

# TETRASİKLINLER

---

-FARMAKOLOJİ

-ANTİBİYOTİKLER

-TETRASİKLINLER

# Tetrasiklinler

Etki Mekanizması: Bakteri hücrelerine girerek ribozomların 30S alt birimine bağlanırlar ve protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki oluştururlar.

- Protein sentezini inhibe ederek etki gösteren antibiyotiklerden en az seçicilik gösteren; **en geniş spektrumlu antibiyotiklerdir.**
- Seçicilikleri az olduğu için yüksek dozda memeli hücrelerinin ribozomlarında da protein sentezini inhibe etme potansiyelleri vardır fakat normal dozda böyle bir etki beklenmemektedir.

# Tetrasiklinler

## Farmakokinetik

- Jejunumun yukarı kısmında absorbe edilirler. Karaciğerden safraya atıldıkları için parenteral uygulamada da bir miktar feçese geçer.
- Bu geniş spektrumlu antibiyotikler karaciğerden safraya itrah edildiklerinde feçeste kalarak kolon mikroflorasını bozarlar ve süperenfeksiyon oluşumuna yol açabilirler.
- Plazma proteinlerine değişik oranlarda bağlanırlar.
- Karaciğerde sekestrasyona uğradıkları için sanal dağılım hacmi totalin 1,5-3 katıdır.

# Tetrasiklinler

## Farmakokinetik

- Safrada plazmadakinden 5-20 kat daha fazla bulunur.
- Tek dozdan sonra bile kemik dokusuna ve malign tümör dokusuna geçer.
- Kalsiyum, demir, çinko, alüminyum ve magnezyum gibi polivalent (+2 ve +3 değerlikli) metal bileşikleri ile gastrointestinal kanalda şelat oluştururlar ve tetrasiklin inaktive olur; bu şelat suda çözünmediği için absorbe edilmez. Tetrasiklin ile birlikte bu metalleri içeren antiasid ilaçlar, antianemik ilaçlar; süt, yoğurt gibi kalsiyum yönünden zengin gıdalar kullanılmamalıdır. (Parenteral tetrasiklin kullanımında da biyoyararlanım azaldığı gözlenmiştir.)

# Tetrasiklinler

## Antimikrobik Spektrum

- En geniş spektrumlu antibiyotik grubu olduğu için çeşitli gruplardan çok sayıda bakterilere karşı etki ederler.
- Riketsiya, klamidya, spiroket, mycoplasma, leptospira, actinomyces türlerine ve bazı protozoonlara etki eder.
- İlk çıktığı zamana göre etkinliği azalmış olsa da Gram (+) koklara karşı etkilidir.
- Çok güçlü olmamakla birlikte Gram (+) basillere karşı da etkilidir.
- Brucella, Vibrio cholerae, Pseudomonas mallei, Hemophilus ducreyi, Yersinia pestis, Bordetelli pertussis, Francisella tularensis gibi gram (-) basillere etki eder.

# Tetrasiklinler

## Rezistans

- Rezistans oluşumu yavaş ve çok aşamalıdır.
- İlk zamanlar Enterobacteriaceae türlerinden çoğu tetrasiklinlere duyarlıyken artık rezistan durumdadır.
- Pseudomonas aeruginosa suşları rezistandır.
- Tetrasiklin türleri arasında genelde **çapraz-rezistanslık** vardır.
- Kloramfenikol ile düzenli çapraz-rezistanslık yoktur.

# Tetrasiklinler

## Rezistans

- 4 mekanizma ile oluşur:

1. Aktif transport ile hücre içine taşınmayı sağlayan taşıyıcı proteinin bozulması

2. Efflux aktif transport sistemi oluşması (Tetrasiklinleri dışarı pompalar)

3. Tetrasiklinleri inaktive eden enzim salgılanması

4. Ribozoma girişin engellenmesi (Ribozom koruyan proteinlerin oluşması ile)

# Tetrasiklinler

## Kullanılış

- Oral, parenteral veya lokal olarak uygulanır.
- Sistemik olarak sık kullanılırlar bu nedenle gereksiz yere rezistans oluşumuna sebep olmamak için lokal kullanıma dikkat edilmelidir.
- Gebe kadınlarda ve 8 yaşından küçük çocuklarda (bazı kaynaklara göre 12 yaşından küçüklerde) kullanılmamalıdır; etkili başka bir ilaç olmadığı durumlarda kullanılmaktadır. Sütle atıldıkları için emzirenlerde de kontrendikedir.
- Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanımı önerilmez.



# Tetrasiklinler

## Kullanılış

Bazı Önemli Endikasyonları
❖ Riketsiya enfeksiyonlarında en tercih edilen ilaçlardandır.
❖ Klamidya kaynaklı trahom, pnömoni, blenore, psitakozis ve pelvis-içi organ iltihaplı hastalıklarında en etkili ilaçlardır.
❖ Veba ve brusellozda diğer antibiyotiklerle kombinasyonu kullanılır.
❖ Whipple hastalığında kullanımı vardır.
❖ Kolerada rehidratasyonla beraber kullanılır. Borelioziste (rekurrent ateş) kullanılır.
❖ Sinüzit tedavisinde ve kronik bronřit akut alevlenmesinde kullanılabilir.

# Tetrasiklinler



# Tetrasiklinler

## Yan Etkileri

### Gastrointestinal Yan Etkiler

- Mide-bağırsak kanalının tahrişine bağlı olarak bulantı, kusma, diyare ve anoreksi sık görülür.
- Ağızda hoş olmayan bir tat oluşturabilir.
- Bağırsak florasını değiştirebilir.
- Süperenfeksiyona bağlı psödomembranöz kolit oluşabilir.

# Tetrasiklinler

## Yan Etkileri

### Dişlerde ve Kemiklerde Diskolorasyon ve Gelişme Bozukluğu

- Yeni oluşmakta olan diş ve kemiklerdeki kalsiyum ile şelat oluşturarak toplanır; diş ve kemiklerde **diskolorasyon** yani kahverengimsi lekeler oluşur. Bu durum **8 yaş altı** (bazı kaynaklarda 12 yaş altı) çocuklarda ve **gebelerde** oluşur; yetişkinler için böyle bir risk söz konusu değildir.
- Bebeklerde ve küçük çocuklarda kemiklerde ve kalıcı dişlerde renklenmeyle beraber dişlerin mine ve dentin tabakalarında **hipoplazi** de yapabilir.
- Gebelerde uzun süre tetrasiklin tedavisi sadece diş ve kemiklerde diskolorasyon oluşturmakla kalmaz, fetüste **gelişim bozukluklarına ve deformitelere** de yol açabilir.
- Ergenlik çağında olanlarda kemik gelişiminde geçici inhibisyon yapabilir.
- Tırnaklarda diskolorasyon ve onikoliz yapabilir.

# Tetrasiklinler

## Yan Etkileri

### Karaciğer Üzerine Toksik Etki

- Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olan kişilerde karaciğerde yağlı dejenerasyon yapabilir.
- Karaciğer hastalığı olanlarda tetrasiklin yüksek dozda ve parenteral olarak verilmemelidir.
- Yüksek doz tetrasiklin, karaciğer hasarı olmayan kişilerde de hasar oluşumuna yol açabilir.
- Tetrasiklin ile birlikte hepatotoksik etkili başka bir ilaç kullanımında dikkatli olunmalıdır.
- Gebelerde karaciğeri bozabilirler.

# Tetrasiklinler

## Yan Etkileri

### Böbrek Üzerine Yan Etki

- Böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilerde yüksek dozda veya uzun süreli tetrasiklin tedavisi asidoz, azotemi, hiperfosfatemi ve ciddi elektrolit dengesizliğine yol açabilir.
- Böbrek yetmezliğini artırabilir. (Böbrek yetmezliğinde tetrasiklin ve oksitetrasiklin kontrendikedir.) Böbrek yetmezliği durumunda doksisisiklin tercih edilebilir.
- Güçlü diüretiklerle ya da başka nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanım durumunda toksisite artar.

# Tetrasiklinler

## Yan Etkileri

### Işığa Duyarlılık

- Güneş ve ultraviyole ışığa karşı hassasiyet oluştururlar.
- Tetrasiklinlerin ciltte birikmesiyle oluşur ve yaz mevsiminde daha sık görülür.
- Aşırı esmerleşme, dermatit, onikoliz ve tırnaklarda pigmentasyon görülebilir; bu yan etkiler sarışın kişilerde daha belirgindir.

# Tetrasiklinler

## Yan Etkileri

### Alerjik Belirtiler

- Aeyrek olarak ürtiker, non-trombositopenik purpura, anjiuoödem ekfoliyatif dermatit gibi alerjik cilt reaksiyonları yapabilir.
- Lokal kullanımda alerjik belirtiler daha sıktır.

### Beyin Psödotümörü

- Tetrasiklin tedavisi uygulanan yenidoğan ve bebeklerde kafa-içi basıncının artmasına bağılı olarak fortanellerde şişme ve gözde papilla ödemi ile belirgin, beyin tümörünü taklit eden geri-dönüşlü bir durum ortaya çıkabilir.



# Tetrasiklinler

## Yan Etkileri

### İv ve İm Kullanımında Oluşabilecek Sorunlar

- İntravenöz verilişte tromboflebite neden olabilir.
- İntramüsküler verilişte enjeksiyon bölgesinde ağrı ve infiltrasyona sebep olabilir.

### Hematolojik Bozukluklar

- Bağırsak mikroflorasını bozduğu için buradaki K vitamini sentezi azalır ve kalsiyum ile şelat oluşturur. Böylece kan pıhtılaşmasını bozar; oral antikoagülanların etkisini artırır.

# Tetrasiklinler

## Yan Etkileri

### SSS Üzerine Yan Etkiler

- Şuan kullanılmayan minosiklin iç kulak sıvısında birikir ve vestibüler bozukluk belirtileri oluşturur: Baş dönmesi, bulantı, denge problemi, ataksi ve kulak çınlaması gibi.

### Çizgili Kaslar Üzerine Yan Etki

- Çizgili kaslarda nöromüsküler aşırımı bozabilirler.
- Myastenia gravis hastalarında daha belirgin yan etkiler oluştururlar; kaslardaki güçsüzlüğü artırabilirler.

# Tetrasiklinler

## İlaç Etkileşimleri

- Birlikte uygulandıklarında penisilinlerin bakterisid etkisini azaltırlar. Birlikte kullanılmamalıdır.
- Güçlü diüretikler ile birlikte kullanımda nefrotoksisite artar.
- Metal bileşikleri (kalsiyum, demir, alümiyum, çinko, magnezyum) ile ve kalsiyumca zengin besinlerle (süt ve süt ürünleri) şelasyon oluşturur ve inaktive olur; birlikte tüketilmemeli. Tüketilecekse tetrasiklini aldığı saat ile arasında en az 2 saat olmalı.
- Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir; tetrasiklin kullanan kadınlarda istenmeyen gebeliğe neden olabilir, ek yöntem kullanılmalıdır.

# Tetrasiklinler

- Farmakokinetik farklarından dolayı 3 gruba ayrılır:

Tetrasiklinler		
<b>Kısa Etkili</b> Tetrasiklin Oksitetrasiklin	<b>Orta Etkili</b> Demetilklortetrasiklin Metasiklin	<b>Uzun Etkili</b> Doksisiklin Minosiklin

<b>Türkiye'de Müstahzarı Bulunan Tetrasiklinler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tetrasiklin</li><li>▪ Doksisiklin</li><li>▪ Oksitetrasiklin</li></ul>
---

# Doksisiklin

- Günümüzde en çok tercih edilen tetrasiklidir.
- Daha lipofilik olmasından dolayı diğerlerine göre daha güçlü etkinlik gösterir. (Doksisiklin ve minosiklin **en fazla lipofilik** olan tetrasiklinlerdir fakat minosiklin iç kulağın denge organını bozduğu için kullanılmamaktadır.)
- Mide-bağırsak kanalından %95 oranında absorbe edilir ve absorpsiyonu besinlerler alındığında azalmaz.
- Mide-bağırsak kanalından yüksek oranda absorbe edildikleri için mikroflorayı diğer tetrasiklinler kadar bozmaz. Bu nedenle diyare yapma riski düşüktür.
- Dokulara ve dış salgılara önemli derecede nüfuz ederler.
- Karaciğerde metabolize edilir ve safra içine itrah edilir; enterohepatik dolanıma girer bu nedenle eliminasyon yavaşlar; etki süresi uzar.
- Eliminasyon böbrekten bağımsız olduğu için böbrek yetmezliğinde kullanılabilir.

# Doksisiklin

## ENDİKASYONLARI

Mycoplasma pneumoniae kaynaklı atipik pnömoni, Ureaplasma urealyticum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında eritromisine alternatiftir.

Aktinomikoz, antraks, tetanos, leptospiroz tedavisinde penisilin G'nin alternatifidir.

Penisilin alerjisi olan sifiliz hastasında seftriaksonla birlikte alternatiftir.

Enflamatuvar akne vulgaris tadisinde endikedir.

Enterotoksik E. Coli kaynaklı turist diyaresinde önleme ve tedavide kullanılabilir. (Daha çok florokinolonlar tercih edilir.

Kinin, klorokin, sülfonamide rezistan Plasmodium falciparum kaynaklı sıtmada önleme ve tedavide kombinasyon halinde kullanımı vardır.

Bacterioides fragilis rol oynadığı karın-içi ve pelvis-içi iltihaplanmalarda aminoglikozidle birlikte kullanılabilir.

# Doksisiklin

## TÜRKİYE'DE DOKSİSİKLİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- MONODOKS KAPSÜL 100 MG
- TETRADOX KAPSÜL 100 MG

! Doksiklin kapsülleri bol su ile yutulmalıdır; ilacı yutmadan önce su içmeli ve boğazı yumuşatmalı ve yuttuktan sonra da bol su içmelidir çünkü nadir de olsa özofagusta takılıp ülserasyon yapabilir. !

# Tetrasiklin

- Doksisisiklinin çıkmasıyla birlikte kullanımını azalmıştır.
- Absorpsiyonu ortalama %77'dir ve absorpsiyon besinler tarafından azaltılır.
- Fazla lipofilik değildir; büyük bir kısmı böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.



# Tetrasiklin

## TÜRKİYE'DE TETRASİKLİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- TETRA KAPSÜL 250 MG-500 MG
- ACNEDUR MERHEM %3
- AKNESİLEX MERHEM %3
- DURUMEX MERHEM %3
- İMEX MERHEM %3
- NOACNE MERHEM %3

# Oksitetrasiklin

- Plazma proteinlerine en az bađlanan (%35) tetrasiklidir.
- Büyük kısmı böbreklerden atılır, fazla lipofilik değildir.
- Oral veya parenteral olarak kullanımı vardır fakat Türkiye'de sadece lokal kullanım mevcuttur.

# Oksitetrasiklin

## TÜRKİYE'DE OKSİTETRASİKLİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- POLİMİSİN DERİ MERHEMİ
- TERRAMYCİN DERİ MERHEMİ
- POLİMİSİN GÖZ MERHEMİ
- TERRAMYCİN GÖZ MERHEMİ

# KAYNAKLAR

- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt*, 13. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
- Li Moorman R. In Opioids: Whalen K(ed). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6. ed. Çin, Wolters Kluwer, 2015.