

## ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMALARI

“Kemoterapötik” olarak adlandırılan kimyasal maddelerin infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılması 17. yüzyıldan itibaren başlamıştır. Bu tür tedavilerin bilimsel bir temele oturması, bu yüzyılın başında Paul Ehrlich’in “seçici toksik etki” kavramını ortaya atması ile olmuştur. Antimikrobiyal tedavi 1935 yılında Domogk’un sulfamidleri tedavide kullanmasıyla gelişme safhasına girmiştir. 1929’da Fleming’in gözlemlediği ve 1940’da Chain ve Flarey’in *Penicillium notatum*’dan elde ettiği bir maddenin mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkisi ile antibiyotikler tedavide yer almaya başlamıştır.

Kemoterapide temel amaç konakçıda mümkün olan en az hasarı yapan bir kimyasal madde ile organizma üzerine yeterli etki oluşturmaktır ki bu kavram selektivite olarak tanımlanır. *Penisilinler en selektif ilaçlardır.* Bakterisid etkinlikleri oldukça iyi olmasının yanısıra konakçı hücrelerinde toksik etkisi yok denecek kadar azdır. Buna karşılık *tetrasiklinler selektivitesi en düşük antibiyotiklerdir.* yan etkilerinin olması ve mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olmalarından gerektiği durumlarda, etkene ve konağa ait faktörler dikkate alınarak seçilip kullanılmaları gerekir Antibiyotik ve kemoterapötikleri çeşitli kriterlere göre sınıflandırmak mümkündür. Ancak bugün en fazla kullanılan sınıflandırma, bu ilaçların etki mekanizmalarına ve etki güçlerine göre yapılanlarıdır.

## ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ GÜÇLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMALARI

Antibiyotikler, vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılır.

**I. Bakteriyostatikler:** Bunlar bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini önlerler. Gelişmesi ve üremesi duran bakteriler, vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilirler. Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi “*Minimum İnhibitör Konsantrasyon*=MİK”dur.

- ❖ Tetrasiklinler
- ❖ Makrolitler
- ❖ Sülfonamidler
- ❖ Amfenikoller
- ❖ Linkozamidler
- ❖ Metronidazol

❖ Mikonazol

**II. Bakterisidler:** Bunlar bakteri hücrelerini dolaysız olarak yok ederler. Bakterisid etki gücünün göstergesi “*Minimum Bakterisid Konsantrasyon = MBK*”dur.

Beta-Laktamlar:

- ❖ Penisilinler
- ❖ Sefalosporinler
- ❖ Monobaktamlar
- ❖ Karbapenemler
- ❖ Beta-laktamaz inhibitörleri: ♦ Sulbaktam ♦ Tazobaktam ♦ Klavulanik Asid

Polipeptidler

- ❖ Florokinolonlar,
- ❖ Vankomisin
- ❖ Rifamisin
- ❖ Teikoplanin

### **Antibiyotiklerin etki mekanizmaları**

Antimikrobiyaller, etki mekanizmalarına göre beş sınıfta toplanırlar:

#### **1. Bakterilerin hücre duvarının sentezini inhibe edenler:**

Penisilin, sefalosporin, klavulonik asit, sulbaktam, karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları, aztreonam, vankomisin, sikloserin, teikoplanin, fosfomisin, basitrasin.

- Bu ilaçlar genellikle bakterisid etkilidir.
- Sadece gelişmekte olan bakterilere etkilidir, çünkü gelişmesini tamamlamış olanlarda hücre duvarı sentezi de tamamlanmıştır.

#### **2. Protein sentezini inhibe edenler:**

Bakterilerin ribozomları 70 S ribozomudur ve insanlardaki 80 S ribozomuna göre antibiyotiklere duyarlılığı daha fazladır. 70S ribozomunda 23 S, 16 S ve 5 S proteinleri bulunur ve 70 S protein sentezi sırasında 30 S ve 50 S alt birimlerine ayrılır.

- 30 S alt ünitesine bağlananlar: Aminoglikozidler, tetrasiklin.
- 50 S alt ünitesine bağlananlar: Kloramfenikol, tiamfenikol, eritromisin, azitromisin, spiramisin, klaritromisin, klindamisin, linkomisin.
- *Aminoglikozidler dışındakiler bakteriyostatiktir.*

Bu gruptaki ilaçlar memeli hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan 55S ribozomları aracılığıyla meydana gelen protein sentezini inhibe eder (en etkilisi kloramfenikoldür) ancak sitoplazmada bulunan 80S ribozomlarındaki protein sentezine etkili değildir.

### 3. Sitoplazma membranının geçirgenliğini artırarak etki gösterenler:

Polimiksinler, siklosporin A, gramisidin, amfoterisin B, nistatin, katyonik deterjanlar.

• Bu ilaçlar sitoplazmada bulunan amino asit ve nukleotidler gibi önemli bileşiklerin hücre dışına çıkmalarına neden olur ve bakterisid etki gösterir.

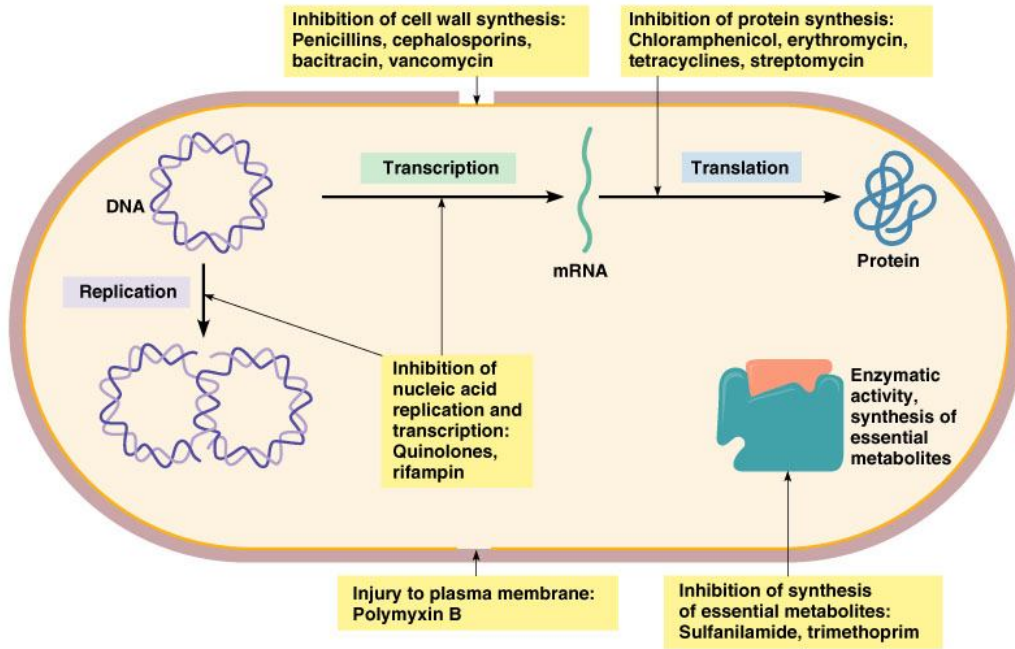
### 4. DNA veya mRNA sentezini bozanlar:

- Antineoplastikler (mitomisin, aktinomisin, daunorubisin, doksorubisin)
- Aktinomisinler ve rifamisinler: *DNA'ya bağımlı RNA polimeraz* enzimini inhibe ederek mRNA sentezini (transkripsiyon) önler.
- Kinolonlar (nalidiksik asit, fluorokinolonlar): *DNA giraz* enzimini inhibe ederek, bakterinin ölümüne neden olurlar.
- Mitomisinler: DNA zincirini alkilleyerek DNA moleküllerinin birbirinden ayrılmasını önler. Böylece DNA replikasyonu durur.

### 5. Bakterinin metabolizması için gerekli maddelerin sentezini önleyenler:

Sülfonamidler, sülfonlar, trimetoprim, p-aminosalisilik asit, izoniazid.

**Tablo 1. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları**



## A. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden

### Antimikrobiyaller

#### 1. Beta Laktamlar

Bakterisidal etki gösteren bu antimikrobiyaller, bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdururlar.

**Penisilinler:** Beş grupta sınıflandırılırlar:

1. Doğal penisilinler: Başlıca üyeleri penisilin G (parenteral penisilin) ve penisilin V (oral penisilin)'dir. Beta laktamaz üretmeyen gram pozitif kok ve basiller, anaeroblar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus* türleri ve *Pasteurella multocida* gibi gram negatif bakterilerle *Treponema* ve *Leptospira* gibi spiroketlere etkilidir. Enterekoklar ve beta laktamaz üreten bakteriler dirençlidir.

2. Penisilinaza dirençli penisilinler: Metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin ve flukloksasilin bu grubun üyeleridir. Penisilinaz üreterek penisilinlere direnç geliştiren bakterilerin tedavisinde kullanılabilirler. Özellikle, metisiline duyarlı stafilokoklar ve streptokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar.

3. Aminopenisilinler: Bu grupta ampisilin ve amoksisilin yer alır. Etki spektrumu doğal penisilinlere benzer. Bununla birlikte, enterokoklara, *Listeria* ve *Haemophilus* türlerine, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Escherichia coli* gibi enterik basillere karşı etkinlikleri penisilinden daha yüksektir.

4. Karboksipenisilinler: Karbenisilin, tikarsilin

5. Üreidopenisilinler: Azlosilin, mezlosilin, piperasilin

Bu son iki grup, anti-pseudomonal penisilinler olarak adlandırılır ve gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri diğerlerinden daha yüksektir. Direncin özellikle sorun olduğu *Pseudomonas* türleri ve enterokoklara karşı etkilidirler.

**Sefalosporinler:** Beta-laktamazlara karşı penisilinlerden daha dirençlidirler. Antimikrobiyal etki spektrumlarına göre sefalosporinler 4 gruba ayrılırlar. Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa doğru gram pozitif etkinlik azalır, gram negatif etkinlik artar. Birinci kuşak sefalosporinler (sefadroksil, sefradin, sefalekssin, sefalotin sodyum, sefazolin, sefapirin); enterokoklar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve penisiline dirençli pnömokoklar hariç tüm gram pozitif bakterilere etkilidir. İkinci kuşak sefalosporinlerin (sefaklor, sefprozil, lorakarbef, sefuroksim aksetil, sefamandol, sefonisid, seforanid) ve sefamisinlerin (sefoteten, sefoksitin, sefmetezol) gram pozitif etkinliği birinci kuşaktakilere benzemekle beraber gram negatif etkinlikleri arttırılmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerde (sefiksim, sefditoren pivoil,

seftibuten, sefdinir, sefpodoksim proksetil, seftazidim, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksim, seftriakson, moksolaktam) gram negatif etkinlik güçlüdür. Seftazidim, sefoperazon ve seftizoksim, pseudomonaslara karşı da etkilidir. Dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, sefpirom), gram pozitif ve gram negatif bakterilere geniş spektrumlu etki gösterir. **Monobaktamlar:** Kullanımdaki tek monobaktam aztreonamdır. Sadece gram-negatif aerob mikroorganizmalara etkilidir.

**Karbapenemler:** Bu grupta imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem bulunur. En geniş spektrumlu antimikrobiyallerdir. Gram pozitif ve gram negatif aerob ve anaeroblara etkilidir. İmipenem, gram pozitif koklara, meropenem ise gram negatif basillere karşı daha etkilidir. Vankomisine dirençli enterokoklar, metisiline dirençli stafilokoklar, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ve *Flavobacterium* karbapenemlere dirençlidir. Ertapenem, birçok beta-laktamazdan etkilenmemesi nedeniyle diğerlerine üstündür ve bu özelliği ile, komplike üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı için onay almıştır. Ertapenemin *Pseudomonas*, *Acinetobacter* türleri ve enterokoklara karşı etkinliği yoktur. Doripenem, meropenem ile benzer etki spektrumuna sahiptir, ancak anti-stafilokokal ve anti-pseudomonal etkinliği diğer karbapenemlerden daha yüksektir. *Acinetobacter* türleri ve *S. maltophilia*'ya karşı etkinliği zayıftır.

**Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları:** Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını parçalayarak antimikrobiyali etkisiz hale getiren enzimlerdir. Parçalanmayı önlemek için beta-laktam antimikrobiyaller, beta laktamaz inhibitörleri ile kombine edilebilirler. Etki spektrumları taşıdığı beta-laktam antimikrobiyale benzer. En sık kullanılan beta laktamaz inhibitörleri, klavulanik asid, tazobaktam, ve sulbaktamdır. Klavulanik asit, amoksisilin ile; sulbaktam, ampisilin ve sefoperazon ile; piperasilin ise tazobaktam ile kombine kullanılmaktadır. İçlerinde en geniş spektrumlu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu, piperasilin/tazobaktamdır.

## 2. Glikopeptitler

Bu grupta, büyük polar moleküller olan vankomisin ve teikoplanin yer alır. Gram negatif bakterilerin hücre duvarından penetre olamadıkları için, etki spektrumları aerob ve anaerob gram pozitif bakterilerle (metisiline dirençliler dahil stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar, *Corynebacterium* ve *Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes*, peptostreptokoklar, *Actinomyces* ve *Clostridium* türleri) sınırlıdır.

**3. Diğerleri - Fosfomisin:** Hücre duvarı sentezinde gerekli MurA enzimine bağlanarak bakterisidal etki gösterir. Ayrıca, üropatojenitede önemli role sahip bakteri fimbriyalarının sentez ve hareket yeteneğini de azaltır. Gram negatif etkinliği (*Pseudomonas* türleri hariç)

daha fazladır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretenler dahil *E. coli* ve *Klebsiella* gibi enterik basillere ve vankomisine dirençli enterokoklara etkilidir. Komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonlarında oral tek doz tedavi avantajı vardır, ancak üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı önerilmemektedir.

## **B. Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller**

### **1. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar**

**Makrolidler ve ketolidler:** Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) ve ketolidler, telitromisin, setromisin), ribozomlara bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Bakteriyostatik etkilidir. Gram pozitif bakterilere ve hücre içi yerleşen atipik mikroorganizmalara (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* türleri gibi) karşı etkilidirler. MRSA, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* türleri ve penisiline dirençli pnömokoklara etkisi yoktur. Hidrofobik yapıları nedeniyle, *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi çoğu gram negatif bakterinin hücre duvarından geçemezler. Eritromisin; *Neisseria* türlerine, *Bordetella pertussis*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi* ve bazı riketsiya türlerine etkilidir. Klaritromisinin etki spektrumu eritromisine benzer ancak streptokoklara, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori* ve *B. burgdorferi*'ye daha güçlü etkilidir. Azitromisinin *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e karşı etkisi eritromisin ve klaritromisinden daha yüksek, gram pozitiflere etkisi daha azdır.

**Linkozamidler:** Linkozamidlerin iki üyesi linkomisın ve klindamisindir. Klindamisinin antibakteriyal etkinliği linkomisinden daha iyidir. Antibakteriyel spektrum ve etki mekanizmaları makrolidlere benzer. Gram pozitif bakteriler, anaeroblar, bazı mikoplazma türleri ve protozoonlara etkilidirler. Stafilokok, pnömokok, alfa ve beta hemolitik streptokoklara etkinlikleri eritromisinden daha iyidir. Klindamisin, *B. fragilis*'e en etkili antibiyotiklerden biridir. *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine etkisizdir, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri linkozamidlere doğal olarak dirençlidir.

**Streptograminler:** Quinupristin (streptogramin A) ve dalfopristin (streptogramin B) ribozom üzerinde makrolid ve linkozamidlerle aynı bölgeye bağlanır. Bu nedenle bu üç grup içinde çapraz direnç sıklığıdır. Metisiline dirençli stafilokoklar, penisiline dirençli pnömokoklar, streptokoklar, *Corynebacterium* türleri, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ya etkilidir. Vankomisine dirençli *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etkili, *E. faecalis*'e etkisizdir.

**Kloramfenikol:** Geniş spektrumludur. *H. influenzae*, *N. meningitidis*, stafilokok ve pnömokoklara bakterisidal etkilidir. *B. fragilis* dahil anaerob bakterilere en etkili antimikrobiyallerdendir. Ciddi yan etkileri nedeniyle tedavide ilk tercih olarak kullanılmaz.

**Oksazolidinonlar:** Grubun üyesi linezoliddir. Bakteriyostatik etkilidir. Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar, *L. pneumophila*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *H. influenzae*, *Nocardia* türleri ve hızlı üreyen atipik mikobakterilere etkilidir.

## **2. 30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar**

**Aminoglikozidler:** Bu grupta streptomisin, kanamisin, amikasin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, gentamisin, sisomisin, isepamisin, neomisin, paramomisin ve spektinomisin yer alır. Etkisi bakterisidaldir. Özellikle gram negatif aerob basillere, stafilokoklara ve mikobakterilere karşı etkilidir. Anaeroblara ve gram pozitif basillerin çoğuna karşı etkisizdirler. Beta laktam antibiyotiklerle kombine kullanılmaları halinde sinerjik etki gösterirler. Gentamisin, tobramisin ve amikasinin etkinlikleri benzer olmakla birlikte, *Pseudomonas* enfeksiyonlarında tobramisin öncelikli olarak tercih edilir. Amikasin, diğer aminoglikozidlere dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde denenebilir. Streptomisin; tularemi, veba, bruselloz ve tüberküloz tedavisinde tercih edilir.

**Tetrasiklinler:** Bakteriyostatik etki gösteren, geniş spektrumlu antimikrobiyallerdir. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere, anaerobların çoğuna, klamidya, mikoplazma, riketsiya türlerine ve bazı parazitlere (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Trichomonas vaginalis* ve *Toxoplasma gondii* gibi) etkilidirler. (18,24,25) *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, pseudomonaslar, *Neisseriae*, *Haemophilus* ve *Vibrio* türleri gibi gram negatif bakterilerde tetrasiklin direnci sıktır.

**Glisilsiklinler:** Tetrasiklin molekülünde yapısal değişiklikler yapılarak elde edilen semisentetik tetrasiklin analoglarıdır. Tetrasiklinlerden daha stabildir, ribozomlara tetrasiklinlerden daha yüksek afinite ile bağlanırlar ve tetrasiklinleri etkisizleştiren direnç mekanizmalarından etkilenmezler. Grubun temsilcisi tigesiklidir. Geniş etki spektrumuna sahiptir. Birçok gram pozitif ve gram negatif aerob ve anaeroblara etkilidir. *Acinetobacter* türleri, GSBL üreten bakteriler, MRSA ve enterokoklar gibi çoklu dirençli patojenlere karşı yüksek etkinlik gösterirler.(26-28) Bununla birlikte, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cepacia*, *Providencia* türleri, *Serratia marcescens*, *S. maltophilia* ve *P. mirabilis*'e karşı etkinliği yok veya çok düşüktür.

**Nitrofurantoin:** DNA ve RNA sentezinde, karbonhidrat metabolizması ve diğer metabolik yollarda görev yapan bakteriyel enzimleri inhibe eder. Nitrofurantoinin birçok yol üzerine etki etmesi, direnç gelişimini güçleştirir. Üropatojenleri de kapsayan geniş gram pozitif ve gram

negatif etkinliği vardır. *P. mirabilis* ve *Pseudomonas* türlerine etkinliği düşüktür. Oral alımdan kısa süre sonra glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla yüksek seviyede idrara geçmesi nedeniyle alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır. Renal parankimde yeterli doku konsantrasyonuna ulaşamaması nedeniyle üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılması önerilmemektedir.

### **C. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller**

**Kinolonlar:** DNA giraz (topoizomeraz II) enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu bozarlar. Nalidiksik asit, oksolinik asit, sinoksasin, piromidik asit, pipemidik asit, flumekin gibi kinolon türevleri birinci kuşak kinolonlardır. Bu grubun üyeleri, aerob gram negatif bakterilere etkili, gram pozitif aeroblara ve anaeroblara etkisizdir. Düşük serum düzeyi nedeniyle sistemik enfeksiyonlarda kullanılamazlar. Yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşmaları sayesinde üriner sistem enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmışlar, bu da hızlı direnç gelişimine neden olmuştur. İkinci kuşak kinolonların (siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin) gram negatif etkinliği daha iyidir ve ilave olarak gram pozitif etkinliğe de sahiptir. Siprofloksasin ayrıca güçlü anti-pseudomonal etkiye de sahiptir. Anaerob etkinlikleri yoktur. Üçüncü kuşak kinolonların (levofloksasin), özellikle pnömokoklara karşı olmak üzere artmış gram pozitif etkinlikleri vardır ve anaeroblara da etkilidir. Dördüncü kuşak kinolonlar (moksifloksasin ve gemifloksasin), pnömokoklara ve anaeroblara karşı güçlü etkinliğe sahiptirler.

### **D. Antimetabolitler**

**Trimetoprim-Sülfametoksazol:** Bakteri hücresi, DNA sentezinde gerekli olan folik asidi kendi sentezler. Trimetoprim, folik asit sentezinde görev alan dihidrofolat redüktaz enzimini, sülfonamidler ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimini inhibe ederek bakterilerde DNA sentezini engeller. Bakteriyostatik etkili bu iki ajanın beraber kullanımı ile güçlü antimikrobiyal etki sağlanmış olur. Renal dokulara ve idrara yüksek konsantrasyonda geçmesi ve sıklıkla etken olan *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. mirabilis* gibi bakterilere karşı etkili olması nedeniyle, üriner sistem enfeksiyonlarında öncelikle tercih edilirler.

### **E. Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyaller**

**Polimiksinler:** Sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) insanlarda kullanılır. Tedavisi güç çoklu dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi non-fermenter gram negatiflerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak saklanmalıdır. *Proteus* ve *Providencia* türleri, *Morganella morganii*, *S. marcescens* ve *B. cepacia* hızlı direnç geliştirir. Gram pozitif bakteriler, *Neisseria* türleri, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *Vibrio* türleri, *Brucella* türleri ve anaeroblar doğal olarak dirençlidir.



**Daptomisin:** Kullanıma yeni giren siklik lipopeptid ajanların ilk üyesidir. Bakterilerin duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturarak bakteri membranının sentezini önler. Etkisi bakterisidaldir. Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar gibi gram pozitif koklara; *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi vankomisine dirençli bakterilere, *Bacillus* ve *Corynebacterium* türlerine ve anaeroblara (peptostreptokoklar, *Clostridium difficile* ve diğer klostridiumlar) etkilidir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile *S. aureus* bakteriyemisinde kullanımını onaylanmıştır.