



Antibiyotikler: Etki Mekanizmaları ve Direnç Gelişimi

Doç.Dr.Özlem BÜYÜKTANIR YAŞ

Antibiyotikler ve Etki Mekanizmaları

Doç. Dr. Özlem BÜYÜKTANIR YAŞ

Hastalık etkenlerinin kontrolü

- Patojen etkenlerin çoğalmalarının sınırlandırılması veya durdurulması
 - **Stazis**;
bakteriyostatik, virustatik, fungistatik
- Patojen etkenlerin öldürülmesi
 - **Sidal** etki;
bakterisid, virusid, fungisid, sporosid

Hastalık etkenlerinin kontrolü

- Kimyasal maddelerin kullanılması
- Antimikrobiyel maddeler
(kemoterapötikler: antibiyotikler, sulfonamidler)
- Dezenfektanlar
- Fiziksel yöntemlerin kullanılması

Kimyasal Maddelerle Hastalık Etkenlerinin Kontrolü

- **Kemoterapötikler**; mikroorganizmaların üremelerini engelleyen veya öldüren kimyasal maddeler
- Hasta iyileşir, etken etrafa yayılmaz ve enfeksiyonların çıkışı kontrol altına alınmış olur.
- **Dezenfeksiyon**; genellikle cansız objelerdeki hastalık etkenlerinin, çeşitli kimyasal maddeler (dezenfektan) kullanılarak giderilmesi

Antibiyotikler

- Duyarlı mikroorganizmaları öldüren veya üremelerini durduran mikrobiyal ürünler veya bunların türevleridir
 - **Terapötik doz;**
 - ilacın klinik belirtileri gideren minimum düzeyi
 - **Toksik doz;**
 - ilacın vücutta yan etkiler veya toksik etkiler oluşturan minimum düzeyi
 - **Terapötik indeks;** toksik doz/terapötik doz
(ne kadar büyükse, kemoterapötik ilaç o kadar etkili)

Antibiyotikler

- Kullanılacak antibiyotiklerin;
- vücuda zarar vermeden etkene spesifik etkisi olmalı (selektif toksisite)
- yan etkileri ve toksik etkileri çok az ve tolere edilebilir olmalı
- gelişigüzel kullanılamaz
- etken izolasyon ve identifikasyonundan sonra antibiyogram “antibiyotik duyarlılık testleriyle” etkenin duyarlılığı belirlenmeli

Dar spektrumlu Antibiyotikler

- Etkileri bazı spesifik bölgelere yönelmiştir
- Az sayıda türe etki eder
 - Örn; aktivite spektrumu Gram pozitif bakterilerin çoğunu kapsar ancak çok az Gram negatife etkilidir
 - Penisilin dar spektrumludur (sadece sentezlenmekte olan hücre duvarını bloke eder)

Geniş spektrumlu Antibiyotikler

- Daha fazla cins veya türdeki bakterilere etkilidir
- Örn; tetracycline
 - Eubacteria'lerin çoğuna etkilidir
 - Kullanılan antibiyotiklerin içinde en geniş spektrumlu olandır
 - Birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere etkilidir, rickettsial, chlamydial, mycoplasmal ve bazı mantar infeksiyonlarının tedavisi için de uygundur.

Antibiyotiklerin Avantaj ve Dezavantajları

- **Avantajı**

- Geniş spektrumlu antibiyotikler dar spektrumlu olanlarla karşılaştırıldığında, patojeni tanımlama ihtiyacının daha az olması

- **Dezavantajı**

- Geniş spektrum aktiviteye sahip oldukları için normal intestinal mikroflorayı bozarlar
- sıklıkla gastrointestinal bozukluklara ve mantar enfeksiyonlarına neden olabilirler.

Antimikrobiyellerin Kaynakları

- Mayalar veya mantarlar
- Bakteriler
- Sentetik veya yarı sentetik
 - *Penicillium* spp. ve *Streptomyces* spp. terapötik olarak kullanılan antibiyotiklerin en önemli kaynaklarıdır.
 - *Bacillus* spp. antibiyotiklerin derive edildiği en önemli bakteriyel gruptur.
 - Sentetikler, örn. sulfonamidler, önemli bir antimikrobiyel kaynağı oluşturmaktadır.
 - Yarı sentetik antimikrobiyeller doğal antibiyotiklerin kimyasal modifikasyonlarıyla oluşmuşlardır.

Antimikrobiyellerin Sınıflandırmaları

- Kimyasal sınıflandırma
- Etki mekanizmalarına göre sınıflandırma
- Antibakteriyel aktiviteye göre sınıflandırma

Kimyasal Sınıflandırma

- Temel ve en sık kullanılan sınıflandırma olup her bir grubun, grubu tanımlayan yapısal bir komponenti vardır.
- Merkez yapıya kimyasal grupların ilave olması veya çıkması, çeşitli grupların oluşmasına yol açar.

Kimyasal Sınıflandırma

- Beta-laktam antibiyotikler
 - Penisilinler: 6-aminopenicillanic acid türevleri. örn., penicillin G
 - Sefalosporinler: 7-aminocephalosporanic acid türevleri, örn., sefaleksin
- Makrolidler
 - Büyük bir halka yapısına sahip. Örn., eritromisinler
- Linkozamidler
 - Grubun ilk bulunan üyesi “lincomisin” olduğundan bu isim verilmiştir

Kimyasal Sınıflandırma

- Aminoglikozidler
 - Farklı bazlara glikozidik bağlarla bağlanmış aminoşeker bileşikleri. Örn., gentamisin
- Tetrasiklinler
 - Çok sağlam bir yapıya sahip olup birbirine bağlanmış 4 benzen benzeri halkaya sahiptir. örn, tetrasiklin.
- Polipeptidler
 - peptid bağlarıyla bağlanan aminoasitler yapının temel komponentini oluşturur. Örn., vankomisin

Kimyasal Sınıflandırma

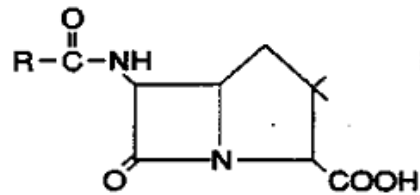
- Sulfonamidler
 - Sulfanilamidden türemiş olup paraamino benzen sülfanilamid yapısındadırlar; örn., sulfadiazine.
 - Trimethoprim, sülfonamidleri “güçlendirmek” için kullanılır.
- Florokinolonlar
 - Yapılarında 4 kinolon halkası vardır. Örn., enrofloksasin”

Kimyasal Sınıflandırma

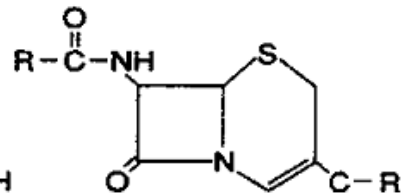
- Çok yönlüler
 - Kloramfenikol, nitrofurantoin ve izoniazid gibi ajanlar, bir veya daha fazla sayıda sınıfı temsil edebilir ve bunlar genellikle klinikte kimyasal yapılarıyla anılmazlar.
 - Antitüberkülozis ve antilepra ilaçları bu gruptadır.

Beta Laktam Yapısı

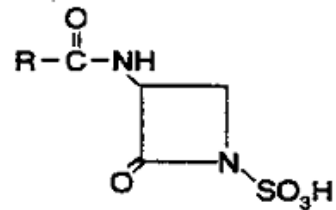
Penicillins



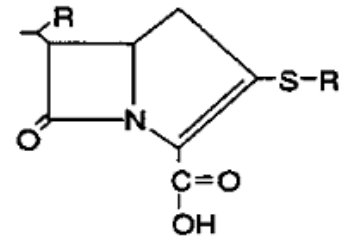
Cephalosporins



Monobactams

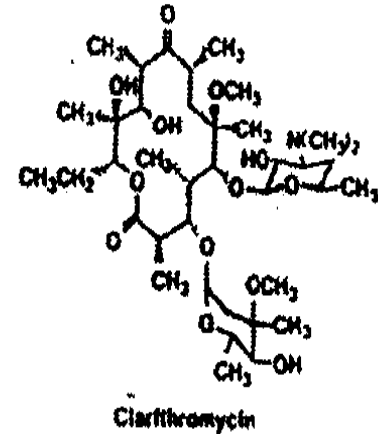
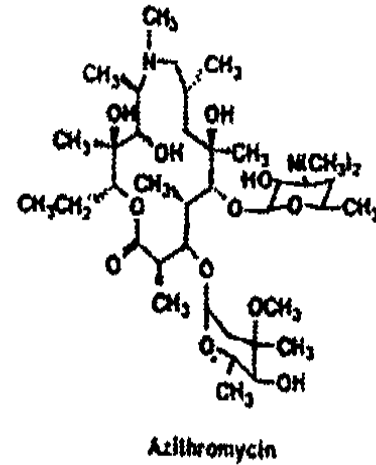
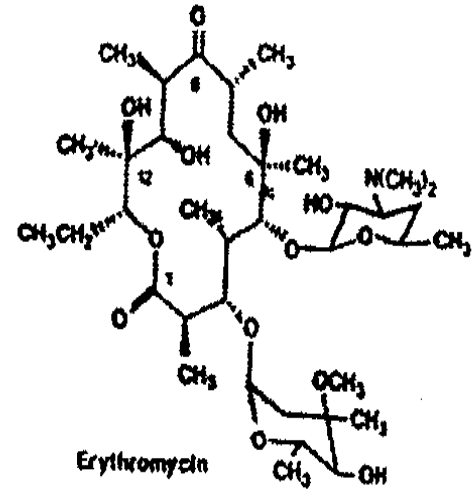


Carbapenems

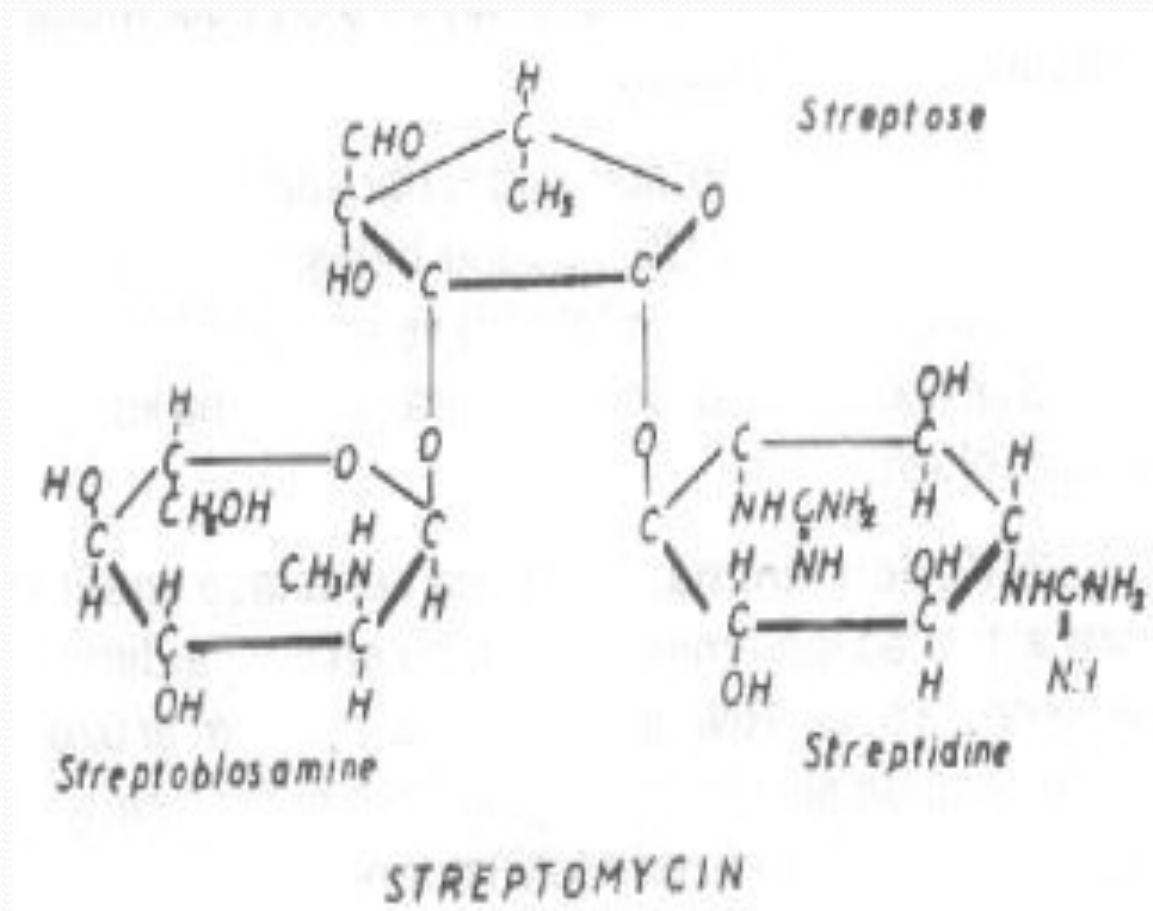


Makrolidler

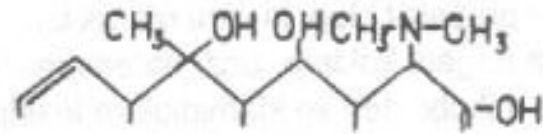
Büyük bir lakton halkasına bağlanmış
Bir veya birkaç şeker veya
dimetil amino şekerden oluşmuştur



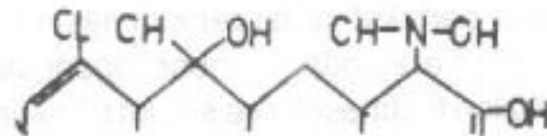
Streptomisinler



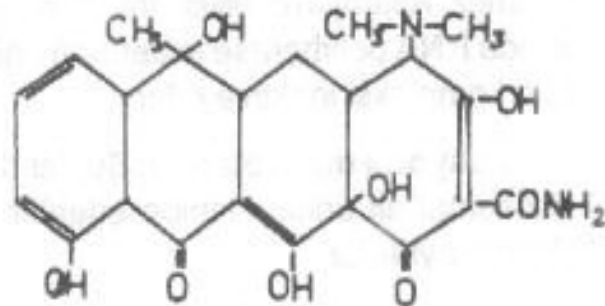
Tetrasiklinler



oksitetrasiklin



klortetrasiklin



tetrasiklin

Sulfonamidler



Sulfanilamid

A



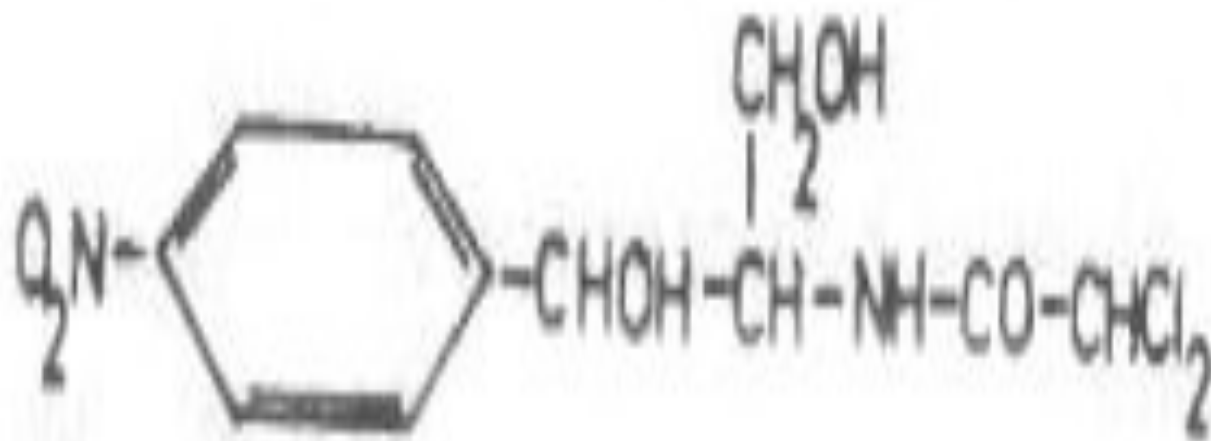
PABA

B



PAS

C



KLORAMFENIKOL

Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırma

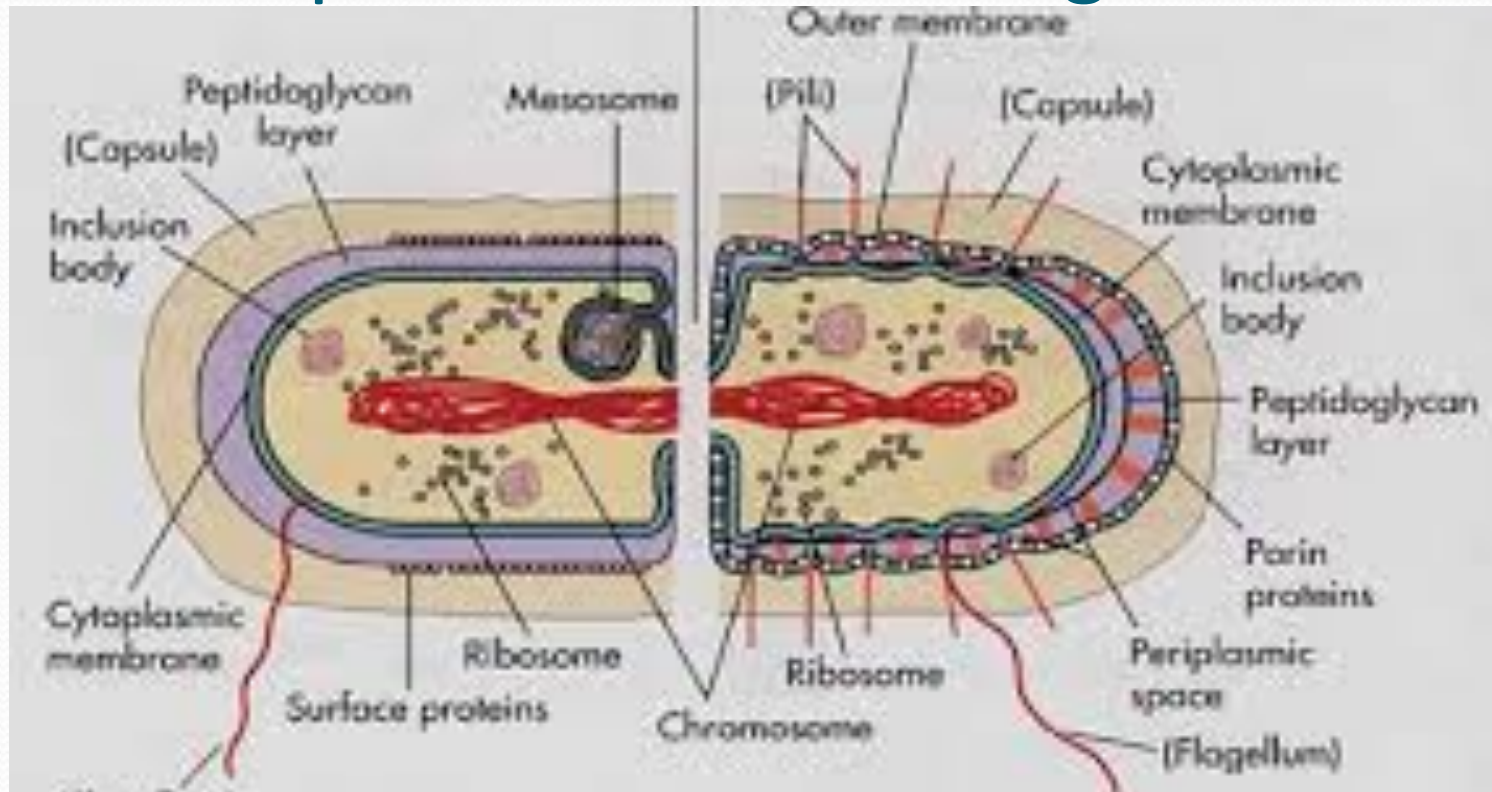
- - primer olarak neden bazı ilaçların güvenlik eşiğinin geniş olduğunu anlamak için yararlıdır
 - aynı zamanda, antibakteriyel etkilerde neden örtüşmeler olabileceğini
 - bir grup ilaca karşı neden direnç gelişebildiğini anlamaya yardımcı olur

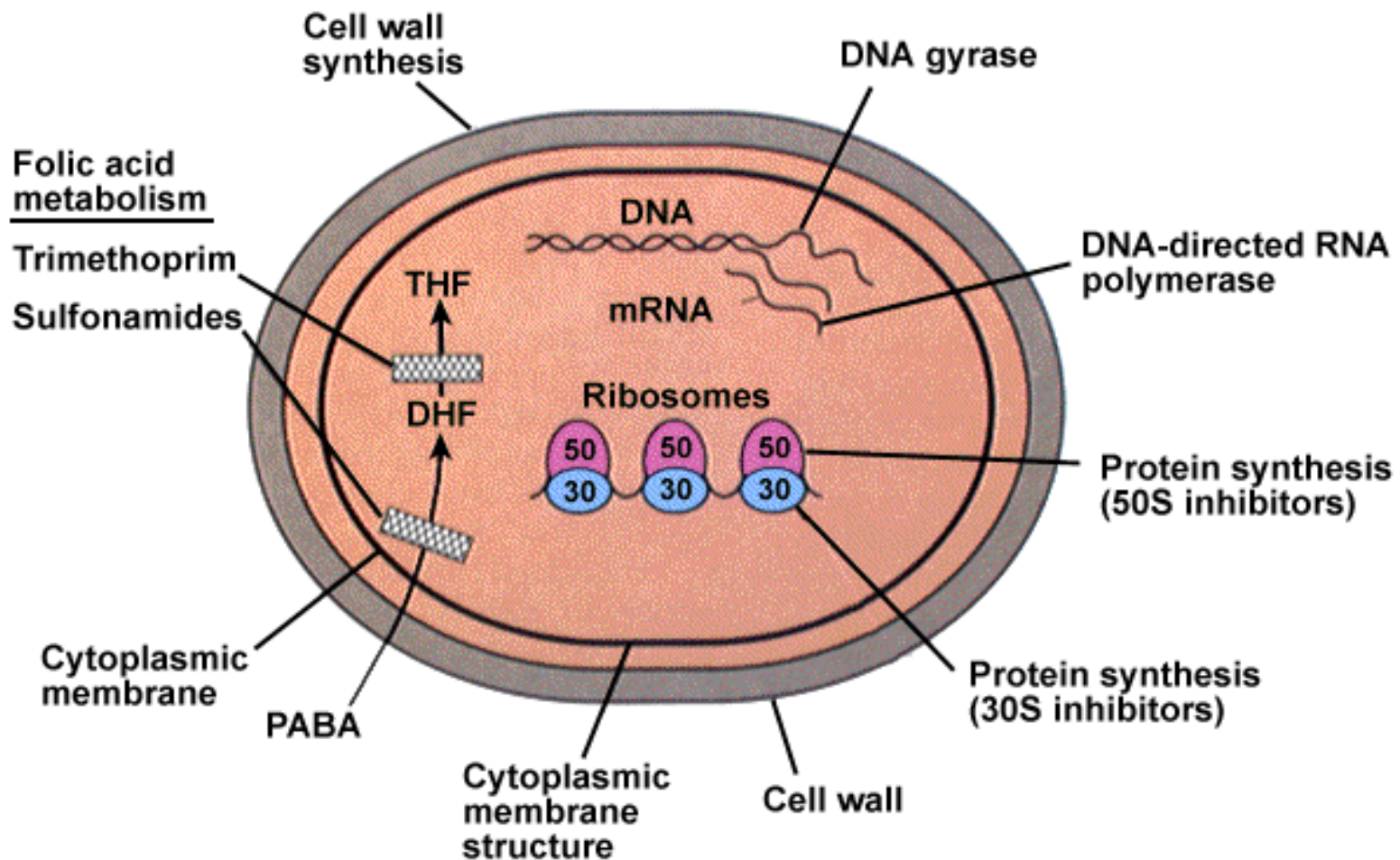
Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırma

- hücre duvarı sentezini etkileyenler
- protein sentezini etkileyenler
- sitoplazmik membrana etki edenler
- nükleik asit sentezini ve fonksiyonunu etkileyenler
- antimetabolik

Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Gram pozitif Gram negatif





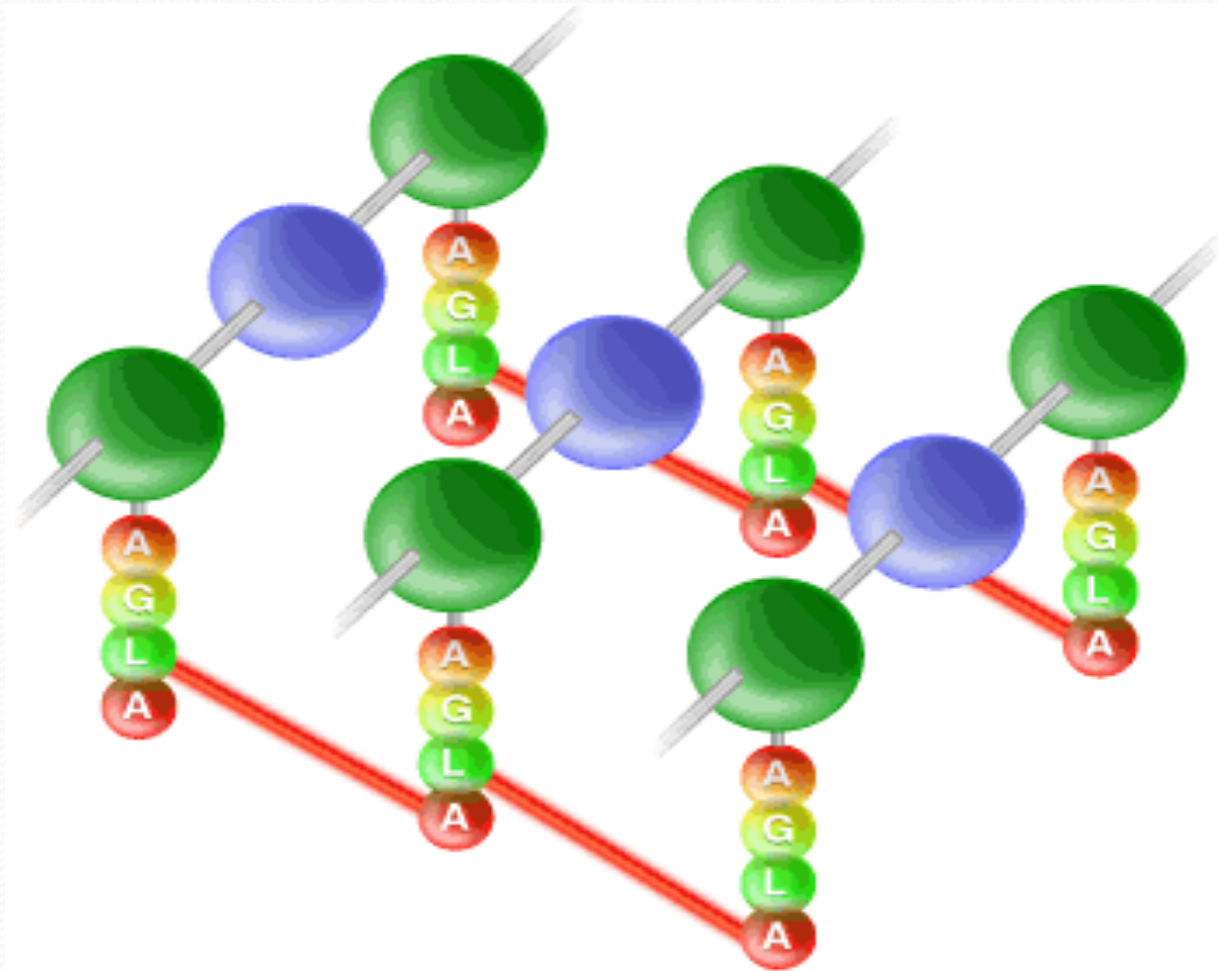
Hücre duvarı sentezine mani olma

- peptidoglikanın polisakkarit zincirlerinin kros bağlanmasında görevli **transpeptidasyon enzimlerini** inhibe ederler
- Bakterilerin çoğunluğu peptidoglikana dayalı hücre duvarı yapısına sahiptir ancak memelilerde yoktur
- Peptidoglikan sentezi yoksa, normal şartlar altında üreme imkansızdır

Hücre duvarı sentezine mani olma

- Aktif olarak üremekte olan bakterilerin, hücre duvarı sentezi inhibitörleri ile muamele edilmesi ozmotik lizis ile sonuçlanır
- Bakterisid etki
- Gram negatifler daha az duyarlıdır
 - Hücre duvarı sentezini inhibe eden ajanlar hücre duvarına ulaşamazlar çünkü bu ajanlar gram negatif dış membranı tarafından bloke edilir

Hücre Duvarı Peptidoglikan Yapısı

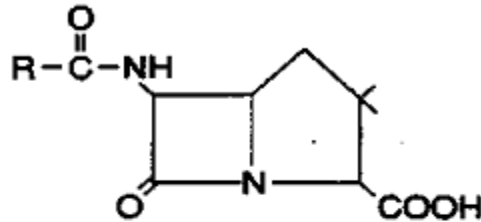


Hücre duvarı sentezine mani olan antibiyotikler

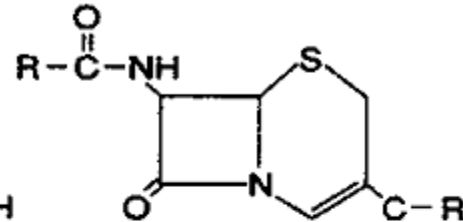
- **Penisilin**, hücre duvarı sentezi inhibitörlerine verilecek klasik bir örnektir
 - Esas aktivite beta laktam halkasından kaynaklanır
 - 1929'da, Fleming; Penicillium

B-laktam antibiyotikler

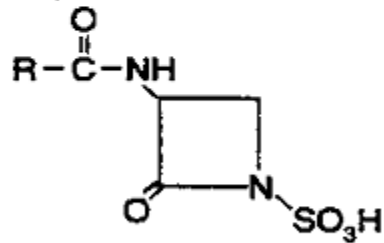
Penicillins



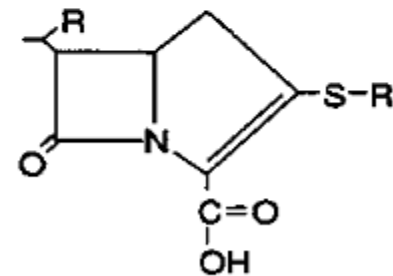
Cephalosporins



Monobactams



Carbapenems



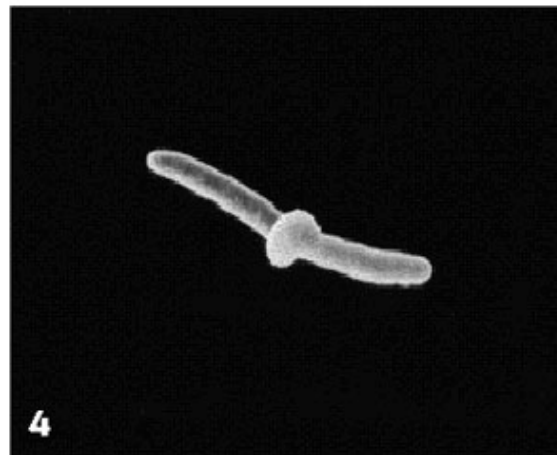
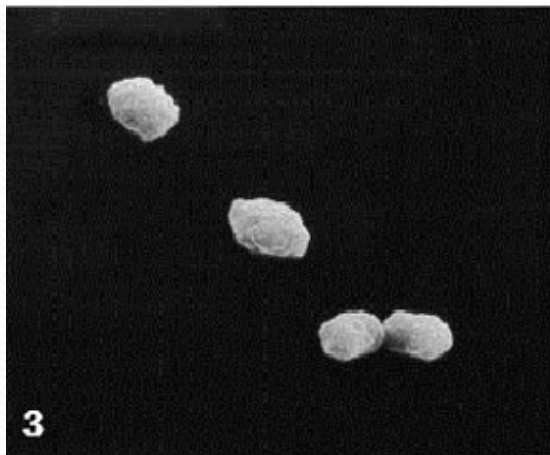
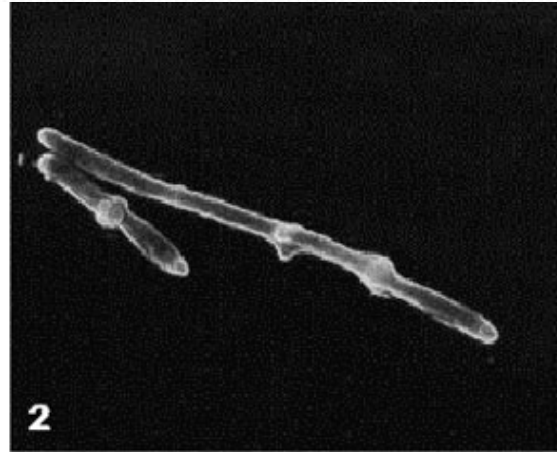
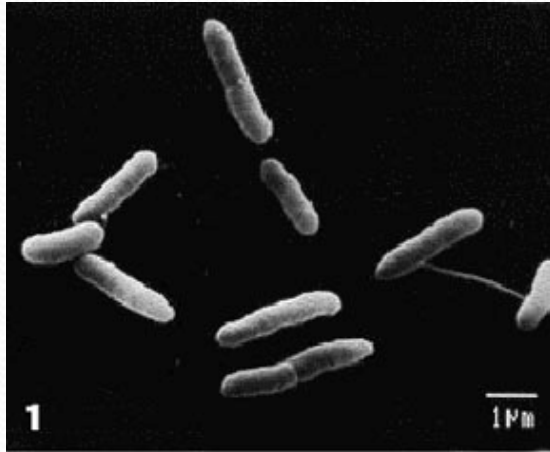
β -laktamaz enzimi

- Penisiline dirençli bazı mikroorganizmalar,
- β -laktam halkasındaki bağları ayıştıran β -laktamaz enzimleri sentezleyerek
- penisilinin etkinliğini bozarlar

Hücre duvarı sentezine mani olan antibiyotikler

- **Vankomisin**, peptidoglikanın peptid formasyonuna mani olur.
- Gram pozitiflere etkili

Normal(1) ve çeşitli β -laktamlarla muamele edilmiş(2-4) *E. coli* hücreleri



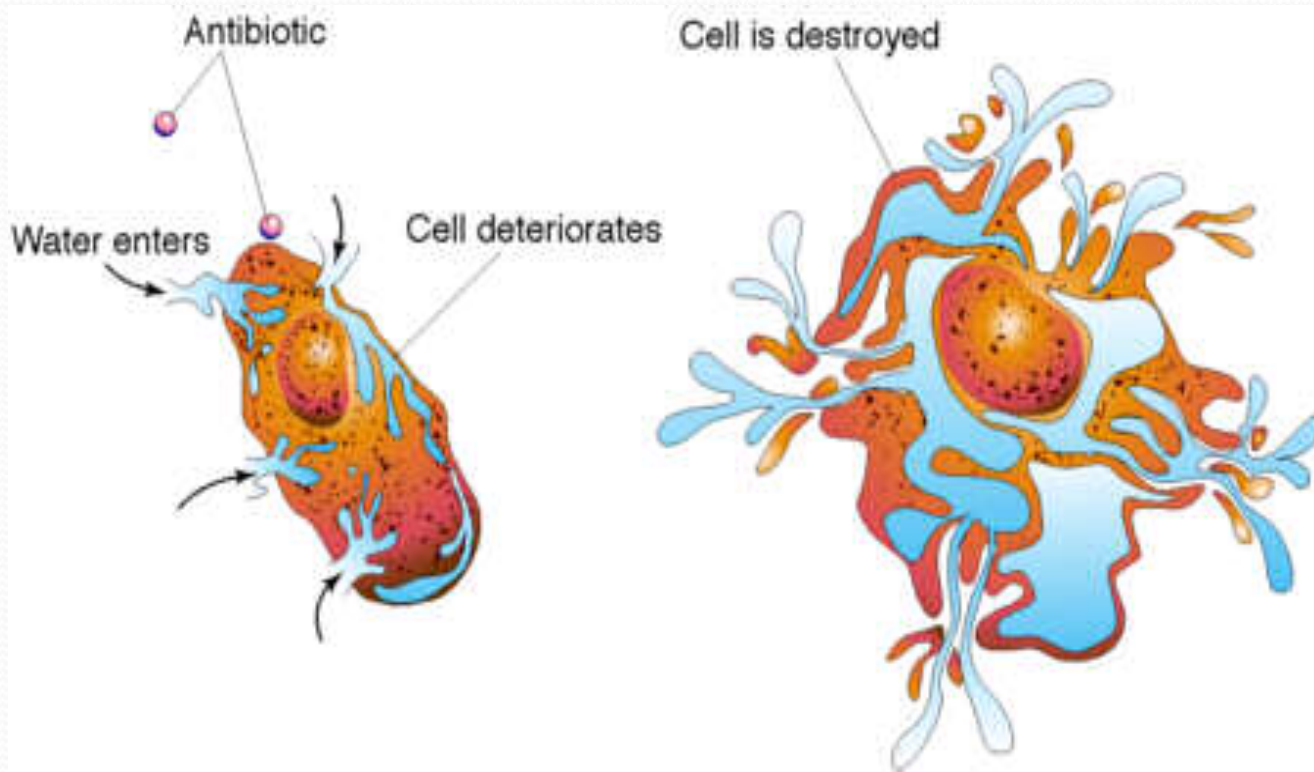
Hücre duvarı sentezine mani olan antibiyotikler

- penisilinlere benzerliği olan **sefalosporinler**, bugün kullanılan antibakteriyeller arasında oldukça önemli bir yere sahiptir.
 - Kimyasal modifikasyonlar (1.,2. ve 3. jenerasyon)
 - Bu şekliyle hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere etkili türevler geliştirilmiş
 - Penisilin allerjisi olanlarda tercih edilir
 - Beta laktamaza dirençlidir ancak sefalosporinaz enzimi antibiyotiği ayrıştırır

Hücre duvarı sentezine mani olan antibiyotikler

- Diğer örnekler arasında;
 - ampisilin
 - basitrasin
 - karbapenemler
 - metisilin
 - okzasilin

Antibiyotikle muamele sonunda hasar gören hücre



Protein Sentezini Etkileyen Antibiyotikler

- Ribozomal yapı farklılıkları
 - Bakteriyel ribozom ile ökaryotik ribozom yapı bakımından farklıdır
 - Sonuçta bazı antibakteriyeller bakteriyel translasyonu önlerken ökaryotik translasyona etki etmez

Protein Sentezini Etkileyen Antibiyotikler

- Mitokondrial ribozomlar
 - Mitokondrial ribozom yapı olarak (etki bakımından?) bakteri ribozomuna benzerlik gösterir
 - Bu da protein sentezi inhibitörlerine toksik etki potansiyeli kazandırmaktadır (diğer yıkımlayıcı etkilerinin yanında)

Protein Sentezini Etkileyen Antibiyotikler

- **Transkripsiyona mani olanlar** (aktinomisin, mitomisin ve rifamisin)
- **Translasyona mani olanlar**
 - 30S alt üniteyi inhibe edenler (tetrasiklinler, streptomisin, kanamisin, neomisin, gentamisin,...)
 - 50S alt üniteyi inhibe edenler (kloramfenikol, eritromisin,...)

Protein Sentezini Etkileyen Antibiyotikler

- **Çoğu bakteriyostatik**, dolayısıyla ribozom fonksiyonunun reversibl (geri dönüşümlü) bir şekilde bozulduğu söylenebilir.
- Örn; kloramfenikol, eritromisin, klindamisin ve tetrasiklinler
- **Aminoglikozidler** (örn., gentamicin) **irreversibl** (geri dönüşümsüz) bir şekilde protein sentezini inhibe ederler, **bakterisid** etkileri vardır

Protein Sentezini Etkileyen Antibiyotikler

- **Streptomycin**, ilk aminoaglikozid; bugün klinikte oldukça önemlidirler
- Özellikle penisiline karşı dirençli birçok gram negatif bakterilere oldukça etkili
- Penisilin ve streptomycinin kombine kullanımı oldukça etkili

Protein Sentezini Etkileyen Antibiyotikler

- **Chloramphenicol**, ilk geniş spektrumlu antibiyotiktir
 - Streptomyces tarafından sentezlenir
 - Gram pozitif ve negatif bakteriler, Rickettsia gibi mikroorganizmalar
 - Yan Etkileri
 - Aplastik anemi ve diğer bazı kan bozukluklarına neden olabilir

Protein Sentezini Etkileyen Antibiyotikler

- **Klortetrasiklinler**, bir Streptomyces tarafından sentezlenmektedir.
 - Geniş spektrumlu antibiyotik grubunun en önemlisi
 - Gram pozitif ve negatif bakteri, Rickettsia ve bazı protozoonlar
 - En önemli terapötiklerden
 - Yan Etkileri: Fazla alındıklarında, fetusun diş ve kemiklerinde birikerek bozukluklar, böbrek bozuklukları

Sitoplazmik Membrana Etki Eden Antibiyotikler

- Hücre içeriklerinin dışarı sızmasına neden olarak hücre ölümü
- Bacillus sp. tarafından sentezlenen peptid antibiyotikler; Polymyxin (katyonik deterjan etkisi yapar)
- Ayrıca;
 - **Sterollere bağlanan antifungaller** (amfoterisin B, nistatin, vb)

Sitoplazmik Membrana Etki Eden Antibiyotikler

- **Sterole bağlanan antifungaller;**
 - Membran yapı farkları
 - Fungal plazma membranının kompozisyonu, memeli plazma membranınkinden, bazı sterol çeşitlerinin mevcut olması veya olmaması bakımından farklıdır
 - Fungal plazma membranını memeli plazma membranından daha etkin bir şekilde tanırlar

Nükleik asit sentezine ve fonksiyonuna etki eden antibiyotikler

- DNA çift sarmalının bozulması (**aktinomisin, mitomisin**)
- DNA replikasyonundan görevli (DNA polimeraz, DNA giraz gibi) enzimlerin ve transkripsiyonda görevli RNA polimerazın görevlerinin aksaması (**streptoviridin, kinolonlar, novobiosin, rifamisin**)
- Nükleik asit analogu olan antibiyotiklerin nükleik asit sentezine engel olmaları veya nükleik asit yerine girmeleri sonucunda DNA yapısı ve fonksiyonlarında bozuklukların oluşması (**nalidixic acid**)

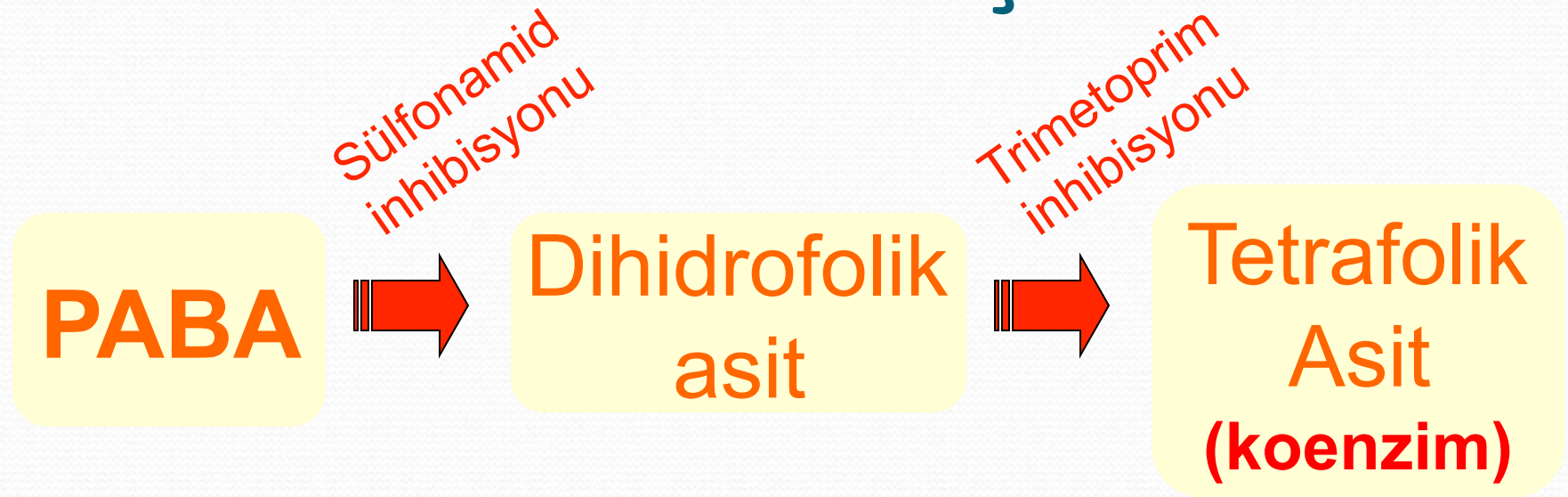
Antimetabolik etki gösteren antibakteriyel maddeler

- **Sulfonamidler**, nükleik asit sentezini pürin bazlarının sentezini inhibe etmek suretiyle bozar
- antimetabolik etkiye sahiptir
- Sulfanilamid,
- Bakteriyostatik
 - Böbrek bozukluğu durumlarında kullanılamaz
 - Allerjik sistemik hastalıklar, kansızlık

Antimetabolik etki gösteren antibakteriyel maddeler

- **Paraaminobenzoik asit (PABA)**, folik asit bileşimine giren ve pürinlerin yapısında bulunan bir maddedir
- Sülfonamidler kimyasal yapı bakımından PABA'ya benzer
- **Folik asit**, nükleik asitlerin sentezi için gereklidir
- Sülfonamid, PABA'nın yerine, enzim yüzeyindeki aktif bölgeye girdiğinde enzim aktivitesi bozulur
- Folik asit sentezi durur

Sülfonamidlerin Etki Şekli





Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişimi

- Antimikrobiyal direnç BÜYÜK PROBLEM
- Enfeksiyonlara neden olan Mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal direnç gelişimi gün geçtikçe artmaktadır.
- Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç tedaviyi olumsuz etkilemektedir.
- Morbidite ve Mortalitede artış

Antibiyotiklere Karşı Direnç

- Bilinçsiz kullanım; direnç gelişimi
- Mikroorganizmalar çeşitli mekanizmalarla da antibiyotiklere karşı direnç kazanabilir
- **Direncin Sınıflandırılması**
 - Doğal direnç
 - Mutasyonel/Sekonder
 - İndüklenmiş direnç
 - Aktarılabilen direnç

Direncin Sınıflandırılması

- Doğal Direnç
 - Kromozomaldır ve önceden belirlenebilir
- Mutasyonel/Sekonder Direnç
 - Her ikisi de mutasyonlar sonucu gelişir ancak sekonder direnç antimikrobiyel terapi sonunda görülür.
 - Bu iki direnç arasında klinik açıdan önemli olan fark, ilaç kullanımının sekonder dirence neden olabildiği oysa mutasyonel direncin önceden mevcut olduğudur

Direncin Sınıflandırılması

- İndüklenmiş (Uyarılmış) direnç
 - Bakteriler orijinal olarak duyarlıdır ancak ilacın bakteriler üzerinde meydana getirdiği hasardan dolayı bakteriler artık ilacı alamaz ve bu yüzden daha fazla ilaç verilmesine karşı kısmen inatçı olurlar.

Direncin Sınıflandırılması

- Aktarılabilen Direnç

- Konjugasyon
- Bakteriyofaj geçişi
- Transpozon geçişi

Konjugasyon: Direnç bir organizmadan diğerine Plazmidler aracılığı ile aktarılabilir.

Diğer organizmalara aktarılabilir.

Bakteriden kendiliğinden de yok olabilir.

Direncin Sınıflandırılması

- Bakteriyofaj geçişi
 - Bakterilerde üreyen ve lizis oluşturan bakteri virüsleri
 - Bakteriyofaj aracılı transdüksiyon (genetik madde aktarım şekillerinden biri) Örn;Stafilokoklarda

Direncin Sınıflandırılması

- Transpozonlar
 - Plazmidlerin parçaları olabilen veya kromozoma bağlı olabilen, yer değiştirebilen, dirençlilik genlerini taşıyabilen, küçük, DNA karakterinde genetik elementler
 - Bir plazmidden başka bir plazmide geçebilir
 - Bakterinin normal genomuna girebilir; daha kalıcı direnç

Direncin biyokimyasal mekanizmaları

- İlacın inaktivasyonu
- İlaç akümüülasyonunun azalması
- İlaç için aktif bölge affinitesinin azalması
- Hedef reaksiyonun metabolik by-pass'ı

İlacın inaktivasyonu

- Penisilin ve sefalosporinlerdeki β -laktam halkasının enzimatik hidrolizi
- Aminoglikozid antibiyotikler (örn., gentamisin) üzerindeki bazı bölgelere çeşitli yapıların ilave olması tipik örneklerdir

İlacın inaktivasyonu

- **Gram negatif bakteriler** beta-laktamazlar sentezler ancak bunlar organizmanın periplazmik boşluğunda sınırlı kalır. Bu yüzden sadece bunları üreten bakterileri korur.
- Aksine, **stafilokoklar** da beta-laktamazlar sentezler ve bunlar ortama yayılır.
- Eğer yeteri kadar stafilokok varsa, beta laktamazların konsantrasyonu, yıkımlayıcı enzimi sentezlemeyen bakterileri koruyacak düzeye kadar çıkabilir

Akümüülasyonun azalması

- Etki yerine penetrasyonun azalması
- (örn; gonokoklar ve penisilin G) veya
- ilacın organizmadan dışarı atılmasındaki artış (tetrasiklinler)

Affinite/ Bağlanma'nın Azalması

- Enzim veya reseptördeki değişiklik;
- ilacın aktif bölgeye bağlanmasında azalma;
- ilaç için affinitenin azalması
 - Örn; bazı penisilin türevleri ve stafilokoklar
 - Streptomisin direnci, bir ribozomal alt üniteye tek bir amino asidin değişmesine (bu durum streptomisinin bağlanmasında azalmaya neden olur) bağlı olabilir

Metabolik By-pass

- Antibiyotiklerden korunmak için antibiyotiğin bağlanacağı alternatif bir hedef üretimi
 - Yeni hedef, genellikle bir enzim.
 - Antibiyotik bu yeni hedefe bağlanır, bakteriye etki önlenir
 - Örn; **metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)** suşları
 - normalde üretilen PBP'ine alternatif olarak PBP (PBP2a) üretilmesi
 - *mecA* geni
 - flukloksasilin gibi antibiyotikler bu alternatif proteine bağlanır, bakteriyi inhibe edemez.