

PENİSİLİNLER

Prof.Dr. Osman ÖZDEMİR*

Penisilinler antibakteriyel kemoterapide en önemli aşamayı oluşturan antibiyotik çağının açılmasına yol açmışlardır. Bilindiği gibi 1929 yılında Sir Alexander Fleming, petri kutusundaki jelozda üreyen penicillium notatum (yeşil renkli küf mantarı) isimli mantarın etrafında stafilokokların üremediğini görmüş ve filtratta bulunan maddeye (penisilin) adını vermiştir. Deneysel amaçlarla etkinliği ortaya konmuş fakat saflaştırma işlemlerinin uzaması nedeniyle ancak 1940 yılında Oxford'da Florey, Chain ve Heolley penisilini saf halde elde etmişler ve enfeksiyonlarda kullanılabilecek hale getirmişlerdir. İlk yıllarda oldukça az elde edilebildiği için penisilin kullanan hastaların idrarlarında ekstraksiyon yöntemiyle yeniden kazanılan ilaç tekrar kullanılmıştır.

Doğal olarak elde edilen ilk penisilin Benzilpenisilin (penisilin G) adını almıştır. Daha sonra mantar varyetesine ve ortama ilave edilen yardımcı maddelere göre çeşitli penisilinler elde edilmiştir. Örneğin penisilin F, G, K, O, X ve V gibi bunlar romen rakamı ile de anılırlar penisilin I veya penisilin F, Penisilin IV veya penisilin K gibi. Bütün bu penisilin çeşitlerinden bugün için penicillium notatumdan elde edilen penisilin G ve penicillium chrysogenumdan elde edilen penisilin V (fenoksimetilpenisilin) klinikte kullanılmaktadır.

Doğal penisilinlerden penisilin G'nin penisilinaz enzimine karşı dayanıklı olmayışı yanında gram negatif bakterilere karşı genellikle etkili olmayışı

* I.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Beyazıt-İST.

çalışmaları yeni penisilinlerin aranmasına yönelmiştir. 1957 yılında Penisilin ana çekirdeği 6-aminopenisilanik asidin büyük miktarda fermantasyonu yapıldı ve çeşitli yan zincirlerin ilavesi ile farklı özellikte yarı sentetik penisilinler yapıldı. Böylece β -laktamaza dayanıklı, mide asitinden etkilenmeyen ayrıca hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere etkili penisilin çeşitleri klinikte kullanılabilir oldu.

Şimdi sizlere penisilinlerin kimyasal özelliklerini kısaca anlatmak istiyorum. Daha önce de belirttiğim gibi tüm penisilinlerde ortak yapı 6-aminopenisilanik asittir. Bu yapı bir tiazolidin halkası ve bu halkaya bağlı dörtlü bir β -laktam halkasından oluşur. β -laktam halkasına bağlı sekonder amin grubuna ($-NH_2$) çeşitli radikaller bağlanarak amid bağınu oluştururlar. Böylece yeni ve değişik özellikte penisilinler elde edilir. Ancak şu noktayı kesinlikle belirtmek gerekir ki antibakteriyel etki için 6-amino-penisilanik asit çekirdeği bozulmamış olmalıdır. Nitekim penisilinaz ile β -laktam halkası açıldığında şekilde görülen penisiloik asid meydana gelir. Bu maddenin antibakteriyel tesiri olmadığı gibi hapten rolü oynayarak serum proteinleriyle kombinasyon sonucu antijen özellik kazanır. Dolayısıyla penisilin kullanımı ile ortaya çıkan allerjik reaksiyonlarda sorumlu tutulur.

Penisilinler sudaki çözeltilerinin oda ısısında bile etkinliğini 24 saat içinde yitirmesi nedeniyle kuru toz halinde saklanmaktadır. İnjesiyon sırasında su ile karıştırılır ve bekletilmeden kullanılır.

Penisilinler hakkında verdiğim bu kısa genel bilgilerden sonra penisilinlerin tesir mekanizması üzerinde durmak istiyorum. Bilindiği gibi 5 ayrı etki mekanizması antibakteriyel ilaçlar için ileri sürülmüştür. Bunlardan bakteri hücre duvarının sentezinin inhibisyonu ve litik enzimleri aktive etmek suretiyle etkili olmak penisilin grubu antibiyotikleri de içine alır. Bakteri hücresinde tüm hücrelerde bulunan lipoprotein yapısındaki sitoplazma membranına ilaveten bu membranın dış yüzünü örten rijid bir hücre duvarı vardır. Bakteriler aktif transport ile bir çok maddeyi sitoplazmaya alırlar ve hücre içi osmotik basıncı yükseltirler. Ancak bakteri hücre duvarı çok sağlam olduğu için hücrenin bütünlüğü korunur. Aksi halde hücre şişer parçalanır, tersi olursa yani hipertonic bir ortamda bakteri hücresi L şekli ya da protoplast haline dönüşür. İşte penisilin bakteri hücresi için hayati önemi olan hücre duvarının sentezini engelleyerek bakteri hücresini öldürür. Bakteri hücre duvarının ana maddesi polimer yapıdaki müreindir. Polisakkaritlerden oluşan bu yapının sentezi penisilinler tarafından transpeptidaz enziminin inhibisyonu ile engellenir. Buradan çıkan sonuç şudurki gelişmesini tamamlamamış ve üremekte olan bakterilere penisilinler etki eder ve bakterisid etki gösterir. Ama bakteri hücresi gelişmesini tamamlamışsa etkisizdir.

Bakterisid etkili penisilinler ampisilin, amoksilinin vb. hariç antibakteriyel spektrumları aynıdır.

Gram pozitif ve negatif kokuslar üzerine etkilidirler. Gram-negatif basiller geniş spektrumlu olmayan penisilinlere dayanıklıdırlar. Zira gram-negatif bakterilerde hücre duvarından başka lipopolisakarid yapılı bir tabaka daha vardır. Ampisilin, amoksilin, karbenisilin, tikarsilin geniş spektrumludurlar Salmonella, shigella v.s. gram negatif bakterilere karşı etkilidirler. Karbensilin ve tikarsilin Pseudomonas, Proteus ve Enterobacter türlerine karşı da etkilidirler.

Penisilin preparatlarının özellikle yarı sentetiklerin dozu mg üzerinden ifade edilir. Biyolojik olarak ise Bacillus Subtilis'in duyarlı bir suşunun üremesine engel olan en az penisilin miktarı ile karşılaştırılır. Standart preparat saf benzilpenisilin'in Na tuzudur ve bunun (0.6 mg) bir milyon penisilin ünitesidir. Ağırlık başına etkinlik yönünden en etkin penisilin türü penisilin G'dir.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Asid olan benzilpenisilin'in daha stabl şekli Na ve K tuzudur. Plasma yarılama süresi 30 dakikadır. Ağız yolundan verildiğinde mide asidi tarafından parçalanır. Çok azı emilir. Yararlanım iyi değildir. Enjeksiyon yoluyla kullanılır. 15 dak. mak. kan düzeyi oluşur. Enjektelerde edilen dozun %60 kadarı süratle idrarla değişmeden atılır. Bu özelliği nedeniyle penisilin ilk kullanıldığı dönemlerde probenesid vermek suretiyle böbrek tübüllerinde itrahi azaltılır ve daha uzun süre etkinliği sağlanırdı. Bu gün bile probenesid kullanarak daha yüksek kan düzeyi uzun süre muhafaza edilmektedir.

Penisilin-G, kemik iliği ve sinir sistemi hariç vücudun her tarafına dağılır fakat konsantrasyonları değişiktir. Özellikle bakteriyel menenjitte geçirgenlik artar ve serebrospinal sıvıda yeterli konsantrasyonda bulunur.

Penisilin-V, mide asidine dayanıklıdır. Fakat aç karnına alındığında bile 1/2 emildiği için özellikle penisilin V alındığından önce veya sonra 1 saat yiyecek alınmamalıdır.

PENİSİLİN TÜRLERİ

Klinikte kullanılan penisilin türleri altı grupta toplayabiliriz.

1- Penisilnaz'a ve aside dayanıksız kısa etki süreli penisilinler:

Penisilin G bu grupta değerlendirilir Na ve K tuzu kullanılır. Kuru halde

stabildir. IM veya IV enfüzyon şeklinde kullanılır.

2- Aside dayanıklı penisilinler:

Penisilin G'den daha az aktiftirler. Ağız yoluyla verilirler, aynı zamanda yüksek oranda gastro intestinal kanaldan emilirler. Bu grubun içinde inceleyeceğim antibiyotikler:

Penisilin V (fenoksimetil penisilin): Ağız yoluyla alındıktan 1 saat sonra max. kan düzeyi oluşur. 4 saatte bir 250 mg. olarak verilir.

Fenetisilin ve Propisilin: Penisilin V'ye alternatif ilaç olarak kullanılan oral yarı sentetikler. Bunlar boş mideye verilirler.

3- Penisilinaz'a dayanıklı penisilinler:

Bazı bakteriler penisilinaz salgılamakta bu enzimde β -laktam halkasına olan etkisi ile penisilini etkisiz kılmakta idi. 1960 yılında penisilinaza dayanıklı penisilin ilk defa kullanıma girmiştir.

Metisilin: Mide asidi tarafından yıkılır. Bu nedenle i.m. veya i.v. yoldan verilmelidir. Özellikle stafilokokların salgıladığı penisilinaz'a dayanıklıdır. Normal dozu ilk 24 saat içinde 4 saatte 1 gram daha sonra 6 saatte 1 gramdır.

Oksasilin: Metisilinden farkı, mide asidine dayanıklı.

Kloksasilin: Mide asidine dayanıklı ancak besinler emilimini etkiler. Parenteral yoldan verilebilir.

Dikloksasilin: Mide asidine dayanıklı. Parenteral yoldan da kullanılabilir.

Nafsilin: Mide asidine dayanıklı. Staph. aureus suşlarına karşı penisilin G'den daha etkilidir. Büyük bir kısmı karaciğerden safraya itrah edilir.

4- Depo Penisilinler:

Penisilin G'nin organik bazı maddeler ile yaptığı kompleksler suda süspansiyon olarak bulunurlar. Dolayısıyla i.m. enjeksiyon yapıldığında emilim yavaş olur tesir süresi uzar. i.v. yoldan enjekte edilmezler. Emilimden sonra hidrolize olurlar ve penisilin G serbest hale geçer.

Prokain-Penisilin G: Sadece i.m. yoldan verilirler. Prokain ile penisilin G arasında ester bağı vardır. Preparat yeterli kan konsantrasyonu veremiyorsa önceden penisilin G enjeksiyonu yapılır daha sonra prokain-penisilin G

kompleksi uygulanır.

Takviyeli prokain-penisilin G: Çözünen benzilpenisilin avanta-
jlarını taşıyan bir kombinasyondur. Zira 1/4 oranında serbest penisilin G içerir.
Süratli yüksek ve uzun süren kan konsantrasyonu temin eder.

Benzatin-Penisilin G: İki molekül penisilin G, bir molekül benzatin
ile amidbağı ile bağlıdır. Suda 1/5000 oranında çözünür. Süspansiyonu stabl-
dır. i.m. enjeksiyonunda sonra emilim çok yavaş olur. Kan düzeyi düşük
olur. Akut enjeksiyonlarda etkisiz ancak kemoprofilaksiste özellikle Strep.
pyogene'e karşı etkindir. Ara sıra kullanılır. Konjenital sifilisten korunmak
için kullanılır.

5- Genişçe spektrumlu penisilinler:

Ampisilin: Mide asidine dayanıklı fakat penisilinaz'a dayanıksızdır.
Değişmeksizin vücudu terk eder. t 1/2: 60-90 dakikadır. Normal olarak ağız
yolundan alındığında kolay emilir fakat besin emilimi etkileyebilir. Penisilin
G'den daha geniş spektrumludur.

Haemophilus influenzae, salmonella, E.coli shigella üzerine bakterisid et-
kilidir. Tifo tedavisinde kloramfenikolden sonra ikinci ilaçtır. Mutad dozu
ağızdan 6 ila 8 saatte 0.5-2 g. i.v. veya i.m. 4 ila 6 saatte bir 250-500 mg.'dir.

Amoksisilin: Mide-barsak kanalında çok iyi emilir (özellikle yemekten
sonra). Plasma konsantrasyonu ile eşit etkin dozda verilirse iki katı bir kan
düzeyi oluşur. Özellikle kronik bronşitte mukoid'e nüfuz etme oranı yüksektir.
Tedavide bu durum avantajdır. Ampisiline göre diyare daha az rastlanan bir
yan etkidir. Oral dozu 8 saatte 250 mg'dır. Parenteral şekilde kullanılır.

Ampisilin esterleri: Ampisilin tiazolidin halkasındaki serbest karboksil
grubunun uygun organik bazlarla esterleştirilmesi ile elde edilir.

Bakampisilin, Pivampisilin, Talampisilin ampisilinden daha lipofiliktir.
Absorbsiyonları da daha iyidir. Vücutta ampisiline hidroliz edilerek etkinlik
kazanırlar. Kan ampisilin düzeyleri sadece ampisilin alındığında elde edilen
düzeylerin iki mislidir. Diyareye daha sık neden olurlar.

6- Geniş Spektrumlu Penisilinler

Ampisilin etkili olduğu türlerden başka özellikle pseudomonas aerugino-
sa, proteus ve Enterobacter türlerine ayrıca E.coli suşlarına etkilidir. Özellikle
yukarıda sayılan gram-negatif bakterilerden ileri gelen idrar yolları enfeksiyon-
larında ve sepsisemilerin tedavisinde tavsiye edilirler. Bu maksatla kullanılan

aminoglikozid tipi antibiyotiklerin bir kısmı ile kombine olarak kullanılırlar.

Karbenisilin

Emilimi az olduğundan sadece i.v. yoldan verilir. Özellikle pseudomonas aeruginosaya karşı kullanılır. i.m. veya i.v. yoldan 4-6 saatte bir enjeksiyon yapılmalıdır. Günlük total dozu 4-8 gram arasındadır. Septisemi hallerinde 20-30 gram total olarak verilebilir. Gentamisini in vitro inaktive edebilir. İki ilaç bir enjektöre çekilmemeli ayrıca infüzyon şişesine beraberce katılmamalı. İkisinin bir arada verilmesi gereken durumlarda gentamisinin serum konsantrasyonu ölçülmelidir.

Karbenisilin fenil esteri karfesilin oral kullanım için uygundur. Hidrolizden sonra karbenisilin sistemik dolaşıma geçer. Fakat esas endikasyonu uzun süreli psodomonas aeruginosa'dan oluşan idrar yolları enfeksiyonlarında etkilidir.

Tikarsilin: İdrar yolları enfeksiyonlarında kullanılan tikarsilin i.v. veya i.m. yoldan kullanılır. Önemli sistemik enfeksiyonlarda i.v. enfüzyon yoluyla da kullanılır.

Beta-laktamaz inhibitörleri ve Penisilinlerle kombine preparatları:

Bakterilerin beta-laktamaz üretilmesi, penisilinlere karşı doğal ve kazanılmış rezistansın en önemli etkenidir. Bu nedenle beta-laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir.

İrreversibl inhibisyon yapanlarda klavulanik asid ve sulbaktan tedavide kullanılanlardır. İkisi de PBP'e dokunmaz, kendi başlarına etkin değildirler. İstisna olarak N. gonorrhoeae sulbaktana duyarlıdır. Klavulanik asit tedavide amoksilin ile beraber kullanılır; oran 1/4'tür. Sulbaktam ampisilin ile birlikte kullanılır, oranı da 1/2'dir. Sulbaktam daha az absorbe edilir. Fakat BOS'a daha fazla girer ve stabildir.

PENİSİLİNLERİN YAN ETKİLERİ

Penisilinlerin en çok rastlanan yan etkileri allerjik tabiatlıdır. Bu özellik tüm penisilinlerde mevcuttur. Penisilin türevleri arasında çapraz olarak allerjik özellik vardır. Ortaya çıkan belirtilen çok değişik şekillerde de olabilir. Örneğin ürtiker, cilt döküntüleri, anjiyonörotik ödem, serum hastalığı ve nihayet anafilaktik şok. Ancak bu belirtilerin bir bölümü yüksek oranda ortaya çıkar. Bir bölümü ise örneğin anafilaktik şok nadir görülen (%0.04-0.05) önemli bir yan etkidir. Akut sistematik anafilaksi parenteral kullanımdan sonra

daha yüksek oranda görülür.

Yazımın başında da belirttiğim gibi penisilin ana çekirdeğinin yıkılma ürünü olan penisilolik asit ve 6-aminopenisilanic asidin antijen özellik göstererek proteinlerle kompleks teşkil ettiği saptanmıştır. Bu durum allerji reaksiyonlarının nedeni olarak gösterilmektedir. "Bundan korunmak (anafilaksi) için ne yapılmalıdır?" sorusuna karşılık şöyle yanıt verilebilir.

- a) Daha önce hastaya penisilin verilir verilmediği, verildiyse reaksiyon yapıp yapmadığı öğrenilir.
- b) Penisilinlerin yıkım ürünü ve allerjinin kaynağı olarak kabul edilen penisilolik asidin proteinle birleşmiş şekli olan penisiloylpolizin ve minör determinanttan oluşan karışım ile cilt testinin yapılması sağlanır.

Bu iki tedbir uygulanırsa sorun bir ölçüde çözülür. Cilt testi hakkında biraz ayrıntılı bilgi vermek gerekirse şöyle söylenebilir. Şayet yukardaki karışım elde mevcut değilse ön kola (dirsek ile bilek arası) penisilin G 0.1 mg penisilin preparatı 0.05 ml. salinde çözündürülerek intradermal yapılır. Aynı anda diğer kolun aynı bölgesine kontrol için sadece salin yapılır. Sonuç negatifse 20 dakika sonra 5 ile 10 defa daha konsantre (güçlü) çözelti ile deneme tekrarlanır. Sonuç yine negatif (yani reaksiyon yoksa) küçük doz S.C. yoldan emin olarak denenir. Yine bir reaksiyon yoksa enjeksiyon yapılır. Şayet enjeksiyondan sonra minör reaksiyon olursa H1 reseptör blokörü bir antihistaminik veya adrenal steroid ile tedavi edilir.

Allerjik reaksiyonların dışında çok yüksek dozlarda SSS irritasyonlar ortaya çıkabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda 15 g/gün aşılmışsa koma konvülsiyon oluşur. Özellikle yüksek doz kullanımda penisilin değil, kationların toksisitesi önem kazanır. Özellikle Na⁺ ve K⁺ iyonları sorun yaratabilir. K⁺ aşırısı böbrek yetmezliği ile birleşirse hiperkalemi gelişebilir. Na⁺ ün aşırı ise konjestif kalp yetmezliği belirtilerini artırır.

Prokain-penisilin i.v. enjeksiyonundan sonra kapillerde kristaller blok yapabilir. Ağız yolundan kullanılan penisilinlerde ise normal barsak florasını etkilemek suretiyle orta derecede ishal görülebilir. Ampisilin kullananlarda cilt döküntüleri yaygın bir yan etkidir. Bu özelliğin infeksiyöz mono nükleoz da bir teşhis aracı olarak da değeri vardır. Allopurinol kullanan hastalarda ampisilin daha sık cilt döküntüleri yapar.