

HÜCRE DUVAR SENTEZİNİ ETKİLEYEN ANTİBAKTERİYELLER

Zeynep GÜLAY

Hücre duvarı, bakterilerde sitoplazmik membran ile kapsül arasında yer alan yapıların tümüne verilen addır. Gram pozitif bakterilerde hücre duvarı esas olarak peptidoglikan ve teikoik asitten; Gram negatif bakterilerde ise peptidoglikan ve dış membran yapısından oluşmaktadır (2).

Hücre duvarı bakteri hücreesindeki yaşamsal yapılardan biridir. Bakteriler, konak hücrelerinden farklı olarak vücut sıvıları ile izotonik değildir. Hücre içi ozmotik basınç, içinde bulundukları ortama kıyasla çok yüksektir. Hücre duvarı sağlam yapısıyla bakterileri ozmotik lizisten korur. Bakteriye şeklini verir. Bunlar yanı sıra, Bakteriyojideki en temel sınıflamayı oluşturan Gram boyası ile boyanma özelliği, hücre duvarı ile ilgilidir. Gram pozitif bakteriler hücre duvarlarını kaybederlerse, alkol basamağında dekolorize olurlar. Hücre duvarı, ayrıca hücre büyümesi (uzaması) ve bölünmesi ile de ilgilidir. Hücre duvarında antijenik yapıda bir çok madde bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmı bakterinin virulansı ile ilgilidir. Örneğin, peptidoglikan, teikoik asit, Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit yapıları, miktarlarına göre, konakta yangı yanıtından septik şoka kadar değişen tabloların gelişmesine neden olur. Yine peptidoglikan alt ünitelerinden oluşan muramil dipeptidler (MDP; N-asetil muramil-L-alanil-D-isoglutamin) adjuvan niteliği taşır.

Bakteri hücre duvarı, gücünü peptidoglikan (müreïn, mukopeptid gibi adlar da verilir) yapısından almaktadır. Peptidoglikan yapısını zayıflatan ajanlar, bakterinin şeklini ve bölünme özelliğini kaybetmesine ve ozmotik lizisle ölmesine neden olurlar.

Hücre duvar sentezini engelleyen ajanların tümü peptidoglikan sentezinin değişik basamaklarını etkilemektedir. Bunlar arasında erken basamakları etkileyen, fosfomisin, sikloserin; daha geç basamakları etkileyen beta-laktam ajanlar, glikopeptidler, ramoplanin, tunikamisin sayılabilir. Peptidoglikan yapısı, sadece prokaryotlarda bulunduğu için teorik olarak sadece bu yapıyı etkileyen ajanların konak üzerine toksik etkileri de düşük olmalıdır. Ancak, yukarıda sayılan antibiyotiklerden bir kısmı hedefleri olan yapıların ökaryot hücrede analogları bulunması nedeniyle, konakta toksik etkiler göstermektedir. Günümüzde, klinik tedavide en yaygın olarak, beta-laktam ajanlar ve glikopeptidler (vankomisin ve teikoplanin) uygulanmaktadır (2,10). Hatta, bunlardan beta-laktam ajanlar 1940'lerden beri tüm dünyada en fazla tüketilen antibiyotiklerin başında gelmektedir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, hücre duvarı sentez inhibitörleri etkilerini peptidoglikan sentezinin değişik basamaklarında gösterdikleri için, bu ajanlara değinilmeden önce pepti-

doglikan sentez basamakları ele alınacaktır.

Peptidoglikan sentezi

Peptidoglikan, adından da anlaşılacağı gibi tekrarlayan N-asetil glukozamin (NAG) ve N-asetil muramik asitten (NAM) oluşan bir glikan omurgayla, NAM'a bağlı kısa peptid zincirlerinden oluşmuştur (2). Glikan omurgadaki tekrarlayan NAG ve NAM üniteleri, birbirlerine β -1,4 glikozid bağları ile bağlıdır. Ayrıca, hücre duvarındaki farklı peptidoglikan zincirleri birbirlerine NAM'a bağlı peptidler aracılığıyla bağlanmışlardır ki hücre duvarına esas sağlamlığını bu çapraz bağlantılar vermektedir.

Peptidoglikan sentezi, üç farklı hücre kompartmanında gerçekleşen ve beş basamaktan oluşan bir süreçtir. Bunlar;

1- Sitoplazmada, sitoplazmik membranın iç yüzünde bulunan enzimlerce çözünür peptidoglikan öncülleri sentezlenmesi,

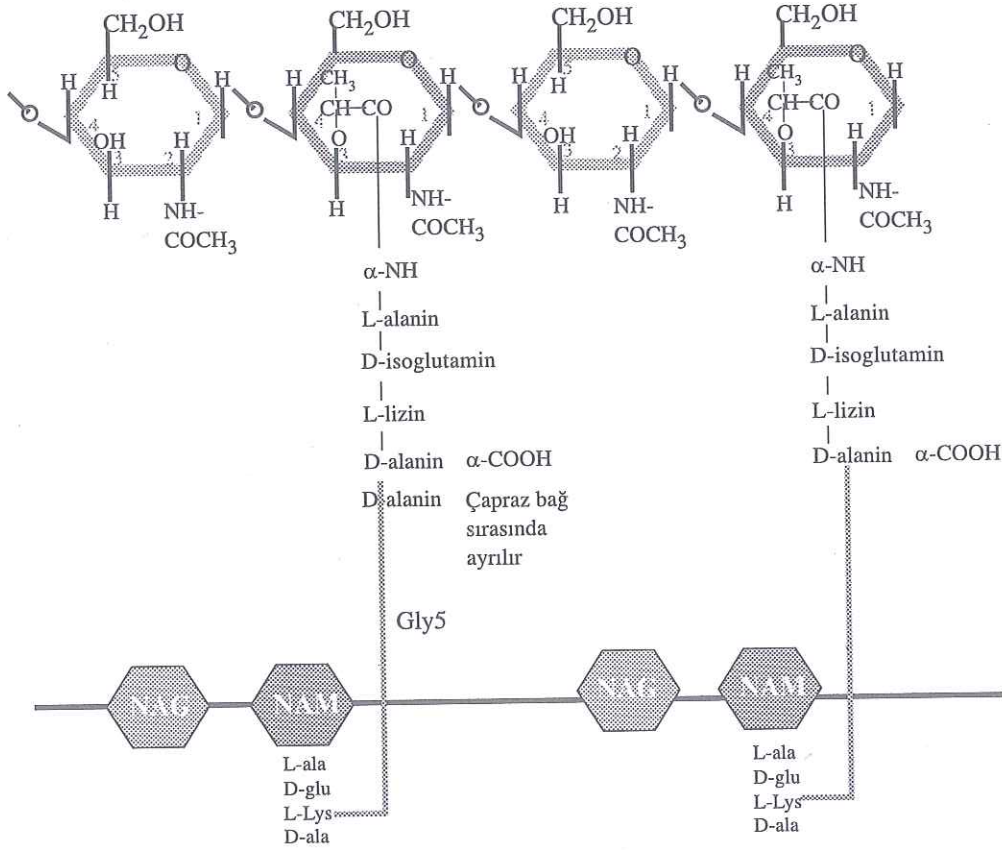
2- Öncüllerin, sitoplazmik membranda yer alan bir lipid taşıyıcıya (fosfoundekaprenol; baktoprenol, C₅₅ izoprenil alkol) aktarılması, disakkarit pentapeptid ünitelerinin oluşturulması ve membranın iç yüzünden dış yüzüne taşınması,

3- Yeni ünitenin hücre duvarındaki (Gram negatiflerde periplazmik aralıktaki) peptidoglikan zincire bağlanması, böylelikle zincirin uzaması,

4- Peptidoglikan polimerleri arasında çapraz bağların oluşması,

5- (aslında 2'nin devamıdır) Taşıyıcı lipidin bir fosfatının uzaklaştırılması ile rejenerasyonu, olarak kısaca özetlenebilir (2,11).

I. Peptidoglikan sentezinin ilk basamağı, sitoplazmik enzimler aracılığıyla üridin difosfo (UDP)-N-asetil glukozaminden UDP-N-asetil muramik asit oluşumudur. Önce UTP (üridin trifosfat) ve N-asetil glukozamin alfa-1-fosfat (NAG-1-P) birleşerek, UDP-NAG sentezlenir. İkinci basamakta, fosfoenol pirüvik asitten bir piruvat enol eteri alınarak UDP-NAG'ın 3. karbonundaki hidroksil grubuna aktarılır ve yeni aktarılan grubun NADPH aracılığıyla bir laktik asit grubuna indirgenmesiyle, UDP-N-asetil muramik asit (UDP-NAM) sentezlenmiş olur (Şekil 1). Bundan sonraki aşamada, pentapeptiddeki aminoasitler farklı enzimler, ATP ve bir divalan katyon (Mn^{+2} veya Mg^{+2}) yardımıyla, UDP-NAM'ın laktik karboksil grubuna tek tek eklenir (Şekil 2). Yalnız en son iki aminoasit, bir dipeptid (D-alanil-Dalanin) olarak eklenir. D-alanin, alanin rasemaz enzimi aracılığıyla L-alaninden sentez edilir. Dipeptidin sentezi için de ayrıca özel bir ligaz, ATP ve Mn^{+2} gerekir.



Şekil 1. Peptidoglikan alt üniteleri.

II- Öncüller hücre membranındaki bir lipid taşıyıcıya aktarılır. Bu taşıyıcı C₅₅ isoprenoid alkolün bir monofosfo esteridir. Fosfoundekaprenol veya baktoprenol olarak adlandırılır. Önce, fosfo-asetil-muramil-pentapeptid grubu taşıyıcıya aktarılır ve pirofosfat köprüsü ile bağlanır. UMP ise salınır. Oluşan kompleks (undekaprenil pirofosforil-N-asetil muramil pentapeptid) Lipid I olarak adlandırılır. Sonraki basamakta, UDP-NAG'daki NAG'ın muramik asitin 4. karbonuna aktarılması ve iki şeker arasında b1,4 glikozid bağı ile bir disakkarit-pentapeptid-pirofosfo-taşıyıcı lipid ünitesi oluşur (Lipid II). Bunu çeşitli ve türe özgü modifikasyonlar izler. Örneğin, *S.aureus*'da glutamik asitin a-karboksil ucuna bir amid grubu eklenir. Yine *S.aureus*'da pentapeptiddeki L-lizinin "α-amino grubuna glisin molekülleri eklenmesiyle pentaglisin köprüleri oluşur.

III- Yeni peptidoglikan ünitesi hücre duvarındaki peptidoglikan zincirine eklenir. Bu basamakta, **transglikolizasyonla (translokasyon)** disakkarit-pentapeptid ünitesinin taşıyıcıdan ayrılıp peptidoglikan omurgaya aktarılması sağlanır. Böylelikle pirofosfo-taşıyıcı lipid (PP-lipid) serbest kalır.

Bir fosfataz, PP-lipidden bir fosfat molekülünü ayırarak tekrar monofosfat formundaki taşıyıcı lipidi rejenere eder. Taşıyıcı lipid tekrar sentez döngüsüne girer. Undekaprenol, ayrıca

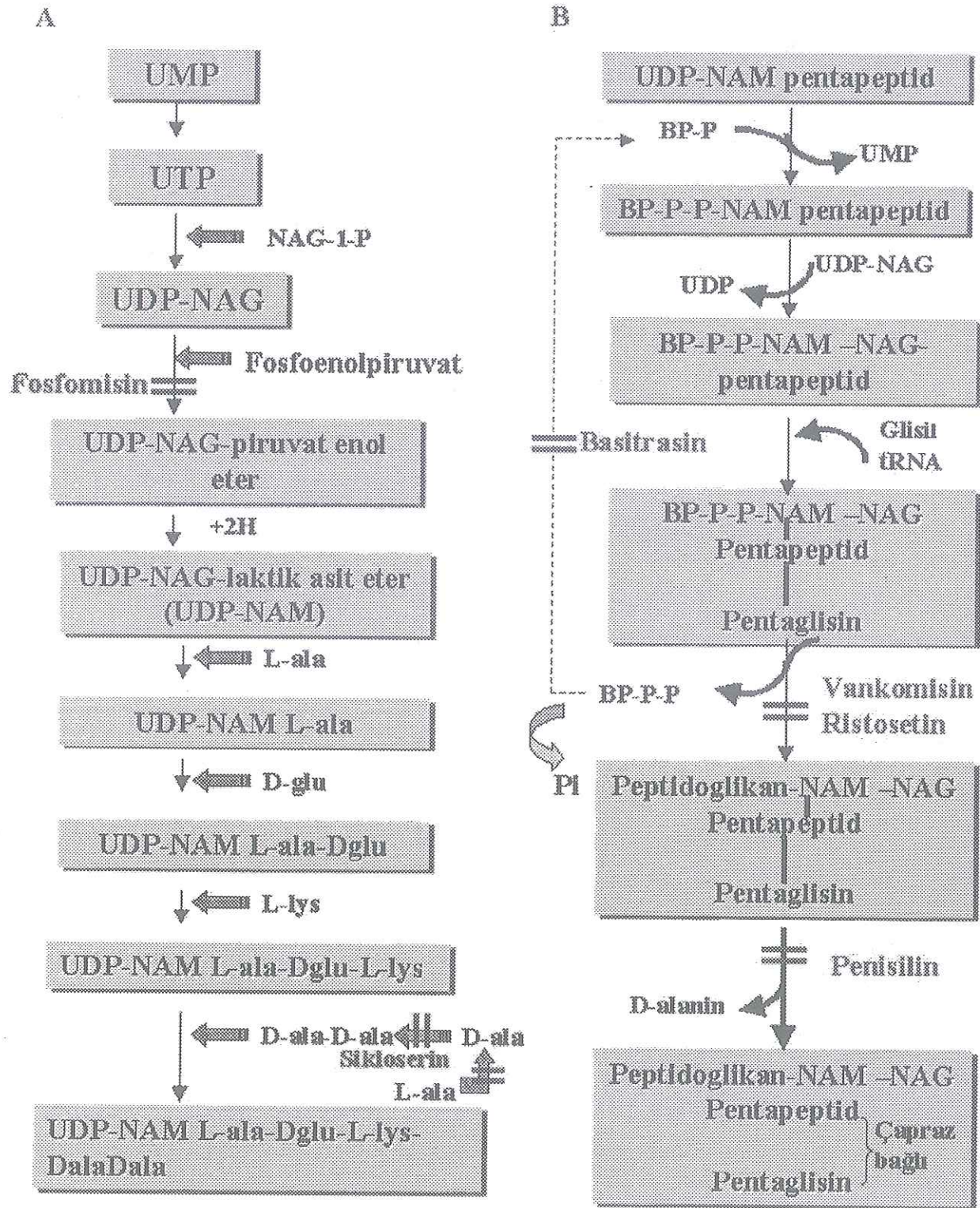
Gram negatif bakterilerde LPS sentezinde de rol oynamaktadır.

IV- Komşu peptidoglikan zincirleri arasında çapraz bağlar oluşur. Yeni oluşan peptidoglikan polimerleri henüz diğer peptidoglikan zincirleri ile çapraz bağ oluşturmamış, D-ala-D- ala-COOH grubu taşıyan pentapeptid molekülleri içerir. Bundan sonraki aşamada, **transpeptidasyon** reaksiyonları ile komşu peptidoglikan zincirleri arasında peptid köprüleri kurulur; böylelikle, çapraz bağlantıları oluşmuş mürein polimerinin biyosentezi tamamlanmış olur.

S.aureus'da çapraz bağlar kurulurken, eş zamanlı olarak terminal D-alaninin peptid zincirinden ayrılır.

Bu olaylar zinciri türe özgü ufak farklar dışında hemen tüm bakterilerde aynıdır. Örneğin *S.aureus*'da pentapeptidde 3. aminoasit olarak L-lizine yer alırken; Gram negatiflerde diaminopimelik asit bulunmaktadır. Ayrıca bazı bakteriler (*E.coli*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus* spp., *Lactobacillus casei* vb.) bir otolizine olan N-asetil muramik asit-L-alanine amidaz aktivitesi ile peptidoglikan zincirlerindeki çapraz bağ sayılarını kontrol eder. Örneğin *Micrococcus luteus*'da glikan zincirlerinin sadece % 30-70'inde peptid bağlantıları bulunmaktadır.

Peptidoglikan sentezi ve bunu engelleyen antibiyotiklerin etkilediği basamaklar Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Peptidoglikan sentezi.

(A- UDP-N-asetil glukozamin ve UDP-N-asetil muramik asit-pentapeptid sentesini; B-Monomerlerin beta-1,4 glikozid bağları ile birleşmesi ve pentaglisin köprüleri aracılığıyla çapraz bağlanmalarını içermektedir.)

Hücre duvar sentezinde yer alan enzim sistemleri

1- Penisilin bağlayan proteinler (PBP): PBP'ler, transpeptidasyon basamağında görevli olan ve yapısal olarak beta-laktamazlara çok benzeyen D,D-transpeptidazlar ve D,D-karboksiptidazlardır (4). Aktif bölgelerinde bir serin amino asiti bulunduğu için serin proteazlar arasında yer alırlar. PBP'ler moleküler ağırlıklarına göre 1-6 arası sayılar ile adlandırılırlar. Aynı molekül ağırlığında birden fazla PBP varsa o zaman sayıların yanına harfler eklenir (PBP1a gibi). PBP'lerin amino asit dizgileri birbirinden çok farklı olmasına rağmen genel yapıları birbirine benzemektedir. PBP'ler; biri sitoplazmik membrana gömülü, diğeri periplazmik aralığa uzanan iki kısımdan oluşurlar (4,11). Periplazmik kısımda enzimin aktif bölgesi yer almaktadır. Penisilin ve diğer beta-laktamlar bu enzimlerin substrat analoglarıdır. N-asetil muramik asit-pentapeptid ünitesinin son kısmında yer alan D-alanil-D-alanin dipeptidine benzerler. Bu nedenle bu enzimlere **Penisilin Bağlayan Proteinler** adı verilmiştir. Beta-laktam ajanlar, transpeptidazlara geri dönüşmez olarak bağlanır ve enzimin aktif bölgesini açilleyerek stabil ve işlevsiz bir açil-enzim kompleksi oluşturur.

PBP'ler yüksek molekül ağırlıklıdan düşüğe doğru numaralandırılır. Örneğin, *E.coli*'de PBP 1a, 1b, 2-6 olmak üzere farklı PBP'ler bulunmaktadır. Bunlardan yüksek molekül ağırlıklı olan PBP 1a, 1b, 2, 3 hücre büyümesi ile ilgili, yaşamsal öneme sahip temel transpeptidazlardır. PBP 2, hücrenin çomak şeklini korur. PBP 3 ise bölünme sırasında septum oluşumunda görev alır. Düşük molekül ağırlıklı PBP'ler ise karboksiptidazlardır ve hücre için yaşamsal değillerdir. Beta-laktam antibiyotikler, eş zamanlı olarak birden fazla PBP'yi inaktive ederek etki gösterirler. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı PBP'lerin inhibisyonu bakteri için ölümcüldür.

2- Mur enzim sistemi: Pentapeptid zincirinin sentezi Mur enzimlerince yürütülür. Bunlar arasında Mur A-F, D-ala-D-ala ligazlar ve alanin rasemaz bulunmaktadır. Mur A ve B enzimleri UDP-NAG'dan, UDP NAM sentezini gerçekleştiren enzimlerdir. NAM ise Mur C-F tarafından pentapeptidleri oluşturmak için kullanılır. Bunlar daha sonra peptidoglikan zincirine eklenir.

Mur enzimlerinden bir diğeri olan Mur G ise Lipid II oluşumunu sağlar.

Tomasz ve ark. (6), penisiline dirençli pnömokoklarda PBP değişimleri yanısıra hücre duvarında çok sayıda, duyarlı suşlarda bulunmayan veya çok nadir bulunan dallı aminoasitlerin bulunduğunu belirlemişler ve bundan sorumlu Mur MN operonunu saptamışlardır. Araştırmacılar, bu operonun inaktive edildiği suşlarda dallı aminoasitlerin hücre duvarından kaybolduğunu ve izolatların penisiline duyarlı hale geldiğini bildirmektedir.

Günümüzde klinik tedavide kullanılabilecek Mur enzim sistemi inhibitörlerinin geliştirilmesi çalışmaları sürmektedir. Konağı toksik yan etkilerden korumak için özellikle D amino asitleri kullananlar üzerinde durulmaktadır.

3- Hücre duvarını parçalayan enzimler: Hücre duvarındaki peptidoglikanın yenilenmesi, yeni peptidoglikan ünitelerinin duvara eklenmesi ve yapı taşlarının yeniden kullanılabilmesi için hücre duvarında sürekli bir yapım ve yıkım söz konusudur. Hücre duvarını etkileyen 3 grup enzim bulunmaktadır:

- NAG-NAM bağlarını parçalayan endo- β -1,4-N-asetil hekzoz aminidazlar (muramidazlar ve lizozim).
- Endopeptidazlar: Peptid zincirleri arasındaki çapraz bağları veya peptid köprülerini parçalayanlar. Örneğin lizostafin, stafilokoklarda pentaglisin köprüsündeki glisin-glisin bağlarını parçalayan bir endopeptidazdır.
- Amidazlar: NAM ve L-alanin arasındaki bağı parçalar, böylelikle peptidlerle glikan ipliklerini ayırırlar. Bu enzimlerin bir kısmı otolizinler olarak adlandırılırlar. Örneğin *Streptococcus pneumoniae*'de düşük pH ve safra uzları ile aktive olan otolizinler bulunmaktadır. Yine beta-laktam antibiyotiklerin bir etkisinin de otolizinlerin aktivitesini arttırmak olduğu bildirilmektedir.

HÜCRE DUVAR SENTEZİNİ ENGELLEYEN ANTİBAKTERİYEL AJANLAR

I. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam ajanlar, kimyasal yapılarında ortak bir beta-laktam halkası taşıyan ve hücre duvar sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösteren geniş bir antibiyotik grubudur. Beta-laktam halkasına bağlı yan zincirler ve diğer halkalara göre penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri olmak üzere beş temel sınıfa ayrılırlar. Beta-laktam antibiyotikler gerek toplum gerekse hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibakteriyel ajanların başında gelmektedir.

Beta-laktam ajanların etki mekanizmaları

Beta-laktam ajanlar hücre duvar sentezinin transpeptidasyon basamağında görev alan transpeptidaz ve karboksiptidazlara (Penisilin Bağlayan Proteinler; PBP) bağlanarak etki ederler (4,8). Değişik PBP'lerin farklı beta-laktam ajanlara bağlanma afiniteleri ve etkilendikleri ilaç düzeyleri birbirinden farklıdır. Bu durum beta-laktam antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerinin neden birbirinden farklı olduğunu kısmen açıklayabilir. Beta-laktam antibiyotikler bakterisidal etkilidirler ve bu etkileri yavaştır. Öldürme hızları dozdan çok süreye bağlıdır. Yani, infeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyondan çok uzun süreli beta-laktam antibiyotik varlığı bakteri ölümünde daha etkilidir. Yalnız üreme fazındaki bakterilere etkilidirler ve maksimum etkileri minimum inhibasyon konsantrasyonlarının (MİK) dört katına çıktıklarında görülür.

1. Penisilinler

Penisilin, ilk kez 1928'de Fleming tarafından *Penicillium notatum* kültürlerinde stafilokokların üremesini engelleyen bir madde olarak keşfedilmiştir. Daha sonra 1940'lı yıllarda Florey ve Chain'in çalışmaları ile saflaştırarak klinik kullanıma girmiştir.

Tüm penisilinlerin temel yapısını 6-aminopenisilanik asit (6-APA) oluşturur (Şekil 3). Bu çekirdek bir beta-laktam halkası ve buna bağlı beşli tiazolidin halkasından oluşur. Bu temel yapıya değişik yan zincirlerin eklenmesiyle antibakteriyel etki alanları ve farmakolojik özellikleri farklı birçok penisilin türevi elde edilir. Penisilinler beş grupta incelenirler (Tablo 1):

1. Doğal penisilinler

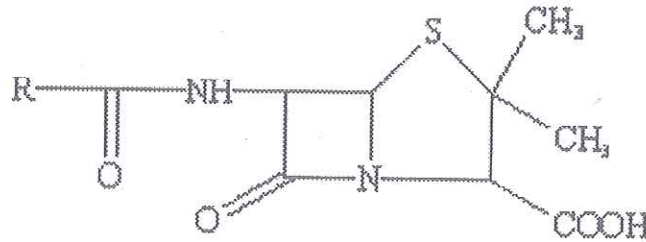
Klasik doğal penisilinler penisilin G ve penisilin V (fenoksimetil penisilin)'dir. Penisilin G mide asidinde inaktive olduğundan sadece parenteral yolla kullanılır. Klinik kullanıma uygun üç formu vardır. Bunlar, kristalize penisilin G, prokain penisilin G ve depo penisilin olarak bilinen benzatin penisilindir.

Penisilin V oral yolla kullanılabilen tek doğal penisilindir. Ciddi sistemik infeksiyonlarda kullanılması önerilmez. Hafif ve orta şiddetteki üst solunum yolu ve yumuşak doku infeksiyonlarında tercih edilir. Doğal penisilinler başlıca

Gram pozitif bakterilere etkilidir. Stafilokokların ise % 90'ından fazlası salgıladıkları penisilnaz enzimi ile penisilinleri inaktive eder. Bu nedenle stafilokoksik olduğu düşünülen infeksiyonların tedavisinde kullanılmamalıdır. Gram negatif enterik bakterilere de etkisizdirler. Yalnız meningokok ve gonokoklara, ayrıca *Bacillus anthracis*, *Clostridium* türleri ve spiroketlere karşı etkindir (10).

2. Aminopenisilinler

Penisilinlin etki spektrumuna ilaveten *E.coli*, *P.mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri gibi bazı Gram negatif bakterilere de etki ederler. Ayrıca enterokoklara penisiline göre daha etkilidirler. Beta-laktamaz üreten tüm bakterilere ve *P.aeruginosa*'ya etkisizdirler. Bu grupta ampisilin, amoksisilin ve bakampisilin bulunmaktadır. Ampisilin hem oral hem parenteral kullanılabilir. Diğerlerinin yalnız oral kullanımları vardır. P-hidroksi grubu nedeniyle, amoksisilin biyoyararlanımı ampisiline göre daha yüksektir (10).



Şekil 3. Penisilin yapısı.

Tablo 1. Penisilinler ve kullanım şekilleri.

Grup	İlaçlar	Uygulama yolu
Doğal penisilinler	Pen G kristalize	IV
	Pen G prokain	IM
	Pen G benzatin	IM
	Pen V	PO
Aminopenisilinler	Ampisilin	PO, IV, IM
	Amoksisilin	PO
	Bakampisilin	PO
Penisilinaza dirençli penisilinler	Nafsilin	IM, IV
	Metisilin	IM, IV
	Oksasilin	PO, IM, IV
	Kloksasilin	PO
Karboksipenisilinler	Karbenisilin	IM, IV
	Tikarsilin	IM, IV
Üredopenisilinler	Piperasilin	IM, IV
	Mezlosilin	IM, IV

3. Karboksipenisilinler

Bu grupta tikarsilin ve karbenisilin bulunmaktadır. Aminopenisilinlerin etki alanına ilave olarak *P.aeruginosa*, *Serratia* ve *Enterobacter* türlerine de etkindir. Tikarsilin ülkemizde yoktur. Karbenisilin yüksek oranlarda tuz içermesi nedeniyle pratikte kullanımı bulunmamaktadır (10).

4. Üreidopenisilinler

Antipödomonal penisilinler veya geniş spektrumlu penisilinler olarak da bilinirler. Bu grupta bulunan antibiyotikler; azlosilin, piperasilin ve mezlosilin olup, bunlar ampisilin semisentetik türevleridir. Primer etkinlikleri Gram negatif bakteriler ve *P.aeruginosa*'dır. En fazla etkinlik piperasilinde, daha sonra mezlosilindedir. Sadece parenteral yoldan kullanılırlar. *P.aeruginosa* infeksiyonlarında bir aminoglikozidle kombine kullanılması önerilir (10).

5. Penisilinaza dirençli penisilinler (Antistafilokoksik penisilinler)

Stafilokokların hemen tamamının salgıladığı penisilinaz enzimine dayanıklı olan tek penisilin grubudur. Sadece stafilokok infeksiyonlarında kullanılır. Bu nedenle antistafilokoksik penisilinler olarak da bilinirler. Ancak, metisiline dirençli stafilokoklara karşı tüm beta-laktamlar gibi bunların da etkisinin olmadığı unutulmamalıdır (10).

Penisilinlerin yan etkileri

Tüm penisilinlerde karşılaşılan başlıca yan etki alerjik reaksiyonlardır. Penisilin kullananlarda alerjik reaksiyon gelişme oranı % 1-10 arasındadır. Bunların da ancak % 5-10'u hayatı tehdit eder niteliktedir. Fatal anafilaksi oranı ise 2/100,000'dir. Bu oranlar parenteral uygulamalar için geçerli olup, oral kullanımda daha da ender görülür. Ürtiker, deri döküntüleri, serum hastalığı gibi alerjik reaksiyonlar, ilaca bağlı ateş, pozitif Coombs testi, vaskülit gibi yan etkiler tüm penisilinlerle oluşabilir (10).

2- Sefalosporinler

1945 yılında *Cephalosporium acremonium*'dan elde edilen sefalosporin C, bu grubun ilk örneği olarak bilinir. Kimyasal yapısı bir beta-laktam halkası ve buna bağlı altılı dihidro-tiazin halkasından oluşur (Şekil 4). Bu temel çekirdek 7-amino-sefalosporinik asittir (7-APA). Bu çekirdekte yapılan modifikasyonlarla çok sayıda sefalosporin türeği üretilmiştir.

Sefalosporinler dört kuşağa ayrılırlar:

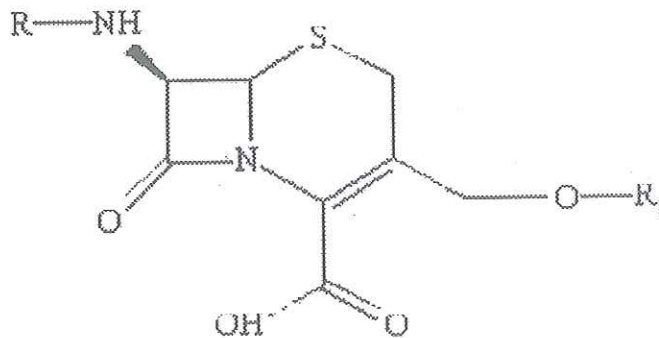
1. kuşak sefalosporinler

Ülkemizde bu gruptan safalotin, sefazolin gibi parenteral, sefalekssin, sefadroksil gibi oral ve sefradin gibi hem parenteral, hem de oral kullanılabilen bileşikler bulunmaktadır. Garm pozitif bakterilere en etkili sefalosporin grubudur. Streptokoklara, metisiline duyarlı *S.aureus* ve *S.epidermidis*'e çok etkilidir. Gram negatif etkinlikleri beta-laktamaz üretmeyen *E.coli*, *Proteus mirabilis* ve *K.pneumoniae* gibi bakterilerle kısıtlıdır. Yumuşak doku infeksiyonları gibi stafilokoksik infeksiyonlarda ilk seçenekler arasındadır (8,10).

2. kuşak sefalosporinler

Sefaklor, sefuroksim, sefuroksim aksetil, sefprozil bu gruptandır. Ayrıca, aslında bir sefamisin olan sefoksitin ve bir karbasefem olan lorakarbef de 2.kuşak sefalosporinler arasında sayılır. İkinci kuşak sefalosporinler, birinci kuşaklara yakın veya eşit bir Gram pozitif etkinliğe sahiptir. Bunun yanında Gram negatif etkinlikleri biraz daha fazladır. *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *M.catarrhalis* gibi solunum yolu patojenlerine etkinlikleri iyidir.

Sefoksitin ise diğer tüm sefalosporinlerden farklı olarak oldukça iyi bir anti-anaerob etkinliğe sahiptir. Etki alanları göz önüne alındığında başlıca kullanım alanları solunum sistemi infeksiyonlarıdır. Ama akut otitis media ve akut sinüzit gibi üst solunum yolu infeksiyonlarında da ilk seçenek ilaçlar arasında yer alırlar. Sefoksitin anti-anaerob etkinliği nedeniyle intraabdominal infeksiyonlar gibi anaerobik patojenlerin söz konusu olduğu infeksiyonlarda kullanılır (10).



Şekil 4. Sefalosporin yapısı.

3. kuşak sefalosporinler

Sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim ve sefodizim yalnız parenteral kullanılan ve ülkemizde bulunan 3. kuşak sefalosporinlerdir. Sefiksım oral kullanılabilen tek 3. kuşak sefalosporindir. Bu grup sefalosporinlerin en etkili olduğu bakteriler Gram negatif çomaklardır. Ancak, *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* türlerine etkinliklerinin sınırda olduğu unutulmamalı ve bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde etkinliklerine güvenilmemelidir. Ayrıca, *P.aeruginosa*'ya sadece seftazidim etkili olup diğerlerinin etkinlikleri yoktur. Sefotaksim Gram pozitif etkinliği en iyi olan 3. kuşak sefalosporindir. Hiçbirinin iyi bir anti-anaerob etkinliği yoktur. Gram negatif sepsis gibi ciddi infeksiyonlarda, Gram negatif bakterilerle oluşan hastane kökenli infeksiyonlarda (nozokomiyal pnömoni, nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu gibi) genellikle aminoglikozidlerle kombine olarak, beyin-omurilik sıvısına iyi geçtiklerinden ve başlıca menenjit etkenlerinin tümüne etkili olduklarından akut bakteriyel menenjitlerde (Gram negatif çomak menenjitleri dahil) kullanılır. *P.aeruginosa* kuşku infeksiyonlarda seftazidim tercih edilmelidir. İntraabdominal ve pelvis infeksiyonlarında kullanıldığında bir anti-anaerob ilaçla kombine edilmelidirler (10).

4. kuşak sefalosporinler

Bu grupta sefepim ve sefpirom bulunmaktadır. Ülkemizde sadece sefepim klinik kullanımdadır. Sefepim, Gram negatif bakterilere karşı üçüncü kuşaklara eşdeğer ölçüde etkilidir. Yalnız, üçüncü kuşaklardan farklı olarak *Enterobacter* türlerine etkinliği de çok iyidir. Üçüncü kuşaklardan bir diğer farklı yönleri Gram pozitif bakterilere onlardan daha etkili olmalarıdır. Ancak, anti-anaerob etkinliği iyi değildir. Metisiline dirençli stafilokoklara ve enterokoklara etkinliği yoktur. Sadece parenteral kullanılır. Hastane kaynaklı, çoğul dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu ciddi infeksiyonlar ve sepsis gibi durumlarda tercih edilir. Günümüzde febril nötropenik hastaların başlangıç tedavisinde de önerilmektedir (10).

Sefalosporinlerin yan etkileri

Penisilin alerjisi olanlarda % 10-20 oranında sefalosporinlere de alerji görülebilir. Bu nedenle penisilinle anafi-

laksi öyküsü olanlara sefalosporin kullanılması önerilmez. Daha çok deri döküntüleri, ürtiker ve ilaç ateşi gibi reaksiyonlar görülür. Yüzde 1 oranında trombofili bit görülebilir. Parental uygulamada injeksiyon yerinde ağrı olabilir. Oral preparatlarda bulantı-kusma ve abdominal ağrı % 3 oranında görülebilir. Sefoperazon ve seftriakson gibi daha çok safrayla atılan sefalosporinlerin kullanımında % 2 oranında ishal gelişebilmektedir. Yüksek dozlarda ve böbrek yetmezliğinde ensefalopati ve konvülziyonlar görülebilir (8,10).

İlaç etkileşimleri

Sefoksitin başta olmak üzere sefalosporinler, bakterilerde değişen oranlarda beta-laktamaz üretimini indüklemeye özelliğine sahiptir. Bu nedenle diğer beta-laktamlarla aynı anda kullanılması antagonizm nedeniyle önerilmez. Aminoglikozidlerle sinerjizm gösterir. Ancak, aynı solüsyon içinde verilmeleri halinde geçimsizlik söz konusu olduğundan ayrı verilmelidir (10).

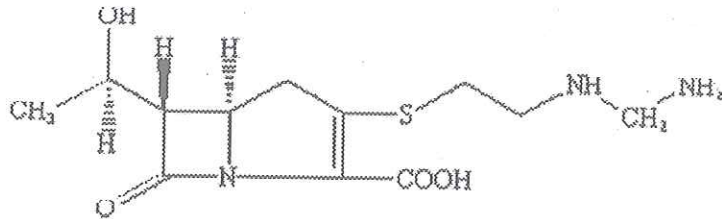
3- Monobaktamlar

Bu grup antibiyotikler içinde klinik kullanımda olan tek örnek aztreonamdır. Yapısında beta-laktam halkasına ekli başka bir halka bulunmaması ile diğer beta-laktamlardan ayrılır. Aztreonam, özellikle Gram negatif bakterilerin PBP-3'üne yüksek afinite gösterir. Bu nedenle çok güçlü Gram negatif etkinliğe sahiptir. Ayrıca *P.aeruginosa*'ya da iyi etkilidir. Gram pozitif bakteriler ve anaerob bakterilere karşı etkinliği yoktur. Dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Polimikrobik infeksiyonlarda ve nedeni bilinmeyen ciddi infeksiyonların ampirik tedavisinde tek başına kullanılmaması gerekir.

Aztreonam, özellikle piyelonefrit ve diğer üriner sistem infeksiyonlarında aminoglikozidlerin alternatifi olarak düşünülebilir. Avantajı, aminoglikozidler gibi toksik olmayışdır. Bir diğer önemli avantajı da penisilinlere alerjisi olan hastalarda da kullanılabilmesidir (10).

4. Karbapenemler

Günümüzde mevcut antibiyotikler içinde en geniş etki alanına sahip olan gruptur. Karbapenemler tüm beta-laktamlar gibi bir beta-laktam halkası içerir ve beta-laktamaz enzimlerine son derece dayanıklıdır (Şekil 5). Grupta klinik kullanımda olan iki ilaç imipenem ve daha sonra kullanı-



Şekil 5. İmipenem.

ma giren meropenemdir. Etki alanları arasında belirgin bir fark yoktur. Her ikisi de Gram negatif enterik bakteriler, non-fermentatif bakterilerden *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine çok etkindir. *H.influenzae*, *Neisseria* türlerine de çok etkilidirler. Yalnız, *Burkholderia cepacia* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'ya etkin değildirler. Ayrıca, metisiline dirençli stafilokoklara, enterokoklara ve *Corynebacterium JK* türlerine karşı da etkileri yoktur. *Clostridium difficile* dışında hemen tüm anaeroblara karşı çok iyi etkinlikleri vardır.

İmipenem böbreklerden salgılanan dehidropeptidaz enzimi ile inaktive olduğundan bu enzimin inhibitörü olan silastatin ile beraber kullanılır. İmipenem ve meropenem sadece parenteral kullanılırlar. Atılımları böbreklerden glomerüller filtrasyon yoluyla olur. Böbrek yetmezliği olan kişilerde doz ayarlaması gerekir (10).

Karbapenem grubu antibiyotikler son derece geniş spektrumlu oldukları için son seçenek olarak kullanılmalıdır. Ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonlarında, çoğul dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu hastanede gelişen pnömoni, Gram negatif bakteremi/sepsis, komplike üriner sistem infeksiyonları, pelvik ve intra-abdominal infeksiyonlar, febril nötroopenik hastaların ampirik başlangıç tedavilerinde kullanılırlar.

Karbapenemler, güçlü beta-laktamaz indükleyicileri oldukları için, başka beta-laktamlarla kombine edilmemelidir.

En önemli yan etkileri bulantı ve kusmadır. Penisilinlere benzer şekilde allerjik reaksiyonlar ve diğer yan etkiler (örneğin lökopeni, eozinofili ve pozitif Coombs testi) görülebilir.

5. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları

Beta-laktam antibiyotiklere karşı bakterilerin kullandıkları en yaygın direnç mekanizması, bu antibiyotikleri inaktive eden beta-laktamaz enzimlerinin üretimidir. Bu enzimler penisilin, sefalosporin, monobaktam veya karbapenem gruplarından birini veya birkaçını enzimatik hidroliz yoluyla etkisiz hale getirebilirler. Sayılarının ve etki spektrumlarının giderek artması nedeniyle, beta-laktamazlar klinik tedavide giderek daha önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu enzimlerin inaktive edilmesi için beta-laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu inhibitörlerle bazı beta-laktam antibiyotiklerin uygun kombinasyonları klinikte bu sorunu büyük ölçüde çözmüştür (9,10).

Beta-laktamaz inhibitörleri, kimyasal yapısında beta-laktam halkası taşıyan, bu şekliyle beta-laktam antibiyotiklere çok benzeyen, ancak tek başına kullanıldıklarında antibakteriyel etkinlikleri olmayan veya az olan maddelerdir. Bugün klinik kullanımda olan üç tane beta-laktamaz inhibitörü vardır. Bunlar klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır. Klavulanik asit, stafilokokların plazmid kökenli beta-laktamazlarına, *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*, *M.catarrhalis*, *P.vulgaris*, *P.mirabilis*, *E.coli*, *K.pneumoniae* gibi Gram negatif bakterilerin plazmid kaynaklı beta-laktamazlarına ve *Bacteroides fragilis* başta olmak üzere hemen tüm anaerob bakterilerin enzimlerine karşı etkilidir. Buna karşılık *P.aeruginosa*,

Enterobacter, *Citrobacter*, *Serratia* ve *Morganella* cinsleri gibi indüklenabilir beta-laktamaz üreten bakterilere karşı etkili değildir. Sulbaktamın etki alanı da klavulanik asit gibidir. Tazobaktam ise diğerlerine ek olarak *M.morganii* ve *C.freundii* gibi bakterilere de bir miktar etkilidir. *B.fragilis* başta olmak üzere anaerob bakterilerin beta-laktamazlarına en etkili olan inhibitördür (10).

Günümüzde klinik kullanımda olan beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları; ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit, sefoperazon /sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ve tikarsilin/klavulanik asittir (9).

Beta-laktam ajanlara direnç mekanizmaları

Beta-laktam ajanlara direnç üç genel mekanizma ile ortaya çıkmaktadır (7):

1- İlacın hedefine etkin konsantrasyonda ulaşmasının engellenmesi

2- Hedef PBP moleküllerinin değişmesi

3- İlacı inaktive eden beta-laktamazların üretimi.

Bu mekanizmalardan ilki ve sonuncusu Gram negatif bakterilerde, ikincisi ise Gram pozitif bakterilerde daha sık görülmektedir. Tablo 2'de beta-laktam ajanlara karşı direnç gelişim mekanizmaları, Tablo 3'de çeşitli beta-laktam sınıflarına dirençte önemli olan güncel mekanizmalar özetlenmiştir.

Genel olarak, antibiyotiklere direnç birbiri ile uyumlu çalışan bir dizi mekanizma aracılığıyla gelişmektedir. Beta-laktam antibiyotiklere direnç de sıklıkla yukarıda sayılan mekanizmaların birkaçının ortak etkilerinin bir sonucudur (7).

1- İlacın hedefine etkin konsantrasyonda ulaşmasının engellenmesi: Bu durum, ilacın hücre içine alınmasındaki azalmadan veya hedefine ulaşmadan dışarı atılmasını sağlayan aktif pompa sistemlerinden kaynaklanabilir.

2- Penisilin bağlayan protein değişimleri: Hedef PBP'lerin yapısındaki değişim sonucunda antibiyotiğin bağlanamaması beta-laktam antibiyotiklere dirençte önemli bir diğer mekanizmadır.

PBP değişimine bağlı direnç, Gram pozitif bakterilerde daha fazla görülmektedir ve günümüzde özellikle *S.pneumoniae*, *S.aureus* ve *Enterococcus faecium* gibi türlerin beta-laktam ajanlarla tedavisinde sorun oluşturmaktadır.

Beta-laktam afinitesi düşük PBP'ler ile ilgili olarak dört kazanılmış direnç mekanizması bulunmaktadır:

i) Bakterinin beta-laktam afinitesi düşük yeni bir PBP geni kazanması (Örneğin, metisiline dirençli *S.aureus*'un *mecA* geni aracılığıyla PBP 2a üretmesi)

ii) Yakın türlerden gen alınması ile "mozaik" PBP genlerinin kazanılması (Örneğin *S.pneumoniae*, *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*)

iii) Düşük afiniteli bir PBP'nin aşırı yapımı (Örneğin, *E.faecium*'da PBP5 aşırı yapımı)

iv) *E.faecium* PBP5'i ve *S.pneumoniae*'nin çeşitli PBP'leri ve *H.influenzae* PBP 3 için gösterildiği gibi PBP'lerin aktif bölgelerindeki korunmuş bölgelerde aminoasit değişimleri.

Tablo 2. Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişim mekanizmaları

Temel direnç mekanizması	Özel mekanizma	Örnek bakteri
I- Penisilin bağlayan proteinlerde değişim	PBP'lerin beta-laktamlara bağlanma afinitesini azaltan değişiklikler	
	A. Hücrede bulunan PBP'lerde değişim	
	1. Yakın türlerden transformasyon ile gen aktarımı ve homolog rekombinasyon ile "Mozaik gen" oluşumu	Penisiline dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	2. PBP genlerinde nokta mutasyonları	Beta-laktamaz negatif ampisiline dirençli (BLNAR) <i>Haemophilus influenzae</i>
	B. Yeni PBP yapımı	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
II. Beta-laktam antibiyotiği parçalayan enzim (beta-laktamaz) üretimi	A. Beta-laktamaz üretiminin artırılması	
	1. Daha etkin bir promoter kazanımı (mutasyon veya genetik aktarım)	Enterobacteriaceae üyeleri
	2. Beta-laktamaz kontrol mekanizmalarının bozulması	İndüklenebilir beta-laktamazı olan türlerdeki (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> vb) amp D geni defektli "dereprese" mutantlar
	B. Varolan beta-laktamazlarda etki spektrumu değiştirecek mutasyonların oluşması	Başta <i>Klebsiella pneumoniae</i> olmak üzere tüm Enterobacteriaceae
	1. TEM-1, TEM-2, SHV-1 beta-laktamaz genlerinde nokta mutasyonları ile GSBL sentezi	
	C. Genetik aktarım ile yeni beta-laktamaz genlerinin kazanılması	<i>Enterococcus faecalis</i> 'in stafilokokkal beta-laktamaz geni
III. İlacın hücredeki etkin konsantrasyonunun azaltılması	A. İlacın girişinin azalması (porin protein değişimi veya kaybı)	<i>Escherichia coli</i> Omp F ve Omp C mutasyonları
	B. İlacı dışarı atan aktif pompa sistemleri	<i>P. aeruginosa</i> 'nın üç elemanlı pompa sistemleri

3- Beta-laktamaz üretimi: Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasındaki siklik amid bağı parçalayan, böylelikle beta-laktam ajanların etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir (Şekil 6). Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler, beta-laktamaz ailesindeki enzimlerden biri veya birkaçı tarafından inaktive edilebilirler. Beta-laktamazlar, hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerce üretilmelerine karşın, beta-laktamaz yapımı başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere Gram negatif bakterilerin beta-

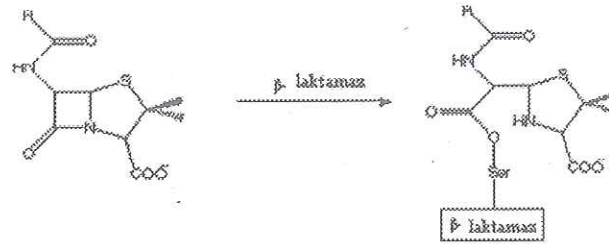
laktam direncindeki en önemli mekanizmadır.

Günümüzde, substrat profili, moleküler yapı, inhibitör- lere duyarlılık, hidrolitik etkinlik gibi özellikler açısından farklı 350'ye yakın beta-laktamaz tanımlanmıştır. Özellikle Gram negatif çomaklarca üretilen grup 1 sefalosporinazlar, grup 2be genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve grup 3 metallo-beta-laktamazların tüm dünyada yaygın olarak bulunduğu ve klinik tedavi sorunlarına yol açtığı izlenmektedir (3).

Tablo 3. Çeşitli beta-laktam sınıfları ve güncel direnç problemleri.

Beta-laktam sınıfı	Direnç problemi
Penisilinler	• Metisiline dirençli <i>S.aureus</i>* • Penisiline duyarlılığı azalmış <i>S.pneumoniae</i> • Ampisiline dirençli <i>H.influenzae</i>
Beta-laktamaz inhibitörleri	• Enterobacteriaceae üyelerinin kromozomal Amp C tipi beta-laktamazların aşırı üretimi • Plazmid kökenli Amp C tipi beta-laktamazlar • İnhibitörlere dirençli TEM enzimleri (IRT) • TEM-1 aşırı üretimi
Sefalosporinler	• Kromozomal Amp C tipi beta-laktamazları aşırı üreten Enterobacteriaceae ve <i>P.aeruginosa</i> • Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae üyeleri • Plazmid kökenli Amp C tipi beta-laktamazlar
Monobaktamlar	• Kromozomal veya plazmid kökenli Amp C tipi enzim üreten türler • GSBL yapan Enterobacteriaceae üyeleri
Karbapenemler	• Metallobeta-laktamaz (IMP ve VIM-tipi) ve • OXA-tipi karbapenem hidrolize eden beta-laktamaz üreten nonfermentatif çomaklar

*: Tüm beta-laktamlara dirençlidir.



Şekil 6. Beta-laktamaz etkisi.

II. GLİKOPEPTİDLER

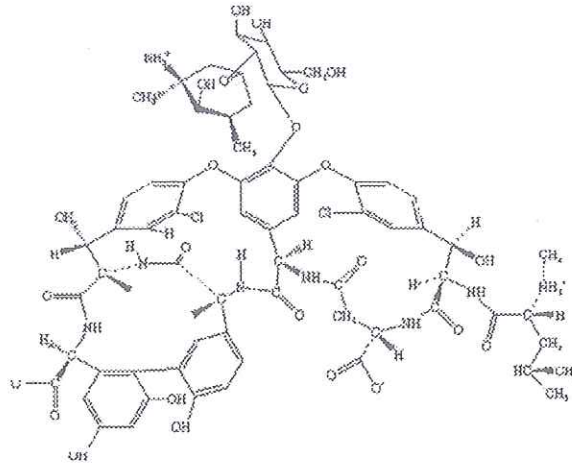
Sadece Gram pozitif bakterilere etkili olan, Gram negatiflere etki göstermeyen antibiyotiklerdir. Bu grupta klinik tedavide kullanılan vankomisin ve teikoplanin yer almaktadır (Şekil 7).

Glikopeptidler bakteri hücre duvarı sentezini önleyerek etki gösterirler. Bu etki peptidoglikan tabakanın amino açıl D-alanil-D-alanilin ucuna bağlanarak zincirin uzamasının durdurulması ile oluşur. Büyük molekül yapısı nedeniyle lipid dış membrandan geçemediği için Gram negatif bakterilere etki etmez. Terapötik dozlarda enterokoklara bakteriyosta-

tik, etki spektrumunda yer alan diğer bakterilere karşı bakterisidal etkilidir (10).

Etki spektrumu

Glikopeptidler, metisiline duyarlı ve dirençli tüm stafilokoklara, streptokoklara, enterokoklara, *Corynebacterium jeikeum* dahil olmak üzere difteroid çomaklara, *Listeria monocytogenes*'e, *Clostridium* türlerine ve anaerob Gram pozitif koklara etkilidir. Bazı direnç mekanizmalarından farklı etkilendiği için, teikoplanin enterokok kökenlerine karşı vankomisinden daha etkili olabilir.



Şekil 7. Vankomisin.

Glikopeptidlere direnç

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE): VRE'lerde vankomisin direncinden sorumlu olan temel mekanizma ilacın hedefindeki değişimdir. Vankomisin ve teikoplaninin, pentapeptidin terminal D-ala-D-ala dipeptidine bağlanarak transglikolizasyon ve transpeptidasyon basamaklarını engellemektedir. VRE'lerde ise, dirençten sorumlu bir ligaz enzimi aracılığıyla terminal dipeptidin yapısı değiştirilir ve D-ala-D-ala yerine D-ala-D-laktat veya serin sentezlenir. Vankomisin, bu şekilde yapısı değişmiş olan pentapeptide bağlanamaz veya çok az bağlanır. Böylece antibiyotik varlığında hücre duvar sentezi ve üreme devam eder.

Enterokoklarda direnç sınıflandırması özel ligaz genlerinin varlığına göre yapılmaktadır. Buna göre Van A-Van E olmak üzere 5 farklı tip direnç bulunmaktadır (3). Van A, Van B ve Van D tipi dirençler D-ala-D-laktat; Van C ve Van E tipi direnç ise D-ala-serin üretimi ile ilişkilidir. Bu direnç tiplerinden Van C tipi bazı türlerin (*E.gallinarum*, *E.casseliflavus*, *E.flavescens*) intrinsik ve düşük düzeydeki vankomisin direncinden sorumludur. Diğer direnç tipleri ise kazanılmış dirençtir. Teikoplanin genel olarak bu direnç tiplerinden vankomisine kıyasla daha az etkilenir. Yalnız Van A tipi direnç, hem vankomisine hem de teikoplanine direnç gelişmesine neden olmaktadır. Hastane infeksiyonlarında yaygın olan *E.faecium* ve *E.faecalis* gibi türlerde gözükme, transpozonlarla nakledilmeleri ve vankomisine yüksek düzey dirence yol açabilmeleri nedeniyle bu direnç tipleri arasında en önemlileri Van A ve Van B tipi dirençtir.

Glikopeptid duyarlılığı azalmış *S.aureus* (GISA): *S.aureus* ile oluşan çeşitli infeksiyonların tedavisinde yaygın

ve aşırı vankomisin kullanımı sonucunda ilk kez 1997'de Japonya'da, ardından çeşitli Avrupa ülkeleri ve ABD'de vankomisin MİK değeri 8 mg/L olan izolatlar bildirilmiştir. Bu izolatlardaki direnç mekanizmasının hücre duvar sentezinin artırılması olduğu belirlenmiştir. GISA suşlarının kontrol suşlarına kıyasla 3-5 kez daha fazla D-alanil-D-alanin ürettiği, fazla miktardaki çözünür dipeptidin ortamdaki vankomisini tükettiği belirlenmiştir (3).

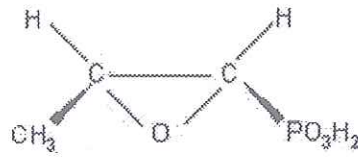
III. DİĞER ANTİBİYOTİKLER

Fosfomisin (Fosfonomisin)

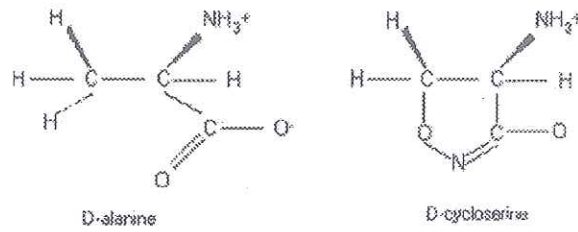
Fosfomisin, fosfoenol pirüvik asit analogudur (Şekil 8). Bu nedenle, peptidoglikan sentezinin en erken basmağı olan, fosfoenol pirüvik asitten enol piruvat grubunun NAG'a aktarımını ve NAM sentezini sağlayan transferaz enziminin kompetitif inhibitörüdür (2). Bakterilerin fosfomisine duyarlılığı, membran geçirgenliğine bağlıdır. Duyarlı bakterilerde L-alfa gliserofosfat ve/veya heksos-6-fosfat transport sistemi ile hücre içine alınarak, hücre içinde biriktirilmektedir. *Enterobacteriaceae* üyeleri ve *Pseudomonas aeruginosa* in-vitro şartlarda fosfomisine duyarlı bulunmakla birlikte; ilacının hedefindeki değişimler ve geçirgenliğin azalması sonucunda çok hızlı direnç geliştiği için klinik tedavide sadece *E.coli*'nin etken olduğu idrar yolu infeksiyonlarında kısıtlı kullanımı söz konusudur.

Sikloserin

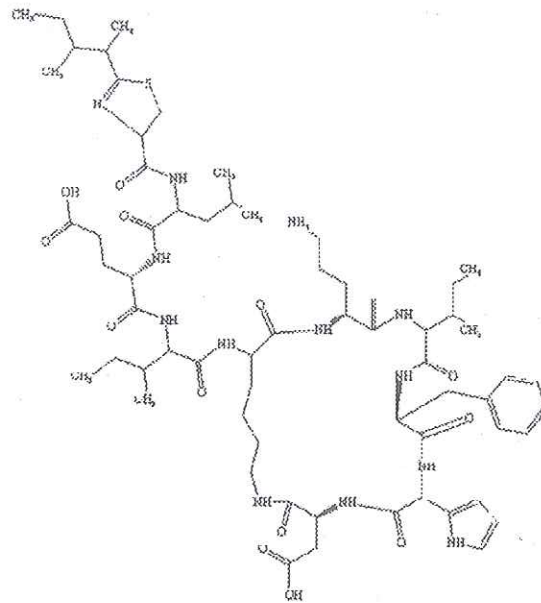
Geniş spektrumlu olmasına rağmen, klinik olarak sadece tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ajandır. SSS toksisitesi nedeniyle bu durumda bile ilaca dirençli mikroorganizmaların tedavisinde uygulanmaktadır.



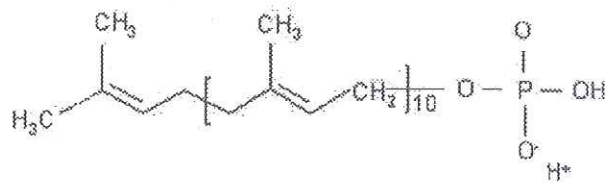
Şekil 8. Fosfomisin.



Şekil 9. Sikloserin-D-alanin benzerliği



Şekil 10. Basitrasin.



Şekil 11. Baktoprenol.

Sikloserin, yapısal olarak alanine benzer (Şekil 9). Bu nedenle D-alanil-D-alanin dipeptidi oluşumundaki iki birbiri izleyen basamağı inhibe eder (Şekil 1). Bunlardan ilkinde L-alanin D-alanin dönüşümünü yapan alanin rasemazı; ikincisinde D-alanil-D-alanin sentetazı inhibe eder. Her iki enzimin de D-sikloserine afinitesi doğal ligandları olan D-alaninden daha fazladır.

Sikloserinin hedefi olan enzimlerin yapısal değişimleri veya hücredeki miktarlarının artması ya da ilacın hücre içine alımını sağlayan alanin transport sisteminin bozulması sikloserin direncine yol açmaktadır (2).

Basitrasın

Bacillus subtilis ve *B.licheniformis* tarafından sentezlenen bir polipeptid antibiyotiktir (Şekil 10). Birçok Gram pozitif mikroorganizma ve *Neisseria* için bakterisidaldir ancak toksisitesi nedeniyle sadece topikal kullanımı söz konusudur.

Basitrasın peptidoglikan sentezinde pirofosfo formundaki taşıyıcı lipidin (undekaprenil pirofosfat), monofosfo formuna (Şekil 11) çevrilerek rejenere olmasını engeller. Bu etkisini pirofosfat grubuna bağlanarak gösterir.

İlaça direnç gelişimi nadirdir.

Tunikamisin

Streptomyces türlerince üretilen doğal antibiyotiktir.

Gram pozitif bakteriler, viruslar, funguslarda N-glikozidik bağların oluşumunu engeller. Bakterilerde Lipid I dönüşümünü engelleyerek etki gösterir. Tunikamisin varlığında UDP-NAM-pentapeptid havuzunda artış, ayrıca pentapeptid yerine hekza- ve heptapeptidler oluşmaktadır.

Tunikamisin ökaryot hücrede de aynı etkiyi gösterir.

Ristosetin

Nocardia luridae kökenli bir glikopeptid antibiyotiktir. Etki mekanizması diğer glikopeptidlere benzer. Varlığında hücrede UDP-NAM-peptidler birikir. Antibiyotik olarak değil in-vitro olarak von Willebrand hastalığı tanısında ve platelet işlevlerinin gösterilmesinde kullanılmaktadır.

Ramoplanin

Yeni, özellikle hastane kökenli VRE infeksiyonlarının sağaltımı için geliştirilmekte olan bir antibiyotiktir. Glikolipodepsipeptid adı verilen yeni bir antibiyotik sınıfındandır. VRE dahil Gram pozitif bakterilere hızlı bakterisidal etkinlik gösterir. Gram negatif aktivitesi bulunmamaktadır. Ramoplanin, peptidoglikan sentezinin 2. fazında UDP-NAG kompleksinden NAG'ın ayrılıp pirofosforil-taşıyıcı lipid-NAM-peptid (Lipid I) kompleksine aktarılmasını, yani Lipid II oluşumunu engeller. Bu antibiyotiğin hem Lipid I hem de Lipid II'ye bağlanarak Mur G aktivitesini ve transglikolizasyonu bozduğu bildirilmektedir (5).

KAYNAKLAR

- 1- Başustaoğlu A: Glikopeptidlere direnç, *Hastane Enfeksiyon Derg* 5:202 (2001).
- 2- Brooks GF, Butel JS, Morse SA: "Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology" 22. baskı kitabında s. 63, 144, McGraw Hill, New York (2001).
- 3- Bush K: New β -lactamases in Gram negative bacteria; diversity and impact on selection of antimicrobial therapy, *Clin Infect Dis* 32:1085 (2001).
- 4- Chambers HF: Penicillins, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 261, Churchill and Livingstone, Philadelphia (2000).
- 5- Cudic P, Kranz J, Behenna DC, Kruger RG et al: Complexation of peptidoglycan intermediates by the lipoglycopeptide antibiotic ramoplanin: minimal structural requirements for intermolecular complexation and fibril formation, *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7384 (2002).
- 6- Filipe SR, Severina E, Tomasz A: The mur MN operon. A functional link between antibiotic resistance and antibiotic tolerance in *Streptococcus pneumoniae*, *Proc Natl Acad Sci USA* 99:1550 (2002).
- 7- Gülay Z: Beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç, *Hast Enfeksiyon Derg* 5:210 (2001).
- 8- Jawetz E: Penicillins and cephalosporins, "Katzung BG (ed): *Basic and Clinical Pharmacology*, 3. baskı" kitabında s. 516, Appleton and Lange, California (1987).
- 9- Lee NLS, Yuen KY, Kumana CR: β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitor combinations, *JAMA* 285:386 (2001).
- 10- Ulusoy S: Antibiyotikler, "Ekim N, Uçan ES (eds): *Solunum Sistemleri Enfeksiyonları*, 1. baskı" kitabında s. 125, Toraks Kitapları, Ankara (2002).
- 11- Wheat RW: Composition, structure, and biosynthesis of bacterial cell envelope and energy storage polymers, "Joklik, Willett, Amos, Wilfert (eds): *Zinsser Microbiology*, 20. baskı" kitabında s. 76, Prentice-Hall Int, New Jersey (1992).