



Antibiyotiklerin etki mekanizmaları

Antimikrobik maddeler

- Enfeksiyon yönetimi, klinik diş hekimliğinde önemli bir unsurdur
- Antimikrobik ilaçlar, baş ve boyundaki mukoza infeksiyonların tedavisinde sıklıkla rol oynarlar
- Aynı zamanda profilaksi amacıyla da kullanılabilirler

İdela antimikrobik madde

- Antimikrobik kemoterapide ‘seçici toksisite’ olarak bilinen temel kavram, ilk olarak Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmıştır
- Bu, antimikrobik ilacın konağa zarar vermeden mikroorganizmaya zarar vermesi anlamına gelmektedir
- Bu, konak hücrede olmayan ancak mikroorganizmada var olan hedef bölgeler üzerine etkili maddelerin kullanımı ile elde edilebilen bir sonuçtur

İdela antimikrobik madde

- Ancak Őu anda antimikrobik maddelerin hiçbiri bu kriterlerin tümünü taŐımaz
- Bu nedenle klinisyenler, antimikrobik maddenin farmakokinetik, farmakodinamik ve olası yan etkilerini bilmelidir

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

- Peptidoglikan hücre duvarının hayati bir bileşenidir ancak ökaryot hücre yapısına sahip konakta bulunmaz
- Bu onu, seçici toksisite için ideal bir hedef yapar

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Beta-laktamlar

- Bu, penisilinler ve sefalosporinleri kapsayan bileşiklerin oluşturduğu büyük bir ailedir
- Yapısal olarak bu maddelerin tümü beta-laktam halkası içerir

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Beta-laktamlar

- 'Penisilin bağlayan proteinler' olarak bilinen enzimlere bağlanarak hücre duvarı sentezini engellerler
- Bu enzimler üreme ve bölünme süresince bakteri hücre duvarının çapraz bağlanmasının son aşamasından sorumludur
- Sonuç olarak, hücre duvarı öncülleri birikir, ve bu durum, hücrenin otolitik sistemini aktive eder

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Beta-laktamlar

- Klinik kullanıma uygun birçok beta-laktam antibiyotik vardır
- Diş hekimleri, baş ve boyun bölgesinin pürülan infeksiyonlarını oluşturan mikroorganizmalara karşı etkili oldukları için çoğunlukla penisilinleri kullanırlar

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Beta-laktamlar

- Bazıları, örneğin amoksisilin, ağız yolundan kullanılabilir ancak diğerleri kas ya da damar içine uygulanmalıdır

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Beta-laktamlar

- Bazı hastaların penisilinlere alerjisi vardır ve bu ilaçlar uygulandığında hiper sensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonu geliştirirler
- Hastanın öyküsü alınırken bu bilgi mutlaka öğrenilmelidir
- Penisilinlere alerjisi olan hastaların yaklaşık %10'u sefalosporinlere de aşırı duyarlılık gösterir

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Beta-laktamlar

- Sefalosporinler genellikle penisilinlerden daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir
- Farklı özelliklere sahip geniş bir sefalosporin grubu vardır

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Glikopeptidler

- Bu maddeler oluşan hücre duvar yapısının bir parçası olan pentapeptid zincirinin sonundaki **açil-D-alanil-D-alanin** kalıntılarına bağlanarak hücre duvarının sentezlenmesini engeller
- Bu, oluşan hücre duvarının içine yeni alt ünitelerin bir sonraki birleşmesini önler

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Glikopeptidler

- Vankomisin ve teikoplanin, sadece Gram pozitif bakterilere etkili olup her ikisinde injeksiyon yoluyla verilmelidir
- İkisi de ağız infeksiyonlarının kontrolünde klinik olarak endike değilken, vankomisin infektif endokardit profilaksisi için özel riskli hastalarda belli koşullar altında kullanılan antimikrobik maddelerden biridir

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Glikopeptidler

- Vankomisin, yaygın olarak metisiline dirençli stafilokokların (MRSA) oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılır

Protein sentez inhibitörleri

- Protein sentezinin mekanizması hem prokaryot hem ökaryot hücrelerde benzer olmakla birlikte, seçici toksisite için kullanılabilen belli farklar vardır

Protein sentez inhibitörleri

Aminoglikozidler

- Geniş spektrumlu bakterisid maddelerdir
- Etki mekanizması, hala tam olarak anlaşılamamıştır;
 - ancak önemli olan nokta, ilacın, 70S'lik bakteri ribozomunun 30S'lik alt ünitesine bağlanmasıdır

Protein sentez inhibitörleri

Aminoglikozidler

- Aminoglikozidler, oral kullanım sonrası emilmezler; bu nedenle kas ya da damar içi uygulanmalıdır
- Asıl kullanım alanları
 - *Pseudomonas aeruginosa* tarafından oluşturulanlar da dahil olmak üzere, Gram negatif bakterilerin oluşturduğu ağır infeksiyonların tedavisi içindir
- Aminoglikozidler nefrotoksik ve ototoksiktir ve sırasıyla böbrek yetmezliği ve sağırlığa sebep olabilirler

Protein sentez inhibitörleri

Aminoglikozidler

- Tedavi altındaki hastalar, bu nedenle, ilacın kan düzeyleri açısından düzenli olarak izlenmelidir
- Antimikrobik spektru, uygulanış yolu ve toksisitesine bakıldığında, aminoglikozidler ağız veya diş infeksiyonlarının rutin tedavisi için uygun değildir

Protein sentez inhibitörleri

Tetrasiklinler

- Bakterilere etkili ilaçların bu grubunda birçok ilaç vardır ancak aralarındaki farklar etki spektrumundan çok, farmakolojik özelliklerine dayanır
- Doksisiklin ve minosiklin en yaygın kullanılanlardır

Protein sentez inhibitörleri

Tetrasiklinler

- Etki mekanizması grup içinde tüm ilaçlarda aynıdır
- İlaç aktif olarak bakteri hücresinin içine taşınır ve orada ribozomun 30S alt-ünitesine bağlanır, aminoasit-tRNA'nın birleşme bölgesine bağlanmasını engeller ve zincirin uzamasını durdurur

Protein sentez inhibitörleri

Tetrasiklinler

- Tetrasiklinler, çoğunlukla ağız yolundan uygulanır
- Daha önceki tetrasiklinlerle karşılaştırıldığında, doksisiklin ve minosiklin gibi yeni olanlarda emilim daha mükemmeldir,
 - sonuçta serum konsantrasyonları daha yüksek, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları daha azdır
- Tetrasiklinler MRSA'nın bazı tipleri de dahil olmak üzere çok sayıda bakteri türüne etkilidirler; ancak yaygın direnç gelişimi nedeniyle klinik yararlılıkları kısıtlıdır

Protein sentez inhibitörleri

Tetrasiklinler

- Normal barsak florasının baskılanması yaygın olarak gastrointetsinal rahatsızlıklara ve *Candida* spp. gibi dirençli mikroorganizmaların fazla üremesine neden olur
- İkincisi oral kandidozla sonuçlanabilir

Protein sentez inhibitörleri

Tetrasiklinler

- Tetrasiklinlerin kemiklerin ve dişlerin gelişimi sırasında biriktiği ve dişlerde istenmeyen kahverengi lekeler oluşturduğu da unutulmamalıdır
- Bu, genç çocuklarda ve gebeliğin geç dönemi süresince kullanımı engeller

Protein sentez inhibitörleri

Makrolidler

- Eritromisin 1952'de ilk keşfedilendir
- Makrolidler, bakterinin 50S ribozomuna bağlanarak, protein sentezindeki ilk translokasyon basamağını bloke ederler

Protein sentez inhibitörleri

Makrolidler

- Stafilokoklara ve streptokoklara olan etkileriyle öne çıksalar da klamidyalar, mikoplazmalar, *Campylobacter* ve *Legionella* türleri ve bazı mikobakterileri kapsayacak şekilde, bir kısım diğer patojenlere karşıda iyi etki gösterirler
- Eritromisin, en yaygın kullanılan makrolidtir ve genellikle ağız yoluyla uygulanır
- Gram pozitif koklara etkilidir

Protein sentez inhibitörleri

Makrolidler

- Göreceli olarak toksik olamamakla birlikte, ağız yolundan alındıktan sonra genellikle yüksek doz uygulamayı izleyerek, mide bulantısı, kusma, epigastrik ağrı yaygındır
- Döküntülerde görülebilir

Protein sentez inhibitörleri

Makrolidler

- Bakterilere etkinliğinden ziyade farmakolojik özellikleri geliştirilmiş bir dizi yeni makrolid üretilmiştir,
 - biyoyararlanımları arttırılmıştır ve gastrointestinal sistemde daha az yan etki oluştururlar
- Azitromisin ve klaritromisin bu yeni majkrolidlere örnektir

Protein sentez inhibitörleri

Linkozaminler

- Klindamisin, bu gruptaki önemli ilaçtır
- Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak makrolidler gibi, linkozamidler de ribozomun 50S alt-ünitesine bağlanırlar
- Peptid bağı oluşumunu önleyerek protein sentezini inhibe ederler

Protein sentez inhibitörleri

Linkozaminler

- Klindamisin, genellikle ağız yoluyla uygulanır ve kemik içine iyi geçer
- Gram pozitif aerob bakterilere etkilidir
- Hem Gram pozitif hem Gram negatif anaerob bakterilere, yani baş ve boyun bölgesinin pürülan infeksiyonlarında sıklıkla izole edilen mikroorganizmalara da güçlü etkinlik gösterir
- Kemik ve eklemlerin stafilokoklara bağlı infeksiyonlarının kontrolünde özellikle değerlidir

Protein sentez inhibitörleri

Linkozaminler

- Döküntü ve diyare bilinen yan etkileridir

Protein sentez inhibitörleri

Fusidik asit

- Bu steroid benzeri madde diğer protein sentezi inhibitörlerinden farklıdır, çünkü direk olarak ribozomlara bağlanmaz
- Onun yerine, elongasyon faktörü, guanozin difosfat ve ribozomla stabil bir kompleks oluşturur

Protein sentez inhibitörleri

Fusidik asit

- Fusidik asit ağız yolundan veya damar içi verilebilir, iyi emilir, yumuşak dokulara ve kemik içine iyi girer ancak beyin omurilik sıvısına geçemez
- Lokal (topikal) preparatları da vardır ancak kullanımları hızlı direnç gelişimi ile sonuçlanır
- Esas olarak, beta-laktamlara dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde ve penisilin alerjisi olanlarda kullanılırlar

Protein sentez inhibitörleri

Fusidik asit

- Bu ilaca hızlı direnç geliştiğinden, her zaman stafilokoklara etkili bir başka ilaçla kombine edilerek kullanılmalıdırlar

Protein sentez inhibitörleri

Mupirosin

- Eskiden pseudomonik asit olarak bilinen ilaçtır
- Molekülün terminal kısmı izo-lösine benzer,
 - mupirosin bu aminoasitin polipeptidler içine birleşmesini önleyerek protein sentezini inhibe eder

Protein sentez inhibitörleri

Mupirosin

- Stafilokoklar ve streptokoklara karşı etkisi iyidir, ancak vücut içinde inaktive olduğu için sistemik olarak kullanılmaz
- Bu nedenle nazal *S. aureus* taşıyıcılarının burun deliklerinde stafilokokların eradike edilmesinde olduğu gibi, lokal preparat olarak kullanılır

Nükleik asit sentezi inhibitörleri

- DNA ile etkileşen bir çok madde bilinmektedir
- DNA'nın yapısı hem ökaryot hem de prokaryot hücre tipinde aynı olduğu için, DNA'ya direkt olarak bağlanan maddeler memeli hücreleri için genellikle yüksek düzeyde toksiktir
- Ancak DNA ile ilişkili enzimatik işlemlere etkili olan ve bakterilere etki eden madde olarak kullanılmak için yeterli seçici toksik etki gösteren az sayıda madde vardır

Nükleik asit sentezi inhibitörleri

Trimetoprim

- Trimetoprim, folik asit molekülü parçasının bir benzeri olan primidin-benzeri bir yapıya sahiptir
- Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek tetrahidrofolik asit sentezini engeller

Nükleik asit sentezi inhibitörleri

Kinolonlar

- Sentetik maddelerden oluşan büyük bir ailedir
- DNA giraz ve topoizomeras IV olarak adlandırılan iki enzimi inhibe ederek etki gösterir ve bakteri kromozomunun süper heliks hale geçmesini engeller
- 1 mm'den daha uzun olan bakteri kromozomu bu durumda hücre içinde paketlenemez

Nükleik asit sentezi inhibitörleri

Kinolonlar

- Siprofloksasin gibi modern florokinolonlar, ağızdan genelde iyi emilir ve vücut bölümlerine iyi bağlanır
- Üriner sistem infeksiyonların tedavisinde kullanılır
- En yaygın yan etkileri GİS üzerinedir ancak, hastaların %1-2'sinde nörotoksisite ve ışığa duyarlılık reaksiyonları görülür

Nükleik asit sentezi inhibitörleri

Rifamisinler

- Bu gruptaki en önemli ilaç rifampisindir
- DNA-bağımlı RNA polimeraz b-alt ünitesine bağlanarak ve mRNA yapımını önleyerek etki gösterir
- Ağızdan alındığında iyi emilir, beyin-kan bariyerini geçer ve tükürükte yüksek konsantrasyonlara ulaşır
- Rifampin esas olarak, tüberküloz ve lepra gibi mikobakteri infeksiyonların tedavisinde kullanılır
- Genellikle toksisitesi düşüktür ancak, sarılık ve döküntüler görülebilir

Nükleik asit sentezi inhibitörleri

Metronidazol

- Anaerop bakterilere olan etkisi nedeniyle diş hekimleri tarafından geniş kullanım alanına sahiptir
- İlacın aktif ara maddeleri muhtemelen bakteri DNA'sı ile etkileşime girerek onu parçalar
- Ağız yolundan iyi emilir ve dokulara iyi dağılır
- Ciddi yan etkileri ender görülür