



T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PENİSİLİN G ANTİBİYOTİĞİNİN BOZUNMASININ
KİNETİĞİNİN MODELLENMESİ**

Hilal ÇELİK

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi İmran GÖKER

İSTANBUL-2024

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PENİSİLİN G ANTİBİYOTİĞİNİN BOZUNMASININ
KİNETİĞİNİN MODELLENMESİ**

Hilal ÇELİK

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi İmran GÖKER

İSTANBUL-2024

ÖZET

PENİSİLİN G ANTİBİYOTİĞİNİN BOZUNMASININ KİNETİĞİNİN MODELLENMESİ

Bu çalışma öncelikle, Penisilin G metabolizasyon süreçlerinin literatür taramasıyla incelenmesi ile başlamaktadır. Daha sonra, Penisilin G metabolizması sırasında oluşan metaloitlerin zaman içerisinde konsantrasyondaki değişimine ait kinetik verilerin matematiksel modellenmesi MATLAB® programı kullanılarak geliştirilmektedir. Elde edilen model, metaloitlerin zamanla birikimini ve ilacın vücutta seyri üzerindeki etkilerini belirlemek için kullanılmaktadır. Bu metabolik sürecin matematiksel olarak modellenmesini ve analizini gerçekleştirerek, ilacın zaman içerisinde vücutta birikim oluşturmaya gibi önemli kısımları açıklamayı amaçlamaktadır.

Penisilin G ilacının enzim ile metabolizmasına ait kinetik veriler Fadi Aldeek ve Daniele Canzani araştırmış olduğu makaleden alınmıştır (Fadi Aldeek, 2017) . Penisilin G'nin enzimlerle metabolizma olması sonucunda penisiloik asit, penisilik asit ve penilloik asit gibi metabolitler oluşmaktadır. Bu metabolitlerin zamanla birikerek vücutta kararlı bir duruma ulaşması, ilacın etkileri ve yan etkileri üzerinde önemli bir etkiye neden olmaktadır. Bu durum ilacın uzun süre kullanımını sağlık üzerinde etkilerini de belirleyebilmektedir. Elde edilen bulgular, Penisilin G benzer reaksiyonlarda da aynı duruma neden olabileceği öngörüsünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, Penisilin G'nin metabolizmasıyla ilgili mevcut bilgileri derinleştirirken, ilacın uzun vadeli etkileri hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca kullanılan MATLAB® gibi matematiksel modelleme araçlarının ilaç metabolizması araştırmalarında nasıl etkili bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra ilaç geliştirme süreçlerinde, klinik uygulamalarda ve sağlık politikalarının oluşturulmasında katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beta-Laktam Antibiyotik, Farmakokinetik, Farmakodinamik, Penisilik asit, Penisiloik asit, Penilloik asit

ABSTRACT

MODELING THE KINETICS OF THE DEGRADATION OF PENICILLIN G ANTIBIOTIC

This study begins by examining Penicillin G metabolization processes through literature review. Then, mathematical modeling of the kinetic data of the change in concentration of metalloids formed during Penicillin G metabolism over time is developed using the MATLAB® program. The resulting model is used to determine the accumulation of metalloids over time and their effects on the course of the drug in the body. By mathematically modeling and analyzing this metabolic process, it aims to explain important parts such as the accumulation of the drug in the body over time.

Kinetic data regarding the enzyme metabolism of penicillin-G drug was taken from the article researched by Fadi Aldeek and Daniele Canzani (Fadi Aldeek, 2017). As a result of the metabolism of penicillin-G by enzymes, metabolites such as penicilloic acid, penicillic acid and penilloic acid are formed. The accumulation of these metabolites over time and reaching a stable state in the body causes a significant impact on the effects and side effects of the drug. This may also determine the effects of long-term use of the drug on health. The findings support the prediction that Penicillin-G may cause the same situation in similar reactions.

As a result, it deepens current knowledge about the metabolism of Penicillin-G while revealing important clues about the long-term effects of the drug. It also shows how mathematical modeling tools such as MATLAB® can be used effectively in drug metabolism research. In addition, it contributes to drug development processes, clinical practices and the creation of health policies.

Keywords: Beta-Lactam Antibiotics, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Penicillic Acid, Penilloic Acid, Penicilloic Acid

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında benden yardım ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi İmran GÖKER'e, Eğitim hayatımda bu aşamaya gelmemi sağlayan annem Rahime KAYACI, babam Kasım KAYACI kardeşlerim Fatma Nur KAYACI ve Fazlı Can KAYACI'ya, Varlığını, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiren, hayat arkadaşım eşim Semih ÇELİK'e çok teşekkür ederim.

Hilal ÇELİK

İSTANBUL 2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Motivasyon.....	1
1.2. Çalışmanın Amacı	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Farmakoloji	3
2.1.1.Farmakolojinin genel prensibi.....	3
2.1.2. Farmakolojinin alt bilim dalları	4
2.1.3. Farmakolojinin önemli kavramları.....	5
2.2. İlacın Etkisinin Zamana Bağlı Değişimi	9
2.3. Antibiyotikler.....	9
2.3.1. Antibiyotiklerin tarihçesi	10
2.3.2. İdeal antibiyotik	10
2.3.3. Antibiyotiklerin geliştirme aşamaları.....	11
2.3.4. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları	14
2.4. Beta Laktam Antibiyotikleri	15
2.4.1.Beta laktam antibiyotiklerin yapısı	15
2.4.2.Beta-laktam Antibiyotiklerin Sınıflandırılması.....	16

2.4.3. Penisilin G	21
2.4.4. Beta laktam antibiyotiklerin etki mekanizması	22
2.5. Enzimler	24
2.5.1. Enzim inhibitörleri	24
2.5.2. Enzim yapısı	25
2.5.3. Enzimleri etkileyen faktörler	26
2.5.4. Enzim ölçümleri	26
2.5.5. Enzimlerin sınıflandırılması	27
2.5.6. Enzim kinetiği	29
2.5.7. Beta laktamaz (Beta laktamaz) enzimleri	30
2.5.8. Beta laktamazların sınıflandırılması	30
2.5.9. Beta laktamazların mekanizması	32
2.5.10. Beta laktam antibiyotikler ve beta laktamaz aracılı antibiyotik direnci	34
2.6. Reaksiyon Kinetiği	35
2.6.1. Reaksiyon hızını	36
2.6.2. Michaelis-Menten kinetiği	38
2.7. Literatür Taraması	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Model Oluşturulması	44
3.2. Modelin Kurulması	46
3.3. Modelin Algoritmaya Uyarlanması	47
3.4. Veri Seti Oluşturarak Analiz	47
3.5. MATLAB® Kodunun Oluşturulması	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKÇA	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Yeni ilaç geliştirme süreçleri 13

Tablo 4.1: Fadi Aldeek ve Daniele Canzani'nin yaptığı çalışmadan alınan veriler ... 49



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Doz ve etki ilişkisi (farmakokinetik ve farmakodinamik)	5
Şekil 2: Antibiyotik Sınıflandırması	16
Şekil 3: Beta-laktamların çekirdek yapısı (MedChem Designer programı kullanılarak çizildi.)	20
Şekil 4: Penisilin G kimyasal yapısı. UIPAC adı: (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okzo-6-(2-fenilasetamido-4-tiyo-1-azabisiklo [3.2.0] heptan-2-karboksilik asit	21
Şekil 5: Konsantrasyona karşı hız eğrisi	27
Şekil 6: Benzil penisiloik asittin kimyasal yapısı	41
Şekil 7: Benzil peniloik asittin kimyasal yapısı	42
Şekil 8: Benzin penisilik asittin kimyasal yapısı.....	42
Şekil 9: Penisilin G'den Penisiloik asit oluşum tepkimesi	43
Şekil 10: Penisilin G ve metabolitlerinin akış diyagramı.....	47
Şekil 11: Penisilin G ve metabolitlerinin zamana karşı konsantrasyon eğrisi	50
Şekil 12: Penisiloik asidin zamana karşı reaksiyon hızı grafiği.....	51
Şekil 13: Peniloik asidin zamana karşı reaksiyon hızı grafiği	51
Şekil 14: Penisilik asidin zamana karşı reaksiyon hızı grafiği.....	52
Şekil 15: Penisilin G metabolize olması sonucunda oluşan metabolitlerinin	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış olan bazı simgeler ve kısaltmaları, açıklamaları aşağıda sunulmaktadır.

Simge	Açıklama
ESBL	Genişletilmiş Spekturumlu Beta Laktamazlar
E. Coli	Escherichia Coli Spekturum
ES	Enzim Substart
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
GN	Gram negatif bakterileri
GP	Gram pozitif bakterileri
PD	Farmakodinamik
PK	Farmakokinetik
FAD	Flavin Adenin nükleotid
FMN	Flavin mononükleotid
mL	Mililitre
ng	Nanogram
PBP	Penisilin bağlayıcı proteinler
CHB ₁	Kovalent heterobivalent

1. GİRİŞ

Dünya nüfusunun artışı ve sanayileşmenin ilerlemesine bağlı olarak yerleşim yerlerinde nüfus yoğunluğunun artması beraberinde bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojik faktörlerinin ön plana çıkmasına ve buna bağlı olarak bu hastalıkların kontaminasyonunun insidans ve prevalans artışına neden olmuştur. Bu tip hastalıkların tedavisinde antibiyotikler uzun yıllardır mikroorganizmalarla mücadele etmek için kullanılan önemli bir araçtır.

Günümüzde hastalıkların etiyopatogenezinin anlaşılması, biyolojik yapısının tanınması ve teknolojiye gelişmeler ile bu antibiyotiklerin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Fakat yeni bir ilacın keşfedilmesi ve kullanıma sunulması esnasında başvurulmuş in vitro ve in vivo çalışmalar maliyeti yüksektir. Ayrıca uzun zaman süreci de gerektirmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda başarısızlıklara bağlı olarak gerekli desteğin azalması sonucu bu alana yönelik çalışmalarda ilerlemelerde sektöre uğrayabilmektedir. Ancak bu sorunların üstesinden gelebilmek için yeni çözümlerin üretilmesine ihtiyaç duyulabilmektedir. Bundan dolayı yapay zekâya dayanan algoritmalar gibi pek çok yeni teknolojik imkândan yararlanılarak Farmasötik alandaki araştırma ve geliştirme çalışmaları yürütülmektedir. Özellikle, yeni bileşimlerin tasarımı, sanal tarama ve moleküller modelleme gibi alanlarda bu teknolojik imkânlardan yoğun bir şekilde faydalanılmaya başlanmıştır. Bu yaklaşım sayesinde moleküller özellikleri hakkında hızlı ve etkin tahminler yapmak ve bu tür moleküller arasındaki etkileşimlerin simülasyonunu ortaya koymakta mümkün olabilmektedir (Mouton, Michael N., Cars, Derendorf, & George L., 2005).

1.1. Motivasyon

Bu çalışmanın yürütülmesindeki temel gerekçe mikroorganizmalarla mücadelede etkin bir Farmasötik ajan olan Penisilin G'nin aynı zamanda önemli

bir yan etkisinin olmasında etkili rol oynayabilecek metabolitlerinin oluşumuna yönelik kinetik süreçleri araştırmaktır.

1.2. Çalışmanın Amacı

Alerjik yan etkilere neden olan metabolitlerinin oluşum mekanizmalarını modelleyerek bu yan etkinin azaltılmasına yönelik gelecekte yürütülmesi muhtemel çalışmalara bir model sunmaktadır. Önerilen çalışmanın, antibiyotiklerin farmakokinetik süreci ele alınarak metabolitlerine ayrışmasının modellemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Farmakoloji

Eski dönemlerde yaşayan insanlar birçok bitki ve hayvansal madde kullanarak yararlı veya yararsız (toksik) maddeler üretmişlerdir. Üretilen maddelerin zaman içerisinde yararlı veya toksik etkilerinin olduğu fark edilmiştir. Bu dönemde günümüze kadar tıbbi rasyonel metotla kazandırmak için araştırmalar yapılmış fakat yapılan araştırmalar deney ve gözleme dayalı olmadığı için, başarılı olamamıştır. 17. yüzyılın sonlarına doğru gözlem ve deney kullanılarak yapılan araştırmalar tıp alanında yerini almaya başlamıştır. Rasyonel terapötik kavramların özellikle kontrollü klinik çalışmalar yapılmasıyla tedavi edici etkilerinin doğru değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Bu şekilde bir ilacın tıp alanında kullanımı ve ilaç bilimi olarak farmakoloji bilimi gelişmeye başlamıştır (Katzung, Masters, & Trevor, Temel ve Klinik Farmakoloji: Temel Prensipler, 2014, s. 1).

Farmakoloji, ilaçların vücuttaki hücreler, dokular, organlar ve sistemler üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin mekanizmalarını, yan etkilerini, dozajını, uygulama yollarını ve kullanım süresini gibi faktörleri inceleyen bir bilim dalıdır (Katzung, Kruidering-Hall, Tuan, Vanderah, & Trevor, 2005). Bu çalışmalar ilaçların araştırma ve geliştirme çalışmalarının yürütülmesinde ve hastalar üzerinde kullanımının belirlenmesinde önem taşımaktadır (Katzung, Masters, & Trevor, Temel ve Klinik Farmakoloji: Temel Prensipler, 2014).

2.1.1.Farmakolojinin genel prensibi

Biyolojik fonksiyonlarda değişiklik oluşturan maddeleri ilaç olarak tanımlanabilmektedir. Genellikle ilaç molekülü, biyolojik bir sistemin üzerinde düzenleyici etki gösteren spesifik bir molekül ile aktive edici ve inhibe edici etki göstermektedir. Hedef olan molekül reseptör olarak adlandırılmaktadır.

İlacın reseptör ile kimyasal etkileşime girmesi için büyüklüğü, elektrik yükü, şekil ve atomik bileşene sahip olması gerekmektedir. Kısaca uygun ilaç vücut tarafından istenilen bir hızda deaktive edilmesi veya atılması uygun etki süresine sahip olduğunu göstermektedir (Katzung, Masters, & Trevor, Temel ve Klinik Farmakoloji: Temel Prensipler, 2014, s. 4).

2.1.2. Farmakolojinin alt bilim dalları

Farmakoloji, ilaçların etkilerini inceleyen bir bilim dalıdır ve birkaç alt alana sahiptir. Bazı farmakoloji alt alanları:

a) Klinik Farmakoloji: İlaçların insanlarda nasıl çalıştığını ve etkilerini inceleyen bilim dalıdır. İlaç dozajları ve yan etkileri ve gibi konular içermektedir.

b) Toksikoloji: Zehirli maddelerin etkilerini inceleyen bilim dalıdır. Hem terapötik ilaçların yan etkilerini hem de çeşitli kimyasalların zararlarını araştırmaktadır.

c) Farmasötik Farmakoloji: İlaçların formülasyonu, üretimi ve kullanımıyla ilgili araştırmaları kapsamaktadır. İlaçların doğru şekilde formüle edilmesi ve uygulanması için yöntemler geliştirmektedir.

d) Moleküler Farmakoloji: İlaçların hücresel ve moleküler düzeydeki etkilerini inceleyen bilim dalıdır. İlaçların hedef proteinler ile etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin sonuçlarını açıklamaktadır.

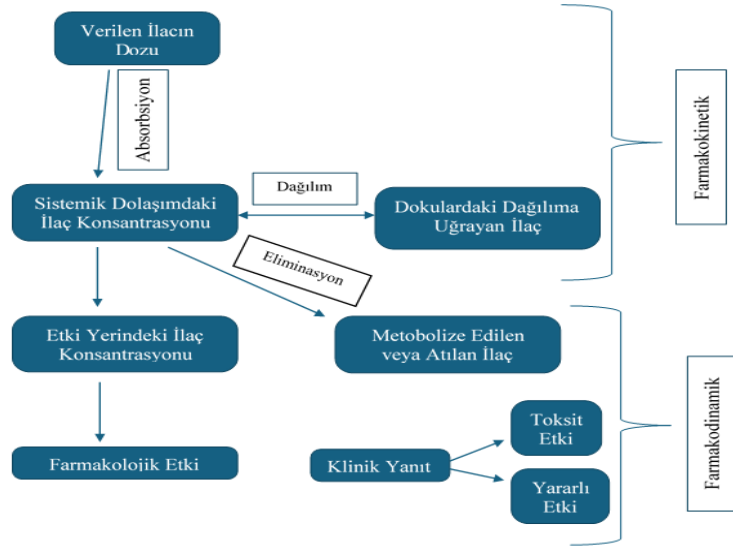
e) Farmakogenetik ve Farmakogenomik: Bireyler arasındaki genetik farklılıkların ilaç tepkilerini nasıl etkilediğini araştıran bilim dalıdır. Bu alt alanlar, kişiselleştirilmiş tıbbın geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

f) Nöro Farmakoloji: İlaçların beyin ve sinir sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalıdır.

g) Kanser Farmakolojisi: Kanser tedavisi için ilaçların geliştirilmesi ve mevcut tedavilerin etkinliğinin artırılmasıyla ilgilenen bilim dalıdır (Katzung B. , Temel ve Klinik Farmakoloji, Kısım I, Temel Prensipler, 2014).

2.1.3. Farmakolojinin önemli kavramları

Antibiyotikler kullanılmaya başladığı ilk yıllardan itibaren ne kadar doz da ne kadar sürede ve nasıl alınacağını belirlemek için farmakodinamik (PD) ve farmakokinetik (PK) parametreler kullanılmaktadır. Farmakokinetik (PK), ilacın vücutta zamana bağlı seyrini inceleyen farmakolojinin alt bilim dalıdır. İlacın organizmadaki seyrini değerlendirirken üç parametreden yararlanılmaktadır. Bunlar; serum tepe konsantrasyonu, ilacın dip konsantrasyonu ve ilacın zamana bağlı konsantrasyonudur. Bununla birlikte; mikroorganizma duyarlılığı gibi tedavi açısında önemli parametreler hakkında bizlere bilgi veren farmakolojinin bir diğer alt bilim dalı da farmakodinamik (PD) parametreleridir.



Şekil 1: Doz ve etki ilişkisi (farmakokinetik ve farmakodinamik)
(Nicholas H. G. Holford, 2014)

2.1.3.1.Farmakokinetik

Farmakokinetik (PK), ilacın vücuttaki konsantrasyonunun zamana göre seyrini inceleyen bir disiplindir. İlaçların, emilim, dağılım hacmi ve eliminasyon süreçlerinin anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır (Breen & Jambhekar, 2009). Farmakokinetik hesaplamalar, kullanım dozajının, uygulama yolunu ve uygulama şeklini belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır. Hasta olan bireye verilen doz kişiye özeldir ve her hasta için doz değişmektedir. Değişik fizyolojik koşullar veya patolojik durumlar bireysel olarak doz ayarlaması gereksinimi ortaya çıkarmaktadır. Bu durumlar ilacın farmakokinetik parametrelerinde değişikliklere neden olmaktadır. Bunun yanı sıra ilacın kullanım sonrası vücutta kalan kalıntılarından kaynaklanan yan etkilerde oluşmaktadır. Bu kalıntılar kaynaklı yan etkileri minimum seviyeye indirilmesi için kullanımda sınırlamalar gerekmektedir (Nicholas H. G. Holford, 2014). Bu neden dolayı ürünlerin optimal dozajlarının belirlenerek telepatik uygulamanın sağlanması gibi klinik uygulamalara katkıda bulunmaktadır. İlacın vücuda alınma esnasında dikkat edilen farmakokinetik parametreler şunlardır:

a) İlaçların emilimi: İlacın uygulama yerinden (örneğin, ağız yoluyla alınan bir tabletin dağıtım sistemi) kana veya lenf geçişine geçişini ifade etmektedir. Farmakokinetik bilimi için ilaç emilimi ve vücuttan çıkış hızı önemli bir parametredir (Bruton, Lazo, & Parker, 2009) .

b) İlaçların dağıtımı: İlacın emilimi gerçekleşikten sonra vücutta hedef organ ve dokulara yayılma oranı ifade etmektedir (Bruton, Lazo, & Parker, 2009). Dağılım hacmi “V” ile ifade edilmektedir. Kan veya plazmadaki ilaç konsantrasyonunun vücuttaki ilaç miktarı ile ilişkisini gösteren bir etkidir (Nicholas H. G. Holford, 2014).

$$V = \frac{Vucüttaki\ ilaç\ miktarı}{C}$$

(2.1)

c) İlaçların Metabolizması: İlaç etken maddelerinin hedef dokular veya başka dokular tarafından biyokimyasal olarak başka yan ürünlere (metabolit) dönüştürülmesidir. Bu süreçler biyo transformasyon olarak tanımlanmaktadır.

d) Klerens: Bir ilacın vücuttan temizlenme hızını ifade etmektedir. Belirli bir zaman biriminde vücuttan bir ilacın tamamen temizlenmesi için gereken kan miktarını belirtmektedir (Akkan, 2014). İlacın metabolize edilmesi, böbrekler tarafından atılması veya diğer eliminasyon yolları aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılması gibi süreçler ile ilişkilendirmektedir. İlacın klerensi, konsantrasyon ile ilişkili olarak o ilacın eliminasyon hızını gösteren bir etkendir (Nicholas H. G. Holford, 2014).

$$CL = \frac{\text{Eliminasyon hızı}}{C} \quad (2.2)$$

Klerens, ilaç konsantrasyonunun kan (CL_K), plazma (CL_P) veya bağlı olmayan serbest ilaç (CL_S) için farklı şekillerde ifade edilebilmektedir (Nicholas H. G. Holford, 2014). Daha yüksek bir klerens ilacın vücuttan daha hızlı temizlendiği anlamına gelmektedir. Düşük bir klerens ise ilacın vücutta daha uzun süre kalacağı ve daha sık dozaj gerektirebileceği anlamına gelmektedir (Akkan, 2014).

e) Yarılanma Ömrü: Bir ilacın eliminasyon hızını ve vücutta yarı yarıya azalması için gereken süreyi ifade etmektedir. İlacın eliminasyon hızı vücutta ne kadar süre etkili olduğunu göstermektedir. Biyolojik süresinin ne kadar devam edeceğini belirlemede dozaj rejimi önemli rol oynamaktadır. İlacın vücuttaki miktarını zamana göre değişimi hem dağılım hacmi hem de klerense bağlı olduğu bilinmektedir.

$$t_{1/2} = \frac{0.7 \times V}{CL} \quad (2.3)$$

Klerens ve yarılanma ömrü arasındaki farklılıklar, hastalıkların neden olduğu ilaç etkisi değişikliklerin altında yatan mekanizmanın tamamlanabilmesi açısından önemlidir.

f) İlaç Birikmesi: Alınan doz sonrası ilacın vücuttaki eliminasyon süresi uzun zaman almaktadır. Aynı dozlarda bireye verilen ilaç vücutta birikmeye başlamaktadır. Birikme, her bir doz arasındaki aralıkta kaybolan ilaç fraksiyonu ile ters orantılıdır. Bu oran aşağıdaki denklemdeki gibi ifade edilmektedir (Nicholas H. G. Holford, 2014).

$$\text{Birikme Faktörü} = \frac{1}{\text{Bir doz aralığında kaybolan fraksiyon}} \quad (2.4)$$

g) Biyoyararlanma: Farmakolojide Biyoyararlanma ilaçların temel farmakokinetik özelliklerinden birisidir. Vücuda verilen ilaç hangi yoldan verildiğine bakılmaksızın sistemik dolaşıma değişmeden katılan ilaç fraksiyonu olarak tanımlanmaktadır (Nicholas H. G. Holford, 2014). Biyoyararlanma, maddenin veya besin maddesinin alındıktan sonra sistemik dolaşıma ne kadar ve ne hızda ilerlediğini ifade etmektedir.

2.1.3.2.Farmakodinamik

Farmakodinamik (PD), mikroorganizma duyarlılığı gibi tedavi açısında önemli parametreler hakkında bizlere bilgi veren farmakolojinin alt bilim dalıdır. İlaçların vücutta hedeflenen organa etkisini ve yan etkisinin nasıl olduğunu açıklamaktadır. Antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri, mikroorganizmalarla etkileşimlerini ve mikroorganizmaların çoğalma dinamiklerine içermektedir (Köksal, 2010). Bir ilaç vücuda alındıktan sonra vücutta ne gibi durumlara neden oluyor bunlar izlenmelidir. İlacın vücuda alınmasından sonra dikkat edilmesi gereken parametreler aşağıda ifade edilmiştir.

Bu parametreler şunlardır:

a) Maksimum Etki: Farmakolojik yanıt oluşturabilmek için ilacın maksimum etkide E_{max} olması gerekmektedir. Vücuda alınan ilaç konsantrasyonu ne kadar yüksekse, bir süre sonra ilaca verilen yanıtta bir değişiklik olmamaktadır. Tedavi gören hastada dozda artış yapılması sonucu klinik açıdan herhangi artışa neden olmuyorsa maksimum etki seviyesine ulaşılmıştır. Bu durumun bilinmesi gereksiz artış yapılmasını engellemektedir (Nicholas H. G. Holford, 2014).

b) Duyarlılık: İlacın maksimum etki oluşturmak için gerekli konsantrasyonu hedef organ ilaç konsantrasyonuna olan duyarlılığını göstermektedir. Farmakolojik yanıtta etkisizlik durumu hasta daha fazla iyileşme durumu göstermiyorsa duyarlılıkta azalma olup olmadığını hesaplamak için ilaç konsantrasyonuna bakmak gerekmektedir (Nicholas H. G. Holford, 2014).

2.2. İlacın Etkisinin Zamana Bağlı Değişimi

Bir ilacın etkisinin zamana bağlı olarak değişimini anlamak için ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik parametreleri anlamamız gerekmektedir (Akkan, 2014). İlaç etkileri plazma konsantrasyonu ile ilişkilendirilir. Fakat bu durum, ilaç etkisinin mutlak konsantrasyonunun zaman içinde değişimi ile aynı özellikler göstereceği anlamına gelmemektedir. İlaç konsantrasyonu ile ilacın etkisi arasındaki ilişki lineer olmamaktadır. Bu durumdan kaynaklı etki genellikle konsantrasyon ile doğru orantı göstermemektedir (Nicholas H. G. Holford, 2014).

2.3. Antibiyotikler

Antibiyotikler, doğada bakteriler veya mantarlar tarafından biyolojik olarak üretilmektedir. Bazı antibiyotik türlerinin kimyasal sentez sonucu üretildiği de bilinmektedir. Bu tür antibiyotikler, laboratuvarlarda belirli kimyasal ürünlerin sentezlenmesi sonucu elde edilmektedir (Özdemir , ve diğerleri, 2013).

Antibiyotik ajanları, inflamasyonla seyreden bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İnflamasyon, vücudun bir enfeksiyon veya yaralanmalara karşı verdiği tipik bir yanıttır. Bakteriyel enfeksiyonlar, inflamasyona yol açabilen önemli bir etkindir (Ayhan, 2013).

Penicillium chrysogenum (önceki adıyla *Penicillium notatum*), bilinen en eski anti mikrobik ajanlardan biri ve analoji etkisini gösteren ilk keşfedilen küf türü olarak bilinmektedir (Page & Page, 2011).

2.3.1. Antibiyotiklerin tarihçesi

İlk biyolojik antibiyotik türü olan Penisilin, Alexander Fleming tarafından 1928 yılında keşfedilmiştir. Penisilin, *Staphylococcus* bakterilerini öldürebilen ve sürdürmede etkili olan bir madde olduğu bilinmektedir (Fleming, 1929). Alexander Fleming'in penisilini keşfetmesi sonucu, tıp alanında devrim yapmıştır. Penisilinin tedavilerde kullanılması sağlık alanında büyük gelişmelere yol açmıştır. Fleming'in Penisilini keşfinden sonra ilk olarak 1940'larda Howard Florey ve ekibi tarafından büyük oranda üretilebilir hale getirilmiştir (Ayhan & Taş, 2013). Günümüzde halen enfeksiyon tedavilerinde tercih edilen Penisilin antibiyotikleri üzerinde dünya çapında çalışmalar devam etmektedir.

2.3.2. İdeal antibiyotik

Mikroorganizmaları öldüren birçok bileşik vardır; ancak hepsine antibiyotik denilmemektedir. İdeal bir antibiyotik olabilmesi için mikroorganizmaları öldürmesi tek başına yeterli değildir. Seçicilik, çözünürlük, stabilite gibi bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu özellikler şunlardır:

I. Seçicilik: Antibiyotik, enfeksiyon tedavilerinde çok sık başvurulanan tedavi yöntemleri arasındadır. Antibiyotikler enfeksiyonları tedavi ederken bazı sorunlarda çıkarabilmektedir. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmaları inhibe

ederken veya öldürmesi halinde konakçı hücrelere minimum zarar vermesi istenmektedir.

II. Suda çözünürlük: Antibiyotiğin etkin madde olabilmesi için vücut sıvılarıyla enfeksiyonlu bölgeye taşınabilmesi ve suda iyi çözünmesi gerekmektedir.

III. Düşük maliyet: Hastaların ilaca erişimin kolay olması için düşük maliyetle olması üretilen ideal bir ilaç için önemli bir faktördür (Bhattacharjee, 2022).

IV. Yan reaksiyonların az olması: Antibiyotiğin yan reaksiyonlarının minimum düzeyde olması oluşabilecek alerjik reaksiyonlar veya hastanın alabileceği diğer ilaçlar ile olumsuz etkileşime girmesi istenmeyen bir durum olmaktadır.

V. Stabilité: Antibiyotiğin ekonomik açıdan raf ömrünün uzun olması, saklama koşulları, oda sıcaklığında olması tercih edilmene nedenler arasındadır. Fakat farklı saklama koşullarında da antibiyotikler olduğu bilinmektedir. Vücuda alınan antibiyotiğin görevini yerine getirebilmesi için vücut sıvılarında değişmeden belirli bir süre kalması istenen bir durumdur. Antibiyotik görevini tamamladıktan sonra vücuttaki yabancı moleküller tarafından parçalanır ya da idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır ancak ideal bir antibiyotikte bu süreç her iki durum içinde yavaş olması beklenmektedir. Bunun yanı sıra vücuttan hızlı atılım gerçekleştirmesi idrar yolu enfeksiyon hastalıklarında tercih edilen bir durumdur (Bhattacharjee, 2022).

2.3.3. Antibiyotiklerin geliştirme aşamaları

Antibiyotiklerin üreme geliştirme süreci yaklaşık olarak 10 yıl veya daha uzun bir sürede gelişim göstermektedir. Antibiyotik gruplarının, birçok aşamadan oluşan karmaşık bir yapısı olması nedeni ile pazarda kullanıma sunulmadan önce bir dizi test ile değerlendirme işlemine tabi tutulmaktadır (Barker, 1999). Bu aşamalar esnasında birçok sorun ile de karşılaşılabilir. Bu aşamalardan geçen antibiyotik enfeksiyon tedavileri için kullanıma hazır hale gelmektedir.

Antibiyotik araştırma ve geliştirme basamakları şunlardır:

I.Keşif ve Araştırma: Yeni bir ilaç geliştirilme sürecinde ilk olarak yapılması gereken aşamalar, belirli bir hastalıkta terapötik potansiyele sahip bileşikler belirlenmesi gerekmektedir. Daha sonra kapsamlı literatür taraması ile potansiyel yeni antibiyotik adayları keşfedilerek potansiyel etkisi belirlendikten sonra sentezlenme aşamasına geçilmektedir (Üresin, 2014).

II.Preklinik Araştırma: Bir molekülün ilaç haline gelebilmesi için, ilk yapılması gereken hastalık tedavi edici etkiye sahip olup olmadığı belirlenmektedir (Üresin, 2014). Bu kısım “Faz 0” aşaması olarak bilinmektedir. Potansiyel ilaç adayları, hayvan modellerinde etkililik, farmakokinetik (ilaçların taşınması hareketi) ve etkinlik çalışmaları yapmak için preklinik basamakta test edilmektedir. Bu yapılan araştırmaların temel amacı, ilaç adayı olan maddenin hücresel, organ, sistem ve organizma düzeyinde farmakolojik etkilerini belirlemektir. Bu kısımda yapılan deneyler hastalığın etkinliğinin saptanmasının yanı sıra güvenliğinin de değerlendirildiği toksisite çalışmalarını kapsamaktadır (Katzung B. , Temel ve Klinik Farmakoloji, Kısım I, Temel Prensipler, 2014). Preklinik çalışmaların bilimsel, istatistiksel, etik ve yasal açıdan doğru uygulanmaları, bir sonraki süreç olan klinik aşamalar başarılı olması için önem arz etmektedir (Ritskes-Hoitinga M, 2014).

III. Klinik Araştırma: Bu kısım üç aşamadan gerçekleşmektedir. Faz 1 aşaması; Klinik öncesi çalışması tamamlanmış olan aday ilaç (küçük ölçekli güvenlik ve tolere edilebilirlik çalışmaları), insanlar üzerinde deneme çalışmaları başlatılmaktadır (Kaya & Sarıçoban, 2024). Faz 1 çalışmalarında sağlıklı bireyler üzerinde elde edilen bulgular sonucu bir diğer aşama olan Faz 2 aşamasına geçilir ve burada daha geniş kitleler üzerinde denemeye yapılarak elde edilen bulgular üzerinden son aşama olan Faz 3 aşamasına geçilmektedir. Faz 3 aşamasında aday ilacın işe yarayıp yaramadığını geniş bir hata popülasyonu üzerinde uygulanmaktadır (Kaya & Sarıçoban, 2024).

IV. Düzenleyici inceleme: Klinik çalışma sonuçlarından elde edilen bulgular, ilaç düzenleme kurumlarına (örneğin, FDA- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) sunularak ilacın güvenli ve etkili olduğu değerlendirilmesi yapılmaktadır (Üresin, 2014). Değerlendirilen ilaç belirlenen standartlara uygun görülmesi durumunda onay sürecine geçilmektedir.

V. Onay ve Piyasaya Sürme: Düzenleyici onaydan sonra, ilaç sürülebilir ve kullanılabilir hale getirilerek piyasaya sürülmektedir (Üresin, 2014). Bu süreçler boyunca, birçok zorluk ve engel çıkabilir ve bazı aday ilaçlar aşamalardan olumlu sonuç alamaya bilmektedir. Bundan kaynaklı, antibiyotiklerin geliştirilmesi uzun bir süreç alır aynı zamanda maliyetli ve riskli bir süreç olmaktadır. Ancak etkili antibiyotiklerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi, enfeksiyonların tedavisi ve halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Tablo 2.1: Yeni ilaç geliştirme süreçleri
(Kaya & Sarıçoban, 2024)

KLİNİK ÇALIŞMA SÜRECİ					
Keşif Aşaması	Klinik Öncesi Çalışmalar	Klinik Çalışmalar			Onay ve Piyasaya Sürme
		Faz 1	Faz 2	Faz 3	
<i>İhtiyaca yönelik molekül keşfi çalışmaları yapılır.</i>	<i>İn vivo ve in vitro çalışmaları yapılır.</i>	<i>20-100 sağlıklı denek üzerinde denenmesi gerçekleştir.</i>	<i>100-300 sağlıklı denek üzerinde denenmesi gerçekleştir.</i>	<i>1000-3000 sağlıklı denek üzerinde denenmesi gerçekleştir.</i>	<i>Ürünün ilaç olarak kullanılmaya başlaması sürecidir.</i>

2.3.4. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, bakterilerin yaşam süreçlerine zarar vererek onların çoğalmasını veya hayatta kalmasını engellemeyi amaçlamaktadır. Hücre zarını bozan antibiyotikler, bakterilerin zarlardaki yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü hedef almaktadır. Bu tür antibiyotik türleri bakterinin hücre zarını tahrip ederek hücre ölümüne neden olmaktadır. Antibiyotikler incelediğimizde beş temel etki mekanizmasıyla karşılaşılmaktadır (Şenel, 2011).

Antibiyotiklerin beş temel etki mekanizması şunlardır:

1. Hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakteriyel hücre duvarının bütünlüğünü bozmak: Bu mekanizma, beta-laktam antibiyotikleri gibi birçok antibiyotiğin kullandığı bir yöntemdir. Bu antibiyotikler bakteriyel hücre duvarının sentezini bloke ederek bakterilerin çoğalmasını önler ve sonunda hücre duvarının zayıflamasına ve hücre içi basıncın kaybına neden olmaktadır (Bruce Alberts, 2022).

2. Protein sentezini engellemek: Antibiyotikler, bakterilerin protein sentezindeki farklı aşamaları hedef alarak çalışabilmektedir. Bu bakterinin gerekli proteinleri üretememesine ve dolayısıyla çoğalamamasına neden olmaktadır. Örneğin, aminoglikozidler ribozomları bloke ederek protein sentezini inhibe etmektedir (Bruce Alberts, 2022).

3. Nükleik asit sentezini engellemek: Bazı türdeki antibiyotikler, DNA veya RNA sentezini engelleyerek bakterilerin genetik materyallerinin kopyalanmasını veya çoğalmasını önleyebilmektedir. Bu bakterilerin çoğalmasını durdurur ve enfeksiyonun yayılmasını önlemektedir. Örneğin, kinolonlar DNA'nın replikasyonunu engellemektedir (Bruce Alberts, 2022).

4. Hücre zarını bozmak: Bazı türdeki antibiyotikler, bakteriyel hücre zarlarını hedef alarak zarın bütünlüğünü bozmaktadır. Hücre zarını bozan antibiyotikler buradan hücrenin içerisine sızması sonucu bakterinin ölümüne neden olmaktadır.

Polimiksinler gibi bazı antibiyotikler, hücre zarını hedef almaktadır (Bruce Alberts, 2022).

5. Metabolik yolak bloke etmek: Bazı türdeki antibiyotikler, bakterilerin hayati metabolik yollarını hedef alarak çalışmaktadır. Bu yolların engellenmesi bakterilerin yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan enerji ve yapı maddelerinin üretimini etkilemektedir *Sulfonamidler* gibi antibiyotikler, bakterilerin folik asit sentezini engellemektedir. (Bruce Alberts, 2022). Her antibiyotik farklı bir mekanizma ile etki ettiğinden dolayı antibiyotiklerin kullanımı sırasında dozaj ve kullanım süresi gibi faktörlere dikkat edilmelidir çünkü bu faktörler antibiyotik direnci oluşumunu etkileyebilmektedir (Şenel, 2011).

2.4. Beta Laktam Antibiyotikleri

Beta laktam antibiyotikleri doğal olarak küf mantarları olan Penisilin ve Sefalosporin türlerinden elde edilen bileşikler olarak bilinmektedir. Alexander Fleming tarafından 1928'de keşfedilen Penisilin, beta laktam antibiyotiklerin ilk örneği olarak bilinmektedir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda bu iki tür dışında yeni türler sentezlenmiştir. İlk olarak, 1940'larda ve 1950'lerde, araştırmacılar diğer beta laktam antibiyotiklerini sentezlemeye başladılar ve bu süreçte sefalosporin, monobaktamlar ve karbapenemler gibi farklı alt sınıflar geliştirilmiştir. Bu antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Erturan & Güven, 1989).

2.4.1. Beta laktam antibiyotiklerin yapısı

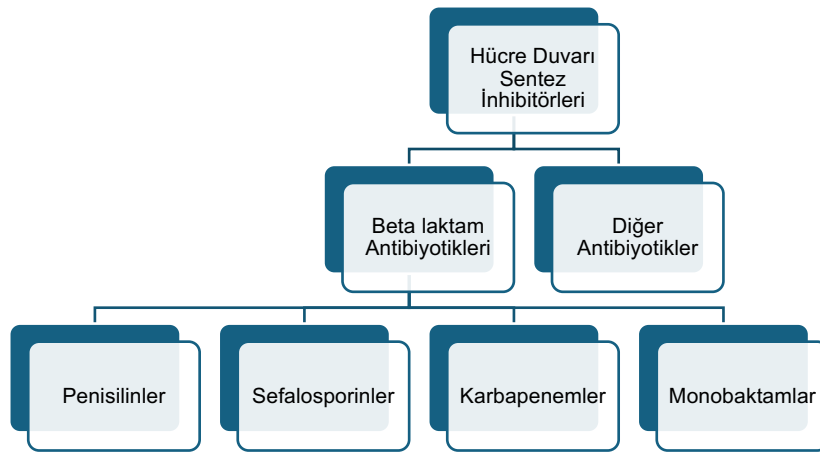
Beta laktam antibiyotikler, penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler) adı verilen enzimleri inhibe ederek bakteri hücre duvarı sentezini hedefleyen bir antibiyotik sınıfıdır. Bunun yanı sıra penisilin bağlayıcı proteinleri, yapısal bütünlüğü sağlayan ve hücreyi ozmotik basınçtan koruyan bakteri hücre duvarındaki

peptidoglikan zincirlerinin çapraz bağlanmasından sorumlu proteinler olarakta bilinmektedir (Robert A. Bonomo1, 2017).

Beta laktam antibiyotikler, yapılarında peptidoglikan öncüsünün D-Ala D-Ala yapısını taklit eden bir beta laktam halkasına bulunmaktadır. Beta laktam antibiyotikler, PBP'lerin aktif bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak peptidoglikan sentezinin transpeptidasyon basamağını inhibe etmektedir. Bu, bakteriyel otolitik enzimleri aktive eden ve bakteriyel hücre dizisine neden olan peptidoglikan öncüllerinin birikmesine yol açmaktadır (Özdemir , ve diğerleri, 2013).

2.4.2.Beta-laktam Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Beta laktam antibiyotikler, bakterilerin hücre duvarını hedefleyen ve böylece büyümelerini engelleyerek öldürülmesini veya inhibe etmesini sağlayan bir antibiyotik grubu olarak bilinmektedir. Beta laktam antibiyotikleri sınıflandırılması yapılırken kimyasal yapıları, etki spektrumları, klinik kullanım alanları ve bakteriyel enzimlere karşı direnç durumlarına göre sınıflara ayrılmaktadır. Beta laktam antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre kendi içerisinde dört çeşitten oluşmaktadır. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması Şekil 2'deki kısımda verilmiştir.



Şekil 2: Antibiyotik Sınıflandırması
(Erturan & Güven, 1989)

2.4.2.1. Penisilinler

Antimikrobiyal ajanların en eski ve en geniş sınıflarından birini oluşturmaktadır (Gallagher & Macdougall, 2022). Genel olarak Penisilinlerin yapısını incelemek olursak; beta laktam halkasına bağlı bir tiazolidin çekirdeği ve C6 pozisyonundaki bir yan zincir içermektedir (Hodgkin, 1949). Bunun yanı sıra Penisilinlerin yarılanma ömrü kısadır ve her gün birden fazla doz verilmesi gerekmektedir. Diğer Beta laktam antibiyotik türleri gibi Penisilinlerde aşırı duyarlılık göstermektedir. Bir hastada bir Penisilin antibiyotiğine karşı aşırı duyarlılık varsa penisilin farklı gruplarında da olsa bu antibiyotiğe dikkat edilmesi gerekmektedir. Eğer gerçekleşen reaksiyon şiddetli değilse Sefalosporinler veya Karbapenemlerden faydalanılabilmektedir. Doğal Penisilin türleri ortaya çıktıktan sonra birçok Penisilin türü de ortaya çıkmıştır (Gallagher & Macdougall, 2022). Penisilinler; doğal, semisentetik ve geniş spektrumlu penisilinler olarak üç kısımda sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalar aşağıda açıklanmıştır:

I. Doğal Penisilinler: *Penicillium* mantarları tarafından doğal olarak üretilen penisilinlerdir. Bu grup, Penisilin G (benzin penisilin) ve Penisilin V (fenoksimetil penisilin) gibi antibiyotiklerini içermektedir. Doğal penisilinler, stafilokoklar ve penisilinazların (Penisilinlere karşı aktif beta-laktamaz enzimleri) üretimi sonucu Penisilin antibiyotikleri hızla dirençli hale gelmiştir. Bundan kaynaklı yeni beta laktam arayışları başlamıştır.

II. Semisentetik Penisilinler: Doğal penisilinlerin kimyasal olarak (örneğin Penisilin G) değiştirilmiş bir türevidir. Bu modifikasyonlar, antibiyotığın spektrumunu genişletmek veya dayanaklılığını artırmak amacı ile yapılmaktadır. Bu tür penisilinler genellikle laboratuvar ortamında sentezlenmektedir.

III. Genişletilmiş Spekturumlu Penisilinler: Genişletilmiş spektrumlu penisilinler, geniş bakteri yelpazesine karşı etkili olan penisilin grubudur. Bu tür antibiyotikler, özellikle gram negatif bakterilerine karşı daha güçlü bir etkiye sahiptir. Amino, Karboksi ve Üreido penisilinler yer almaktadır (Hodgkin, 1949).

2.4.2.1.A. Penisilinlerin yan etkileri

Hastalık tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi olduğu gibi Penisilin türevli ilaçlarında yan etkisi vardır. Penisilin yan etkilerinin çoğu alerjik reaksiyonlara bağlıdır. Penisilinlerin alerjik reaksiyon göstermesi verilen doza bağlı değildir bireyin ilaca karşı duyarlılığına bağlı olabilmektedir. Penisiline karşı alerjik reaksiyonların gerçek insidansını saptamak mümkün olmamakla birlikte bunun yaklaşık olarak %10 dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir. Penisilinlerin yaygın yan etkilerinin yanında ciddi ve en önemli yan etkisi anafilaktik reaksiyonlar olarak bilinmektedir. Anafilaktik şok, penisilinlerin %5 oranında görülen ciddi yan etkisidir. Çok nadir gözlemlense de ölüm ile sonuçlanabilmektedir (Çiftel , Süleyman, & Ertuğ, 2015).

Bir diğer penisilin alerjisi sıklığını etkileyen faktör, penisilin verilme yoludur. Parenteral yolla verilmesi oral yolla verilmesine kıyasla daha fazla alerjik reaksiyona neden olmaktadır. Anafilaktik şok bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu parental yolla verilmesi sonucudur. Oral yolla verilen penisilinlerde anafilaksiye bağlı ölümler rapor edilmemiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda alerjik reaksiyonların şiddetinin veriliş yolundan ziyade doza bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Öncü, 2013).

2.4.2.2. Sefalosporinler

Antibiyotiklerin bir sınıfını oluşturan ve genellikle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir grup ilaç çeşididir. Bu ilaçlar, doğal olarak *Actinomycetes* cinsi bakterilerden elde edilen bir grup antibiyotik olan sefalosporinlerden türetilmektedir. Bu grup, beta laktam halkasına sahip olan bakteriyel hücre duvarının sentezini engelleyen beta laktam antibiyotik türleridir (Yıldız, Varkal, & Ünüvar, 2014). Sefalosporinler şu şekilde sınıflandırılır:

I) Birincil nesil sefalosporinler: Geniş bakteri yelpazesine sahip olan beta laktam antibiyotik çeşididir. Bu antibiyotikler, özellikle Gram-pozitif bakterilerine karşı

güçlü bir etkiye sahiptir ancak Gram-negatif bakterilerine karşı etkileri daha sınırlıdır. Örnekler arasında sefazolin ve sefalosporinler C yer almaktadır. Bu ilaçlar genellikle cilt enfeksiyonları ve cerrahi profilaksi için kullanılmaktadır.

II) İkincil nesil sefalosporinler: Örnekler arasında sefaklor, sefuroksim ve sefprozil bulunmaktadır. Bu ilaçlar genellikle solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları gibi daha ciddi enfeksiyonlar için kullanılmaktadır.

III) Üçüncül nesil sefalosporinler: Örnekler arasında setriakson, sefotaksim ve sefoperazon yer almaktadır. Bu ilaçlar, genellikle gram negatif bakterilere karşı daha etkilidir ve ciddi enfeksiyon tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

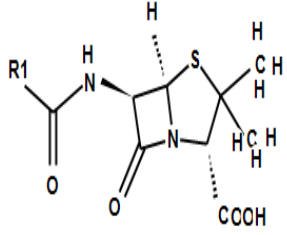
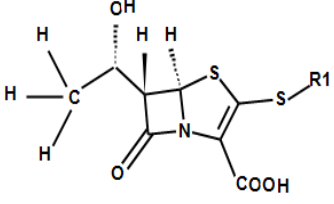
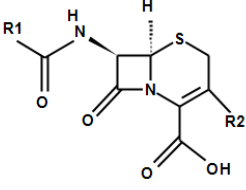
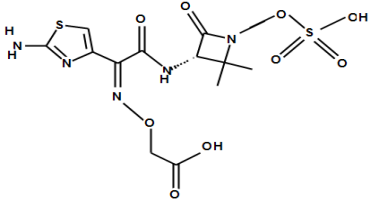
IV) Dördüncü nesil sefalosporinler: Örnek olarak sefepim verilebilir. Bu ilaçlar, genellikle hastanede edinilen enfeksiyonların tedavisinde kullanılır ve geniş bakteriyel spektruma sahiptir. Sefalosporinler, bakteriyel enfeksiyon tedavisinde etkili olabilir, ancak direnç gelişimi gibi faktörler dikkate alınmalı ve ilacın doğru şekilde kullanılması sağlamaktadır (Yıldız, Varkal, & Ünüvar, 2014).

2.4.2.3. Karbapenemler

Beta laktam antibiyotikleri arasında en geniş spektruma sahip gruptur (Walter, Hellinger, Nelson, & Brewer, 1999). Karbapenem grubu antibiyotikler, toprakta bulunabilen *Streptomyces Cattlea* adlı mantar türünden üretilen bir antibiyotik olan *Tienamisin*'in türevleridir. Birinci kısımda sülfür yerini alan bir karbon atomu ve beş üyeli, tiyazolidin halkasında C2 ve C3 arasında bir çift bağ olması ile penisilin grubu antibiyotiklerinden farklılık göstermektedir. Bu nedenle karbapenemler ciddi enfeksiyon tedavisinde, özellikle hastanede edinilen ve çoklu direncine sahip bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmaktadır (Walter, Hellinger, Nelson, & Brewer, 1999). Bunun yanı sıra beta laktamaz enzimlerine son derece dayanıklı bir grup olarak bilinmektedir.

Karbapenemler dirençli *Enterobacteriaceae* üyesi bakterilerden çok MDR ve GSBL üreten bakteri suşlarının ortaya çıkması ve yayılması dünya çapında önemli

bir halk sağığı problemi oluşturmaktadır. Bu durum kullanılmakta olan antibiyotiklerin etkinliklerine karşı ciddi tehdit oluşturmaktadır (Süleymanoğlu, Aksu, & Aydın, 2022). Klinik kullanımda olan Karbapenemler; İmipenem, Meropenem ve Tienamisimdir.

	
Penisilin	Karbapenem
	
Sefalosporin	Monobaktamlar

Şekil 3: Beta-laktamların çekirdek yapısı (MedChem Designer programı kullanılarak çizildi.)
(Naga Pardha Saradhi, 2012).

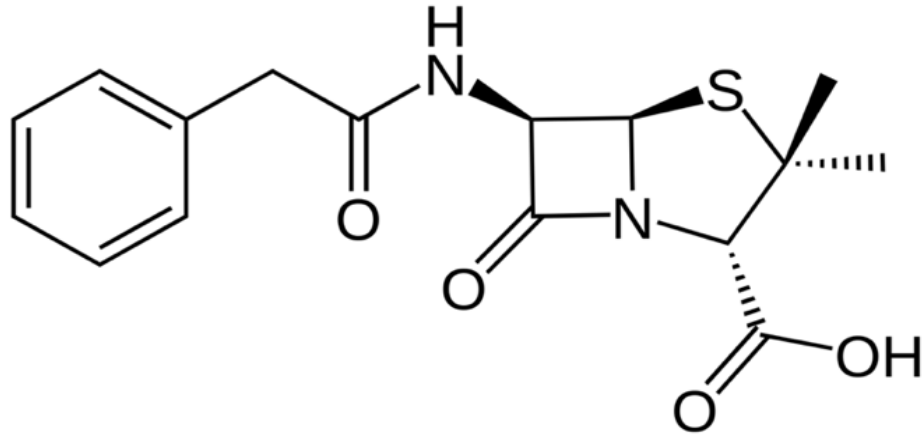
2.4.2.4. Monobaktamlar

Klinik kullanımda olan örnek aztreonamlardır. Yapısındaki beta-laktam halkasına bağlı başka bir grup bulunmaması ile diğer beta-laktam antibiyotikleri gibi Karbapenemler halkası içermemektedir. Bu nedenle, karbapenemler gibi geniş spektruma sahip değildir. Örnek olarak, aztreonam monobaktamlar

grubuna aittir. Özellikle gram negatif bakterilerine karşı etki etmektedir. Aztreonam, solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve cilt enfeksiyonları gibi enfeksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Monobaktamlar, genellikle diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençli olan bakterilere karşı etki göstermektedir. Bu nedenle özellikle çoklu dirence sahip bakterilerin neden olduğu enfeksiyon tedavisinde önemli rol oynamaktadır (Gallagher & Macdougall, 2022). Şekil 3'te Beta laktam antibiyotiklerinin kimyasal yapıları verilmektedir.

2.4.3. Penisilin G

Penisilin G (benzil penisilin) bilinen ilk beta laktam antibiyotik çeşididir. Penislin G, diğer antibiyotik çeşitlerinin araştırılmasında ve geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bölüm 2.4.2'de bahsedilen beta laktam antibiyotik çeşitleri Penisilin G geliştirilmesiyle bulunmuştur. Reaktif dört üyeli beta laktam halkası antibiyotiklerin ortak özelliği olarak bilinmektedir (Bonomo, 2017).



Şekil 4: Penisilin G kimyasal yapısı. UIPAC adı: (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okzo-6-(2- fenilasetamido-4-tiyo-1-azabisiklo [3.2.0] heptan-2-karboksilik asit (Bonomo, 2017)

2.4.4. Beta laktam antibiyotiklerin etki mekanizması

Blumberg ve Straminger 1974 yılında, Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmalarının hücre duvarındaki peptidoglikanın son kısmında bulunan D-Ala D-Ala ile penisilinin yapısal olarak benzer olduğu sonucuna varılmaktadır. Bu sayede Penisilin etki mekanizmasına aydınlatmaktadır. Tüm bu beta laktam antibiyotiklerinin bakteri hücre duvarı sentezinin inhibitörleri olabileceğini öne sürmektedirler. Beta laktam antibiyotiklerini oluşturan temel etki mekanizmasını oluşturan birkaç önemli adımdan oluşmaktadır (Smet, 2009). Bu etki mekanizmaları şunlardır;

I. Penisilin bağlayıcı proteinler (PBP) ile bağlanma: Beta laktam antibiyotiklerinin ana hedefi, bakteriyel hücre duvarı sentezinde rol oynayan enzimler olan Penisilin bağlayıcı proteinleri (PBP'ler) peptidoglikan tabakası sentezi ve çapraz bağlanmada kritik rol oynamaktadır.

II. Peptidoglikan sentezi inhibe edilmesi: Beta laktam antibiyotikler, PBP'lere bağlanarak bu enzimlerin fonksiyonunu inhibe etmektedir. Bu inhibisyon, peptidoglikan zincirlerinin sentezi ve çapraz bağlanmasını engel olmaktadır. Peptidoglikan tabakası, bakterilerin hücre duvarının ana yapısal bileşenidir ve bakteriyel hücreler için mekanik stabilite sağlamaktadır.

III. Hücre duvarı zayıflaması ve hücre lizi: Peptidoglikan sentezinin engellenmesi, hücre duvarının zayıflamasına ve bakterinin ozmotik basıncına karşı savunmasız hale gelmesine neden olmaktadır. Bu durum, hücre duvarının parçalanmasına ve hücre lizisine (patlamasına) yol açmaktadır.

Veteriner ve beşerî hekimlik alanlarında kullanılan bazı beta-laktam antibiyotik çeşitlerine ait etki mekanizmaları ve kullanım alanları aşağıdaki Tablo 1.2'de verilmiştir.

Tablo 1.2: Veteriner hekimlik ve beşerî tıpta kullanılan Beta-laktam antibiyotikler (Smet, 2009)

Beta-Laktam	Spektrumu	Veteriner Hekimlik	Beşerî Hekimlik
Penisilinler	GP bakteriler ve aminopenisilinler aynı zamanda GN bakterilere karşı etki gösterirler.	Ampisilin, amoksisilin, benzilpenisilin, kloksasilin, hetasilin	Penisilin, ampisilin, amoksisilin
Penisilin/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları	İhmal edilebilir antimikrobiyal etkileri vardır. Genel olarak, penisilinlerle birlikte beta-laktam antibiyotiklerin etkisizleştirilmelerini önlemek amacıyla kullanılırlar.	Amoksisilin-klavulanat	Amoksisilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktan
1. nesil sefalosporinler	Orta spektrumlu antibiyotiklerdir. Stafilokokal ve streptokokal infeksiyonlara karşı etkilidirler.	Sepadroksil, sefapirin, sefaleksin	Sefalozin
2. nesil sefalosporinler	GN bakterilere karşı daha geniş etki gösterirler. Bazı GP bakterilerin faaliyetleri geciktirirler.	Sefaklor, sefamandol, sefonisid, seforanid, sefuroksim	Sefuroksim, sefoksitin
3. nesil sefalosporinler	GN bakterilere karşı geniş spektrumlu etki gösterirler.	Sefovesin, sefpodoksim, seftiofur	Seftriakson, sefotaksim, seftazidim
Monobaktamlar	Duyarlı GN bakterilere karşı güçlü etkileri vardır. GP ve anaerob organizmalara karşı tesir etmezler.	Kullanılmamaktadır	Aztreonam
Karbapenemler	Aerob ve anerob GP ve GN bakterilere karşı etki ederler.	İmipenem, meropenem	İmipenem, meropenem

2.5. Enzimler

Biyokimyasal reaksiyonlar genellikle proteinler tarafından katalize edilmektedir. Bu proteinler “Enzim” olarak adlandırılır ve hücrel metabolizmanın temel bileşenleridir. Enzimler, kimyasal reaksiyonların hızını artırarak veya mümkün kılarak substrat moleküllerinin dönüşümünü kolaylaştıran proteinlerdir. Enzimler, substrat moleküllerini spesifik bölgesi olan aktif bölgelerine bağlanarak katalizlenen reaksiyonun gerçekleşmesini sağlamaktadır. Hücre içindeki çeşitli biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesinde ve kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Bhattacharjee, 2022, s. 13).

İlk defa 1833 yılında Payen ve Persoz, alkol kullanmak suretiyle malt ekstresinden nişastayı sindiren enzimi presipitasyon yolu ile ayırt ettiler ve buna “*Diyataz*” adını verdiler. Kristal halde bulunan ilk enzim olan “Urease” 1926 yılında Sumner tarafından izole edilmiştir. Enzimler ve bunlarla uğraşan kimya dalına “Enzimoloji” olarak adlandırılır ve günümüzde biyokimyayı ilgilendiren başlıca konular arasında önemli bir yer teşkil etmektedir (Christensen N.H., 1969).

Enzimlerin etkinliği başka moleküller tarafından etkilenebilmektedir. İnhibitörler enzim aktivitesini azaltan moleküllerdir, aktivatörler ise enzim aktivitesini artıran moleküllerdir. Ayrıca sıcaklık, kimyasal ortam ve substrat konsantrasyonu tarafından etkilenmektedir.

2.5.1. Enzim inhibitörleri

Enzim inhibitörleri, enzim aktivitesini azaltan bileşikler olarak bilinmektedir. Enzim inhibitörleri geri döndürülebilir veya geri döndürülemez olarak sınıflandırılabilir. İnhibitörün enzime bağlanması geri dönüşümlü ise inhibitör ortamdan uzaklaştırıldığında enzim orijinal aktivitesini geri kazanabiliyorsa bu durum tersine çevrilebilmektedir. Ancak inhibitör enzim ile kalıcı bağ (kovalent bağ) kurduysa ve inhibitör uzaklaştırılmış olsa da enzimin aktivitesi kalıcı olarak bozulmuş ve oluşan bu durum geri döndürülemez bir noktada ya gelmiştir.

Bu durumun her ikisi de ayrıca spesifik ve spesifik olmayan olarak sınıflandırılabilir. Spesifik inhibitörler yalnızca bir enzimi hedef alırken, spesifik olmayan herhangi enzimi inhibe edebilir. Enzim inhibitörleri, aktif bölgede bulunan küçük organik molekül olan koenzimi veya yine aktif bölgede bulunan metal iyon olan kofaktörünü veya enzim protein kısmı olan apoenzim bağlanarak işlev görebilmektedir (Bhattacharjee, 2022, s. 14).

2.5.2. Enzim yapısı

Canlı hücreler tarafından sentez yolu ile elde edilen protein yapısındaki hücrelere enzim denilmektedir. Enzimlerin karakteristik özelliği, spesifik substratlarla etkileşime girerek belirli kimyasal reaksiyonları katalize etmektedir. Bir enzim, genellikle belirli bir substrat veya birkaç benzer substrat etkileşime geçebilmektedir. Bu, enzim spesifik reaksiyonları hızlandırılması ve belirli metabolik yolları kontrol etmesini sağlamaktadır (Bingöl, 1977). Enzim yapısının bilinmesi kinetik bulguların yorumlanmasına katkı sağlamaktadır. Örnek verilirse, yapının bilinmesi substrat ve ürünlerin kataliz sırasında nasıl bağlandıkları, reaksiyon esnasında ne gibi değişimler meydana geldiği ve mekanizmadaki amino asit var ise bunların görevlerini tahmin edebilmektedir.

Enzimler, substratlarının şekline ve kimyasal yapısına uygun şekilde tasarlanmış aktif bölgelere sahiptir. Bu aktif bölgeler, substratlarla etkileşime girerek kimyasal reaksiyon hızını artırır ve ürünlerin oluşumunu sağlamaktadır. Bu spesifik etkileşim, enzimlerin belirli bir reaksiyonu katalize ederken diğer reaksiyonlara müdahale etmemesini sağlamaktadır. Bazı enzim türleri reaksiyon sırasında biçimleri değişebilmektedir. Böyle bir durumda enzimin tek başına yapısının ve enzimatik reaksiyona girmeyen substratların benzer yapılarına bağlı olduğu yapısını belirlenmesinde fayda sağlamaktadır (Danson M. R., 2002). Sonuç olarak, enzimlerin spesifik substratlarla etkileşime girme kabiliyeti, hücrelerde belirli metabolik yolların düzenlenmesinde ve kimyasal reaksiyonların kontrolünde önemli rol oynamaktadır (Bingöl, 1977).

2.5.3. Enzimleri etkileyen faktörler

Enzim yapısını etkileyen faktörlerin bilinmesi reaksiyonun nasıl kontrol edileceğini ve ortam şartlarını ayarlanması için önemlidir. Enzim yapısı etkileyen faktörler aşağıda verilir:

I) Sıcaklık: Enzimin aktif olabilmesi için vücut sıcaklığı olan optimal sıcaklık değeri 37°C civarında olması istenmektedir. Enzimler çok yüksek sıcaklıklarda yapıları protein olduğundan kaynaklı denatüre olmaktadır.

b) pH: Enzimlerin büyük çoğunluğu reaksiyon oranı optimal olduğu bir pH'a sahiptir. Enzimlerin büyük çoğunluğu pH aralığı 7,0 ve 7,2 olarak bilinmektedir.

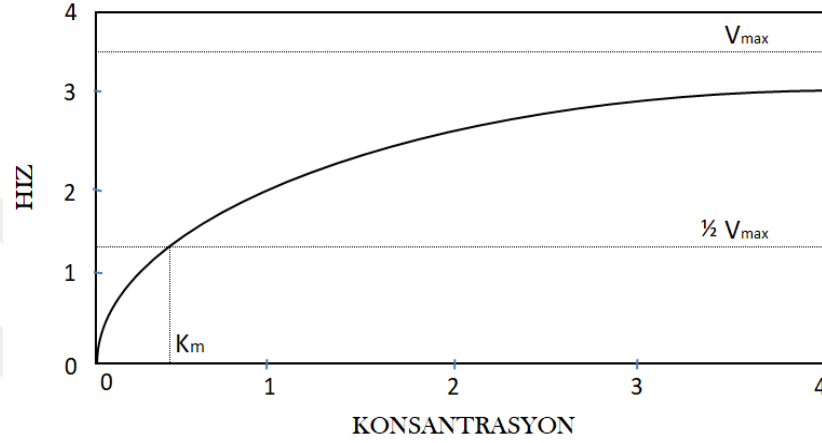
c) İnhibitörler: Kesitlerdeki enzim aktivitesi inhibitör olarak bilinen kimyasal kullanılarak yok edilebilmektedir. İnhibitörler, Spesifik, Nonspesifik ve Rekabet inhibitörler olarak üç kısma ayrılmaktadır. Spesifik inhibitör, enzim molekülünün reaktif bölgesini etkiler. Nonspesifik inhibitör, enzim proteini denatüre ederek enzim reaksiyonunu yok eder. Rekabet eden inhibitörler ise aktif enzim bölgesi için substrat ile yarışan eserin gibi kimyasallardır.

d) Aktivatörler: Bunlar enzim aktivitesini desteklemek için kullanılan kimyasallar olarak bilinmektedir. Örneğin magnezyum iyonları, alkalın fosfataz için Gomori'nin metal presipitasyon tekniğinde kullanılmaktadır (Danson & Eisenthal, 2002).

2.5.4. Enzim ölçümleri

Enzim reaksiyon hızını ölçen laboratuvar yöntemlerinden biri de enzim ölçümleridir. Enzimler reaksiyona girdikten sonra tükenmeden reaksiyondan çıkmaktadır. Enzim Katalizleri reaksiyon tarafından tükenmediği için, enzim ölçümleri yapabilmek için reaksiyon hızını takip etmek substrat konsantrasyonunu veya ürün konsantrasyonuna bakmak gerekmektedir.

Mikroskop içinde odaklanmış bir lazer kullanılarak yapılan ölçüm en duyarlı enzim ölçüm teknikleri olarak bilinmektedir. Reaksiyonu katalizleyen tek bir enzim molekülünü gözlemlemektedir. Kataliz sırasında hareketleri izlemek için, reaksiyon sırasında kofaktörlerin floresansındaki değişimi veya protein üzerinde belli konumlara bağlanmış floresan boyalardaki değişimi ölçmektedir (Danson & Eisenthal, 2002).



Şekil 5: Konsantrasyona karşı hız eğrisi
(Danson & Eisenthal, 2002)

Enzim ölçümü ilerleme eğrisi yukarıda gösterilmiştir. Konsantrasyona karşı hız grafiğinde enzim, reaksiyonun başlamasından sonra doğrusal şekilde ürün meydana getirmektedir. Reaksiyon ilerleme kat ettikçe, substrat tükenir bu nedenle hız giderek azalmaktadır. En yüksek hızı ölçmek için, enzim ölçümü substrat yüzde birkaçı tüketilene kadar yapılmaktadır (Gibson, 2004). Bu ölçümler, sabit durum öncesi (*pre-steady state*) kinetiği için ölçülmesi gerekmektedir. Enzim reaksiyonun bu şekil ölçülmesi, ilerleme eğrisi analizi (*progress-curve analysis*) olarak adlandırılmaktadır (Duggleby, 2004).

2.5.5. Enzimlerin sınıflandırılması

Enzimler genellikle yapısal benzerliklerine, katalizledikleri reaksiyonlara veya substratlarına göre sınıflandırılabilir. Bu özelliklerine bağlı başlıca altı gruba altında incelenmektedir (Walsh, Martin, & Darvesh, 2010).

a) Katalizledikleri reaksiyona göre bazı enzim çeşitleri

I) Oksidoreduktazlar: Elektron transferi reaksiyonları katalizlemektedir. Örneğin oksidasyon-reduksiyon reaksiyonlarıdır.

II) Transferazlar: Grup transfer reaksiyonlarını katalizlemektedir. Örneğin; fosforilasyon veya metilasyon.

III) Hidrolazlar: Hidroliz reaksiyonlarını katalizler, örneğin peptide bağlarını parçalama veya ester bağlarını parçalama veya ester bağlarını hidroliz etmektedir.

IV) Ligazlar: Bağ oluşturma reaksiyonlarını katalizler, örneğin DNA ligazı gibi nükleik asitler bağlanmasını sağlamaktadır.

V) İzomerazlar: Moleküller arasında yapısal veya geometrik izomerler arasında dönüşüm sağlamaktadır (Bingöl, 1977).

b) Substratlarına göre bazı enzim çeşitleri

I) Proteinazlar: Proteinlerin parçalayan enzimler olarak bilinmektedir.

II) Lipazlar: Lipidleri parçalayan enzimler olarak bilinmektedir.

III) Amilazlar: Polisakkaritleri, özellikle nişastayı parçalayan enzimler olarak bilinmektedir.

IV) DNA polimerazlar: DNA sentezini katalizleyen enzimler olarak bilinmektedir.

V) RNA polimerazlar: RNA sentezini katalizleyen enzimler olarak bilinmektedir (Bingöl, 1977).

3) Yapısal benzerliklerine göre enzim çeşitleri

I) Oksidasyonlu demir sülfür (Fe-S) merkezlerine sahip enzimler: Birçok redoks reaksiyonunu katalizlemektedir.

II) FAD ve FMN (Flavin adenin dinükleotid ve flavin mono nükleotid) gibi koenzimlerle etkileşen enzimler: Elektron taşıma reaksiyonlarını katalizlemektedir (Walsh, Martin, & Darvesh, 2010).

Bu sınıflandırmalar, enzimlerin çeşitli biyolojik fonksiyonlarını ve katalizledikleri reaksiyonları daha iyi anlamamıza yardımcı olur ancak, bazı enzimler birden fazla sınıfa girebilir, çünkü birden fazla fonksiyona sahip olabilmektedir.

2.5.6. Enzim kinetiği

Enzimler tarafından katalizlenen kimyasal reaksiyonların bilimine enzim kinetiği denilmektedir. Enzim kinetiğinde reaksiyon hızı ve reaksiyon şartları değiştirmenin reaksiyona etkisini araştırmaktadır. Şartların değiştirilmesi metabolizmadaki enzimin görevi, enzimin katalitik mekanizması ve bir ilaç veya zehrin enzimi nasıl inhibe (engellemek) edebileceğini ortaya koymaktadır (Danson & senthal, 2002). Bir enzim katalizli reaksiyonda substratın ürüne dönüşüm sırasında zamanla substrat miktarının azaldığı, ürün konsantrasyonu ise artmakta olduğu gözlemlenmektedir. Başlangıçta substrat konsantrasyonu yüksektir, dolayısıyla enzim aktif bölgesi substrat moleküllerine bağlanır ve substrat molekülleri ürüne dönüşümü gerçekleştirirken zamanla substrat konsantrasyonu tükeneyeceği için reaksiyon hızı yavaşlamaya başlamaktadır. Sonuç olarak substrat konsantrasyonu azalırken ürün konsantrasyonu artış gözlemlenmektedir. Bu tür mekanizmalar tek substratlı ve çok substratlı olarak ikiye ayrılmaktadır. Tek bir substrat bağlanan enzimler (triozfosfat izomeraz gibi)

üzerinde yapılan kinetik çalışmalar, enzimin substratına bağlanma afinitesini (ilgisini) ve devir hızını ölçmeyi amaçlamaktadır. Enzimler birden çok substrat bağlanmış ise dihidrofolat redüktaz gibi, enzim kinetiği bu substrat bağlanması sırasını ve ürünlerin salınma sırasını gösterebilmektedir (Walsh, Martin, & Darvesh, 2010).

2.5.7. Beta laktamaz (Beta laktamaz) enzimleri

İlk Beta laktamaz enzimi, penisilinin kullanıma girmesinden çok önce *Escherichia coli* (E. coli) bakterisinde tanımlanmıştır (BAL, 2003). Ancak penisilinlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber beta laktamazlar en yaygın direnç mekanizması haline gelmiştir. Beta laktamazlar, bakteriler tarafından beta laktam antibiyotiklerine karşı oluşturulmuş en yaygın direnç mekanizması olarak bilinmektedir. Bu enzimler, doğal olarak birçok bakteri türünde bulunmaktadır. Bakterinin kendi savunma mekanizması olarak evrimleşmiş ve beta laktam antibiyotiklerine karşı direnç geliştirmeye yardımcı olmuşlardır. Bu mekanizma, beta laktam halkasını hidrolize eden ve antibiyotiği etkisiz hale getiren beta laktamaz enzimlerinin tarafından da üretilmektedir (Robert A. Bonomo1, 2017).

Sonuç olarak beta laktamaz enzimleri, bazı bakteri suşlarının beta laktam antibiyotiklere karşı direnç kazanmasına neden olmaktadır. Bu durum, beta-laktam antibiyotiklerin maliyetlerini azaltmış ve tedavide kısıtlamalara yol açmıştır. Bu nedenle, penisilin gibi beta-laktam koruyucuların yapılarını ve modifikasyonlarını, beta laktamaz enzimlerine dayanıklı olup olmadığına bakılarak daha etkili koruyucuların elde edilmesini sağlamıştır (BAL, 2003).

2.5.8. Beta laktamazların sınıflandırılması

1940 yılında Abraham ve Chain'in buldukları penisilinaz ile beta laktamazları ilk olarak sınıflandırması yapılmıştır. Bundan sonra yapılan ilk sınıflandırma 1968 yılında Sawai ve arkadaşlarının enzimleri penisilinaz ve sefalosporinaz olarak ayırmışlar ve anti serum reaksiyonunu da eklemişlerdir (Gür, 1996).

Beta laktamazların moleküler yapısı ile alakalı ilk sınıflandırma Amb'ler tarafından 1980 yılında, aminoasit ve nükleotid dizilerine göre yapılmıştır. Daha sonra 1989'da Bush tarafından önerilen grupta tüm bakterilerin beta laktamazları yer almış ve ilk kez substrat ve inhibitör özellikleri moleküler yapısı ile bağdaştırılmıştır (Bush, Classification of P-Lactamases: Groups 1, 2a, 2b, and 2b', 1989). Bush yaptığı sınıflandırma beta laktamazları A, B, C ve D grubu altında toplamaktadır. Bu beta laktam antibiyotikleri şunlardır:

I. Sınıf A Beta laktamazlar: Plazmid kontrolünde olan ve penisilinleri hidrolize eden beta laktamaz grubunu içermektedir. Bunlar sınıf A beta laktamazlardır.

II. Sınıf B Beta Laktamazlar: Aktif olabilmeleri için çinkoya bağlı tiyol grupları gerektiren beta laktamaz grubunu içermektedir. Genellikle imipenem ve diğer karbapenem antibiyotiklerine direnç göstermektedir. Örnek olarak IMP, VIM ve NDM gibi metallo beta laktamazları verilebilir.

III. Sınıf C Beta-Laktamazlar (AmpC Beta Laktamazlar): Kromozomlarda bulunurlar ve kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimleri olarak adlandırılmaktadır. Genellikle siklosporin ve karbapenemler gibi geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerine direnç göstermektedir. Örnek olarak E. coli ve Klebsiella pneumoniae gibi organizmalarda bulunan AmpC beta laktamazları verilebilir.

IV. Sınıf D Beta Laktamazlar: Gram pozitif organizmalarda bulunmaktadır. Oksasilini hidrolize eden serin beta laktamazlardır. Staphylococcus aureus (MRSA) gibi organizmalarda rol oynamaktadır. Örnek olarak OXA-48 gibi sınıf D beta-laktamazları verilebilir.

Beta laktamazların en yeni sınıflandırılması 1995 yılında yapılan Bush-Jacoby Medeiros sınıflandırılmasıdır. Bu yapılan sınıflandırma Tablo 1' de verilmektedir (Bush & Jacoby, Updated functional classification of beta-lactamases, 2010).

Beta laktamazlar, antibiyotiklerin etkisini azaltarak bakterilerin direnç geliştirmesine katkıda bulunmaktadır. Bu dolayı beta laktamazların sınıflandırılması ve işlevlerinin anlaşılması, antibiyotik direncinin anlaşılması ve yönetilmesinde önemli katkı sağlamaktadır.

2.5.9. Beta laktamazların mekanizması

Beta laktamazlar, Gram negatif bakterilerde en önemli antibiyotik direnç mekanizması olma özelliğine göstermektedir. Bu enzimler, beta laktam antibiyotiklerin beta laktam halkasındaki siklik amid bağıını hidroliz ederek etki göstermektedir. Gram negatif bakteriler örneğın, *Escherichia coli*'de *Klebsiella pneumoniae* gibi türler doğal olarak beta laktamaz enzimleri üretebilmektedir. Beta laktamaz enzimleri, beta laktam antibiyotiklerinin etkisini azaltması nedeniyle beta laktam antibiyotiklere bakterilere karşı dirençli hale gelerek tedavi edilen enfeksiyonlara karşı etkisiz hale gelirler ancak bu durum antibiyotik tedavi sürecinde istenmeyen bir duruma neden olmaktadır.

Beta laktamazlar, sitrik asidi parçalayarak da etki gösterebilirler. Sitrik asit bağının parçalanmasıyla, beta laktam antibiyotiklerin aktif yapısı bozulma meydana gelir ve anti bakteriyel etkisi azalır veya ortadan kalkmaktadır. Beta laktamaz enzimleri genellikle plazmidler aracılığıyla yayılabilir ve dirençli suşların oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Dağlar & Öngüt, 2012). Beta laktamazlar, bakterilerin hücre duvarı biyo sentezi üzerinde etkili olan bakterisidal aktivite göstermektedir. Bakteri hücre duvarı ve hücrenin koruyucu yapıdır. Aynı zamanda ozmotik basınca karşı direnç gösterir. 1960'lı yıllarda, bakteri hücre duvarının yapısı ve biyosentezi hakkında önemli bilgiler elde edildi.

Beta laktamazlar, beta laktam halkasını hidrolize ederek hücre duvarının içindekini bozarlar (Nanninga, 1998). Hücre duvarı biyosentezi, transpeptidaz enzimleri ve penisilin bağlayıcı proteinler (PBP) tarafından yapılır. Bu süreçte, hücrelerin duvarının bulunması önemli bir rol oynar. Transpeptidaz enzimleri,

peptidoglikan adı verilen bir ürün yapısından sorumludur. Peptidoglikan, bakterilerin hücre duvarının ana bölümleridir ve hücrenin şeklini ve çevresini korur. Transpeptidaz enzimleri, peptidoglikan zincirlerini çapraz bağlayarak hücre duvarının korunmasını sağlar. Penisilin bağlayıcı proteinler (PBP), hücre duvarının yapısında önemli bir rol oynar. Bunlar, peptidoglikan yapı görevli enzimlerdir ve beta laktam antibiyotiklerin hedefidir (Tipper, 1965).

2.5.9.1. Beta laktamaz inhibitörler

İlk beta laktamaz inhibitörü, 1970 yılında Beecham ve Glaxa laboratuvarlarında keşfedilen klavulanik asittir. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerinin kromozomal ve Plazmid araçlı beta laktamaz ve türevlerinin çoğuna karşı aktivitesi olan geniş spektrumlu beta laktamaz inhibitörüdür (Saudagar PS, 2008). Bu beta laktamaz inhibitörleri, beta laktam antibiyotiklerinin aktivitelerini korumak için kullanılan ilaçlardır. Bu inhibitörler, beta laktamaz adı verilen enzimleri inhibe ederek, bu enzimlerin antibiyotiklere karşı yıkıcı etkisini azaltır veya ortadan kaldırmaktadır. Beta laktamazlar, birçok bakteri tarafından üretilen ve beta laktamaz inhibitörleri etkinliğini artırarak, dirençli bakterilere karşı tedavi seçeneklerini genişletmektedir.

Beta laktamaz inhibitörleri genellikle belirli bir beta laktam antibiyotiği ile kullanılmaktadır. İnhibitörler, bu antibiyotiğin etkisini korumak için beta laktamazlar etkisiz hale getirirken, antibiyotik bakterilere etki etmektedir. Örnekler arasında klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam bulunmaktadır. Örneğin, amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonu (örneğin, *Augmentin*), bir beta laktam antibiyotiği olan amoksisilini ve beta laktamaz inhibitörü olan klavulanik asidi içermektedir. Klavulanik asit, bakterilerin saldırısını artıran beta laktamazları inhibe eder, bu da amoksisilinin etkinliğini artırmaktadır (Keskin , Tekeli, Dolapçı, & Öcal, 2014).

Beta laktamaz inhibitörleri, özellikle direnç gelişmiş bakterilere karşı tedavide önemli bir rol oynarlar ve genellikle karmaşık enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak antibiyotiklerin doğru kullanımı ve uygun endikasyonları altında reçetelenmeleri önemlidir, aksi takdirde direnç gelişimi riski artabilmektedir.

2.5.10. Beta laktam antibiyotikler ve beta laktamaz aracılı antibiyotik direnci

Beta laktam antibiyotikleri, geniş bir etki spektrumuna sahip olmaları, düşük maliyetleri, kolay salınım ve minimum yan etkileri nedeniyle en sık kullanılan antibiyotikler arasına girmektedir. Beta laktam antibiyotikler, bakteri duvarının kendisinden sorumlu olan transpeptidaz enzimlerini hedefleyerek çalışmaktadır (Öztürk, Çalışkan, & Şahin, 2011). Bu enzimleri engelleyerek, virüslerin büyümesini durdurur ve yayılmasını durdurmaktadır. Beta laktam antibiyotiklerinin bakterisidal (bakterileri öldüren madde) özellik göstermektedir. Hücre bakteri duvarının savunmasını engelleyerek çalışmaktadır. Bakteri hücre duvarı, sıkı ve çapraz bağlı bir glikan ağı içermektedir. Bakteri hücre duvarı, bu sıkı yapısı sayesinde yüksek ozmotik basınca rağmen hücrenin kısımlarını korumaktadır (Babic, Hujer, & Bonomo, 2006).

Penisilin G (benzil penisilin), beta laktam antibiyotikler arasında ilk klinik kullanıma giren bir antibiyotiktir. Penisilinler ve sefalosporinler gibi beta laktam antibiyotikler, duvar hücre duvar düşmanlarını hedef alan ve bakterileri öldüren etkili ilaçlardır (Strynadka, 1996). Bu antibiyotikler, hücre duvarının kendisinde rol oynayan transpeptidaz enzimlerine bağlanarak etki etmektedir. Bu enzimler, hücre duvarının koridorunu sağlayan peptidoglikan adı verilen organları oluşturmaktadır. Beta laktam antibiyotikler, transpeptidaz enzimlerine substrat analog temelli bir şekilde bağlanarak bu enzimlerin geçişini inhibe etmektedir. Bu, hücre duvarının savunmasını bozar ve hücre duvarı zayıflamasına neden olmaktadır. Zayıflayan hücre duvarı birlikte bakteri üremeleri artış göstererek iç ozmotik basınç artış görülmektedir. Daha sonra hücre patlar ve bakteriler inhibe

edilmektedir. Bu mekanizma, beta laktam antibiyotiklerin geniş bir bakterisidal etki spektrumuna sahip olmasını sağlamaktadır. Penisilinler ve sefalosporinler, çeşitli bakteri türlerine karşı etkili olabilirler ve birçok enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaktadır.

2.6. Reaksiyon Kinetiği

Reaksiyon kinetiği, kimyasal reaksiyonların hızını ve mekanizmasını inceleyen bir bilim dalıdır. Reaksiyon kinetiği, reaksiyon hızını neyin etkilediğini ve reaksiyon hızını değiştiren faktörleri araştırmaktadır. Bu faktörler arasında reaktanların konsantrasyonu, sıcaklık, katalizörlerin varlığı ve reaksiyon ortamının özellikleri gibi çeşitli parametreler bulunmaktadır (Özkan M., 2010).

Reaksiyon kinetiğini inceleyen temel prensiplerden biri, reaksiyon hızını reaktanların konsantrasyonuna bağlı bir parametredir. Genel olarak, reaktanların konsantrasyonu arttıkça reaksiyon hızı da artmaktadır. Bu, reaktanların daha sık çarpışması ve daha fazla reaksiyon gerçekleşmesiyle açıklanmaktadır. Sıcaklık reaksiyon hızını etkileyen önemli faktörlerden biri olarak bilinmektedir. Sıcaklık arttıkça reaksiyon hızı da artar gösterir ve girenler moleküllerinin termal enerjilerinin artmasıyla daha sık çarpışmalarına daha etkili reaksiyonlara gerçekleşmesine yol açmaktadır (Özkan M., 2010).

Eczacılık alanında reaksiyon kinetiği, ilaç stabilizesinin incelenmesi, katı ilaç şekillerinin çözünmesi ve etkin maddenin vücutta dağılması gibi birçok önemli konuda kritik rol oynamaktadır (Acartürk, 2007). Etkin maddenin vücuda alınması takiben, emilim, dağılım, atılım ve metabolizmanın incelenmesi gibi faktörler önemli rol oynar ayrıca radyoaktif maddelerin bozulması belli bir kinetikte gerçekleşmektedir (Acartürk, 2007).

2.6.1. Reaksiyon hızını

Reaksiyon hızı, bir kimyasal reaksiyonun belirli bir zamanda gerçekleşen değişim hızını ifade etmektedir. Bir reaksiyonun hızı, reaksiyonun konsantrasyonlarındaki değişimlere ve belirli zamandaki reaksiyon hızındaki değişime bağlı olarak değişmektedir (Petrucci, Herring, Madura, & Bissonnette, 2017). Hız eşitliği reaksiyon hızının matematiksel bir ifadesidir. Birim zamanda, reaksiyona giren maddeler ile reaksiyon sonucu oluşan ürünlerden birinin derişimin de görülen değışiklik reaksiyon hızını ifade etmektedir. Herhangi bir tepkime genel olarak:



ile gösterilmekte ve reaksiyon süresince ürün molekülleri oluştururken giren molekülleri harcanmaktadır. Sonuç olarak bir reaksiyonun ilerleyişı girenlerin derişimindeki azalma ya da ürün derişimindeki artma ile takip edilmektedir. Denklem (2.6.1)' de A moleküllerinin B moleküllerine dönüştüğü basit bir reaksiyonda A ve B'nin molekül sayılarındaki değışim göstermektedir.



Denklem (2.6.2)' den de görüldüğü üzere A moleküllerinin sayısı azalmakta gözlemlenirken B moleküllerinin sayısı artmaktadır. A reaktifinin B ürününe dönüşümü için hız denklemi, reaksiyon hızını girenlerin konsantrasyonuna bağlayan bir denklemi ifade etmektedir. A'dan B'ye giden bir reaksiyonun hız denklemi, genellikle birinci derece reaksiyon için aşağıdaki gibi ifade edilmektedir;

$$V = k[A] \quad (2.6.3)$$

Bu denklemde, [A] girenler A'nın konsantrasyonunu temsil eder, k, reaksiyon hız sabiti olarak adlandırılan bir sabittir ve reaksiyon özellikleri bu koşullara bağlı olarak belirlenmektedir. Eğer reaksiyon A'dan B'ye gidiyorsa,

A girenleri B ürününe dönüşmektedir. Bu durumda reaksiyon hızı denklemi, A girenler konsantrasyonundaki azalmanın, reaksiyon hızını belirlediğini ifade etmektedir. Bu nedenle reaksiyon hızı A'nın konsantrasyonuna bağlı olarak düşmektedir (Atkins , Overton, Rourke, Weller, & Armstrong, 2009).

Yukarıda verilen (2.6.3)'deki denkleme göre, birinci dereceden reaksiyon hız denklemi zamanla değişimi, diferansiyel denklem kullanılarak ifade edilmektedir. Girenler konsantrasyonu [A] ve reaksiyonun hızı arasındaki değişim zamana bağlı olarak şu şekilde yazılabilir;

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

(2.6.4)

Burada, $\frac{d[A]}{dt}$ konsantrasyonunun zamanla değişimini ifade etmektedir.

Yani girenler derişiminin zamanla azaldığını göstermektedir. Aslında $V = \frac{d[A]}{dt}$ olarak ifade edilmektedir. A miktarı gösterirken, d[A], dt zamanında madde miktarında oluşan farkı vermektedir. Birim zamanda $\frac{d[A]}{dt}$ reaksiyona giren madde miktarını vermektedir. Ortamdaki hacim değişmemesinden dolayı, $V = \frac{d[A]}{dt}$ denklemin sağ tarafı hacim ile bölünürse yeni denklem $V = \frac{d[C]}{dt}$ o şeklinde ifade edilmektedir. Yeni denklemde birim zamanda derişime olan değişim şeklinde olmaktadır.

$$Hız = V = \pm \frac{d[C]}{dt}$$

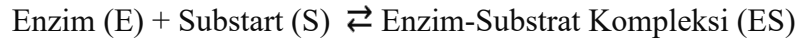
(2.6.5)

Sonuç olarak konsantrasyona karşı hız değişimi yukarıdaki denklem şeklinde ifade edilmektedir (Petrucci, 2017). Bu tür reaksiyonları Michaelis-Menten kinetiği kullanılarak konsantrasyona karşı hız değişimi daha detaylı hesaplanabilmektedir.

2.6.2. Michaelis-Menten kinetiği

Enzimatik reaksiyonlar sırasında diğer katalitik kimyasal reaksiyonlardan farklı olarak, enzimin doymuş hale getirildiği basamağın bulunduğu, bu basamağa gelindiğinde substrat ilavesi reaksiyon hızında herhangi değişikliğe sebep olmayacağı görülmektedir. Enzimatik reaksiyonları inceleyen J. Brown ve V. Henri tarafından ileri sürülen enzim ve substrat kompleksi oluşturmak için, enzim ve substratın birleşim ayrılabilirliğinden yola çıkarak 1913 yılında Leonor Michaelis ve Maud Menten tarafından enzim kinetiği ve inhibisyonun da kantitatif analizler yapılabilmesi için temel teşkil eden bir teori ortaya atılmışlardır. Daha sonraki yıllarda çeşitli çalışmalar yaparak bu teori George Edwards Briggs ve J.B. Sanderson tarafından enzim kinetiği daha geniş olarak getirilmiştir (Bingöl, 1977).

Michaelis-Menten teorisinin en önemli yönü, enzimatik reaksiyonlar sırasında, substrat değişikliğe uğramasından önce enzim ve substratın birleşmesinden oluşan bir ara madde meydana gelmektedir (Punekar, 2018). Michaelis-Menten teorisine göre, reaksiyon sonucu oluşan ürünün meydana gelme hızı enzim-substrat (ES) kompleksinin deki enzimin parçalanma hızını ifade etmektedir. Bu teoriyi aşağıdaki şekilde açıklanır;



2.6.2.1. Michaelis-Menten denkleminin elde edilişi

Daha önceden Enzim (E) ve Substrat (S) harfleri ile ifade edilmiştir. Bu harflerle açıklanan enzimatik reaksiyon şu şekilde ifade edilmektedir:



Bu teoriyi yukarıdaki şekilde formüle ettikten sonra, bu varsayımdan hareketle enzim tarafından katalize edilen belirli karakteristiğini belirleyen matematiksel ilişkiyi açıklayan denklemi elde edilmektedir;

$$\frac{[E][S]}{[ES]} = K_s = \frac{K_{-1}}{K_1}$$

(2.6.8)

Michaelis-Menten denkleminde destek alınarak bir substrat enzimlerinin reaksiyon hızları ile substrat konsantrasyonları arasındaki ilişkileri kantitatif nicelikler ile açıklanmaktadır. Bunu yapabilmek için ilgili enzimin V_{max} ve K_m değerlerinin bilinmesine gerekmektedir.

Yukarıda ifade edilen denklemden yola çıkarak Michaelis-Menten denklemi genellikle şu şekilde yazılmaktadır;

$$V = \frac{V_{max} \times [S]}{K_m + [S]} \quad (2.6.9)$$

Bu denklemde enzim katalizli bir reaksiyon hızını ifade etmektedir. Yukarıda verilen (2.6.9)'da ki denklemdeki ifadeler şunlardır;

V , reaksiyon hızı

V_{max} , maksimum reaksiyon hızı

$[S]$, substrat konsantrasyonu

K_m , Michaelis-Menten sabiti (enzim ile substrat arasındaki etkileşimi ölçer.)

Bu denklem, substrat konsantrasyonunun artmasıyla birlikte reaksiyon hızının nasıl değiştiğini açıklamaktadır. Michaelis-Menten denklemi, enzim

kinetiği anlamak ve enzim aktivitesini analiz etmek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri olarak bilinmektedir (Punekar, 2018).

Michaelis-Menten kinetiğinin temel prensiplerinden sabit bir enzim konsantrasyonu altında $[E]$, substrat konsantrasyonu $[S]$ arttıkça reaksiyon hızı (v) artar, ancak bir noktadan sonra doygunluğa ulaşmaktadır. Bu noktada, tüm enzim aktif bölgeleri substratlarla doymuş durumdadır ve ekstra substrat eklenmesi reaksiyon hızını artırmamaktadır. Bu durum yukarıda verilen Michaelis-Menten kinetiği ile açıklanmaktadır. Denklem, substrat konsantrasyonuna bağlı olarak reaksiyon hızı modellenmektedir. Daha düşük substrat konsantrasyonlarında, reaksiyon hızı sabit bir değere (V_{max}) ulaşır ve substrat konsantrasyonu artışı reaksiyon hızını değiştirmemektedir. Katalize edilmemiş reaksiyonlarda gözlemlenen davranışlardan farklılık göstermektedir. Katalize edilmemiş reaksiyonlarda substrat konsantrasyonu artışı reaksiyon hızını doğrusal olarak artırır, çünkü katalizör yoktur ve reaksiyon hızı substrat konsantrasyonuna doğrudan bağlı olarak değişmektedir. Sonuç olarak, enzim katalizli reaksiyonlarda substrat doygunluğu ve Michaelis-Menten kinetiği, reaksiyon hızının substrat konsantrasyonuna bağlı olarak nasıl değiştiğini anlamamıza yardımcı olmaktadır (Punekar, 2018).

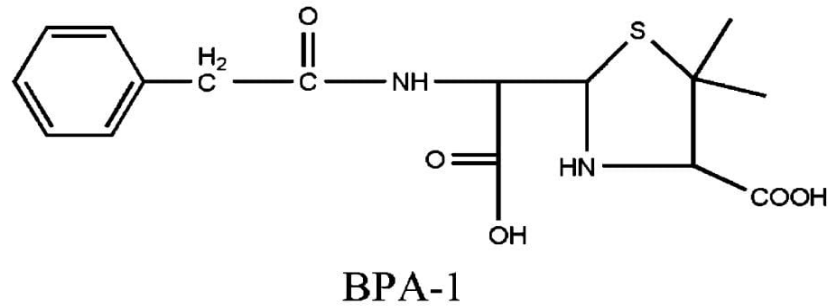
2.7. Literatür Taraması

Antibiyotikler mikroorganizmalar ile mücadelede kullanılan önemli bir araçtır. Beta laktam antibiyotik türleri arasında en eski tür olan Penisilin G, uzun yıllardır mikroorganizmalarla mücadelede kullanılmaktadır. Penisilin G'nin avantajlarının yanı sıra ciddi alerjik reaksiyonlara da neden olabilmektedir. Çok sayıda ilaç alerjileri arasında Beta laktam antibiyotik alerjileri (Penisilin ve Penisilin türevleri) geniş kullanım alanları neden ile endişe verici olabilmektedir. Literatürde yapılan çalışmalar bu alerjik etkileri inhibe etmek için alerjik indikatörleri geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Peter ve ark., 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada Penisilin G özgül IgE'yi kovalent

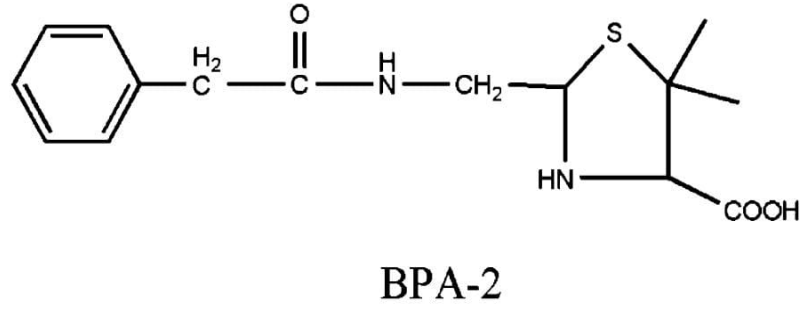
olarak bağlayarak Penisilin G alerjik etkisini spesifik olarak inhibe eden ve böylece degranülasyon tepkilerini önleyen bir CHB₁ (kovalent heterobivalent) sentezlemişlerdir. (Peter E. Deak, 2019).

İlaç alerjileri için tedavi olarak umut verici yeni ve çok yönlü inhibitör olan CHB₁ tasarımı ve sentezi yapılarak alerjik reaksiyonlar önlemeyi hedeflemişlerdir.

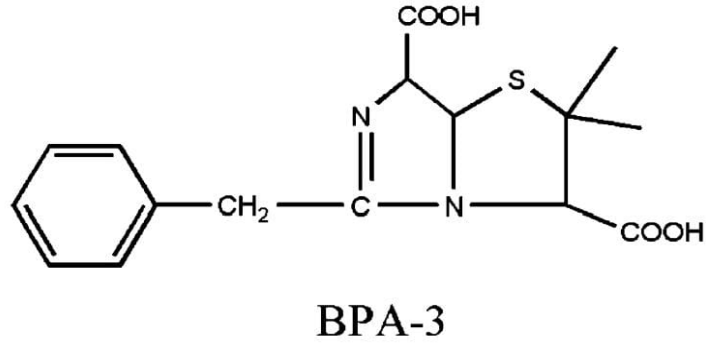
Beta laktam antibiyotik türlerinin yanlış kullanımı dokularda istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır. Literatürde Penisilin türevi içeren gıdaların türevleri tüketilmesinden sonra da bazı alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Gıdalardaki az miktardaki Penisilin veya metabolitleri, Penisiline duyarlılığı olan bireylerde risk taşımaktadır. Ayrıca Penisilin antibiyotiklerinin yaygın kullanımı dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasına ve bu durumun hastalık tedavi sürecinde etkinliğinin azalmasına yol açmaktadır. Chuangji Liu ve ark. yapmış olduğu çalışmada sığır sütündeki Penisilin G ve metabolitlerinin hızlı ve eş zamanlı belirlenmiştir (Liu, Wang, Jiang, & Du, 2011). Penisilin G'nin üç ana metaboliti benzil penisiloik asit (BPA-1), benzil penilloik asit (BPA-2) ve benzil penisilik asit (BPA-3) olarak bilinmektedir. Bu metabolitlerin kimyasal yapıları aşağıda verilmiştir.



Şekil 6: Benzil penisiloik asitinin kimyasal yapısı
(Liu, Wang, Jiang, & Du, 2011)

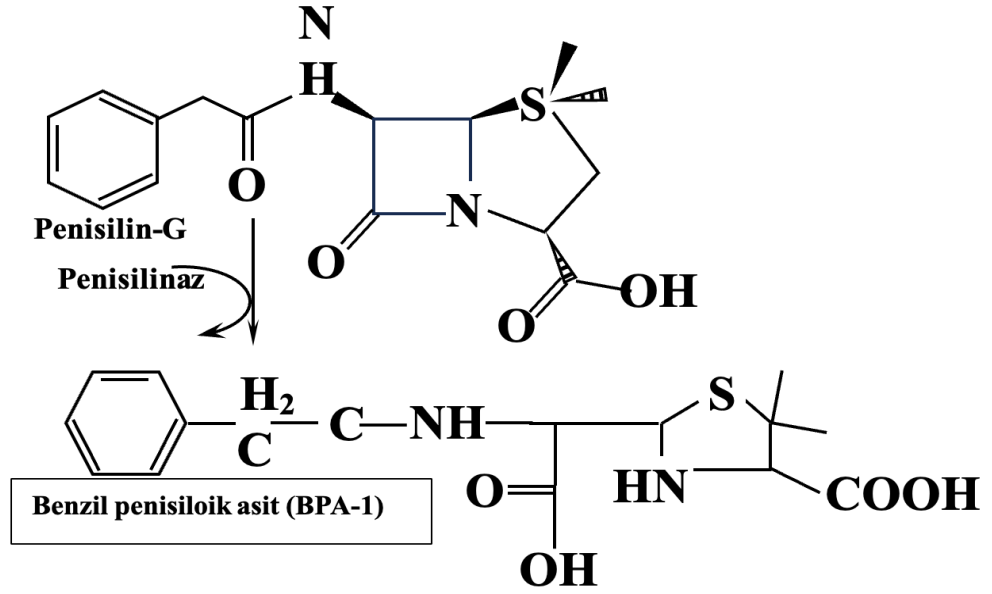


Şekil 7: Benzil peniloik asittin kimyasal yapısı
(Liu, Wang, Jiang, & Du, 2011)



Şekil 8: Benzin penisilik asittin kimyasal yapısı
(Liu, Wang, Jiang, & Du, 2011)

Bir başka makalede de bu tez çalışmasının verilerin alındığı 2017 yılında Fadi Aldeek ve Daniele Canzani yapmış olduğu çalışmada turuncgillerde Penisilin G ve metabolitlerinin UHPLC-MS/MS kullanılarak analizini yapmışlardır (Fadi Aldeek, 2017). Çalışmada Penisilin G metabolize olması sonucu oluşa metabolitlerin alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu durumdan kaynaklı metabolitlerin konsantrasyon seviyelerinin incelenmesi gerektiğini için analitik bir yöntem geliştirilmiştir.



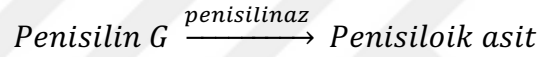
Şekil 9: Penisilin G'den Penisiloyik asit oluşum tepkimesi

Yukarıdaki makalelerden de yola çıkarak Penisilin G mikroorganizmaları yok ederken aynı zamanda metabolize olması sonucunda ortaya çıkan metabolitleri alerjik reaksiyonlara sebep olabileceği için bunların konsantrasyonları, miktarları, dokulardaki içerisinde birikme oranı ve reaksiyon hızının bilinmesi alerjik etkilerin önlenmesine yardımcı olabileceği ön görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Model Oluşturulması

Bu çalışmada penisilin G ilacının penisilinaz enzim ile metabolizma olmasının reaksiyon kinetikleri modellenmiştir. Buna yönelik olarak aşağıda Penisilin G'den, penisiloik asit, peniloik asit ve penisilik asittin enzim ile metabolizma olmasına ait denklemlerden bir model oluşturulmuştur. Penisilin G, Penisiloik aside metabolizma olması aşağıdaki denklemde ifade edilmektedir. Bu denklemde ifade edilen reaksiyon Penisilin G'nin harcanması ile Penisiloik asit oluşmaktadır.



(3.1)

Bu denkleme göre reaksiyon kinetiğine bağlı olarak reaksiyon hızı Penisilin G ve Penisiloik asidin kinetiği şu şekildedir;

$$K_{PG} = \frac{1}{[\text{Penisiloik asit}]} * \frac{d[\text{Penisilin} - G]}{dt} \cong \frac{1}{[\text{Penisiloik asit}]} * \frac{\Delta[\text{Penisilin} - G]}{\Delta t}$$

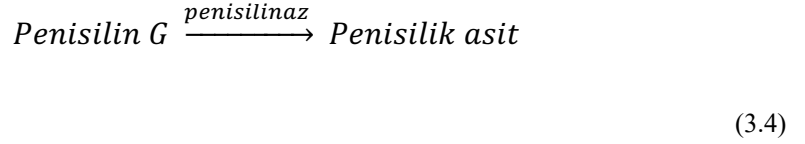
(3.2)

Buradan ifade edilen sonuçta konsantrasyon birimi ng/ml şeklinde olduğu için aşağıdaki ifadede de gösterildiği gibi dönüşüm molar (mol/litre) 'ye dönüştürülmüştür.

$$CM_{\text{Penisiloik asit}} = \left(\frac{10^6}{M_{\text{Penisiloik asit}}} \right) * \left[\text{Penisiloik asit} \left(\frac{ng}{mL} \right) \right]$$

(3.3)

Yukarıda verilen denklemlerden yararlanarak Penisilin G'nin diğer metabolitlerine dönüşüm denklemlerini yazabiliriz. Penisilin G, Penisilik aside metabolizma olması aşağıdaki denklemde ifade edilmiştir. Denklemde ifade edilen reaksiyon Penisilin G'nin harcanması sonucu Penisilik aside dönüşümünü ifade etmektedir.



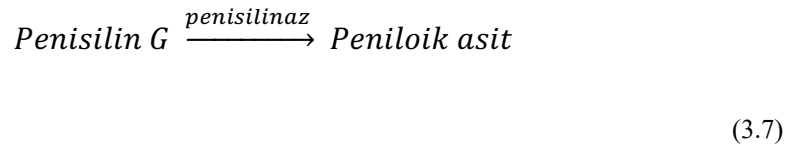
Buna denkleme göre reaksiyon kinetiğine bağlı olarak reaksiyon hızı Penisilin G ve Penisilik asidin kinetiği şu şekildedir;

$$K_{PG} = \frac{1}{[\text{Penisilik asit}]} * \frac{d[\text{Penisilin} - G]}{dt} \cong \frac{1}{[\text{Penisilik asit}]} * \frac{\Delta[\text{Penisilin} - G]}{\Delta t} \quad (3.5)$$

Buradan ifade edilen sonuçta konsantrasyon birimi ng/ml şeklinde olduğu için aşağıdaki ifadede de gösterildiği gibi dönüşüm molar (mol/litre) 'ye dönüştürülmüştür.

$$CM_{\text{Penisilik asit}} = \left(\frac{10^6}{M_{\text{Penisilik asit}}} \right) * \left[\text{Penisilik asit} \left(\frac{ng}{mL} \right) \right] \quad (3.6)$$

Penisilin G, Peniloik aside metabolizma olması aşağıdaki denklemde ifade edilmiştir.



Buna denkleme göre reaksiyon kinetiğine bağlı olarak reaksiyon hızı Penisilin G ve Peniloik asidin kinetiği şu şekildedir;

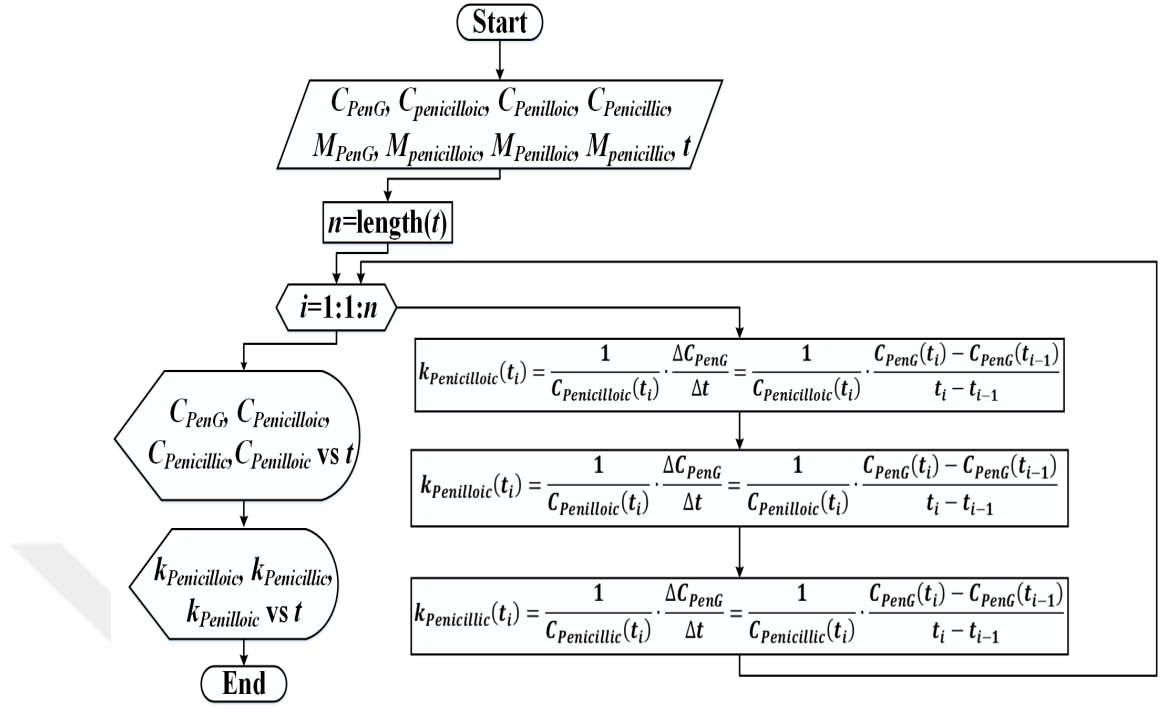
$$K_{PG} = \frac{1}{[Peniloik asit]} * \frac{d[Penisilin - G]}{dt} \cong \frac{1}{[Peniloik asit]} * \frac{\Delta[Penisilin - G]}{\Delta t} \quad (3.8)$$

Buradan ifade edilen sonuçta konsantrasyon birimi nanogram/ml şeklinde olduğu için aşağıdaki ifadede de gösterildiği gibi dönüşüm molar (mol/litre) 'ye dönüştürülmüştür.

$$CM_{Peniloik asit} = \left(\frac{10^6}{M_{Peniloik asit}} \right) * \left[Peniloik asit \left(\frac{ng}{mL} \right) \right] \quad (3.9)$$

3.2.Modelin Kurulması

Aşağıda verilen akış diyagramı 3.1'de verilen denklemlerden yararlanarak oluşturulmuştur. Penisilin-G, Peniloik asit, Penisilik asit ve Penisiloik asitinin zamana bağlı konsantrasyon kinetikleri kullanılarak algoritma oluşturulmuştur.



Şekil 10: Penisilin G ve metabolitlerinin akış diyagramı

3.3. Modelin Algoritmaya Uyarlanması

Bölüm 3.1.'de verilen denklemlerle ifade edilen kinetik model Şekil 3.2'de verilen akış diyagramında algoritmaya uyarlanmıştır. Bu algoritma oluşturulan MATLAB® (R2022a version, MathWorks, USA) programında bir kodla çalıştırılmıştır. MATLAB® ile oluşturulan kod kullanılarak Penisilin- G ve metabolitlerinin zamana karşı konsantrasyon eğrileri çizdirilmiştir.

3.4. Veri Seti Oluşturarak Analiz

Fadi Aldeek ve Daniele Canzani yaptığı çalışmadaki (Fadi Aldeek, 2017) makaleden yararlanılarak Penisilin-G ve metabolitlerinin veri sabitleri oluşturulmuştur. Oluşturulan veri sabitleri bölüm 3.2'de yer alan akış semasına uyarlanmıştır.

3.5. MATLAB® Kodunun Oluşturulması

Tablo 4.1’de gösterilen zamana karşı konsantrasyon değişimi parametrelerinden yararlanılarak yukarıda şekil 3.2’de gösterilen algoritma MATLAB® (R2022a version, MathWorks, USA) alıştırılarak grafik çizdirilmiştir. Her metabolit için zamana karşı konsantrasyon grafiği ayrı ayrı çizdirilmiştir.



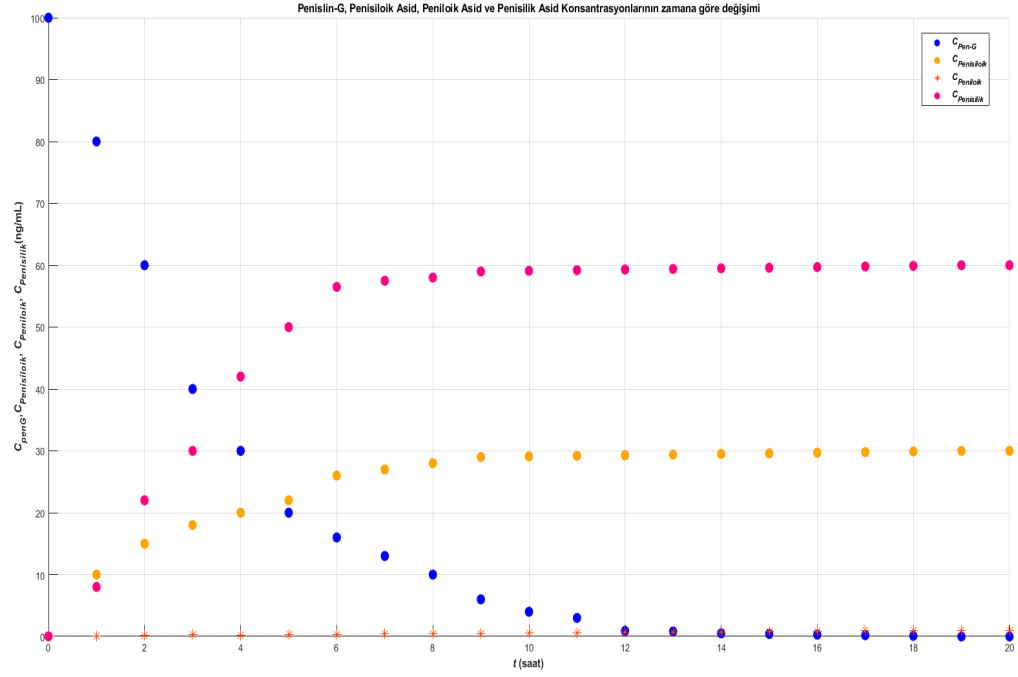
4. BULGULAR

Tablo 4.1’ de Penisilin G ve metabolitlerinin zamana göre konsantrasyon parametreleri Fadi Aldeek ve Daniele Canzani yapmış olduğu çalışmadan alınmıştır (Fadi Aldeek, 2017). Aşağıda verilen veriler Penisilin G’nin parçalanması sonucunda elde edilen metabolitlerin zamana karşı konsantrasyon verileridir.

Tablo 4.1: Fadi Aldeek ve Daniele Canzani’nin yaptığı çalışmadan alınan veriler
(Fadi Aldeek, 2017)

ZAMAN(t)	PENİSİLİN-G (ng/mL)	PENSİLLOİK ASİT ((ng7mL)	PENİLLOİK ASİT (ng/mL)	PENİSİLİK ASİT (ng/mL)
0	100	0,01	0,01	0,01
1	80	10	0,02	8
2	60	15	0,15	22
3	40	18	0,28	30
4	30	20	0,25	42
5	20	22	0,3	50
6	18	26	0,35	56,5
7	16	27	0,4	57,5
8	12	28	0,45	58
9	8	29	0,5	59,1
10	4	29,1	0,55	59,2
11	3	29,2	0,6	59,3
12	0,9	29,3	0,65	59,4
13	0,8	29,4	0,7	59,5
14	0,5	29,5	0,75	59,5
15	0,4	29,6	0,8	59,6
16	0,3	29,7	0,85	59,7
17	0,2	29,8	0,9	59,8
18	0,1	29,9	0,95	59,9
19	0,00001	30	1	60
20	$9,9 \times 10^{-06}$	30	1	60

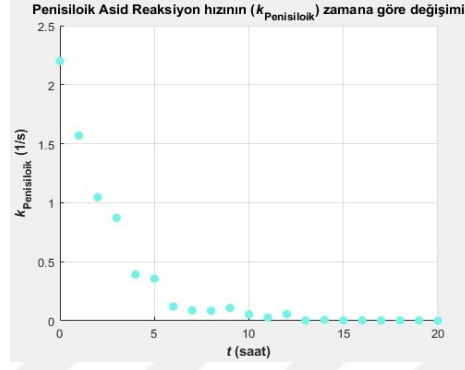
Bölüm 3.3’ de bahsi geçen aloritmadan faydalanılarak Tablo 4.1’deki analiz edilen veriler sonucunda, Penisilin G’nin zamana bağlı konsantrasyonu azalarak minimal düzeydeki asimptotik kararlı bir duruma (steady-state) yaklaşmıştır.



Şekil 11: Penisilin G ve metabolitlerinin zamana karşı konsantrasyon eğrisi

Şekil 4.1’ de elde edilen veriler doğrultusunda Penisilin-G’nin kararlılığının azaldığı Penisilin G’nin metabolizma hızının zamanla sıfır değerine düştüğü görülmektedir. Penisilik asidinde Penisilin G’nin metabolizması azalırken Penisilin G metabolitlerinin zamana bağlı hızla artışı ve yüksek konsantrasyon seviyesinde kararlı olduğu görülmektedir. Bu grafikte Penisilik asidin konsantrasyon seviyelerinin en yüksek seviyede olduğu görülmektedir. Penilolik asidin konsantrasyonunun da neredeyse hiç değişmediği görülmektedir.

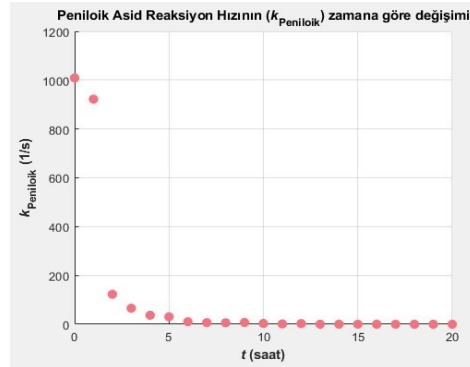
Aşağıdaki grafiklerde Penisilin G'nin metabolitlerinin zaman içerisinde hızındaki değişim grafikleri verilmiştir. Aşağıda verilen grafikten Penisilin G metabolize olması sonucunda oluşan metabolitlerinden biri olan Penisiloik asidin zamana karşı reaksiyon hızındaki değişim grafiğidir.



Şekil 12: Penisiloik asidin zamana karşı reaksiyon hızı grafiği

Bu grafikte Penisiloik asidin zamana göre hızındaki belli bir seviyeden sonra kararlı hale ulaşmaktadır.

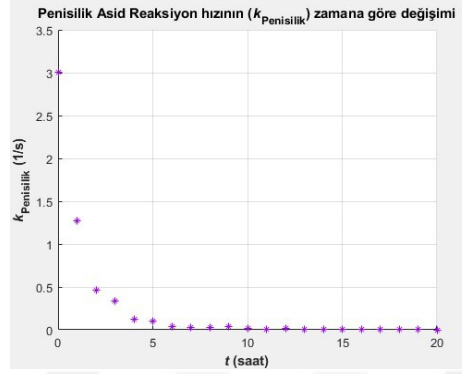
Penisilin G'nin bir diğer metabolitlerinden olan Peniloik asidin zamana karşı reaksiyon hızı değişimi aşağıdaki grafikte verilmiştir.



Şekil 13: Peniloik asidin zamana karşı reaksiyon hızı grafiği

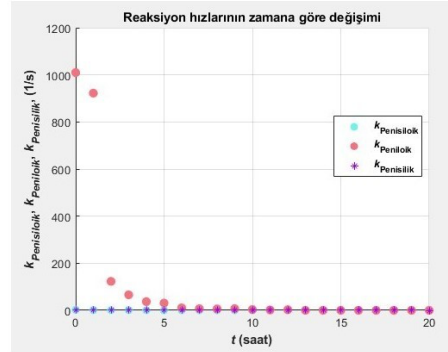
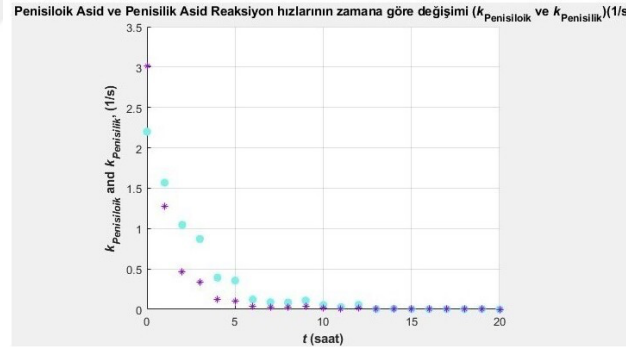
Peniloik asidin zamana göre hızındaki artış belli bir seviyeden sonra kararlı hale ulaşmaktadır.

Penisilin G'nin metabolize olması sonucu oluşan bir metabolit olan Penisilik asidin zamana karşı reaksiyon hızının değişim grafiği de aşağıda verilmiştir.



Şekil 14: Penisilik asidin zamana karşı reaksiyon hızı grafiği

Bu grafikte penisilik asidin zamana göre hızındaki artış belli bir seviyeden sonra kararlı hale ulaşmaktadır.



Şekil 15: Penisilin G metabolize olması sonucunda oluşan metabolitlerinin zamana karşı reaksiyon hızlarının karşılaştırılmasına ait grafikler

Şekil 15'teki grafiğe göre Penisiloik asit ve Penisilik asidin reaksiyon hızları birbirine yakın olduğu ve belli seviye sonra kararlı hale ulaştığı görülmektedir. Bu grafikten yola çıkarak Penisiloik asit ve Penisilik asit arasında benzer metabolize özellik göstermektedir. Diğer grafikte ise üç metabolitin zamana karşı reaksiyon hızları karşılaştırılmaktadır. Peniloik asit diğer iki metabolite göre daha geç kararlı hale ulaştığı ve diğer iki metabolitin hızların yakın olduğu gözlemlenmektedir.



5. TARTIŞMA

Yukarıdaki bulgulardan yola çıkarak özellikle Şekil 10'deki bulgulardan Penisilin G'nin gittikçe metabolize olarak konsantrasyonun sıfır kabul edilebilecek düzeylere inerek kararlı bir şekilde seyrettiği gözlenmiştir. Bu bulguda Penisilin G'nin enzimatik süreçler sonucu tamamen metabolize olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde Penisilik asidin bu Penisilin G'nin metabolize olmasıyla beraber artış gösterdiği belli bir süreden sonra kararlı duruma (steady-state) karşılık gelen bir konsantrasyonda istikrarlı bir şekilde devam ettiği gözlenmektedir. Bu metabolitin diğer metabolitlere göre en yüksek konsantrasyona ulaştığı söz konusu grafikte gözlenmiştir.

Diğer bir metabolit olan Penisiloik asidin kararlı duruma karşılık gelen konsantrasyon değerine daha yavaş geliştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca Penisilik asidin kararlı durum konsantrasyonunun yarısı düzeyindedir. Bu durumda Penisiloik asidin Penisilin G'nin tamamen metabolize olduktan sonra nicel olarak daha az miktarlarda vücut sıvılarında bulunabileceğini göstermiştir. Aynı grafik üzerinden Penisiloik asit konsantrasyonunu incelediğimizde bu konsantrasyonların diğer iki metabolite göre oldukça düşük olduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca bu grafikten, bu metabolitin kararlı duruma oldukça geç sürede ulaştığı kararlı durum konsantrasyonunun da çok düşük olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum bu metabolizmanın doku sıvılarında çok daha düşük miktarda olabileceği şeklinde yorumlanır.

Şekil 11'de Penisiloik asidin reaksiyon hızının başlangıçta $-2,1/saniye$ civarında olduğu oldukça hızlı bir şekilde bu hızın düştüğü ve yaklaşık on dördüncü saat civarlarında sıfır değerlerine ulaştığı gözlemlenmektedir. Şekil 12'te de Penisiloik asidin $-1000/saniye$ civarında başladığı yaklaşık olarak $-900/saniye$ civarından itibaren hızlı bir düşüş gösterdiği daha sonra giderek

düştüğü fakat başlangıçtaki duruma göre onuncu saatten itibaren nispeten daha düşük seyrettiğı onuncu saatten sonra sıfıra yaklaştığı gözlemlenmiştir.

Şekil 13'te Penisilik asidin $-3/saniye$ civarlarında reaksiyon hızı ile oluşmaya başladığı ikinci saatte $-1,2/saniye$ civarına kadar düştüğü üçüncü saatte ise yaklaşık $-0,5/saniye$ 'ye kadar düşerek onuncu saat seviyesine kadar nispeten daha düşük seyrettiğı onuncu saatten sonra da sıfır seviyesinde devam ettiğı görölmektedir. Bu durumda en hızlı metabolize olma hızı sahip olanın ve en hızlı metabolize olanın Peniloik asit olduğı Penisilik asit ve Penisiloik asidin yakın olduğı sonucuna varılabilir. Ayrıca Şekil 14'te Penisiloik asit ve Penisilik asidin benzer reaksiyon hızlarında metabolize olduğı sonucuna varılabilir.

Şekil 15'te ise Peniloik asidin diğeri iki metabolite göre çok daha yüksek reaksiyon hızında metabolize olduğı ve kararlı duruma yaklaşık altıncı saatten itibaren sıfır seviyesine ulaşmasıyla sıfır seviyesine ulaştığı sonucuna varılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Önerilen çalışmadaki matematiksel modelin uyarlandığı bilgisayar programı ile literatürden faydalanılarak kullanılan verilerin analizi sonucu Penisilin G'nin metabolizması sonucu penisilik asidin vücut sıvılarında en yüksek konsantrasyona ulaşması başlıca alerjik reaksiyonlar olmak üzere muhtemel bazı yan etkilerin ortaya çıkışında başat rolü oynayabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber Penisilik asidin kararlı durum konsantrasyonunun yarısı kadar bir kararlı durum konsantrasyonuna sahip olan Penisiloik asidin bu gibi reaksiyonlarda daha düşük olasılıklı rol oynayabileceğini ve ayrıca reaksiyon hızının görece daha kademeli düşmesi nedeni ile Peniloik aside göre söz konusu yan etkilerde daha etkin olabileceği ön görülmektedir.

Peniloik asit ise hem kararlı durum konsantrasyonu diğer iki metabolite göre ihmal edilebilecek kadar düşük olması hem de reaksiyon hızının özellikle başlangıçta çok hızlı bir şekilde düşmesi bu metabolitin diğerlerine göre söz konusu yan etki reaksiyonlarındaki rolünün çok daha düşük oranlarda olacağı düşünülmektedir. Bu durum da en başat rolü oynadığı düşünülen Penisilik asidin Penisilin G'ye bağlı alerjik reaksiyonlar izlenmesinde iyi bir biyobelirteç olabileceği ön görülmektedir. Ayrıca Penisilin G'nin hayvan sağlığının korunmasında ve tedavi edilemesinde kullanılabileceği literatür taramalarında yer almaktadır (Fadi Aldeek, 2017). Bu yüzden söz konusu metabolitin hayvansal gıdalarla insan vücuduna alınması sonucu bu antibiyotiğe bağlı alerjik reaksiyonların oluşumunda bir predispozan faktör olarak gıda denetimlerinde göz önünde bulundurulabileceği ön görülmektedir.

Bu çalışma devam eden başka modelleme çalışmalarıyla farklı antibiyotikler ve metabolitler için daha karmaşık ve kapsamlı geliştirilebilir.

KAYNAKÇA

- Çiftel , M., Süleyman, A., & Ertuğ, H. (2015). Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda Penisilin Tedavisi: Yan Etkileri, Malpraktis ve Anafilaktik Reaksiyon. *Güncel Pediatri Dergisi*, 13, 34.
- Öncü, S. (2013). Antibiyotik İstenmeyen Etkilerinin İzleme-Yöntemi . *ANKEM Dergisi*((Ek2):82-84).
- Özdemir , P., Yenil, N., Durucasu, İ., Atahan, G., Özkan, E., & Turp, E. (2013). Beta-Laktam Antibiyotikler; Kimyasal Yapıları ve Kullanım Alanları. 4. *Ulusal Kimya Öğrenci Kongresi*, 44.
- Özkan M., C. B. (2010). *Gıda Mühendisliği Reaksiyon Kinetiği* . Ankara: Gıda Teknolojileri Yayını.
- Öztürk, C., Çalışkan, E., & Şahin, İ. (2011). pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. *ANKEM Dergisi*, 21(1), 42-47.
- Acartürk, F. (2007). *Reaksiyon Kinetiği ve Stabîlitesi*. (F. A. Tırnaksız, Dü.) Modern Farmasötik Teknoloji Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını.
- Akkan, G. (2014). Farmakokinetik/ Farmakodinamik Temel Kavramlar. 28 (2), s. 82-85.
- Atkins , P., Overton, T., Rourke, J., Weller, M., & Armstrong, F. (2009). *Elements of Pyhsical Chemistry*. New York: Fifth Edition, W. H. Freeman and Company.
- Ayhan, G., & Taş, D. (2013). Antimikrobiyal, Antiinflamatuvar İlaçlar ve Biyolojik Antimikrobiyal, Antiinflamatuvar İlaçlar ve Biyolojik. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics*, 6(2), 40- 46.
- Babic, M., Hujer, A., & Bonomo, R. (2006). What"s new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases". *Drug Resistance Updates*, 9(3), 142-156.
- BAL, Ç. (2003). Beta-Laktamazlar: Güncel Durum. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dal*, 8(2), 111-123.
- Barker, K. (1999). Antibiotic resistance: a current perspective. *Br J Clin Pharmacol*. (48,2), 109–124.

- Bhattacharjee, M. K. (2022). *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs " Introduction to Antibiotics"* (ISBN 978-3-031-07581-0 b.). Springer.
- Bingöl, P. D. (1977). *Vitaminler ve Enzimler*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları Ders Kitabı No:46.
- Bonomo, R. (2017). *B-Lactamases: A focus on current challenges* (Cilt 7(1)). Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.
- Breen, P., & Jambhekar, S. (2009). *Basic Pharmacokinetics* (Cilt 76). London: Pharmaceutical Press.
- Bruce Alberts, A. J. (2022). *Molecular Biology of the Cell, 4th edition*. New York: Garland Science.
- Bruton, L., Lazo, J., & Parker, K. (2009). *Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik* (ISBN: 978-975-4206-58-6 b., Cilt 1). (Ö. Süzer, Dü.) Nobel Kitap Evi.
- Bush, K. (1989). Classification of P-Lactamases: Groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *American Society for Microbiology*, 33, 264-70.
- Bush, K., & Jacoby, G. (2010). Updated functional classification of beta-lactamases. 969-976.
- Christensen N.H., P. A. (1969). *Enzyme Kinetics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Danson, M. &, & senthal, R. (2002). *Enzyme assays: a practical approach*. Oxford University Press.
- Danson, M. R. (2002). *Enzyme assays: a practical approach*. Oxford University Press.
- Danson, M., & Eienthal, R. (2002). *Enzyme assays: a practical approach*. Oxford [Oxfordshire].
- Dağlar, D., & Öngüt, G. (2012). Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL) ve Tanı Yöntemleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 1-9.
- Duggleby, R. G. (2004, Ocak 7). [3] Analysis of enzyme progress curves by nonlinear regression. *Methods in Enzymology*, 61-90.
- Erturan, D., & Güven, D. (1989). Beta Laktam Antibiyotikler I. Bölüm. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 6(1), 147-156.
- Fadi Aldeek, D. C. (2017). UHPLC-MS/MS Analysis of Penicilin G and its Major Metabolites in Citrus Fruit. 35, 51-55.

- Fleming, A. (1929). On the antimicrobial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. *Experimental Pathology*, 10(3), 226-236.
- Gür, D. (1996, 06 18). B-Laktamazların Sınıflandırılması. *Flora Dergisi*(2), 80-86.
- Gallagher , J., & Macdougall, C. (2022). *Antibiotics Simplified*. San Francisco: Jones & Bartlett Learning.
- Gibson, Q. H. (2004, Ocak 7). "Rapid mixing: Stopped flow". *Methods Enzymol*, 16, 187-228.
- Hodgkin, D. (1949). The X-ray analysis of the structure of penicillin. *Advancement of science*, 6(22), 85-9.
- Üresin, D. Y. (2014). *Klinik Araştırmalar Kitabı, İlaç Geliştirme Aşamaları* (Cilt 1). (D. H. Prof Dr. Hamdi AKAN, Dü.) Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- Köksal, İ. (2010). Antibiyotiğe Duyarlılık Testleri: Laboratuvar Kliniğe (İn-vitro Parametrelerinin Kliniğe Yansımaları). *ANKEM Dergisi*, 24(2), 159-161.
- Katzung, B. (2014). *Temel ve Klinik Farmakoloji, Kısım I, Temel Prensipler* (Cilt 12). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Katzung, B., Kruidering-Hall, M., Tuan, R., Vanderah, T., & Trevor, A. (2005). *Katzung ve Trevor Farmakoloji, Sınav ve Gözden Geçirme*, (Cilt 13). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,.
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2014). *Temel ve Klinik Farmakoloji: Temel Prensipler* (Cilt 1). (M. Yılmaz, Dü.) Nobel Tıp Kitapevi.
- Kaya, M., & Sarıçoban, S. (2024). *Sağlık Yönetimi (İlaç Geliştirme Süreçleri)*. (D. F. Dr. Sema DÖKME YAĞAR, Dü.) Eğitim Yayınevi.
- Keskin , H., Tekeli, A., Dolapçı, İ., & Öcal, D. (2014). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Beta-Laktamaz Kaynaklı Direncin Moleküler Karakterizasyonu. *Mikrobiyol Bul*, 48(3), 365-376.
- Liu, C., Wang, H., Jiang, Y., & Du, Z. (2011). Rapid and simultaneous determination of amoxicillin, penicillin G, and their major metabolites in bovine milk by ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 879(7-8), 533–540.
- Mouton, J., Michael N., D., Cars, O., Derendorf, H., & George L., D. (2005, Mart 16). Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55, 601-607.

- Naga Pardha Saradhi, B. (2012). Structural and biochemical investigation of lactamases; Insights into the antibiotic binding sites. *Tromso University*, 14-20.
- Nanninga, N. (1998). Morphogenesis of Escherichia Coli. *Microbiology and molecular biology*, 62(1), 110-29.
- Nicholas H. G. Holford, M. C. (2014). *İlaç Farmakokinetik&Farmakodinamiği: Rayonel Doz Seçimi ve İlaç Etkisinin Devam Süresi*. (R. L. Büyükuysal, Dü.) Nobel Kitap Evleri.
- Page, M., & Page, M. (2011). Beta-Lactam Antibiotics. In *Antibiotic Discovery and Development*. 12, 79-117.
- Peter E. Deak, B. K. (2019). *Covalent Heterobivalent Inhibitor Design for Inhibition of IgE-Dependent Penicillin Allergy in a Murine Model*. *J Immunology*.
- Petrucci, R., Herring, F., Madura, J., & Bissonnette, C. (2017). *General Chemistry* (Cilt 10). Principles and Modern Application , Pearson.
- Punekar, N. S. (2018). *Enzymes; Catalysis Kinetics and Mechanisms*. India: Springer.
- Ritskes-Hoitinga M, L. M. (2014). *Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine*. (Cilt ED000078.). *Cochrane Database Syst Rev*.
- Robert A. Bonomo1, 2. (2017). *b-Lactamases: A Focus on Current*. *Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 1-10.
- Süleymanoğlu, A., Aksu, H., & Aydın, A. (2022). Enterobacteriaceae Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ile Karbapenem ve Kolistin Direnci. 3, (1)12-19.
- Saudagar PS, S. S. (2008). *Clavulanic acid: A review*. *Biotechnol. Adv.*
- Smet, A. M. (2009). Broad-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. *FEMS Microbiology Reviews*, 34(3), 295-316.
- Şenel, D. D. (2011). Yaşam Karşıtları-Antibiyotikler. *Bilim ve Teknik e-dergi*, 94-96.
- Tipper, D. a. (1965). Mechanism of action of penicillins: aproposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 54, 1133-41.
- Walsh, R., Martin, E., & Darvesh, S. (2010). A method to describe enzyme-catalyzed reactions by combining steady state and time course enzyme kinetic parameters. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects*, 1800, 1-5.

- Walter, C., Hellinger, M., Nelson, S., & Brewer, M. (1999). Carbapenems and monobactams: Imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clinic Proceedings*, 74(4), 420-434.
- Yıldız, İ., Varkal, M. A., & Ünüvar, E. (2014). Günümüzde Sefalosporinler ve Antibiyotik Direnci. *Çocuk Dergisi*, 14(1), 22-27.

