

ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ  
FARMASÖTİK KİMYA A.B.D.  
6. YARIYIL TEORİK  
(2016-2017 BAHAR YARIYILI)

## KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR

Prof. Dr. İsmail YALÇIN

### DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYELERİ ve KONULARI

GİRİŞ  
β LAKTAM ANTİBİYOTİKLERİ

PENİSİLİNLER  
β LAKTAMAZ ENZİM İNH.  
KARBAPENEMLER  
MONOBAKAMLAR

Prof. Dr. İsmail YALÇIN

SULFONAMİTLER  
KLORAMFENİKOL  
TETRASİKLİNLER  
MAKROLİTLER  
AMİNOKİLİKÖZİTLER  
ANTİMİKOBAKTERİYELLER

Prof. Dr. İlkay YILDIZ

SEFALOSPORİNLER  
ANTİFUNGALLER

Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK

ÜRİNER SİSTEM ANTİBİYOTİKLERİ  
ANTİVİRALLER

Prof. Dr. Canan KUŞ

## KEMOTERAPİ NEDİR?

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

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



Paul Ehrlich 1854-1915

NOBEL Tıp Ödülü 1908

Tedavide Uygulanan Çeşitli Kemoterapiler:

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

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

## Enfeksiyon Etmenleri

### 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 sahiptirler.

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

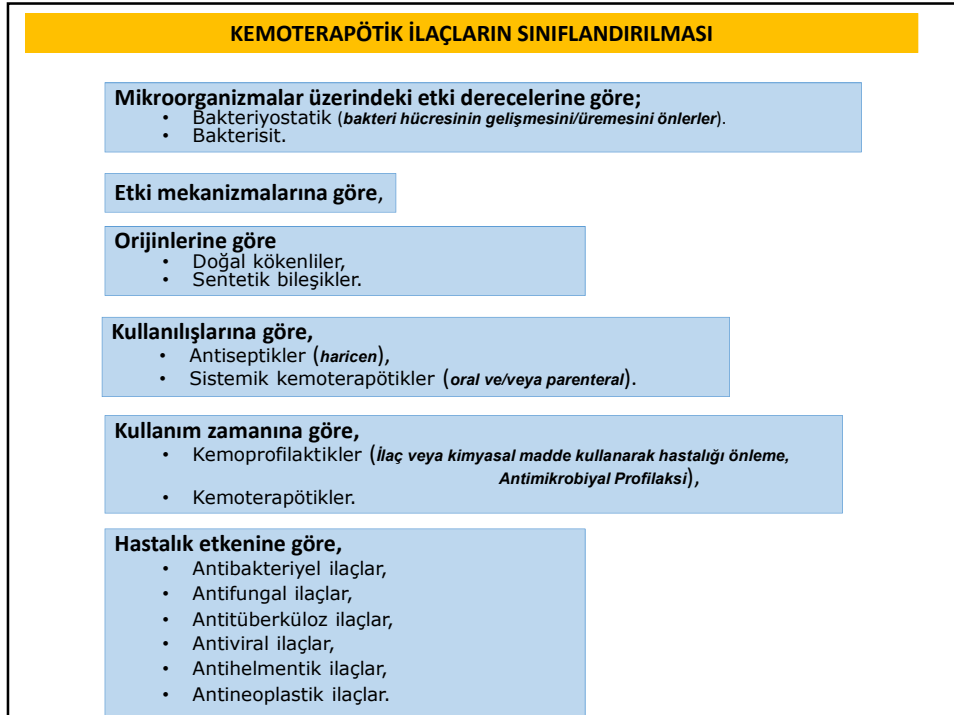
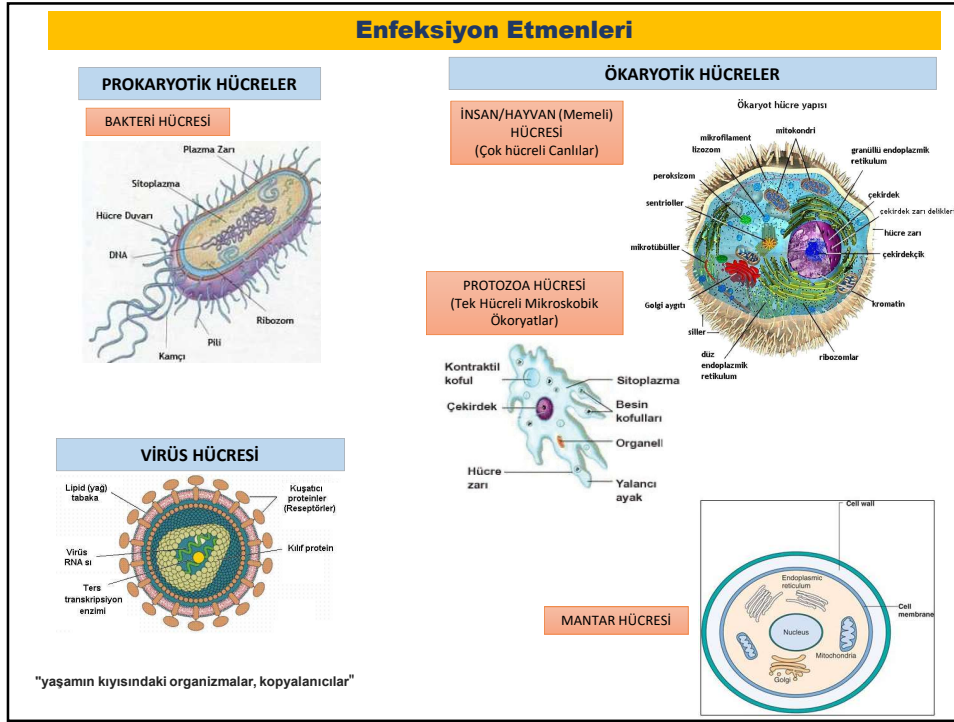
**İnsan / Hayvan (Memeli) hücrelerinin hücre duvarı veya kloroplastları yoktur.**

#### PROKARYOT HÜCRELER

Belli bir çekirdekleri olmayan, kalıtım maddesi sitoplazmada dağınık halde bulunan hücrelerdir. Bunların zarlı organelleri yoktur. Sadece ribozom organeli içerirler.

Hücre zarı veya sitoplazmada kloroplastları bulunur.

*Örneğin; bakteriler ve mavi-yeşil algler gibi.*



## KEMOPROFLAKSİ NEDİR ?

Bir patojen mikroorganizmaya karşı hastanın önceden korunması için verilen ilaca kemoproflaksi denir.

Başlıca üç amaçla yapılır.

### Enfeksiyon profilaksisi:

Seyahatlar sırasında endemik epidemik risk taşıyan bölgelerde başvuru yoldur. Tropikal epidemilere karşı kemoterapi ile veya aşılarla profilaksi uygulanır.

### Rezidiv (Nüksetme) profilaksisi:

Akut romatizmal ateş veya AIDS vakalarında (*Pneumocystis-carinii-pneumoniae* 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. "Agranülositozde (Akyuvar yetersizliği) glukokortikoid tedavisi; immüno-supresif 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	Penicillium 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 Ehrlich (1854-1915)

NOBEL Tıp Ödülü 1908



Alexander Fleming (1881-1955)

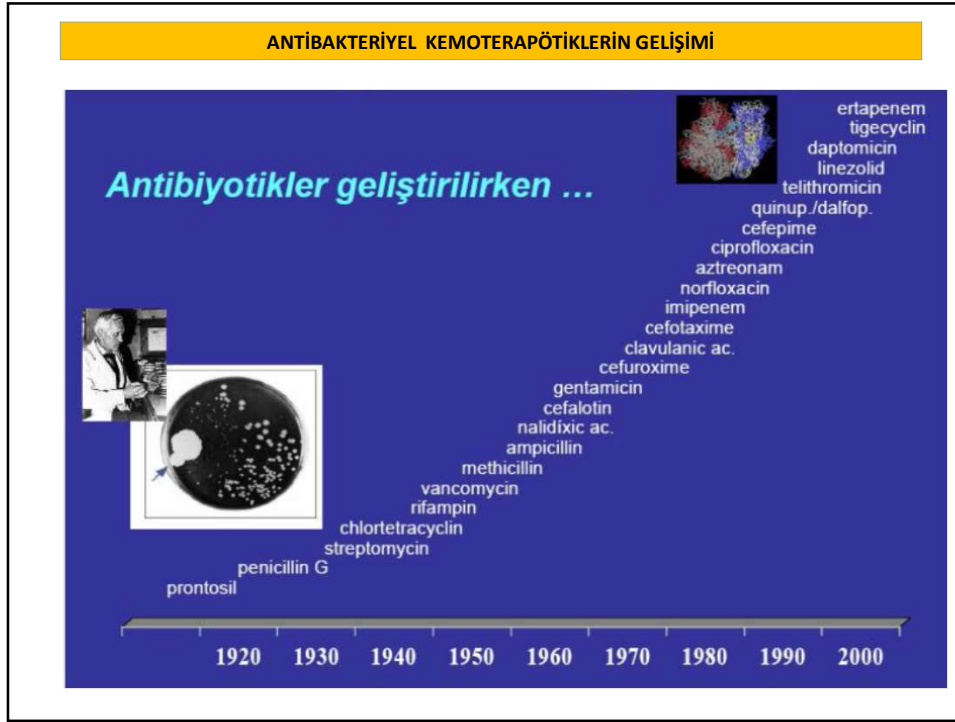
NOBEL Ödülü 1945



Howard Walter  
Florey

Ernst Boris Chain

NOBEL Ödülü 1945



**KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARIN TARİHSEL GELİŞİMİ**

**SIFİLİZ**

**Hg** 80  
Cıva

**Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

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

O dönemlerde kullanılan en önemli kemoterapötik maddeleri **sıtma** tedavisinde kullanılan “**kinin**” ve **frengi (sifiliz)**'de kullanılan “**cıva**” idi.

**SITMA**

CINCHONA AĞACI KABUKLARI

**KİNİN**

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

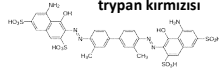
Ancak günümüzde bu bileşikler **toksik etkileri** fazla olduğu için haricen kullanılan **antiseptikler** sınıfına dahil edilmişlerdir.

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

## KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARIN TARİHSEL GELİŞİMİ



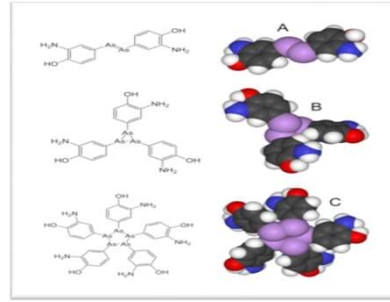
### Metilen mavisi

- Tatlı su ve akvaryum balıklarının tüm mantar hastalıklarının sağtımında oldukça etkilidir.
- Parazitisit ve selektif bakterisit etkisi de vardır.
- Boya solunum kapasitesini artırır.
- Bu sebeple solunucu hastalıklarının kontrolü amacıyla önerilir. Tedavide kullanılan boya saf olmalı.



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

Fakat 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 KEMOTERAPİ

ANTİBİYOTİK NEDİR ANTI (KARŞI) - BİYOS (YAŞAM)

Mikroorganizmalarca üretilen veya yarı/total kimyasal sentez yoluyla elde edilen, düşük inhibitör konsantrasyonlarda diğer mikroorganizmaları büyümesini, çoğalmasını engelleyen veya öldüren kimyasal maddelerdir.

**MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon, µg/ml)**

- MİK değeri 1 µg/ml'den az ise kuvvetli etki,
- MİK değeri 1-10 µg/ml ise orta kuvvetli etki,
- MİK değeri 10 µg/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;

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

### Bakterisit etki gösterenler;

**bakteri hücrelerini yok ederler**  
(penisilinler, sülfonamidler, aminoglikozitler, vankomisin, florokinolonlar, amfoterisin (**fungisit**))

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.

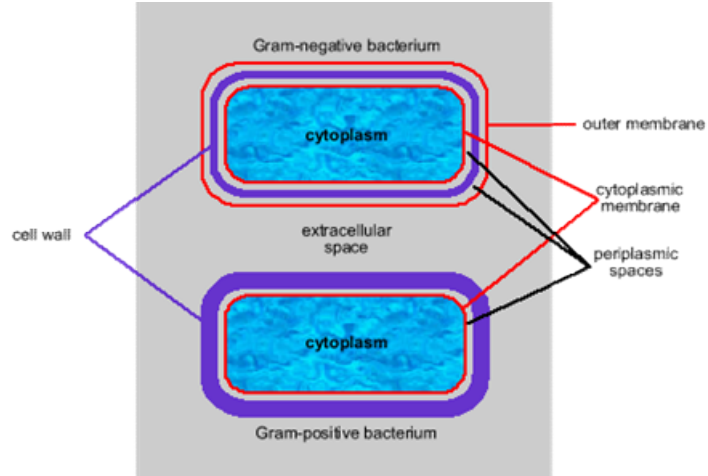
## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

### ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

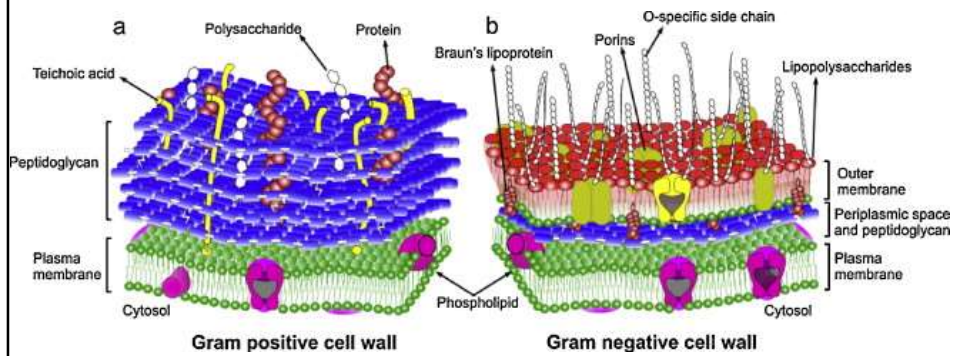
- ➔ **Bakteri Hücre Duvarı İnhibitörleri**  
(Bakteri Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Edilmesi)
- ➔ **Protein Sentezi İnhibitörleri**  
(Ribozomlarda Protein Sentezinin İnhibe Edilmesi)
- ➔ **Nükleik Asit İnhibitörleri**  
(Bakteri Genetik Materyali Üzerine (DNA / RNA Sentezini Bozarak) Etki Edilmesi)
- ➔ **Antimetabolikler, Folik Asit Sentezi İnhibitörleri**  
(İntermediyer Metabolizmayı Bozarak Etki Edilmesi)
- ➔ **Plazma Membran Yapılarını Bozanlar**  
(Sitoplazma Membranının Geçirgenliğini Artırarak Etki Edilmesi)

## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

### BAKTERİ HÜCRE DUVARI İNHİBİTÖRLERİ (BAKTERİ HÜCRE DUVARININ İNHİBE EDİLMESİ)



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



Bakterilerin hücre duvarları  
uzun peptidoglikan (Mürein) zincirlerinden oluşur.

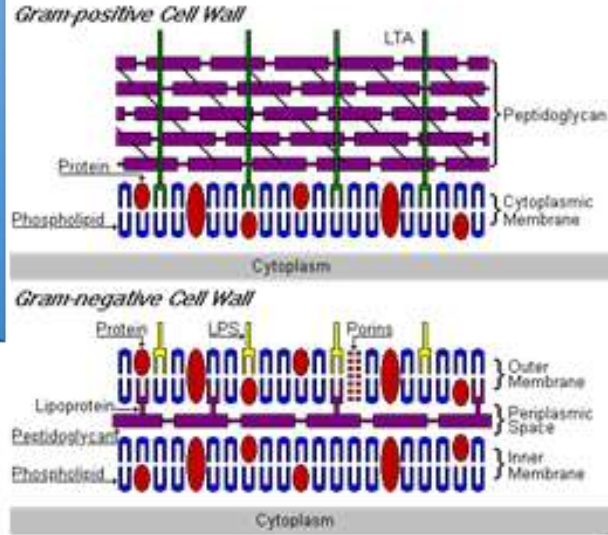
Peptidoglikan; uzun paralel polisakarit zincirlerine  
kovalent çapraz bağlarla bağlanmış  
kısa peptit zincirlerinden meydana gelen  
büyük moleküllerdir.



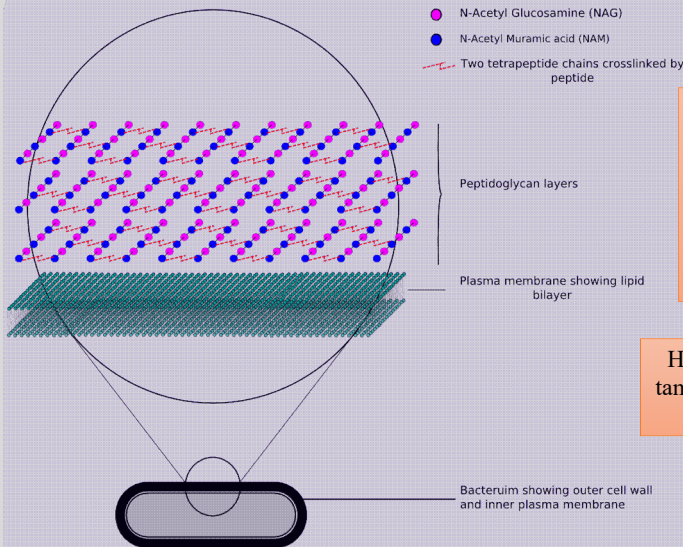
## GRAM (+) VE GRAM (-) BAKTERİ HÜCRE DUVARLARI

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 (+) BAKTERİ HÜCRE DUVARI



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

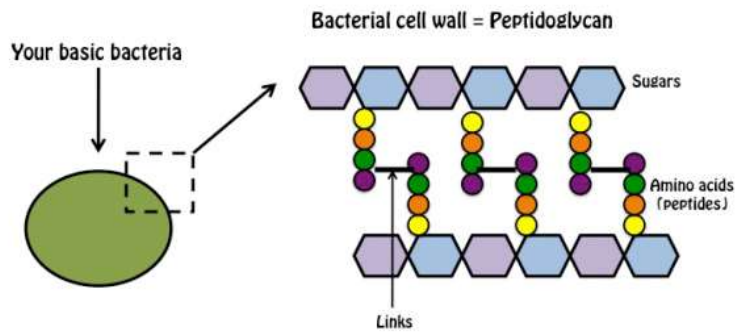
Hücre duvarı sentezini tamamlayamayan bakteri hücresi parçalanır.

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

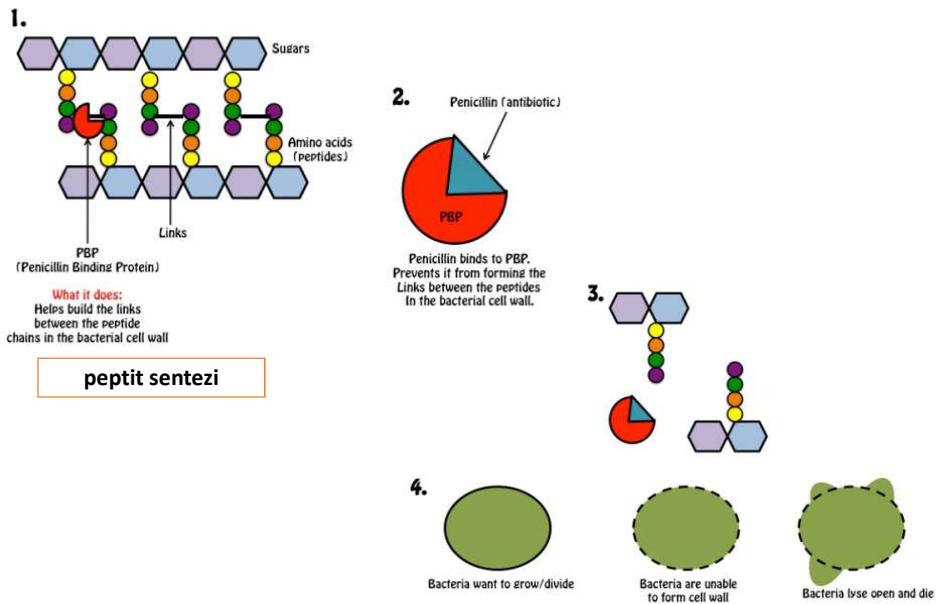
## BAKTERİ HÜCRE DUVARI İNHİBİTÖR ETKİ

### Penisilinlerin Antibakteriyel Etkileri

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



## BAKTERİ HÜCRE DUVARI SENTEZİNİN İNHİBE EDİLMESİ

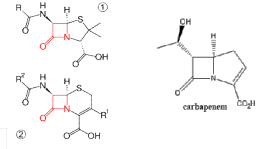


## BAKTERİ HÜCRE DUVARI İNHİBİTÖR ETKİLİ ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

### β LAKTAM ANTİBİYOTİKLERİ

**PENİSİLİNLER**  
**SEFALOSPORİNLER**  
**KARBAPENEMLER**  
**MONOBAKTAMLAR**

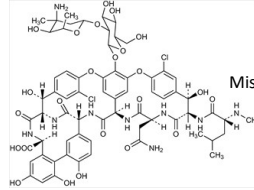
*Penicillium notatum*



### GLİKOPEPTİDLER

**VANKOMİSİN**  
*Amycolatopsis orientalis*

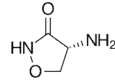
**TEİKOPLANİN**  
*Actinoplanes teichomyceticus*



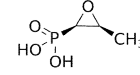
Missisipi çamuru

### SİKLOSERİN

Tüberküloz tedavisinde



### FOSFOMİSİN



### BASİTRASİN

Bir polipeptidik Antibiyotik

deri ve mukoza yüzeyi enfeksiyonlarında yüzeysel olarak kullanılır

### DAPTOMİSİN

*Streptomyces roseosporus*

Bir siklik lipopeptit Antibiyotik

## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

### PROTEİN SENTEZİ İNHİBİTÖRLERİ (RİBOZOMLARDA PROTEİN SENTEZİNİN İNHİBE EDİLMESİ)

**Ribozom**, ribozomal RNA (rRNA) ve proteinlerden oluşmuştur ve 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 İlaçlardır.**



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



Venkatraman Ramakrishnan

Thomas A. Steitz

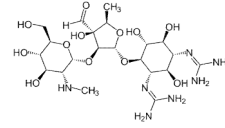
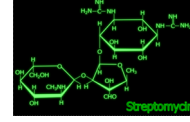
Ada E. Yonath

## PROTEİN SENTEZİ İNHİBİTÖRÜ ETKİLİ ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

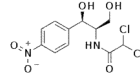
Streptomyces türlerinden izole edilenler:

### AMİNOGLİKOZİTLER

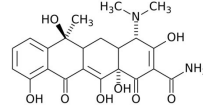
**STREPTOMİSİN, NEOMİSİN, GENTAMİSİN,  
KANAMİSİN, AMİKASİN, TOBRAMİSİN,**



### KLORAMFENİKOL

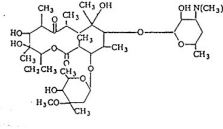


### TETRASİKLİN



### MAKROLİTLER

### ERİTROMİSİN



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

## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

### NÜKLEİK ASİT İNHİBİTÖRLERİ (BAKTERİ GENETİK MATERYALİ ÜZERİNE ETKİ EDİLMESİ)

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



**DNA İnhibitörleri (DNA giraz, Topoizomeraz nhibitörleri)**



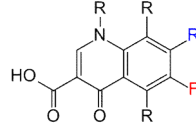
**RNA İnhibitörleri (DNA kontrolü altındaki RNA polimeraza etki ederek)**

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

**NÜKLEİK ASİT İNHİBİTÖRÜ**  
**ANTİBAKTERİYEL / ANTİFUNGAL KEMOTERAPÖTİKLER**

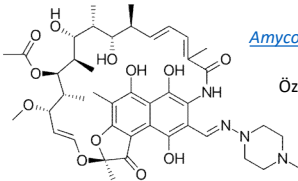
**DNA İNHİBİTÖRLERİ**

**KİNOLON VE FLOROKİNOLONLAR**  
**SİPROFLOKSAZİN VE TÜREVLERİ**



**RNA İNHİBİTÖRLERİ**

**RİFAMİSİN / RİFAMPİN**

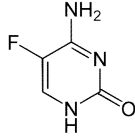


*Amycolatopsis rifamycinica*  
Özellikle Tüberküloz ve Lepra tedavisinde

**FLUSİTOZİN**

Protein yapımını engeller

Antifungal / Candida enfeksiyonlarının tedavisinde



5-florositozin (5-FC)

**ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI**

**ANTİMETABOLİTLER**  
(İNTERMEDİYER METABOLİZMAYI BOZARAK ETKİ EDENLER)

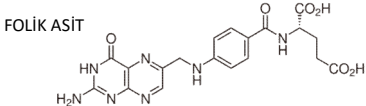
**Bakteri metabolizması için gerekli maddelerin sentezini bozarak etki gösterirler. Böylece, DNA, RNA, Amino asit Sentezlenemez ve Bakteri Ölür**

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

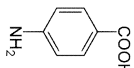
**Folik asidin ön bileşiği PABA (p-amino benzoik asit) dir.**

**Bakteri, PABA yapısına benzer bir kimyasalla (sülfonamitle) karşılaştığında folik asit sentezinde PABA yerine sülfonamiti kullanır, folik asit sentezi yapılamaz, bakteri ölür.**

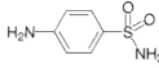
**FOLİK ASİT**



**PABA**



**SULFANİLAMİT**

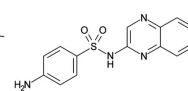
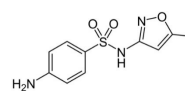
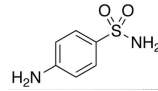


## ANTİMETABOLİT ETKİLİ ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLER

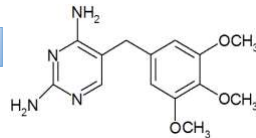
### DNA, RNA VE PROTEİN SENTEZİ İNHİBİTÖRLERİ

#### SÜLFANAMİTLER

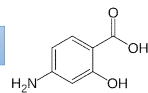
PABA Analogları



#### TRİMETOPRİM

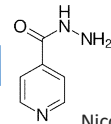


#### PAS



PAS, para-aminosalisilik asit

#### İZONİAZİT (INH)



Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)  
koenziminin sentezini bloke eder.

PAS ve INH özellikle Tüberküloz  
tedavisinde kullanılırlar

## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

### PLAZMA MEMBRAN YAPISINI BOZANLAR (SİTOPLAZMA MEMBRAN GEÇİRİRLİĞİNİ ARTTIRANLAR)

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 parçalanmış besinleri hücre içine alarak sindirim işlevini yürütür.

Üzerinde solunum enzimlerini taşıyarak solunum işlevi görür.

Hücre içi basıncı 5-20 atmosfer civarında tutulmasını sağlar.

## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

### PLAZMA MEMBRAN YAPISINI BOZANLAR (SİTOPLAZMA MEMBRAN GEÇİRGİRLİĞİNİ ARTTIRANLAR)

Deterjan özelliğe sahip yüzey aktif antibiyotikler sitoplazma membranının geçirgenliğini artırarak bakteri için fonksiyonel önemi olan bileşiklerin (amino asit, nükleotid, potasyum gibi) hücreden dışarı sızmasına neden olurlar ve bakterisid etki oluştururlar. Gelişmesini tamamlamış bakterileri de öldürürler.

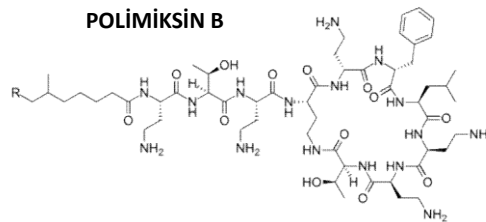
## PLAZMA MEMBRAN YAPISINI BOZAN ANTİBAKTERİYEL / ANTİFUNGAL KEMOTERAPÖTİKLER

### POLİPEPTİDİK ANTİBİYOTİKLER

#### POLİMİKSİNLER

*Bacillus polymyxa*

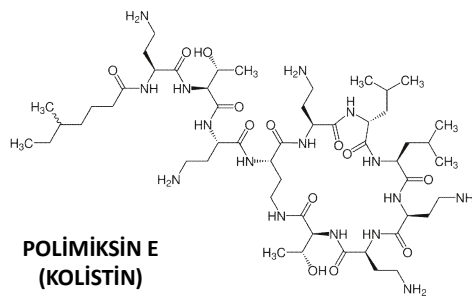
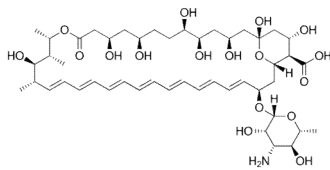
Özellikle Gram –  
bakterilere karşı etkinler

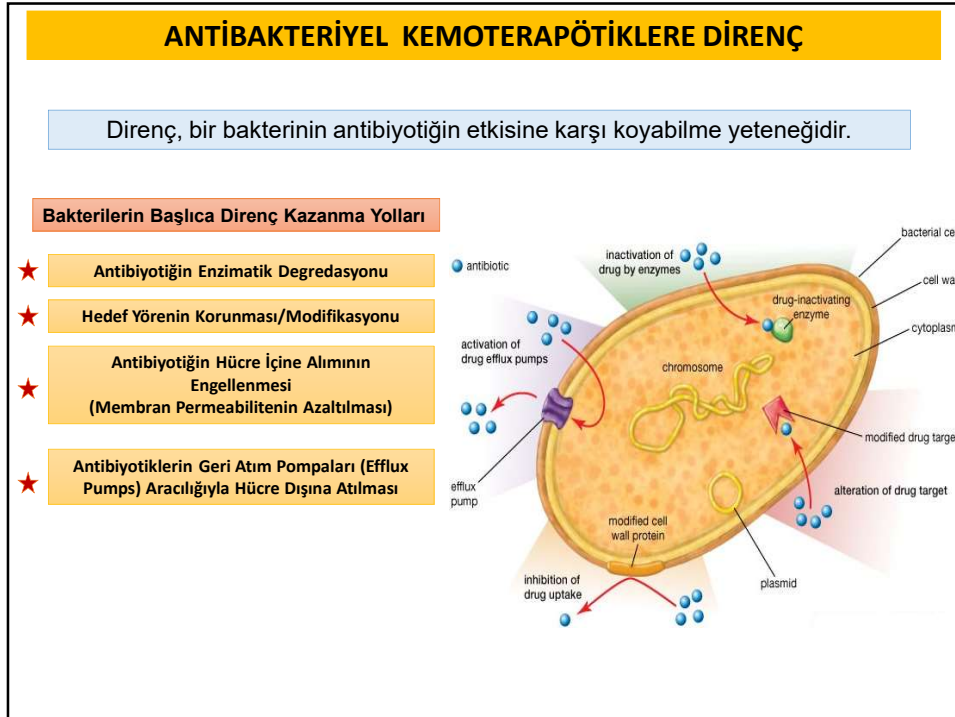
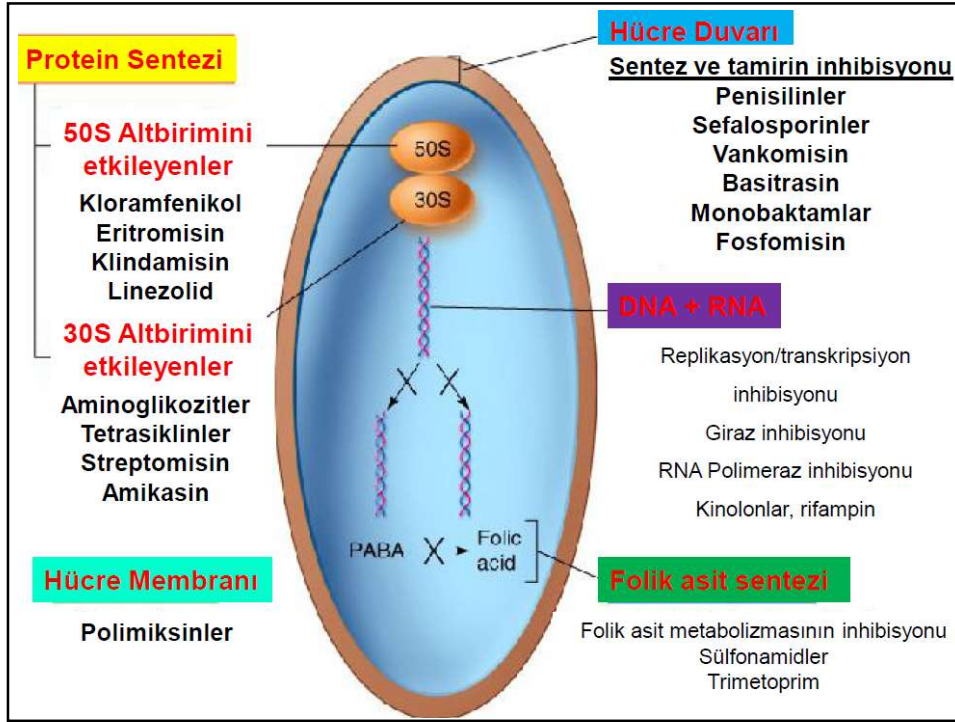


#### AMFOTERİSİN B

*Streptomyces nodosus*

Antifungal





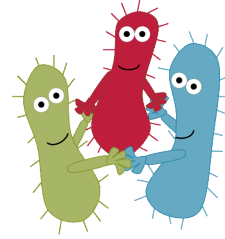
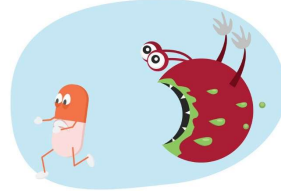


## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

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



## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

### DOĞAL BEKTERİ DİRENCİ

Mikroorganizmaların ilacın hedefi olan yapıyı taşımamaları veya ilacın yapısal özelliği nedeniyle hedefine ulaşamamasının sonucu oluşan direnç. Bu tür direnç bakterinin bir 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.

## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

### 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 değişiklikler neticesinde antibiyotığın etki ettiği hedef bölgede değişiklikler olur / ilacın bağlandığı reseptörler yok olur ve bakterinin ilaca duyarlılığı kaybolur.

## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

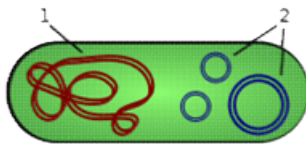
### KROMOZOM DIŞI (Ekstrakromozomal) DİRENÇ

Kromozom dışı yapılara bağlı olarak gerçekleşen, 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 taşınım (transfer) söz konusu olur. Böylece antibiyotik direnci bir çok bakteri için yaygınlaşmış olur.

### Dirençli Plasmid

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



Plasmidler içeren bir bakteri mutantının şematik çizimi.

1. Kromozomal DNA.

2. Plazmitler

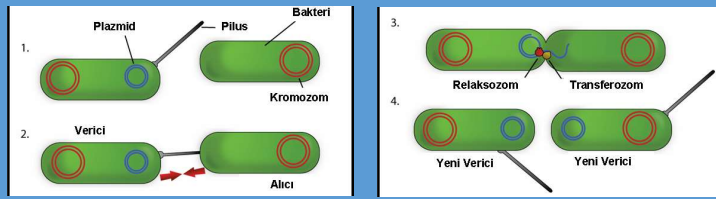
## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

### Konjugatif Plasmidin (F-Plasmid) Diğer bakterilere Taşınması (Transferi)

Rezistans-transfer-faktör (RTF) aracılığı ile plasmidin hücrelerarası taşınımını sağlar.

Gram (-) bakterilerde bu taşınım **konjügasyonla (Yatay Gen Transferi ile)** olur. Bu konjügasyon tek bakteriye özel olmayıp diğer bakterilere de kolayca transfer olur.

### Bakteri Konjügasyonunun (Yatay Gen Transferi nin) Ana Hatları



## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ



## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

### ÇAPRAZ DİRENÇ

#### Tek Taraflı Çapraz Direnç

Kimyasal yapı bakımından birbirine benzer antibiyotikler arasında gözlenen direnç.

Örneğin ;

**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.

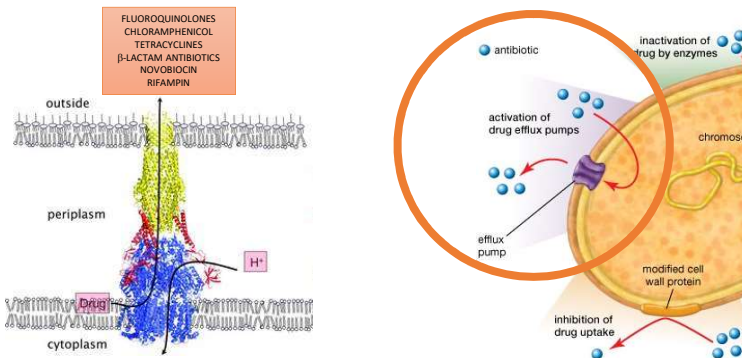
Kimyasal yapı bakımından birbirine benzer antibiyotikler arasında olabildiği gibi aynı yapıda iki antibiyotik arasında da meydana gelebilir.

## ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇ

### ÇOKLU İLAÇ DİRENCİ (Multiple Drug Resistance, MDR)

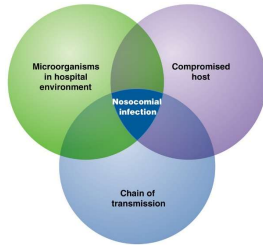
Mikroorganizma kromozomunun genetik mutasyonu sonucu ortaya çıkan yeni suşların farklı etki mekanizmasına sahip farklı yapıdaki bir çok antibiyotiğe karşı gösterdiği çoklu direnç mekanizmasıdır.

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

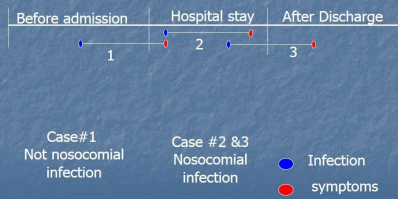


## HASTANE ENFEKSİYONU (NOSOKOMİYAL ENFEKSİYON)

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



### Nosocomial infection:



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)

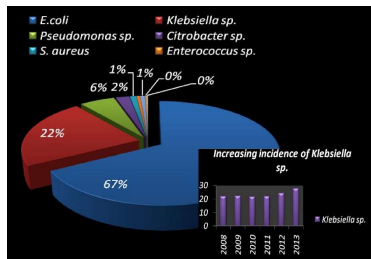
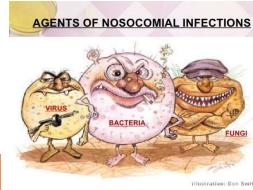
Hastane enfeksiyonuna neden olan etkenler;

MRSA (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*),

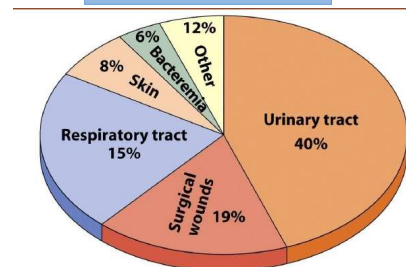
Funguslardan *Candida albicans*

MRKNS (Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar),

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



### Hastane Enfeksiyonları



## HASTANE ENFEKSİYONU (NOSOKOMİYAL ENFEKSİYON)

Nosokomiyal enfeksiyonlarla mücadelede, genel hijyenik tedbirler yanında (dezenfektan ve sterilizasyon), kapalı alanın hava, döşeme ve kullanılan alet ve eşyanın dezenfeksiyonunun büyük önemi vardır.

Ayrıca epidemik bölgelerinin özel önlemlerle karantina edilmesi önemlidir. Gerekliğinde büyük hastanelerin belli bölümleri de karantina edilebilir ve genel dezenfeksiyona tabi tutulur.



İlgili Ders Notlarına pdf formatında Ulaşmak için Lütfen  
<http://www.esisresearch.org>  
 Sayfasını Ziyaret Ediniz.....

