

BETALAKTAM ANTİBİYOTİKLER I. BÖLÜM

Dr.Burçin Erturan*

Dr.Hülya Güven**

Beta-laktam antibiotiklerin protipini oluşturan penisilin, ilk kez 1929'da Penisillium sporları ile kontamine olmuş kültür plağında stafilokok kolonilerinin erimesini gözleyen Aleksandr Fleming tarafından bulunmuş; saflaştırılması ise 1940 yılında Forey ve Chain tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda da yeni türevlerinin uygulamaya girmesi nedeniyle en hızlı gelişme gösteren antibiotik grubunu oluşturmuşlardır¹.

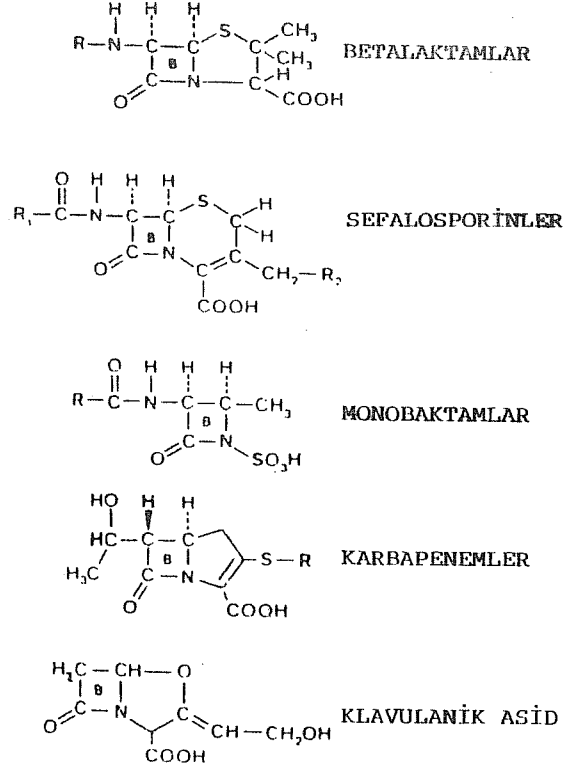
Antibakteriyel etki mekanizmaları, etki spektrumları ve diğer farmakolojik özellikleri bakımından penisilinlere benzeyen sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler yapı olarak da birbirlerine benzerlik gösterirler. Bu grupların yapısal ortak özelliği antibakteriyel etki için gerekli olan bir beta-laktam halkası içermeleridir. Bu nedenle bu antibiotiklere "beta-laktam antibiotikler" adı verilmiştir (Şekil 1).

Beta-laktam antibiotiklerin etki mekanizmaları^{2,3,4}:

Beta-laktam antibiotikler bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ettikleri için bakterisid etkilidirler. Duyarlı bakterilerin, müreinden oluşan hücre duvarının sentezini transpeptidasyon basamağında keserler. Bu olayın mekanizması tam bilinmemekle birlikte, bakteri hücre membranında bulunan ve transpeptidaz, karboksipeptidaz ve endopeptidaz gibi enzimler olduğu kabul edilen penisilin bağlayıcı protein (PBP)'lere bağlanarak bakteri duvarının oluşmasını önledikleri bildirilmektedir. Fakat beta-laktamların bu proteinlere karşı afiniteleri birbirinden farklıdır. Bu nedenle bakteri üzerinde değişik etki gösterirler. Bazı PBP'lerin (PBP 1A, 1B, 2 ve 3) beta-laktamlar tarafından inaktivasyonu, bakteri hücresinin ölümüne neden olur. Bazıları ise (PBP 4, 5 ve 6) bakteri için esansiyel olmadığından, inaktivasyonları öldürücü etki göstermez. Bu nedenle ileri sürülen bir diğer teori de beta-laktamların PBP'lere bağlanarak, bakteri lizisine sebep olan bakteriyel otolizinlerin endojen inhibitörlerini inaktive etmeleridir.

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti.



Şekil 1: Beta-laktam antibiyotiklerin temel yapıları(1)
B: Beta-laktam halkası.

Bakteriyel direnç ^{2,4,5}:

Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı oluşan bakteriyel direnç bu ajanların etkilediği herhangi bir basamakta gelişebilir. Ancak antibakteriyel etki oluşabilmesi için beta-laktam moleküllerinin önce bakteri hücre duvarına penetre olması gereklidir.

Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikan bileşenlerine beta-laktam antibiyotiklerin penetrasyonu kolayca da Gram-negatif organizmaların lipid, protein ve polisakkarid içeren dış hücre duvarı beta-laktam antibiyotiklerin, PBP'lere ulaşmasını engeller. Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan bakteriyel direnç için en önemli mekanizma, bakteriden beta-laktam halkasındaki siklik amid bağını hidrolize eden ve etkisizleştiren bir enzim olan betalaktamazın salgılanmasıdır. Beta-laktamazlar birçok Gram-negatif ve Gram-pozitif organizmalarca yapıldığı gibi kromozomal ya da ekstrakromozomal olarak plazmid veya transpononların transferi ile de antibiyotik direncinin bir bakteriden diğerine taşınmasında rol oynarlar.

I. PENİSİLİNLER

Bütün penisilinlerde temel yapı 6-aminopenisillonik asid (6-APA)'tir. Bu yapı bir tiazolidin halkası ile buna bağlı dörtlü bir beta laktam halkasından oluşur.

Çeşitli penisilinler, beta-laktam halkasının amino grubuna asidik yan zincirlerin eklenmesi sonucunda oluşmuşlardır. Radikalin türüne göre penisilinlerin farmakolojik özellikleri önemli farklar gösterir. Antibakteriyel etki için 6-APA halkasının bozulmamış olması gereklidir. 6-APA'nın beta-laktam halkası beta-laktamazlar tarafından açılırsa penisilloik asid meydana gelir. Penisilloik asid ise penisilinün major antijenik determinantını taşır. Bu nedenle penisilloik asidin bazı peptidlerle yaptığı bileşikler (penisilloylpolilizin) hassasiyet testi için kullanılmaktadır.

Sınıflandırma, farmakokinetik özellik ve kullanımları^{1,2,4,5,6} :

Penisilinler esas olarak beta-laktam halkasının amino grubu üzerindeki yan zincirin türüne göre gruplara ayrılırlar. Penisilinlere ait farmakokinetik özellikler ve sınıflandırma Tablo I'de toplu olarak gösterilmiştir. Penisilinler halen çok çeşitli enfeksiyonların tedavisinde ilk seçilecek ilaç grubunu oluşturmaktadırlar (Tablo II).

Penisilinler keşfinden beri, en etkin olan ve en çok kullanılan antibiyotik grubunu oluşturmaktadır. Ancak oral penisilinlerin kullanımında dikkat edilecek husus gıdalara bağlanmayı önleme açısından yemek zamanında verilmemeleridir (yemekten bir saat önce veya bir-iki saat sonra verilmesi önerilir). Bütün penisilinlerin kan düzeyleri her 6 saatte bir, 10 mg/kg dozda probenesid verilerek artırılabilir.

A- Doğal Penisilinler: Penisilin G; Pnömonokok, Streptokok, Meningokok, beta-laktamaz üretmeyen Stafilokok ve Gonokok, Triponema pallidum ve diğer Spiroketler, Basillus antrasis ve diğer Gram-pozitif basiller, Klostridya, Listeria ve Bakterioides (B.fragilis hariç) türleri ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Penisilin V'nin endikasyonu sınırlıdır. Özellikle çocukların üst solunum yolu enfeksiyonlarında (farengit, sinuzit ve otit gibi) kullanılabilir. Ancak oral kullanım yolu ile tedavide elde edilen sonuçlar değişken olabileceği için şiddetli enfeksiyonlarda bu yol tercih edilmemelidir.

Birçok beta laktamaz üretmeyen gonokoklarda, penisiline karşı rezistans gelişebildiği gösterilmiştir. Bu tür gonokok enfeksiyonlarında bir kez 4.8 milyon ünite prokain penisilin ile birlikte oral 1g probenesid veya p.o amoksisilin (3g) veya p.o ampisilin (3g), 1g probenesid ile birlikte tedavide eşit etkinlik sağlamaktadır. Beta-laktamaz üreten gonokoklarda ise alternatif ilaç spektinamisin, sefoksitin veya tetrasiklidir.

B- Genişçe Spektrumlu Penisilinler : Bunlar ampisilin, amoksisilin, episilin ile ampisilin'in ön ilaç şeklinde ester türevi olan bakampisi-

lin ve pivampisilindir. Bu grup antibiotikler Gram-negatif bakterilere karşı da aktif olduklarından penisilin G'den farklılık gösterirler.

Tifoda, ilk tercih edilen ilaç olan Kloramfenikol, Amoksisilin ve Trimetoprim-Sulfometaksazoldan sonra gelen alternatif ilaç, Ampisilindir. Tifoda, Ampisilinin IV 6-12 gr/gün dozda verilmesi tavsiye edilir. bu şekilde semptom ve organizmalar elimine olabilir. Ancak tifo dışındaki salmonella enfeksiyonlarında rezistans oluşabilmesi ve portörlük süresini uzatabilmesi nedeniyle tavsiye edilmez.

Amoksisilin, Ampisiline benzer ancak en önemli farkı mide-barsak kanalından daha fazla (%90) bir oranda emilmesidir. Aynı etki Ampisilinin esteri olan ve daha liposolubl olan Bakampisilin, Pivampisilin ve Talampisilin içinde geçerlidir. Ancak bu son üç ilacın gastrointestinal yan etkileri daha fazladır.

Tablo I: Penisilinlerin Farmakolojik Özellikleri (5).

isim	P.O emilim(%)	Proteine bağlanma oranı	Eliminasyon yolu	Penisilinaza dayanıklılık	Antibiyotik spektrumu	Dializis etkisi	Yarı ömür (saat)	normal anüri
A-Doğal penisilinler								
Penisilin G	15-30	60	Böb/KC	yok	Streptokoklar Neisserialar Anaeroblar Spiroketter	HD	0,5-0,7	6-20
Penisilin V	60	80	Böb/KC	yok		-	0,5	
B-Genişçe spektrumlu penisilinler								
Ampisilin	30-62	20	Böb	yok	H. influenza P. mirabilis E. coli Neisserialar	HD	0,5-1	8-12
Amoksisilin	74-90	20	Böb	yok		HD	1	15
Bakampisilin	>60	20	Böb	yok		HD	1,5	
C-Karboksipenisilinler								
Karbenisilin	<10	50	Böb	yok	yukarıdakiiler + Psödomonaslar Enterobakterler Proteus (indol+)	HD/PD	1,5	15
Tikarsilin	0	55-65	Böb	yok			1,2	10-20
D-Penisilinaza dayanıklı penisilinler								
Klarksasilin	50	74	Böb/KC	var	Stafilokokus aureus	-	0,5	0,8
Dikloksasilin	70	97	Böb/KC	var		-	0,8	1,4
Netilsilin	0	35	Böb/KC	var		-	0,4	4
Netilsilin	10-20	88	KC	var		-	0,5-1	1
Flukloksasilin	70	95	Böb/KC	var		-	0,5-1	
Oksasilin	30	92	Böb/KC	var		-	0,5-1	1
E-Asilüreidopenisilinler								
Azlosilin	0	20-40	Böb	yok	Psödomonaslar Klebsiellalar Enterobakterler	HD	1,1	5-6,5
Mezlosilin	0	16-42	Böb/KC	yok		HD	0,8-1,3	2,2
Piperasilin	0	---	Böb	yok		HD	1	3-6
F-Aminosilinler								
Netilsilinae	0	15	Böb	yok	Enterobakterler	HD/PD	0,9	3,3

HD : Hemodializ ile azalma
PD : Peritoneal dializ ile azalma
(-): Dializis etkisi yok

Tablo II: Penisilin ve Sefalosporinlerin Klinik Kullanımları (5).

ETKEN	Hastalık	Haç Seçenekleri		
		1. Seçenek	2. Seçenek	3. Seçenek
1-Gram-pozitif koklar				
Stafilokokus aureus	Apse Endokardit Bakteriyel Pnömoni Menenjit Osteomyelit Selülit Diğer	Pen.G'ye duyarlı	Pen G	1.kuşak sefalosporin Klindamisin
		Pen.G'ye dirençli	Penisillinlara dirençli penisilin	1.kuşak sefalosporin Vankomisin
		Kefisilin'e dirençli	Vankomisin	TMS + Rifampin
Streptokokus pyogenes	Farenjit,Pnömoni, Kilitli,Ötitis media, Sinüzit,Bakteriyel, Erisipel,Selülit Diğer sistematik enf.	Pen G Pen V	1.kuşak sefalosporin Eritromisin	Vankomisin
Streptokokus viridans	Endokardit Bakteriyel	Pen G+Streptomisin veya Gentamisin	1.kuşak sefalosporin	Vankomisin
Streptokokus agalaktia (grup B)	Septikemi Menenjit	Ampisilin veya Pen G + bir aminoglikozid	1.kuşak sefalosporin	Eritromisin
			Sefotaksim	Kloramfenikol
Streptokokus fekalis (Enterokokus)	Endokardit	Pen G + Gentamisin veya Streptomisin	Vankomisin+Gentamisin veya Streptomisin	--
	Üriner sistem enf. Bakteriyel	Ampisilin veya Pen G	Vankomisin	Nitrofurantoin --
Streptokokus bovis	Endokardit Üriner sistem enf. Bakteriyel	Pen G+Streptomisin veya Gentamisin	1.kuşak sefalosporin +Streptomisin veya Gentamisin	Vankomisin
Streptokoklar (anaeroblar)	Endokardit,sinüzit, Bakteriyel, beyin ve diğer apseler	Pen G	1.kuşak sefalosporin Klindamisin	Kloramfenikol Eritromisin
Streptokokus pneumoniae (pnömonik)	Pnömoni,endokardit, artrit,sinüzit,diğer enf. Menenjit	Pen G	1.kuşak sefalosporin Eritromisin	Kloramfenikol Klindamisin
		Pen G	Kloramfenikol	--
2-Gram-negatif koklar				
Neisseria Gonore	Genital enf. Pen G'ye hassas	Pen G	Eritromisin	--
		Ampisilin veya Amoksisilin Tetrasiklin	Spektinomisin	
		Penisillinaz üreten	Spektinomisin	Sefoksitin veya Sefotaksim
	Artrit-dermatit sendromu	Ampisilin veya Amoksisilin Pen G	Tetrasiklin	Eritromisin
Neisseria meningitidis (meningokok)	Menenjit Bakteriyel	Pen G	Sefotaksim veya Roksalaktam	Kloramfenikol
3- Gram-pozitif basiller				
Bacillus anthracis	Malign püstül Pnömoni	Pen G	Eritromisin Tetrasiklin	1.kuşak sefalosporin Kloramfenikol
Korinabakterium difteri	Farenjit,laringotrakeit, Pnömoni	Pen G	Eritromisin	1.kuşak sefalosporin Rifampin
		İşleyici	Eritromisin	Pen G
Difteroidler	Endokarditler Enfekte yabancı cisim	Pen G+Aminoglikozid Vankomisin	Rifampin+Pen G	--
Erisipelotriks rhusiopsi	Erisipeloid	Pen G	Eritromisin Tetrasiklin	Kloramfenikol
Klostridium perfringes	Gazlı gangren	Pen G	Kloramfenikol	Sefalosporin
Klostridium tetani	Tetanoz	Pen G	Tetrasiklin	Eritromisin

Tablo II (Devamı)

ETKEN	Hastalık	İlaç Seçenekleri		
		1. Seçenek	2. Seçenek	3. Seçenek
4- Gram-negatif basiller				
E.koli	üriner kanal enf.	Ampisilin+Aminoglikozid Sulfonamid TMS	Sefalosporin Tetrasiklin Aminoglikozid	Nitrofurantoin
	Diğer enf.	Ampisilin+Aminoglikozid	Sefalosporin Aminoglikozid	TMS
Enterobakter aerogenes	üriner kanal enf. Diğer enf.	Sefamandol,sefuroksim veya diğer 3.kuşak sefalosporinler	Antipsödoanonal penisilinler	TMS
Proteus mirabilis	üriner kanal ve diğer enf.	Ampisilin Aminoglikozid	Sefalosporin	--
Proteuslar(diğer)	üriner kanal ve diğer enf.	Aminoglikozid 3.kuşak sefalosporin	Antipsödoanonal penisilin	--
Pseudomonas aeruginosa	üriner kanal enf.	Antipsödoanonal penisilin	Aminoglikozid	--
	Prozeoni,bakteriyemi	Aminoglikozid+Antipso- doanonal penisilin	Aminoglikozid+ Sefaperaton,seftozidim veya sefsulodin	--
Klebsiella pneumoniae	üriner kanal enf.	Sefalosporin	Aminoglikozid Mezlosilin veya Piperasilin	TMS
	Prozeoni	Sefalosporin + Aminoglikozid	Mezlosilin veya Piperasilin + Aminoglikozid	--
Salmonella	Tifo Paratifo Bakteriyemi	Kloramfenikol TMS	Ampisilin	Sefaperazon
	A.Gastroenterit	Tedavi yapılmaz veya TMS	--	--
Sigella	A.Gastroenterit	TMS	Ampisilin	Tetrasiklin
Serratia	Hastane enf.	Genlaamin 3.kuşak sefalosporin	Antipsödoanonal penisilin Diğer aminoglikozidler	--
H.Influenza	Otitis media Sinüzit Bronşit	Aoksisisilin veya Ampisilin TMS	Sefaklor	--
	Epiglottit Prozeoni Menenjit	Kloramfenikol Sefotaksim veya Moksalaktam	Sefamandol veya Sefuroksim Ampisilin	--
Pastorella multocida	Yara enf.(hayvan ısırığı) Apse Bakteriyemi Menenjit	Pen G	Tetrasiklin 1.kuşak sefalosporin	--
Bakterioides fragilis	Beyin apsesi AC apsesi Intraabdominal apse Ampiyem Bakteriyemi Endokardit	Klindaamin Metranidazol	Sefoksitin veya Moksalaktam	Kloramfenikol Piperasilin
5- Spiroketler				
Triponeea pallidus	Sifiliz	Pen G	Tetrasiklin	Eritromisin
Leptospira	Weil hastalığı Menenjit	Pen G	Tetrasiklin	--
6- Aktinomyseter				
A.israelii	Servikalasial, abdominal,tarasik ve diğer lenyontar	Pen G	Tetrasiklin	Sefalosporin Kloramfenikol

TMS:Trimetoprim+sulfametoksazol

C- Geniş Spektrumlu Penisilinler :

1) Karboksipenisilinler: Bu bileşiklerin yapısında mevcut asidik yan grupları nedeniyle Psödomonas aeroginosa dahil birçok Gram-negatif mikroorganizmalara karşı etkinliği artmıştır. Bu grup içinde bulunan karbenisilin, ampisiline benzerse de, psödomonas ve proteuslara karşı etkindir. Ancak psödomonas enfeksiyonlarında karbenisiline karşı hızlı bir şekilde rezistans gelişebilir.

Bu nedenle psödomonas sepsisinde karbenisilinin bir aminoglikozid antibiyotikle (Gentamisin gibi) kombinasyonu rezistansı geciktirmek için tavsiye edilir. Ancak hatırlanması gereken nokta antipsödomonal penisilinlerle aminoglikozidler arasında kimyasal geçimsizlik bulunmasıdır. Aynı enjektör veya aynı intravenöz sıvı içinde karıştırıldıkları zaman biri diğerini inaktive eder. Bu nedenle farklı yoldan veya farklı zamanlarda uygulamak gereklidir.

Geniş spektrumlu penisilinlerin mide-barsak kanalından absorpsiyon oranları düşük olduğu için sadece parenteral kullanılırlar. Ancak karbenisilinin daha fazla lipofilik olan ve ağızdan alınabilen iki esteri yapılmıştır; bunlar karindasilin (indanil karbenisilin) ve karfesilindir. Karbenisilin indanil, üriner kanal enfeksiyonlarında da p.o kullanılabilir.

Karbenisilin, piperasilin, tikarsilin ve bu grubun diğer üyeleri beta-laktamaz tarafından parçalanırlar. Bu nedenle bu ilaçların, klavulanik asid veya sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine ullanılmaları tavsiye edilir. Bu tür bir kombinasyonun H.influenza veya koliform organizmalara karşı da kullanılabileceği bildirilmeyse de uygun bir sefalosporin grubu antibiyotiğe karşı üstünlüğü tam olarak belirlenmemiştir.

2) Asilü Reidopenisilinler: Bu grubun bakteri hücre çeperine sokulma yeteneklerinin ve orada penisilinlerin hedef enzimlerinin afinitelerinin yüksek olması nedeniyle, Gram-negatif bakterilere ve anaerob mikroorganizmalara karşı etkinlikleri yüksektir. Ancak bu özelliği yanında, beta-laktamazlara karşı daha duyarlıdırlar. Parenteral uygulanırlar. Atılımın böbrek ve safra yoluyla olması nedeniyle, belirli bir dozdan sonra, ekstrarenal itrah (safra içine olan) doyunluğa erişir ve ufak bir doz artması vücuttaki ilaç konsantrasyonunu orantısız derecede artırır. Bu grup antibiyotikler özellikle psödomonas ve klebsiella'ya karşı en etkin penisilinlerden oldukları halde, yine de klebsiella türlerinin ancak %40-60'ını ve Psödomonas aeroginosa suşlarının %85-95'ini etkileyebilirler.

Bu grup penisilinlerin Enterobacteriaceae türlerine karşı (in vivo) etki güçlerinin sırası; Piperasilin>Mezlosilin>Azlosilin, Psödomonas aeruginosa'ya karşı in vitro etkinlik sırası ise; Piperasilin>Azlosilin>Mezlosilin şeklindedir. Ancak bunun klinik (in vivo) uygulamadaki önemi gösterilememiştir. Ağır enfeksiyonlarda tek başlarına değil, bir aminoglikozid ile birlikte kullanılmaları tavsiye edilir.

D- Beta-laktamaza karşı dirençli penisilinler: Bu grup penisilinler, Stafilokok suşlarının salgıladığı beta -laktamazlara dayanıklıdır. Fakat Gram-negatif bazı basillerin salgıladığı (E.koli gibi) beta-laktamazlara dayanıklılıkları yeterli derecede değildir. Son zamanlarda bu grup ilaçlara karşı da Staf. aureus'un bazı suşlarında rezistans oluştuğu gözlenmiştir. Bu tür rezistans bakteri çeperinde penisilinlerin etkilediği hedef enzimlerin ilaca karşı afinitesinin azalmasına bağlıdır.

Bu gruba ait ilaçlar olan oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve nafsilin, aside dayanıklı olma özellikleri nedeniyle ağız yoluyla kullanılırlar. Ancak yiyecekler absorpsiyonu engellediği için aç karna alınmalıdır. Bu grupta en çok etkilenen oksasilindir. Şiddetli sistemik enfeksiyonlarda i.v olarak uygulanabilir. Metisilin, diğerleri ile aynı etkiye sahiptir, ancak ağız yolu ile kullanılamaz ve nafsiline göre daha nefrotoksiktir.

E- Amdinosilinler: Mesillinam olarak da bilinirler, 6-aminopenisillanik asidin bir derivativesidir. Gram-pozitif mikroorganizmalara ve psödomonasa karşı etkinliği zayıf, fakat Enterobakterlere karşı diğer beta-laktamlarla birlikte sinerjik etkilidir. Salmonella typhi; bu penisilin türüne, diğer penisilinlere (ampisilin, amoksisilin) göre daha fazla duyarlılık gösterir. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte diğer penisilinlerden farklı proteinlere bağlanarak etki gösterdiği bildirilmiştir.

Yan Etkileri^{1,6,9} :

Penisilin, diğer antibiotiklerle karşılaştırıldığında direkt toksik etkisinin çok daha az olduğu görülür. En fazla görülen yan etkileri allerjik etkilerdir.

1- Allerji: Şiddetli olarak ortaya çıkan yan etkiler hipersensitiviteye bağlıdır. Bütün Penisilin türlerinde çapraz hassasiyet vardır. Penisilin içeren herhangi bir preperat (yiyecek ve kozmetikler dahil) sensitizasyonu başlatabilir. Genelde sensitizasyon önceden alınan Penisilin total dozu ve alışı süresi ile direkt orantılıdır. Akut sistemik anafilaksi şeklindeki akut allerjik reaksiyonun insidansı çok düşüktür.

2- Toksikite: Penisilin direkt olarak bakteri hücre duvarını etkilediğinden, hayvan hücrelerinin çoğuna zararsızdır. Penisilin G'nin toksik etkileri yüksek konsantrasyonda IM veya IV enjekte edildiğinde direkt irritasyonuna bağlıdır. Böyle yüksek konsantrasyonlar lokal ağrı, endurasyon, trombofilebit veya yanıklıkla sinire enjekte edilirse dejenerasyon oluşturabilir.

Bütün penisilinler santral sinir sistemine irritandır ve nöron eksitabilitesini çok artırır. Bundan dolayı intratekal olarak günde 20000 Ü'den fazlası verilmemelidir.

Penisilin çok yüksek dozlarda verildiğinde toksik etkisi penisilinden çok yanındaki katyonlara (Na ve K) bağılı olarak ortaya çıkabilir. Potasyum tuzu şeklindeki penisilinlerle özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda belirgin hiperkalemi ve buna bağılı kalp bozuklukları oluşabilir. Sodyum tuzu şeklindeki penisilinler ise yüksek dozda verilirse belirgin sodyum yüklenmesi ile konjestif kalp yetmezliği ve diğer ödemli durumlarda, hastalık belirtilerini artırabilirler.

Penisilin yüksek dozda ağız yolu ile verildiğinde gastrointestinal sistem rahatsızlıkları; bulantı, kusma, ishal yapabilir. Bu daha çok Ampisilin, Amoksisilin ile görülür. Metisilin ve Nafsilin özellikle çocuklarda granülozitopeniye neden olabilir. Karbenisilin hipokalemik alkalozise ve serum transaminazlarında yükselmeye yol açabilir.

II. BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ (Klavamlar)^{1,2}

Bu grup ilaçlar yapı olarak penisiline benzerler. Ancak antibakteriyel etkinlikleri çok zayıf yada hiç yoktur. Betalaktamazları irreverzibl olarak inhibe ederler fakat bakteri duvarındaki penisilin bağlayan proteinlerle etkileşmezler. Bazı beta-laktam antibiotiklerle birlikte kullanıldığında, antibiyotığın beta-laktamaz enzimi tarafından hidrolize edilmesini önlerler. Beta-laktamaz inhibitörü olarak halen Klavulanik asid ve sulbaktam kullanılmaktadır.

Klavulanik asidin Tikarsilin ile kombinasyonu (3 gram Tikarsilin + 100 mg Klavulanik asid) Tikarsiline dirençli Enterobakterler, beta laktamaz üreten H.influenza ve S.aureus ve Bakterioidlere karşı Tikarsilin aktivitesini %60-80 artırır. Ps.Aeriginosaya karşı aktivite artışı görülmemiştir.

Klavulanik asidin Amoksisilin ile kombinasyonu (250-500 mg Amoksisilin + 125 mg Klavulanik asid) beta-laktamaz salgılayan Stafilokoklara, Bronhomella katarhalis, H.influenza, N.gonore ve bakterioidlere karşı etkisi yüksek ve P.O kullanılabilin bir preparattır.

Sulbaktam; N.gonore, E.coli, Klebsiella, Hemofilus ve Bakterioides türleri tarafından üretilen Beta-laktamazlara karşı etkin olan semisentetik inhibitördür. Ampisilin ile kombinasyonu (2g Ampisilin + 1g Sulbaktam) parenteral kullanılır. Ancak Sulbaktam ile yapılan klinik deneyler sınırlıdır.

KAYNAKLAR

1. Jawetz E. Penicillins and Cephalosporins, Katzung BG (ed) **Basic Clinical Pharmacology** 3 rd ed, Vol 43 California, Appleton and Lange Co. 516-527, 1987.
2. Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics, **N Engl J Med** Vol 317, No.7, 419-423, 1988.

3. Tomasz A, Albino A, Zanati E. Multiple antibiotic resistance in a bacterium with suppressed autolytic system. *Nature* 227: 138-40, 1970.
4. Molavi A, and Le Frock JL. Antistaphylococcal Penicillins Ristuccia AC, Cunha BA (ed) **Antimicrobial Therapy**, 1st. ed New York, Raven Press Books Co. 197-209, 1984.
5. Mandell GL, Sonde Ma. Antimicrobial agents, Goodman Gilman A (ed) **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 7th. ed. Vol 50, New York, Macmillan Publishing Co. 1115-1137, 1985.
6. Kayaalp SO. Beta-laktam antibiotikler I: Penisilinler **Rasyonel Tedavide Tıbbi Farmakoloji**, 4.baskı, Böl.21, Ankara Toraman ve Ulucan Matbaası, 592-638, 1987.
7. Parry M, Pancoast S. Antipseudomonal Penicillins, Ristuccia AM, Cunha BA (ed): **Antimicrobial Therapy**, 1st. ed, New York, Raven Press Books Co, 197-209, 1984.
8. Reynolds JEF. Penicillins and other Antibiotics, **Martindale, The Extra Pharmacopoeia**, 28th. ed, London, The pharmaceutical press, 1076-1232, 1982.