

## Antibiyotiklerin Kökeninden Gelen Yan Etkileri ve Klinik Kullanımında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Prof. Dr. Mekin TANKER

İlk defa 1951 yılında Waksman tarafından tanımlanmış olan Antibiyotikler mikroorganizmaların meydana getirdiği ve başka bir takım mikroorganizmaların gelişmesini yavaşlatan ve çok dilüe çözeltilerde dahi etken olan kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır.

Sonraları, antibiyotik özellikte maddelerin sadece mikroorganizmalar tarafından meydana getirilmediği, fakat bazı yüksek bitkilerin de bu tip maddeleri taşıdığı anlaşılmıştır. Antibiyotikleri tedavi alanın geniş ölçüde kullanılmasından sonra, sentetik bir çok bakterisit ve antibiyotik te hazırlanmıştır. Farmakognozide, antibiyotik denince mikroorganizmaların meydana getirdiği ve doğal olarak elde edilen antibiyotiklerle, yüksek bitkilerden elde edilenler kastedilmektedir. Sentetik bakteristikler, antiseptik maddeler ve benzerleri ile sentez yoluyla elde edilen antibiyotikler, Farmakognozide, antibiyotik kapsamının dışında tutulmaktadır.

Antibiyotik veren mikroorganizmaların bir kısmı, Bacillaceae familyasından bazı Bacillus'lardan elde edilmektedir. B. licheniformis, B. polymyxa, bunlara örnektir. Diğer bir kısım antibiyotik Actinomycetales ordosundan, bazı Streptomyceslerden elde edilmektedir. S. griseus, S. aureofaciens, S. rimosus ta bu gruba örnek teşkil etmektedir. Yine bir kısım antibiyotik, mantarlardan, Penicillium türlerinden elde edilir: P. notatum ve P. chrysogenum bu mikroorganizmalardan birkaçıdır.

Yüksek bitkilerden birçoklarının antibiyotik taşıdığı saptanmış bulunmaktadır. Örneğin, likenler, Liliaceae, Ranunculaceae, Cruciferae, Compositae, Leguminosae familyasından bazı bitkiler. Yüksek bitkilerde elde edilenlerin etkisi daha az olmakta ve kimyasal madde olarak önemli bir kullanılışı, şimdilik bulunmamaktadır.

Antibiyotiklerin elde edilişi 4 kademe yapılmaktadır. İnokulum hazırlanması, formantasyon, tüketme ve arıtma. İnokulum hazırlamak için

her şeyden evvel antibiyotik elde edilmesine uygun bir mikroorganizma suşunun seçilmesi gerekmektedir. Mikroorganizmalarda fizyolojik stabilite genellikle düşüktür. Bu nedenle, her pişirmede yeni bir inokulum hazırlama, sakıncası en az olan yöntem olarak bilinmektedir.

İnokulum hazırlarken, suşun seçiminde bazı noktalara dikkat etmek gerekmektedir. Her şeyden evvel bu mikroorganizma suşu çabuk üremeli ve geniş ölçüde kültüre elverişli olmalıdır. Antibiyotik veriminin yüksek olması da aranan koşullar arasındadır. İnokulum hazırlamak için kullanılacak mikroorganizma suşunun, fizyolojik davranışını uzun süre koruması da gereklidir. Çünkü elde edilme sırasındaki çeşitli koşullar, mikroorganizmanın antibiyotik meydana getirme özelliğini ortadan kaldırmakta ya da azaltabilmektedir.

Antibiyotik elde edilmesinde genellikle ıslah edilmiş (iyileştirilmiş) suşlar hazırlanır. Seleksiyon gibi doğal yöntemlerle ya da mutasyon gibi yapay yöntemlerle elde edilen ve antibiyotik verimi yüksek, fizyolojik dayanıklılığı uzun süreli suşlar laboratuvarlarda, liyofilize edilmiş olarak susuz ortamda ve dipfrizlerde saklanır. Antibiyotik elde edileceği za-

man, liyofilize edilmiş suş buradan alınarak bir petri kutusunda katı jeloza edilir. Burada kültür çoğalır ve eğer sporlu bir bitki ise sporlar meydana gelir. Bu sporlar şekerce zengin sıvı bir ortama alınır. Bu sıvı ortam, mikroorganizmaların gelişmesine uygun olan optimum sıcaklıktadır (24-30-40°C). Burada mekanik çalkalama ile steril hava geçirmek suretiyle bir ön kültür (İnokulum) hazırlanmış olur. İnokulum hazırlanması sırasında mikroorganizma asit karakterde bir madde ya da alkol meydana getiriyorsa, bu taktirde asepsi kendiliğinden sağlanmış demektir. Aksi halde kontaminasyona engel olmak gereklidir. Bu nedenle aseptik ortamda çalışmak ve aktarmaları da olabildiği kadar az yapmak zorunlu görülmektedir.

Asıl kültürün hazırlanması için kültür ortamına % 1-10 oranında inokulum katılır. Formantasyon 50-100 ml<sup>3</sup> lük büyük kazanlarda yapılmaktadır. Bazan hazırlanan inokulum bu kazanlar için yeterli olmayabilir. Bu taktirde, 200 ya da 500 litre kapasitede bir ara fermentasyon kademesinden geçmek gerekir. Fermentasyon kazanındaki substrat, içerisinde bazı şekerler, vitaminler, gerekli aminoasitler ve organik tuzlar bulunan melas

ya da mısır özünden ibaret bir ana sıvıdan oluşmuştur. Bu besiyerine antibiyotiğin verimini arttıracak, ya da bir antibiyotiği meydana getirecek bir prekursor da ilâve edilebilir. Örneğin streptomisin elde edilışinde katılan kobalt iyonları, benzil penisilin elde edilışinde fenilasetik asit, birer prekursordur. Mikroorganizmanın gelişmesi ve antibiyotiği meydana getirmesi optimum bir pH yı da gerektirmektedir. Bu pH yı sağlamak amacıyla antibiyotik fermantasyonu yapıla nkazana, tampon, çözeltiler katılmaktadır. Fermantasyon, bazan asit ortamda, fakat çoğunlukla nötrale yakın bir ortamda yapılır.

Antibiyotik elde edilen mikroorganizmaların çoğu aerobiktir. Bu nedenle besiyerinin yüzeyinde toplanırlar. Fakat, bu durumda, yüksek verimle çalışılmaz. Bu nedenle dip kültürü tekniği geliştirilmiştir. Böylece aynı hacimde daha çok verim elde etme olanağı sağlanmış bulunmaktadır. Bu teknikte ortamın tamamı steril hava ile havalandırılmakta, böylece aerobik mikroorganizmalar vasatın yalnız yüzeyinde değil tümünde gelişebilme olanağını bulmaktadır. O halde, fermantasyon kazanlarının steril hava ile havalandırılabilir bir biçimde hazırlanması gerekir. Ayrıca

bu fermantörler gerektiğinde ısıtılabilmesi ya da soğutulabilmelidir. Çünkü mikroorganizmaların gelişebilmesi için bir optimum sıcaklığa gerek vardır. Bunun için de fermantörlerin etrafında spiral borular bulunmakta, buradan geçirilen sıcak ya da soğuk su ile fermantasyon kabı ısıtılmakta ya da soğutulabilmektedir. Fermantörlerin içinde aynı zamanda, paletli bir karıştırıcı da bulunmakta ve devamlı karıştırmak suretiyle reaksiyonun yürümesi sağlanmaktadır. Fermantasyon sırasında gaz çıkışı vardır, bundan dolayı da ortamda bir köpürme belirir. Köpürmeyi önlemek üzere, bazı köpük önleyici maddeler ilâve edilir. En çok kullanılan oktadekanoldür. Bu koşullarda yapılan ve her mikroorganizma için özel bazı şartların da sağlandığı fermantasyon, mikroorganizmanın cinsine göre, 2-6 gün kadar sürer. Bu süre içerisinde ortamda, devamlı olarak antibiyotik aktivite kontrolü yapılır. Bu yüksek aktivitenin sağlandığı sırada, fermantasyon durdurulur.

Antibiyotik elde edilışinde 3 üncü evre ekstraksiyon safhasıdır. Mikroorganizmanın meydana getirdiği antibiyotik, kültür ortamına dağılmış olarak bulunur. Besi yeri santrifüj edilir ya da rotatif süzgeçler-

den geçirilerek süzülür. Kullanılan santrifüjler devamlı santrifüj tipindedir, rotatif filtrelerde de merkezkaç kuvvetten faydalanılmak suretiyle merkezden verilen sıvı, hızla dönen filtrenin süzücü tülbentinden geçirilmektedir. Elde edilen filtratta, mikroorganizma artıkları ve besi yerinde kullanılan çeşitli maddelerin katı kısımları kalmamıştır ve böylece berrak bir çözelti elde edilmiş olur. Bu çözeltiden antibiyotığın alınması ya suyla karımayan bir organik çözücüyle tüketmek veyahut ta vasatın p Hsını değiştirerek çöktürmek suretiyle sağlanır. Antibiyotiklerin çoğu bazik karakter gösterir. Yalnız penisilin asittir ve pH sı 2 civarındadır. Böylece pH değişikliğinde ya da iyon değiştirici reçinelerden yararlanmak suretiyle antibiyotikleri ortamdan alma olanağı vardır. Antibiyotikleri adsorban kömür üzerinden, kromatografi yoluyla adsorbetmek te uygulanan yöntemlerden biridir. Bir başka yöntemde antibiyotığın bir tuzu ya da bir kompleksi hazırlamakta, suda erimeyen bu kompleks çöktürülmekte, sonra tekrar parçalanarak antibiyotik serbest hale getirilmektedir.

Böylece elde edilen ham antibiyotiğe arıtılma evresinde, ya alüminyum oksit sütunla-

rında kromatografi ya da fraksiyonlu kristallendirme ile temizleme işlemleri uygulanır. Uygulanan bütün evrelerin her birinde, antibiyotığın aktivite kontrolunun yapılması ve belli bir evrede aktivite kaybolduğu taktirde, işleklere yeniden başlanması gerekmektedir.

**Antibiyotikler** genellikle ve burada özetlendiği şekilde, bir mikroorganizmanın faaliyeti sonucu elde edilmekte ise de, son zamanlarda bazı mikroorganizmalardan izole edilen enzimlerin antibiyotik elde edilmişinde daha elverişli olabileceği de anlaşılmış bulunmaktadır. Ayrıca izole DNA ile bir mikroorganizmadan öbürüne, genetik bilgileri taşıma ve böylece fermentasyonu mükemmelleştirerek yeni antibiyotikler hazırlama olanağı da vardır. Örneğin, antibiyotik yapmayan *Bacillus subtilis*, antibiyotik yapan mikroorganizmalardan tüketilen DNA ile muamele edilirse basitrasın meydana getirebilmektedir. Antibiyotik teknolojisinde, bu genetik yöntemin uygulanması, bu konuda henüz yeterli olmayan bilgilerin tamamlanmasından sonra, çok yararlı ve verimli olabilecektir.

Antibiyotikler amorf maddelerdir. Bazıları kolay kristallendirilebilmektedir. Penicillim G, kolay kristallenebilen bir

antibiyotiktir. Saflık kontrol- larında erirlik, polarize ışığı çevirme derecesi, UV, IR spekt- rumları, antibiyotikler hakkın- da bir fikir vermektedir. Anti- biyotiklerin sulu çözeltileri da- yanıklı değildir. Bu nedenle nemli ortamda saklanmaz. Ba- zı antibiyotikler sarı veya ko- yu renkli olabilmektedir.

Anitibiyotikler kimyasal ya- pıları itibariyle birkaç grupta toplanabilirler:

- 1— Ozamin heterozitleri
- 2— Makrolitler
- 3— Polipeptitler
- 4— Tetrasiklinler
- 5— Penisillinler
- 6— Sefalosporinler

Bu grupların dışında deği- şik kimyasal yapıda olan an- tibiyotikler de vardır.

Antibiyotikler, ateşli hasta- lıklarda kullanılan kemotera- pötiklerdendir ve çoğunlukla bakterilere, bazıları da virus- lara etkilidir. Antineoplastik kemoterapötikler arasında da antibiyotikler bulunmakta ise de bu grup seminer konuları dışında tutulmuştur.

Antibiyotikler, etkileri sıra- sında seçici (selektif) ve özel- ci (spesifik) bir davranış gös- terir. Seçici davranış, antibiyo- tiklerin, kemoterapinin ana il- kesine uygun olarak, hastalık etkenine karşı belirgin toksik hatta letal etki göstermesine karşılık, konakçı hücrelerine

etki etmemesidir. Seçicilik ba- zı antibiyotiklerde açıkça gö- rülmekte, bazılarında ise an- cak bir derecede görülebilmek- tedir. Özselci davranış, bu ilaç hammaddelerinin sadece du- yarlı mikroorganizmalara et- kili oluşu bir kısım mikroor- ganizmaya karşı etkisiz bulu- nuşudur. Belirli antibiyotiğe duyarlı mikroorganizmaların tümüne o ilacın anti mikrobik spektrumu adı verilir. Bazı an- tibiyotikler ancak bir grup mikroorganizmaya etkilidir, bunlara dar suektrumlu anti- biyotikler denir. Bazı antibiyo- tikler ise daha çok mikroor- ganizmaya etkilidir, bunlara da geniş spektrumlu antibiyotik- ler denir.

Bir hastalık için hangi an- tibiyotiğin kullanılabileceği o hastalığı meydana getiren mikroorganizmanın hassas ol- duğu antibiyotiğin araştırıl- ması ile saptanır.

Bu araştırma, hastadan alı- nan materyalden üretilen mik- roorganizmadan antibiyogram hazırlamak suretiyle yapılabi- leceği gibi klinik teşhise da- yalı listelerden de saptanabi- lir.

Antibiyotiklerden bazıları bakteriostatik bazıları bakte- risit etki gösterirler. Etki me- kanizmaları da değiştir.

a) Bazı antibiyotikler bak- terideki protein sentezini bo- zarlar. Bunlar geniş spektrum-

lu, seçici özelliği zayıf, bakteriostatik antibiyotiklerdir (ozamin heterozitleri, tetrasiklinler, Makrolitler ve kloramfenikol). Kimisi e-RNA'nın ribozoma bağlanmasını, kimisi amino asidin t-RNA'ya bağlanmasını inhibe eder. Bazıları peptidil transferaz etkinliğini azaltır, bazıları ise e-RNA'daki kodonların t-RNA'larca yanlış tercümesine neden olur.

b) Bir kısım antibiyotikler DNA sentezini veya DNA kontrolündeki RNA sentezini bozarlar (Antineoplastik antibiyotikler).

c) Bazı antibiyotikler, bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederler. (Penisillinler, sefalosporinler, Sikloserin, Basitrasin). Kimisi transpeptidaz, kimisi alanin rasemoz ve dipeptidil sentatez enzimlerini inhibe eder. Bazıları da ozların ozit oluşturmasını engeller. Bu tip antibiyotikler gelişmesini tamamlamış bakterilere etkisizdir.

d) Bazı antibiyotikler sitoplazma çeperinin geçirgenliğini arttırır. (Polpeptitler). Bunlar gelişmesini tamamlamış bakterilere de etkilidir. Bu gruptan antibiyotikler dar spektrumludur.

Antibiyotikler genellikle böbrekten ve bozunmadan atılırlar. Bazıları değişikliğe uğrar. Bir kısım antibiyotikler

karaciğerden safra içine boşaltılırlar. Bunların çoğu bir değişikliğe uğrar bazıları ise bozunmaz.

Antibiyotiklerin biyolojik yarı ömrü (plasmadaki başlangıç konsantrasyonunun yarıya inmesi için gereken süre) çoğunlukla kısa (1-24 saat) veya pek kısa (1 saatten az)dır. Depo etkili olanlar için bu süre 1 günden 1 haftaya kadar değişebilir.

Bazı bakteriler, bazı antibiyotiklere doğuştan rezistandır, yani onlarda etkilenmez. Bazı bakteriler ise sonradan rezistans kazanırlar. Kazanılmış rezistans bir aşamalı veya çok aşamalı mutasyon yoluyla oluşabilir. Birinci halde birden ve ileri derecede bir rezistans, ikinci halde yavaş ve gittikçe artan bir rezistans oluşur. Kazanılmış rezistans bakterinin rezistans oluşturan maddeleri çeşitli yollarla dışardan almasıyla meydana gelebilir.

Rezistans, hastada değil mikroorganizmada oluşur. Kazanılmış rezistans, etki yerine, uygulanan ülkeye, aynı ülkede bölgelere hatta hastanelere göre farklı olabilir.

Kombine ilaçlarla rezistans oluşumunun hızı azaltılabilir.

Antibiyotiklerin birçok yan etkileri gözlenmiştir:

1) Allerji: Deride döküntülerden başlayarak anaflaktik

şoka kadar belirtiler. Daha çok parantral uygulamada görülür.

2) Nörolojik belirtiler: Denge bozukluğu, işitmede azalma, konvulsiyon.

3) Psikik bozukluklar.

4) Mide-barsak bozukluğu: bulantı, kusma, ishal.

5) Süperenfeksiyon: Barsak florasının bozulması ve buna bağlı olarak patojen mikroorganizmaların üremesi, B avitaminozu.

6) Böbrek zedelenmesi.

7) Karaciğer zedelenmesi.

8) Kemik ilgili depresyonu.

9) Herxheimer reaksiyonu: endotoksin taşıyan mikroorganizmaların lizise uğraması sonucunda oluşan sistemik toksisite.

Antibiyotiklerin hepsinde bu yan etkilerin tamamı görülmemekle birlikte birçoğunu bir arada gösteren antibiyotikler vardır. Gebeliğin ilk üç ayında, antibiyotik kullanımında ihtiyatlı olmak gerekir.

#### **TETRASİKLİNLER:**

##### **Doğal tetrasiklinler**

Klor tetrasiklin (CT)

Tetrasiklin (T) TF

Demetil klortetrasiklin

(DMCT)

Oksitetrasiklin (OT) TF

##### **Yarısentetik tetrasiklinler**

Metasiklin

Doksisiklin

Rolitetrasiklin

Tetrasiklinler, geniş spekt-

rumlu antibiyotiklerdendir ve spektrumları bir birinden farklı değildir. Ancak, absorpsiyon dereceleri, eliminasyon hızları, biyolojik yan ömürleri farklıdır.

Ribozomdaki protein sentezini inhibe eden bakteriostatik antibiyotiklerdendir.

İki değerli metallerle şelat oluşturur ve absorpsiyonu zorlaştırdığından antibakteriyel etki de azalır. Bu nedenlerle tetrasiklinler Süt-yoğurt-ıspanak gibi Ca++ dan zengin besinlerle alındığında etkisizdir. Al, Mg, Ca iyonları taşıyan an-tasitler verildiğinde ve anamidede Fe tedavisi yapılıyorsa yine etki zayıflar. Bu durumu önlemek için tetrasiklin kapsüllerine sodyum sitrat, fosfat, metafosfat katılmak suretiyle Ca çöktürülür.

Bakteride nbakteriye aktarma suretiyle çok aşamalı bir rezistans oluşmaktadır.

OT ve T böbrekten, Doksisillin karaciğerden atılır. Sütle bebeğe geçen ilaçlardandır.

#### **Tetrasiklin preparatları:**

(hidroklorit : HCl)

(baz : baz)

1- Ambramycin (Lepetit)

(HCl) 250 mg kapsül

(baz) % 2.5 süspansiyon

2- Biotetra (IE)

(HCl) 250 mg kapsül

3- Criseociclina (Farmitalia)

(HCl) 250 mg kapsül

- 4- Fumisin (Squibb)  
(HCl) 125 mg şurup  
(HCl) 100 mg/cc pediatrik damla.  
(baz) 100 mg vaginal tablet  
(+50 mg Amphotericin B)
- 5- Heksasiklin (oPlifarma)  
250 mg kapsül
- 6- Natomycin (Şanlı)  
(HCl) 250 mg kapsül
- 7- Steklin (Squibb)  
(HCl) 100 mg IM enjektabl flakon  
250 mg IM enjektabl flakon
- 8- Teramin (Saba)  
(HCl) 250 mg kapsül
- 9- Tetra (MN)  
(HCl) 250 mg kapsül  
(HCl) 250 mg süspansiyon
- 10- Tetrerba (Carlo Erba)  
(baz) % 2.5 emülsiyon  
(HCl) 250 mg kapsül
- 11- Tetramin (Adeka)  
(HCl) 250 mg kapsül
- 12- TV (Doğu)  
(HCl) 250 mg kapsül  
(HCl) 125 mg süspansiyon
- 13- Tetrax (Bristol-Eczacıbaşı)  
(HCl) 250 mg kapsül
- 14- Vi-Mycin (İlsan)  
(HCl) 250 mg kapsül
- 15- Viosiklin (İltaş)  
(HCl) 250 mg kapsül  
(HCl) 250 mg süspansiyon
- 16- Vitasiklin (Doğfarma)  
(HCl) 250 mg kapsül
- 17- Vitasillin T/A (Güray)  
(HCl) % 3 Pomat (+pan-tokain)
- 18- Misteklin (Squibb)

(HCl) 250 mg kapsül  
250 000 UI Nystatin

Bu müstahzarlarda HCl tuzunun kullanılması erirliği arttırma kamacıyladır. Bu tuzun 1 g'ı 10 ml suda erir. Baz tetrasiklinin 1 g'ı ise 250 ml suda çözünebilir. Bu nedenle süspansiyon hazırlamada bazı tercih edilir.

#### Tetrasiklin fosfat preparatları:

- 1- Devasiklin (Deva)  
250 mg kapsül  
250 mg süspansiyon
- 2- Fosfosiklin-V (Tems)  
250 mg kapsül
- 3- Tetralet-500 (FAKO)  
500 mg kapsül
- 4- Tetrax bid Caps+ (Bristol-Eczacıbaşı)  
500 mg kapsül
- 5- Azo-Tetralet (FAKO)  
125 mg kapsül  
250 mg kapsül  
(Sulfametizol+ fenilazo diamino piridin)

Bu müstahzarlarda Tetrasiklin HCl in sodyum metfosfat ile oluşturduğu kompleks kullanılmıştır. Bu kompleks kalsiyum çöktüreceğinden besin ilaç etkileşmesinin önüne geçilmiş olacaktır.

Tetrasiklin fosfat tetrasiklininden daha kolay absorbe olmakta ve daha yüksek serum konsantrasyonu sağlanabilmektedir.



(Yukarıdaki listede 1 numarada gösterilen Devasiklin isimli müstahzar tetrasiklin fosfat içermektedir. Aynı firmanın Devcycline'i ise bir oksitetrasik preparatıdır).

#### **Tetrasiklin-L-Metilizin preparatları:**

- 1- Tetralysal (Carla Erba)  
150 mg kapsül  
100 mg enjektabl flakon (Tartarik asit-mg askorbat)
- 2- Limesiklin (Anka)  
250 mg kapsül
- 3- Lizosiklin (Yurdođlu)  
150 mg kapsül  
Limasikli nadiyla bilinen Tetrasiklin-L-metilizin, Tetrasiklinde 2 numaralı konumdaki karboksamit grubuna metilenlizin katılmasıyla oluşur.

204 mg limesiklin, 150 mg Tetrasikline tekabül eder.

Ağızlık alındığında tam absorbe olduğundan daha küçük dozlarda (250 mg yerine 150 mg) kullanılabilir. Suda çok fazla eridiğinden (1:1 oranında) enjektabl çözeltileri hazırlanabilir.

#### **Oksitetrasiklin klorfidrat preparatları:**

- 1- Terramycin (Pfizer)  
50 mg IM ampul (% 2 lido-kain)  
100 mg IM ampul (% 2 lidokain)  
250 mg IM ampul (% 2 lidokain)

- 250 mg IV enjektabl flakon  
% 3 deri merhemi (1 mg polimiksin B sülfat)  
% 0.5 göz merhemi (1 mg polimiksin B sülfat)  
125 mg homojen şurup  
% 0.5 kulak damlası (1 mg polimiksin B sülfat)  
% 5 benzokain  
15 mg pastil  
100 mg/20 damla pediatrik damla (Cadioksitetrasiklin)  
250 mg kapsül  
% 3 yara tozu
- 2- Terra-Cortril (Pfizer)  
% 3 deri merhemi (10 mg hidrokortizon)  
% 0,5 göz-kulak merhemi (1 mg polimiksin B sülfat)  
10 mg hidrokortizon  
% 0,5 göz-kulak süspanسیون (15 mg hidrokortizon)
- 3- Geocycline (İE)  
50 mg IM ampul  
100 mg IM ampul  
250 mg IM ampul  
250 mg IV ampul
- 4- Devacycline (DEVA)  
50 mg ampul (20 mg lido-kain)  
100 mg ampul (40 mg lido-kain)  
250 mg ampul (40 mg lido-kain)
- 5- Oksisiklin (Uranyum)  
250 mg kapsül
- 6- Neocol (Günsa)  
% 3 yara tozu
- 7- Sekamycin (Şanlı)  
% 3 yara tozu (Polimiksin)

- B sülfat)  
250 mg kapsül
- 8- Tetra (MN)  
50 mg ampul (20 mg lido-  
kain)  
100 mg ampul (40 mg lido-  
kain)  
250 mg ampul (40 mg lido-  
kain)
- 9- Tetra Kort (Koçak)  
% 0.5 göz merhemi (10.000  
UI Polimiksin B)

Terramisin adıyla da bilinen bu madde doğal tetrasiklinler arasında suda en çok eriyenidir. Bu bakımdan ampulleri veya enjektabl flakonları da rahathkla hazırlanabilmektedir.

Birlikte kullanılan Polimiksin B sülfat protit yapısında bir başka antibiyotiktir.

#### **Demetil Klortetrasiklin preparatları:**

- 1- Demetetra (Piereli-DEVA)  
150 mg kapsül  
15 mg/cc süspansiyon
  - 2- Demisin (Drifen)  
150 mg kapsül
  - 3- D-Siklin (Doğu)  
300 mg kapsül
  - 4- Duramycin (İlsan)  
(mg) 150 mg kapsül  
(baz) 75 mg süspansiyon
  - 5- Lungosiklin (Yurdođlu)  
300 mg kapsül
- DMCT, biyolojik yarı ömrü en uzun olan doğal tetrasiklinidir. Bu bakımdan 4 saatte bir verilmesine gerek yoktur.

24 saatte 1 veya 2 defa verilmesi yeterlidir.

Müstahzarlardan birinde Mg şelatı kullanılmıştır. Şelat oluşumunda Mg, Ca dan daha aktiftir. Bu bakımdan Ca ile birleşmez. Mg şelatının absorpsiyonu Ca ninkine nazaran daha çabuktur.

#### **Metasiklin klorhidrat preparatı:**

- 1- Rondomyci n (Pfizer)  
300 mg kapsül  
75 mg şurup

Metasiklin klorhidrat biyolojik yarı ömrü en uzun olan tetrasiklin türevidir. Diğerlerinden daha yavaş atılır ve kandaki konsantrasyonu daha uzun süre yüksek kalır.

#### **Dioksisillin preparatları: (hiklat kompleksi)**

- 1- Dinamisin (İltaş)  
100 mg kapsül
- 2- Doksasil (Doğu)  
25 mg pediatrik baz (poşet)
- 3- Doksın (MN)  
(hik) 100 mg kapsül
- 4- Monodeks (DEVA)  
(hik) 100 mg kapsül

Biyo yararlanma yönünden en üstün tetrasiklin türevidir. Daha kolay ve tam absorbe olur. Besinlerden etkilenmez. Daha yavaş atılır ve uzun süre kandaki konsantrasyonu yüksek kalır.

Suda çok erir ve enjektabl olarak kullanılabilir.

## Rolitetrasiklin preparatları

- 1- Rolisteklin IM (Squibb)  
150 mg enjektabl flakon  
300 mg enjektabl flakon  
(Lidokain + Askorbik asit)

Bu antibiyotik suda çok iyi çözüldüğünden ve mide-barsak kanalından absorbe olmadığından sadece enjektabl olarak (IV veya IM) kullanılır. IM enjeksiyonları derine IV enjeksiyonları yavaş yapılmalıdır.

### Tetrasiklinlerin yan etkileri:

1- Gastro-entestinal tahriş: Bulantı, kusma, ishal, feçeste kan, bol lökosit görüldüğünde ilaç kesilir. (Tahriş edici etkiyi azaltmak için süspansiyonlara CMS katılmaktadır.)

2- Diş ve kemiklerde birikme: (Dişlerde renk bozukluğu) Bu nedenle 4 üncü aydan sonra gebelere sütle geçtiğinden emzikelilere, 8 yaşına kadar bebeklere verilmez.

3- Karaciğer zedelenme

4- Böbrekte zedelenme: Kullanma süresi dolmuş olanlarda bu etki daha sık görülmektedir.

51 Işığa hassasiyet: Dermatit oluşumu (özellikle sarışınlarda öe yazın görülür)

6- IM enjeksiyonlarda ağrı.  
IV enjeksiyonlarda tromboflebit.

7- Beyinde psödomötör.

8- Santral sinir sistemine

etki: Baş dönmesi, bulantı, başağrısı.

## PEŖİSİLLİNLER

Türkiye'de müstahzar hazırlanmasında yararlanılan penisillinler şunlardır:

Potasyum benzil penisillin  
(TF)

Sodyum benzil penisillin  
(TF)

Fenoksi metil penisillin  
(TF)

Benzatin benzil penisillin  
(TF)

Benzatin fenoksi metil penisillin

Prokain benzil penisillin  
(TF)

Klemizol penisillin

Ampisillin (TF)

Sodyum ampisillin (TF)

Amoksisillin

Sodyum oksasillin (TF)

Dikloksasillin

Karbenisillin

Metisillin

Bu penisillinlerden bazıları doğağğl penisillinler, bazıları yarısentetik penisillinlerdir.

Doğal penisillinler Penicillium notatum ya da P. oryso-genum. (Aspergillaceae) türlerinden ve daha çok ikincisinden elde edilmektedir.

Bu türler besi ortamına herhangi bir prekursor katılmazsa daha çok 6 APA (6-amino-penisillanik asit) verirler. Prekursor olarak fenil asetik asit katılırsa benzilpenisillin (pe-

nisillin G); fenoksi asetik asit katılırsa fenoksimetil penisillin (Penisillin V) oluşur.

Penisillinler ortamdan, kuaterner azot taşıyan bir alkali ile çöktürülürler. Eğer bu çöktürme prokain ile yapılırsa, prokain penisillin; N, N dibenzil etilen diamin ile yapılırsa, benzatin penisillin; p-koloro benzil pirolidil metil benzimidazol ile yapılırsa, klemizol penisilli oluşur. Adı geçen bileşikler penisilli nile kompleks teşkil etmiştir.

Çöktürülen kompleks potasyum asetat ile dekompoze edilirse potasyum benzil penisillin sodyum asetat ile dekompoze edilirse sodyum penisillin elde edilir.

Yarı sentetik penisillinler benzil penisillinin dekompozisyonuyla ya da mikrobiyolojik yöntemle elde edilen 6 APA dan hareketle elde edilir. Çeşitli radikallerin katılmasıyla çeşitli penisillinler oluşur.

Penisillinler dayanıklı maddeler değildir. Çeşitli etkenlerle başka bileşiklere dönüşürler:

Beta-laktamaz etkisiyle laktam halkası açılarak penisilloik asit, amidaz etkisiyle 6 APA, asitli ortamda penisillik asit oluşur.

Antibiyotik etki göstermeyen bu maddelerden penisilloik asit serum proteiniyle birleşerek antijen karakteri kazanır.

Penisillinlerin allerjik reaksiyonundan bu madde sorumludur.

Penisillinler, bakterilerin hücre duvarının oluşmasına engel olur. Transpoptidaz enzimini inhibe ederek Mürein oluşumunu engeller.

Penisillin aktivitesi ünite üzerinden hesaplanır. Aktivite Bacillus subtilis'e karşı tayin edilir. 0.598 g standart sodyum penzil penisillinin aktivitesi 1 ünite olarak hesaplanır.

Penisillinler böbrek yoluyla atılırlar.

#### Penisillin G preparatları:

(Potasyum tuzu K)

Sodyum tuzu Na)

- 1- Benzyle Penisilline Crystallisé (Atabay)  
(K) 500 000 UI enjektabl flakon  
(K) 1000 000 UI enjektabl flakon
- 2- Kristalize Penicillin G (Pfizer)  
(K) 500 000 UI enjektabl flakon  
(K) 1000 000 UI enjektabl flakon
- 3- Kristalize Penisilin G Potasyum (IE)  
(K) 500 000 UI enjektabl flakon  
(K) 1000 000 UI enjektabl flakon
- 4- Penicillin G Potasyum (IE)  
500 000  
1000 000

% 4.5 Na Sitrat tamponlanmış

- 5- Penitrizin (Radyum)  
(K) 100 000 UI tabl. (Sülfadiazin, Sülfamerazin, Sülfametazin)
- 6- Penipastil (Güray)  
100 000 UI pastil
- 7- Pentid (Squibb)  
200 000 UI tabl. (CaCO<sub>3</sub> ile tamponlanmış)

Enjektabl çözeltilerinin dayanıklılığını arttırmak için sitrat tampondan yararlanılmaktadır. pH 6-7 de bozunma gecikir. Optimum pH 6,8 de ve buzdolabında saklandığında birkaç gün tam aktivite ile saklanabilir. CaCO<sub>3</sub> ile tamponlanmak suretiyle asit ortama karşı dayanıklılığı artırma kve oral olarak kullanılması düşünülmüş ise de sonradan aside dayanıklı penisillinlerin elde edilmesiyle bu uygulama önemini kaybetmiştir.

#### Penisillin V preparatları:

(Potasyum K)  
(Kalsiyum Ca)

- 1- SP<sub>3</sub>C (Eczacıbaşı)  
(K) 100.000 UI tabl. (Sülfadiazin, Sülfamerazin, Sülfametazin)
- 2- Baycillin (Bayer)  
(K) 125 mg tablet  
(K) 250 mg tablet
- 3- Calcipen (Leo-Tek)  
(Ca) 333 mg (500 000 UI)  
Tablet  
(Ca) 670 mg (1000 000 UI)

Tablet

- 4- Cliacil (Hoechst)  
(K) 600 000 UI tablet
- 5- Palliopen (Merck)  
(K) 200 000 UI tabl. (2-sulfanilamido-5-metil primidin)
- 6- Pen-os (Biochemie-Eczacıbaşı)  
200 000 UI şurup için granül (Benzatin Penisillin V)  
500 000 UI tablet
- 7- Vi-pensil (Atabay)  
200 000 UI tablet

Penisillin V aside dayanıklı olduğundan midede bozulmaz ve oral kullanılır. K tuzu serbest asitten daha kolay absorbe olur ve yüksek kan konsantrasyonu oluşturur. K tuzu 1.5 kısım suda erir. Ca tuzu da serbest asitten daha kolay absorbe olur ve yüksek kan konsantrasyonu oluşturur Ca tuzu 120 kısım suda erir.

Baycillin (Bayer) propisillin taşıyan bir oral penisillin müstahzarıdır. Fazladan bir etil grubu taşır.

#### Propisillin

Propisillin penisilinaz (Beta-laktamaz)'a daha dayanıklıdır, daha yüksek kan konsantrasyon u oluşturur. Yalnız bazı bakterilere daha az etkilidir.

#### Prokain penisillin preparatları:

- 1- Crysticillin (Squibb)  
300 000 UI enj. fl. (+ 100 000 UI Pot. Pen. G.)

- 600 000 UI enj. fl. (+200 000 UI Pot. Pen. G.)
- 2- İecilline (IE)  
300 000 UI enj. fl. (+100 000 UI Pot. Pen. G.)  
600 000 UI enj. fl. (+100 000 UI Pot. Pen. G.)
- 3- Iespen (IE)  
600 000 UI enj. fl. (+100 000 UI Pot. Pen. G. 0.5 g Strept.)
- 4- Pronopen (Pfizer)  
300 000 UI enj. fl. (+100 000 UI Krist. Pot. Pen. G.)
- 5- Combiotic (Pfizer)  
S. fortis 600 000 UI (+ 200 000 Pot. Pen. G. + 1 g Strept. SO<sub>4</sub>)  
S 800 600 000 UI (+ 200 000 Pot. Pen. G. + 0.5 g Strept. SO<sub>4</sub>)  
S 1 g 300 000 UI (+ 100 000 Pot. Pen. G. + 1 g Strept. SO<sub>4</sub>)  
S. 0.5 g 300 000 UI (+ 100 000 Pot. Pen. G. + 0.5 g Strept. SO<sub>4</sub>)  
S 0.25 g 300 000 UI (+ 100 000 Pot. Pen. G. + 0.25 g Strept. SO<sub>4</sub>)
- 6- Comycine Forte (Abbott)  
600 000 UI enj. fl. (+ 200 000 Pot. Pen. G. + 0.5 g Strept. SO<sub>4</sub>)
- 7- Dicryticin-S (Squibb)  
Pediatrik 300 000 UI (+ 100 000 Pot. Pen. G. + 0.25 g Strept. SO<sub>4</sub>)  
Fortis 300 000 UI (+ 100 000 Pot. Pen. G. + 1 g Strept. SO<sub>4</sub>)  
800 600 000 UI (+ 200 000

Pot. Pen. G. + 0.50 g Strept. SO<sub>4</sub>)

- 8- Penimycin (IE)  
Pediatrik 300 000 UI (+ 100 000 Pot. Pen. G. + 0.25 g Strept. SO<sub>4</sub>)  
Faible 300 000 UI (+ 100 000 Pot. Pen. G. + 0.50 g Strept. SO<sub>4</sub>)  
Forte 300 000 UI (+ 100 000 Pot. Pen. G. + 1.0 g Strept. SO<sub>4</sub>)

Depo etki gösteren ve 24 saatte bir IM olarak kullanılır. Prokainden dolayı enjeksiyonları ağrısızdır.

Penisillin G ilâvesiyle etkinin başlaması çabuklaştırılır.

#### Benzatin Penisillin G preparatları:

- 1- Penadur 6. 3. 3. (Wyeth)  
600 000 UI enj. fl. (+ 300 000 UI Frok. Pen. + 300 000 UI Pot. Pen. G.)
- 2- Penadur L.A. (Wyeth)  
1.200.000 UI enj. fl.  
2.400.000 UI enj. fl.
- 3- Di-pensil (Atabay)  
100.000 UI tabl.

Çok yavaş absorbe olur. Etkisi 10 gün devam eder. Romatizma ateşi ve streptokok enfeksiyonlarında profilaktik asit olarak uygulanır.

#### Klemizol Penisillin Preparatları:

- 1- Antipen (Biochemie-Eczacıbaşı)  
400 000 UI enjektabl flakon  
800 000 UI enjektabl flakon

- 2- Antipen Strept. (Biochemie-Eczacıbaşı)  
 400 000 UI enjektabl flakon  
 (+ 0.5 g Strept. Sülfat)  
 800 000 UI enjektabl flakon  
 (+ 0.5 g Strept. Sülfat)  
 400 000 UI pediatrik flakon  
 (+ 0.25 g Strept. Sülfat)
- 3- Apen (MN)  
 500 000 UI enjektabl flakon  
 1000 000 UI enjektabl flakon
- 4- Apenat (MN )  
 500 000 UI enjektabl flakon  
 (+ 0.25 g strept. baz)  
 500 000 UI enjektabl flakon  
 (+ 0.50 g strept. baz)  
 1000 000 UI enjektabl flakon  
 (+ 0.50 g strept. baz)
- 5- Histapen (DEVA)  
 400 000 UI enj. fl.  
 800 000 UI enj. fl.  
 1000 000 UI enj. fl.
- 6- Histapen-S (DEVA)  
 400 000 UI (+ 0.5 g Strep-  
 tomisin)  
 800 000 UI (+ 0.5 g Strep-  
 tomisin)  
 800 000 UI (+ 1.0 g Strep-  
 tomisin)  
 Pediatrik 400 000 UI (+ 0.25  
 g Streptomisin)  
 Depo etkilidir. Klemizol (= Allercu) dan dolayı antistami-  
 nik etki taşıdığından penisilli-  
 nin allerjik etkisini azaltır.

#### Ampisillin preparatları:

- (trihidrat tri)  
 (Sodyum Na)  
 1- Alfasillin (FAKO)  
 250 mg kapsül

- 125 mg süspansiyon  
 (Na) 250 mg enjektabl flakon  
**(Na) 500 mg enjektabl flakon**  
 (Na) 1000 mg enjektabl flakon  
 (tri) 250 mg AP süspansiyon  
 100 mg/cc süspansiyon
- 2- Ampicillin (Adeko)  
 250 mg kapsül
- 3- Ampilin (Wyeth)  
 250 mg kapsül  
 125 mg süspansiyon
- 4- Ampisil (Doğu)  
 250 mg kapsül  
 125 mg süspansiyon için  
 toz (poşet)
- 5- Ampisina (MN)  
 (tri) 250 mg kapsül  
 (tri) 500 mg kapsül  
 (tri) 250 mg süspansiyon  
 (Na) 250 mg süspansiyon  
 (Na) 250 mg enjektabl flakon  
 (Na) 500 mg enjektabl flakon
- 6- Amplipen (Doğfarma)  
 250 mg kapsül
- 7- Amplital (Farmitalia)  
 250 mg kapsül
- 8- Binotal (Bayer)  
 250 mg kapsül  
 500 mg tablet  
 500 mg enjektabl flakon
- 9- Makrosilin (Atabay)  
 250 mg kapsül
- 10- Negopen (DEVA)  
 250 mg kapsül  
 125 mg süspansiyon  
 250 mg süspansiyon
- 11- Sentapen (IE)  
 (Na) 250 mg enjektabl flakon  
 (tri) 250 mg kapsül  
 (tri) 125 mg süspansiyon
- 12- Pemoral (Nobel)

- (Na) 500 mg enjektabl flakon  
 (tri) 250 mg kapsül  
 (tri) 500 mg kapsül  
 (tri) 125 mg süspansiyon  
 (tri) 250 mg süspansiyon
- 13- Pentrexyl (Bristol-Eczacıbaşı)  
 250 mg kapsül  
 500 mg kapsül  
 250 mg enjektabl flakon  
 500 mg enjektabl flakon  
 125 mg süspansiyon  
 100 mg/cc pediatrik damla
- 14- Principen (Squibb)  
 (tri) 250 mg kapsül  
 (tri) 250 mg süspansiyon  
 (tri) 125 mg pediatrik süsp.  
 (Na) 125 mg enjektabl flakon  
 (Na) 250 mg enjektabl flakon  
 (Na) 500 mg enjektabl flakon
- 15- Sentapen (IE)  
 250 mg enjektabl flakon  
 250 mg kapsül  
 125 mg süspansiyon
- 16- Silina (Hüsnü Arsan)  
 250 mg kapsül
- 17- Totalbiyotik (Drifen)  
 250 mg kapsül
- 18- Azo-sillin (FAKO)  
 500 mg tablet  
 50 mg pridyum

Ampisillin geniş spektrumlu bir penisillindir. Aside dayanıklı olduğundan oral olarak kullanılabilir. Penisillinaz'a dayanıklı değildir. Tok karnına alındığında etkisi azalmaktadır.

Serbest asit 170 kısım suda eridiği halde Na tuzu 1 kısım suda erimektedir. Enjektabl

preparatlarda Na tuzu kullanılır.

Anhidr formunun termodinamik aktivitesi yüksektir. Dolayısıyla fizyolojik aktivite de artar. Anhidr ampisillinin serumdaki konsantrasyonu daha çabuk en yüksek noktasına ulaşır.

Ampisillin trihidratın absorpsiyonu eliminasyonundan daha yavaştır. Yan etkileri daha azdır.

#### Amoksisillin trihidrat preparatları:

- 1- Alfoxil (FAKO)  
 250 mg kapsül  
 125 mg süspansiyon
- 2- Amoksisilin (Nobel)  
 250 mg kapsül
- 3- Amosin (Şanlı)  
 125 mg süspansiyon
- 4- Megasilin (Mulda)  
 250 mg kapsül
- 5- Primasin (Eczacıbaşı)  
 250 mg kapsül  
 125 mg Pediatrik süsp.
- 6- Remoxil (IE)  
 250 mg kapsül  
 125 mg süspansiyon
- 7- Trimoksilin (IB)  
 250 mg kapsül  
 125 mg süspansiyon

Geniş spektrumludur. Ampisillinden 2 kat etkilidir. Mide-barsak kanalından tamamen absorbe olur. Tok karnına da etkilidir.



**Metisillin monohidrat preparatları:**

- 1- Celpillina (Farmitalia)  
(1 gr Enjektabl flakon)  
Penisillinaza dayanıklıdır.  
Asitte bozunur (enjektabl kullanılır). Antibakteriyel etkisi düşüktür.

**Oksasillin ve Dikloksasillin preparatları:**

- 1- Diclocil (Bristol)  
125 mg kapsül  
250 mg kapsül
- 2- Prostaphlin (Bristol)  
125 mg kapsül  
250 mg enj. flakon
- 3- Stapenoz (Bayer)  
(Na) 250 mg kapsül

Penisillinaz'a ve aside dayanıklı penisillinlerdir. Etki süresi Dikloksasillinde daha yüksektir. Dikloksasillin karaciğer yoluyla atılır.

**Karbenisillin preparatları:**

- 1- Geopen (Pfizer)  
1 g enjektabl flakon  
5 g enjektabl flakon  
500 mg tablet (Karindasillin)

Özel etkili bir penisillindir. İdrar yolları enfeksiyonunda kullanılır. Penisillinaza ve aside dayanıklı değildir (indanil karbenisilli naside dayanıklıdır).