



ANTİMİKROBİYAL MADDELER



Chris J. Van Boxtel

Giriş Antibakteriyeller Antimikobakteriyel Ajanlar Antiviral Ajanlar Sistemik Antifungal Ajanlar
Antiparazitik Ajanlar Anthelmintikler

I. GİRİŞ

Seçici toksisite sık sık antimikrobiyal maddele-
rin bir özelliği olmuştur. Bu seçicilik kemoterapötik
indeks tarafından karakterize edilir. Bu dozların
oranıdır; patojene ve dozlara karşı etkinlik göste-
ren maddelerin c.q. yoğunluklarıdır; hastaya toksik
olan c.q. yoğunluklarıdır. Bu kemoterapötik indeks
ne kadar yüksekse, antimikrobiyal maddenin seçici-
liği de o kadar büyüktür. Antimikrobiyalların çoğu,
etkisi metabolik yollar üzerindeki mikroorganizma-
lar için önemli ama konak için önemsiz geniş bir
terapötik indekse sahiptir. Bazı önemli mekaniz-
malar hücre-duvarı sentezinin engelleyicisi (örn.
penisilinler, sefalosporinler, vankomisin), hücre
zarı fonksiyonunun engelleyicisi (örn. amfoterisin,
azoleler), protein sentezinin engelleyicisi (örn. ami-
noglikositler, tetrasiklinler, makrolidler) ve nükleik
asit sentezinin engelleyicisidir (örn. quinoloneler,
sülfonamidler, trimetoprim). Ancak akılda tutulma-
lıdır ki antimikrobiyal ilaçların çoğu için kesin etki
mekanizması bilinemez. Antimikrobiyal maddeler
etki mekanizmalarına göre, genel yapıları ya da
belirtileri tarafından alt kategorilere ayrılır. Çeşitli
ajanların sistematik bir sunumu için, çoğunlukla,
üçü arasında bazı uyuşma noktaları bulunmaktadır.
Bu metinde, yapısal ilişkiler, sınıflandırmalarda
işin başlıca ilkeler olarak ele alınmıştır.

Direncin gelişimi için çeşitli mekanizmalar
sorumlu olabilir. Kromozomal direnç ve plazmid-
aracılı direnç birbirinden farklılaşmak zorun-
dadır. Kromozomal mutasyonlar genellikle ilacın
hedefine ulaşma becerisini azaltarak faaliyet gös-
terir ve kromozomal direnç genellikle sadece bir
ilaca karşı gelişir. Plazmid-aracılı direnç ile birleşmiş
mutasyonlar, genellikle ilacın etkisizleşmesi yolu-
la faaliyet gösterir. Plazmid-aracılı direnç için aktif
hücre bölünmesi gerekli değildir ve bu tip direnç
çabukça yayılabilir. Dahası, bazı maddelere karşı
çoklu-direnç aynı plazmidde yer alabilir. Bazı belir-
tiler için kombinasyon kemoterapi tedavi yöntemi
olarak gösterilir ancak, sonrasında bakteriyostatik
veya bakteri yok edici maddeler bir arada karıştırıl-
mamalıdır. Sinerji, çeşitli ilaçların etkileri arasındaki
kombinasyon terapinin hedeflerinden biridir. Diğer
indikasyonlar, direncin gelişiminin gecikmesi veya
karışık enfeksiyonların tedavisidir.

II. ANTİBAKTERİYELLER

II.a. β -laktam Antibiyotikleri

Penisilinler ve sefalosporinler birbirlerinin etki
mekanizmalarını, farmakolojik etkilerini, klinik
etkilerini ve ayrıca immunolojik karakteristiklerini

paylaşır. Bunlara, kendilerine has laktam halkalarından dolayı β -laktam ilaçları denilir. Bu halka, penisilinlerde, sefalosporinlerde, monobaktamlarda ve karbapenemlerde vardır. Biyolojik etkinlik, 6-aminopenisilanik asit çekirdeğinin varlığına ve yapısal bütünlüğüne bağlıdır. Bu çekirdeğin enzimatik yıkımı, β -laktam ilacının biyolojik aktifliğini sonlandıracaktır. Ancak, bu biyolojik olarak aktif olmayan metabolit hala penisilinlerin antijenik determinantını taşır. Bu antijenik determinant peptid zincirlerine eklenebilir ve sonrasında cilt-test edici madde olarak alerji testlerinde kullanılabilir.

II.a.1. Penisilinler

Penisilinler, geçerli ilkesi olan, β -laktam halkasıyla birlikte 6-aminopenisilanik asitten elde edilir. Bunlar geri döndüremeyen transpeptidaz inhibitörleridir ve bu yüzden peptidoglikan sentezini engeller. Bakteriyel hücre duvarındaki penisilin bağlayıcı proteine bağlanırlar ve hücre duvarı hidrolazlarını etkinleştirirler ve bu sayede peptidoglikan tabakanın çözülmesini daha da hızlandırır. Penisilinler bakterisidaldir. Ancak penisilin duygunluğu için mikroorganizmalar aktif bir biçimde bölünüyor ve bir hücre duvarı tarafından korunuyor olmak zorundadır. B-laktamazın bakteriyel düzeni, β -laktam halkasının bozulmasına neden olabilir ki bu da mikroorganizmaya direnç kazandırır.

Bazı penisilinler, beta-laktam halkaları gastrik asit tarafından hidroliz olacağı ve etkisizleşeceği için oral olarak verilemez. Genel olarak, kas içine enjeksiyonlar acı vericidir ve tavsiye edilmez. Penisilinlerin farmakokinetik davranışları, kısa yarı-ömür eliminasyonları ile daha da karakterize edilmiş olur. Renal eliminasyon göze çarpar.

Polar moleküller olmalarından dolayı penisilinler suda çözülür ve oldukça küçük dağılım hacimle-

rine sahiptirler. Yüksek derecede protein bağı olan isoksazol ailesi üyeleri kloksasilin, dikloksasilin ve flukoksasilin dışındaki çoğu penisilinler sadece orta derecede protein bağlarına sahiptirler. Penisilinler sadece meninges (beyin zarı) iltihaplanırsa kan-beyin bariyerini aşabilir. Genel olarak penisilinler geniş bir terapötik indekse sahiptir ve neredeyse hiç doz kısıtlaması yoktur. En çok göze çarpan ters etkiler penisilin-aşırı duyarlılığı ile ilgilidir ve çoğunlukla cilt kızarıklıkları şeklinde görünür ama kendini yaşamı tehdit eden anafilaktik şok şeklinde gösterebilir. Görülme olasılığı hastaların %5-10 aralığındadır. Çapraz-reaktivite çeşitli penisilinler arasında vardır. Hastaların %5-15'inde ayrıca sefalosporinlere karşı aşırı duyarlılık beklenebilir. Yüksek dozlarda penisilinler, kendini nöbetler halinde gösteren, özellikle beyin travması veya böbrek yetmezliği geçirmiş hastalarda, MSS toksisite gösterebilir.

II.a.1.1. β -laktamaz Duyarlı Penisilinler

Dar spektrumlu ve β -laktamaza duyarlı penisilinler benzilpenisilin (penisilin G), fenoksimetilpenisilin (penisilin V) ve daha uzun süre etkili depo preparatlar, benzatin benzilpenisilin ve prokain penisilinleri içerir (bkz. Tablo 4.1).

Penisilin gram pozitif koksii ve anaerobların neden olduğu birçok enfeksiyonda seçilen madde olma özelliğini sürdürür. Benzil penisilin, gastrik asit tarafından etkisizleştirilir.

Fenoksimetilpenisilin benzilpenisilin hassasiyeti olan çoğu organizmalara karşı benzilpenisilinden ikiden dört kata kadar daha az aktiftir. Benzatin benzilpenisilin, benzil penisilin bir depo formudur, genel olarak ateşli romatizmaya karşı profilaksis için endikasyon olur. Prokain penisilin orta derecede benzilpenisilin etkinliğinin süresini uzatır. Doz, kas içi uygulanacak hacim ile sınırlanır. Eğer suda

çözilemeyen penisilinler yanlışlıkla, damar yoluyla enjekte edilirse, yaşamı tehdit eden reaksiyonlarla sonuçlanabilir bir potansiyeli doğurur.

mu olan yarı sentetik bir penisilindir. Birçok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı etkinliği vardır. β -laktamaz tarafından etkisizleştirilir.

Tablo 4.1 Penisilinlerin en önemli karakteristiklerine göre sınıflandırılmaları

İlaç Adı	Asit Stabilitesi	Uygulama direnci	β -Laktamaz	Spektrum
Benzilpenisilin (Penisilin G)	Yok	d.i.	Yok	Dar
Benzatin penisilin G	Yok	k.i.	Yok	Dar
Fenetisilin	Var	p.o.	Yok	Dar
Fenoksümetilpenisilin	Var	p.o.	Yok	Dar
Metisilin	Yok	d.i., k.i.	Var	Dar
Nafisilin	Var	p.o., d.i., k.i.	Var	Dar
Oksasilin	Var	p.o., d.i., k.i.	Var	Dar
Kloksasilin	Var	p.o.	Var	Dar
Dikloksasilin	Var	p.o.	Var	Dar
Flukloksasilin	Var	p.o.	Var	Dar
Ampisilin	Var	p.o., d.i., k.i.	Yok	Geniş
Amoksisilin	Var	p.o., d.i., k.i.	Yok	Geniş
Karbenisilin indanil	Var	p.o.	Yok	Geniş
Karbenisilin	Yok	d.i.	Yok	Geniş
Tikarsilin	Yok	d.i., k.i.	Yok	Geniş
Piperasilin	Yok	d.i., k.i.	Yok	Geniş
Azlosilin	Yok	d.i.	Yok	Geniş
Mezlosilin	Yok	d.i., k.i.	Yok	Geniş

II.a.1.2. β -Laktamaz Dirençli Penisilinler.

β -laktamaz üretebilen stafilocokkal yüklenmeler (strainler), β -laktamaz dirençli penisilinlere, kloksasilin ve flukloksasilin gibi, duyarlılığını sürdürür. Ancak Beta-laktamaz-dirençli penisilinler, en azından in vitro, hala penisilin-duyarlı bakteriyel strainlere karşı daha az aktif olarak görülmüştür.

Amoksisilin benzer antibakteriyel etkili ampisilin hidrokilasyon olmuş bir türevidir. Oral biyoyararlanımı, ampisiline göre geliştirilmiştir çünkü daha yüksek bir asit dengesi vardır. β -laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonu sayesinde (örn. klavulanik asit), aminopenisilinler β -laktamaz-üretici organizmalara karşı da etkili olabilirler.

II.a.1.3. Geniş-spektrumlu penisilinler.

Ampisilin ve amoksisilinlere ait olan aminopenisilinlere kadardır. Ampisilin çok daha geniş bir spektru-

Pivampisilin, talampisilin episilin ve siklasilin, ampisilin ve amoksisiline göre önemli avantajları olmayan, ampisilin ön ilaçları (pro-drugs) ve ben-

zerleridir. Piperasilin bir üreidopenisilin olarak *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı yüksek etkinliğe sahiptir.

II.a.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler geniş spektrumlu yarı sentetik beta-laktam antibiyotiklerdir. Etki mekanizmaları penisilinlerle aynıdır. Birçok sefalosporin damar içi olarak verilir ve sadece birkaçı oral olarak uygulanabilir. Bazıları için biliyer (safra) ekskresyon önemli bir rol oynamasına rağmen daha çok üriner ekskresyon yoluyla elimine edilirler. Probenesid, bu mekanizma ile salgılanmış olmuş β -laktam antibiyotiklerinin tübüler sekresyonunu engeller. Sefalosporinaz, β -laktamaz gibi bir bakteriyel enzimdir ve sefalosporinleri etkisizleştirir. Genel olarak sefalosporinler penisilinlere göre daha geniş bir spektruma sahiptirler. Oral olarak uygulanan maddelerde bulantı, kusma ve ishal görülmesi yaygındır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları tehlikeli olabilir ve penisiline alerjisi olan hastaların %10-15'i ayrıca sefalosporinlere karşı da reaksiyon gösterir. Renal toksisite kendini çatlaklar oluşturan böbrek iltihabı veya tübüler kangren (nekroz) olarak gösterebilir. Akut tübüler nekroz, sefaloridin ile beraber çok yaygın olarak rapor edilmiştir. Nefrotoksik reaksiyonlar, aminoglikositlerinkiler ile sinerjiktir. Damar içi uygulanımından sonra tromboflebit riski vardır ve kas içi enjeksiyonları acı vericidir. Yapısında metiltiotetrazol grubu bulunduran sefalosporinler hipoproteini, kanama düzensizlikleri ve alkol ile kombinasyonu halinde disülfiram benzeri reaksiyonlara yol açabilir. Hemolitik anemi görülmesi nadir olmasına rağmen, hastaların %3'ünde Coomb's testi pozitif bulunabilir. Penisilinlerle birlikte nörotoksiste halüsinasyonlar, konfüzyon ve konvülsiyon şeklinde yüksek doz kullanımında veya renal zayıflaması olan hastalarda ortaya çıkabilir.

İlk-kuşak sefalosporinler, sefradin, sefalotin, sefazolin, sefadroksil ve sefaleksini içerir. İkinci-kuşak sefalosporinler, sefamandol, sefoksitin, sefuroksim ve sefaklor gibi, gram-pozitif organizmalara karşı daha az aktiftir; ancak, gram-negatif organizmalara karşı daha çok aktiftir.

Sefuroksim aksetil oral olarak kullanılan bir biçimdir ve ayrıca sefaklor da oral olarak uygulanan ikinci kuşak sefalosporindir.

Üçüncü kuşak sefalosporinler daha geniş bir etkinlik spektrumuna sahiptirler. *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* ve indol-pozitif *Proteus* türlerine karşı etkilidir ve ayrıca *haemophilus influenzae*'ye karşı çok etkilidir. Ancak, *Staphylococcus aureus*'a karşı etkinliği oldukça azdır.

Sefataksim, *H. influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*'nin β -laktamaz üreten strainlerinden dolayı enfeksiyonlarda kullanılabilir. Seftriakson, sefotaksiminkine benzer bir antibakteriyel spektruma sahiptir ama daha uzun yarı ömür süresinin olması, daha az yaygın dozlamaya izin verir. Seftazidim özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkindir. Sefiksim ve Sefpodoksim üçüncü kuşak sefalosporinlerdir ve oral olarak uygulanabilirler.

Dördüncü kuşak sefalosporinler, sefpirom ve sefepim gibi, Gram-negatif patojenlere karşı daha fazla etkinlik ve β -laktamazlara karşı daha büyük denge ile geliştirilmişlerdir.

II.a.3. Diğer β -laktam Antibakteriyelleri

Aztreonam gibi monobaktamlar monosikliklidir ve bisikliğe karşı olarak, β -laktam antibiyotikleri; β -laktamaz dirençlidir. Monobaktamlar gram negatif rodalara karşı etkindir ama gram pozitif bakterilere karşı veya anaerobelara karşı etkide eksiklik

gösterir. Kas içi olarak uygulanırlar ve ürin içinde hızla atılırlar.

Monobaktamların yan etkileri geçici cilt kızarıklıkları ve serum transaminazlarının yükselmeleridir ama major toksisite rapor edilmemiştir. Penisiline alerjisi olan hastalar görünüşte bu ilaçları tolere edebilir.

Karbapenemler yapısal olarak β -laktam antibiyotikleri ile alakalı bir antibiyotik sınıfıdır. İmipenem ilk temsilcisidir. Gram negatif rodalara, gram pozitif organizmalara ve anaerobelara karşı etkinliğiyle beraber, geniş bir spektrumu vardır. İmipenem, kanbeyin bariyerini geçmede iyi bir yeteneğe sahiptir. İmipenem β -laktamazlara karşı dirençlidir. Renal tüplerdeki dihidropeptidazlar tarafından etkisizleştirilir ve bu yüzden, renal dihidropeptidazın bir inhibitörü olan silastatin ile beraber uygulanır. Ters etkileri, hastalarda aşırı seviyelerde gastrointestinal rahatsızlıklar, cilt kızarıklıkları, nöbetleri içerir ve penisiline duyarlı hastalarda alerjik çapraz reaktivite mümkündür. Başka bir karbapenem de nöbet içermesi riski en az olduğu kabul edildiği için MSS patoloji olan hastalarda tercih edilebilen meropenemdir.

Beta-laktamaz inhibitörleri klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamı içerir. Yapısal olarak β -laktam antibiyotikleri ile alakalıdır ancak bu bileşiklerin antibakteriyel etkinliği çok zayıf veya ihmal edilebilir. Bakteriyel β -laktamazların güçlü inhibitörleridir ve β -laktam antibiyotiklerini enzimler tarafından yapılan hidrolizden koruyabilirler.

II.b. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler diğerleri arasında tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin ve oksitetrasiklini içerir. Geniş bir etkinlik spektrumuna sahiptir ama artan

direnç problemleri nedeniyle, indikasyon olarak kullanımları büyük çapta başka maddeler tarafından alınmıştır. Bu antibiyotikler mikroorganizmaya pasif difüzyon yoluyla ve taşınmanın enerji bağımlı süreciyle kısmen girerler. Hücre içinde tetrasiklinler ters olarak 30s ribozomal altbirime bağlanır ve böylece peptid uzaması ve protein sentezi için gerekli aminoasil tRNA'nın mRNA-ribozom kompleksine bağlanmasını bloke eder. Bakterilerdeki yetersiz aktif taşıma mekanizması bu bakterilerin hücrelerinde tetrasiklinlerin toplanmasını imkansız hale getirir. Dirençli bakteriler ayrıca pasif geçirgenlikte yetersiz olabilir. Direncin derecesi değişkendir. Tetrasiklinlere olan direnç plazmidler tarafından geçirilir ve bu direnç için genler, aminoglikositlere, sulfanomidlere ve kloramfenikole olan direnç ile yakından ilgilidir.

Tetrasiklinler riketsia enfeksiyonlarında seçilen madde olma özelliğini sürdürür ve ayrıca klamidial, vibrio, mikoplazmal ve spiroketal enfeksiyonlarda, bruselloz ve kronik bronşit ve aknenin tedavisinde kullanılır. Malarya ve amebiyazis tedavisinde diğer maddelerle kombinasyon olarak kullanılır ve doksisisiklin malaryanın profilaksisi için kullanılır. Tetrasiklinler böbreklerdeki antidiüretik hormonu (ADH) bloke eder ve özellikle demeklosiklin uygunsuz ADH sekresyonu sendromunun tedavisinde kullanılır.

Klinik verimliliklerindeki farklılıklar kısmen bireysel ilaçların emilim, dağılım ve eksresyondaki farklılıklardan ötürüdür. Genel olarak tetrasiklinler gastrointestinal alandan düzensiz olarak emilir ve dozun bir miktarı bağırsakta kalır ve dışkı içinde atılır. Ancak, bu miktar intestinal florayı değiştirebilir. Daha lipofilik tetrasiklinlerin, doksisisiklinin ve minosiklinin emilimi daha yüksektir ve %90-100'e ulaşabilir. Emilim, üst ince bağırsakta gerçekleşir

ve yemegin yokluğunda daha iyidir. Emilim, divalent (iki değerlikli) katyonlarla birlikte kısıklama tarafından zayıflatılmıştır. Kanda, tetrasiklinlerin %40-80'i protein bağlıdır. Minosiklinler, salya ve gözyaşında çok yüksek oranlara ulaşırlar. Tetrasiklinler pasif süzme ile ürün tarafından ve dışkı tarafından değiştirilmeden boşaltılırlar. Tetrasiklinler safrada aktif enterohepatik dolaşım yoluyla toplanır. Doksisisilin ve minosiklin bağırsakta tekrar emilir ve bu yavaş ekskresyondan dolayı devamlı yüksek plazma seviyelerine neden olurlar. Renal bozuklukta diğer eliminasyon yolları idareyi eline aldığı için doksisisilin birikir. Tetrasiklinler çok çeşitli ters etkilere sahiptir. Gastrointestinal alana doğrudan tahriş ile mide bulantısı, kusma ve ishale neden olur ve eğer bu meydana gelecekse, ilk dozdan sonra zaten bu gastrointestinal şikayetlerden belli olacaktır. Kalsiyum, magnezyum ve alüminyumun olduğu gibi tetrasiklinler tarafından kısıklanır. Kalsiyum kısıklanması ayrıca dişlerde ve kemiklerde yer alır ki bu diş renginin bozulmasına, deformatsiyona ve büyümenin engellenmesine neden olur. Tetrasiklinler plasentayı geçer ve fetuse ulaşır. Ayrıca süt içinde atılırlar, bu yüzden çocuklara ve hamilelere veya emziren kadınlarda uygulanması tedavinin uygun olmadığını gösterir.

Doksisisilin ve minosiklin dışında, tetrasiklinler bir dereceye kadar amino asitlerden protein sentezini, memeli hücrelerin içinde bile engeller. Bu antianabolik etki hastadaki kan üre seviyelerindeki artış ile yansıtılır.

Baş dönmesi, vertigo, bulantı ve kusma gibi vestibular reaksiyonlar minosikline özgüdür. Özellikle hamile kadınlarda ve yüksek dozlarda verildiğinde hepatotoksisite tanımlanmıştır. Ayrıca önceden karaciğer hastalığı geçirmiş hastalar da duyarlıdır. Böbrek hastalığı olan hastalarda renal fonksiyon daha da kötüleşebilir.

Demeklosiklin, tetrasiklin ile karşılaştırılabilir bir spektruma sahiptir ancak nefrojenik diyabet insipidusa neden olabilir. Ayrıca yüksek oranda fotosenesitivite görülmesiyle de ilişkilidir.

II.c. Aminoglikositler

Aminoglikositler, streptomisin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, kanamisin, amikasin, sisomisin, neomisin ve diğerlerini içerir. Bunlar bakterisidal antibiyotiklerdir. Bu bakterisidal etkinlik, başlıca zaman bağımlı olan β -laktamların bakterisidal etkilerine karşılık, yoğunluk bağımlıdır. Protein sentezi, aminoglikositler tarafından 30s ribozomal alt biriminde engellenmiştir. Haberci RNA'nın ribozoma bağlanmasını bloke ederek, haberci RNA'nın yanlış okunmasına neden olur. Ayrıca hücre zarı hasarına neden olurlar. Aminoglikositler düşük pH değerinde etkinliğini kaybeder ve apsclere karşı etkili değildir. *Pseudomonas* ve *Staphylococcus species*'in belli strainlerini içeren birçok Gram negatif bakterilere karşı etkilidir, ama streptokok ve anaerobelara karşı etkisizdir. Tobramisin *Pseudomonas*'a karşı gentamisinden daha aktif olabilir ama diğer sorunlu Gram negatif organizmalara karşı daha az aktiftir.

Netilmisin gentamisine benzer etkinliktedir, ama *Pseudomonas*'a karşı daha az etkin olabilir. Streptomisin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkilidir ve sadece tüberkülozun tedavisinde kullanılır. Aminoglikositler sadece aerobelar üzerinde, ilacın uptake edilmesi aktif taşıma gerektirdiği için ve bu taşıma en çok aerobik durumlarda aktif olduğu için, etkilidir. Aminoglikositler neredeyse her zaman ya geniş-spektrumlu penisilinlerle, karbenisilin veya piperasilin, üçüncü kuşak sefalosporinler, örneğin seftazidim veya sefooperazon, ya da aztreonam ile kombinasyon olarak kullanılır. Penisilinler, bakteriyel geçirmiyi artırır ve sinerjik etkiyle sonuçlanan hücre içine aminoglikosit taşınmasını geliştirir.

Direncin ortaya çıkması yaygındır. Direncin en önemli biçimi aminoglikositleri etkisiz hale çeviren adenilasyon, asetilasyon veya fosforilasyonu vasıtasıyla bakteriyel metabolizmadır. Direncin bu biçimi plazmid tarafından kontrol edilir. Amikasin farkedilir direnç problemleri eksikliği gösterir. Bu, kısmen, diğer aminoglikositlerin daha duyarlı olduğu bu etkisizleştirici enzimlere olan direncinden ötürüdür. Ayrıca, ilacın değiştirilmiş uptake'i rol oynayabilir. Tekrar, aktif taşıma ilacın uptake edilmesi için gereklidir ve taşıma kanallarındaki veya hücre duvarındaki geçirgenlikte değişimlerin görülmesiyle direnç ortaya çıkabilir. Son olarak, 30s ribozomal hedefteki değişim mikroorganizmayı aminoglikosite karşı dirençli yapabilir.

Aminoglikositlerin farmakokinetik davranışları zayıf oral emilim ile karakterize edilebilir. Parenteral, çoğunlukla damar içi, ilaç uygulaması gereklidir. Aminoglikositler MSS'ye veya gözlerle dağıtmazlar. Safrada, yoğunlaşmalar kan seviyelerinin %25-30'udur. Aminoglikositler plasentayı geçerek fetusta toksik etkiye özellikle ototoksositeye neden olabilir. Belirli bir metabolizmaya ait değildirlere ve eliminasyon yarı ömürleri ortalama 2-3 saat olan bu ilaçlar pasif glomerüler süzülme ile atılır. Her ne kadar oldukça kısa yarı ömürleri olsa da aminoglikositler günde bir defa temelinde uygulanabilir. Eğer bu olay içsel değil de dışsal olarak görülürse, postantibiyotik etkilerin tartışma konusu olduğu gözlenir. Günlük doz kan seviyeleri tarafından belirlenir çünkü çoğu ters etkiler doza bağlıdır ve ilaç seviyelerinin izlenmesi için şiddetli bir gereksinim vardır. İdeal olarak, tepe seviyeleri için bir doz sonrası örneği ve hemen sonrasındaki dozdan önce alınmış bir doz öncesi örneği belirlenmelidir. Günde bir kez olarak uygulanan kürlerde, bir doz sonrası örnek ve doz sonrasındaki tahmini yarı ömür süresinin üç katının alındığı bir örnek yararlı bilgi sağlayacaktır.

Ototoksosite, işitsel ve vestibuler etkinin her ikisi ile birlikte, aminoglikositlerin ters reaksiyonlarının en ciddisidir çünkü çoğunlukla geri döndürülemez. Vestibular tutulum kendisini baş dönmesi, nistagmus, vertigo ve ataksi şeklinde gösterir. Koklear toksosite başlangıçta yüksek frekansta duyma kaybına yol açar. Amikasin çoğu zaman, vestibuler problemlerden ziyade koklear hasara neden olur, gentamisin ve tobramisin ise daha sıklıkla vestibuler problemlerle ilişkilidir. Nefrotoksosite proksimal tübüler hücrelerdeki yüksek ilaç seviyeleri sonucunda ortaya çıkar. Nefrotoksosite riski, vankomisin ve amfoterisin-B antimikrobiyalleri ve ayrıca siklosporin, cisplatin ve diğer nefrotoksik maddeler tarafından artırılmıştır.

Nöromusküler blokaj, yüksek dozlarda ve özellikle nöromusküler bloklayıcı maddelerde kombinasyonu ile birlikte veya miyastenia gravis olan hastalarda ortaya çıkabilir. Ciddi ototoksosite ve nefrotoksosite riskini sınırlamak için aminoglikosit terapiyi tercih eden bir doz verilmeli veya en fazla 3 günle sınırlandırılmalıdır.

Neomisin parenteral kullanım için aşırı toksiktir. Kullanımı, bağırsakların preoperatif sterilizasyon veya hematolojik hastalarda selektif dekontaminasyon için sadece oral yol ile olur. Ancak, bağırsak duvarında enflamasyon görülürse emilim bariz bir şekilde artabilir ve böylesi bir emilim hasta için problem yaratabilir.

II.d. Makrolidler ve Linkosamidler

II.d.1. Makrolidler

Makrolidler ve linkosamidler aynı reseptör alanına sahiptir. Bakteriyel 50s ribozomal alt birimine bağlanırlar, protein sentezini ve bu sayede hücre

büyümesini engeller. Makrolidler genel olarak düşük yoğunluklarda bakteristatiktirler, ama yüksek yoğunluklarda hassas yüklenmeler için bakterisidal olabilirler.

Eritromisin penisilin G'ye benzer antibakteriyel spektruma sahiptir ve bu yüzden penisiline alerjisi olan hastalarda alternatif olarak kullanılır. *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertusis*, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia trachomatis* 'e karşı olduğu kadar anaerobelara da, özellikle oral organizmalara karşı etkilidir. *Corynebacterium diphtheria*'ya karşı yüksek etkinliği vardır. Gram negatif spektrumu *Campylobacter*, *Moraxella catarrhalis* ve *N. gonorrhoeae* ile sınırlanmıştır.

Direnç, makrolidinn bağımlı azaltan, reseptör alanının plazmid-dolaylı metilasyonu yoluyla ortaya çıkabilir. Ayrıca, plazmid-dolaylı esteraz aktivitesi, özellikle koliform bakterilerinde, makrolidleri etkisizleştirebilir.

Makrolidler oral olarak emilirler ama asitlikleri değişkendir. Bu yüzden asit-dirençli kapsüller veya asit-dirençli esterler ile birlikte uygulanmalıdır. Makrolidler MSS dışındaki bütün sıvıların içine dağıtılmıştır. Protein bağı %90 civarındadır. Büyük enterohepatik dolaşım ile biliyer ekskresyon yoluyla elimine olurlar. Eliminasyon yarı ömürleri eritromisin için 1.4 saatten azitromisin için 40-60 saate değişir.

Ters etkileri hazımsızlık, bulantı ve kusmayı içerir. Motilin reseptörleri ile ilişkisi halinde ishale sonuçlanan gastrointestinal motilite artar. Elektrokardiogramdaki QT aralığının uzaması, ölümcül olabilen torsades de pointes'e ventriküler taşikardinin değişkenliğine neden olabilir. Kolestatik hepatit, ilk olarak eritromisin estolat için rapor edilmesine rağmen görünüşte bütün eritromisin formülasyon-

larında ortaya çıkabilir. Sitokrom P450 ilacı metabolize eden enzim ailesinin bazı üyeleri, başlıca CYP3A4, klinik yönden belirgin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin ile engellenebilirler.

Roksitromisin, klaritromisin, azitromisin ve diritromisin daha yeni geliştirilmiş, eritromisine benzer antimikrobiyal etkiye sahip makrolidlerdir. Ancak, daha iyi emilirler, daha uzun yarı ömür elimine süreleri ve daha düşük gastrointestinal yan etkileri olasılıkları vardır. Azitromisin ve klaritromisin *Mycobacterium aviumintracellulare* kompleksi (MAC) yüzünden yaygın mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisi için onaylanmıştır.

II.d.2. Linkosamidler

Klindamisin klorin ile yer değiştirmiş bir linkomisin türevidir. Ancak daha güçlüdür ve gastrointestinal alandan daha iyi emilir ve bu yüzden çoğu durumlarda linkomisin yerine kullanılır. Klindamisin ilke olarak bakteristatik bir maddedir. İndikasyonları başlıca, karışık anaerobik enfeksiyonlarla sınırlanmıştır. Yukarıda değinildiği üzere eritromisin gibi bir etki mekanizmasına sahiptir. Seçici olarak bakteriyel protein sentezini aynı 50s ribozomal alt birimine bağlanarak engeller. Eritromisin ve klindamisin bir diğertinin yoluna çıkabilir ve bu reseptör için rekabete girer. Ayrıca eritromisin ile çapraz direnç sıkça görülür. Direnç, plazmid aracılı olmasından çok kromozomaldır ve özellikle kok ve *Clostridium difficile*'de bulunur.

Klindamisin yüksek biyoyararlanım ile oral olarak uygulanabilir. Ayrıca damar içi uygulamaları için formasyonları bulunur. Protein bağı %90'dır. MSS dışında bütün vücuda dağıtılır. Kemik içinde, ampiyemde ve apselerde mükemmel penetrasyon gösterir. Karaciğerde metabolize edilir ve böbrekler-

de atılır. Eliminasyon yarı ömrü 3 saat civarındadır. Ters etkileri gastrointestinal ağrı, cilt kızarıklıkları ve azalmış karaciğer fonksiyonlarını içerir. *Clostridium difficile* direncinin neden olduğu Pseudomembranöz Kolit sıkça görülür.

II.e. Sülfonamidler ve Trimetoprim

Sülfonamidler ve trimetoprimin her ikisi de bakteriyel folat metabolizmasının yolunu keser. Pürin sentezi için tetrahidrofolat gereklidir. Ayrıca, çeşitli aminoasitlerin metilasyonunun bir kofaktörüdür. *Para*-aminobenzoik asitten (PABA) dihidrofolat formasyonu dihidropteroat sentetaz tarafından katalize olur. Dihidrofolat, dihidrofolat redüktaz enziminin etkisiyle tetrafolata daha da düşürülür. Mikroorganizmalar folik asiti oluşturmak için ekstraseküler PABA'ya ihtiyaç duyarlar. Sülfonamidler PABA'nın analoglarıdır. Folik asit sentezine girebilirler ve PABA'nın yerini alabilirler. Daha sonra rekabetçi bir biçimde PABA'nın birikimiyle sonuçlanan dihidrofolat sentetazını engeller ve tetrahidrofolat formasyonuna zayıftır. Diğer yandan trimetoprim ayrıca tetrahidrofolatın formasyonunu engelleyerek dihidrofolat redüktazı engeller. Bu sayede sinerji sülfonamidler ve trimetoprim arasında var olur.

II.e.1. Sülfonamidler

Sülfonamidlerin etkisi bakteriyostatiktir ve PABA'nın aşırılığı görüldüğünde geri döndürülebilirlerdir (örneğin, nekrotik dokularda ve apselerde). Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir: *Actinomyces*, *Nocardia* ve *Plasmodia*. Ancak direncin yüksek seviyelerindeki kullanımı halen kısıtlıdır. Genellikle komplike olmayan ürener alan enfeksiyonlarında tedavi yöntemi olarak gösterilir. Sülfapiridin inflamatuvar bağırsak hastalığı ve Romatoid Artrit'te kullanılan sülfasalazinin bir

bileşenidir. Diğer mekanizmalar, bakteriyel geçirgenlikteki maddelere değişimler ve hedef enzim yapısında değişim, dihidropteroat sentetazdır.

Sülfonamidler oral alımdan 2-6 saat sonra tepe kan seviyeleri ile oldukça yavaş emilirler. Damar içi preparatlar bazen komatöz hastalarda kullanılır. Sülfonamidler, merkezi sinir sistemi de dahil, bütün vücuda yayılır. Serum proteinlerine bağlı %20 ila %90 arasındadır. Sülfonamidlerin birkaçı karaciğerde asetile olur ve akabinde ürün içinde atılır. Çözülebilir sülfonamidler glomerüller süzme ile yok edilir.

Hafif ters etkileri genel keyifsizlik ve biraz ateşlenmedir. Daha ciddi reaksiyonları eritema multiforme ve cilt ve mukoza zarı ülserasyonudur. Aşırı duyarlılık reaksiyonları yaygındır. Hastaların %5'inde kızarıklıklar görülür. Ciddi aşırı duyarlılıklar Stevens-Johnson sendromu olarak sonuçlanır. Hepatit rapor edilmiştir. Hemolitik anemi için glukoz-6-dehidrojenaz eksikliği ile ciddi bir risk vardır. Ancak aplastik anemi, granülositopeni ve trombositopeni gibi diğer kan diskrazileri ortaya çıkabilir. Asitte ürün sülfonamidler çökebilir ve kristalleri ile sonuçlanabilir, ama yeterli hidrasyon bu ters etkiyi önleyecektir. Sülfonamidler gebeliğin son ayında alınmamalıdır ve uzun etkili sülfonamidler son üç aylık dönemde bile alınmamalıdır çünkü yeni doğanlarda kernikterus riskini taşır.

Kısa etkili sülfonamidler sülfadimidin, sulfamerazin ve sulfatiazolu içerir. Bu grubun en önemli temsilcisi olan Sülfadimidin, oldukça çözülebilir olduğu için daha düşük bir kristalürü riski vardır. Sülfamerazin ve sulfatiazol ise daha az çözülebilir sülfonamidlerdir. Sülfadimidin iyi oral emilime sahiptir. Eliminasyon yarı ömrü, asetilatör fenotipe bağlı olarak 1.5 ve 5 saat arasındadır.

Orta seviyede etkili sülfonamidler sülfadiazin ve sülfametoksazolü içerir. Sülfametoksazol ile trimetoprim, kotrimoksazol içinde kombinasyon olur. Sülfadiazin serebrospinal sıvı içine iyi penetrasyon gösterir ve serebral toksoplazmozis için etkilidir. Eliminasyon yarı ömrü 10-17 saattir ve renal yeterlilikte bu süre uzar.

Uzun etkili sülfadimetoksin ve sülfadoksin gibi sülfonamidlerin kullanımı kısıtlıdır çünkü yüksek oranda aşırı duyarlılık reaksiyonları vardır. Sülfadoksinin primetamin ile kombinasyonu, klorokin dirençli falciparum malaryanın indikasyonunda kullanılır.

II.e.2. Trimetoprim

Trimetoprim, dihidrofolat redüktaz enziminin kompetitif inhibitörüdür ve bu yüzden tetrahidrofolat formasyonunu önleyerek pürin sentezini bloke eder. Trimetoprimin mikroorganizmalardaki enzim ile afinitesi, insan enziminden 10.000 kat daha fazladır ki bu da selektif toksisiteyi açıklar. Tek başına kullanılan başlıca indikasyonları akut komplike olmayan üriner alan enfeksiyonlarıdır. O zaman kotrimoksazol kadar etkilidir ama daha az sayıda ters etki reaksiyonlarına sahiptir. %90-100 oral emilim ile uygun farmakokinetik profile sahiptir. Serebrospinal sıvıda (CSF) ve ayrıca prostatik dokuda etkili yoğunluklara ulaşmıştır. Protein bağı %45 civarındadır. Sadece %10-20'si karaciğerde metabolize edilir ve trimetoprim başlıca ürün içinde eliminasyon yarı ömrü olan 8-11 saat ile değişmemiş ilaç olarak ekskresyon olur.

Ters etkileri, cilt kızarıklıkları, kaşıntı, bulantı, epigastrik ağrı ve dil iltihabını içerir. İnsanın dihidrofolat redüktaz inhibisyonundan ötürü megaloblastik anemi, lökopeni ve granülositopeni görülebilir. Folinik asit tetrahidrofolatın azaltılmış biçimi olarak bazen bu etkileri önlemek için kullanılır.

II.e.3. Sülfonamidler ve Trimetoprim Kombinasyonları

Önceden denildiği gibi, etki mekanizmalarının temelinde trimetoprimin sülfonamidler ile kombinasyonu sinerjiktir. Kotrimoksazol, trimetoprimin sülfametoksazolü ile kombinasyonu, geniş spektrumlu antibakteriyel madde olarak yaygın olarak kullanılır. İndikasyonları, üriner alan enfeksiyonları ve kronik prostatit tedavisini içerir. Ancak kotrimoksazolun kullanımının esas önemi *Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu* (AIDS) olan hastalarda *Pneumocystis carinii* enfeksiyonlarının tedavi ve profilaksisidir. Her iki bileşik de benzer eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Ancak, trimetoprim sülfametoksazolden (15 L/70 kg) daha geniş bir dağılıma hacmine sahiptir (130 L/70 kg). Bu yüzden trimetoprimin 1 parçası, sülfametoksazolün 5 parçasıyla verilir, sonuç olarak 1:20 oranı ile zirve plazma yoğunluklarına ulaşılır. Bu oran, iki ilacın birbiri ile in vitro ilişkisindedir. Direnç özellikle enterobakterler içinde artmaktadır.

Trimetoprimden ötürü, ters etkilere ek olarak, trimetoprim sülfametoksazolü kombinasyonu sülfonamidlerle ilgili beklenmedik reaksiyonlara sebep olabilir. *Human immunodeficiency* virüsü (HIV) pozitif çıkan hastalarda kızarıklıkların çıkması %50'lere ulaşabilir. Kotrimoksazolun artan doz ile desansibilizasyonu başarılı olmuştur.

II.f. Kinolonlar

Fluorokinolonlar siprofloksasin, norfloksasin ve ofloksasini içerir. Nalidiksik asitin fluorineleşmiş analoglarıdır. Nalidiksik asitin kendisi üründe yaklaşık %20'si etkili diğer %80'i etkisiz glukuronidler olarak çabuk atılır. Bu yüzden sadece üriner alan enfeksiyonlarında yararlıdır. Kinolonlar DNA

girazi engellemede etkilidir, ve bu sayede bakteriyel DNA'nın transkripsiyonu için gerek kesme ve bağlamanın arasına girerek bakterisidal etkiye sahip olmuş olur. Nalidiksik asitten daha geniş bir antibakteriyel spektruma sahiptirler ve Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkilidirler, ama anaerobelara bunlara daha az duyarlıdır. Üriner alanda, jinekolojik, solunum ve bazı yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılırlar.

Oral uygulamadan sonra %70-80'lik biyoyararlanımla iyi emilirler. %20-40 gibi oldukça az bir protein bağına sahiptirler ve yaygın olarak dokulara, vücut sıvılarına ve kemiğe dağılmışlardır. Genellikle glomerüller süzme ve tübüler sekresyon ile elimine olurlar, yarı ömürleri 3-7 saattir. % 40'a kadar olan doz karaciğerde metabolize edilir.

En sık görülen ters etkileri kanla ilgili ağrı, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal şikayetlerdir. MSS etkileri başağrısı, baş dönmesi, insomnia ve ayrıca nadir de olsa halisünasyonlar ve nöbetlerdir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları kızamık ve ürtikerden Stevens-Johnson sendromu ve anafileksiye kadar değişir. Kinolonlar hamile kadınlarda ve çocuklarda, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu kırkırdak hasarı saptandığından kullanılmamalıdır.

II.g.Diğer Antibakteriyeller

II.g.1. Amfenikoller

Kloramfenikol geniş spektrumlu bir bakterios-tatik antibiyotiktir. Geniş ölçüde Gram negatiflere olduğu kadar Gram pozitif mikroorganizmalara karşı da etkilidir ama *Pseudomonas*, *chlamydia* ve *mycoplasma*'ya karşı etkisizdir. Ancak, öldürücü toksiste potansiyelinden ötürü, indikasyonları diğer antibakteriyel kürlere cevap vermeyen MSS enfeksiyonları ve tifoid fever ile sınırlandırılmıştır.

Kloramfenol peptidil transferaz reaksiyonlarını ve dolayısıyla bakteriyel protein sentezini, 50s ribozomal alt birimine ters olarak bağlanarak inhibite edebilir. Direnç, ilacı asetilasyon yoluyla etkisizleştirilen plasmid dolaylı enzim kloramfenikol asetiltransferazdan dolayı ortaya çıkabilir. Böylesi direnç sık sık plasmid dolaylı çoklu ilaç direncinin bir parçası olmuştur. Direnç ayrıca zayıflatılmış bakteriyel geçirgenlik tarafından da görülebilir. Ancak çoğu durumlarda kloramfenikole direnç sadece yavaşça gelişir ve kısmi olarak kalır.

Oral uygulamadan sonra emilim hızlı ve tamdır. Kloramfenikol geniş çapta neredeyse bütün dokulara ve ayrıca MSS'ye dağılır. Kloramfenikol geniş bir şekilde karaciğerde glukuronidleştirilir. Kloramfenikol sadece hafif gastrointestinal rahatsızlıklarda iyi tolere edilir. Ancak, bu antibiyotik kemik iliğindeki kırmızı kan hücrelerindeki prekürsör mitokondrideki protein sentezini engeller ve bu sayede doza bağlı anemiye neden olabilir. Bu doza bağlı reaksiyon, dozdan bağımsız olan ve genellikle ölümcül olan idiyosenkratik aplastik anemi ile karıştırılmamalıdır. Bu oluş sıklığı 1:20.000- 1:50.000 olan idiyosenkrasinin başlangıcı tedavi boyunca veya terapiden haftalar ve aylar sonrasında olabilir.

Gri bebek sendromu, glukuronil transferazın eksikliği nedeniyle bebeklerde ortaya çıkar. Sendrom, karın şişkinliği, iştahsızlık, ilerleyen siyanoz, vazomotor düşüş, hipotermi ve şok olarak karakterize edilir.

II.g.2. Glikopeptid Antibakteriyeller:

Vankomisin

Glikopeptidler vankomisin ve teikoplanini içerirler. Bakterisidal antibiyotiklerdir. Etki mekanizmaları temel olarak glikopeptidlerin polimerleş-

melerinin bloke edilmesi ile bakteriyel hücre duvarı sentezinin engellenmesidir. Beta-laktam antibiyotiklerinin ettikleri gibi peptidoglikan tabakanın içinde hareket etmezler ama hücre içinde ederler. İndikasyonları genel olarak, özellikle koagülaznegatif stafilkokkal türler tarafından, *S. epidermidis* gibi, şiddetli veya dirençli stafilkokkal enfeksiyonlarla sınırlanmıştır.

Vankomisin oral uygulanım sonrası emilemez ve damar içi olarak verilmek zorundadır. Oral uygulamalar *Clostridium difficile* tarafından üretilen antibiyotik ile ilgili psödomembranöz kolit gibi intralüminal gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılır.

Vonkomisin geniş çapta vücuda yayılır ama kan-beyin bariyerini geçemez ve kemiğe penetrasyonu yoktur. Başlıca ürün yoluyla atıldığı için renal yetersizliği olan hastalarda birikir. Eliminasyon yarı ömrü 4-11 saattir ama renal bozuklukta 6-10 güne kadar artabilir.

Vankomisin tahminen histamin salgısından dolayı diffüz flushing içeren kırmızı adam sendromuna yol açabilir. Bu problem infüzyon oranı kısıtlanarak engellenebilir. En ciddi ters reaksiyonları ototoksikite ve nefrotoksikedir. Her iki toksite için organ sistemleri aminoglikositlerle güçlendirilmiştir. Vankomisin plasental bariyeri geçerek cenine ait ototoksisiteye neden olabilir.

II.g.3. Steroid Antibakteriyelleri:

Fusidik Asit

Fusidik asit, diğerleri arasında, *Fusidium coccineum* mantarı ürünüdür. Steroidal bir yapısı ve başlıca bakteriyostatik etkinliği vardır. Etki mekanizmasının temelinde bakteriyel protein sentezinin

engellenmesi yatar. İndikasyonları ciddi stafilkokkal enfeksiyonların tedavisi ile sınırlanmıştır. Genellikle bir başka antistafilkokkal madde ile, dirençin ortaya çıkmasının engellenmesi için, kombinasyon olarak verilir.

Oral uygulanım sonrası, 2-4 saat sonunda zirve plazma yoğunlukları ile oldukça yavaş emilir. Protein bağı %95 civarındadır. Fusidik asit başlıca böbreklerde ekskresyona uğrar ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Hafif gastrointestinal reaksiyonlarla iyi tolere edilir. Hepatoksitesite tanımlanmıştır.

III.ANTİMİKOBAKTERİYEL AJANLAR

III.a. Tüberkülozun Tedavisindeki İlaçlar

Tüberküloz kontrol altına alınması çok güç bir hastalık olabilir. Çoğu durumda *Mycobacterium tuberculosis* tarafından bulaşır. Bu organizmalar diğer mikroorganizmalardan bir kaç yönden farklıdır: başka bir duyarlılık spektrumuna sahiptir ve büyüme oranları çok yavaştır. Mikobakterium uyuk halde uzun süre kalabilir. Dahası tüberküloz bir hücreiçi enfeksiyondur ve mikobakterium bu yüzden antimikrobialer tarafından ulaşılması zor bir hedefdir. Bütün bu faktörler şu sonuca katkıda bulunur; tüberkülozun kendini göstermesi için uzun süreli tedavi gereklidir.

Birleşik Devletleri başta olmak üzere her yerde gittikçe artan çoklu direnç strainleri rapor edilmiştir. Ayrıca tedavi edilmesi zor olan enfeksiyonların meydana gelmesi, *Mycobacterium aviumintracellulare* ve *Mycobacterium kansasii* gibi atipik mikobakteri olarak adlandırılan bakterileri arttırmaktadır.

Bu enfeksiyonlar özellikle zayıflamış bağışıklık sistemi olan hastalarda görülür. Bu atipik mikobakteriler *in vitro* olarak sık sık ilk seçim ilaçlara karşı direnç gösterirler. Ancak, bu *in vitro* duyarlılık kaybı *in vivo* karşılıklara her zaman uymaz.

Antimikobakteriyeller arasında sık sık bir farklılaşma, ilk seçim maddeler ve ikinci seçim maddeler arasında meydana gelir. İlk seçim maddeler izoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid ve streptomisin, veya diğer aminoglikositlere alternatif olarak amikasin ve kanamistindir. İkinci seçim maddeler siprofloksasin ve ofloksasin kinolonlarını ve ayrıca rifamisin türevi rifabutinidir.

III.a.1. Hidrazidler

Izoniazid (INH) izonikotinic asitin sentetik bir türevidir. Hücre içi ve hücre dışı mikobakterilerin her ikisine karşı bakterisidal etkinliği vardır. Ayrıca kazeus lezyonlarda, ama sadece çoğalan hücrelerde, antibakteriyel etkisi vardır. Katalaz ve peroksidad için kodu olan genlerin kaybolması direncin ortaya çıkmasındaki ana mekanizmadır. Tek mutasyonlar, izoniazidin tek başına kullanılmasından dolayı böylesi bir direnci hızla gösterebilirler. Etki mekanizması tahminen mikolik asitlerin, mikobakteriyel hücre duvarındaki nadir ve önemli bileşiklerin sentezinin inhibisyonuna dayanır.

Yemek ve antasitler ile emilim düşer, dolayısıyla, ilaç boş mideye alınmalıdır. Zirve plazma yoğunluklarına 1-2 saatte ulaşılır. MSS'yi de içeren bütün doku ve sıvılara geniş çapta yayılır. INH, %10'dan düşük az bir protein bağına sahiptir. Başlıca eliminasyonu karaciğerdeki asetilasyonu sayesinde. Hızlı asetilatörlerde yarı ömrü 0.5-1.6 saati, yavaş asetilatörlerde ise 2-5 saati bulur. Küçük metabolik yolu hidroksilasyon sayesinde.

Izoniazid geniş çapta ciddi ters reaksiyonlara neden olabilir. Hepatotoksisitelerin bazıları kendini karaciğer enzimlerinin geçici yükselişleri şeklinde gösterir ve bu hastaların %10-20'sinde görülür. İlerleyen ve ölüm riski taşıyan karaciğer hasarı yaşa bağlıdır ve görülme olasılığı 20 yaş altında çok düşüktür, 50 yaş üstü hastalarda %1'den daha yukarı çıkar. Yavaş asetilatörler daha riskli görünmesine rağmen asetilatör fenotipin bu etkisi hepatotoksitede tartışmalıdır. Ancak INH normal olarak başka antimikobakteriyeller ile kombinasyon olarak verilir ki bu, pirazinamid ve rifampisin gibi ilaçların hangisinin bu duruma neden olduğunun anlaşılması genellikle zor olan hepatotoksiteye neden olabilir.

MSS toksisitesi, izoniazid yapısal olarak piridoksine (vitamin B₆) benzediği için ortaya çıkar ve bu etkilerini engelleyebilir. Bu, toksisite doz ile alakalıdır ve yavaş asetilatörlerde daha yaygındır. Periferik nöropati, nöbetler, psikozlar, ataksi ve optik sinir iltihabı şeklinde kendini belli eder. Piridoksinin INH alan hastalara uygulanımı INH'nin tüberkülostatik etkisini bölmez ama sinir iltihabını engeller ve hatta tersine döndürebilir. Hematolojik etkileri anemiye içerir ki bu da piridoksine duyarlıdır. %20 civarında hastalarda antinükleer antikörler görülebilir ama bu hastaların azınlığında ilaçla tetiklenmiş lupus eritematoz ortaya çıkabilir.

Izoniazid, sitokrom P450 enzim fonksiyonunu engeller ve bu sayede varfarin ve anti epileptik maddeler fenitoin ve karbamazepin gibi sitokrom P450 dolaylı metabolizmaya meğilli ilaçlarla etkileşime girebilir.

Etionamid bir izoniazid analogudur ve ayrıca mikolik asit sentezini engeller. Kullanımı çabuk direncin gelişmesi nedeniyle kısıtlıdır. Şiddetli gastrik ağrılara, izoniazidde olduğu gibi, neden olabilir ve ayrıca nörotoksik olabilir.

III.a.2. Antibiyotikler

Rifampisin, *Streptomyces mediterranei*'den elde edilmiş antimikrobiyal madde rifampisin B'nin yarı sentetik bir türevidir ve hücre içi ve hücre dışı bakteriler için bir bakterisidaldir. Bakteriye RNA sentezi DNA'ya bağlı RNA polimerazın B-alt birimine bağlanmasıyla engellenir. Gram pozitif ve Gram negatif koksi klamidya olduğu kadar mikobakterilere de etkilidir. Cüzzam için dapson ile kombine olarak kullanılır. İki mekanizmada direnç görülür. Bakteriye geçirgenlikteki değişimler ilacın penetrasyonunu engelleyebilir veya bakteriyel RNA polimerazdaki değişimler ilacın enzime bağlanmasını azaltabilir. Oral uygulama sonrasında zirve plazma yoğunluklarına 2-4 saat sonunda ulaşılmış olarak neredeyse tamamen emilir. Vücut sıvılarına ve MSS'yi de içeren dokulara geniş çapta dağılır. Protein bağı %85 civarındadır. Karaciğerde, aktif metabolit desasetilrifampisine kısmen katılarak metabolize edilir ve böbreklerden atılır. Bariz enterohepatik resirkülasyon ortaya çıkar. Eliminasyon yarı ömrü tedavi başlangıcında 3-5 saat iken otoindüksiyon ile 2-3 saate düşer.

Hastalar, rifampisinin ürün, gözyaşı ve diğer vücut sıvılarını kırmızımsı turuncuya boyaması hakkında uyarılmalıdır. Ters etkileri kızarıklıklar, kaşıntı, bulantı, iştahsızlık ve ishal gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Aralıksız terapi muhtemelen kendini ateş ile birlikte nezle benzeri sendromlar ve ayrıca nefrit ve akut tübüler nekroz şeklinde alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonların doğmasına neden olur. Serum transaminaz seviyelerinin yükselmesi sık sık görülür ama klinik hepatit nadirdir. Yine de ölümcül sonuç rapor edilmiştir.

Rifampisin sitokrom P450 enzimlerinin güçlü indükleyicisidir ve bu yüzden glukokortikosteroid-

ler, siklosporin, oral gebelik önleyiciler ve sülfonilüre tipi oral antidiyabetik maddeler gibi çok sayıda diğer maddelerin etkilerini azaltabilir.

III.a.3. Diğer Tüberkülostatikler

Etambutol diğer tüberkülostatiklerle ilgisi olmayan sentetik bir maddedir. Etki mekanizması iyi anlaşılamamıştır ama aktif halde bölünen mikobakterilerde mikobakteriyel RNA sentezinin engelleyicisi gibi görünür. Bakteriye fosfat metabolizmasında ve poliamin sentezinde de ayrıca etkisi vardır. Bakteriyostatik bir maddedir ve kombinasyon terapideki asıl fonksiyonu başlıca izoniazid ve rifampisine karşı direncin ortaya çıkışını geciktirmektir. Oral uygulama sonrasında iyi emilir. MSS hariç geniş çapta yayılır. Protein bağı %20-30 civarındadır. Değişmemiş bir halde başlıca böbrek ve ürinde eliminasyon yarı ömrü 3-4 saat olmak üzere atılır. Etambutol eritrositlerde yoğunlaşmıştır ve bu sayede devamlı salınım için bir depo sağlar.

En önemli ters etkileri görsel rahatsızlıklardır. Bu okuler toksisite doza bağlıdır ve alçak dozlarda %1'den daha az bir görülme olasılığı vardır ancak yüksek doz kürlerinde bu oran %5'e çıkar. Okuler toksisite kendisini retrobulbar sinir iltihabı şeklinde kullanımının ikinci ayından sonra gösterir. Eğer tedavi hemen kesilirse çoğunlukla geri dönebilir ama her zaman değil. Tedavi süresince görsel fonksiyon periyodik olarak test edilmelidir. 8 yaş altında görsel semptomlarla ilgili kontraendikasyonun izlenmesi zordur. Pirazinamid, bir nikotinamid türevidir, *Mycobacterium tuberculosis* için yüksek özgülüğü ile mikobakterisidal etkinliğe sahiptir ama etki mekanizması iyi anlaşılamamıştır. Pirazinamid sadece oral olarak uygulanabilir. %10-20 protein bağına sahiptir ve geniş ölçüde, MSS'ye de dağılır. Pirazinamid metabolitlerin üriner ekskresyonu ile karaciğerde dea-

minasyon ve oksidasyona mağruz kalır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 10 saattir. Direnç çabuk doğduğu için diğer maddeler ile kombinasyon kullanımını zorunludur.

Başlıca ters etkisi hepatoksisitedir ve bu doza bağlıdır, ama yine de bazı hastaların %5 inde görülür. Hiperürisemi neredeyse bütün hastalarda görülmüştür. Gut hastalığı kendini gösterdiği zaman probenesid ile tedaviye cevap vermez.

Aminoglikosit (Bkz. Bölüm II.c) streptomisin ilk antimikobakteriyel antibiyotiktir. Yüksek büyüme oranıyla hücredeki mikobakterilere karşı etkilidir. Makrolid antibiyotikler (bkz. bölüm II.d.1) ve klaritromisin MAC'tan ötürü mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisi için onaylanmışlardır. Terizidon bir sikloserin analogudur. *M. Tuberculosis*'e karşı etkilidir ama ayrıca birçok Gram negatif ve Gram pozitif organizmalara karşı da etkilidir.

Üründe yüksek yoğunluklara ulaşmasının dışında farmakokinetikleri hakkında çok az şey biliniyor. Konvülsiyonlar ve psikiyatrik rahatsızlıkları da içeren ciddi MSS etkilerinin yanı sıra renal bozukluk önemli bir kontrendikasyondur.

Tiasetazon sınırlı etkinlikteki tüberkülostatik bir maddedir ama gelişen ülkelerde hala geniş ölçüde tüberkülozun kontrol altına alınmasında ilk sırada kullanılır.

III.b. Cüzzam Tedavisi için İlaçlar

Cüzzamın kontrolü için kullanılan ilaçlar dapson, rifampisin klofazimin ve şimdlilerde talidomiddir. Dapson uzun süredir cüzzam tedavisi için ilke olmuş bir ilaçtır. Ancak, artan direnç dapsonu diğer maddelerle kombinasyon olarak kullanılmasını ge-

rekli hale getirmiştir; diğer bir indikasyon da *Pneumocystis carinii* enfeksiyonlarının tedavisi içindir. Bir sülfondur ve etki mekanizması sülfonamidlerle (bkz. Bölüm II.e.1) benzerdir. Bazen dermatitis herpetiformiste gösterdiği fayda başka bir mekanizmaya dayanmalıdır. Dapson ciltte ve ayrıca karaciğerde, böbreklerde ve kasta yoğunlaşır.

Gastrointestinal bozukluklar yaygındır. Ters reaksiyonları glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği olan insanlarda şiddetli hemolitik anemiye neden olur. Cilt reaksiyonları eritema nodosumdan toksik epidermal nekrolize kadar değişir. Ancak en ciddi ters etkisi ölümcül agranülozitoz riskidir.

Rifampisin *Mycobacterium lepra*'ya karşı bakterisidal etkinlik gösterir ve klofazimin ve dapson ile kombinasyon olarak kullanılır. Klofazimin bazı mikobakterisidal etkisi olan bir fenazin boyadır. Dapsona karşı direncin doğmasının azalması için dapson ile kombine olarak kullanılır. Eritema nodosum leprosumun kontrolündeki yararı antienflammatuar etkisine dayanır. Güncel olarak talidomid, FDA tarafından cüzzam tedavisi için onaylanmıştır. Ancak, cüzzam hastalarında kullanıldığından dolayı talidomid, Güney Amerika'da tekrar teratojen olarak tanımlanmıştır.

IV. ANTİVİRAL AJANLAR

Virüsler zorunlu hücre içi organizmalardır çünkü replikasyonları konağın DNA ve RNA'ya bağımlı süreçlerine ve protein sentezlerine dayanır. Antiviral terapi bu yüzden antibakteriyel tedaviler kadar selektif olamaz ve antiviral maddeler konak hücre fonksiyonlarını engellemeye eğilimlidir ve major toksisiteye sebep olabilir. Antiviral terapi ile ilgili bir başka problem de aktif viral replikasyonun

çoğunlukla semptomlar kendini belli etmeden yer almasıdır. Viral enfeksiyonlara karşı tedavi usul ve araçlarının tümü kısıtlıdır.

Virüs replikasyonunda beş basamak ayırt edilebilir. İlk olarak, organizma konak hücreyi penetre etmek zorundadır. Sonra, RNA polimeraz sentezi gibi bazı erken protein sentezi yer alır. Üçüncü basamak RNA veya DNA sentezidir, sonrasında yapısal protein sentezi bunu izler. Beşinci basamak da virüs parçacıklarının toplanması ve salınmasıdır.

Antikorlar virüse ve ayrıca konak hücre penetrasyonunun arasına girerek amantadin ve türevlerine karşıdır. Asiklovir ve gansiklovir gibi DNA sentezinin, özellikle uçuk virüslerinin, arasına giren nükleosid analoglar bulunur. Zidovudin ve didanozin gibi diğerleri retrovirüslerin ters transkriptazını engeller. Güncel olarak, non-nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri HIV enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiştir. Foskarnet, bir pirofosfat analogu olarak, ters transkriptaz ve DNA sentezinin her ikisini de engeller. Proteaz inhibitörleri, HIV enfeksiyonlarının tedavisi için de geliştirilmiştir, virüs replikasyonunun beşinci basamağı süresince aktiftir.

IV.a Viral Uptake İnhibitörleri

Amantadin (bkz. Bölüm 2, III.a) trisiklik simetrik adamantanamindir. Virüsü hücrelere bağlamak için yer alan influenza A virüsünün çiplak aşamasını, inhibe eder. Profilaktik olarak influenza A enfeksiyonları için kullanılır. İyi oral emilim gösterir ve eliminasyon yarı ömrü 12 saat olarak ürün ile atılır. Ters etkileri öncelikle MSS üzerindedir ve insomniya, huzursuzluk, sinirlilik ve depresyon olarak ortaya çıkar.

Rimantadin, amantadin için bir alternatiftir. Daha uzun yarı ömrü vardır ve sinir sistemi etkileri

için daha az merkezidir. Karaciğer tarafından elimine edilir.

IV. b. Nükleik Asit Sentezi İnhibitörleri

Ribavirin RNA ve DNA virüslerinin her ikisinin de replikasyonlarını engeller. Nükleosid bir analogtur, inozin monodehidrojenaz enzimini inhibe ederek guanozin monofosfatı bloke eder. Başlıca indikasyonu bebeklerde şiddetli solunum sinsityal virus enfeksiyonlarıdır, ama ayrıca, influenza A ve influenza B reaksiyonlarına karşı da etkinlik göstermiştir. Aerosol sprey ile uygulanır Ciddi ters etkileri aerosol olarak kullanıldığında yoktur.

Idoksuridin, korneadaki uçuk simpleks virüsünün replikasyonunu engeller ve topikal olarak herpetik keratitte uygulanır.

Vidarabin (adenin arabinosid, ara-A) hücrede DNA polimerazı engelleyerek DNA sentezini bloke eden trifosfat türevine fosforilasyonlaşır. Uçuk simpleks virüsü enfeksiyonları ve suçiçeği-zona için endikedir ancak geniş ölçekte kullanımı asiklovir tarafından geriye itilmiştir. Topikal olarak veya damar içi olarak uygulanır. Sistemik kullanımı ilacın sabit infüzyonunu gerektirdiğinden adenozin deminaz tarafından etkisizleştirilir. Vidarabin en az toksik olan pürin analogudur. Bulantı ve kusma en sık karşılaşılan ters etkileridir ve nörotoksisite ortaya çıkabilir.

Asiklovir uçuk virüslerine karşı etkindir. Guanozin analogudur ve vidarabin gibi hücre içinde aktif trifosfata kadar timidin kinaz tarafından fosforlaştırılması gereken bir ön ilaçtır. Selektif toksisite viral enzim için ilacın daha büyük afinitesi ile açıklanır. Asiklovir trifosfat viral DNA polimerazını engeller ve ayrıca zincir terminatör olarak hareket ettiği vi-

ral DNA içine yapılıdır. Asiklovir vidarabin ile aynı indikasyonlara sahiptir. Uzun süreli tedavi sonralarında direnç iki mekanizmayla ortaya çıkabilir. Viral timidin kinazdaki asiklovirin trifosfata dönüşmesini engelleyen bir mutasyon dirence neden olabilir. Diğer mekanizma da viral DNA polimerazındaki bir mutasyon ilacın bağlanmasını engellemesidir. Asiklovirin oral biyoyararlanımı %15-30 civarındadır. İlaç cilt lezyonları için topikal olarak da kullanılabilir ya da ensefalit veya neonatal hastalık için damar içi olarak kullanılabilir. Geniş ölçüde dağılır ve bir kısma kadar beyin-kan bariyerini geçer. Asiklovir, üriner eksresyonla, yarı ömür süresi 2-3 saat olarak, elimine olur. Genel olarak, oral asiklovir iyi tolere edilir. Başağrı, bulantı, kusma, ishal ve başdönmesi şikayetlerini ortaya çıkabilir ve geçici karaciğer enzim artışına sebep olabilir. Ancak, damar içi uygulanım nefrotoksik olabilir. Kendini ensefalopati olarak gösteren merkezi sinir sistemi toksisiteyi uyukluk, konfüzyon ve konvülsiyoz ile birlikte rapor edilmiştir.

Valasiklovir biyoyararlanımı daha fazla olan bir asiklovir ön ilacıdır. Vücut içinde hızlıca asiklovir ve amino asit L-valine dönüştürülür.

Bir guanin analogu olarak gansiklovir de trifosfatın aktif biçimi olan bir ön ilaçtır ve viral DNA polimerazını engeller. Gansiklovir trifosfat türevi deoksiguanozin trifosfat ile rekabeti yüzünden ayrıca DNA'ya dahil edilmiştir. Uçuk simpleks virüsüne, su çiçeğine ve zonaya karşı etkinliği asiklovirinkine benzerdir. Ancak, *in vitro* gasiklovirin etkinliği asiklovirin etkinliğinden, sitomegalovirüse (CMV) karşı 100 kat, Epstein-Barr (EBV) virüsüne ise 10 kat daha fazladır. Dahası, CMV bulaşmış hücrelerde gansiklovir trifosfat seviyeleri, bulaşmamış hücrelerden 10 kat daha fazladır ve bu madde bu yüzden spesifik olarak immunokompromize hastalar için endikeli-

dir. Viral DNA polimerazının azalmış fosforilasyon ve mutasyonlarının her ikisi de gansiklovire karşı direnç doğurabilir. Oral yararlanımı %5'ten az bile olsa oral formülasyonu vardır. Gansiklovir geniş olarak dağılır. Kan-beyin bariyerini geçer ve intraoküler sıvılara ulaşır. Yarı ömür süresi 2-4 saat olan ürünler ekskresyon ile elimine olur. Miyelosupresyon en önemli ters etkisidir. Nötropeni ortalama olarak hastaların %40'ında görülür.

Foskarnet sodyum bir inorganik pirofosfattır. Viral DNA polimerazı ve ters transkriptazı engeller. Başlıca indikasyonu AIDS hastalarında gansiklovir için kontraindikasyonu olan sitomegalovirüs retinitidir.

Bu sınıfın daha yeni maddeleri famsiklovir ve sidofovirdir. Famsiklovir, immunokompetan yetişkinlerde genital uçukların yinelenen olaylarını ortadan kaldırmak için ve HIV bulaşmış hastalarda yinelenen mukokütanöz uçuk simpleks enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmaktadır. 1996 yılında sidofovir, AIDS ile ilgili CMV retinitlerinin tedavisi için onaylanmıştır.

Fomivirsen bu sınıfa ait değildir ama spesifik olarak CMV retinitini için endikedir. 1998 yılında FDA fomivirseni, antisens teknolojisini kullanan ilk ilaç, CMV retinite tolerasyon göstermeyen veya CMV retinitinin diğer tedavilerine kontraindikasyonu olan ya da daha önceki CMV retinit tedavilerine cevap vermemiş olan hastalarda onaylamıştır. Antisens ilaçları protein kodu olan spesifik bir geni bloke ederek çalışır. Bu ilaç göze enjekte edilir ve aylık olarak verilir.

IV.c. Ters Transkriptaz İnhibitörleri

AIDS'e neden olan İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü (HIV) bir retrovirüstür. Genetik bilgisini de-

polamak için çift sarmallı DNA yerine tek sarmallı RNA'yı kullanır. HIV enzim ters transkriptazı kullanarak replikasyon için RNA'sını DNA'ya dönüştürür.

IV.c.1. Nükleosid Analog Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)

Viral RNA'nın DNA'ya dönüşümü için önemli olan enzimi engelleyerek nükleosid referse transkriptaz inhibitörleri virus replikasyonlarını engeller. HIV tedavisi için onaylanmış NRTI'lar, zidovudin (azidotimidin, AZT) stavudin (d4T), didanozin (2',3'-dideoksiinozin; ddI), lamivudin (3TC), dideoksisitidin (ddC, zalsitabin) ve abakavirdir.

Zidavudin sınıfının ilk ilacıdır. Dideoksitimidin analogtur. Aktif trifosfata kadar fosforilasyonlaştırılmalıdır. Bu trifosfat, HIV revers transkriptazın kompetitif inhibitörüdür. Viral DNA'ya dahil edilerek, DNA sentezinin zincir-sonlandırıcısı olarak da hareket eder. Viral ters transkriptazdaki mutasyonlar hızla görülen direncin sorumlularıdır. Zidovudin hastalık ilerlemesini yavaşlatır ve AIDS hastalarındaki komplikasyonların ortaya çıkmasını yavaşlatır. Kolayca emilir. Ancak ilk geçen metabolizma oral biyoyararlanımını %40 civarlarına düşürür. Kan-beyin bariyerini kolayca geçer. Plazma protein bağı %30 civarındadır. Zidovudin, karaciğerde glukuronidasyona uğrayarak bir inaktif metabolite olur.. Eliminasyon yarı ömrü 1 saattir.

Ters etkileri doza bağlıdır. Hematolojik etkileri anemi ve lökopenidir. Diğer etkileri bulantı, baş ağrısı, miyalji, insomnia ve nadiren miyopati ve hepatoksisitedir. MSS toksisite kendini nöbetler, konfüzyon ya da mani olarak belli eder. Glukuronidasyon yolları üzerinde rekabete girebilen ilaçlar,

parasetamol ve trimetoprim gibi, zidovudin toksisitesini güçlendirebilir iddiası vardır.

Stavudin bir başka timidin analogudur ve zidovudine benzer etki mekanizması ve etkinliği vardır. Zidovudine yetersiz cevap vermiş veya zidovudini tolere edememiş AIDS hastalarında kullanılır. En çok göze çarpan doza bağlı toksisitesi d4T'nin tetiklediği nöropatidir.

Didanozin (2',3'-dideoksiinozin veya ddI) dideoksi nükleosid pürin analogudur. Etki mekanizması zidovudininkine benzerdir ve zidovudin ile tedavi edilmiş hastalarda didanozine direnç çabuk ortaya çıkar. Didanozin, zidovudin ile in vitro sinerji gösterir ama toksisite profilleri farklıdır. Oral emilimi yemek tarafından düşürülür ve didanosid beyine bir miktar penetre eder. Pankreatiten ciddi şikayettir ama diğer ters reaksiyonları periferik nöropati, ishal ve diğer gastrointestinal bozuklukları da içerir.

İlave nükleosid analogları pürin dideoksinükleosidler, lamivudin (3TC) ve dideoksisitidin (ddC, zalsitabin) gibi, AZT ile aynı yolla hareket eder. Bu maddelere karşı direnç farklı paternler gösterebilir ve genellikle AZT'den daha az toksiktir. Ters etkileri ishal ve diğer gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, anksiyete, huzursuzluk ve insomniadır. Ayrıca muhtemelen bu ilaçların bazılarında karaciğerdeki insan DNA polimerazına olan afinitesinden dolayı hepatotoksisite ortaya çıkabilir.

Çocuk ve yetişkinlerde AIDS tedavisi için onaylanan ve nükleosid analog ters transkriptaz inhibitörü olan abakarvin, ölümcül aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (hastaların en az %5'inde). Bu reaksiyonun semptomları cilt kızamıkları, ateşlenme, bulantı, karın ağrısı ve şiddetli yorgunluktur.

IV.c.2. Non-nükleosit Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

NNRTI'lar NRTI'nın inhibitörleri ile aynı alanda etkin olmalarına ve ayrıca RNA'nın DNA'ya dönüşümünü engellemelerine rağmen, etki mekanizmaları özdeş değildir. NNRTI virüs replikasyonunu ters transkriptaza bağlanarak engeller.

Bu grup nevirapin, efavirenz ve delavirdini içerir. Nevirapin bu grubun ilk üyesiydi. AZT ve ddI'nın nevirapin ile kombinasyonları tek başına AZT ve ddI'dan daha etkilidir. Nevirapinin tek başına kullanımının direnç yol açtığı gösterilmiştir. En sık görülen ters reaksiyonu kızarıklık ve şiddetli kızarıklığı olan hastalarda nevirapinin bırakılması tavsiye edilir.

IV.d. Proteaz İnhibitörleri

Proteaz İnhibitörleri (PI) HIV proteaz enzimini keser. Sonuç olarak, HIV kopyaları yeni hücrelere bulaşamaz.

Bu yeni antiretroviraller sınıfı bugüne kadar HIV için en güçlü terapötik maddeler olarak kabul edilir. Proteaz inhibitörleri kombinasyon kürlerinde kullanılır ve ters transkriptaz kombinasyonları ve proteaz inhibitörleri viral yükü düşürmede ve yaşamı uzatmada en etkili olduğunu kanıtlamıştır. Ancak, proteaz inhibitörleri genel olarak MSS'de zayıf penetrasyon gösterir ve bu yüzden AIDS demansında bir etkisi yoktur. Şimdiki HIV tedavisi için onaylanmış PI indinavir, ritonavir nelfinavir sakina- vir ve amprenavirdir.

1995 yılında FDA, ilk proteaz inhibitörü olarak sakinavirin, diğer nükleosid analog medikasyonları ile kombinasyonunu onayladı. 1999 yılında sakina-

virin farkedilir biçimde geliştirilmiş emilim karakteristikleri ile yumuşak jel kapsül formülasyonu geliştirildi. Ritonavir ve indinavirin daha ileri HIV hastalığı olan insanlarda tek başına veya nükleosid analog medikasyonları ile kombine olarak kullanımı onaylanmıştır. Nelfinavir, çocuklarda kullanım için yapılmış ilk proteaz inhibitörüdür. Amprenavir yemek ile veya yemeksiz alınabilir ama yüksek kolesterolli öğünlerde, yağ içeriği ilacın emilimini düşürebileceğinden dolayı, alınmamalıdır. En rahatsız edici proteaz inhibitörlerine ters reaksiyonları şiddetli hiperlipidemi ile lipodistrofi sendromu ve hastaya ciddi kozmetik problem çıkartabilen, vücuda tahmin edilemez yağ dağılımlarıdır. Sık sık rapor edilmiş ters etkileri bulantı, ishal, kusma ve kızarıklık. İndinavir ve nelfinavir tat bozuklukları ile ilgilidir. Şiddetli ve ölümcül cilt reaksiyonları, Stevens-Johnsons sendromunu da içeren, amprenavir kullanılan hastalarda ortaya çıkmıştır. Akut hemolitik anemi, diabetes mellitus ve hiperglisemi de amprenavir ile ilgili olabilir.

Proteaz inhibitörleri parçalı olarak sitokrom P450 oksidaz sisteminde metabolize olur. Aynı yolda metabolize olmuş, büyük sayıda, yaygın olarak verilmiş ilaç ürünleri ile ciddi etkileşim potansiyeline sahiptir.

V. SİSTEMİK ANTİFUNGAL AJANLAR

Sistemik mikozlar fırsatçı enfeksiyonlardır ve organ nakillerinde, tümör tedavilerinde ve AIDS epidemisinin tedavisinde immunsupresif kürlerin kullanımının artması sonucu olarak yaygınlıkları artmıştır. Ancak, birçok fungi antibakteriyel ilaçlara tamamen dirençlidir. Sadece az sayıda kimyasallar fungiye karşı etkilidir ve bunların çoğu toksiktir. Sistemik mikozlar için kullanılan başlıca maddeler

amfoterisin B, bir poliyene antibiyotiği ve sentetik antifungal maddeler, flusitosin ve azol türevleri, ketokonazol, itrakonazol ve flukonazoldür. Griseofulvin ve terbenafin sistemik olarak uygulanabilir ama indikasyonları cilt, tırnak ve saçın dermatofitik enfeksiyonlarının tedavisi ile sınırlıdır. Nistatin, yarı-sıralı olarak amfoterisin B'ye benzeyen bir poliyene antibiyotiği sistemik kullanım için aşırı toksiktir ve aynı durum haloprogin için de geçerlidir. Klotrimazol ve mikonazol topikal azol sistemik kullanım için aşırı toksik olan antifungallardır. Benzer topikal azoller ekonazol, oksikonazol ve sulkonazolu içerir. Siklopiroks olamin, tolnaftat ve naftifin diğer topikal antifungal maddelerdir.

V.a. Antibiyotikler

Amfoterisin B, bir amfoterik poliyene makrolid, şiddetli sistemik mikozlar için en etkili ilaç olma özelliğini sürdürmektedir. Yayılmış kandidiyazis, kriptomokok, aspergillozis, mukormikozis, koksidiyomikoz, histoplazmoz, ekstrakutanöz sporotrikoz ve blastomikoz gibi sistemik mikozlar için tedavi yöntemi olarak gösterilir. Antibakteriyel etkinliği olmayan fungusidal antibiyotiktir. Fungi hücre duvarındaki ergosterole bağlanır ve bu sayede geçirgenliği artırır ve hücre dağılmasını harekete geçirir. Ergosterol yapısındaki değişiklikler direnç yol açabilir ve fungal zarfaki düşük miktardaki ergosterol ilaca duyarlılığı azaltır.

Amfoterisin-B'nin flusitosin ile kombinasyonları bazen direncin ortaya çıkmasını azaltmak için kullanılır. Gastrointestinal alandan amfoterisin-B emilmez ve bu yüzden damar içi uygulama gereklidir. %90 protein bağı bulunur ve MSS hariç dağılımı geniştir. Fungal menenjitin tedavisi için sadece intratekal ilaç uygulamaları etkili olabilir. Amfoterisin-B inaktif bir formda üründe çok yavaş elimine edilir.

Eliminasyon yarı ömrü 24 saattir ve tekrarlanan dozlarla 15 güne kadar çıkabilir.

Amfoterisin-B ergosterol kolesterole çok benzediği için çokça toksiktir ve amfoterisin bu yüzden insan hücresi zarlarındaki kolesterol ile çapraz reaktiviteye sahiptir. Ters etkileri üşüme, ateşlenme, nefes darlığı, hepatoksisite ve anemidir. Ancak, yeterli hidrasyon bu toksisiteyi belli değerlere kadar düşürebilmesine rağmen nefrotoksisite en yaygın şikayetlerdendir.

Amfoterisin'in harekete geçirdiği nefrotoksisite geri döndürülebilir. Lipozomal preparatlar terapötik etkili olduğunu göstermiştir (hiç ya da küçük renal hasar ile).

Griseofulvin *Penicillium griseofulvum*'dan ayrılır. Sistemik olarak verilmesine rağmen sadece yüzeysel mantarlarda işe yarar. Muhtemelen hücredeki mikrotubullere bağlanarak, funginin replikasyonunu engeller. Yağlı ögünler griseofulvinin oral emilimini artırır. Ciltte ve keratin içeren diğer dokularda, griseofulvin keratine bağlandığı için, yoğunlaşmıştır. Ters etkileri alerjik reaksiyonlar, baş ağrısı ve gastrointestinal rahatsızlıklardır.

V.b. Azol Türevleri

Sistemik uygulama için azol türevleri imidazol ketokonazol ve triazol flukonazol ve itrakonazolu içerir. Geniş spektrumlu antifungallerdir ve çeşitli dermatofitlere, *Candida*, *Cryptococcus* ve ağır enfeksiyonlara neden olan diğer funguslere karşı etkilidir.

Etki mekanizması, lanosterolden ergosterolün fungal sitokrom P450 dolaylı sentezinin bloke edilmesine dayanır, bu sayede fungal büyümeyi önler. İnsan sitokrom P450 enzimleri ile yine de çapraz

reaktivitesi vardır ki insanlardaki steroid sentezinin engellenmesi ve diğer hepatikal metabolize olmuş ilaçlarla etkileşimi olasılığını açıklar. Ketokonazol yaşamı tehdit etmeyen blastomikoz, histoplazmoz, koksidiyoidomikoz ve kronik mukokutanöz kandidiyazis için tedavi yöntemi olarak gösterilir. İlaç direncinin görünmesi nadirdir. Ketokonazol antiandrojenik etkilerinden dolayı prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Oral olarak verilir ve kolayca emilir. Midedeki pH'nın, örneğin antasidlerle veya simetidinle, artması önemli derecede emilimi düşürür. Dağılımı geniştir. Karaciğer sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize olur.

Diğer azollerle birlikte kusma, ishal ve kızamıklıklar görülebilir. Ancak, ters etkileri ayrıca antiandrojenik etkinliğinden ötürü jinekoma ve ölümcül olabilen hepatotoksititeyi içerir. Ketokonazol ayrıca insan sitokrom P450 enzimlerini inhibite eder ve ciddi etkileşimler, örneğin siklosporin ile, ortaya çıkmıştır.

Flukonazol kriptokokkal menenjitin tedavisinde kısmen etkilidir. *Candida albicans*'a karşı etkilidir. Ancak, diğer candida türleri duyarlı değildir. Oral olarak iyi emilir. Ayrıca damar içi olarak uygulanabilir. Flukonazol kolayca MSS'ye girer. Başlıca ters etkisi hepatotoksitedir. Sitokrom P450 engellenmesinden ötürü fenitoin, siklosporin, varfarin ve hipoglisemik maddelerle etkileşimi rapor edilmiştir. İtrakonazol, ketokonazoldan daha geniş bir spektruma sahiptir ve ayrıca ters reaksiyonların ortaya çıkma olasılığı düşüktür. Diğer azoller gibi sitokrom P450 inhibitörüdür.

V.c. Sistemik Kullanım için Diğer Antimikotikler

Flusitozin bir oral antifungal ön ilaçtır. Metaboliti, fluorourasil aktive etmek için fungi tarafından

enzimatik olarak deamine edilmelidir. Fluorourasil, timidilat sentetaz ve DNA sentezini inhibite eder. İndikasyonları kriptokokkal menenjit ve ciddi sistemik kandidiyazis tedavisidir. Zayıflatılmış ilaç geçirenliliğinden ötürü direnç çabuk gelişir. Bu nedenle Amfoterisin B ve flusitozin sinerjik etkileri olduğu için sık sık kombinasyon halinde verilir. Oral flusitozin iyi emilir ve MSS'ye de olmak üzere dağılımı geniştir. Aktif olarak sekresyon olur ve ürün içinde eliminasyon yarı ömrü 2,5-6 saat olmak üzere yoğunlaşır. Ters etkileri ishal, bulantı ve kusma ve cilt kızamıklıklarıdır. Daha az sıklıkta konfüzyon ve uyuşukluk gibi MSS etkileri ortaya çıkar. Şiddetli karaciğer hasarı nadirdir; en ciddi ters etkisi kemik iliği depresyonudur ki bu yoğunluğa bağlıdır ve ölümcül olabilir. Amfoterisin'in yarattığı renal fonksiyon bozuklukları kemik iliği toksisite riskini artırabilir.

Terbinafin dermatofitlere karşı oldukça etkili bir *n*-allilamindir. Krem formülasyonu olduğu gibi oral formülasyonu da bulunur. Fungal sterol biyosentezinde bir anahtar enzim olan skualen epoksidi inhibite ederek, hücre ölümlüyle sonuçlanan ergosterol yetmezliğine ve skualen birikimine neden olur. İtrakonazol ve ketokonazol gibi azol antifungallerinin tersine terbinafin, metabolize eden enzim inhibitörü olarak, diğer ilaçlarla etkileşimde bulunmaz. İlaç genel olarak iyi tolere edilir.

VI. ANTİPARAZİTİK AJANLAR

Antiparazitik kemoterapi için üç farklı potansiyel hedeften bahsedilebilir. İlk olarak, parazite has enzimler bulunabilir. İkinci olarak, konaktaki alternatif yolların olduğu enzimler hedef olabilir. Üçüncü olarak, prensipte, parazit ve konak için benzer biyokimyasal fonksiyonlar, eğer farmakolojik olarak etkilenmişse, seçiciliği sağlamak için yeterli seviyede farklı olabilir. Bu üç tip antiparazitik mekanizmalar

haricinde mekanizmanın tanımlanamadığı antiparazitik maddeler bulunur.

VI.a. Antiprotozoaller

VI.a.1. Amebiyazis ve Diğer Protozoal Hastalıklara Karşı Olan Maddeler

Amebiyazise karşı etkili maddelerin çoğu kist aşamasında etkisizdir. Doku amebisidleri bağırsak duvarındaki, karaciğer ve diğer ekstraintestinal dokulardaki organizmaları öldürür ve sık sık luminal amebisidler gibi sadece kısmen etkilidir. Nitroimidazol ve emetinleri içerirler. Klorokin de ayrıca bir doku amebisididir ama sadece karaciğerde aktiftir. Luminal amebisidler bağırsak lümeninde hareket eder ve bağırsak duvarındaki ya da diğer dokulardaki organizmalara karşı etkisizdir. Dikloroasetamidleri ve halojenlenmiş hidrosiklinolineri içerirler. Tetrasiklin ve eritromisin bağırsak duvarı ve lümeninde amebisidal etkinliğe sahiptir. Amebaenin hayatta kalması için bakteriyel floradaki etkileri dolaylı yoldan gerçekleşir.

Metronidazol bir nitroimidazoldür. Karışık bir amebisiddir ve bütün enfeksiyon alanlarında etkilidir. Parazitin içindeyken harekete geçirilmelidir. Nitro grubundaki amebanın azaltılmasıyla oksidatif hasara yol açan ve sonunda hücreyi öldüren reaktif ara ürünleri biçimlenir. Trikomoniyazis, giardiyazis ve amebiyazis gibi birçok parazitik enfeksiyonlara karşı etkilidir. Amibik dizanteri ve amibik karaciğer apselerinde seçilen ilaçtır. Oral biyoyararlanımı neredeyse %100'dür. Metronidazolün protein bağı %20'den azdır ve MSS'yi de içeren dağılımı geniştir. Karaciğerde eliminasyon yarı ömrü 8 saat olarak metabolize edilir.

Yaygın ters etkileri bulantı, baş ağrısı ve tat alma bozukluklarıdır. Alkol ile alındığında deride kabar-

ma, terleme ve mide krampları ile birlikte şiddetli disülfiram benzeri reaksiyonlar ortaya çıkacaktır. Nimorazol, seknidazol, ornidazol ve tinidazol daha yeni, daha uzun süre etkili nitroimidazol maddelerdir ve etki spektrumları metronidazole benzerdir. Bir dereceye kadar daha az etkili olabilirler ama daha uzun doz aralıklarında uygulanabilirler.

Emetinler, emetin ve dihidroemetini içerir. Bu ilaçlar sadece trofozoitlere karşı etkilidir. Etki mekanizmaları ökaryot protein sentezine dayanır. Parenteral olarak uygulanırlar çünkü oral preparatları kararsız olarak emilir ve şiddetli kusmaya neden olabilir. Dağılımları geniştir ve karaciğerde, akciğerde ve diğer dokularda birikirler. Böbrekler yoluyla yavaşça elimine olurlar. Kas içi enjeksiyonlarındaki lokal yan etkileri ağrı, hassaslık ve kas zayıflığıdır. Ciddi toksisite ilaçların 10 günden daha fazla verilmesinde yaygındır. Yan etkileri bulantı, kusma, ishal ve ayrıca kardiyotoksisiteyi içerir.

Dikloroasetamidlerden (dilosanid furoat, klefamid, teklozan ve etofamid) en sık kullanılan madde diloksanid furoattır. Kronik intestinal amebiyaziste seçilen luminal amebisiddir; ancak akut intestinal amebiyaziste verimliliği düşer. Etki mekanizması bilinmemektedir. Oral olarak verilince diloksanid bakteriyel hidrolazlar tarafından biçimlenir. Diloksanid %90 oranında emilir ve sonrasında diloksanide glukuronid metabolize olur, kalan %10 ise bağırsakta aktif ilaç olarak kalmaya devam eder. Diloksanid genel olarak iyi tolere edilir. Ters etkileri mide gazı, kusma ve mide kramplarıdır.

Halojenlenmiş hidrosiklinoliner iyodokinol ve kliokinolü içerir. Etki mekanizması bilinmemektedir. Bu maddeler şiddetli nörotoksitenin doğmasına neden olabilir ve kliokinolün, nörotoksik sendrom olan subakut miyelo-optik nöropati (SMON) riskinden sorumlu olduğuna inanılır.

VI.a.2. Antimalaryaller

VI.a.2.1. Aminokinoller. Antimalaryaller olarak kullanılan aminokinoller, 4-aminokinoller klorokin ve meflokin ve 8-aminokinolin primakinini içerir.

Klorokin, gametositodal etkinliği ile çabuk harekete geçen bir kan şizontisiddir. Primakin ile birlikte *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale* enfeksiyonlarında kullanılır. Profilaktik olarak geniş ölçüde (yolcuların endemik alanlardaki kişilerin tarafından) kullanılır. Etki mekanizması çok açık değildir ama parazitin hemoglobinin metabolizmasını engellediğine inanılır. Tahminen klorokin, bağımsız (daha sonra oluşturulan ve toksik hale gelen) heme dışındaki polimerlerin plazmodyumdaki formasyonu engeller. Direnç, klorokini parazitten çıkartabilen plazmodyumdaki zar fosfolipoprotein pompası olması sonucunda görülür. *Plasmodium falciparum* dirençli hale gelmeye en yakın olanıdır.

Klorokin kolayca emilir ve dağılımı geniştir. Dokuya bağlanması, özellikle melanin içeren hücrelerde ve ilacın hücrelerdeki lizozomun içinde tutunması sonucu 200 l/kg'dan fazla dağılım hacmi görülmesiyle sonuçlanır. Dağılım yarı ömrü 2-6 gündür. Klorokin, plazmodyum bulaşmış eritrositlerde, plazma yoğunluğundan 500 kata kadar daha çok yoğunlaşır. Karaciğer tarafından, başlıca deetilasyon ile, eliminasyon yarı ömrü 30-60 gün olmak üzere metabolize edilir.

Klorokin genellikle iyi tolere edilir. Ters etkileri gastrointestinal bozukluklar ve baş ağrısıdır. Daha az sıklıkta ama daha ciddi ters etkileri retinopati, miyopati ve ototoksitesidir. Özellikle geniş biriken dozlardan sonra bu son söylenen toksite geri döndürülemez olabilir. Parenteral dozlardan sonra

hipotansiyon ve kardiyak arrest rapor edilmiştir. Hemoliz, G6PD-noksan hastalarda ortaya çıkabilir.

Meflokin de bir 4-aminokinolindir. Bütün malaryaya parazitlerinin aseksüel aşamalarına karşı etkili bir kan şizontisiddir. Meflokin kısa yol yollarını tarafından seçilen bir profilotik maddedir. Meflokin karşı *P. falciparum*'un direnci Güneydoğu Asya'da ortaya çıkmıştır. Meflokinin sadece bir oral formülasyonu vardır çünkü parenteral kullanımı şiddetli lokal tahrişe neden olur. Oral olarak iyi emilir ve her ne kadar yüksek protein bağı olsa da (%98 civarında), bütün vücuda yayılır. Meflokin karaciğerde metabolize edilir ve başlıca böbreklerde ve dışkıda eliminasyon yarı ömrü 10-30 gün olarak yavaşça yok edilir. Ters etkileri gastrointestinal ağrı, diğer rahatsızlıklar ve ayrıca sinüs bradikardidir. MSS etkileri baş dönmesi ve vertigo gibi daha ciddidir ve daha nadiren nöropsikiyatrik bozukluklar ve nöbetlerdir.

Primakin, bir 8-aminokinolin türevidir, bitin insan malaryaya parazitlerinin ve gametositlerinin intrahepatik biçimlerine karşı etkili bir doku şizontisiddir. Gizli karaciğer parazitlerini kökünden yokeder ve sonrasında kan şizontisidin izlediği *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Karaciğerde ana bileşikten daha yüksek yoğunluğa ulaşan metabolite kadar deamine olur. Metabolit ve ana bileşiğin her ikisi de aktiftir. Ters etkileri gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısını ve kaşıntıyı içerir. Hemolitik anemi G6PD eksikliği olan hastalarda ortaya çıkabilir.

VI.a.2.2. Biguanidler. Proguanil dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Yavaş hareket eden bir kan şizontisiddir ve kendi başına etkili değildir. Ayrıca *P. falciparum*'un ilkel doku aşamalarında gözle görülür etkilere sahiptir. Klorokine dirençli *P.*

falciparum'un profilaksisi için klorokin ile kombine olarak kullanılır.

Doz alınından 4 saat sonra zirve plazma seviyesine ulaşarak, oral olarak yavaş emilir. Protein bağı %75 civarındadır. Karaciğerde, aktif bileşiği sikloguanil olan triazin metabolitine kadar (eliminasyon yarı ömrü 16 saattir ancak, bireyler arası değişimler yaygındır) metabolize edilir. Ürün ve dışkıda değişmemiş ilaç ve metabolitler olarak ekskresyona uğrar. Proguanil iyi tolere edilir; gastrointestinal ve alerjik reaksiyonları nadirdir.

VI.a.2.3. Kinin Alkaloidleri. Kinin alkaloidleri kinin ve kinidini içerir. Kinidin, kininin dekstrorotatori diastereoizomeri, başlıca kardiyak aritmilerin parenteral tedavisinde kullanılır ama *P. Falciparum*'un klorokin ve antifolatsülfonamid kombinasyonlarına dirençli olduğu bölgelerde alternatif bir antimalaryal olabilir.

Kinin, kına ağacı kabuğundan türetilen esas alkaloiddir. 300 yılı aşkın süredir malaryayı baskı altına almak için kullanılmaktadır. 1959 yılıyla beraber, özellikle klorokin gibi, yerine başka ilaçlar konulmuştur. Klorokine olan geniş dirençler sonucu kinin tekrar önemli bir antimalaryal haline gelmiştir. Başlıca kullanım alanları klorokin dirençli falsiparum malaryanın oral tedavisi ve falsiparum malaryanın şiddetli saldırılarının parenteral tedavisidir. Kinin bazı gametositosidal etkinliği ile bir kan parazitisiddir. Eksoeritrosit aktivitesi yoktur ve etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. DNA ile etkileşime girerek, strand seperasyonunu ve sonucunda protein sentezini engeller. Kinine direnç Güneydoğu Asya'da artmaktadır.

Kinin kolayca ve hemen hemen tamamen oral olarak emilir ve zirve plazma seviyelerine 1-3 saat

sonra ulaşır. Protein bağı %80 civarındadır. Geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilir ve üründe atılır. Yaklaşık 11 saat olan yarı ömrü malaryada 18 saate kadar çıkabilir.

Aşırı duyarlılık, kaşıntı ve cilt kızarıklıkları ile kendini belli eder. İlaç tarafından eyleme geçirilmiş şiddetli immün trombositopeni ortaya çıkabilir. G6PD eksikliği olan hastalarda hemoliz ortaya çıkabilir.

Baş dönmesi, baş ağrısı, duyma eksiklikleri ile kulak çınlaması, bulantı, ishal ve görüntünün bulanıklığı ile karakterize edilen çinkonizm, serum seviyeleri 10 mg/ml'yi geçmesi halinde kendini belli etmeye başlar. Çabuk damar içi uygulamaları hipotansiyon ve aritmiler ile kardiyotoksisiteye neden olabilir.

VI.a.2.4. Diaminopirimidin. Pirimetamin yapısal olarak trimetoprim ile alakalı bir dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür ve çok seyrek tek başına kullanılır. Pirimetamin, dapson veya sülfadoksin ile sabit kombinasyonlarda, klorokin dirençli falsiparum malaryanın profilaksisinde ve tedavisinde kullanılır. Plasmodyum falsiparumun dirençli strainleri dünya çapında görülmüştür. Bu yüzden tek başına pirimetamin ile falsiparum malaryaya profilaksi tavsiye edilmez. *P. Vivax*'ın çoğu strainleri duyarlı kalmıştır. Pirimetamin ayrıca sülfonamid ile birlikte kombine olarak toksoplazmoz tedavisinde kullanılır. Gastrointestinal alandan yavaşça emilir ve zirve plazma seviyelerine dozdan 4-6 saat sonra ulaşır. Pirimetamin plazma proteinlerine bağlanır ve geniş ölçüde ekskresyon öncesi metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü 3-5 gündür.

Malarya kernoprofilaksisi ve tedavisinde kullanılan hidrofolat redüktaz inhibitörleri konakta far-

makolojik yan etkilere neden olmaz. Toksoplazmoz için kullanılan en yüksek dozda makrositik anemi ve diğer ters etkiler ortaya çıkabilir.

Fansidar, pirimetaminin sülfadoksin ile sabit doz kombinasyonudur. Bu formülasyon, dozdan 2-8 saat sonra bileşiklerin zirve plazma seviyeleri ile iyi emilir. Sülfadoksin böbrekler tarafından eliminasyon yarı ömrü 170 saat olarak atılır. Fansidar sadece yavaşça etkin olabildiğinden dolayı ciddi hastalığı olan hastalarda kinidin de kullanılmalıdır. Genel olarak fansidar ile tek başına doz uygulamaları iyi tolere edilir. Sülfonamid alerjik reaksiyonları veya hematolojik, gastrointestinal, merkezi sinir sistemi, dermatolojik veya renal sistemler reaksiyonları nadirdir. Fansidar, devam eden profilaksi için kullanılmalıdır çünkü eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi içeren şiddetli reaksiyonlar görülebilir.

Maloprim, pirimetaminin dapson ile sabit doz kombinasyonu, rutin profilaksi için tavsiye edilmez çünkü ölümcül agranülositoz riski taşır.

VI.a.2.5. Artemisinin ve türevleri.

Artemisinin, *Artemisia annua*'dan izole edilen bir seskiterpen lakton endoperoksittir. Artemisinin ve türevleri klorokin dirençli falsiparum malaryayı da içeren bütün tip malaryalara karşı etkili kan şizontisidleridir. Çoğu antimalaryalar, malarya parazitinin geç trofozoit ve şizont aşamasında harekete geçerken artemisinin türevleri çoktan erken trofozoit aşaması ve halka aşamasında harekete geçmeye başlamıştır. Bu yüzden şu ana kadar hiçbir *in vivo* direnç tanımlanmamıştır. Artemisinin ve türevlerinin karakteristikleri hızlı hücum ile harekete geçmeleri ve çoğu durumda kandan parazitleri 48 saat içinde temizlemeleridir. Bir meta-analiz, kinine oranla artemisinin ilaçlarının, şiddetli (komplike

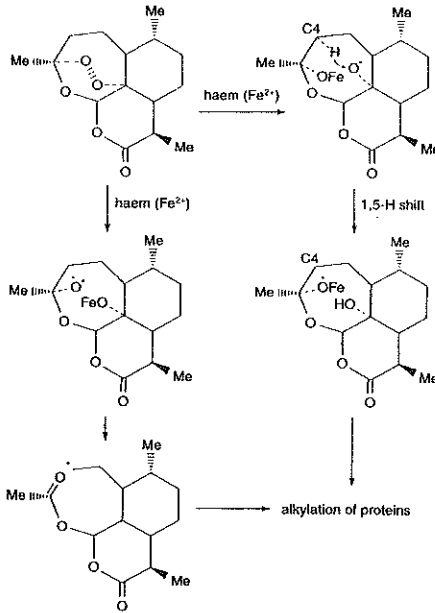
veya beyinle ilgili) malaryada çok az hayatta kalma yararı olduğunu göstermiştir. Artemisinin ilaçlarının bir dezavantajı kısa seyir monoterapi kürlerinde verildiği zaman, nüksetmenin ortaya çıkmasıdır. Bu yüzden, meflokin, doksisisiklin veya lumefantrin gibi daha uzun süreli etkileyen antimalaryal ilaçlar ile kombinasyon olarak verilmeleri genellikle tavsiye edilir.

Artemisinin türevlerinin etkileri eşsiz bir mekanizmaya dayanır. Parazitteki heme veya Fe²⁺, artemisinindeki peroksit köprüsünün açılmasını katalize eder ve bu sayede öldürücü olan bağımsız radikallerin formasyonuna neden olur (bkz. Şekil 4.1).

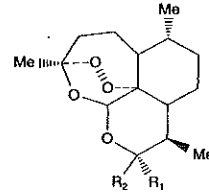
Artemisinin suda veya yağda çok az çözülür ve bu yüzden sadece oral olarak uygulanabilir. Oral, kas içi, rektal, damar içi uygulamaları kullanılan artemeter, arteether, artelinik asit ve artesunat gibi aktif türevleri sentezle birleştirilmiştir (bkz. Şekil 4.2).

Artemisininin ve türevlerinin oral formülasyonları kolayca ama eksik olarak emilir. 1-2 saatte zirve plazma yoğunluklarına ulaşılır. Kas içi uygulamasına karşı oral uygulanan artemeter için biyoyararlanımına dair %43'lük bir oran bulunmuştur. Ön ilaç artesunatın -damar içi formülasyonu olan tek türev- saf biyoyararlanımı %15 civarındadır. Artesunat muhtemelen gastrointestinal lümeninde gut duvarındaki ve karaciğerdeki ilk-pass metabolizmadan önce, geniş çapta dihidroartemisinin hidroliz yer alır. Artesunat ayrıca aktif bileşiği dihidroartemisinin hızlı transformasyonu ile bir ön ilaç gibi davranır. Daha az dihidroartemisinin, artemeterin oral yoldan ziyade kas içi uygulamasından sonra, görülmüştür ki bu dihidroartemisinin formasyonu ilk pass etkisine bağlı olduğunu gösterir. Artesunat

yarım saatten daha kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Çoğu bileşiği oral alımdan sonra 1-3 saat olan kısa eliminasyon yarı ömürlere sahiptirler. Arteether için kas içi uygulanımdan sonra 24 saatlik bir yarı ömür süresi bulunmuştur. Artemisinin türevleri için metabolik yollar bilinmemesine rağmen, sitokrom P450 ailesinden enzim CYP3A4'ün, artemetherin ilk pass eliminasyonunda rol oynadığı yönünde güçlü öneriler bulunmuştur. Artemisinin analoglarının çoklu doz çalışmalarında zamana bağlı olarak plazma yoğunluklarında düşüş gözlenmiştir, ki bu muhtemelen otoindüksiyon ile açıklanabilir. Bu ana kadar artemisininin ve türevlerinin hiç bir majör ters etkisi rapor edilmemiştir.



Şekil 4.1 Artemisininin türevlerinin yapısı. Van Agtmael *v.d.* (1999), *Trends in Pharmacological Sciences* 20:199, Elsevier Science izniyle çoğaltılmıştır.



$R_1, R_2 = O$	Artemisininin
$R_1 = H, R_2 = OH$	Dihidroartemisininin
$R_1 = H, R_2 = OMe$	Artemether
$R_1 = H, R_2 = OEt$	Arteether
$R_1 = H, R_2 = OCH_2C_6H_5CO_2H$	Artelinik asit
$R_2 = H, R_1 = O_2CCH_2CH_2CO_2H$	Artesunik asit

Şekil 4.2 Artemisininin etki mekanizması. Peroksit köprüsünün iki radikal anyona indirgenmesi ile biçimlenebilir ki bu proteinlerin alkilasyonu ve parazitin ölümüne neden olacaktır. Van Agtmael *v.d.* (1999), *Trends in Pharmacological Sciences* 20:202, Elsevier Science'ın izniyle çoğaltılmıştır.

Hayvanlarda nörotoksisite ortaya çıkmasına rağmen, insanlarda bu hiç rapor edilmemiştir. Ancak, malaryanın ayrı bölümleri için her bir tedavi yöntemi ile subklinik kümülatif nörotoksisiteye yol açabilir. Bu olağan risk, artemisininin ilaçlarının malarya profilaksi için kullanımını engeller.

VI.a.2. Diğer antimalaryalar.

Doksisisiklin (bkz. AII) yolcular ve klorokin dirençli alanlar için kullanışlı ve etkili bir kısa dönem profilaktik maddedir ve meflokin veya proguanil bulunmadığı ya da meflokin kontraindikasyon olduğu zamanlarda alternatif olarak kullanılabilir. Kinin tetrasiklin ile kombinasyonu da ayrıca antimalaryal olarak kullanılabilir.

Halofantrin, a 9-fnantrinemetanol türevi, bir kan şizontisiddir ve *P. vivax* ve klorokin duyarlı olduğu kadar klorokin dirençli *P. falciparum* strainlerine karşı da etkilidir. Parenteral preparatları bu-

lanmadığı için ciddi derecede hasta olan kişilerde kullanılamaz. Oral emilim yavaş ve eksiktir ve yağlı öğünlerle birlikte artış gösterir. Majör metaboliti de ana ilaç kadar etkilidir ama daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Halofantrinin eliminasyon yarı ömrü 1-2 gündür ve metabolitini 3-5 gündür.

Halofantrin genellikle iyi tolere edilir. Gastrointestinal şikayetler kadar kaşınma ve cilt kızarıklıkları ortaya çıkabilir. QTc aralığını uzatabilir ki bu ventriküler disritmi ile sonuçlanabilir. Lumefantrin, halofantrin ile birçok benzerliğe sahiptir ama QTc aralığını uzatmaz gibi görünür. Şimdiye kadar sadece sabit doz kombinasyonlarında artemether ile kullanılmıştır (bkz. Bölüm VI.a.2.5.).

VI.a.3. Tripanozomiyaz ve Layşmanyaz Karşıtı Maddeler.

Tripanozomiyaz için kullanılan ilaçlar nifurtimoks, suramin, melarsoprol ve pentamidini içerir. Layşmanyaz tedavisi için seçilen ilk madde sodyum stiboglukonattır. Alternatifleri amfoterisin-B (bkz. Bölüm V.a) ve pentamidindir.

Nifurtimoks, bir nitrofuran türevidir, sadece parazitte bulunan bir enzim olan tripanothion redüktazın güçlü bir inhibitörü olarak bulunmuştur. Hücre içi amastigotlara karşı olduğu kadar tripomastigotlara karşı da aktiftir. İlaç oksidatif strese neden olduğu için G6PD eksikliği olan durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Suramin birçok enzimin spesifik olmayan inhibitörüdür ve sadece damar içi olarak verilebilir. Toksik reaksiyonları sıklıkla ve bazen şiddetlidir; gastrointestinal şikayetleri, nefrotoksisite, periferik sinir iltihabı ve ekzfoliyatif dermatiti içerir.

Melarsoprol bir trivalan arseniklidir. Sülfhidril grubları ile birlikte tepki gösterir. Melarsoprol uyku

hastalığının geç aşamalarında kullanılır. Damar içi olarak uygulanmalıdır. Yavaş i.v. enjeksiyonu önerilir. Dağılımı geniştir ve MSS'ye girer. Pentavalan arsenikliye biyotransform olduğu için eliminasyon yarı ömrü çok kısadır. Ters reaksiyonları aşırı duyarlılık ve şiddetli kusma ve mide ağrısına neden olan gastrointestinal toksisitedir. MSS reaksiyonları çok ciddidir ki ensefalopati ölümcül olabilir. Hemolitik anemi G6PD eksikliği olan hastalarda görülebilir.

Sodyum stiboglukonat bir pentavalan antimonlu bileşiktir. Pentavalan antimonlu, bir trivalent antimonlu bileşiğe indirgenmek zorunda olduğu için bir ön ilaçtır. Sodyum stiboglukonat parenteral olarak verilir ve üründe ekskresyon olur. Genel olarak oldukça iyi tolere edilir; ters etkileri enjeksiyon alanında ağrı ve gastrointestinal şikayetlerdir. Kardiyak aritmiler ortaya çıkabilir, renal ve hepatik fonksiyonlar izlenmelidir.

Pentamidin bazen uyku hastalığı ve layşmanyaz tedavisinde kullanılan bir aromatik diamidindir. Hematolojik aşamasında *Trypanosoma brucei gambiense*'ye karşı etkilidir ve uyku hastalığının önlenmesi ve tedavisi için suramin ile kombinasyon olarak kullanılır. *T.cruzi*'ye karşı aktif değildir. En önemli indikasyonu, aerosol olarak uygulanan ve düşük toksisitesi olan, *pneumocystis carinii* enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisidir. Enerji bağımlı yüksek afinite sistemi tarafından alınır. Tip II topoizomeraz inhibitörü gibi hareket edebilir ama ayrıca poliamin biyosentezini keser. Penramidin kas içi olarak uygulanır. Damar içi uygulama, histamin salınmasıyla şoka neden olabileceğinden tavsiye edilmez. Karaciğerde, dalakta ve yavaşça salındığı ve aylar süren ekskresyonunun yer aldığı böbreklerde yoğunlaşır. Sadece eser miktarları MSS'ye girebilir.

Pentamidin ciddi renal toksisiteye neden olabilir ve pankreatik β -hücrelerine toksiktir. Ters reaksiyonları hipotansiyon, başdönmesi ve kızanklıklar-

dır. Teneffüsü sonrası bronkokonstriksiyon ortaya çıkabilir.

VII. ANTİHELMİNTİKLER

VII.a. Antitrematodallar

VII.a.1. Kinolin Türevleri

Fasyola hepatika dışındaki bütün trematodlara karşı seçilen ilk madde praziquantel ve seçilen ilk ilaç da bithionoldür. Ayrıca bir antitenya maddesidir ve niklozamid gibi, *Taenia solium* (domuz tenyası), *T. saginata* (sığır tenyası), *T. latum* (balık tenyası) ve *Hymenolepis nana* (cüce tenya) tarafından intestinal tenya istilasında seçilen ilk ilaçtır. *T. solium* tarafından olan sistiserkoz için albendazolden sonra seçilen ikinci ilaçtır (bkz. Tablo 4.2)

Praziquantelin etki mekanizması helmantik hücre duvarının kalsiyuma olan geçirgenliğini artırarak helmintlerin birbirini izleyen felç ile kontraksiyonun harekete geçirilmesine dayanır. Duyarlı parazitlerde ayrıca, vakuolizasyon ve parçalanmalara da neden olacaktır. Kolayca emilir ve sonra karaciğerde, eliminasyon yarı ömrü 1-1.5 saat olarak hidrokülasyon ve konjugasyon olur.

Ters etkileri genellikle hafif ve geçicidir. Sık görülen reaksiyonları huzursuzluk, spesifik olmayan gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, baş dönmesi ve genel huzursuzluktur. Daha az sıklıktaki reaksiyonları ürtiker, eozinofili ve artraljidir.

Oksamnigin, şistozoma mansoni için seçilen ikinci maddedir. Diğer şistozoma türlerine karşı etkisizdir. Erken gelişim dönemlerinde olduğu kadar

olgun aşamalarında da şistozoma mansoniye karşı etkilidir. Etki tarzı iyi anlaşılmamıştır. Eliminasyon yarı ömrü 1-2.5 saat olarak geniş ölçüde metabolize edilir. Ters etkileri geçici baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve ishaldir; daha az sıklıktaki reaksiyonları cilt kızamıklıkları, ateşlenme, halisünasyonlar ve konvülsiyonlardır.

VII.a.2. Organofosfor Bileşikleri

Metrifonat, *S. haematobium*'un neden olduğu şistozomiyaz tedavisinde ve profilaksisinde alternatiftir. Bir ön ilaçtır ve diklorvos tarafından harekete geçirilmelidir. Etki mekanizması açık değildir ama kolinesteraz inhibitörü olmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür. Oral olarak, dozdan 1-2 saat sonra zirve seviyeleri ile iyi emilir. Eliminasyon yarı ömrü 1.2 saat olarak, diklorvosla enzimatik olmayan transformasyonu ile elimine olur. Metrifonat genel olarak iyi tolere edilir ama bulantı ve bronkospazm gibi hafif kolinerjik semptomları ortaya çıkabilir. Plazma kolinesteraz etkinliği çabukça bastırılır ve normale dönmek için birkaç hafta gerekebilir. Bu yüzden tedavi sonrasındaki en azından ilk 48 saat süresince depolarize eden nöromusküler bloke edici maddeler kullanılmaması ciddi şekilde tavsiye edilir.

VII.b. Antinematodal Maddeler

VII.b.1. Benzimidazol Türevleri

Mebendazol geniş spektrumlu ve karışık solucan infestasyonlarına karşı özel kullanımı olan bir antihelmintiktir. Etki mekanizması mikrotübül sentezi engellenmesi ve azaltılmış kesecik ve organel taşınması temeline dayanır ve bu sayede glukoz uptake'ini geri döndürülemez şekilde bloke eder. Oral olarak %5-10'u emilir ama sistematik biyoyararlanımı karaciğerdeki ilk-pass metabolizması yüzünden daha azdır. Ekstraintestinal enfeksiyonları

Tablo 4.2 Helmintik hastalıklarda kullanılan ilaçlar

Helmintler	İlk seçilen ilaçlar	Alternatifler
<i>Nematodes</i> (yuvarlak solucan)	Albendazol veya mebendazol veya pirantel	Piperazin
<i>Ascaris lumbricoides</i> (kulkurdu, bağırsakkurdu)	Albendazol veya mebendazol veya pirantel	Piperazin
<i>Enterobius trichiumi</i> (kamçılı solucan)	Mebendazol	Albendazol
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Albendazol veya mebendazol veya pirantel	
<i>Necator americanus</i> (kancalı kurtlar)		
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Tiabendazol	Albendazol Mebendazol
<i>Ancylostome braziliense</i> (kütanöz larva migrans)	Tiabendazol	Albendazol
<i>Toxocore canis/cafi</i> (visseral larva migrans)	Dietilkarbamazin veya tiabendazol	Mebendazol
<i>Wuchbereria bancrofti</i>	Dietilkarbamazin	
<i>Brugai malayi</i>	Dietilkarbamazin	
<i>Loa loa</i>	Dietilkarbamazin	
<i>Onchocerca volvulus</i> (filarial enfeksiyonlar)	İvermektin	
<i>Trematodes Schistosoma haematobium</i>	Praziquantel	Metrifonat
<i>Schistosoma mansoni</i> (bilharzioz)	Praziquantel	Oxamniquine
<i>Castodes Taenia Sapinata</i> (sığır tenyası)	Niklozamid veya praziquantel	Albendazol veya Mebendazol
<i>Taenia solium</i> (domuz tenyası)	Niklozamid veya praziquantel	Albendazol veya Mebendazol
<i>Systicercosis</i> (domuz tenyası larva aşaması)	Praziquantel veya albendazol	
<i>Diphyllobothrium latum</i> (balık tenyası)	Niklozamid veya praziquantel	
<i>Hymenolepsis nana</i> (cüce tenyası)	Praziquantel	Niklozamid
<i>Echenococcus granulosis</i>	(ameliyat)	
<i>Echenococcus multilocularis</i> (hidatid hastalığı)	Albendazol	Mebendazol

Katzung (1997), *Basic and Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill'in izniyle çoğaltılmıştır.

için emilim, yağlı öğünlerle gözle görülür biçimde artar. Eliminasyon yarı ömrü 2-9 saat olarak başlıca karaciğerde metabolize edilir. Yetersiz karaciğer fonksiyonları olan hastalarda bu yarı ömür süresi oldukça uzayabilir.

Antinematodal etkiler için gerekli dozlardan sonra ters etkiler çok nadiren görülmüştür ama

bulantı ve ishal ortaya çıkabilir. Hidatid hastalığı için gerekli yüksek dozlardan sonra cilt kızarıklıkları, renal toksisite ve kan diskrazileri rapor edilmiştir.

Albendazol, mebendazolden daha da geniş bir spektruma sahiptir. İndikasyonları kulkurdu enfeksiyonları, askariyazis, trişüriyaz, strongiloidoz ve kancalı kurt enfeksiyonlarıdır. Hidatid hastalığı-

nın operasyon yapılamayan durumları için tercih edilen maddedir. Albendazol seçici olarak glukoz uptake'ini bloklar ve glikojen depolarını tüketir; bu sayede ATP formasyonu engellenmiş olur. İntralüminal parazitler için boş mideye, doku parazitleri için ise yağlı öğün ile uygulanmalıdır. Aktif sülfoksid metabolitine kadar metabolize olur ve çok düşük albendazol kan seviyelerine neden olur. Albendazol sülfoksid üründe eliminasyon yarı ömrü 8 saat olarak atılır. İntestinal solucanlar için tavsiye edilen dozlarda 1-3 gün kullanılır, ters etkilerinin ortaya çıkması tedavi ve kontrol grupta benzerdir. Hepatotoksisite, özellikle hidatid hastalığı için gerekli yüksek dozlardan sonra görülebilir. Ayrıca saç dökülmesi rapor edilmiştir.

Tiabendazol, strongiloidoz ve kütanöz larva migransa karşı seçilen ilaçtır. Ayrıca visseral larva migrans terapisinde de yararlıklar göstermiştir. Tiabendazolün etkinliği mikrotübül sentezini bloke etmeye dayanır. Parazitte bulunan enerji kaynaklarını duyarlı helmintlerde fumarat redüktazı inhibite ederek kesebilir. Oral uygulanımdan sonra çabukça ve neredeyse tamamen emilir. Eliminasyon yarı ömrü 1-2 saat olarak karaciğerde metabolize edilir. Sıklıkla ortaya çıkan yan etkileri iştahsızlık, bulantı, kusma ve baş dönmesidir. Daha az sıklıktaki olanları cilt kızarıklıkları, kulak çınlaması ve karaciğer fonksiyon bozukluklarıdır. Eritema multiform ve Stevens-Johnson sendromu rapor edilmiştir.

VII.b.2. Piperazin ve Türevleri

Piperazin hegzahidrat ve çeşitli tuzlar olarak bulunabilir. Askariyaziste kullanılır. Kalkurdu enfeksiyonu artık indikasyon olarak görünmüyor. Piperazin bir gama-aminobütirik asit (GABA) agonist gibi hareket eder, miyonöral eklemlerdeki asetilkolini bloklar ve *Ascaris*'in paralizine neden olur. Konak-

ta hemen hemen hiç farmakolojik etkisi yoktur. Piperazinin oral dozları dozdan 2-4 saat sonra zirve plazma seviyeleri ile kolayca emilir. İlaç eliminasyon yarı ömrü 3 saat civarında olmak üzere üründe ekskresyon olur. Ancak, değişmemiş ilaç ve metabolitlerinin her ikisinin de ekskresyon oranı için geniş çapta bireyler arası farklılıklar bulunmuştur. Doz ile ilgili ters etkileri genellikle nadirdir ve hafif gastrointestinal şikayetleri içerir. Çocuklarda çoğunlukla nörotoksitate görünürlü. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir.

Dietilkarbamazin bir piperazin türevidir ve *Wuchereria bancrofti* veya *Brugia malayi*'nin neden olduğu filariasisin ve *Loa loa* ve tropik eozinofilin kontrol altına alınmasında yararlıdır. Lipoksijenaz inhibitörüdür ve parazitin yüzey yapısını zayıflatarak konak tarafından yok edilmesini kolaylaştırır. İyi emilir ve dağılımı geniştir. Yarı ömrü 5-13 saat olarak metabolizma ve ekskresyonun her ikisi tarafından üründe değişmemiş olarak elimine edilir. Uzun süreli kullanımı oküler hasara yol açabilmesine rağmen genel olarak iyi tolere edilir. Onkoserkiyazis tedavisinde kullanıldığında ciddi cilt reaksiyonları, taşikardi, hipotansiyon ve ateşlenme ile ölüm riski taşıyan 'Mazotti' reaksiyonu ortaya çıkabilir.

VII.b.3. Tetrahidropirimidin Türevleri

Pirantel, bir dizi yuvarlak-bağırsak-, ve kancalı-solucan infestasyonunda seçilen ilk ilaçtır. Ancak kamçılı solucana karşı etkisizdir. Etki mekanizması helmintlerdeki asetilkolinin serbest bırakılmasının tetiklenmesine dayanır ki bu da nöromusküler blokajın depolarize olmasına ve dolayısıyla spastik paralizine neden olur. Gastrointestinal alandan zayıfça emilir ve bu yüzden luminal intestinal enfeksiyonlarda yararlıdır. Başlıca dışkıda değişmemiş bir halde ve %15'ten fazla olmamak üzere üründe değişmemiş

ya da metabolit formunda atılır. Ters etkileri hafiftir ve gastrointestinal ağrıyı, uyuşukluğu, baş ağrısını, kızamıklıkları ve ateşlenmeyi içerir.

VII.b.4. Diğer Antinematodal Maddeler

İvermektin, bir yarı sentetik makrosiklik lakton, avermektin B_{1a} ve avermektin B_{1b} karışımıdır. Klorid kanallarında GABA reseptörleri ile beraber hareket eder ve nematodu paraliz eden GABA fonksiyonlarını güçlendirir. Etki alanı biraz geniş olmasına rağmen sadece onkoserkiyaziste ilk seçilen ilaç olarak kabul edilir. Sonrasında vücut ağırlığına göre tek başına oral dozlar halinde verilir. İyi emilir ve zirve plazma seviyelerine 4-5 saat sonra ulaşır. Dışkıda eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 24 saat olarak ekskresyon olur. İvermektin insanlarda hiçbir farmakolojik etkiye sahip değildir ve kan-beyin bariyerini geçmez. Levamisol (bkz. Bölüm 9, III.4.) bir imidazotiazol türevidir ve D,L-tetramizolün L izomeridir. *Ascaris* ve *Trichostrongylus*'e karşı etkindir ama başlıca romatoid artritteki immunomodulator etkileri ve antikanser kürlerinde ilave terapi için kullanılır.

VII.c. Antisestodallar

Sestodal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan maddeler prazikuantel (bkz Bölüm VII.a.1), niklozamid ve albendazol ve mebendazol (bkz. Bölüm VII.b.1) gibi benzimidazollerini içerir. Niklozamid ve prazikuantel *Taenia solium* (domuz tenyası), *T.saginata* (sığır tenyası), *T.latum* (balık tenyası) ve *Hymenolepis nana*'ya (cüce tenya) karşı etkilidirler. Prazikuantel, *T. solium* tarafından olan sistiserkoz için albendazolden sonra seçilen ikinci ilaçtır. Albendazol ve mebendazol alternatifleridir.

Niklozamid bir salisilamid türevidir. Etki mekanizması oksidatif fosforilasyon inhibisyonu veya

ATPaz uyarıcı hareketine dayanıyor olabilir. Ova parçaları dışındaki parçalar hızlıca öldürülür. Niklozamid gastrointestinal alandan çok küçük miktarda emilir ve çoğunlukla değişmeden dışkı ile atılır. Genel olarak, ara sıra meydana gelen gastrointestinal bozukluklar dışında iyi tolere edilir. Cilt döküntüleri rapor edilmiştir.

İLERİ OKUMA

Amichai B, Grunwald MH (1998) Tetracyclines and their uses in dermatology. *J Dermatol Treatment* 9(4), 221-9.

Andriole VT (1993) The future of the quinolones. *Drugs* 45 (Suppl. 3), 1-7.

Anonymous (1999) WHO model prescribing information drugs used in leprosy. WHO Geneva review. *Star* 58(2), 10-14.

Cambau E (1997) Bacterial resistance to quinolones. *Medecine Therapeutique* 3 (spec. iss. 1), 98-107.

Carbon C, Poole MD (1999) The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. *J Chem-other* 11(2), 107-18.

Chambers HF, Neu HC (1995) Penicillins. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th edition editors Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Churchill Livingstone, New York, 233-46.

Connor EE (1998) Sulfonamide antibiotics. *Primary Care Update for Ob/Gyns* 5(1), 32-5.

Cruciani M, and Bassetti D (1994) The fluoroquinolones as treatment for infections caused by

- gram-positive bacteria. / *Antimicrob Chemother* **33**,403-17.
- Davidson RN (1998) Practical guide for the treatment of leishmaniasis. *Drugs* **56**(6), 1009-18.
- Del Mar C (1999) Review: Amoxicillin and folate inhibitors are as effective as newer, more expensive antibiotics for acute sinusitis. *Evidence-Based Med* **4**(3), 77.
- Embil JM, Nicolle LE (1999) Antimicrobial agents. *Phys Med Rehab Clin N Am* **10**(2), 403-36.
- Fevre EM, Barnish G (1999) Malaria-treatment policies: when and how should they be changed? *Ann Trop Med Parasitol* **93**(6), 549-60.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA (1999) Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Mr J Tuberculosis Lung Dis* **3**(10 Suppl. 2), S231-S279.
- Gonzalez III LS, Spencer JP (1998) Aminoglycosides: a practical review. *Am Fam Phys* **58**(8), 1811-20.
- Gregg CR (1999) Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med* **106**(2), 227-37.
- Guedj R (1999) Mechanisms of dideoxynucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virologie* **3** (Spec. iss.), 17-27.
- Hernandez R Jr (1999) Systemic antibiotics: a review and their use in chronic wounds. *Dermatol Ther* **9**,44-62.
- Karchmer AW (1995) Cephalosporins. In, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th edition (editors, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). Churchill Livingstone, New York, pp. 247-63.
- Kasten MJ (1999) Clindamycin, metronidazole, and chlo-ramphenicol. *Mayo Clin Proc* **74**(8), 825-33.
- Kayser O, Croft SL, Kolodziej H (1999) Chemotherapy of leishmaniasis and human trypanosomiasis: current state and new developments. *Pharmazie in Unserer Zeit* **28**(4), 177-85.
- Havir DN, Richman DD (1995) Antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* **8**,66-73.
- Maiti SN, Phillips OA, Micetich RG, Livermore DM (1998) Beta-lactamase inhibitors: Agents overcome bacterial resistance. *Curr Med Chem* **5**(6), 441-56.
- Marley J (1997) Antiviral therapy in herpes zoster: a review. *Antivir Chem Chemother Supp* **8**(1), 37-42.
- Martin RJ, Robertson AP, Bjorn H (1997) Target sites of anthelmintics. [Review] *Parasitology* **114** (Suppl.) S111-24.
- McConnell SA, Amsden GW (1999) Review and comparison of advanced-generation macrolides clarithromycin and di-rithromycin. *Pharmacotherapy* **19**(4 1), 404-15.
- McNicholl IR, Palmer SM, Ziska DS, Cleary JD (1999) Anti-infectives update: Focus on treatment and prevention of viral and associated infections. *Ann Pharmacother* **33**(5), 607-14.
- Rasokat H, Brockmeyer N (1999) Treatment of HIV-infections—Status quo early 1999. *Zeitsch fur Hautkrankheiten* **74**(3), 143-53.
- Shuter J (1999) AntifungaV and antiviral agents: a review. *Cancer Invest* **17**(2), 145-52.
- Singh RM, Perdue BE (1998) Amphotericin B: a class review. *Hosp Formulary* **33**(5), 424-47
- Tan LK (1999) Chloramphenicol-induced aplastic anacmut should its topical use be abandoned? *Singapore Med J* **40**(7) . 445-6.

- Van Scoy RE, Wilkowske CJ (1999) Antimycobacterial therapy. *Mayo Clin Proc* **74**(10), 1038-48.
- Van Agtmael MA, Eggelte TA, Van Boxtel CJ (1999) Artemisinin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication. *Trends Pharmacol Sci* **20**(2), 199-215.
- Weinberg MA, Bral M (1998) Tetracycline and its analogues: a therapeutic paradigm in periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* **9**(3), 322-32.
- Yang Y, Rasmussen BA, Shlaes DM (1999) Class A beta-lactamases—enzyme-inhibitor interactions and resistance *Pharmacol Ther* **83**(2), 141-51