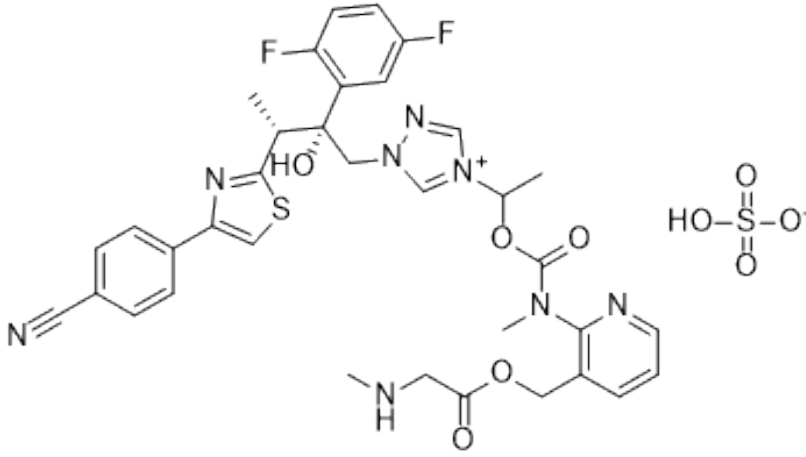


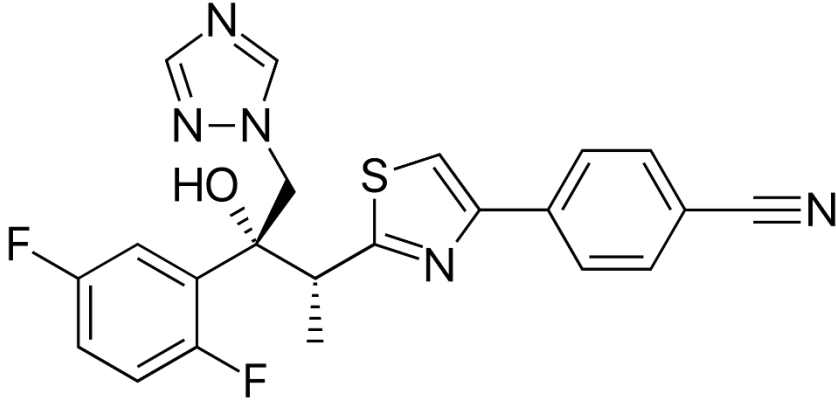
26. İsavukonazonyum

İsavukonazonyum, 6 Mart 2015 tarihinde FDA tarafından, invaziv aspergilloz ve invaziv mukormikoz tedavisi için onaylanan ikinci jenerasyon triazol antifungaldir. İsavukonazolün ön ilaç formudur ve oral ve parenteral formülasyonlarda mevcuttur. İsavukonazolün kendi başına düşük çözünürlüğü nedeniyle, isovukonazonyum formülasyonu, suda yüksek çözünürlüğe sahip olması ve intravenöz uygulamaya izin vermesi nedeniyle elverişlidir.. İsavukonazonyum mükemmel oral biyoyararlanımı, farmakokinetiği ve iyi bir güvenlik profili vardır, bu da onu piyasadaki diğer birkaç rakipine karşı makul bir alternatif haline getirmektedir.



İsavukonazol maya, küf ve dimorfik mantarlara karşı etkinliğe sahip yeni genişletilmiş spektrumlu bir triazoldür. İnvazif aspergilloz ve mukormikoz tedavisi için onaylanmıştır. Bu triazolün avantajları arasında suda çözünür bir intravenöz formülasyonun bulunması, oral formülasyonun mükemmel biyoyararlanımı ve yetişkinlerde öngörülebilir farmakokinetiği olması çok avantajlıdır.

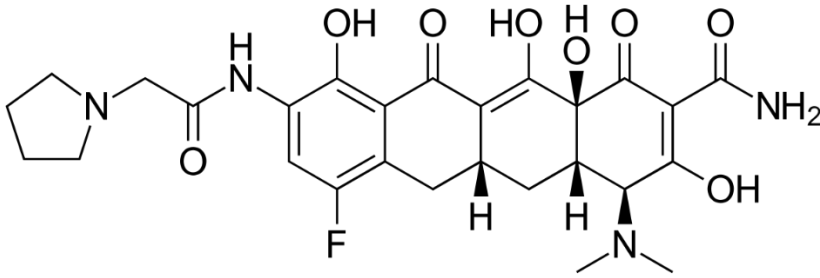
İzovukonazol



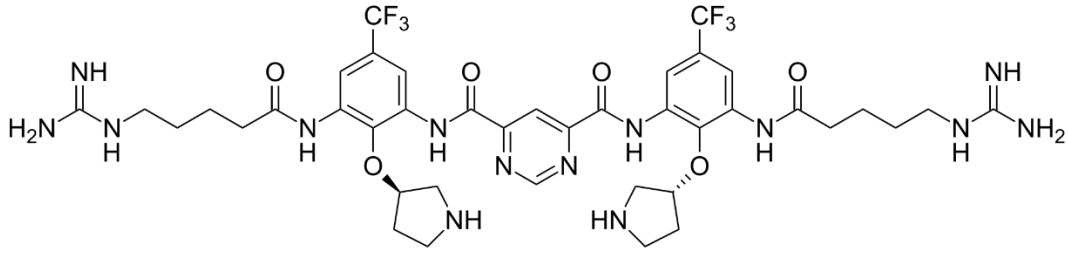
27. Eravasiklin

Eravacycline (TP-434), sentetik halojen tetrasiklin sınıfı bir antibiyotiktir. Çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı kullanılır. Geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir. Faz III çalışmaları sürmektedir.

Eravacycline (TP-434 veya 7-floro-9-pirolidinoasetamido-6-dimetil-6-deoksetetrasiklin), aerobik ve anaerobik Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerin panellerine karşı antimikrobiyal aktivitesi yüksektir



28. Brilasidin



Bu bileşik, aromatik anilidler olarak bilinen organik bileşiklerin sınıfına aittir. Bir karboksamid, bir aromatik grup ve bir anilid grubu içeren aromatik bileşiktir.

ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMASI

Antibiyotikler, genellikle, canlı mikroorganizmaların bazı özel türleri tarafından sentezlenen kemoterapötik maddelerdir. Antibiyotik deyimi, bu substansı sentezleyen etkenin dışındaki başka tür mikroorganizmaların üreme ve aktivitelerine engel olma özelliği gösteren maddeleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Örn. *Penicillium notatum* veya *Streptomyces griseus* kültürlerinden elde edilen sekonder metabolik ürünler bir çok mikroorganizmaya karşı üremeyi durdurucu (bakteriostatik) ve bakteriyi öldürücü (bakterisidal) etki gösterirler.

Antibiyotikler, genellikle, mikroorganizmalar üzerinde hücre duvarı, sitoplasmik membran, protein, veya nükleik asit sentezlerine engel olarak veya bozarak etki yaparlar. Penisilin, sefalosporin, sikloserin, vankomisin, ristosin, fulvisin gibi antibiyotikler hücre duvarı sentezine mani olurlar. Aktinomisin, mitomisin, tetrasiklin, streptomisin, kanamisin, neomisin, gentamisin, tetrasiklin, streptomisin, kanamisin, neomisin, gentamisin, spektinomisin, kloramfenikol, eritromisin, makrolitler, linkomisin, puromisin, fusidin gibi antibiyotikler protein sentezini inhibe ederler. Mitomisin, novabiosin, griseofulvin, rifamisin ise nükleik asit sentezine engel olurlar. Kinolon'larda DNA gyrase aktivitesini önlerler.

Bakteriyal infeksiyonlardan korunma ve sağaltımında antibiyotik ve diğer kemoterapötiklerin rolü kuşkusuz çok fazladır. Ancak, bu maddelerin bilinçsizce kullanılmaları bir çok olumsuz durumların meydana gelmesine yol açar. İnfeksiyonlar üzerine bir etkinin olmaması, sekonder infeksiyonların ortaya çıkması ve antibiyotiklere dirençli suşların meydana gelmesi böyle olumsuzluklar arasında yer almaktadır. Mikroorganizmaların antibiyotiklere ve diğer ilaçlara karşı dirençliliği, doğal yapılarının yanı sıra, infeksiyon sırasında ve sonunda da gelişebilmektedir. Bu durumu sağlayan faktörleri bir kaç grupta incelemek mümkündür.

1) Permeabilitenin azaltılması: Bir çok Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmanın anatomik yapıları (hücre duvarı,dış membran, sitoplasmik membran, vs) bazı ilaçların geçişine izin vermeyecek bir selektif permeabiliteye sahiptir. Özellikle, Gram negatiflerin dış membranlarında bulunan porin proteinleri (OMP) arasındaki kanallar (porin) antibiyotiklerin geçişine mani olmaktadır.

2) Mutasyonlar: Mikroorganizmalarda bulunan veya sağaltım sırasında genetik düzeyde (bazılar arasında) oluşan mutasyonlar, antibiyotik ve kemoterapötiklerin bakteride etkili olduğu hedef bölgelerde bazı değişiklikler meydana getirerek, antibiyotiklerin bunlara bağlanmasına ve böylece olumsuz etki meydana getirmelerine mani olurlar.

Böyle varyasyonlar bakterilere dirençlilik kazandırır. Örn. bakterilerde protein sentezinde önemli rolleri olan 30 S ve 50 S'lik ribozomlarda meydana gelen değişikliklerin Erythromycin, Chloramphenicol, Kanamycin, Tetracycline, vs. karşı oluşan dirençte önemli payları vardır.

3) Hücre duvarının olmaması: Bazı Gram negatiflerde (*Mycoplasma* gibi) hücre dış membranı bulunmamaktadır. Bu nedenle hücre duvarına etkileyen ve sentezine mani olan bir çok antibiyotik (Penicillin, Cephalosporin, vs.) bu bakterilere etkili olmamaktadır. Buna bağlı olarak da Gram pozitiflerde başarı ile kullanılan bu tip antibiyotikler, *Mycoplasma* infeksiyonlarında (PPL0) kullanılamazlar.

4) Antibiyotiklere bağımlılık: Bazı mikroorganizmalarda kendilerinde oluşan mutasyonel değişiklikler sonu ortaya çıkan yeni mutantlar gelişmeleri için kimi antibiyotiklere bağımlı hale gelebilirler. Böyle olgulara penicillin ve sulfanomidlere karşı bağımlı hale gelen Meningokok'larda rastlanıldığı bildirilmiştir. Oluşan mutantlara penicillin veya sulfonamidlerin etkisi olmadığı gibi böyle ilaçların kullanılması mikropların etkinliğini artırır. Buna diğer bir örnek de, Streptomycin'e bağımlı *B. melitensis* suşları verilebilir.

5) Uygun kombinasyonların yapılmaması: Birbirlerinin etkisini azaltacak veya değiştirecek türde iki antibiyotiğin kullanıldığı durumlarda bu ilaçların mikroorganizmalar ve dolayısıyla da infeksiyon üzerine herhangi bir etkisi olamaz. Hastalığın ilerlemesine ve hayatı tehlikeye sokacak boyutlara ulaşmasına neden olur. Mikroplar böyle durumlarda aktivitelerini kolayca sürdürürler.

6) Kompetatif inhibisyon: Bu dirençlilik de yine uygun olmayan (bakterilerde aynı hedef bölgeye etkileyen iki antibiyotiğin birden kullanılması) kombinasyonlar sonu meydana gelmektedir. Böyle hallerde antibiyotiklerden sadece biri hedef bölgeye bağlanır ve etkili olabilir. Buna karşın belki de en güçlü olan diğerinin hiç bir rolü olmaz. Örn. Chloramphenicol ile birlikte bakterilerdeki aynı hedef bölgeye (50 S'lik ribosomal alt üniteye) bağlanan makrolitlerden diğer birinin de aynı anda verilmesi, birincisinin etkisiz hale gelmesine neden olabilir. Bu tür kombinasyonlardan bir fayda beklenemez.

7) Plasmide bağlı dirençlilik: Bakterilerde bulunan özel plasmidlerin (R-plasmid) kodladıkları enzimler, ya antibiyotiklerin kimyasal yapılarını bozarak veya bunların bağlandıkları ribosomal alt ünitelerdeki spesifik bölgelerde değişiklikler yaparak, antibiyotikleri etkisiz hale getirirler. Transpozonlar da benzer tarzda etkiye sahiptirler. Böyle mekanizmalar ile bakteriler birden fazla antibiyotik, kemoterapötik maddelere ve çeşitli metal iyonlarına karşı dirençlilik kazanabilirler.

Bazı mikroorganizmalarda (*S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., vs.) bulunan R-plasmidlerinin kodladıkları β -laktamase (penicillinase) enzimi, penicillin, cephalosporin, ampicillin, cloxacilin vs. gibi antibiyotiklerin yapısında bulunan β -laktam halkasındaki C-N bağımlı hidrolize ederek antibiyotikleri inaktive ederler.

Bakterilerde protein sentezinde (translasyon) çok önemli görevleri bulunan ribosomlara ait alt ünitelerden 30S'lik olanına bağlanarak bunların fonksiyonlarını bozan Aminoglikozidler (streptomycin, gentamycin, kanamycin, vs.) bazı bakterilerce (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Providencia*, vs.) sentezlenen adeniltransferase, asetiltransferase ve fosfotransferase gibi enzimler tarafından modifiye edilerek zararsız hale getirilirler. Ribosomların 50S'lik alt ünitesinde spesifik bölgeye bağlanarak, bunun aktivitesini önleyen Chloramphenicol, bakterilerde ki asetiltransferase enziminin katalitik etkisiyle, ve aynı etkinlik mekanizmasına sahip olan Makrolidler (erythromycin, vs.) tarafından inaktive edilirler.

Tetracyclinler de bakterilerde protein sentezini bozan antibiyotikler arasında bulunmaktadır. Bunlar da bakterilerdeki 30S'lik alt üniteye bağlanırlar. Bakteriler bu bağlanma bölgesini metilasyon ile değiştirerek, antibiyotiklerin zararlı etkisini önlerler.

Bakterilerde folik asit sentezini inhibe eden Sulfonamidler, dehidropteroate sentetase enziminde ve Trimethoprimler de dehidrofolate redüktase enziminde modifikasyonlar oluşturarak kemoterapötiklerin zararlı etkisini ortadan kaldırırılar.

Cıvaya karşı dirençlilik de cıva bileşiklerinin volatile redüksiyonları inaktive edilerek etkisiz hale dönüştürülürler.

8) Transpozonlara bağlı dirençlilik: Bakterilerde genom veya plasmid içinde de bulunan bir veya birden fazla transpozon (Tn), aynen plasmid gibi, bazı enzimlerin sentezini kodlayarak antibiyotiklere karşı bakterilerde dirençlilik oluşturabilirler. Bazı transpozonlar çok sayıda ilaca karşı dirençlilik genleri taşıyabilir ve bunları aktarabilirler.

9) Hücre membranının transfer sisteminde değişiklik: Membranda, intrasitoplasmik boşlukta bulunan bir çok enzimin transport sisteminde değişmeler oluşturularak antibiyotiğin girişi azalır (Tetracyclinler, Aminoglikozidler, Chloramphenicol, vs. olduğu gibi).