

TETRASİKLINLER, AMFENİKOLLER

Prof.Dr.Meral KEYER UYSAL *

Spektrumlarının geniş olması nedeniyle çok çeşitli infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Geniş spektrumlu olmaları pratikte bazı koşullarda elverişli olabilir. Şöyle ki, infeksiyon etkeni mikroorganizma türünün saptanması ve çeşitli ilaçlara duyarlılıkların araştırılması olanağı bulunmayan durumlarda başarılı bir tedavi sağlarlar. Ancak bu durum oldukça önemli bir sakınca olan rezistansın oluşumuna neden olmaktadır. Rezistans oluşumu ise:

- a) Tedavinin başarısız kalmasına,
- b) Mutad doz etkin olmadığı için dozun artırılmasına ve tedavinin uzamasına yol açar.

Sonuç olarak; hastada yan etki olasılığı ve tedavinin parasal maliyeti artar. Bu durum da hiç gözardı edilmeyecek önemli faktörlerdendir.

Tetrasiklinler ağızdan veya parenteral olarak uygulanırlar. Lokal uygulama için çıkartılmış cilt pomadı, göz pomadı, göz damlası ve ovül şeklindeki müstahzarları da vardır. Ancak tetrasiklinler gibi sistemik olarak sık kullanılan ilaçların lokal uygulamasının da sakıncaları vardır. Bunlar hastalarda alerji ve rezistans oluşmasını gereksiz yere artırır.

* M.Ü.Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Nişantaşı-İST.

Tetrasiklinlerin kullanım alanları:

- 1- Riketsiya infeksiyonları (tifüs ve diğerleri)
- 2- Klamidya infeksiyonları (trahom, konjonktivit, keratokonjonktivit)
- 3- Solunum sistemi karma bakteriel infeksiyonlar özellikle sinüzit ve bronşit, pek çok Gram+ ve Gram - bakteri infeksiyonları (kolera, vibrio)
- 4- Üriner sistem infeksiyonları
- 5- Deri infeksiyonları (özellikle akne)

Tetrasiklin türleri:

- I- Kısa etki süreliiler
 - a) Tetrasiklin
 - b) Oksitetrasiklin
- II- Orta etki süreliiler
Demetilklortetrasiklin
- III- Uzun etki süreliiler
 - a) Doksisisilin
 - b) Minosiklin

Tetrasiklinlerin farmakokinetik özellikleri

GİK'dan en iyi absorplananlar (%90-95) ve absorpsiyonu besinle birlikte alındığında azalmayanlar uzun etki süreliilerdir (Doksisisilin ve minosiklin). Bunlar dokularda ve vücut sıvılarında diğerlerine kıyasla daha fazla toplanırlar. Atılımı böbrekten bağımsızdır. Dolayısıyla böbrek yetmezliği bulunanlarda güvenle kullanılırlar. Diyare yapma insidensleri düşüktür.

Erişkin ve çocuk (8 yaşın üzeri) dozu:

Doksisisilin için günlük 100 mg, 8 yaştan küçükler için 2.2 mg/kg (ülkemizde yeterince kullanılmaz). **Minosiklin** ise güçlü bir tetrasiklin; ancak yüksek oranda (%70) **reversibl vestibüler** yan etki yaptığından tercih edilmez. (Ülkemizde pazarlanmamıştır). Kısa etki süreliiler ve orta etki süreliilerin ise absorpsiyonları daha düşüktür ve besinler tarafından azaltılır.

- 1- Polivalan metal bileşikleri (Ca++, Ag++, Zn++, Al++, Fe++)
- 2- Antasidler, özellikle (Ca, Mg, Al bileşikleri ve antianemik (Fe bileşikleri) ilaçlar

- 3- Süt, yoğurt ve diğer mandra ürünleri ile tetrasiklinler kelat oluştururlar ve absorpsiyonları azalır. Atılımları böbrekler yoluylaadır. Dolayısıyla yetmezlikte dozu ayarlamak gerekir.

Tetrasiklin ve oksitetrasiklin için doz:

Yetişkinde, günlük 250 mg x 4 veya 500 mg x 4

Çocuk dozu, 25-50 mg/kg günlük i.m. injeksiyonluk preparatları var. Fakat bunlar ağrı ve inflamatuvar reaksiyon yaptığı için tercih edilmez. (Ülkemizde maalesef i.v. uygulamaya özgü müstahzar yoktur)

Demetilklor tetrasiklin dozu;

Erişkin günlük 600 mg. (2x300 mg)(4x150mg)

Çocuk günlük 6-12 mg/kg

En fazla ışık duyarlılık yapan tetrasiklidir.

Bütün tetrasiklinler safraya geçerler. Bunların feçesde kalmaları kolon mikroflorasını bozar ve süperinfeksiyon olasılığını artırır. **Doksisiklin** ve **minosiklinin** absorpsiyonları tama yakın olduğu için diğerleri kadar kolon mikroflorasını bozmazlar.

YAN ETKİLERİ:

- 1- GI yan etkiler: Bulantı, kusma, anoreksi, diyare (tahrişe bağlı)

Diyare:

- Tahrişe bağlı (en az tetrasiklinde).
- Süper infeksiyona bağlı gelişebilir. Tahrişe bağlı diyare ile süperinfeksiyona bağlı diyareyi, tedaviye devam edip etmemeyi kararlaştırmak açısından birbirinden ayırdetmek gerekir. Birkaç günlük tedaviden sonra tetrasiklinler barsak florası değiştirebilirler. Barsakta bazı koliform basiller ortadan kalktığından pseudomoas, stafilokoklar ve candida grubu mantarlar egemen hale geçerler ve bunların barsak ve diğer yerlerde aşırı gelişmeleri sonucu enterokolit, stomatit, anal pruritus, vulvovajinit gibi süperinfeksiyon durumları gelişir. (Minosiklin ve doksisiklin ile bile gelişebilir) Süperinfeksiyona bağlı diyare durumunda feçeste kan, mukus ve bol miktarda lökosit vardır. Bu durumda ilacı mutlaka kesmek gerekir.

- 2- Dişlerde ve kemiklerde diskolorasyon (renk bozukluğu)

Yeni oluşan kemik ve dişteki Ca++' ma kelasyon yoluyla kolayca bağlanırlar ve dokularda toplanırlar. (koyu kâhve rengi leke, u.v. altında floressans verir) Gebelikte uzun süre tetrasiklin verilmesi fôtüsün kemiklerinde ve süt dişlerinde renklenmeye ve gelişme bozukluklarına ve deformitelere yol açabilir.

ÖNLEM: Gebelerde 4. aydan sonra verilmez.

Bebek ve küçük çocuklarda da kemikte ve kalıcı dişte gelişme bozukluğu ve renklenme, ayrıca mine dentin tabakasında hipoplazi yaparlar.

ÖNLEM: 8 yaşından ufaklara verilmemeli.

Buluğ çağında da kemikte diskolorasyon ve gelişiminde geçici inhibiyon yapabilirler.

3- Karaciğer üzerine toksik etki:

Karaciğer fonksiyonlarında önceden yetmezlik bulunanlarda, gebe kadınlarda özellikle yüksek doz tetrasiklin verilirse yağlı dejenerasyon yapabilirler.

4- Böbreklerle ilgili yan etkiler:

Böbrek fonksiyonu bozuk kişilere yüksek dozda veya uzun süren tetrasiklin tedavisi asidoz, azotemi, hiperfosfatemi ve ciddi elektrolit dengesi bozukluklarına neden olabilir. Bu gibi durumlarda doksisisiklin tercih edilmeli. Süresi dolmuş müstahzarlar içinde böbrekler üzerinde toksik etki yapan parçalanma ürünleri oluşabilir. Bunun sonucu olarak tubuluslarda ve glomerüllerde patolojik bozukluklar gelişebilir.

5- Alerjik belirtiler:

Üriker, anjionörotik/ödem, dermatit gibi alerjik cilt reaksiyonlarına seyrek olarak neden olurlar.

6- Fotosensibilizasyon:

İlacın ciltte birikmesine bağlı güneş ve u.v. ışığına karşı duyarlılık oluşturmaları sonucu aşırı esmerleşme, ciddi dermatit, onikolize neden olurlar. (Sarışm kişilerde bu olay daha sık oluşur)

7- Hematolojik bozukluklar: K vitamini sentezini azaltmalarına ve kalsiyum ile şelasyon yapmalarına bağlı olarak kan pıhtılaşmasını bozarlar. Nadiren nötröfeni, hemolitik anemi yaparlar.

8- SSS ile ilgili bozukluklar:

Özellikle minosiklin ile vestibüler bozukluk belirtileri meydana gelmektedir. (Baş dönmesi, bulantı, denge bozukluğu, kulak çınlaması, ataksi gibi...)

9- Beyin psödötümörü:

Tetrasiklin tedavisi yapılan yeni doğanda ve bebekte, beyin tümörünü taklid eden fontanellede şişme ve papilla ödemi ile karakterize reversibl sendrom gelişebilir.

10- i.m. verilişte infiltrasyona ve injeksiyon yerinde ağrı, i.v. verilişte ise tromboflebite neden olabilirler.

İlaç Etkileşimleri:

- 1- Tetrasiklinler penisilinlerle kullanılmamalı -----> Bakterisid etkisini azaltırlar
- 2- Karbamazepin, fenitoin, barbitüratlar, mikrozomal enzim induksiyonu sonucu doksisisiklinin yakımını hızlandırır -----> birlikte kullanılmaz.
- 3- Metoksifluran (genel anestezi) etakrinik asid, furosemid (güçlü diüretikler) tetrasiklinlerin nefrotoksitesini artırır -----> birlikte kullanılmaz.
- 4- Tetrasiklinler oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltırlar ve bu ilaçları alan kadınlarda istenmeyen gebelik insidensi artabilir.
- 5- Oral antikoagülanların etkisini potansiyelize ederler (pıhtılaşmayı bozmalarna bağlı).

KLORAMFENİKOL

Geniş spektrumlu bir antibiyotik oluşu, istenmeyen yan etkilerinin insidensinin düşük oluşu, organizmada dağılımının iyi olması ve fiyatının düşük olması nedeniyle pek çok antibiyotiğe göre üstünlüğü olan bir ilaçtır. Ancak, çok ender de olsa ölümle sonuçlanan irreversibl anemi yapması, bu üstünlüklerine rağmen, kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, sadece duyarlı bakterilerin yaptığı ciddi infeksiyonlarda kullanılması gerekir.

Antibakteriyel spektrumu tetrasiklinlere benzer. Bakterisitik etkinlik gösterir.

- Salmonella typhi infeksiyonlarında
- H.influenzae meninjitinde
- Intra-abdominal veya pelvis-içi infeksiyon ve yaralanmaların tedavisinde
- Göz infeksiyonlarında (göze iyi nüfuz eden az sayıdaki antibiyotiklerden biri ve en geniş spektrumlu olanıdır) kullanılır.

Farmakokinetik özellikleri:

Antibiyotiklerin en fazla **lipofilik** olanlarından biridir. İnce barsaktan %100'e yakın oranda absorbe edilir. Rektumdan da absorpsiyon nispeten iyi, ancak değişkenlik gösterdiği için kullanılması tavsiye edilmez. Vücutta her tarafa dağılır B.O.S.'na, göze ve fôtusa kolayca geçer. Karaciğerde büyük oranda metabolize edilerek inaktive olur. Böbrek yetmezliğinde önemli ölçüde birikme göstermez ve dozu ayarlamaya gerek yoktur. Erişkin ve çocuk dozu 50 mg/kg gündüktür (6 veya 8 saatte), Tifo ve paratifo'da 14-21 gün devam etmek gerekir.

Kloramfenikol'un yan etkileri:

- 1- GI bozukluklar: Bulantı, kusma, diyare, stomatit, glossit gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu belirtiler çocuklarda daha seyrek oluşur. Süperinfeksiyon oluşumu azdır.
- 2- Kemik iliği depresyonu: 2 ayrı şekilde meydana gelir:
 - a) İlacın yalın toksik etkisi sonucu doza bağımlı bir şekilde oluşur. Günlük 50 mg/kg üzerinde ve uzun süre ilaç alanlarda bu toksik etki meydana gelir. Bu etki reversibldir ve bu etkinin sonucu anemi, retikülosit, lökopeni, trombositopeni sayısında azalma meydana gelir.
 - b) İkinci şekli ise, çok ender görülen doza ve tedavi süresine bağımlı olmayan aplastik anemidir. İrreversibl nitelikte olması nedeniyle ölümlü sonuçlanması ciddi bir komplikasyondur. Genetik predizpozisyona bağılı olması olasıdır. Aplastik aneminin bazen ilacın bir dozundan sonra ve hatta göze lokal uygulanmasından sonra oluşabildiği bildirilmiştir.
- 3- Alerjik reaksiyonlar: Seyrek olarak ciltte döküntü, ürtiker, anjionorotik ödem şeklinde alerjik belirtiler meydana gelebilir.

- 4- Gri sendrom: Prematüre ve yeni doğanlara kloramfenikol verilirse biyotransformasyon ve atılım mekanizmalarının yetersiz olmasına bağlı süratle kanda yüksek konsantrasyonda bulunur.

Sonuçta, akut dolaşım ve solunum depresyonu, hipotermi, kaslarda gevşeme, karında distansiyon ve ciltte gri renk ile karakterize bir sendrom oluşur.

Bu nedenle, prematüre ve 2 haftalıktan küçük bebeklere **Kontindike**'dir. 6 aylıktan ufaklara ise günde 50 mg/kg dozunda verilmeli.

- 5- Nörotoksik etki: Baş ağrısı, ruhsal depresyon, konfüzyon haline neden olabilir. Ender olarak periferik nörit ve optik nöropati yapabilir.

Etkileşme

Kloramfenikol: Tolbutamiol, Fenitoin, Varfarin, Bisdihidroksikoumarin'in toksisitesini artırır (mikrosomal enzim inhibisyonu sonucu) -----> birlikte kullanılmaz.

Fenitoin barbitüratlar kloramfenikolün inaktivasyonunu hızlandırır, kan düzeyini düşürürler. (Mikrosomal enzim induksiyonu) -----> birlikte kullanılmaz.