

# Kemoterapötikler



Dr. Öğr. Üyesi Soner METE

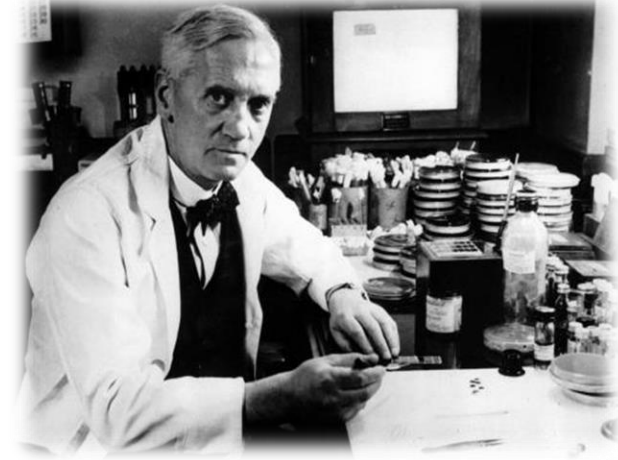
# Kemoterapötiklere Giriş

- Kemoterapi, 19.'uncu yüzyılın sonunda Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmış bir deyimdir.
- Konakçıya zarar vermeksizin hastalık etkeni bakteri, protozoa, virüs, parazit vb. enfeksiyon etmelerine toksik ya da öldürücü etki yapan kimyasal maddelere **kemoterapötikler** denir.
- Kemoterapötik ilaçlarla yapılan tedavi **kemoterapi** olarak adlandırılır.
- Ayrıca kanser hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar ve ilaçlarla uygulanan tedavi de **aynı şekilde** adlandırılır.

# Kemoterapötiklere Giriş

- 1928 yılında, Alexander Fleming tarafından bulunan "Penisilin" ilaç tedavisinde yeni bir dönem açmıştır.

**Staphylococcus aureus** kültürlerinde çalışırken "Penicillum notatum" adıyla bilinen küfün bulaştığı bölgelerde bakteri üremediğini gözlemlemiş ve kültürden bu küfö izole ederek üretmiştir.



- Ürettiği küfün, insanda hastalık etkeni olan birçok bakteriyi öldürebilen bir bileşik olduğunu bulmuş ve "penisilin" adını vermiştir.
- İzole edilen penisilin, saf olmaması ve dayanıksız olması nedeniyle uzun süre **kullanılamamıştır**.

# Kemoterapötiklere Giriş

- Modern kemoterapi 1932'de Domagk tarafından bir azo boyası olan Prontosil'in Streptokok enfeksiyonlarına karşı etkinliğinin gösterilmesiyle başlamıştır.
- Daha sonra ise güçlü sülfonamidlerin klinik kullanımı başlamıştır.
- 1940 yılında Howard Florey ve Ernst Chain, penisilini saf olarak izole etmiştir ve bu bileşik özellikle 2. Dünya savaşı sırasında tifo ve paratifo hariç hemen hemen bütün gram(+) enfeksiyonlarda yaygın şekilde kullanılmıştır.
- Penisilinin bulunuşu antibakteriyel kemoterapötide antibiyotik çağının açılmasını sağlamıştır.



Alexander Fleming



Howard Florey

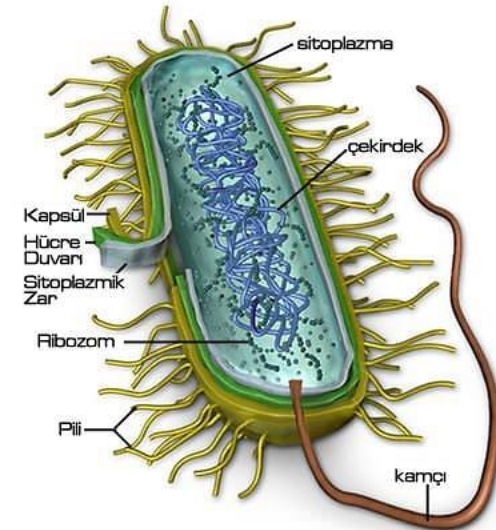


Ernst Chain

# Kemoterapötiklere Giriş

## ❖ **Kemoterapide ana ilke,**

konakçıda hiç veya çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni organizma üzerinde yeteri kadar toksik veya letal etki oluşturmaktadır.



# Kemoterapötiklere Giriş

- Kemoterapide kullanılan ilaçlar, genellikle kullanıldığı patojen etkenin cinsine göre sınıflara ayrılır.



# Kemoterapötiklere Giriş

- Antibakteriyel ilaçlar içinde önemli bir grup "**Antibiyotikler**" dir.
  - Antibiyotikler;
    - bakteriler,
    - funguslar ve aktinomisetler
- gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından sentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir.

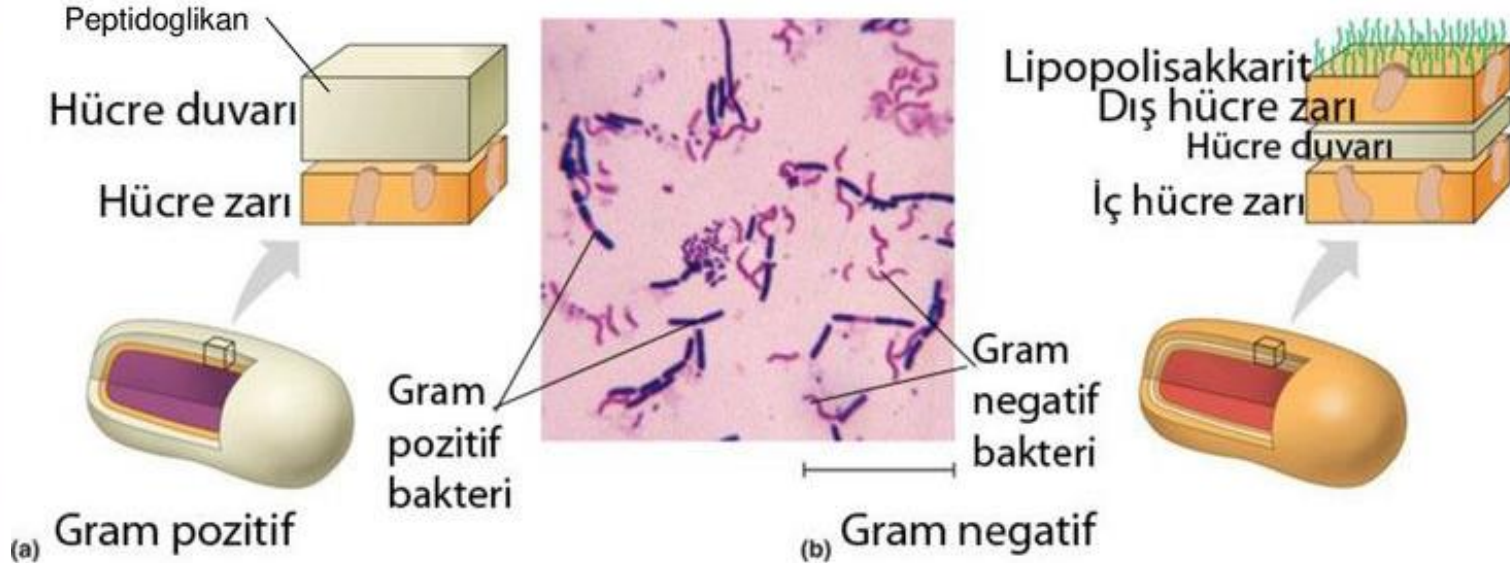
# Kemoterapötiklere Giriş

- Kemoterapötikler, terapötik dozlarıyla vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonda mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılırlar.
- **Bakteriyostatik olanlar:** Bunlar bakteri hücrelerinin gelişme ve üremesini önlerler, bakteriyi doğrudan doğruya öldürmezler. Gelişme ve üremesi duran bakteriler vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilebilirler.
- **Bakterisid olanlar:** Bunlar, bakteri hücrelerini dolaysız olarak yok ederler.



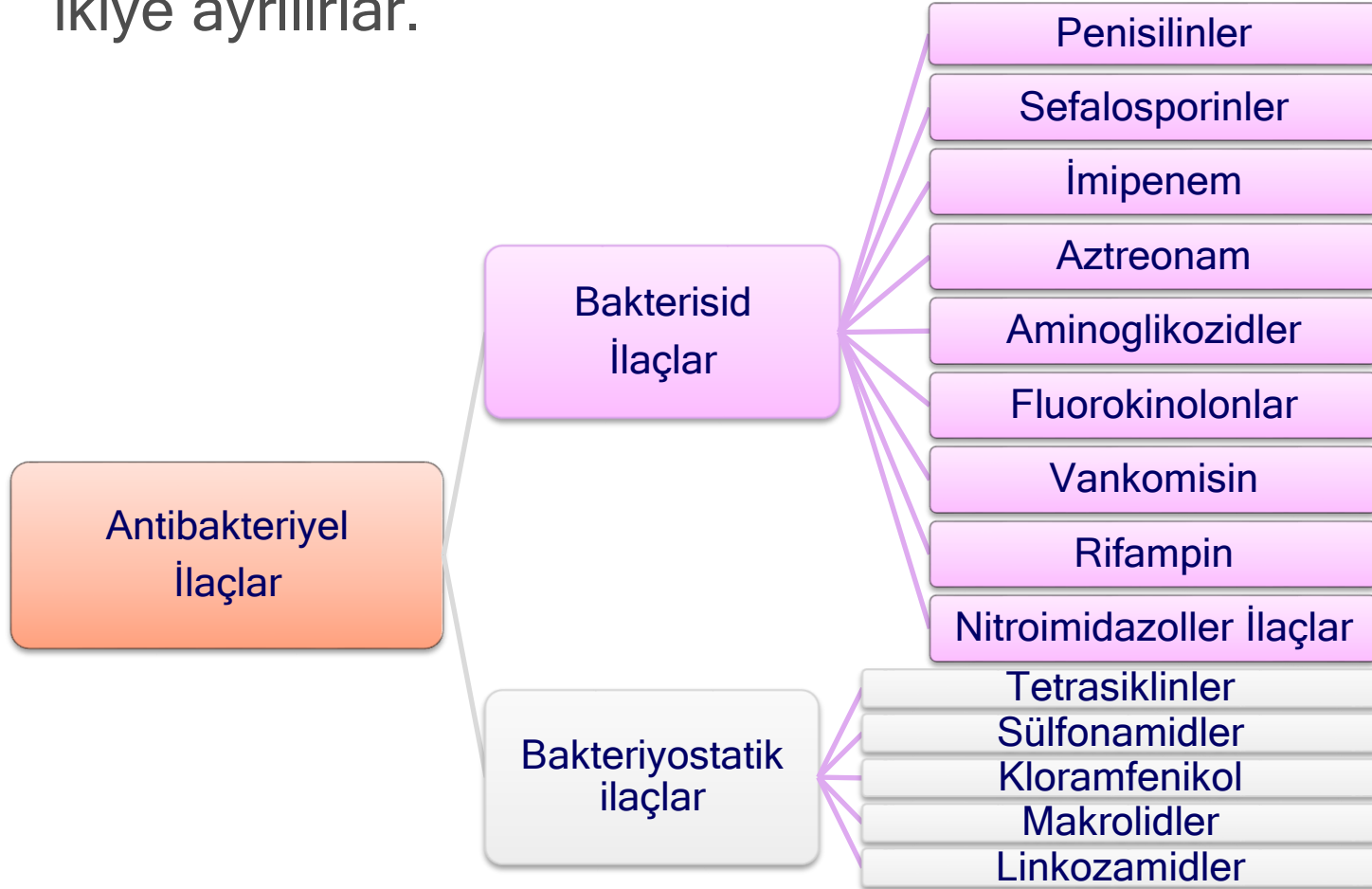
# Kemoterapötiklere Giriş

- **Gram (+) pozitif bakteriler;** gram boyası ile mavi mor renk alır. Kalın hücre duvarına sahiptir
- **Gram (-) negatif bakteriler;** gram boyası ile renk değişimi olmaz. Hücre zarı iki tabakadan oluşur. Dirençlidirler



# Kemoterapötiklere Giriş

- Antibakteriyel İlaçlar ayrıca kimyasal yapılarına ve mikroorganizmalar üzerindeki etkilerine göre ikiye ayrılırlar.



# Kemoterapötiklere Giriş

- Antimikrobik ilaçların kantitatif göstergesi olarak,
  - **MİK ya da MIC:** Bakteriyostatik etki gücünün sıvı kültür ortamında yapılan duyarlık testleri ile ölçülen minimum inhibitör konsantrasyon değeridir,
    - bu değer ne kadar küçükse ilacın bakteriyostatik etki gücü o kadar fazladır.
  - **MBK ya da MBC:** Bakterisid etki gücünün göstergesi, minimum bakterisid konsantrasyondur;
    - bu değer sıvı kültür ortamında standart koşullarda bakterilerin % 99.9'dan fazlasını öldüren minimum ilaç konsantrasyonudur.

# Kemoterapötiklere Giriş

- Belirli bir kemoterapötiğe duyarlı olan mikroorganizma türlerinin tümüne o ilacın **antimikrobik spektrumu** adı verilir.
  - ❖ **Dar spektrumlu kemoterapötikler**, yalnız bir veya birkaç bakteri türüne etkilidir. Örneğin; izoniyazid (sadece mikobakteri suşları)
  - ❖ **Geniş spektrumlu kemoterapötikler**, fazla sayıda bakteri ve diğer mikroorganizma türlerine etkilidir. Örneğin; Tetrasiklinler gibi.
  - ❖ **Genişletilmiş spektrumlu kemoterapötikler**, antibiyotiğin Gram (+) bakterilere olduğu kadar önemli sayıda gram (-) bakterilere de etkili olmasıdır. Ampisilin gibi.



# Kemoterapötiklere Giriş

- **Antibiyogramın** saptanması;
  - infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan kemoterapötikleri kullanmadan önce infeksiyon etkeni bakterinin hangi kemoterapötiklere hangi konsantrasyonlarda etkili olduğunun saptanması demektir.



# Kemoterapötiklere Giriş:

## Antibakteriyel Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları

❖ Antibakteriyel ilaçlar, bakterileri başlıca beş mekanizma ile etkilerler :

1. **Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe etmek ve litik(yıkıcı) enzimleri aktive etmek suretiyle etki:**

➤ Söz konusu mekanizma ile etki yapan ilaçlar esas olarak gelişmekte (bölünmekte) ve üremekte olan bakterileri öldürürler. Penisilinler ayrıca, bakteri çeperindeki otolizinleri aktive ederek sentez edilmiş hücre duvarını yok edebilirler (**lisis**).

Penisilinler

Sefalosporinler

Basitrasin

Novobiosin

Vankomisin

Aztreonam

İmipenem

# Kemoterapötiklere Giriş

## 2. Sitoplazma membranının permeabilitesini (geçirgenlik) artırmak suretiyle etki :

- ❖ Deterjan özelliğine sahip (yüzeyde aktif) antibiyotikler ve bazı antiseptikler sitoplazma membranının permeabilitesini arttırarak, sitoplazma içindeki, fonksiyonel önemi bulunan nisbeten ufak moleküllü bileşiklerin (amino asidler, nükleotidler ve potasyum gibi) hücreden dışarı sızmalarına neden olurlar ve böylece bakterisid etki oluştururlar. gelişmesini tamamlamış bakterileri de öldürürler.

Polimiksinler

Gramisidin

Nistatin

Amfoterisin B

# Kemoterapötiklere Giriş

**3. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki:** bakteri ribozomlarını etkileyerek orada mRNA'nın taşıdığı şifreye göre yapılan protein sentezini bozarlar ve genellikle geniş spetrumludurlar. Çoğu bakteriyostatiktir, aminoglikozidler bakterisid etki yapabilir.

- ❖ Sözkonusu ilaçlar genellikle memeli hücrelerindeki ribozomları ve protein sentezini bozmazlar.

Tetrasiklinler

Kloramfenikol

Aminoglikozidler

Eritromisin

Oleandomisin

Linkomisin



# Kemoterapötiklere Giriş

4. **Genetik materyel içinde DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezinin bozulması ile oluşan etki:** Bu gruptakilerin büyük bir kısmı memeli hücresinin çekirdeğini de etkilediklerinden **sitotoksik** ilaçlardır. Memeli hücresi üzerinde fazla toksik olmayan **fluorokinolonlar, metronidazol, rifamisinler ve nalidiksik asid** antibakteriyel ilaç olarak kullanılırlar. Diğerleri ise antineoplastik ilaç olarak malign tümörlerin tedavisinde kullanılırlar.

Mitomisinler

Aktinomisinler

Daunorubisin

Doksorubisin

Rifamisinler

Nalidiksik asid

Fluorokinolonlar

Nitroimidazoller

# Kemoterapötiklere Giriş

5. **Bakteride intermediyer metabolizmayı bozmak suretiyle etki:** Bunlar bakterinin metabolizması için gerekli bazı maddelerin sentezini önlerler. Bakteriler için antimetabolit niteliğinde olan maddelerdir.

Sulfonamidler

Sulfonlar

Trimetoprim

PAS (Paraaminosalisilik asid)

İzoniazid (INH)

Etambutol

# Kemoterapötiklere Giriş

Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe etmek ve litik enzimleri aktive etmek suretiyle etki:

Penisilinler

Sefalosporinler

Basitrasin

Novobiosin

Vankomisin

Aztreonam

İmipenem

Sitoplazma membranının permeabilitesini artırmak suretiyle etki :

Polimiksinler

Gramisidin

Nistatin

Amfoterisin B

Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki:

Tetrasiklinler

Kloramfenikol

Aminoglikozidler

Eritromisin

Oleandomisin

Linkomisin

Genetik materyel içinde DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezinin bozulması ile oluşan etki:

Mitomisinler

Aktinomisinler

Daunorubisin

Doksorubisin

Rifamisinler

Nalidiksik asid

Fluorokinolonlar

Nitroimidazoller

Bakteride intermediyer metabolizmayı bozmak suretiyle etki:

Sulfonamidler

Sulfonlar

Trimetoprim

PAS  
(Paraaminosalisilik asid)

İsoniazid (INH)

Etambutol

# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

## ❖ Rezistans (direnç)

- bakteri ve diğer mikroorganizmaların bir özelliği olup genel anlamıyla onların kemoterapötik ilaç tarafından etkilenmemesi demektir.
- **Doğal rezistans:** Bazı bakteri türleri, belirli bir kemoterapötik ilaca doğal olarak rezistandırlar yani o ilaç tarafından hiç etkilenmezler.
- **Kazanılmış rezistans:** Burada bakteri popülasyonunun kemoterapötik ilaç ile ilk temasa gelişinde (başlangıçta), ilaç bakteriler üzerinde etkilidir; ancak temas süresi boyunca veya yinelenen temaslar sırasında bakteri popülasyonunda ilacın antibakteriyel etkisine karşı rezistans gelişir.
- **Çapraz rezistans:** Bir kemoterapötik çeşidine karşı duyarlılığını kaybeden bakteri türü, buna yakın kimyasal yapıda olan veya farklı yapıda fakat benzer etki mekanizmasına sahip bulunan diğer bir kemoterapötiğe de rezistans kazanabilir.

# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

## □ Rezistansın fenotipik mekanizmaları

- α Esas olarak, dış duvardaki porus (boşluklu) yapısının bozulması sonucu bakterinin ilaca permeabilitesinin azalması.
- α İlacı yıkan enzim salgılanmaya başlanması (penisilinleri ve sefalosporinleri yıkan beta-laktamazlar gibi).
- α İlacı duyarsız (dayanıklı) yeni bir enzim türü sentezi.
- α İlacın hücre içinde modifikasyonu sonucu etkinliğinin azaltılması (aminoglikozidler bakteride çeşitli enzimler tarafından bu şekilde inaktif hale getirilirler).
- α Rezistan bakteri türünde antibakteriyel ilacın ortamdaki alınmasının azalması.
- α Rezistan bakteride ilacın hücre içindeki etki yerine bağlanmasının azalması (aminoglikozidlerin ribozomun 30 S alt - birimine bağlanmasının azalması gibi).

# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

- ❑ **Bakterilerin rezistans kazanması olasılığını azaltmak için kemoterapötik ilaçları kullanırken aşağıdaki noktalara dikkat etmek gerekir:**
  - Eğer enfeksiyon etkeni bakteri duyarlı ise veya duyarlı olduğuna inanılıyorsa ilaç kullanılmalıdır.
  - İlaç yeterli dozda ve mümkün olduğu kadar kısa bir süre uygulanmalıdır.
  - Birinci koşulun yerine getirilmesi amacıyla, olanak bulunan yerlerde ilaç uygulamadan önce hastalardan izole edilen bakteri ile duyarlılık testleri yapılarak bu testlerin sonucuna göre, kullanılacak ilaç saptanmalıdır.
  - Aynı amaçla, bölgedeki çeşitli bakterilerde rezistans prevalansı iyi bilinmelidir.

# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

□ **Bakterilerin rezistans kazanması olasılığını azaltmak için kemoterapötik ilaçları kullanırken aşağıdaki noktalara dikkat etmek gerekir:**

- Kemoterapötik ilaçların yoğun olarak kullanıldığı ve rezistans oluşmasında katkısı fazla bulunan yerler olan hastahanelerde kemoterapötik ilaç kullanılması belirli esaslara bağlanmalı (özel deyimiyile antibiyotik politikası oluşturulmalı) ve bu konuda bir yönerge yapılarak titiz bir şekilde uygulanmalıdır.
- Mümkün olduğu kadar dar spektrumlu kemoterapötikler kullanılmalıdır.
- Salmonella ve Shigella türleri gibi bazı bakteriler insana kısmen hayvanlarından geçtiğinden kemoterapötiklerin hayvanlarda kullanılması da kısıtlanmalıdır.

# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

## □ Kemoterapötik ilaçların seçimi ve klinik etkinlikleri ile ilgili kavramlar

❖ Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kemoterapötik ilaç seçimi olarak bulunan durumlarda patojen etkenin izolasyonu ve duyarlık testlerinin uygulanması suretiyle yapılır. Antimikrobik duyarlık testleri sonucunda bakterinin **antibiyoqramı** saptanmış olur. Başlıca üç in vitro duyarlık testi yöntemi vardır.

- I. Disk difüzyon yöntemi
- II. Agar dilüsyon yöntemi (katı ortamda dilüsyon)
- III. Buyonda dilüsyon yöntemi (sıvı ortamda dilüsyon)

Bakterinin beta-laktamaz üretip üretmediğinin in vitro basit yöntemlerle belirlenmesi de ilaç seçimine yardım edebilir.



# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

## □ Dozlam ve tedavi süresi:

- Seçilen antimikrobik ilaın hastada istenilen sonucu sağlaması için;
  - ✓ yeterli dozda,
  - ✓ uygun aralarla ve
  - ✓ yeterli süre verilmesi gerekir.
- Enfeksiyon hastalıklarında antimikrobik ilaç kural olarak ateş düştükten sonra üç gün daha verilmelidir. Geç ve sık nüks yapan bazı hastalıklar (tüberküloz, tifo, bruselloz gibi) bu kuralın dışında kalır. Bunlarda ilaç tedavisinin, ateş düşüp klinik düzelme olduktan sonra bir veya birkaç hafta veya tüberkülozda olduğu gibi aylarca devam etmesi gerekebilir.

# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

## □ Kemoterapötiklerin profilaksi amacıyla kullanılması (kemoprofilaksi):

- Kemoterapötikleri kısa veya uzun bir süre kullanarak belirli enfeksiyonların önlenmesi, bakterilerde rezistans gelişme ve ileride enfeksiyon oluştuğunda çaresiz kalabilme pahasına yapılan bir uygulamadır. Başlıca üç kemoprofilaksi yaklaşımı vardır:
  - En sık başvurulan profilaksi yaklaşımı sağlam kişileri, maruz kaldıkları veya kalacakları enfeksiyon etkenlerinden korumak ve bu etkenlerin vücuda yerleşmelerini önlemek amacıyla yapılanıdır (örneğin sıtmaya karşı).
  - Diğer bir kemoprofilaksi yaklaşımı, başka bir hastalığı (örneğin kalp kapakçık bozukluğu) olan kişilerde sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmesini önlemek amacıyla yapılanıdır.
  - Cerrahi girişimlerle ilgili kemoprofilaksi: Belirli bazı girişimlerden hemen önce veya girişim sırasında daha sonra gelişme potansiyeli olan postoperatif enfeksiyonları önlemek için kemoprofilaksiye başvurulabilir.

# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

## □ Kemoterapötiklerin Önemli Yan Etkileri

- **İlaç Alerjisi:** Penisilinler ve sülfonamidler en sık allerjik reaksiyona neden olan kemoterapötiklerdir. Ciltte basit bir döküntüden öldürücü anafilaktik şoka kadar, değişen şiddette reaksiyon oluşabilir.
- **Nörolojik belirtiler:** Streptomisin v.b. aminoglikozid türevi ilaçlar 8. kafa sinirleri ile ilgili olan denge ve işitme fonksiyonlarını bozarlar.
- **Psşik bozukluklar:** Sikloserin ve izoniazid gibi ilaçlar, psikotik reaksiyonlara neden olabilirler.
- **Gastro-intestinal sistemde bozukluk:** Tetrasiklinler, sülfonamidler, selfosporinler, ampisilin, mizoniazid, kloramfenikol, PAS gibi ilaçlar sindirim kanalı mukozasını tahriş ederek bulantı, kusma ve diyareye sebep olabilirler.
- **Barsak florasının bozulması ve süperinfeksiyon (Suprainfeksiyon):** Tetrasiklin ve ampisilin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler, barsak florasında bulunan bazı patojen olmayan mikroorganizmaları yok ederek, çeşitli patojen bakterilerin çoğalması sonucu barsak infeksiyonlarına ve başka infeksiyonlara neden olabilirler.

# Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik Esasları

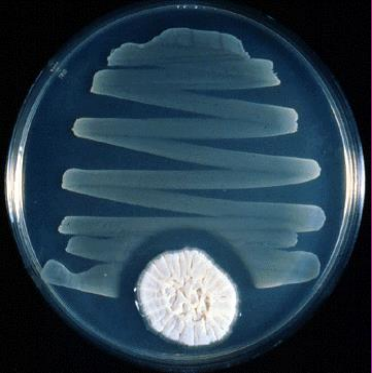
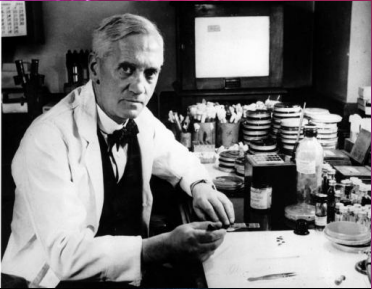
## □ Kemoterapötiklerin Önemli Yan Etkileri

- **Böbrek zedelenmesi:** Bazı aminoglikozidler, polipeptidler, sulfonamidler önemli derecede böbreklerden itrah edilirler. Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda bu tip ilaçlar kullanılmamalıdır.
- **Karaciğer zedelenmesi:** Eritromisin türevleri ve izoniazid gibi ilaçlar hepatotoksik etki yapabilirler.
- **Kemik iliği depresyonu:** En fazla kloramfenikol alanlarda görülür
- **Teratojenik etki potansiyeli:** Tetrasiklinler, kloramfenikol, aminoglikozidler, eritromisinesolat, fluorokinolonlar gebeler tarafından kullanılmamalıdır. Teratojenik etki oluşturabilirler. Ancak penisilinler, sefalosporinler, makrolidler (eritromisin estolat hariç), aztreonam gebeler açısından pek fazla sakıncalı değildir.

# Beta Laktam Antibiyotikler: Penisilinler



- Penisilin antibakteriyel etkinliği ilk defa 1929 da A. Fleming tarafından *Penicillium notatum* adlı bir mantarda bulunmuştur.
- **Penisilin G** (benzilpenisilin) ve **penisilin V** (fenoksimetilpenisilin) klinikte en fazla kullanılan doğal penisilinlerdir.
- Bütün penisilinlerde temel yapı 6-APA (6-Aminopenisilanik asiddir). 6-APA bir tiazolidin halkası ve buna bağlı dörtlü bir **beta-laktam halkasından** oluşur.
- Penisilinler bakteri **hücre duvarının sentezini inhibe etmek** suretiyle antibakteriyel etki yaparlar. Büyüme ve üremesi hızlı olan bakteri popülasyonu üzerinde daha kuvvetli bir **bakterisid etki** gösterirler.



# Penisilinler

## Penisilin Türleri

- **Penisilinaza ( $\beta$ -laktamazlar) ve Aside Duyarlı, Kısa Etki Süreli Penisilinler**
  - Penisilin G (Benzyl penicilline) bu gruptadır.
  - Çeşitli gram + ve -
  - Oral yolla kullanılmazlar.
- Antipen
- Kristalize penicillin G
- Kristalize Potassium Penicillin G
- Kristapen



# Penisilinler

## Penisilin Türleri

- **Aside Dayanıklı Penisilinler**

- Oral kullanılabilirler, mide asidine dayanıklı.

- ❑ **Penisilin V (Fenoksimetilpenisilin)**

- ❑ Bazı anaerob bakterilere karşı etkili-oral enfeksiyonda etkili

- ❑ Fenetisilin ve propisilin de oral yoldan kullanılan penisilinlerdir.

# Penisilinler

## Penisilin Türleri

- **Penisilinaza Dayanıklı Penisilinler**

- Bazı stafilokok suşları  $\beta$ -laktamazlar veya penisilnazlar denilen enzimleri salgılayarak penisilin çekirdeğini yıkarlar.
- Yarı sentetik olarak hazırlanan bu gruptaki penisilinler penisilinaza dayanıklıdırlar.

- **Metisilin**

- Toksikite nedeniyle nadir kullanım
- Dirençli bakteriler (MRSA) hastane enfeksiyonuna neden olurlar

- **Nafsilin**

- **İzoksazolil Penisilinler**

- Oksasilin
- Kloksasilin
- Dikloksasilin
- Flukloksasilin



# Penisilinler

## Penisilin Türleri

- **Depo Penisilinler**

- Suda süspansiyon halinde olduğundan i.v yolla kullanılmaz. İ.m. Enjeksiyon, yavaş absorbe.

- **Prokain-penisilin G**

- Penisilin G nin prokain ile ester şeklinde bağlanması.

- **Takviyeli prokain-penisilin G**

- İçerisinde 1/4-1/5 oranında serbest penisilin G içeren

- **Benzatin-penisilin G**

- İki molekül penisilin G bir molekül benzatin ile amid şeklinde bağlanmıştır.

# Penisilinler

## Penisilin Türleri

- **Genişletilmiş Spektrumlu Penisilinler**

- Ampisilin**

- Kronik bronşit, E.coli'ye bağlı idrar yolları enfeksiyonu, Shigella ve Salmonella enfeksiyonları ve otitis media tedavisinde çok kullanılan bir ilaçtır.

- Amoksisilin**

Penisilin G'ye benzer ve gram (-) bakterilere etkileri daha güçlüdür

- Hetasilin**

- Pivampisilin**

- Bakampisilin (Penbak)**

# Penisilinler

## Penisilin Türleri

- **Geniş Spektrumlu Penisilinler**

- Spektrumları geniş, pek çok gram (-)'e etkili
- Bazı idrar yolları enfeksiyonlarında daha etkili bulunmuştur.

- **Karbenisilin**

- Trombositlerin etkinliğini azaltarak kanamaya neden olabilir.
- Aminoglikozid (streptomisin gibi) antibiyotikler ile i.v. infüzyon sırasında aynı şişe içinde karıştırılmamalıdır, birbirlerini inaktive ederler.

- **Tikarsilin**

- Teratojeniktir, gebelerde kullanılmamalıdır.

- **Mezlosilin, Azlosilin, Piperasilin (en poten)**

# Penisilinler

- **Beta-laktamaz İnhibitörleri ile Kombine Penisilinler**
  - Beta-laktamaz enzimlerini irreversibl olarak inhibe eden klavulanik asid ve sulbaktam bazı penisilinlerle kombine edilirler.
  - Etki gücü artırılmış, rezistans önlenmiş
- ❑ Klavulanik asid + amoksisilin (Augmentin)
- ❑ Sulbaktam + ampisilin (Alfasid, Duocid)
- ❑ Klavulanik asid + Tikarsilin

# Penisilinler

## Yan Etkiler

- Alerjik reaksiyonlar dışında penisilinler, antibiyotikler içinde **en az toksik** olan ilaçlardır.

### ❖ Alerjik Etki

- Bütün penisilin türleri allerjen
- Bir penisilin türüne karşı duyarlı olan bir hasta, diğer penisilin türlerine de duyarlı .
- Ürtiker, diğer cilt döküntüleri ve anjiyonörotik ödem.

### ❖ Enjeksiyondan önce alınması gereken önlemler

- Adrenalin, hidrokortizon ve antihistaminik ampulleri enjektöre çekilmiş halde hazırlanacak
- Enjeksiyon kolun aşağı kısmına
  - Alerjik reaksiyon görüldüğü taktirde 0.5-1 mg adrenalin s.k. veya i.v. (çok yavaş) ve i.v. glukokortikoid verilir.

### ❖ Yalın Toksik Etki

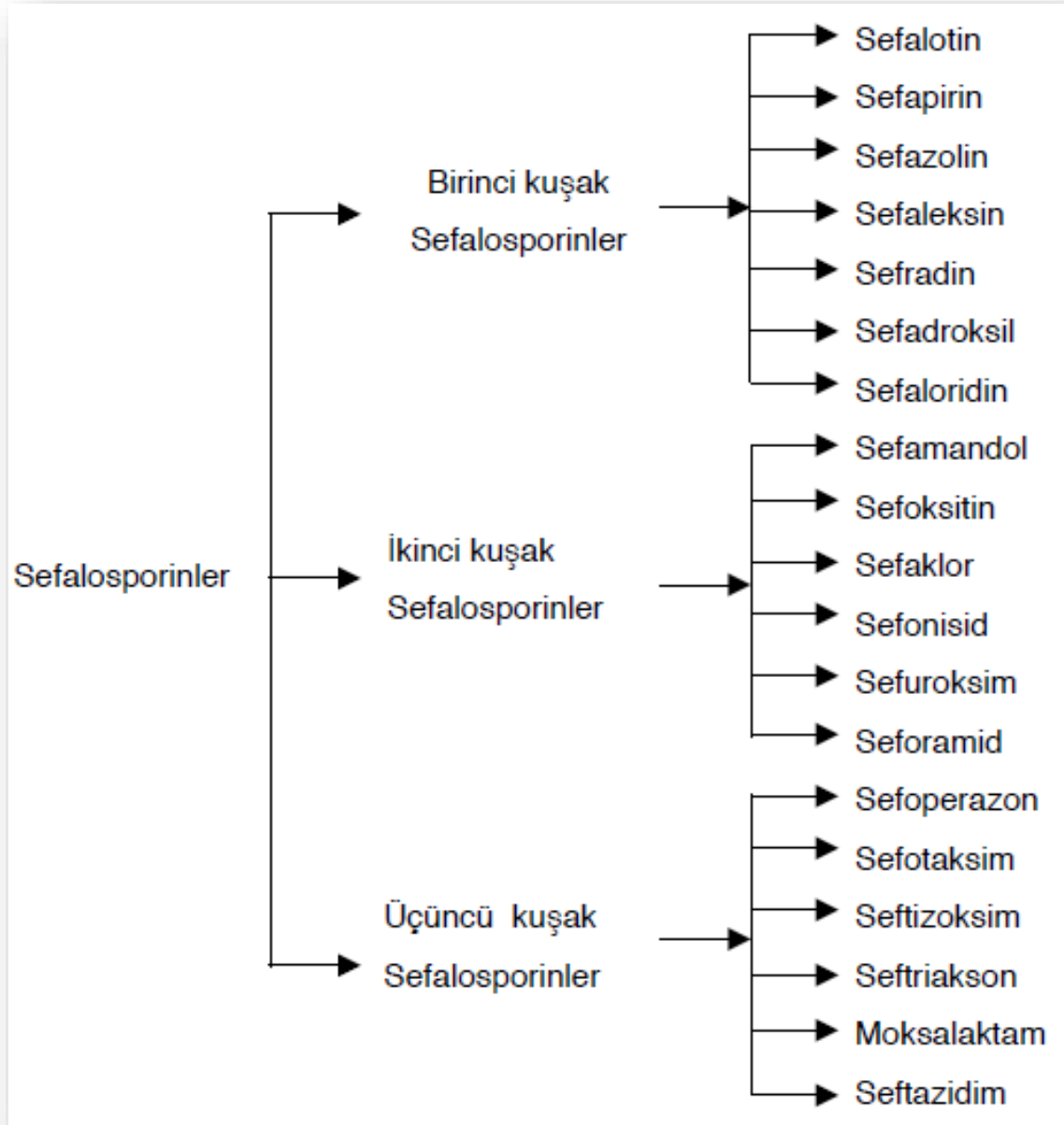
- ❖ Geniş spektrumlu penisilinler, uzun sürede süperenfeksiyon

# Beta Laktam Antibiyotikler:

## Sefalosporinler

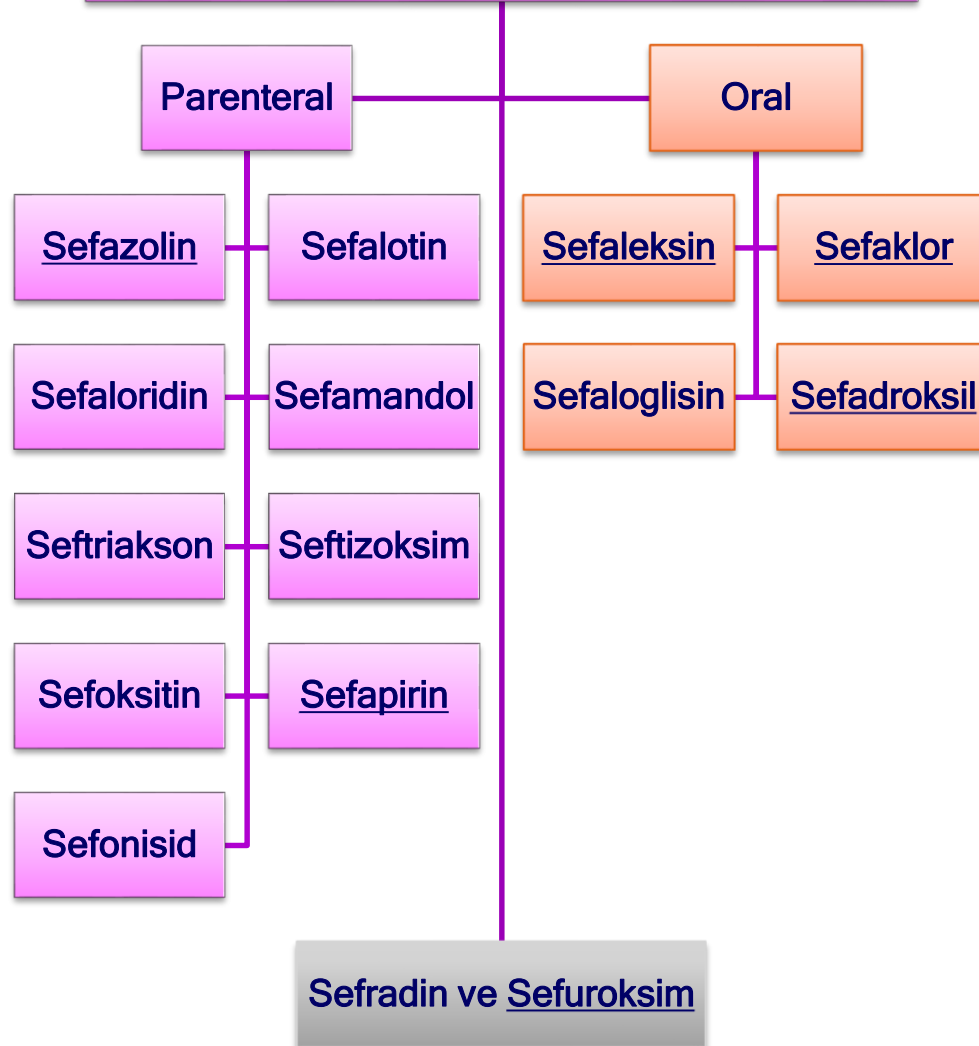
- ❖ Penisilinler gibi bakteri hücre duvarının sentezini bozarak bakterisid etki yaparlar.
- ❖ Antibakteriyel spektrumları bakımından penisilinlere benzerler.
- ❖ **Sınıflandırma:**
  - **1. kuşak sefalosporinler:**
    - Sefalotin, Sefazolin (kemiklere geçiş iyi), Sefaleksim (oral kullanıma uygun)
  - **2. kuşak sefalosporinler:**
    - Beta-laktamazlara biraz daha dayanıklı.
    - Sefaklor (otitis media ve üst solunum), Sefuroksim (Kan beyin engelini aşar ) Sefoksitin (En potent)
  - **3. kuşak sefalosporinler:**
    - Sefotaksim (gram(-) bakterilere)(SSS geçiş iyi)
    - Seftriakson (Parenteral)(kemiklere geçişi iyi)(yarılanma ömrü en uzun)(KBY hastalarında tercih-safradan atılım)
    - Penisilinaz salgılayan bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda ve menenjitte
  - **4. kuşak sefalosporinler:**
    - Sefepim
    - Hastane enfeksiyonları, immün yetmezlik ve yüksek rezistanslı gram (-) bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar

# Sefalosporinler- Sınıflandırma



# Sefalosporinler- Sınıflandırma

Sefalosporinler, Parenteral kullanılanlar ve/veya oral kullanılanlar olmak üzere de ikiye ayrılırlar.





# Sefalosporinler

## Yan Etkiler

- **Alerjik belirtiler:**
  - Sıklıkla cilt döküntüleri görülür. Anaflaksi reaksiyonu nadirdir.
- **Lokal tahriş:**
  - Ağız yolundan alınan sefalosporinler mide tahrişine bağlı olarak bulantı ve kusma yapabilirler.
  - Kas içine enjekte edilenler ağrıya neden olurlar;
  - i.v. Enjeksiyon flebit ve tromboflebit
- **Hematolojik bozukluklar:**
  - Nadir olarak granülositopeni, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir.
- **Süperinfeksiyon:**
  - Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi süperinfeksiyona neden olabilirler.
- **Nefrotoksik etki:**
  - Sefaloridin'in nefrotoksik etkisinin olduğu bildirilmiştir

# Beta Laktam Antibiyotikler:

## ❖ Karbapenemler

- İmipenem (Tienam), Meropenem başlıca ilaçlarıdır.
- Penisilin ve sefalosporinler gibi beta-laktam türevi bir sentetik antibiyotiktir.
- Antibakteriyel spektrumu en geniş beta-laktam antibiyotiktir.
- Mide-barsak kanalından absorbe edilmez. i.v. Uygulanır
- Böbrekten itrah edilir ve potansiyel nefrotoksiktir

## ❖ Monobaktamlar

- Aztreonam, monobaktam grubu bir ilaçtır. i.v. ve i.m. uygulanır
- Dar spektrumludur. Gram (+) ve anaeroblarda etkisiz
- Gram-negatif bakterilerin ürettiği beta-laktamazların çoğuna karşı ileri derecede dayanıklıdır
- Penisilin alerjisi olanlarda penisilin ve aminoglikozidlerin yerine kullanılabilir.
- Gastrointestinal sisteme ait yan etkiler görülebilir. KBY hastalarında böbrekte birikebilir.

# Diğer Beta Laktam Antibiyotikler:

## ❖ Vankomisin

- ❖ Bakteri hücre duvarının sentezini bozarak etki gösterir.
- ❖ Midebarsak kanalından absorbe edilmez, sadece parenteral olarak kullanılır
- ❖ Seröz boşluklara ve menenjit durumunda BOS içine iyi nüfuz eder
- ❖ Penisilin G'ye dirençli streptokok enfeksiyonlarında ve stafilokok enfeksiyonlarında kullanılır.
- ❖ Yan etkileri
  - ❖ Ototoksik etkilidir. Yüksek dozlarında kalıcı duyma kaybı oluşturur.
  - ❖ Nefrotoksik etkisi vardır. KBY hastalarında doz ayarlanmalıdır
  - ❖ Aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.
  - ❖ Enjeksiyon uygulanan venede tromboflebit gelişimi yan etkileri arasındadır.

## ❖ Basitrasin

- ❖ Bakteri hücre duvarının sentezini bozarak etki gösterir.
- ❖ Gram (+) bakterilerin çoğuna etkilidir. Nefrotoksik etkisinden dolayı **topikal** olarak kullanılmaktadır

# Makrolidler

- ❖ Moleküllerinde makrosiklik (12-14 atomlu) lakton halkası içeren antibiyotiklerdir.
- ❖ Bu ilaçlar;
  - ❖ Eritromisin, roksitromisin, klaritromisin, azitromisin, troleandomisin ve spiramisinidir.
- ❖ Bakteri ribozomlarında 50 S alt birimlerine bağlanarak **protein sentezini inhibe** eder.
- ❖ Eritromisin ve diğer makrolidlerin bağlandığı yerin yanına **kloramfenikol ve linkozamidler** bağlanır. Etki yerleri binişik olduğu için bu üç antibiyotik türü birbirlerinin antibakteriyel etkisini önlerler; birlikte kullanılmamalıdır.

# Makrolidler

## ❖ Eritromisin

- Penisilin G ye rezistan olan S.aureus dahil, gram (+) organizmalara etkilidir.
- Eritromisin ve türevlerinin en yaygın kullanılış alanı, cilt, yumuşak dokular, ağız ve solunum yollarında gram-pozitif bakterilerin yaptığı hafif veya orta derecedeki enfeksiyonlardır.
- Lejyoner hastalığında, difteri, şarbon, gazlı gangren ve tetanusda da etkilidirler.
- Oral kullanılan eritromisin, aside dayanıksız olduğundan film kaplı veya barsak kaplamalı tabletler halinde hazırlanmıştır

## ❖ Yan etkileri

- En önemli yan etkisi kolestatik hepatittir.
- Bulantı, kusma, diare,
- Süperenfeksiyon,
- Yüksek dozda sağırılık gibi.

# Linkozamidler

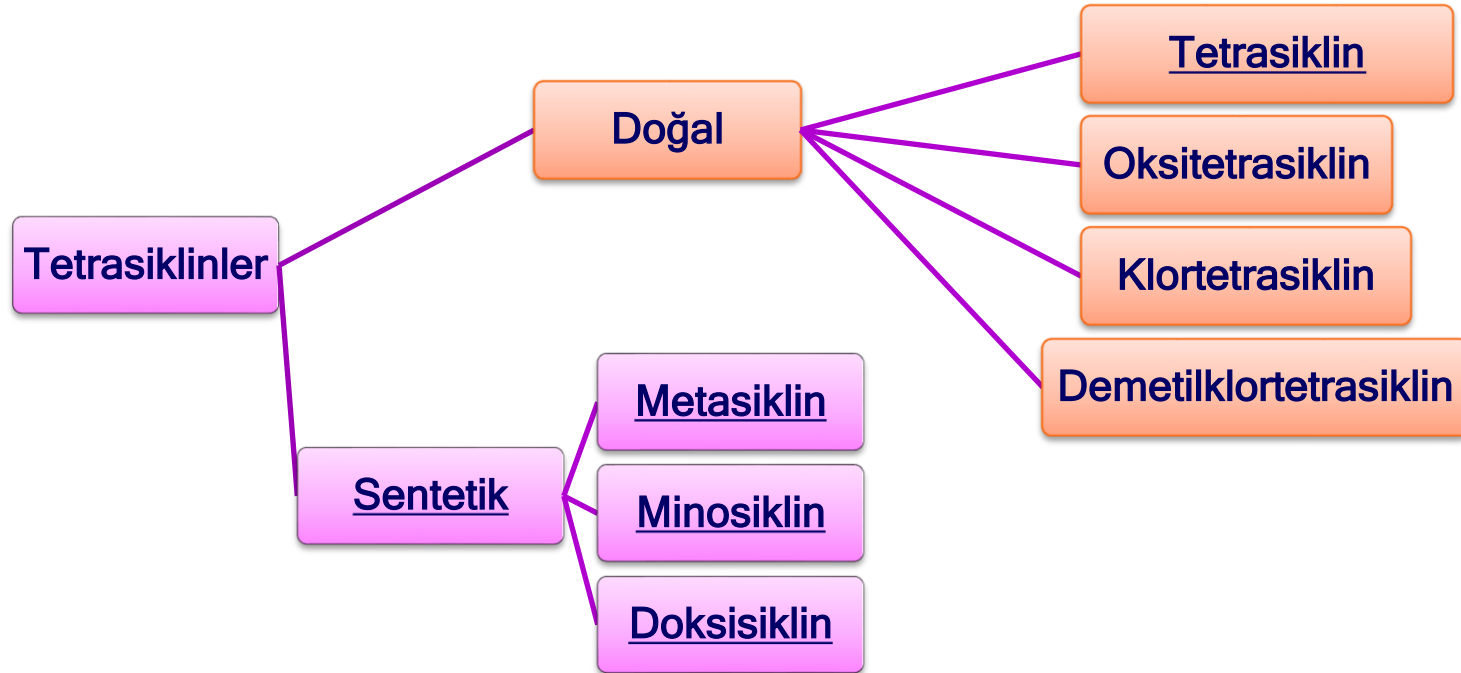
- Antibakteriyel spektrumları ve etki mekanizmaları makrolidlerinkine yakından benzer
- Dar spektrumludur
- Bakterilerin 50 S ribozomal alt-birimlerine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler
- Dokulara ve vücut sıvılarına iyi nüfuz ederler. Kemik dokusuna da iyi nüfuz ettiklerinden septik artrit, osteomyelit, sinüzit ve mastoiditte yararlı olurlar.
  - ❖ Linkomisin, Klindamisin bu grupta bulunan önemli ilaçlardır.
    - ❖ Linkozamidler hafif alerjik reaksiyonlar yapabilirler, karaciğer fonksiyonunu bozabilirler.
  - Makrolidler, Linkozamidler ve/veya Kloramfenikol kombine olarak kullanılmamalıdır. Etki yerlerini binişik olduğundan Antagonistik etkileşirler.

# Amfenikoller

- ❖ Bakteri ribozomlarının 50 S alt-birimine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki gösterir.
- ❖ Kloramfenikol ve Tiamfenikol bu grupta bulunan iki ilaçtır.
- ❖ 4 önemli üstün özelliği nedeniyle birçok antibiyotiğe tercih edilir.
  - ❖ Geniş spektrumludur,
  - ❖ İstenmeyen etki insidensi düşüktür,
  - ❖ Vücutta dağılımı iyidir,
  - ❖ Fiyatı düşüktür.
- ❖ Kloramfenikol kemik iliğini deprese ederek aplastik anemi, lökosit ve trombosit sayısında azalmaya yol açar. Ciddi yan etkisi ve bazı bakterilere direnç geliştirdiğinden günümüzde önemini yitirmiştir.

# Tetrasiklinler

- ❖ Kimyasal yapılarında dört halka bulunan, en geniş spektrumlu antibiyotiklerdir
- ❖ Bakteri ribozomlarında 50 S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler,
- ❖ Bakteriyostatik ilaçlardır.
- ❖ Özellikle kalsiyumdan zengin sütlü yiyecekler, iki ve üç değerli metal bileşikleri (Ca, Fe, Zn, Al, Mg) tetrasiklinlerle şelat yapar ve onları çöktürerek inaktive ederler.





# Tetrasiklinler

- ❖ Bütün tetrasiklinler kemik dokusuna ve malign tümör dokusuna geçer.
- ❖ Aşağıdaki endikasyonlarda 1. derecede tercih edilirler.
  - ❖ Kolera, Renfo granuloma inguinale, boreliozis.
  - ❖ Rifetsiya infeksiyonları
  - ❖ Trahom, konjonktivit, pelvis içi organlarının iltihapları.
  - ❖ Veba, brusella.
- ❖ **Önemli Yan Etkileri**
  - ❖ Dişlerde ve kemiklerde renk bozukluğu oluştururlar. Gebelik sırasında kullanıldıkları zaman fötusun kemiklerinde ve süt dişlerinde bozukluklara yol açarlar.
  - ❖ Hepatotoksik etki
  - ❖ Gastro-intestinal kanalın tahrişine bağlı reaksiyonlar, süperinfeksiyon.
  - ❖ Böbrek zedelenmesi oluşturabilirler.

# Aminoglikozidler

- ❖ Bakteri ribozomlarının protein sentezini inhibe ederler ve mRNA'nın taşıdığı genetik kodun yanlış okunmasına neden olur.
- ❖ Dar spektrumludurlar
- ❖ Bakterisid etki gösterirler
- ❖ En az lipofilik antibiyotiklerdir
- ❖ Mide barsak kanalından çok az absorbe edildiklerinden parenteral veya lokal kullanılırlar
- ❖ Terapötik indeksleri küçüktür.
- ❖ Bu gruptaki antibiyotikler doğal veya yarı sentetik maddeler olan streptomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, neomisin, ve netilmisindir
- ❖ **Önemli toksik etkileri ise aşağıdaki gibi sıralanabilir;**
  - ❖ Nefrotoksik etki: Böbrek yetmezliği olanlarda belirgindir.
  - ❖ Ototoksik Etki: İç kulaktaki denge ve işitme organları üzerine irreversibl (kalıcı) toksik etki gösterebilirler.
  - ❖ Nöromusküler bloke edici etki.

# Florokinolanlar

- ❖ Bakteri sitoplazması içine girerler ve DNA jiraz enzimini inhibe ederek etki gösterirler. DNA'nın sentez ve replikasyonunu bozarlar.
- ❖ Geniş spektrumlu bakterisid etkili ilaçlardır
- ❖ Al, Mg, Fe veya Zn içeren gıdalarla alımı emilimi yavaşlatır.
- ❖ Fluorokinolonlara duyarlı bakterilerin yaptığı
  - ❖ idrar yolu,
  - ❖ gastro intestinal sistem infeksiyonları,
  - ❖ solunum yolları,
  - ❖ intraabdominal,
  - ❖ safra yolu,
  - ❖ cilt, göz,
  - ❖ kulak,
  - ❖ burun,
  - ❖ boğaz infeksiyonları ve
  - ❖ bakteremilerin tedavisinde kullanılırlar
- ❖ Sıklıkla kullanılan Florokinolanlar Siprofloksasin (en potent, i.v veya oral), Ofloksasin, Norfloksasin ve Enoksasin'dir.

# Rifampin

- ❖ Bakteri hücrelerinde DNA kontrolü altında yapılan RNA sentezini inhibe ederek etki gösterir
- ❖ Tüberküloz tedavisinde ikinci derecede önemli ilaçtır (Birinci ilaç izoniaziddir)
- ❖ Rezistans gelişmesi hızlı olduğundan minör infeksiyonlarda kullanılmamalıdır.
- ❖ Önemli yan tesiri hepatotoksitesidir. Bu nedenle kullanımı sırasında karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir

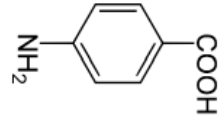
# İzoniyazid

- ❖ Mikobakterinin en dış kılıfına mikolik asidin (boyama özelliği) katılmasını engeller
- ❖ Tüberküloz tedavisinde en güçlü olanıdır fakat tek başına kullanılmaz)
- ❖ Çoğalan bakterilere bakterisid, istirahat halindeki bakteriyostatik etkilidir
- ❖ Hücre içindeki bakterilere karşı etkilidir.
- ❖ Oral yolla emilim iyi, karbonhidratla veya Al içeren ilaçlarla alındığında emilim azalır.

# Nitroimidazoller

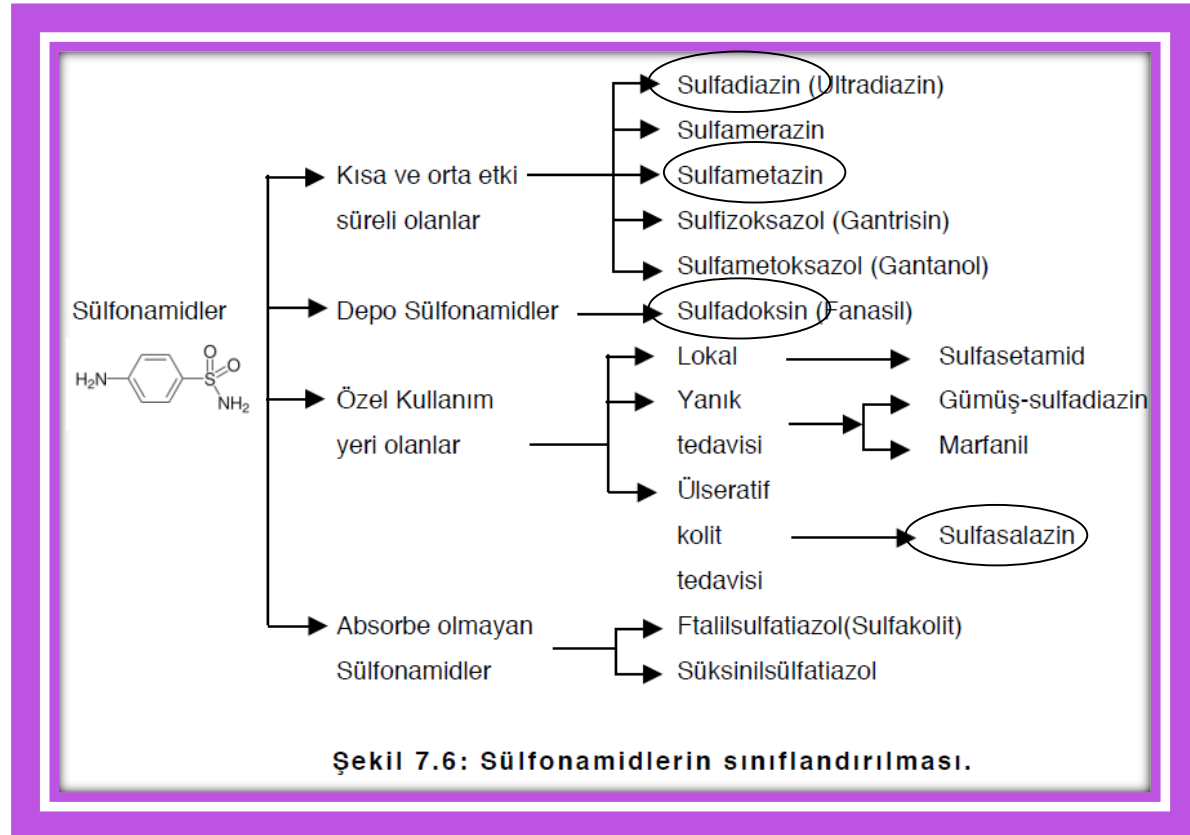
- ❖ Anaerobik bakterilere etkilidirler
- ❖ Bu grupta bulunan metronidazol, ornidazol ve tinidazol'dur
- ❖ **Anaerob bakteriler**, vücutta ağız, farinks, sinuslar, kolon, vagina ve ciltteki mikrofloranın önemli bir ögesini teşkil ederler.
- ❖ DNA sentezini inhibe ederek çabuk başlayan güçlü bir bakterisid etki yaparlar
- ❖ **yan etkileri**
  - ❖ Sindirim sistemine ait yan etkiler (bulantı, kusma vb.),
  - ❖ Enjeksiyon yerinde tromboflebit (İV uygulamada),
  - ❖ Yüksek dozda uzun süre kullanıldıklarında **periferik nöropati** (uç bölgelerde duyu kaybı), **ensefalopati** (beyinde dejeneratif değişikliklerin görüldüğü tablo) ve **kemik iliği depresyonu** görülebilir.

# Sülfonamidler



PABA

- ❖ Bakteriler üreme ve gelişmeleri için paraaminobenzoik aside (PABA) ihtiyaç duyar. Sülfonamidler yapı olarak PABA'ya benzediklerinden bakteriler tarafından alınır fakat kullanılamaz .
- ❖ **Bakteriostatik kemoterapötiklerdir.**
- ❖ Sülfonamidlerin antimikrobik spektrumları geniştir

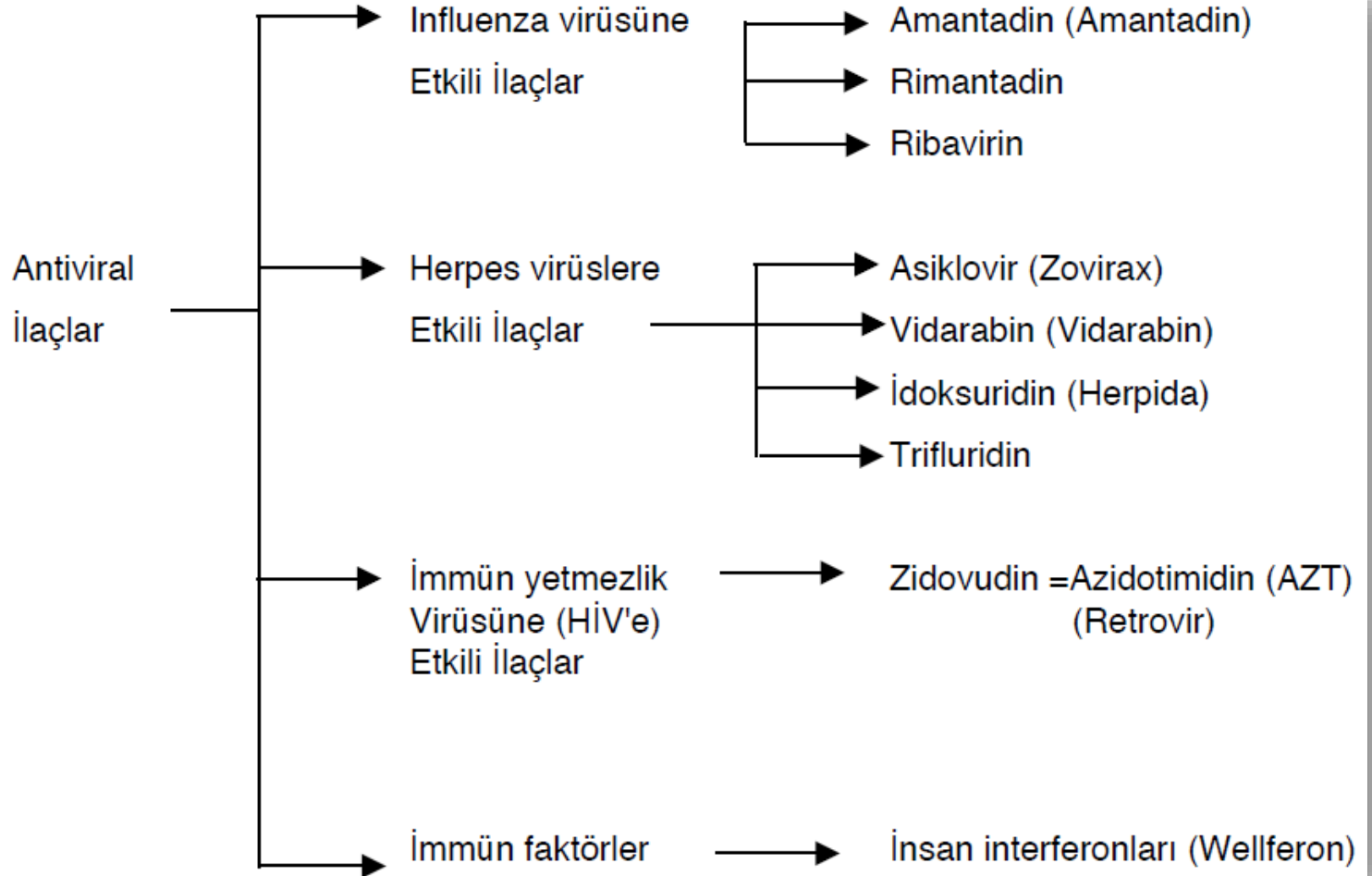


# Anti-Viral İlaçlar

- ❖ Antiviral kemoterapi, antibakteriyel kemoterapiye göre daha ağır gelişmiştir.
- ❖ Kısıtlı sayıda bazı virüs türlerine etkin ilaçlar bulunmaktadır.
  - ❖ Bunun nedenleri: Virüsler, büyük ölçüde konakçı hücrelerine bağımlıdır
  - ❖ Etkili ilacın selektif etki yerine ulaşması için hücre içine girmesi gerekir
  - ❖ Virüsü etkileyen ilaç konakçı hücreye de zarar verir
- ❖ **Virüsler insanda 3 tip enfeksiyon oluştururlar**
  - ❖ **Litik Tip Enfeksiyon:** DNA ve RNA virüslerinin çoğu hücre içinde yeni virüs tanecikleri oluşturur ve hücreyi patlatırlar. Örneğin; kızamık, nezle.
  - ❖ **Persistent (Süregelen) Tip Enfeksiyon:** Virüs çoğalması yavaş olur. Yavaş çoğalan virüsler hücre dışına salıverilir. Örneğin; kronik hepatit B ve AIDS.
  - ❖ **Latent Tip Enfeksiyon:** Virüs, vücutta hücre içinde çoğalmadan kalır. Teşhisi zordur.

# Anti-Viral İlaçlar

❖ Antiviral ilaçlar etkenlerine göre





# Anti Fungal İlaçlar

- ❖ Bu gruptaki ilaçlar, cilt ve mukozalardaki lokal mantar infeksiyonları ve sistemik mantar infeksiyonlarında kullanılırlar.
- ❖ Antibakteriyel ilaçlardan daha toksik ilaçlardır.

Antifungal İlaçlar

Amfoterisin B

Griseofulvin

Nistatin

Pimarisin

Ketokonazol

Mikonazol nitrat

Klotrimazol

Potasayum iyodür

Buklozamid

Undesilanik asid

Flusitozin

# Anti Fungal İlaçlar

## ❖ Antifungal İlaçların Önemli Toksik Etkileri

- ❖ **Nefrotoksik etki:** Özellikle amfoterisin B, uzun süre kullanıldığı zaman oluşur.
- ❖ **Hepatit :** Ketokonazol kullanımı sırasında ortaya çıkabilir.
- ❖ **Flebit :** Amfoterisin B, mikonazol nitrat gibi ilaçların i.v. kullanımı sırasında oluşabilir.
- ❖ **Gastro-intestinal sistem tahrişine bağlı reaksiyonlar** sistemik kullanılan bütün antifungal ilaçlarla görülür.
- ❖ **Hematolojik bozukluklar** oluşturabilirler.

# Kaynaklar:

- Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Prof. Dr. S. Oğuz KAYAALP. 8. Baskı, Hacettepe-TAŞ, 1998, Ankara (2 Cilt)
- T.C. Milli Eğitim Bakanlığı. Acil sağlık hizmetleri. Kemoterapötikler.pdf.2011,Ankara
- Anadolu Üniversitesi ders notları. Kemoterapötikler.pdf.