

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. Tonsillit tanısı ile alınan boğaz sürüntü örneğinde beta-hemolitik streptokok için yapılan hızlı antijen testi pozitif bulunan ve penisilin alerjisi olan hastada kullanılabilir uygun antibiyotığın etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Dihidropteorat sentazın inhibisyonu
- B) DNA giraza bağlanarak DNA sentezinin inhibisyonu
- C) 30S ribozoma bağlanarak protein sentezinin inhibisyonu
- D) DNA bağımlı RNA polimeraz enzimi inhibisyonu
- E) 50S ribozoma bağlanarak protein sentezinin inhibisyonu

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

70

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



PROTEİN SENTEZİNİ İNHİBE EDENLER

50 S alt ünitesine etkili olanlar

Protein sentezi inhibitörlerinin etki mekanizması			
Antibiyotik	Ribozomal altbirim	Etki mekanizması	Bakteri üzerine etki
Aminoglikozidler	30 S + 50 S	m RNA'nın doğru okunmasını engeller	Bakterisidal
Tetrasiklinler	30 S	tRNA bağlanmasını engeller	Bakteriyostatik
Kloramfenikol	50 S	Peptidil transferazı inhibe eder	Her ikisi
Makrolidler	50 S	Translokasyonu engeller	Bakteriyostatik
Linkozamidler	50 S	Peptid bağ oluşumunu engeller	Bakteriyostatik
Streptograminler	50 S	Prematür peptid zinciri salınması	Kombinasyonla bakterisiddir.

Temel Bilimler 59. soru

Mikrobiyoloji 2022 ders notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 070

Makrolidler

- ☑ **Atipik patojenlere** etkinliği ve **hücre içinde** yoğunlaşabilmesi nedeniyle sık kullanılırlar. Kloramfenikol, linkozamidlerle kompetitif olarak yarışır. Makrolid, linkomisin ve streptograminler 50 S ribozomun **23 S r RNA** alt ünitesine bağlanarak translokasyonu inhibe ederler. Bu bölgede hedef değişikliği olursa (r RNA metilasyonu) bu üç antibiyotiğe direnç gelişir (**MLS direnci**).
- ☑ **Eritromisin: Difteri, boğmaca, mikoplazma enfeksiyonları**, Lejyoner hastalığı, **Campylobacter** ve özellikle **bebeklerdeki klamidya** enfeksiyonlarında ilk tercihtir. **Penisilin alerjisi** varlığında alternatif ilaç olarak kullanılabilir.
- ☑ **Azitromisin:** Özellikle solunum yolu enfeksiyonları tedavisinde seçkin ilaçtır. Mycobacterium avium-intracellulare için de önerilmektedir.
- ☑ **Klaritromisin:** Eritromisinin etki spektrumu dışında **Mycobacterium avium intracellulare, H. pylori** enfeksiyonlarında ilk tercihlerdendir.
- ☑ **Spiramisin:** Gram (+) etkinliği yanında gebelerde **toksoplazma** enfeksiyonu tedavisinde de kullanılır. Amaç fetusun enfekte olmasını engellemektir.

Kloramfenikol

- ☑ Ancak belirli seçeneklerde (tifo, riketsiya enfeksiyonu, beyin apsesi, pürülan menenjit) tercih edilebilir. **Kemik iliği depresyonu ve aplastik anemi riski** nedeniyle kullanımı azalmıştır.

Linkozamidler (Linkomisin, Klindamisin)

- ☑ **Anaerobik etkinliği** ve gram (+) etkinliği bulunur. Özellikle diyafragma üstü anaerobik enfeksiyonlarda seçkin ilaçtır. **Toksik şok** olgularında tercih edilmesi önerilir. Clostridium difficile'ye karşı etkinliği olmadığından **psödömembranöz enterokolite** en sık yol açan antibiyotiklerdir.

Streptograminler

- ☑ **Kinupristin/dalfopristin** (i.v) gram pozitif bakterilere etkilidir. Klinik kullanımı **vankomisine dirençli E. faecium** ile vankomisine veya metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonları ile sınırlıdır.

- **Akut glomerülo nefrit:**
 - Nefritojenik *Streptococcus pyogenes* serotiplerinin (**en çok M49, M57**) neden olduğu impetigo gibi **deri enfeksiyonlarından** ve ayrıca M12 ile C ve G gruplarının yol açtığı **farenjitlerden** sonra gelişir.
 - Bakterinin sitoplazmik membran antijenlerine karşı gelişen antikorlar immün komplekslerin gelişimine neden olur. **Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu** sonucunda da **diffüz proliferatif glomerülo nefrit** meydana gelir. Diffüz proliferatif glomerülo nefritlerin de en sık nedenidir.

Temel Bilimler 59. soru
Mikrobiyoloji 2022 ders notu (Volkan Özgüven) 1. Fasikül Sayfa 155

A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonlarında Tedavi:

- Bazı enterokok, pnömokok ve viridans streptokok kökenleri dışında kalan bütün streptokoklar (gruplu streptokoklar) **penisiline** oldukça duyarlıdır. Direnç söz konusu değildir. İlk seçenek her zaman penisilinlerdir.
- Allerji varsa, makrolidler (ör. eritromisin) uygun diğer bir seçenektir.
- **Farenjitlerde** tedavi ya tek doz **benzatin penisilin-G** (27 kg vücut ağırlığına kadar 600.000 Ü, > 27 kg için 1.200.000 U) veya 10 gün süreli oral penisilin-V ile yapılır. Farenjitten itibaren **9 gün** içinde antimikrobiyal tedavi uygulanması, ARA'yı önler. Antimikrobiyal tedavi uygulandıktan 24 saat sonra bulaşıcılık biter. Önceki yılda yedi kezden ya da iki ardışık yılda, beş kez/yıldan daha fazla tonsillit atağı söz konusu olduğunda tonsillektomi endikasyonu koyulur. Nazofarinks taşıyıcılarına 10 gün süreyle **klindamisin** kullanılır.
- Hangi tedavi veya korunma yöntemi uygulanırsa uygulansın, akut glomerülo nefrit gelişimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Aynı suşlarla enfekte olma olasılığı çok düşük olduğu için akut glomerülo nefrit geçiren çocukların profilaksiye alınması söz konusu değildir.

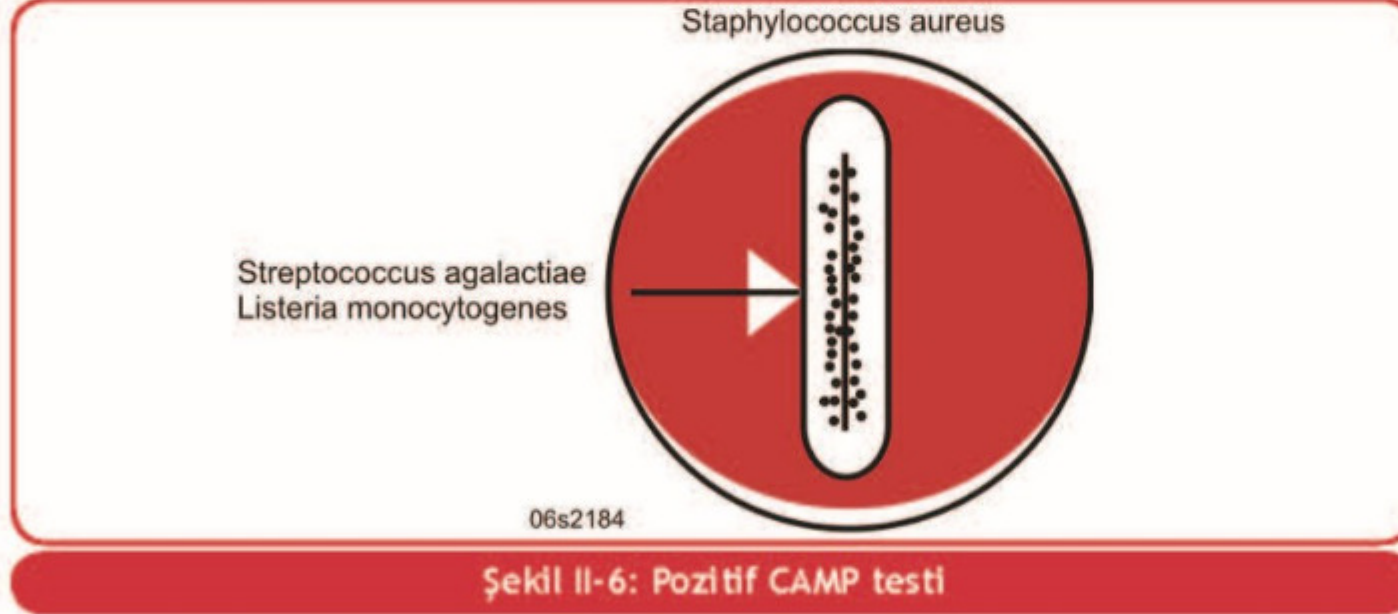
B GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK (STREPTOCOCCUS AGALACTIAE)

Etken:

- Gram pozitif diplokoktur. Kolonileri iri, hemoliz zonları dardır.
- İçerdiği CAMP faktörü ile *Staphylococcus aureus*'un hemoliz yeteneğini artırır; yani CAMP (+)'tir.

CAMP (Christie, Atkins, Munch-Petersen) TESTİ

- ✓ **Grup B streptokok (GBS)** ve *Listeria monocytogenes* bakterilerinin tanımlanması amacıyla sıklıkla kullanılan bir testtir. Bu iki bakteri, içerdikleri **CAMP faktörü** aracılığıyla *Staphylococcus aureus*'un **beta toksini** ile **beta hemoliz yapma yeteneğini artırır**.
- ✓ Kanlı Agar besiyerine düz bir hat boyunca *Staphylococcus aureus* ve arkasından bu hatta dik olarak test edilen bakteri ekilir. Normal atmosferde inkübasyon sonrasında her iki çizginin birbirine yanışığı bölgede test edilen bakteriye doğru beta hemoliz artışı görülür (Şekil II-6).



- Riketsiya, klamidy ve mikoplazma enfeksiyonlarında alternatif tedavi seçeneğidir. Antipsödomonal etkinliğinden söz edilemez.
- *Clostridium* türleri ve *Bacteroides fragilis* başta olmak üzere birçok anaerob bakterinin neden olduğu enfeksiyonlarda; örneğin gastrointestinal operasyonlar sonrası gelişen beyin apselerinde başarılı tedavi sağlar. Gazlı gangren olgularında, penisilin allerjisi varlığında, klindamisin ile kombine edilerek kullanımı iyi bir seçimdir.
- **Toksitesi:**
 - İnsan mitokondriyonlarında da 50S ribozomal alt birimleri bulunduğu için, mitokondriyon fonksiyonlarında da bozulmalara yol açabilir. Doza bağlı olarak (> 3 g/gün, uzun süre) gelişen, dönüşümlü anemi, lökopeni ve trombositopeni tabloları veya idiosenkrazik etki ile gelişebilen fatal aplastik anemi gibi kemik iliği problemleri, en önemli yan etkileridir. Özellikle **prematüre yenidoğanlarda**, nadiren de **büyük çocuklarda** ilacın eliminasyon yetersizliğine bağlı olarak **gri sendroma** yol açabilir.
 - Yoğun bakteriyemi ile seyreden tifo, bruselloz gibi hastalıklarda ise tedaviye alışılmış dozda başlanırsa endotoksemi ve kollaps (**Herxheimer reaksiyonu**) gelişimine neden olabilir.

Temel Bilimler 59. soru

Mikrobiyoloji 2022 ders notu (Volkan Özgüven) 1. Fasikül Sayfa 121

Makrolidler:

• Etki mekanizması:

- Çoğunluğu *Streptomyces* türü mantarların ürettiği antimikrobiyallerdir. Makrosiklik bir lakton ve buna bağlı şekerlerden ibaret bir ana yapıya sahiptirler.
- Bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanırlar. Ribozomdaki translokasyonu engelleyerek protein sentezini durdururlar. **Bakteriyostatik** etkilidirler.
- Aynı ribozom bölgesine linkozamidler ve kloramfenikol de bağlandığı için, bu üç antimikrobiyalden birisi diğeri ile eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır, antagonist etki görülür.
- Eritromisin, mide asidinden oldukça etkilendiği için stearat, etil estolat, etil süksinat gibi tuz ve esterleri kullanılır. Yarı-sentetik yeni makrolidlerde bu sorun yoktur.
- Sitoplazmik membranlardan kolayca geçebildikleri için insan hücrelerinin de içinde yüksek konsantrasyonlara erişirler. Dolayısıyla makrofajların (özellikle de alveoler makrofajların) içindeki ve inflame dokudaki konsantrasyonları oldukça fazladır (**en çok azitromisin**). En yüksek kan konsantrasyonu roksitromisin ile sağlanabilir.

• Etki spektrumu: Etki spektrumları, penisilin-G türevlerine oldukça benzerdir.

- Gram pozitif koklar (en çok klaritromisin, ketolid)
- *Corynebacterium* türleri gibi gram pozitif basiller
- Gram negatif enterik bakteriler (en çok azitromisin)
- Atipik pnömoni etkenleri (bütün makrolidler)
- Klamidyalar ve mikoplazmalar
- *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* (en çok azitromisin)
- *Bordetella* türleri
- *Mycobacterium avium* kompleksi (en çok **klaritromisin**; etambutol veya rifabutin ile kombine), *Mycobacterium bovis* (BCG apselerine), *Mycobacterium leprae* (en çok **klaritromisin**)
- *Toxoplasma gondii* ve *Cryptosporidium parvum* (en çok spiramisin)

• Klinik kullanımı:

- **Gebeler ve yenidoğanlar dahil** bütün yaş gruplarında gelişen gastroenteritlerde, pnömonilerin ampirik tedavisinde ve enterik ateşte iyi bir tedavi seçeneğidir.
- Gastrointestinal düz kastaki motilin reseptörünü stimüle ederek bağırsak hareketliliğini artırdığı için **diyabetik gastroparezi** tedavisinde kullanılır.
- Makrolidler, **menenjit tedavisinde uygun seçenekler değildir.**

- **Karaciğer toksitesi:** Gebe kadınlar oldukça hassastır, mortalite oluşturabilir (**hepatorenal sendrom**).
- **Fanconi sendromu /böbrek toksisitesi:** Zamanı geçmiş tetrasiklin preparatlarının kullanılması sonucu poliüri, polidipsi, proteinüri, glikozüri ve renal tübüler asidoz ile karakterize Fanconi sendromu oluşur.
- Venöz tromboz
- **Baş dönmesi** vertigo, ataksi (**minosiklin**)
- **Fotosensitivite reaksiyonu:** (Kinolon, sulfonamid gibi)

Temel Bilimler 59. soru
Farmakoloji 2022 ders notu 2. Fasikül Sayfa 451

MAKROLİDLER

- Eritromisin
- Klaritromisin
- Azitromisin
- Spiramisin

Etki Mekanizması

- **50 S** ribozomal RNA'ya bağlanarak aminoasil **translokasyon reaksiyonunu** (Peptidil **L RNA** molekülünün ribozomun **A akseptör** bölgesinden **P donör bölgesine** hareketini baskılayarak), inisyel kompleks **oluşumunu inhibe** ederek ve indirekt olarak transpeptidasyonu baskılayarak **protein sentezini** baskırlar.
- Eritromisin yüksek dozlarda bakterisit etkilidir ve **gram pozitif bakterilerde** gram negatiflere göre **100 kat fazla birikir**.

Direnç Gelişimi

- Hücreye ilaç girişinin baskılanması
- Eflüks yoluyla ilacın hücre dışına atılımı
- Makrolidleri yıkan esteraz enzimi aracılığıyla
- **Metilaz** enzimi aracılığıyla

Farmakokinetik

Absorbsiyon

- Makrolidlerin absorpsiyonları **gıdalar tarafından genelde azaltılır. GIS emilimleri (azitromisin, klaritromisin) hızlıdır.**
- Eritromisin: **Mide asidinde yıkılır**, enterik kaplı tablet formu kullanılır.

Dağılım

- **SSS dışında vücutta yaygın dağılırlar.** Doku konsantrasyonları genelde yüksektir. **Azitromisin fagositlerde** yoğunlaşır.
- **Azitromisin** dokuya çok bağlanır ve **yarı ömrü en uzun olanıdır** (t_{1/2}: 68 saat).

Metabolizma

- **Karaciğerde** metabolize edilirler. **Böbrek yetmezliğinde** doz ayarlaması, **klaritromisin** hariç gerektirmezler.
- **Eritromisin** hariç aktif metabolit oluştururlar.

Temel Bilimler 59. soru
Farmakoloji 2022 ders notu 2. Fasikül Sayfa 451

- Eritromisinin etki spektrumu **Penisilin G'ye** benzer ve penisilin alerjisinde kullanılır.