal sentez yoluyla elde edilen, mikroorganizmaların büyüme veya çoğalmasını engelleyen veya öldüren kimyasal maddelerdir.

MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon, $\mu\text{g/ml}$)

- MİK değeri 1 $\mu\text{g/ml}$ 'den az ise kuvvetli etki,
- MİK değeri 1-10 $\mu\text{g/ml}$ ise orta kuvvetli etki,
- MİK değeri 10 $\mu\text{g/ml}$ 'den büyük ise zayıf etkili

Antibakteriyel Spektrum

- Geniş spektrumlu antibiyotikler (birçok türe etkili)
- Dar spektrumlu antibiyotikler (bir veya birkaç türe etkili)

ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

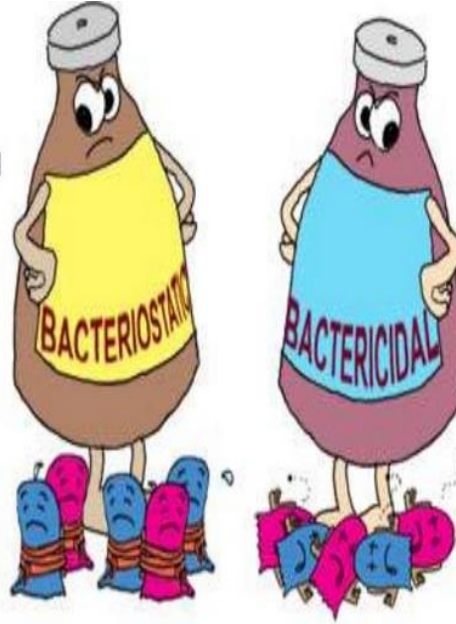
Kemoterapötikler, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılırlar.

Bakteriyostatik etki gösterenler;

Bakterisit etki gösterenler;

bakteri hücrelerinin gelişmesini önler, bakteriyi doğrudan öldürmezler (tetrasiklinler, sülfonamidler, kloramfenikol, makrolitler, mikonazol (**fungustatik**)).

EXAMPLES:
Chloramphenicol
Erythromycin
Clindamycin
Sulfonamides
Trimethoprim
Tetracyclines



EXAMPLES:
Aminoglycosides
Beta-lactams
Vancomycin
Quinolones
Rifampin
Metronidazole

bakteri hücrelerini yok ederler (penisilinler, aminoglikozitler, vankomisin, florokinolonlar, amfoterisin (**fungusit**)).

Bazı bileşikler de bakterilerin gelişmesini yavaşlatır. Bu tür bileşiklere **subinhibitör** etkili bileşikler denir ve minimal aktif konsantrasyon (MAK) ile değerlendirilir. Bu dozda ne bakteriyostatik etki ne de bakterisit etki söz konusudur. Sadece bakterinin gelişme ve üremesi çok yavaşlamıştır.

ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI



Bakteri Hücre Duvarı İnhibitörleri
(Bakteri Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Edilmesi)



Protein Sentezi İnhibitörleri
(Ribozomlarda Protein Sentezinin İnhibe Edilmesi)



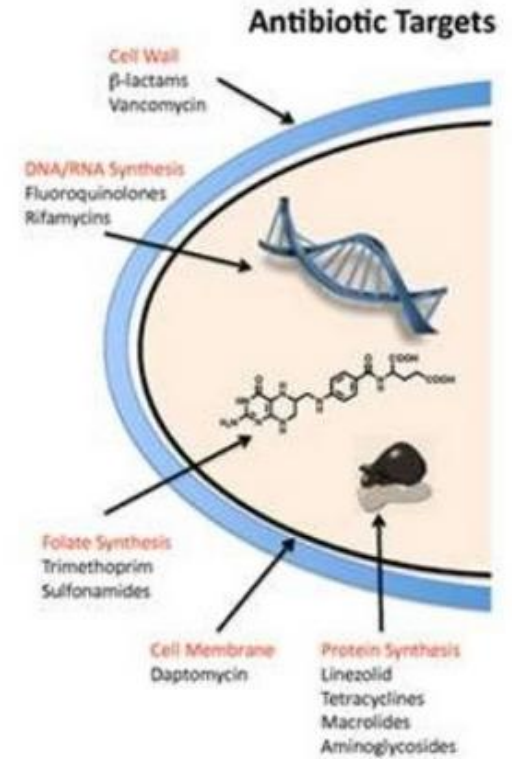
Nükleik Asit İnhibitörleri
(Bakteri Genetik Materyali Üzerine
(DNA / RNA Sentezini Bozarak) Etki Edilmesi)



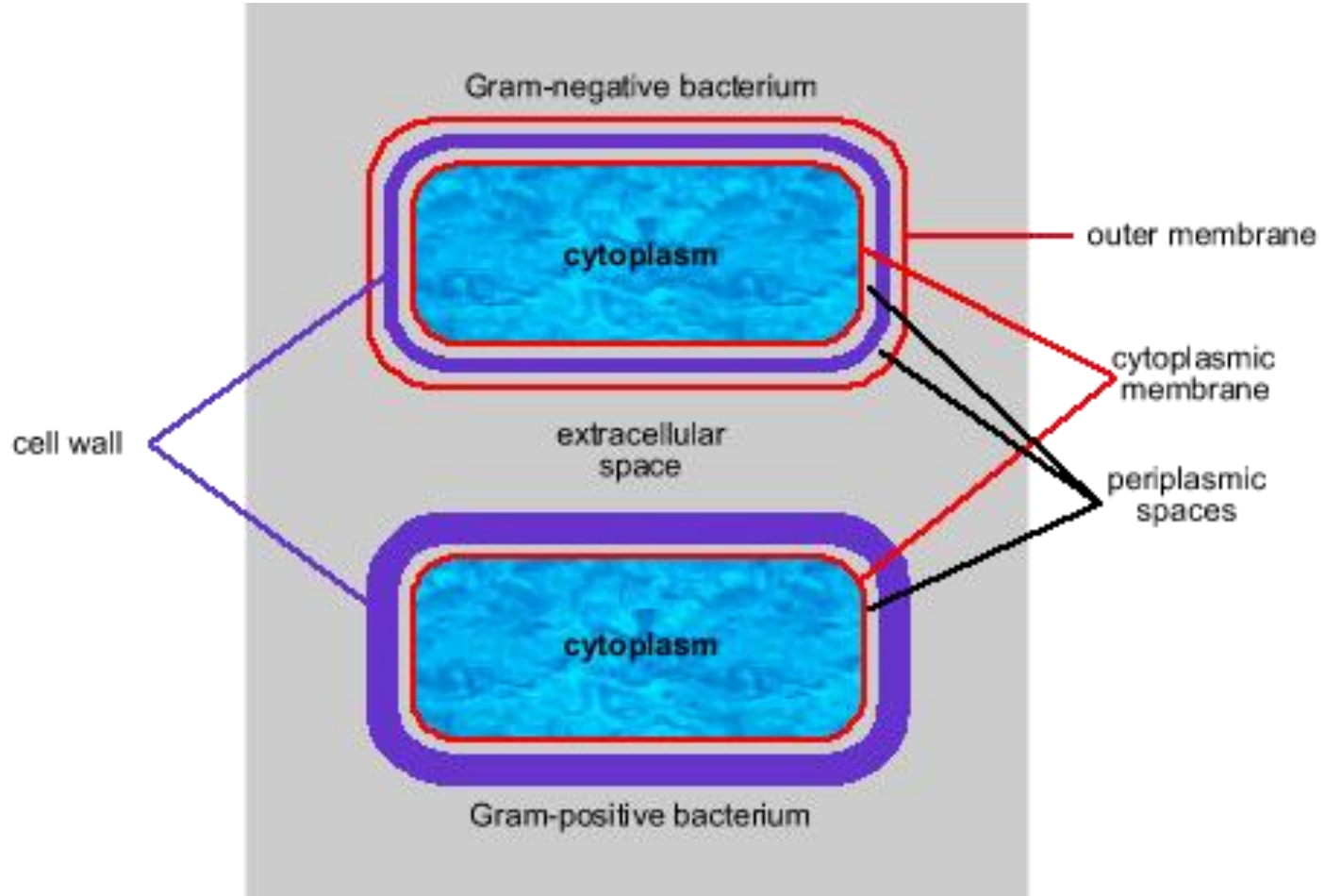
Antimetabolitler, Folik Asit Sentezi İnhibitörleri
(İntermediyer Metabolizmayı Bozarak Etki Edilmesi)



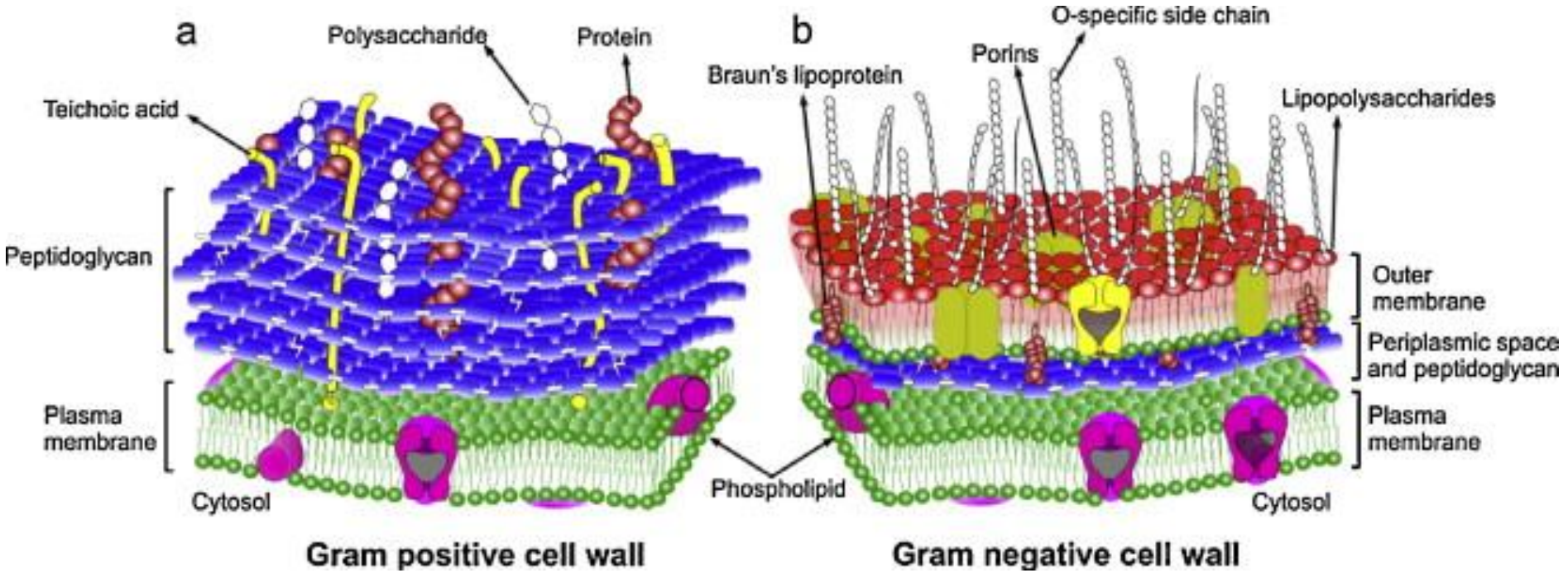
Plazma Membran Yapılarını Bozanlar
(Sitoplazma Membranının Geçirgenliğini Artırarak Etki Edilmesi)



1- BAKTERİ HÜCRE DUVARI İNHİBİTÖRLERİ (BAKTERİ HÜCRE DUVARININ İNHİBE EDİLMESİ)



GRAM (+) VE GRAM (-) BAKTERİ HÜCRE DUVARLARI



Bakterilerin hücre duvarları uzun peptidoglikan (Mürein) zincirlerinden oluşur.

Peptidoglikan; uzun paralel polisakkarit zincirlerine kovalent çapraz bağlarla bağlanmış kısa peptit zincirlerinden meydana gelen büyük moleküllerdir.

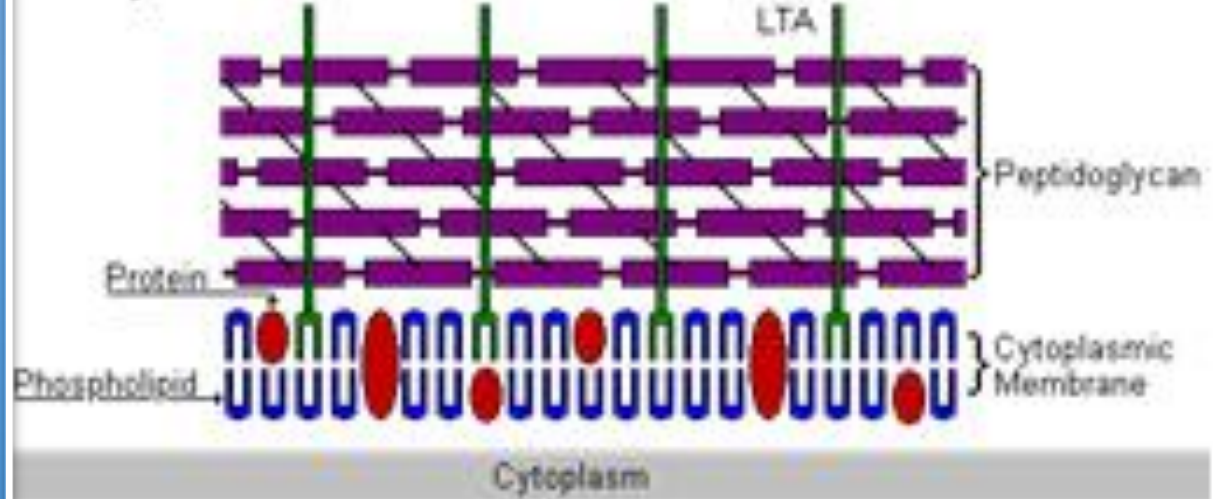
GRAM (+) VE GRAM (-) BAKTERİ HÜCRE DUVARLARI

Bakterilerin hücre duvarları uzun peptidoglikan (Mürein) polimerik zincirlerinden oluşur.

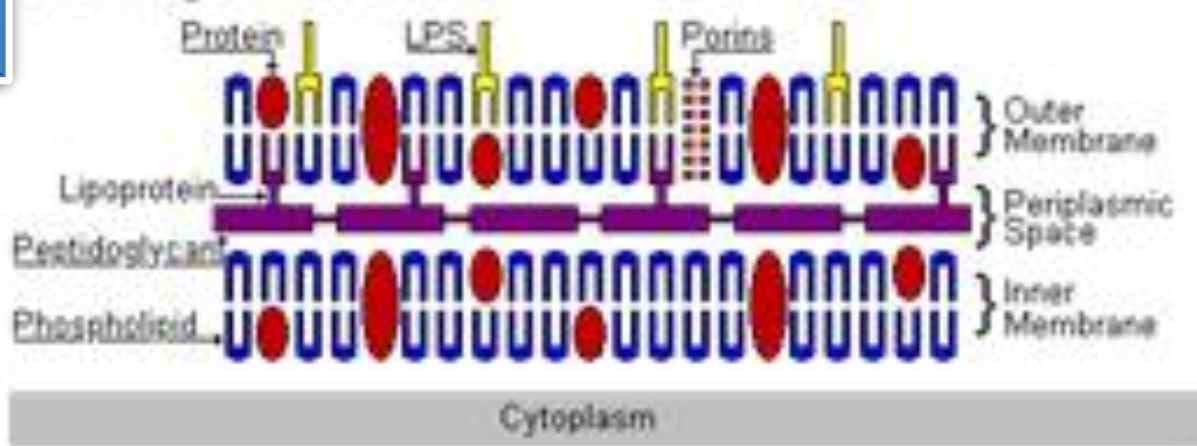
Peptidoglikandan oluşan hücre çeperleri sadece bakterilerde bulunur, hayvan hücre çeperinde bulunmazken bitki hücrelerinde selülozdan oluşan hücre çeperleri bulunur.

Bu hücre duvarı genişliği
gram (+) bakterilerde
15-35 mμ
gram (-) bakterilerde
6-9 mμ

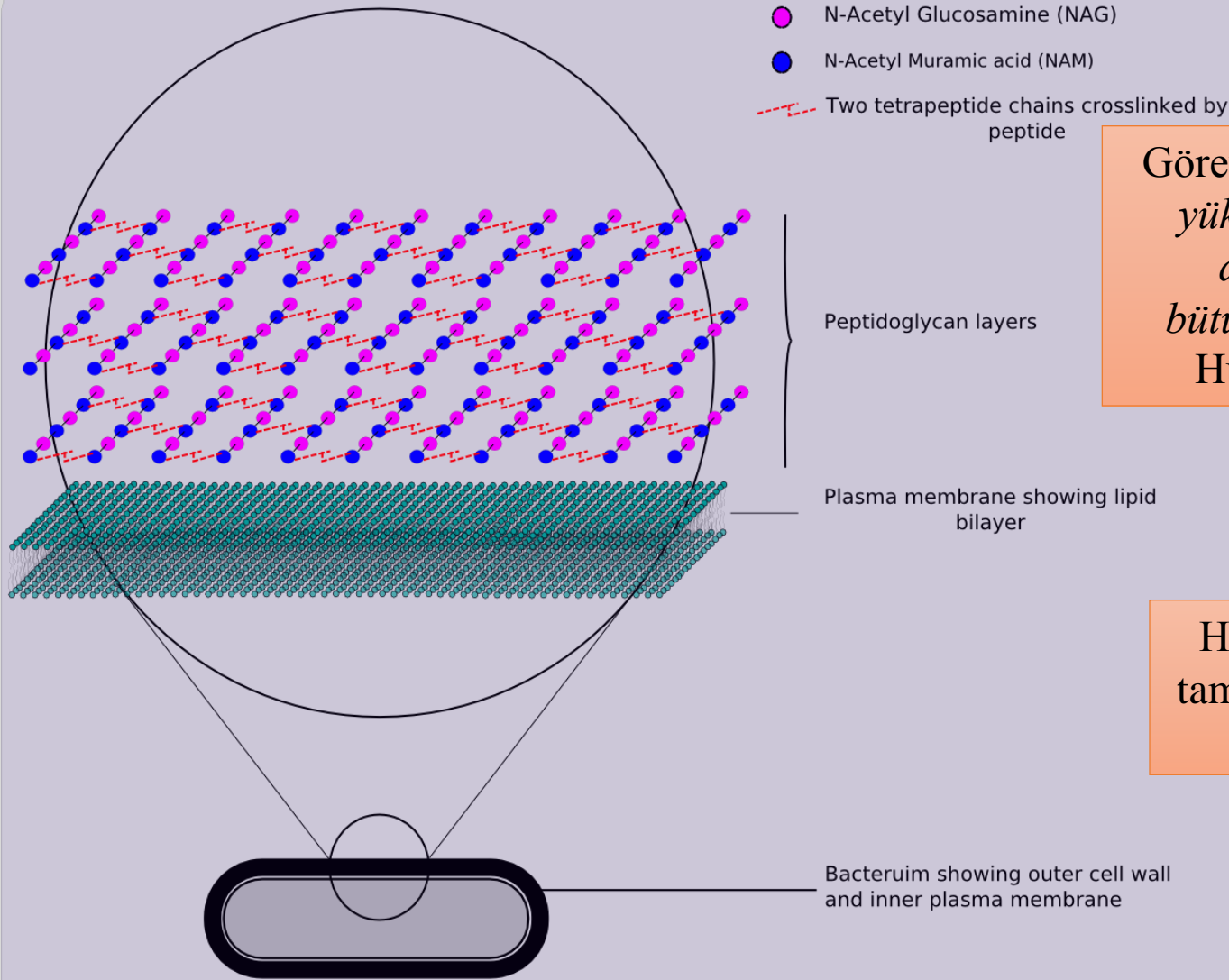
Gram-positive Cell Wall



Gram-negative Cell Wall



GRAM (+) BAKTERİ HÜCRE DUVARI



Görevi; *sitoplazma içindeki yüksek osmotik basınca direnerek hücrenin bütünlüğünü korumaktır. Hücreye şeklini verir.*

Hücre duvarı sentezini tamamlayamayan bakteri hücresi parçalanır.

Simplified schematic of cell wall in a gram-positive bacterium
(showing plasma membrane; teichoic acids not shown)

BAKTERİ HÜCRE DUVARI İNHİBİTÖR ETKİ

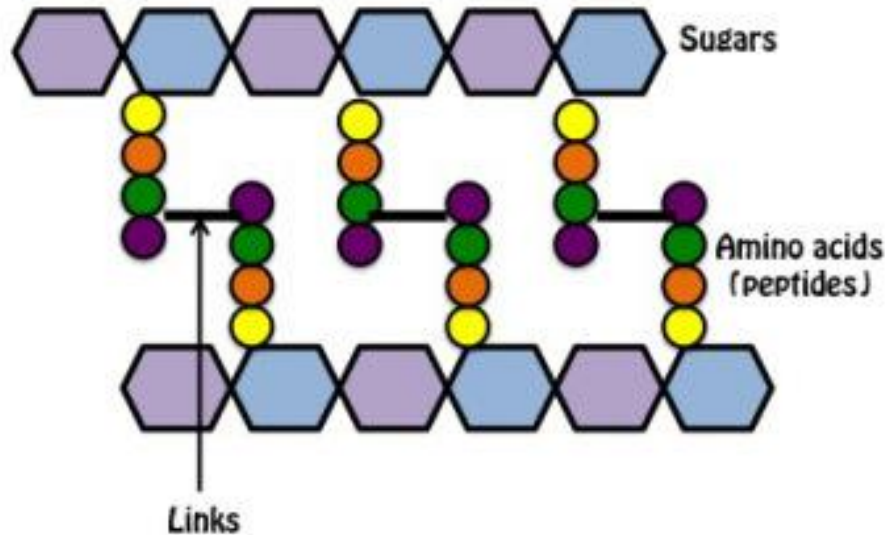
Penisilinlerin Antibakteriyel Etkileri

Penicillin and the bacterial cell wall
(an example of how antibiotics work)

Your basic bacteria

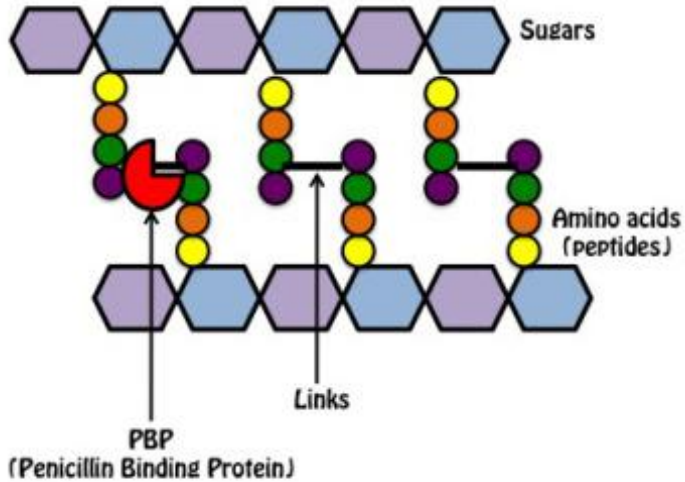


Bacterial cell wall = Peptidoglycan



BAKTERİ HÜCRE DUVARI SENTEZİNİN İNHİBE EDİLMESİ

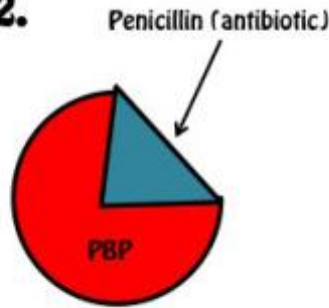
1.



What it does:
Helps build the links
between the peptide
chains in the bacterial cell wall

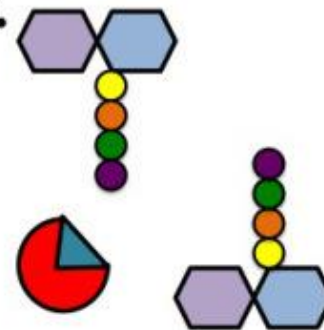
peptit sentezi

2.

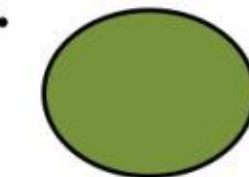


Penicillin binds to PBP.
Prevents it from forming the
Links between the peptides
in the bacterial cell wall.

3.



4.



Bacteria want to grow/divide



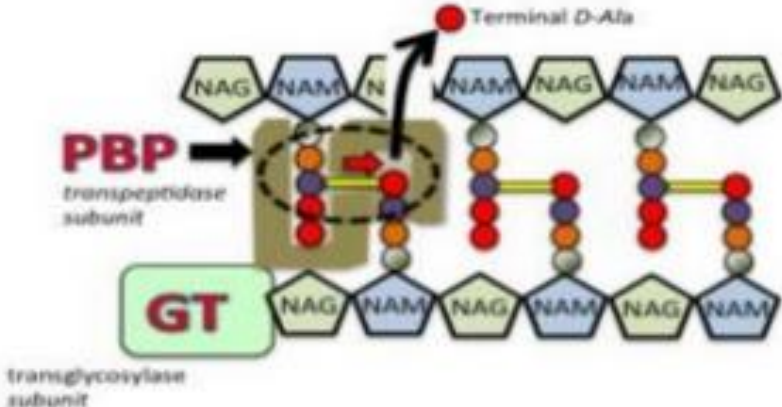
Bacteria are unable
to form cell wall



Bacteria lyse open and die

β -lactam mechanism of action

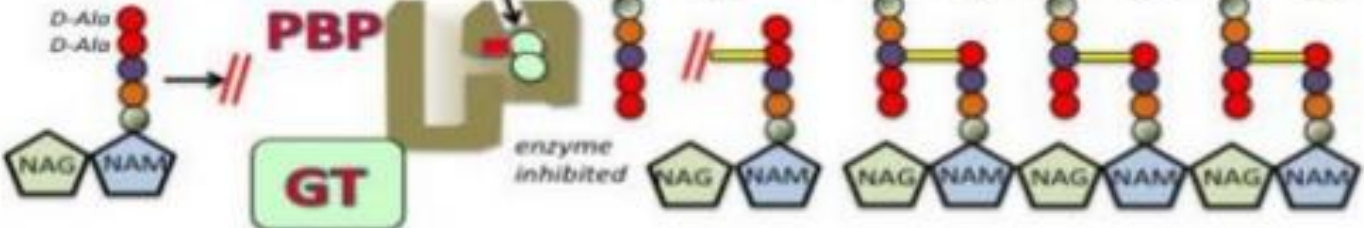
*ABX-free
Cell Wall
Synthesis*

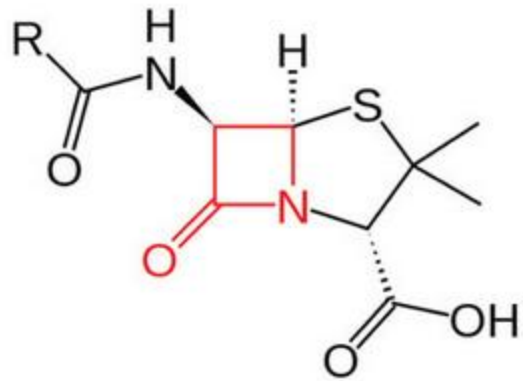


D-Ala-D-Ala structural mimics: Pen Ceph Mono Carba

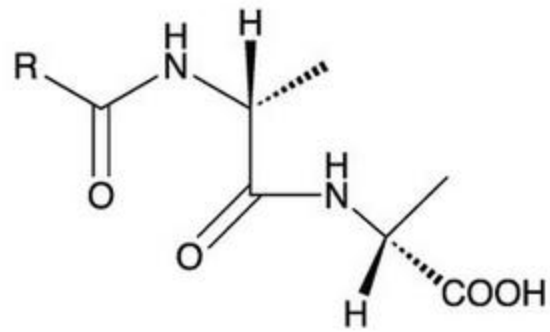
β -lactams – bind to transpeptidase active site

Block of transpeptidase activity interrupts cross-linking & cell wall synthesis

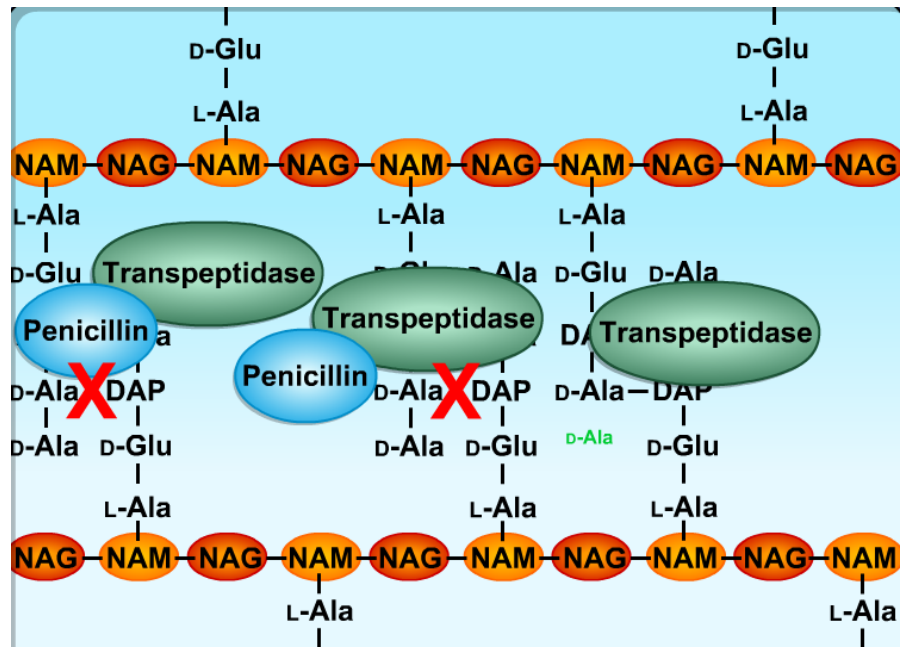
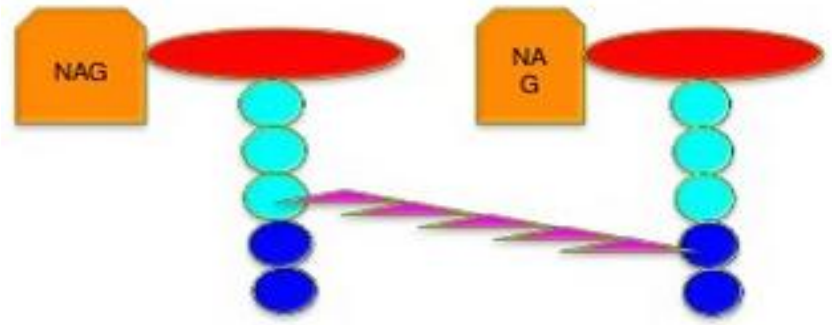
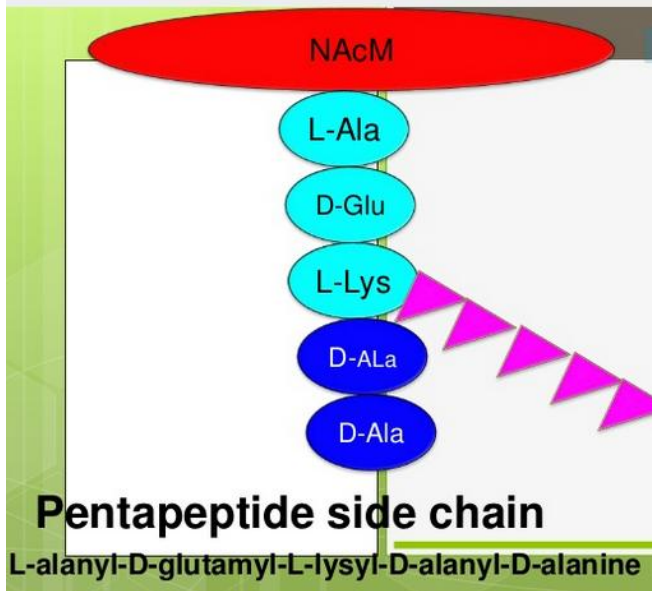




Penicillin



D-Ala-D-Ala



BAKTERİ HÜCRE DUVARI İNHİBİTÖR ETKİLİ ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

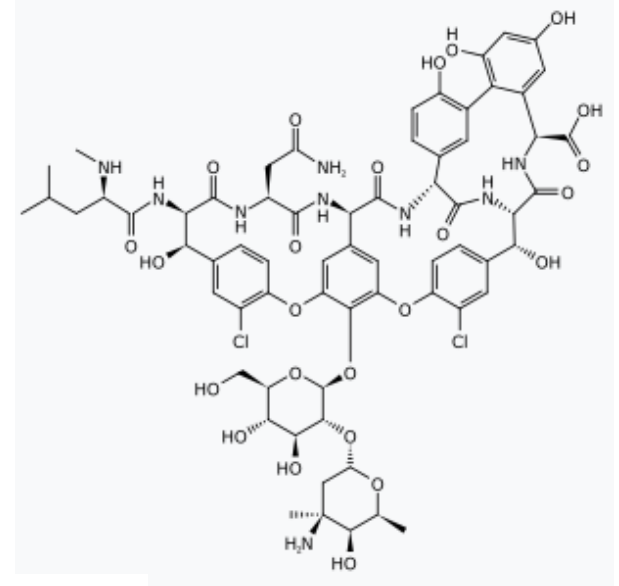
β LAKTAM ANTİBİYOTİKLERİ

PENİSİLİNLER
SEFALOSPORİNLER
KARBAPENEMLER
MONOBAKTAMLAR

GLİKOPEPTİDLER

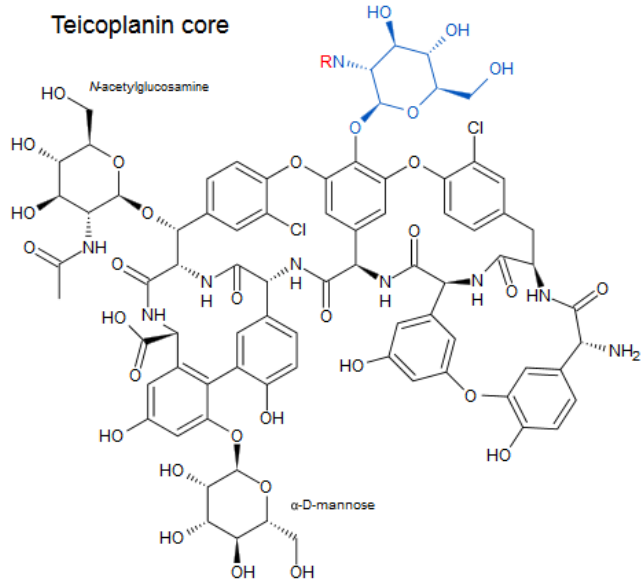
VANKOMİSİN

Amycolatopsis orientalis
Missisipi çamuru

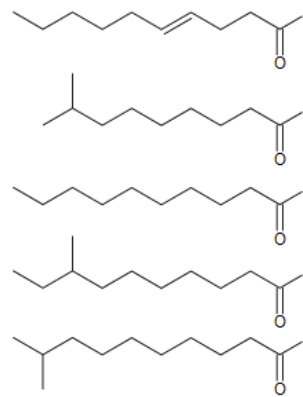


TEİKOPLANİN *Actinoplanes teichomyeticus*

Glikopeptid antibiyotik



R side chain



Teicoplanin A₂-1

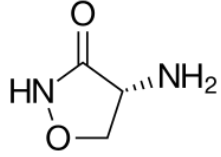
Teicoplanin A₂-2

Teicoplanin A₂-3

Teicoplanin A₂-4

Teicoplanin A₂-5

SİKLOSERİN



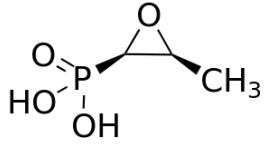
Tüberküloz tedavisinde

BASİTRASİN

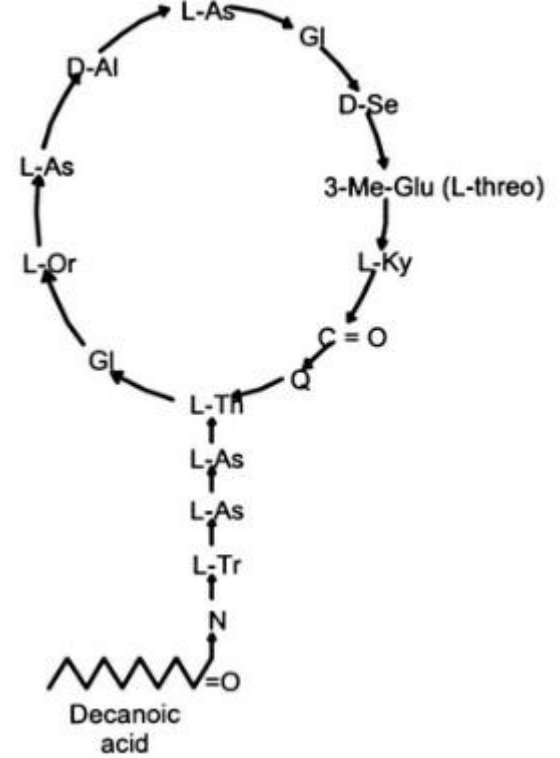
Polipeptid Antibiyotik

Deri ve mukoza yüzeyi enfeksiyonlarında yüzeysel olarak kullanılır

FOSFOMİSİN (FOSFONOMİSİN)



DAPTOMİSİN



Streptomyces roseosporus

Siklik lipopeptid Antibiyotik

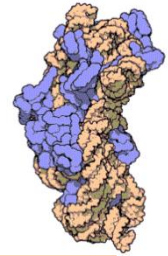
ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

2- PROTEİN SENTEZİ İNHİBİTÖRLERİ (RİBOZOMLARDA PROTEİN SENTEZİNİN İNHİBE EDİLMESİ)

Ribozom, ribozomal RNA (rRNA) ve proteinlerden oluşur, hücrenin protein sentez yerlerine verilen addır.

Tüm canlı hücrelerde bulunur. Virüsler hücresel değildir. Virüslerde bulunmaz.

Prokaryotlar (70S) ve Ökaryotlar (80S) farklı Ribozom yapılarına sahiptir. Antibakteriyel Kemoterapötikler Prokaryot Ribozomuna etkili ilaçlardır.



Ribozomların yapısı ve fonksiyonunu ayrıntılı biçimde araştırılması ve aydınlatılmasını sağlayan 3 araştırmacı 2009 Kimya NOBEL Ödülünü kazanmıştır.



Venkatraman Ramakrishnan



Thomas A. Steitz



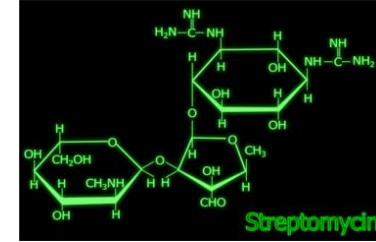
Ada E. Yonath

PROTEİN SENTEZİ İNHİBİTÖRÜ ETKİLİ ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

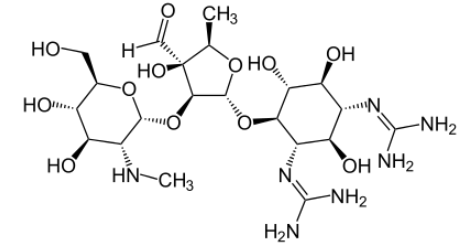
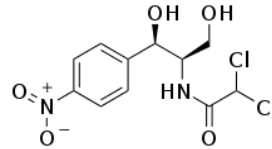
Streptomyces türlerinden izole edilenler:

AMİNOGLİKOZİTLER

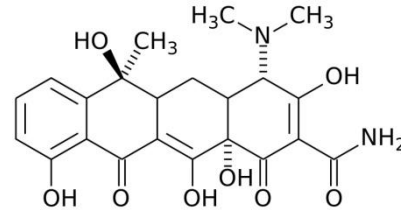
**STREPTOMİSİN, NEOMİSİN, GENTAMİSİN,
KANAMİSİN, AMİKASİN, TOBRAMİSİN,**



KLORAMFENİKOL

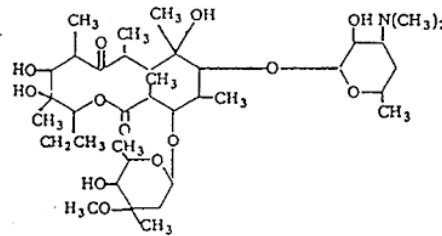


TETRASİKLİN



MAKROLİTLER

ERİTROMİSİN



Etki spektrumları geniştir.
Ökoryatik (Memeli)
hücresindeki protein
sentezini bozmazlar.

3- NÜKLEİK ASİT İNHİBİTÖRLERİ (BAKTERİ GENETİK MATERYALİ ÜZERİNE ETKİ)

Bakteri genetik materyal içinde
DNA sentezini veya
DNA kontrolü altında yapılan RNA sentezini
bozmak suretiyle etki gösterirler.



DNA İnhibitörleri (DNA giraz, Topoizomeraz inhibitörleri)



RNA İnhibitörleri (DNA kontrolü altındaki RNA polimeraza etki ederek)

Bu ilaçlar memeli hücrelerine de etkili olduklarından **sitotoksiktirler**.
Yani seçici etki göstermezler, bu nedenle de çoğu antibakteriyel amaçla kullanılmaz,
Antineoplastik, Antiviral olarak kullanılırlar.

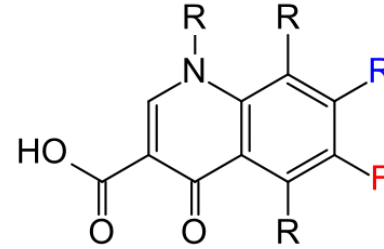
NÜKLEİK ASİT İNHİBİTÖRÜ

ANTİBAKTERİYEL / ANTİFUNGAL KEMOTERAPÖTİKLER

DNA İNHİBİTÖRLERİ

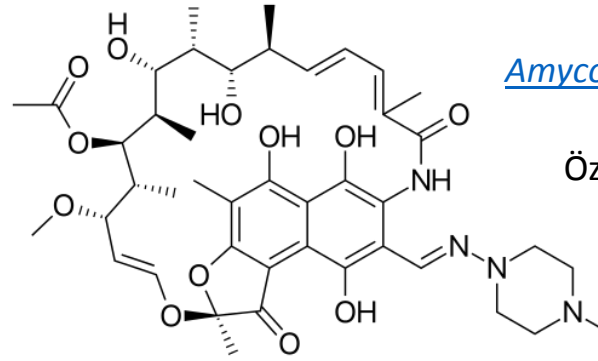
KİNOLON VE FLOROKİNOLONLAR

SİPROFLOKSAZİN VE TÜREVLERİ



RNA İNHİBİTÖRLERİ

RİFAMİSİN / RİFAMPİN



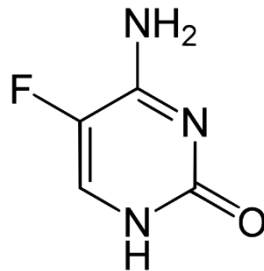
Amycolatopsis rifamycinica

Özellikle Tüberküloz ve
Lepra tedavisinde

FLUSİTOZİN

Protein yapımını engeller

Antifungal / Candida
enfeksiyonlarının
tedavisinde



5-florositozin (5-FC)

**İlkay anlatacak Antimetabolitler (slayt 32) ve sonrasını
Cuma 1 saat**

ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

4- ANTİMETABOLİTLER

(İTERMEDİYER METABOLİZMAYI BOZARAK ETKİ EDENLER)

Bakteri metabolizması için gerekli maddelerin sentezini bozarak etki gösterirler. Böylece, DNA, RNA, Amino asit sentezlenemez ve Bakteri Ölür

Bakteri, kendisi için gerekli folik asiti dışardan alamaz, kendisi sentezlemek zorundadır (*Memeli folik asiti dışardan alır, kendisi sentezlemez*).

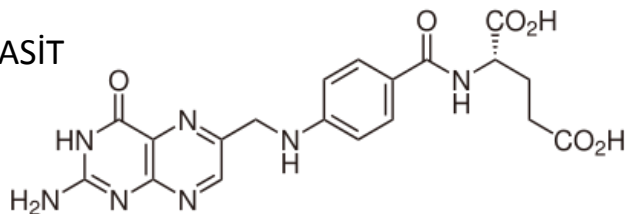
Folik asidin ön bileşiği PABA (p-amino benzoik asit) dir.

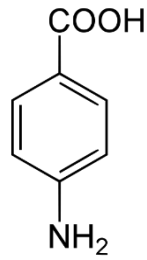
Bakteri, PABA yapısına benzer bir kimyasalla (sülfonamitle) karşılaştığında

folik asit sentezinde PABA yerine sülfonamiti kullanır,

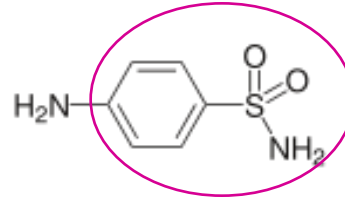
folik asit sentezi yapılamaz, bakteri ölür.

FOLİK ASİT



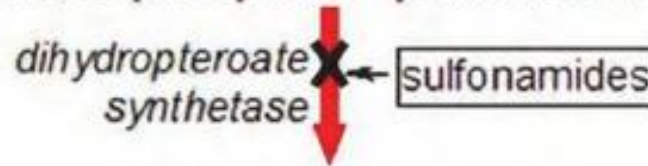


PABA



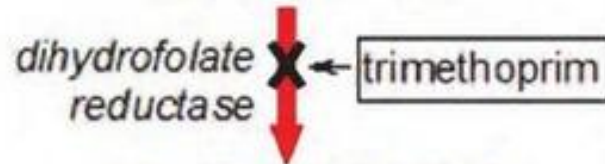
SULFANILAMIT

dihydropteroate diphosphate + p-aminobenzoic acid (PABA)



dihydropteroic acid

dihydrofolic acid

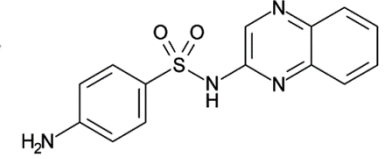
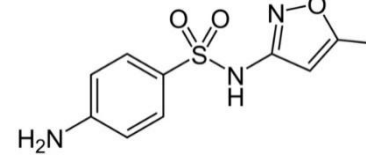
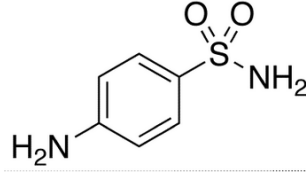


tetrahydrofolic acid

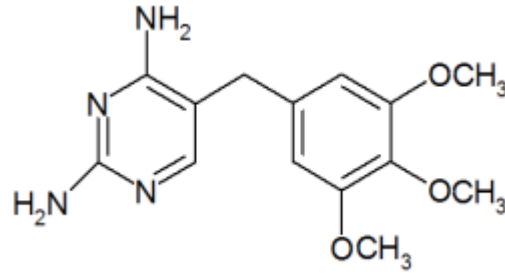
ANTİMETABOLİT ETKİLİ ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

SÜLFANAMİTLER

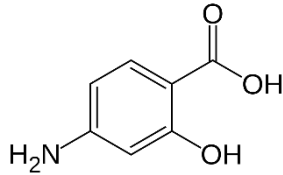
PABA Analogları



TRİMETOPRİM

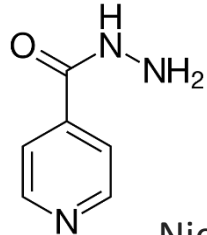


PAS



PAS, para-aminosalisilik asit

İZONİAZİT (INH)



Nicotinamide adenine dinükleotit (NAD)
koenzimi sentezini bloke eder.

PAS ve INH özellikle Tüberküloz
tedavisinde kullanılırlar

5- PLAZMA MEMBRAN YAPISINI BOZANLAR (SİTOPLAZMA MEMBRAN GEÇİRGENLİĞİNİ ARTIRANLAR)

Sitoplazma membranı seçici geçirgen özellikte olup aktif transport yapar ve bakteri için gerekli maddeleri içeri alır.

Ayrıca, besinleri parçalayıcı enzimleri hücre dışına atıp daha sonra dış ortamda parçalanan besinleri hücre içine alarak sindirim işlevini yürütür.

Üzerinde solunum enzimlerini taşıyarak solunum işlevi görür.

Hücre içi basıncı 5-20 atmosfer civarında tutulmasını sağlar.

PLAZMA MEMBRAN YAPISINI BOZANLAR (SİTOPLAZMA MEMBRAN GEÇİRGENLİĞİNİ ARTIRANLAR)

Deterjan özelliğe sahip yüzey aktif antibiyotikler sitoplazma membranının geçirgenliğini artırarak bakteri için fonksiyonel önemi olan bileşiklerin (amino asit, nükleotit, potasyum gibi) hücreden dışarı sızmasına neden olur ve bakterisit etki oluştururlar.

Gelişmesini tamamlamış bakterileri de öldürürler.

PLAZMA MEMBRAN YAPISINI BOZAN ANTİBAKTERİYEL / ANTİFUNGAL KEMOTERAPÖTİKLER

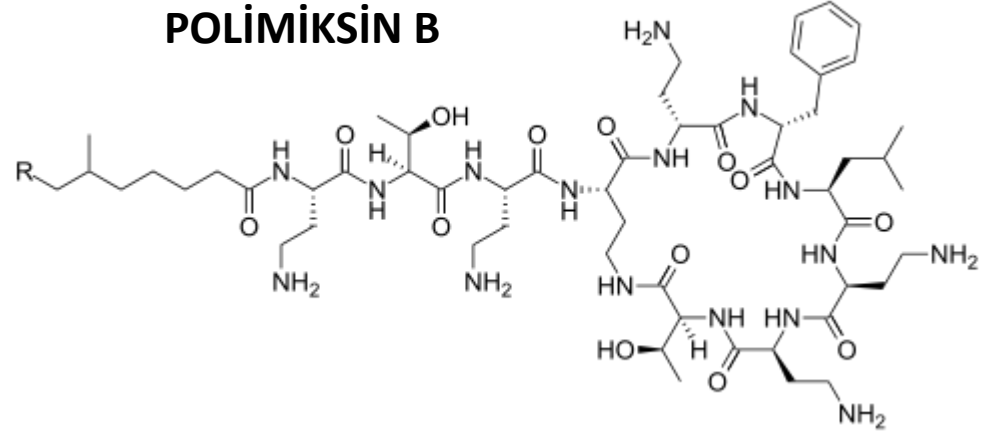
POLİPEPTİDİK ANTİBİYOTİKLER

POLİMİKSİNLER

Bacillus polymyxa

Özellikle Gram (-)
bakterilere karşı etkinler

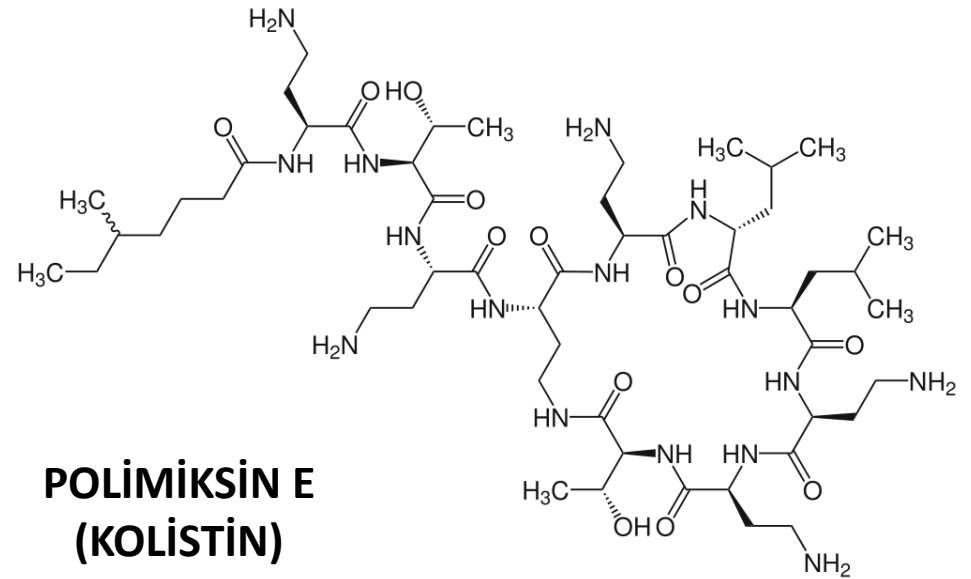
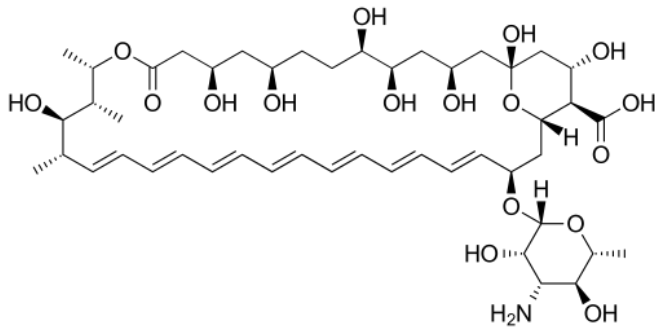
POLİMİKSİN B



AMFOTERİSİN B

Streptomyces nodosus

Antifungal



POLİMİKSİN E (KOLİSTİN)

Protein Sentezi

50S Altbirimini etkileyenler

Kloramfenikol
Eritromisin
Klindamisin
Linezolid

30S Altbirimini etkileyenler

Aminoglikozitler
Tetrasiklinler
Streptomisin
Amikasin

Hücre Membrani

Polimiksinler

Hücre Duvarı

Sentez ve tamirin inhibisyonu

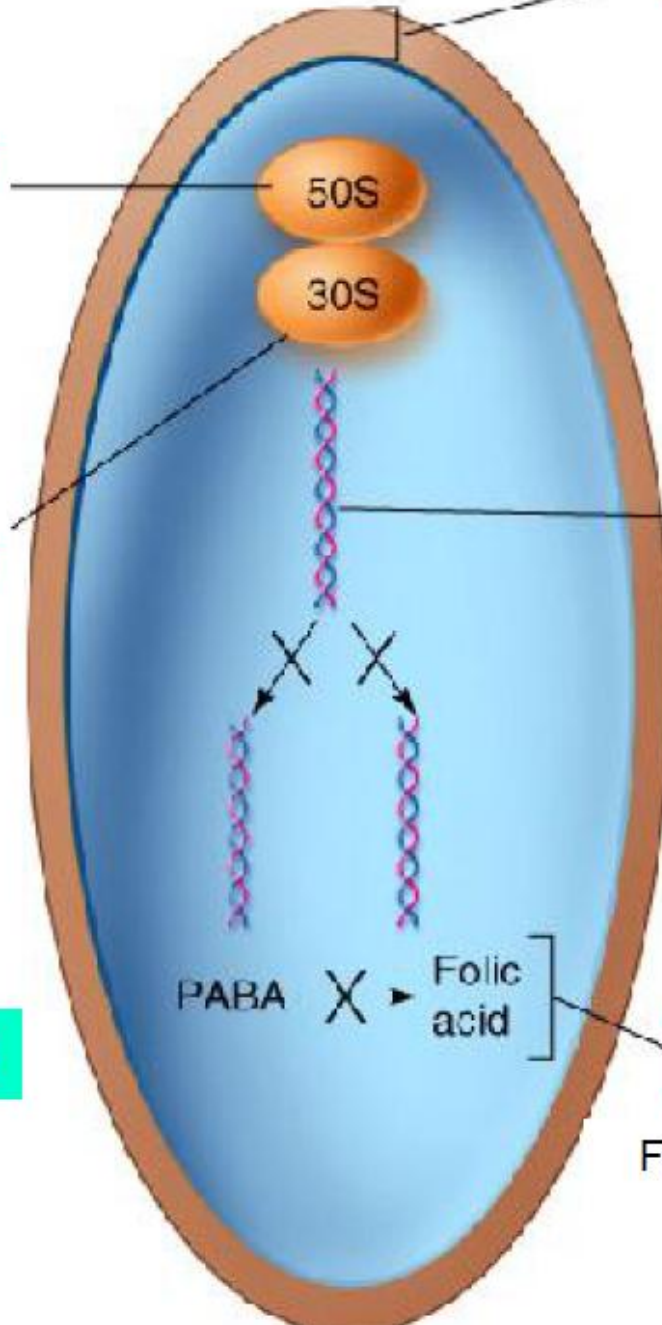
Penisilinler
Sefalosporinler
Vankomisin
Basitrasin
Monobaktamlar
Fosfomisin

DNA + RNA

Replikasyon/transkripsiyon
inhibisyonu
Giraz inhibisyonu
RNA Polimeraz inhibisyonu
Kinolonlar, rifampin

Folik asit sentezi

Folik asit metabolizmasının inhibisyonu
Sülfonamidler
Trimetoprim



ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

Direnç, bir bakterinin antibiyotiğin etkisine karşı koyabilme yeteneğidir.

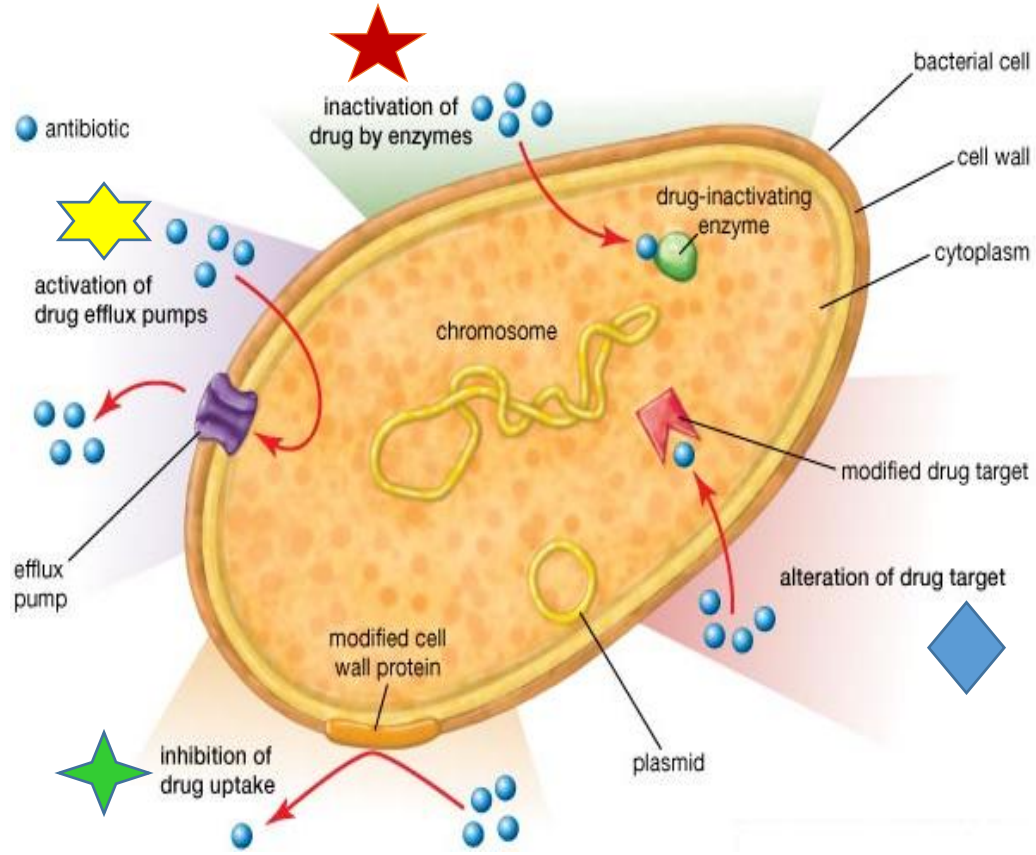
Bakterilerin Başlıca Direnç Kazanma Yolları

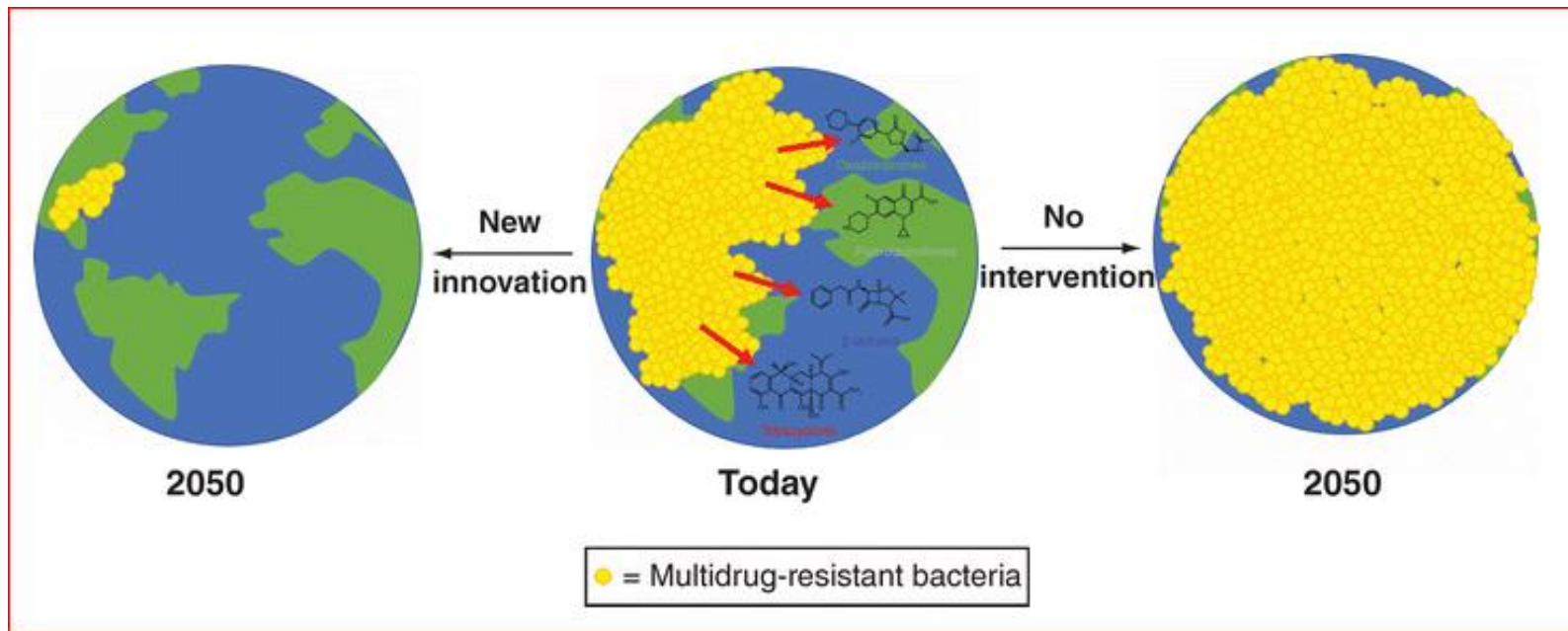
★ Antibiyotiğin Enzimatik Degredasyonu

◆ Hedef Yörenin Korunması/Modifikasyonu

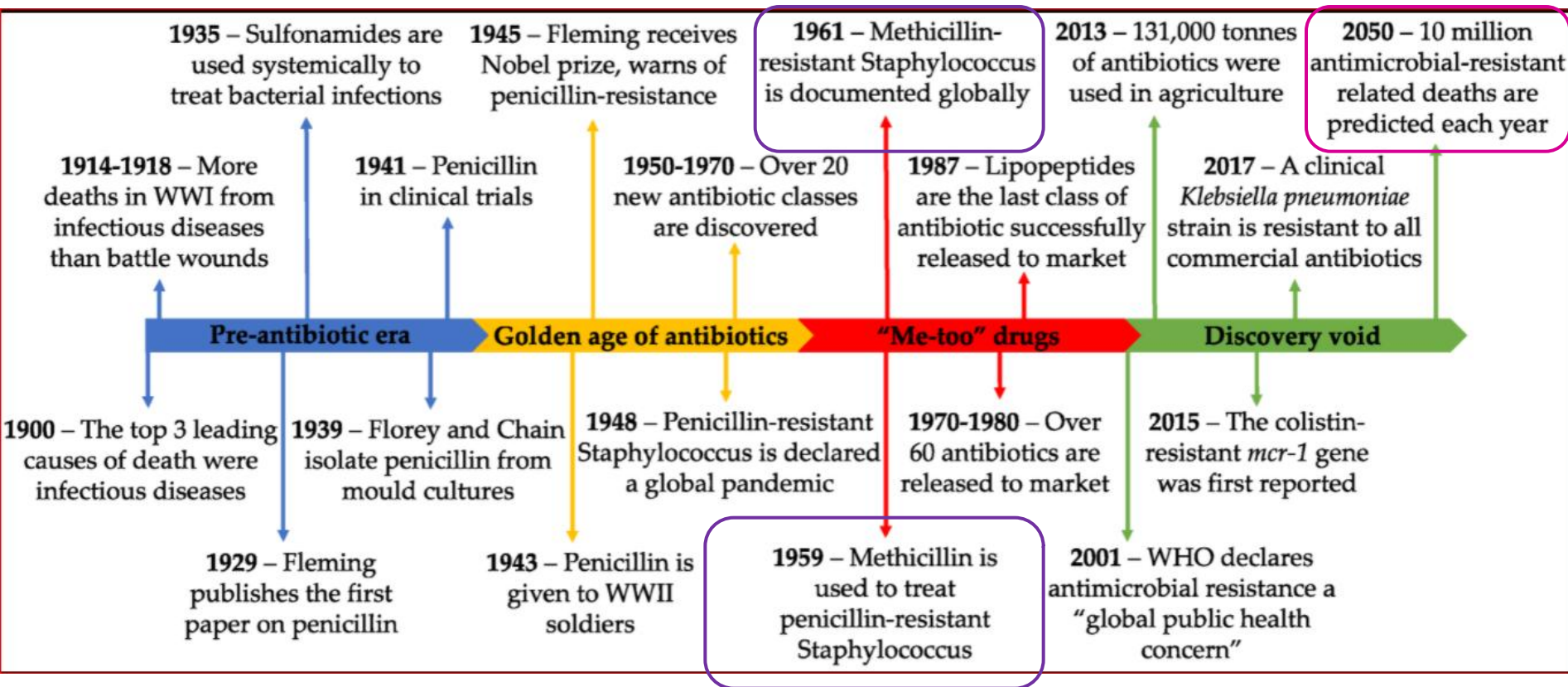
✦ Antibiyotiğin Hücre İçine Alımının Engellenmesi (Membran Permeabilitenin Azaltılması)

★ Antibiyotiklerin Geri Atım Pompaları (Efflux Pumps) Aracılığıyla Hücre Dışına Atılması





<https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0225>



ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

Eğer bir bakteri kullanılan antibakteriyel ilacın MİK değerinin üstünde serum/kan ve dokularda bulunursa, bakterinin bu ilaca karşı dirençli olduğunu gösterir.

Genelde iki tip direnç vardır.



Doğal Direnç



Sonradan Kazanılmış Direnç
(Genetiğe Bağlı Direnç)



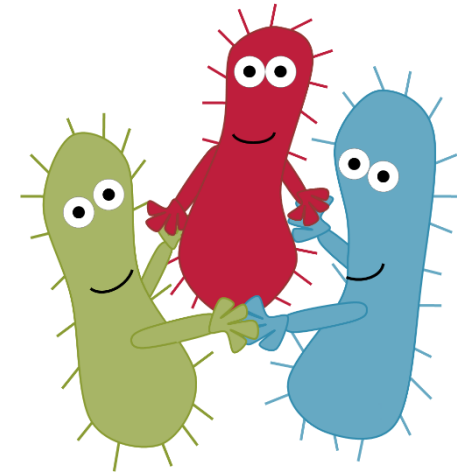
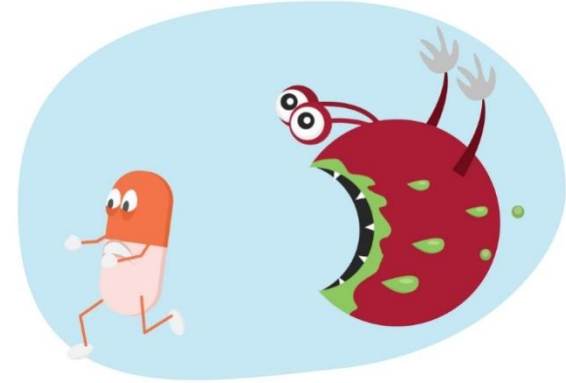
Kromozomal Direnç



Kromozom Dışı Direnç



Çapraz Direnç



DOĞAL DİRENÇ

Mikroorganizmaların ilacın hedefi olan yapıyı taşımamaları veya ilacın yapısal özelliği nedeniyle hedefine ulaşamamasının sonucu oluşan direnç. Bu tür direnç bakterinin temel özelliğidir ve ilaç kullanımı ile ilgisi yoktur, kalıtsal değildir.
Direnç kendiliğinden oluşur.

Bu durumda tedaviye başlamadan önce *in-vitro* duyarlık testleri (antibiyoqram) yapılmalıdır.

Örneğin ;

İlacın dış membrandan geçememesi nedeniyle gram(-) bakteriler vankomisine doğal olarak dirençlidirler.

Pseudomonas aeruginosa'ya karşı benzilpenisilin (Penisilin G) ve *E. coli*'ye karşı da tetrasiklin duyarlı değildir.

SONRADAN KAZANILMIŞ DİRENÇ (Genetiğe Bağlı Direnç)

Bir ilacın ilk kullanımından sonra bakteride bir mutasyon görülür ve ilaçta doz aşımı olursa, yani **ikinci kullanımında daha yüksek dozda ilaç verilmesi gerekiyorsa**,
bu durumda sonradan kazanılmış direnç ortaya çıkar.



Kromozomal Direnç



Kromozom Dışı Direnç

KROMOZOMAL DİRENÇ

Birçok mikroorganizmada, özellikle bakterilerde kromozomlarda oluşturulan yeni genetik oluşumlarla direnç ortaya çıkar. Buna ***kromozomal direnç*** denir.

Bakteri kromozomunda mutasyon sonucu meydana gelen değişikler sonucunda **antibiyotiğin etki ettiği hedef bölgede değişikler olur / ilacın bağlandığı reseptörler yok olur** ve bakterinin ilaca duyarlılığı kaybolur.

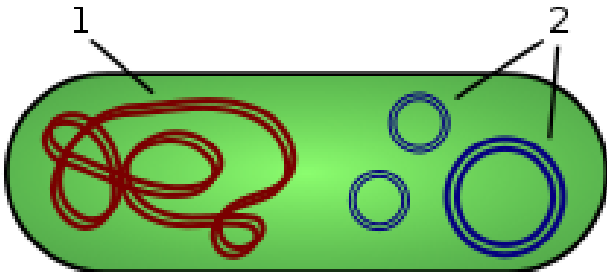
KROMOZOM DIŞI (Ekstrakromozomal) DİRENÇ

Kromozom dışı yapılaraya bağlı olarak gerçekteŐen, özellikle kromozom dışı DNA bağımlı dirence **ekstrakromozomal (kromozom dışı) direnç** denir.

Bakterilerde oluşan bu kromozom dışı direnç **plasmidlerde** bulunur. Oluşan bu dirençli plasmidlerle diğer bakteriler arasında bir taŐınım (transfer) söz konusu olur. Böylece antibiyotik direnci bir çok bakteri için yaygınlaŐmıŐ olur.

Dirençli Plasmid

Plasmid kromozom dışı genetik materyal (DNA molekülü) içeren bir halkalı formdur.



Plasmidler içeren bir bakteri mutantının Őematik çizimi.

1. **Kromozomal DNA.**
2. **Plazmitler**

ÇAPRAZ DİRENÇ

Tek Taraflı Çapraz Direnç

Kimyasal yapı bakımından birbirine benzer antibiyotikler arasında gözlenen direnç

Aminoglikozit antibiyotikler arasındaki çapraz direnç
(streptomisine gelişen direncin kanamisin için de gelişmesi) veya
Beta-laktam antibiyotikler arasındaki çapraz direnç
(penisiline gelişen direncin sefalosporin grubuna gelişmesi) gibi....

Çift Taraflı Çapraz Direnç

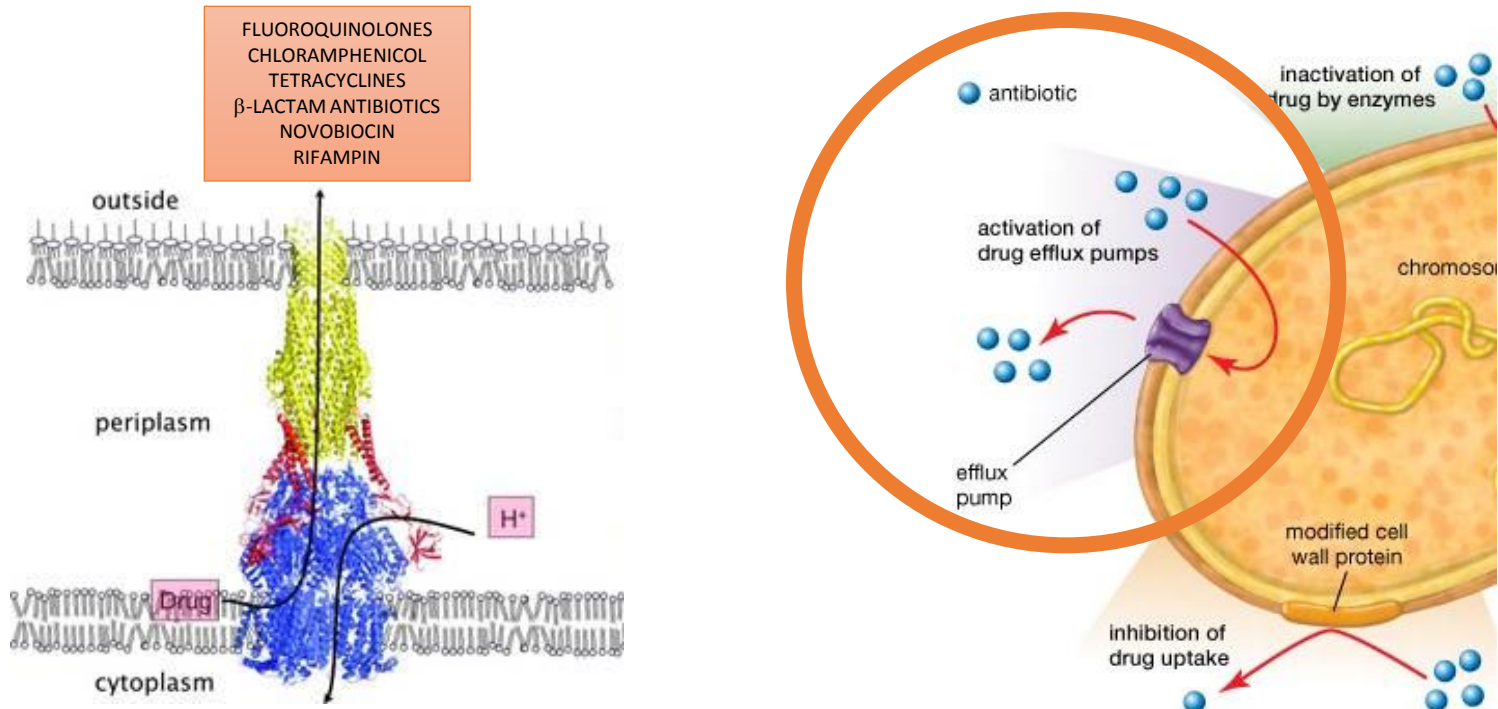
Bir antibiyotiğe karşı direnç kazanmış bakterilerin aynı veya benzer mekanizma ile etki eden farklı yapılardaki başka antibiyotiklere de direnç kazanmasıdır.

Kimyasal yapı bakımından birbirine benzer antibiyotikler arasında olabildiği gibi ayrı yapıda iki antibiyotik arasında da meydana gelebilir.

ÇOKLU İLAÇ DİRENCİ (Multiple Drug Resistance, MDR)

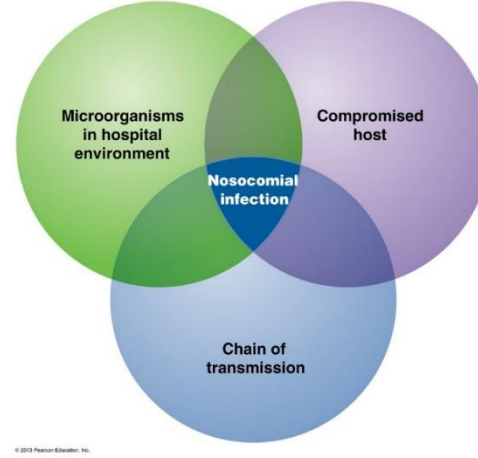
Mikroorganizma kromozomunun genetik mutasyonu sonucu ortaya çıkan yeni suşların farklı etki mekanizmasına sahip farklı yapıdaki bir çok antibiyotiğe karşı gösterdiği çoklu direnç mekanizmasıdır.

Genellikle bakteride dışa atım pompalarının (Efflux Pumps) artması sonucu ortaya çıkan çoklu direnç



HASTANE ENFEKSİYONU (NOSOKOMİYAL ENFEKSİYON)

Hastane Enfeksiyonları ABD’de 2 Milyon hastayı etkilemekte, 58.000 Ölüm ve 4.5 Milyar USD neden olmaktadır.



Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle pek çok antibiyotiğe dirençli mikropların bulunması, tedaviyi daha da zorlaştırmaktadır.

Hastanelerdeki mikroplar toplum içinde edinilen mikroplara göre tedavisi daha zor enfeksiyonlara neden olmaktadır.

HASTANE ENFEKSİYONU (NOSOKOMİYAL ENFEKSİYON)

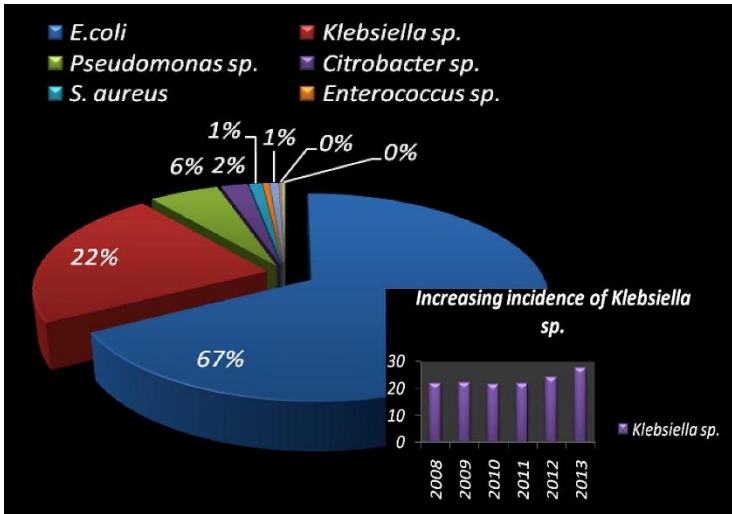
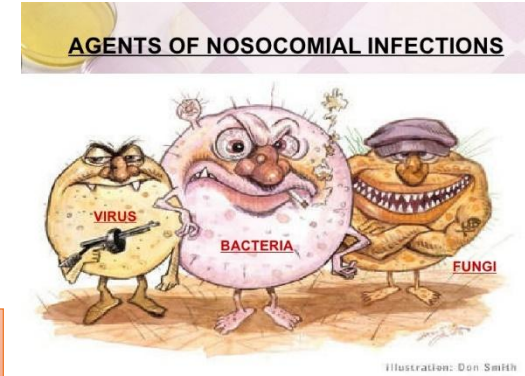
Hastane enfeksiyonuna neden olan etkenler;

MRSA (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*),

Funguslardan *Candida albicans*

MRKNS (Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar),

Gram negatif enterik basiller *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa*,



Hastane Enfeksiyonları

