

## BÖLÜM 2

### ANTİBİYOTİKLER VE KULLANIM MEKANİZMALARI

Doç. Dr. Gülhan BORA<sup>1</sup>

Dr. Öğr. Üyesi. Ömer AKGÜL<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372160>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5451-5793>, [gulhanarvas@yyu.edu.tr](mailto:gulhanarvas@yyu.edu.tr)

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-8757-2970>, [o.akgul@yyu.edu.tr](mailto:o.akgul@yyu.edu.tr)



## 1. GİRİŞ

Antibiyotikler, genel olarak bakterilerin üremesini durduran veya onları öldüren kimyasal maddeler olarak bilinmektedirler. Antibiyotiklerle tedavi, 17. yüzyılda kininin sıtma, emetin ise amebiyosis tedavisinde kullanılması ile başlamasıdır. 1920 de penisilin buluşu ile yüzlerce antibiyotik geliştirilmiş ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır (Walsh., 2003). Klinik tedavide kullanılabilmesi için bir antimikrobiyal ajanın mikroorganizmaya zarar verirken konağa zarar vermemesi gereklidir. Buna seçici toksik etki adı denilmektedir. Seçici toksik etki genellikle göreceli bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer bir ifadeyle; enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyaller, konak tarafından tolere edilebilir miktarları, mikroorganizmalar üzerinde etkilidir (Walsh., 2003).

Günümüzde klinik tedavide kullanılan pek çok antimikrobiyal ilaç bulunmaktadır. Bu bölümde bu antimikrobiyal ilaçların etki mekanizmaları ele alınacaktır. Bazı antibiyotikler bakteri hücrelerini öldürürken (bakterisidal), bazıları ise, üremeyi engelleyici (bakteriyostatik) etkileri vardır. Bakterisidal ve bakteriyostatik etkinlik bakteri türlerine ve enfeksiyonun yerine göre değişebilir.

## 2. ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Antibiyotikleri kimyasal yapılarına (örneğin, beta-laktam antibiyotikler, glikopeptidler, makrolidler vb) ve etki mekanizmalarına göre de sınıflamak mümkündür (Walsh., 2003; Lambert., 2004).

Etki mekanizmalarına göre antibiyotikleri sınıflandıracak olursak;

- 1-Hücre duvar biyosentezini inhibe eden antibiyotikler
- 2-Protein sentezini bozan antibiyotikler
- 3- Nükleik asit (DNA, RNA) sentezine veya yapısına etki eden antibiyotikler
- 4- Folik asit biyosentezini bozan antibiyotikler
- 5-Hücre zarının yapısını etkileyenler olarak 5 gruba ayrılır.

## **2.1. Bakteri Hücre Duvarı ve Hücre Duvar Biyosentezini Engelleyen Antibakteriyel Ajanlar**

Hücre duvarı, bakterilerin sitoplazmik zarı ile kapsülleri arasında yer alan yapılardır. Gram(+) bakterilerde bu yapı, hücre duvarı peptidoglikan ve teikoik asitten meydana gelirken, gram(-) bakterilerde ise peptidoglikan ve dış membran yapısından meydana gelmektedir (Walsh., 2003; Lambert, 2004).

Hücre duvarı bakterilerin hayati yapılardan biridir. Bakteriler, konak hücrelerinden farklı olarak vücut sıvıları ile izotonik değildir. Hücre duvarı bakterileri ozmotik basınçtan korumakla birlikte, bakteriye şeklini de vermektedir. Ayrıca, Gram boyası ile boyanma özelliği, hücre duvarı ile ilgilidir. Gram pozitif bakteriler hücre duvarlarını kaybederlerse, alkol basamağında renklerini kaybederler. Hücre duvarı, hücre büyümesi ve bölünmesi ile de ilgilidir. Hücre duvarında birçok antijenik yapı mevcuttur. Bunlar bakteriye virulans etki kazandırmaktadır. Bakteri hücre duvarı, gücünü peptidoglikan (mürein, mukopeptid gibi adlar da verilir) yapısından almaktadır. Peptidoglikan yapısını zayıflatan ajanlar, bakterinin şeklini ve bölünme yeteneğini kaybetmesine ve ozmotik lizisle ölmesine neden olurlar (Walsh, 2003).

Yukarıda da belirtildiği gibi, hücre duvarı sentez inhibitörleri etkilerini peptidoglikan sentezinin farklı basamaklarında göstermektedirler. Bu ajanlara değinilmeden önce peptidoglikan sentez basamakları tanımlamak gerekir. 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. Glikan omurgadaki tekrarlayan NAG ve NAM üniteleri, birbirlerine  $\beta$ -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.

### **Hücre duvar sentezinde yer alan enzim sistemleri:**

**1-Penisilin Bağlayan Proteinler (PBP)**: PBP'ler hücre duvarı sentezi sırasında bir aşama olan, transpeptidasyon aşamasında, yapısal olarak beta-laktamazlara benzeyen D, D. transpeptidazlar ve D, D-karboksi-peptidazlardır (Macheboeuf ve ark.,2006). PBP'lerin bazıları ise, diğer sentez aşamaları olan, transglikolizasyon ve transpeptidasyon reaksiyonlarını yürüten çift işlevli penisilin bağlayan proteinlerlerdir. Bazı PBP'ler ise sadece transpeptidaz aktivitesine sahiptirler. PBP'lerin amino asit dizilimleri de birbirinden farklıdır. Yine de genel yapıları birbirine benzerlik göstermektedir. PBP'ler; biri sitoplazmik membranda bulunan, diğeri periplazmik aralığa uzanan iki bölümden oluşmaktadır. Enzimin aktif bölgesi, periplazmik kısımda yer alır (Macheboeuf ve ark.,2006).

Beta-laktam antibiyotikler, transpeptidazlarla bağlanır ve bu olay geri dönüşümsüzdür. Bu enzimin aktif bölgesini açiller ve stabil, işlevsiz bir enzim kompleksi meydana getirir (Rice ve Bonomo, 2007). Bu antibiyotikler, aynı anda birden fazla PBP'yi inaktive eder. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı PBP'lerin inhibisyonu bakteri için ölümcüldür.

**2- Mur enzim sistemi:** Pentapeptid zincirinin sentezi Mur enzimlerince yürütülür (Walsh, 2003). Bunlar arasında Mur A-F,D-ala-D-ala ligazlar ve alanin rase-maz bulunmaktadır. Mur A ve B enzimleri UDP-NAG'dan UDP NAM sentezini gerçekleştiren enzimlerdir. NAM ise Mur C-F tarafından penta-peptidleri oluşturmak için kullanılır. Bunlar daha sonra peptidoglikan zincirine eklenir. Mur enzimlerinden bir diğeri olan Mur Gise Li-pid II oluşumunu sağlar (Bayles, 2000).

**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 (Bayles, 2000).

### **Hücre duvar sentezini engelleyen antibiyotikler**

**1.Beta-laktamlar:** Beta-laktam antibiyotikler, kimyasal yapılarında bulunan beta-laktam halkası taşımaktadırlar. Hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren antibiyotik grublarıdır. Beta-laktam halkasına bağlı yan zincirler ve diğer halkalara göre penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri olmak üzere beş temel sınıfa ayrılırlar (Yao ve ark., 2007).

Beta-laktam antibiyotikler hem toplum hem de hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

**1.1. Beta-laktamların etki mekanizmaları:** Beta-laktamlar, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon aşamasında transpeptidaz ve karboksipeptidazlara (PBP) bağlanarak etki etmektedirler (Macheboeuf ve ark.,2006, Yao ve ark., 2007). Beta-laktam antibiyotiklerin etki mekanizmaları moleküler benzerliklerine dayanmaktadır (Walsh., 2003).

## **1.2. Beta-laktam grubu antibiyotikler**

**1.2.1. Penisilinler:** Penisilin, ilk kez 1928'de Fleming tarafından *Penicillium notatum* kültürlerinden elde edilmiş ve stafilokokların üremesini engellemek için kullanılmıştır. Daha sonra 1940'lı yıllarda Florey ve Chain tarafından çalışılmıştır (Walsh, 2003, Lambert, 2004). Tüm penisilinlerin yapısına bakıldığında, 6-aminopeni-silanikasit (6-APA) oluşmuştur. Bu çekirdek bir beta-laktam halkası ve buna bağlı beşli tiazolidin halkasından oluşmaktadır. Bu temel yapıya farklı yan zincirlerin eklenmesiyle, farklı birçok penisilin türevi elde edilmektedir. Penisilinler beş grupta incelenirler.

**1.2.2. Sefalosporinler:** 1945'de *Cephalosporium acremonium*'dan elde edilmiş olan sefalosporin C, bu grubun ilk örneğidir. YapısıNDA bir beta-laktam halkası ve buna bağlı olarak bulunan altılı dihidrotiazin halkasından oluşmaktadır. Bu temel yapı 7-amino-sefalosporinik asittir (7-APA). Bu yapıdan elde edilen farklı çok sayıda sefalosporin türevi üretilmiştir. Sefalosporinler dört kuşağa ayrılmaktadır. Birinci kuşak,

sadece gram pozitif bakterilere karşı etkiliyken, diğer kuşaklar gram negatiflere de etki edebilmektedir (Yao ve ark., 2007).

**1.2.3. Monobaktamlar:** Bu grupta yer alan aztreonam, klinik kullanımda olan tek örnektir. Yapısında beta-laktam halkasına ekli başka bir halka bulunmaması ile diğer beta-laktamlardan ayrılır. Aztreonam, Gram negatif bakterilerin PBP-3'üne bağlanarak hücre duvar sentezini durdurur. Sadece gram negatif bakterilere karşı etkilidir. (Yao ve ark., 2007).

**1.2.4. Karbapenemler:** Mevcut antibiyotikler içinde en geniş spektruma sahip olan gruptur (Rodloff ve ark., 2006; Yao ve ark., 2007). Karbapenemler tüm beta-laktamlar gibi bir beta-laktam halkası içermesine rağmen, 6. pozisyonda trans bağlantılı bir hidroksietil yan zinciri varlığı ile diğer beta-laktamlardan ayrılır. Bu kimyasal yapı özellikleri ile karbapenemler, metallo-beta-laktamazlar dışındaki beta-laktamaz enzimlerine karşı oldukça dayanıklıdırlar (Rice ve Bonomo, 2007). Karbapenemler, gram pozitif ve gram negatif bakterilerin PBP 1 ve PBP 2'lerine bağlanırlar ve hücre uzaması ve lizisine neden olurlar (Rodloff ve ark., 2006).

**1.2.5. Beta-Laktam/Beta-Laktamaz İnhibitör 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 (Lee ve ark., 2003; Yao ve ark., 2007).

Beta-laktamaz inhibitörleri, kimyasal yapısında beta-laktam halkası taşımaktadırlar. Bu nedenle beta-laktam antibiyotiklere benzerlik gösterirler. Ancak tek başına kullanıldıklarında antibakteriyel etkinlikleri ya hiç yoktur, ya da çok azdır. Günümüzde klinikte kullanılan beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları; ampisi-lin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit, sefo-perazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ve tikarsilin/klavulanik asittir (Boehr ve ark., 2005; Panley ve ark., 2005).

**2.Glikopeptid antibiyotikler:** Sadece Gram pozitif bakterilere etkili olan, Gram negatiflere etki göstermeyen antibiyotiklerdir. Bu grupta klinik tedavide kullanılan vankomisin ve teikoplanin yer almaktadır. Ayrıca, vankomisin veya teikoplanin türevleri olan oritavansin, dalbavansin, televansin gibi yeni lipoglikopeptidler (hidrofobik yan grupları olan glikopeptidler) klinik deneme aşamasındadır (Yao ve ark., 2007).

Glikopeptidler bakteri hücre duvarı sentezini önleyerek etki gösterirler. Bu etki, yeni sentezlenen ve henüz transpeptidasyon sürecine girmemiş pep-tidoglikan ünitelerinin D-alanil-D-alanin ile sonlanan pentapeptidil uzantılarına bağlanması ve bunu takiben tranpeptidasyonun yapılamaması ile oluşur. Son yıllardaki çalışmalar, glikopeptidlerin

Dala-Dala termina ucuna 5 hidrojen bağı ile bağlanarak bu kısmı bir kap gibi sardığını göstermiştir (Arthur ve ark., 1996). Hücre duvar sentezi sırasında yeni peptidoglikan pentapeptidil ünitelerinin Dala-Dala ucunun serbest olduğu iki yapı bulunmaktadır: Bunlar, Lipid II ve duvardaki glikan omurgaya bağlanmış ama henüz çapraz bağ oluşturmamış alt ünitelerdir. Dolayısıyla antibiyotik bu yapılara bağlanabilir. Transpeptidas-yonun bu şekilde sterik olarak engellenmesi, özellikle çift işlevli PBP'lerin varlığında transglikolizasyonu da engelleyebilmektedir (Walsh, 2003).

Glikopeptidler, büyük molekül yapıları nedeniyle lipid dış membrandan geçemediği için gram negatif bakterilere etki etmez. Terapötik dozlarda enterokoklara bakterisidal olmamakla birlikte etki spektrumunda yer alan diğer bakterilere karşı bakterisidal etkilidir. Yeni glikopeptidler enterokoklara karşı da bakterisidal etkinliktedir. Glikopeptidler, metisiline duyarlı ve dirençli tüm stafilokoklara, streptokoklara, enterokoklara, *Corynebacterium jejenium* dahil olmak üzere difteroid basillere, *Listeria monocytogenes*'e, ve Clostridium türlerine karşı etkilidir. Bazı direnç mekanizmalarından (Van B tipi direnç) farklı etkilenmesinden dolayı, teikoplanin enterokok suşlarına karşı vankomisinden daha etkili olabilir (Arman, 2006).

### **3. Diğer hücre duvar biyosentez inhibitörleri**

**3.1. Fosfomisin (Fosfonomisin):** Fosfoenol pirüvik asit analogu olan fosfomisin. peptidoglikan sentezinin en erken basamağı olan, fosfoenol pirüvik asitten enol piruvat grubunun NAG'a aktarımını ve NAM sentezini sağlayan Mur A enziminin kompetitif inhibitörüdür (Walsh,

2003). Bakteri-lerin fosfomisine duyarlılığı, membran geçirgenliğine bağlıdır. Duyarlı bakterilerde L-alfa glisero-fosfat ve/veya heksoz-6-fosfat transport sistemi ile hücre içine alınarak, hücre içinde biriktirmektedir (Yao, 2007). Enterobacteriaceae üyeleri ve *Pseudomonas aeruginosa* invitro 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 enfeksiyonlarında kısıtlı kullanımı söz konusudur (Lo ve ark., 2000).

**3.2. Sikloserin:** Geniş spektrumlu olmasına rağmen, klinik olarak sadece tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ajandır (Yao ve ark., 2007). Sikloserin, yapısal olarak alanine benzer. Bu nedenle D-alanil-D-alanin dipeptidi oluşumundaki birbirini izleyen iki basamağı inhibe eder. Bunlardan ilkinde L-alanin D-alanin dönüşümünü yapan alanin rasemazı; ikincisinde D-alanil-D-alanin ligazı inhibe eder. Her iki enzimin de D-sikloserine afinitesi doğal ligandları olan D-alaninden daha fazladır (Walsh, 2003).

**3.3. Basitrasin:** *Bacillus subtilis* ve *B. licheniformis* tarafından sentezlenmektedir ve polipeptid yapıda bir antibiyotiktir. Birçok gram pozitif mikroorganizma ve Neisseria türleri için bakterisidal etkilidir. Ancak toksisitesinden dolayı, sadece topikal olarak kullanılmaktadır. Basitrasin peptidoglikan sentezinde pirofosfo formundaki taşıyıcı lipidin (undekaprenil pirofosfat; BP-PP,PP-C55), aktif monofosfo formuna çevrilerek rejenere olmasını engeller. Bu etkisini pirofosfat grubuna bağlanarak gösterir (Yao ve ark., 2007).

**3.4. Üridil peptid antibiyotikler:** Bu grupta, şu anda klinik kullanımda olmayan, ancak yeni antibiyotiklerin sentezi için bir başlangıç noktası olabilecek tunikamisin, mureidomisin A-F ve liposidomisinler yer almaktadır. Streptomyces türlerince üretilen doğal bir antibiyotik olan tunikamisin, gram pozitif bakteriler, virüsler, 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 glikoprotein sentezindeki dolikol-PP-NAG sentezini engellerken, mureidomisin ve liposidomisinler bakteriyel MraY'ye özgüdür (Walsh, 2003).

**3.5. 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 trombosit işlevleri-nin gösterilmesinde kullanılmaktadır (Lambert, 2004).

**3.6. Ramoplanin:** Yeni, özellikle hastane kökenli VRE enfeksiyonlarının 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 komp-leksinden NAG'ın ayrılıp pirofosforil-taşıyıcı lipid-NAM-peptid (Lipid I) kompleksine aktanmasını, yani Lipid II oluşumunu engeller. Bu antibiyotiğin hem

Lipid I hem de Lipid II'ye bağlanarak Mur G aktivitesini ve transglükolizasyonu bozduğu bildirilmektedir (Loo ve ark., 200).

**3.7. Mersasidin ve diğer antibiyotikler:** Mersasidin, son yıllarda birçok çalışmanın ilgi odağı olan doğal peptid antibiyotikler grubunun bir üyesidir. Yapısal özellikleri nedeniyle lantibiyotik olarak da adlandırılır. Mersasidin ve yine benzer antibakteriyeller olan aktigardin ve nisin Z, ribozomal yol ile inaktif prekürsörler olarak salınır. Posttranslasyonel olarak 4 metil lantiyonin molekülüne tiyoeter bağı ile bağlanıp sinyal peptidleri kesildikten sonra aktif hale gelirler. Bu doğal peptidlerin bakteri hücrelerini öldürecek birçok etkileri bulunmaktadır. Bunlardan biri Lipid II'deki şeker-pirofosfat ve lipid gruplarına bağlanarak transglükolizasyonu engellemeleridir (Jenssen ve ark., 2006).

**3.8. Moenomisin:** Moenomisin A, PBP'lerin transglükozilaz aktivitesini inhibe eden doğal bir antibiyotiktir (Kurz ve ark., 1998).

## **2.2. Bakterilerde Protein Sentezini Engelleyen Antibakteriyel İlaçlar**

Protein sentezi, tüm canlılarda olduğu gibi bakteriler için de yaşamsaldır (Walsh., 2003). Bakterilerin protein biyosentezinde birçok basamak ve enzim yer almaktadır. Bu nedenle de enfeksiyon hastalıklarını tedavisinde yer alan birçok antibakteriyel bakteri protein biyosentezini hedeflemektedir (Roberts ve Sutcliffe, 2005). Protein sentezi ribozomlarda gerçekleşmektedir. Bakteriyel ribozom biri 30 diğeri 50 Svedberg ünitesi büyüklüğünde (S) iki alt ünitelerden

oluşmuştur. Ribozomun 2/3ü RNA ve 1/3ü proteindir. 30S alt ünite; 20 protein ve bir 16 S ribozomal RNA; 50 S alt ünite ise 30 protein, bir 23S rRNA ve bir de 5S rRNA içermektedir. Her iki alt üniteye büyük ribozomal RNA kısımları peptid bağı oluşumu için hem zemin hem de katalizör işlevi görürler. 50 S alt üniteye peptid zincirine eklenecek aminoasil tRNA' nın geldiği A ("aminoaçıl"); peptidil transferaz aktivitesi ile peptid zincirinin oluştuğu P("pep-tidil") ve yeni sentezlenen peptid zincirinin çıktığı E("exit") tüneli yer almaktadır (Walsh,2003)). Sentez sırasında her aminoasidin peptid zincirine eklenmesi aşamasında 30 S alt ünite, mRNA'daki kodona uygun antikodonu taşıyan aminoasil Trna yı seçen "şifre çözücü ünite" işlevini görmektedir (Wimberly ve ark., 2000). Uygun aminoasitler arasındaki bağlantı ise 50 S alt üniteye 23 S rRNA molekülünün peptidil transferaz aktivitesi gerçekleşmektedir (Nissen ve ark., 2000).

### **Protein biyosentezini engelleyen antibakteriyel ajanlar**

Antibakteriyeller yukarıda özetlenen sürecin çeşitli basamaklarını engelleyebilir. 30 S ve 50S alt üniteyi hedefleyen çeşitli antibiyotikleri göstermektedir. Son yıllarda yapılan kristallografik analiz çalışmaları antibiyotiklerin hedef bölgeleri-nin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Örneğin bu yolla, hepsi aminoglikozid ailesinden olan spektinomisin (translasyonun durdurulması), paromomisin (mRNA'nın okunmasının bozulması) ve strep-tomisin (translasyonel doğruluğunun bozulması, kodun yanlış okunması) tam etkileri anlaşılmıştır (Walsh, 2003).

## 1. 50S Alt Üniteye Bağlanan Antibiyotikler

**1.1. Makrolidler:** Makrolid grubu antibiyotikler, temel yapı olarak dezozamin ve kladinoz şekerlerine bağlı bir makro- siklik lakton halkası taşıyan antibiyotiklerdir. Bu. yükükleri (14-16 atom) ve lakton halkasına bağlanan diğer gruplar açısından birbirlerinden farklıdırlar. Grup temsilcisi olan eritromisin *Saccharopolyspora erythraea*'nin ürünü olan 14 üyeli doğal bir antibiyotiktir. Klaritromisin ve diritromisin yine 14 üyeli halka içeren semisentetik türevlerdir. 15 üyeli lakton halkası ve bu halkada diğerlerinden farklı olarak bir nitrojen atomu taşıyan aziromisin ise, azalid olarak da adlandırılır (Yao ve ark., 2007). Genel olarak bakteriyostatik ilaçlar olarak kabul edilen makrolidler 23 S rRNA'daki polipeptid çıkış tünelinin başlangıcını oluşturan 2058-2062 arasındaki 6 nükleotidlik bir bölgeye bağlanıp, çıkış tüneline geçişi engelleyerek peptidil tRNA'nın erken salınımına neden olur (Nissen ve ark., 2000; Rooberts ve ark., 2005). Uzama basamağı durana kadar 6-8 oligopeptidil-tRNA blokaj bölgesinin önünde birikir. Sonuç, protein sentezinin bozulmasıdır. Eritromisin bunun dışında olasılıkla yine 23 S Rrna'ya bağlandığı için 50S alt üniteye bağlanan yapıların bir araya gelmesini de engellemektedir. Makrolidler peptidil transferaz bölgesindeki peptid bağı oluşumunu doğrudan etkilemelerine rağmen, direkt peptidil transferaz etkinliği olan linkozamidlerle yarışa girmesi ve aynı direnç mekanizmasından etkilenmesi bağlantı bölgeleri arasında kısmi bir ortaklık olduğunu düşündürmektedir (Yao ve ark., 2007).

**1.2. Ketolidler:** Ketolidler eritromisin A'nın yarı-sentetik türevleridir. Lakton halkasına bağlı L-kladinoz şekeri yerine bir keton grubu eklenmiştir. Bu modifikasyon nedeniyle, makrolidler, linkozamidler ve strep-tograminleri etkileyen MLSB tipi dirençten daha az etkilenmektedir. Şu anda bu gruptan telitromisin klinik kullanıma girmiştir. Ketolidler 23S rRNA'daki II ve V bölgelerine bağlanarak peptidil transferaz aktivitesini bozmaktadır (Lonks ve Goldman, 2005).

**1.3. Streptograminler:** Birçok Streptomyces türü Streptogramin (virginiamycin veya pristinamycin da denmektedir) ailesinden grup A ve grup B olarak adlandırılan bir çift antibiyotik üretmektedir. Streptogramin A ve B, 23 S rRNA'ya bağlanarak 50S alt ünitenin polipeptid translasyon aktivitesini engeller (Livermore, 2000). Aynı direnç mekanizmasından etkilendikleri için bağlanma bölgelerinin kısmen makrolidlerle ortak olduğu tahmin edilebilir. Streptogramin A ve B inhibitör etkileri açısından sinerjik olarak işlev görürler. Günümüzde klinik kullanımda olan kinupristin ve dalfopristin, streptogramin A ve B grubu antibiyotiklerdir. Streptograminler esas olarak Gram pozitif bakterilere etkili olup gram negatiflere ve anaeroplara karşı etkileri kısıtlıdır (Yao ve ark., 2007).

**1.4. Linkozamidler:** Linkozamidler, makrolidler ve streptograminler gibi MLSB tipi direncin diğer bir üyesidir (Rooberts ve Sutcliffe, 2005). Bu grupta *Streptomyces lincolnensis*'ten salınan linkomisin ile linkomisinin türevi olan klindamisin bulunmaktadır. Linkozamidler de



makrolidler, streptograminler ve kloramfenikole yakın bir bölgeye bağlanarak peptid transferini engellemektedirler (Yao ve ark., 2007).

**1.5. Kloramfenikol:** *Streptomyces venezuela*'dan elde edilmiş, geniş spektrumlu (pek çok mikroorganizmaya etkili) bakteriyostatik bir antibiyotiktir. 50S alt ünitenin peptidil transferaz bölgesine bağlanarak, transpeptidasyonu dolayısıyla, peptid zinciri uzamasını bozar. Bunun yanı sıra A bölgesine bağlanarak, Aminoaçıl tRNA'nın peptidil transferaz merkezinin A bölgesi ile bağlantısını engeller (Schwarz ve White, 2005).

**1.6. Oksazolidinonlar:** Oksazolidinonlar, 1970'lerde keşfedilmiş, yaklaşık 30 yıl sonra kullanıma girmiş sentetik bir antibakteriyel ajandır. Günümüzde klinik kullanımda olan grup üyesi linezolidir. Oksazolidinonlar, tRNA, mRNA, başlangıç faktörleri, ve ribozomdan oluşan işlevsel başlangıç kompleksinin oluşumunu engelleyerek protein sentezini önler. Linezolid, 23S rRNA'nın V. bölgesine bağlanarak tRNA'nın bağlanacağı A bölgesinin yapısını bozar; işlevsel bir 70S başlangıç kompleksi oluşmasına ve mRNA translasyonuna engel olur. Farklı etki mekanizması nedeniyle diğer protein sentez inhibitörlerinin etkilendiği direnç mekanizmalarından etkilenmez. Birçok gram pozitif bakteriye ve kısmen de mikobakterilere etkilidir (Patel ve ark., 2001).

## **2. 30S Alt üniteye Bağlanan Antibiyotikler**

**2.1. Aminoglikozitler:** Streptomisin'in 1944 yılında keşfedilmesiyle birlikte, gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan aminoglikozit grubu antibiyotikler, bir aminosiklitol

çekirdek ve buna glikozit bağları ile bağlı bir veya iki şeker molekülünden oluşan ortak bir yapı taşırlar (Yao ve ark., 2007). Günümüzde kullanılan aminoglikozitler *Micromonospora spp* (gentamisin, sisomisin, netilmisin) veya *Streptomyces* türlerinden (streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, tobramisin, paramomisin) elde edilen doğal ürünler veya onların türevleridir. Amikasin, kanamisin; netilmisin sisomisinin yarı sentetik türevidir (Boehr ve ark., 2005)). Aminoglikozitler, birçok amino grubu taşıyan hidrofilik şekerler olmaları nedeniyle, fizyolojik pH'da protonlanarak polikasyonik özellik kazanırlar ve başta aminoasit t-RNA'nın bağlanacağı A bölgesi olmak üzere, 16S RNA'daki polianyonik bölgelere bağlanırlar (Walsh, 2003)). Aminoglikozitlerin bağlandığı ribozomlarda mRNA translasyonu ve protein sentezi durur. Bunun sonucunda bakteri ölür. Aminoglikozitlerin bağlandığı ribozomlarda mRNA translasyonu ve protein sentezi durur (Carter ve ark., 2000).

**2.2. Tetrasiklinler ve glisilsiklinler (tigesiklin):** Tetrasiklinler, birbirine birleşik 4 halkadan oluşan ortak bir hidronaftesen çekirdek taşıyan geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir (Yao ve ark., 2007). Birçok gram pozitif ve gram negatif bakteriye, mikoplazmalara, riketsiyalara, klamidyalara hatta bazı parazitlere etkilidirler. Tetrasiklin türevleri, aktivitelerinin süresine bağlı olarak üç gruba ayrılırlar: Klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve tetrasiklin etki süresi kısa; demeklosiklin ve metasiklin etki süresi orta; doksisisiklin ve minosiklin ise etki süresi uzun (uzun etkili) ilaçlardır. Tetrasiklinler, *Streptomyces* türlerinden elde edilmiştir. Glisilsiklinler ise, temel yapıda 9.

pozisyonda bir glisilamido grubu taşıyan semi sentetik tetrasiklin türevleridir. Bu grubun günü-müzde klinik tedavide kullanılan ilk temsilcisi tigesiklidir. Tetrasiklinler, 30 S alt üniteye bağlanarak aminoaçil tRNA'nın A bölgesine tutunmasını engellerler. Tigesiklinin etki mekanizması tetrasiklinlere benzemektedir. Ancak yapısal değişiklikleri nedeniyle tetrasiklinlerin etkilendiği direnç mekanizmalarından etkilenmemektedir (Aleksun,2005).

### **3. Diğer protein sentez inhibitörleri**

**3.1. Mupirosin (Psödomonik):** Mupirosin, yapısındaki 9-hidroksinoik asit molekülü ile isolosil-tRNA sentezini inhibe ederek protein sentezini durdurur. Özellikle gram pozitif bakterilere etkili olan mupirosin, MRSA burun taşıyıcılığında topikal olarak kullanılmaktadır. Mupirosin ve diğer aminoaçil tRNA sentetaz inhibitörleri, yeni antibakteriyellerin geliştirilmesi için yapılan çalışmaların odaklandığı antibiyotik gruplardan biridir (Yao ve ark., 2007).

**3.2. Nitrofurantoin:** İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan nitrofurantoinin etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. İlaç bakteriyel redüktazlarca indirgendikten sonra, ortaya çıkan reaktif ara ürünler ribozomal proteinlere bağlanarak protein sentezini tamamen durdurmaktadır. Bunun yanı sıra, DNA ve RNA zedesi de oluşturmaktadır (Cunha, 2006)).

## 2.3. Nükleik Asit (DNA, RNA) Sentezini Bozan Antibakteriyel İlaçlar

Antibiyotikler arasında üçüncü büyük işlevsel grup, nükleik asit replikasyonunu ve tamirini etkileyen veya DNA yapısını bozan ilaçlardır. DNA ve RNA hem ökaryot hem de prokaryotlarda ortak yapılar içerdiğinden bu grup ajanların seçici etkisi ilk iki grup kadar yüksek değildir.

**1.DNA replikasyonunu bozanlar:** Mikroorganizmaların doğal ortamlarında komşularını öldürmek için DNA replikasyonu ve tamir enzimlerinin hedef olarak almaktadır. Örneğin Streptomyces türlerinden bu tip bir doğal ilaç sınıfı olan kumarinler (novobiyosin ve kumermisin), yıllar boyu süren çalışmalarla bakteriyel DNA tip II topoizomerazların ortaya konmasını sağlamıştır. Bu enzimleri hedef alan sentetik ilaçlar olan kinolonlar ve florokinolonlar geniş etki spektrumları ile klinik tedavide yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Yao ve ark., 2007).

**1.1. Kinolonlar:** Kinolonlar ve bu ilaçların temel halkasının 6. pozisyonuna bir florür atomu eklenmesiyle sentezlenen florokinolonlar, DNA sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Tip2 topoizomerazlar bir DNA segmentinin her iki ipliğini kesip aradan bir başka DNA segmentini geçiren ve daha sonra da kesiği onaran enzimlerdir. DNA giraz bu işlemleri DNA süper sarmalları oluştururken veya tam tersi süper sarmalları kaldırırken uygular. Böylelikle DNA replikasyonu sırasında, replikasyon çatalının önündeki süper sarmalları kaldırır ve DNA ipliklerinin düğümlenmeden birbirinden ayrılmasını sağlar.

Topoizomeraz IV ise replikasyon sonunda iki yüzük gibi birbirlerine geçmiş yeni DNA ipliklerinin birbirinden ayrılmasını ve hücre bölünmesi sırasında yavru hücrelere eşit olarak dağılmasını sağlar. *E.coli*'de Topoizomeraz II enzimleri DNA ipliklerini keserken öncelikle DNA ve enzim birbirine bağlanır, ardından GyrA alt ünitelerinde 122. pozisyonda yer alan tirozin (Tyr122) molekülünün nükleofilik fenolik hidroksil grubu, bir DNA ipliğindeki internükleotid fosfodiester bağı keser (Hooper, 2000; Bambeke ve ark., 2005).

## **2. RNA sentezini (transkripsiyonu) bozan antibakteriyel ilaçlar**

**2.1. Rifamisinler (Rifampin; rifampisin):** Rifampin, *Streptomyces mediterraniae* (*Nocardia mediterraniae*) tarafından üretilen ansamisin sınıfından rifamisin B' nin yarı sentetik türevidir. Klinik olarak neredeyse sadece *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan rifampin, RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder (Walsh, 2003). Bakteri RNA polimerazı alt ünitelerinden oluşmaktadır. Bu tetramerik kor enzim yapısına bir de gen ekspresyonu sırasında s alt ünitesine bağlanmaktadır. Değişik üreme koşullarında kor polimeraza bağlanan farklı s alt üniteleri belirli genlerin transkripsiyonunu yönlendirir. Rifampin, RNA polimeraz enziminin b alt ünitesindeki DNA/RNA tüneline bağlanarak RNA zincirinin uzamasını engellemektedir (Campbell ve ark., 2001).

## **2.3. DNA yapısını bozan antibakteriyel ajanlar**

**3.1. Metronidazol:** Metronidazol ilk defa 1959 yılında *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir 5-nitroimidazol

türevidir (Yao ve ark., 2007). Günümüzde de özellikle anaerop bakteri enfeksiyonları ve çeşitli protozoon enfeksiyonlarının (trikomonyaz, giardiyaz, amebiyaz) tedavisinde kullanılmaktadır. Aerop bakterilere etkisizdir. Metronidazol, duyarlı bakteri hücrelerine girdiğinde nitro grubu sitoplazmadaki bir nitroredüktaz enzimi aracılığıyla indirgenir. Ortaya çıkan reaktif nitrojen ara ürünleri ve serbest radikaller DNA'ya bağlanarak parçalanmasına neden olurlar (Samuelson, 1999).

## **2.4. Diğer Antibakteriyel İlaçlar ve Etki Mekanizmaları**

### **1.Folik asit metabolizmasını bozan ilaçlar**

**1.1 . Trimetoprim ve sulfametoksazol:** Sülfya grubu sentetik ilaçlar ilk kez 1930'da denenmelerinden bu yana klinik tedavide kullanılmış ilaçlardır. Günümüzde kullanılan preparat trimetoprim ve sulfametoksazolü kombine olarak içermektedir. Bu ilaçların her biri gerçek substrata yapısal benzerlik nedeniyle folik asit sentez yolunun bir basamağını kompetitif olarak inhibe eder. Folik asit primidin sentezinde kullanıldığı için, folat sentezinin önlenmesi nükleik asit sentezini de engellemektedir (Walsh, 2003).

**1.2. Para-aminosalisilik asit (PAS):** PABA analogu olan PAS, mikobakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir (Woods ve Warren, 2007).

### **2.Membran bütünlüğünü bozan antibakteriyeller**

**2.1. Peptid antibiyotikler:** Bakteriler, funguslar, bitkiler, insanlar dahil olmak üzere tüm canlılar antimikrobiyal peptitler üretirler. Bunlara örnek olarak insanlardaki defensinler verilebilir. Peptid yapılı doğal

ürünlerin pek çoğu ribozom dışı peptid sentetazlarca üretilirler. Bunlar arasında beta-laktam ailesinden antibiyotiklerin prekürsörü olan ACV (L-aminoadipil-L-siste-inil-D valin), basitrasin, membran bütünlüğünü bozan tirosidin ve gramisidin S, lipopeptid ve glikopeptid antibiyotikler sayılabilir (Yao ve ark.,2007).

### **2.1.1. Lineer katyonik peptidler:**

**Defensin ve Maganinler:** Mikroorganizmalarca sentezlenen peptid antibiyotiklerin yanı sıra çok hücreli canlılarca üretilen ve geniş spektrumlu antibiyotikler gibi etki gösteren yaklaşık 500 farklı peptidin bilinmektedir. Bunlar protein öncüllerin kesilmesi ile oluşmuş katyonik lineer peptidlerdir. Bu peptidler arasında en iyi bilinenler defensin ve maganin aileleridir (19). Amfipatik (hidrofobik) özellikte oldukları için adeta bağlanacak membran arayıp mikro molar düzeylerde mikrobiyal membranlara girerek hücre ölümüne neden olmaktadır. Bakteri membranları ökaryot zarlarına göre daha anyonik olduğu için kısmi bir seçici toksik etki de oluşmaktadır. Katyonik lineer peptidlerden toksisitesi az; antibakteriyel etkinliği yüksek olanların bulunması ile ilgili çalışmalar sürmektedir (Walsh, 2003).

**2.1.2. Lantibiyotikler:** Antibiyotik aktivitesi olan ikinci bir peptid grubu ise; gram pozitif bakterilerce sentezlenen ve özel bir aminoasit olan lantiyonin içeren lantibiyotiklerdir. Bunlar ribozomal kökenli peptidlerdir. Sentezden sonra modifiye olarak, yapısına tiyoeter çapraz bağları eklenmekte ve N-terminalindeki sinyal dizisi kesilmektedir (Walsh, 2003).

**2.2. Daptomisin:** Daptomisin *Streptomyces roseosporus* tarafından metabolik bir yan ürün olarak üretilen siklik lipopeptid yapıda bir antibiyotiktir (Yao ve ark., 2007). Gram pozitiflere etkilidir. Daptomisin ve daptomisin etki mekanizması genellikle glikopeptidler, lipoglikopeptidler ve ramoplaninle birlikte hücre duvar sentez inhibitörleri içinde geçmesine rağmen, diğer peptid antibiyotikler gibi bu lipopeptid antibiyotik de, membrana bağlanma, penetre olma ve membran bütünlüğünü bozma aktivitesine sahiptir (French, 2006).



## KAYNAKLAR

- Arman D. (2006). Glikopeptit ve lipopeptit antibiyotikler. *ANKEM Derg*, 20(Ek 2):112-116.
- Arthur, M., Reynolds, P., & Courvalin, P. (1996). Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends in microbiology*, 4(10), 401-407.
- Bambeke F, Michot JM, van Eldere J, Tulkens PM. (2005). Quino-lones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 11:256-280.
- Bayles KW. (2000). The bactericidal action of penicilin: new clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol*, 8: 274-278
- Boehr DD, Moore IF, Wright GD. (2005). Aminoglycoside resistance mechanisms .In: White DG, Alekshun MN, McDermott PF (eds). *Frontiers in Antimicrobial Resistance*. Washington DC. *ASM Press*, 85-100.
- Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A. (2001). Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 104:901-912.
- Carter AP, Clemons WM, Brodersen DE. (2000). Functional insights from the structure of the ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature*, 407:340-348.
- Cunha, B. A. (2006). New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited. *Medical Clinics*, 90(6), 1089-1107.
- French, G. L. (2006). Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections—the potential role of daptomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(6), 1107-1117.
- Hooper, D. C. (2000). New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clinical infectious diseases*, 30(2), 243-254.
- Jenssen, H., Hamill, P., & Hancock, R. E. (2006). Peptide antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 19(3), 491-511.
- Kurz, M., Guba, W., & Vértsey, L. (1998). Three-dimensional structure of moenomycin A: A potent inhibitor of penicillin-binding protein 1b. *European journal of biochemistry*, 252(3), 500-507.

- Lambert, P. (2004). Mechanisms of Action of Antibiotics and Synthetic Anti-infective Agents. *Hugo and Russell's pharmaceutical microbiology*, 202-219.
- Lee, N., Yuen, K. Y., & Kumana, C. R. (2003). Clinical role of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Drugs*, 63, 1511-1524.
- Livermore, D. M. (2000). Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(3), 347-350.
- Lo, M. C., Men, H., Branstrom, A., Helm, J., Yao, N., Goldman, R., & Walker, S. (2000). A new mechanism of action proposed for ramoplanin. *Journal of the American Chemical Society*, 122(14), 3540-3541.
- Lonks, J. R., & Goldmann, D. A. (2005). Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract infections. *Clinical infectious diseases*, 40(11), 1657-1664.
- Macheboeuf, P., Contreras-Martel, C., Job, V., Dideberg, O., & Dessen, A. (2006). Penicillin binding proteins: key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. *FEMS microbiology reviews*, 30(5), 673-691.
- Nissen, P., Hansen, J., Ban, N., Moore, P. B., & Steitz, T. A. (2000). The structural basis of ribosome activity in peptide bond synthesis. *Science*, 289(5481), 920-930.
- Panley GA. (2005). Tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 6: 470-478.
- Patel, U., Yan, Y. P., Hobbs, F. W., Kaczmarczyk, J., Slee, A. M., Pompliano, D. L., ... & Bobkova, E. V. (2001). Oxazolidinones mechanism of action: inhibition of the first peptide bond formation. *Journal of Biological Chemistry*, 276(40), 37199-37205.
- Rice LB, Bonomo RA(2007). Mechanism of resistance to antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA.(eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: ASM Press, 1114-1145.
- Roberts, M. C., & Sutcliffe, J. (2005). Macrolide, lincosamide, streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance. *Frontiers in Antimicrobial Resistance: a Tribute to Stuart B. Levy*, 66-84.

- Rodloff, A. C., Goldstein, E. J. C., & Torres, A. (2006). Two decades of imipenem therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(5), 916-929.
- Samuelson, J. (1999). Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(7), 1533-1541.
- Schwarz S, White DG. (2005). Phenicol resistance. In: White DG, Alekshun MN, McDermott PF (eds). *Frontiers in Antimicrobial Resistance*. Washington DC, ASM Press, 124-147.
- Silver LL. (2003). Novel inhibitors of bacterial cell wall synthesis. *Current Opinion Microbiology*, 6:431-438.
- Walsh, C. (2003). *Antibiotics: actions, origins, resistance*. American Society for Microbiology (ASM).
- Wimberly, B. T., Brodersen, D. E., Clemons Jr, W. M., Morgan-Warren, R. J., Carter, A. P., Vornrhein, C., ... & Ramakrishnan, V. (2000). Structure of the 30S ribosomal subunit. *Nature*, 407(6802), 327-339.
- Woods, G. L., Grace Lin, S. Y., & Desmond, E. P. (2011). Susceptibility test methods: mycobacteria, nocardia, and other actinomycetes. *Manual of clinical microbiology*, 1215-1238.
- Yao JDC, (2007). Moellering RC. Antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: *American Society for Microbiology* (ASM), 1077-1113.

