

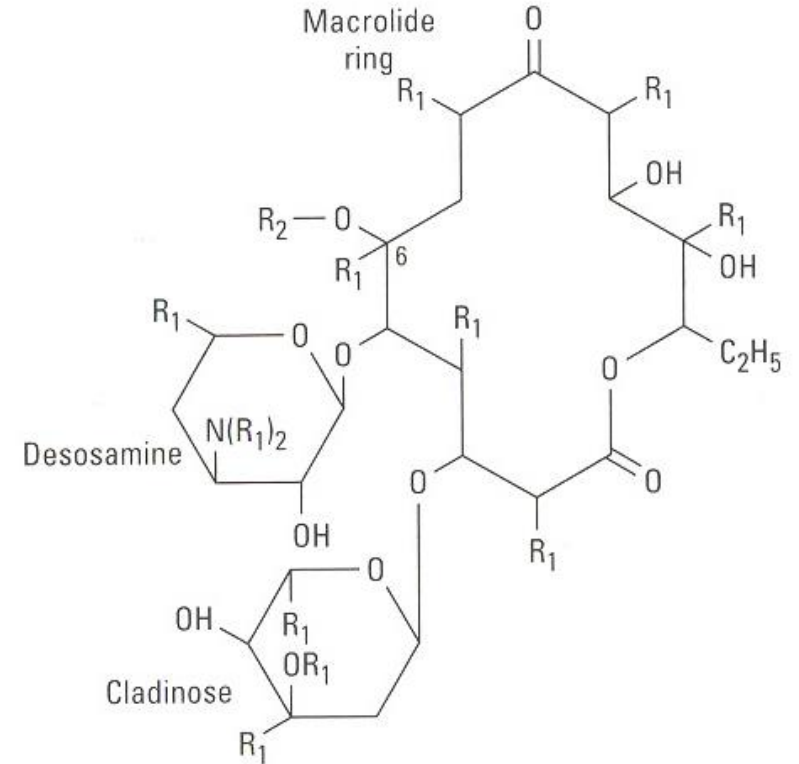
MAKROLİTLER / KETOLİDLER

- Prof. Dr. İlkey Yıldız
- Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Makrolid Antibiyotikler

Makro = Büyük
Lit = Glikozit

- Bu gruptaki bileşiklerin çoğu Aktinomisetlerden izole edilmişlerdir. Daha sonra *Streptomyces* türlerinden 60 a yakın antibiyotik elde edilmiştir.
- Temsilci bileşik **Eritromisin** dir ve *Strep. Erythreus* dan 1952 yılında izole edilmiştir.



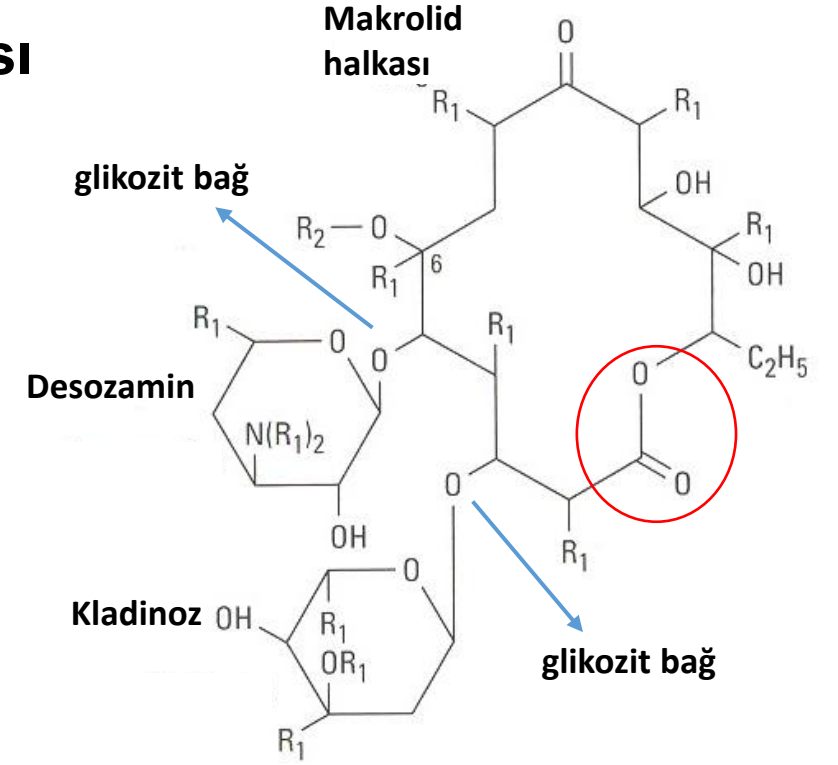
Erythromycin (R₁ = CH₃, R₂ = H)

Clarithromycin (R₁, R₂ = CH₃)

Makrolid Antibiyotikler

Makro = Büyük
Lit = Glikozit

- Yapılarında 12-14-16 üyeli **makrosiklik lakton halkası** (aglikon) taşırlar.
- Aglikona glikozit bağla bağlanmış ozlardan oluşurlar.
- Bileşikler 2 grup altında toplanırlar;
 - I) Gerçek Makrolidler (Yapı olarak birbirlerine benzerler: Eritromisin, Oleandomisin, Spiramisin, Karbomisin A, Leucomycin ...)
 - II) Değişik Yapıdakiler (Linkomisin ve türevleri, Rifamisinler, Vankomisin, Sinerjistinler)

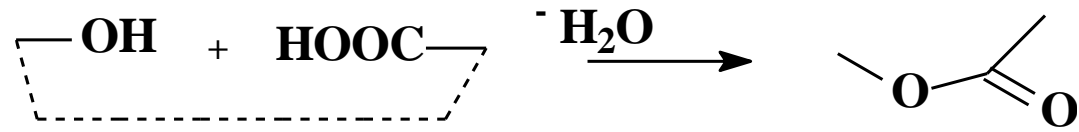


Eritromisin ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$)

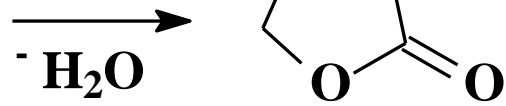
Klaritromisin ($R_1, R_2 = \text{CH}_3$)

Gerçek Makrolidlerin Ortak Özellikleri

1) Makrosiklik Lakton Halkası: 12, 14, 16 veya 17 atom içeren **Lakton halkası** taşırlar.

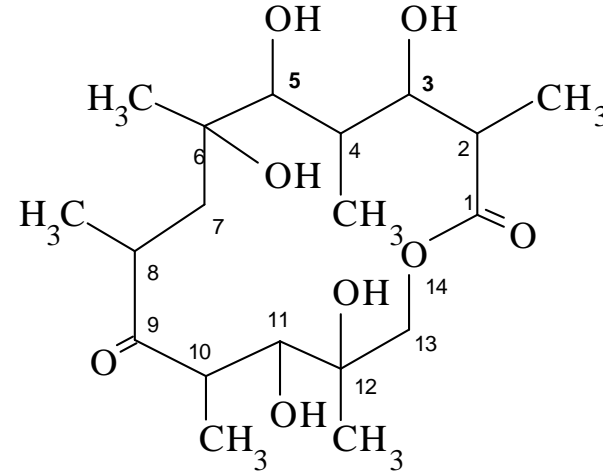


iç ester



γ -hidroksi bütirik asit

γ -butirolakton
(1,4-butanolid)

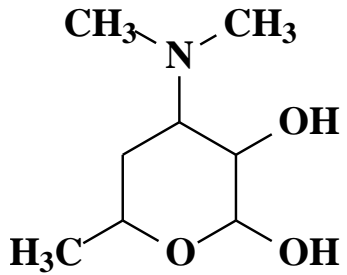


Eritronolid

Gerçek Makrolidlerin Ortak Özellikleri

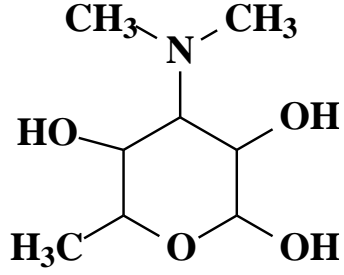
2- En az 1 tanesi **amin grubu** taşıyan 2 veya 3 **oz** molekülü taşırlar. Amin (Dimetil amin) grupları moleküle bazik özellik sağlar. $pK_a=6-9$. Amin üzerinden tuzları hazırlanabilir. Serbest baz halde suda az çözünürler.

Amin grubu taşıyan bazik yapıda ozlar



D-Desozamin

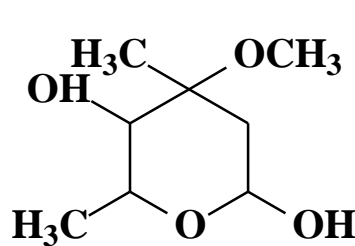
Eritromisin A, B,C
Oleandomisin
Azitromisin



D-Mikaminoz

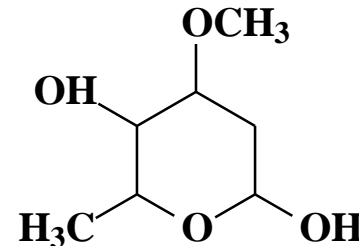
Karbomisin,
Spiramisin,
Leukomisin
Kitasamisin

Nötr yapıdaki ozlar



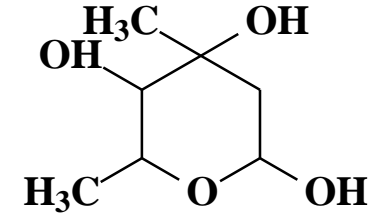
L-Kladinoz

Eritromisin



L-oleandoz

Oleandomisin
Azitromisin



L-Mikaroz

Karbomisin,
Spiramisin,
Leukomisin
Eritromisin-C
Kitasamisin

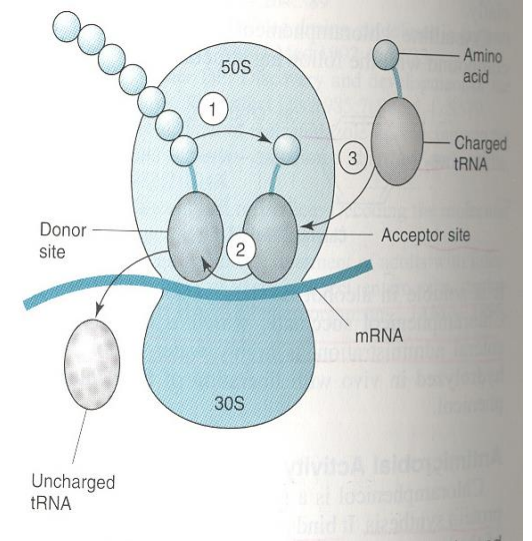
3- Lakton halkası ile şekerler **eter** bağları (**glikozit bağ**) ile birbirine bağlanır.

ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUMU ve ETKİ MEKANİZMASI

Özellikle Gr(+) bakterilere, bazı Gr(-) lere (difteri, brusella gibi), riketsiyalara etkilidirler. Gr(+) bakterilerden özellikle stafilokoklara karşı etkileri fazladır.

Bakteri ribozomlarının 50S alt birimlerine bağlanarak aynı yere t-RNA molekülünün bağlanmasını önlerler, böylece **protein sentezi engellenir**. Genellikle BAKTERİYOSTATİK..

Streptokoklara karşı BAKTERİSİD

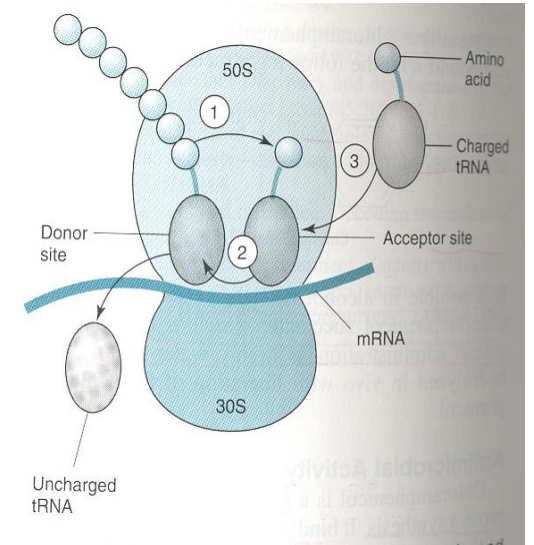


ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUMU ve ETKİ MEKANİZMASI

Bakteri ribozomunda ERİTROMİSİN ve diğer MAKROLİDLERİN bağlandığı yerin yanına KLORAMFENİKOL ve LİNKOZAMİDLER de bağlanır.

Etki yerleri bitişik olduğu için bu 3 antibiyotik türü birbirlerinin bağlanmalarını engelleyebileceğinden birbirlerinin antibakteriyel etkisini önler; **dolayısıyla birlikte kullanılmamalıdır.**

Ayrıca bu antibiyotikler arasında çapraz direnç sorunu vardır.

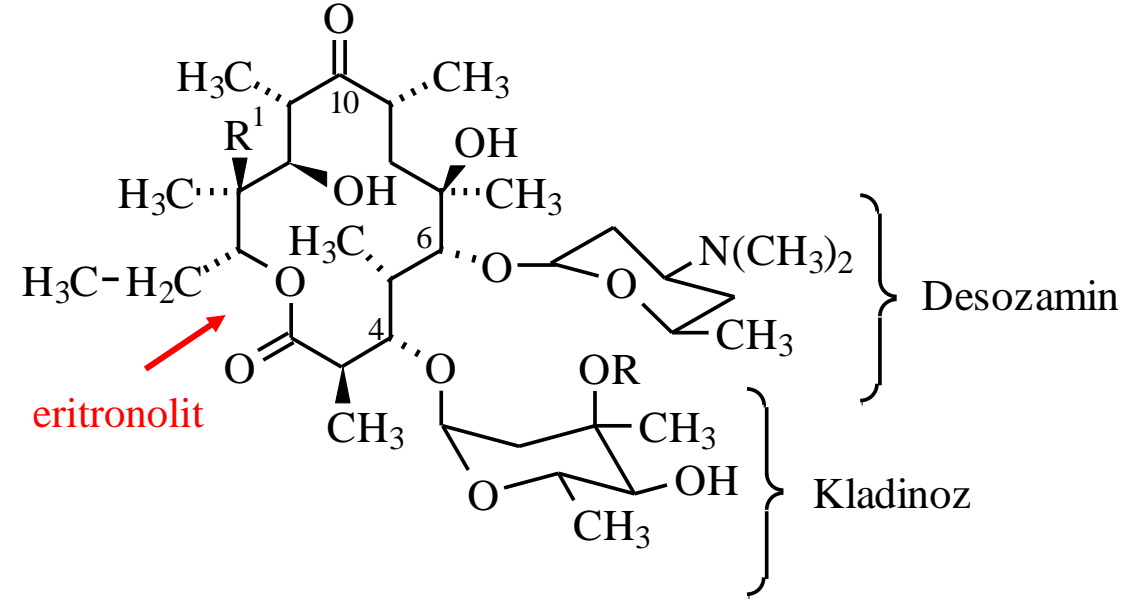


Eritromisin

Erytrocin^R Erimicin^R, Eritro^R

Ondört üyeli makrolidlerin ilk örneği olan eritromisin, bu grubun en önemli bileşigidir. *Str. Erythreus*'dan A, B, C olarak izole edilmişlerdir. Tedavide kullanılan **%90 oranında bulunan Eritromisin A** dır. Bileşiğin belli yapısal özellikleri şöyledir.

- ✓ 14 Üyeli lakton (eritronolit) C-10 da bir keton fonksiyonu içerir.
- ✓ C-4 ve C-6 da aglikona iki glikozidik bağla bağlı oz taşır. C-4'e α -glikozidik bağla kladinoz, C-6' ya β -glikozidik bağla amino şeker (desozamin) bağlıdır.
- ✓ C-7, C-12 ve C-13 de hidroksil grupları bulunur.
- ✓ 3,5,7,9,11,13. Konumlarında metil grupları.

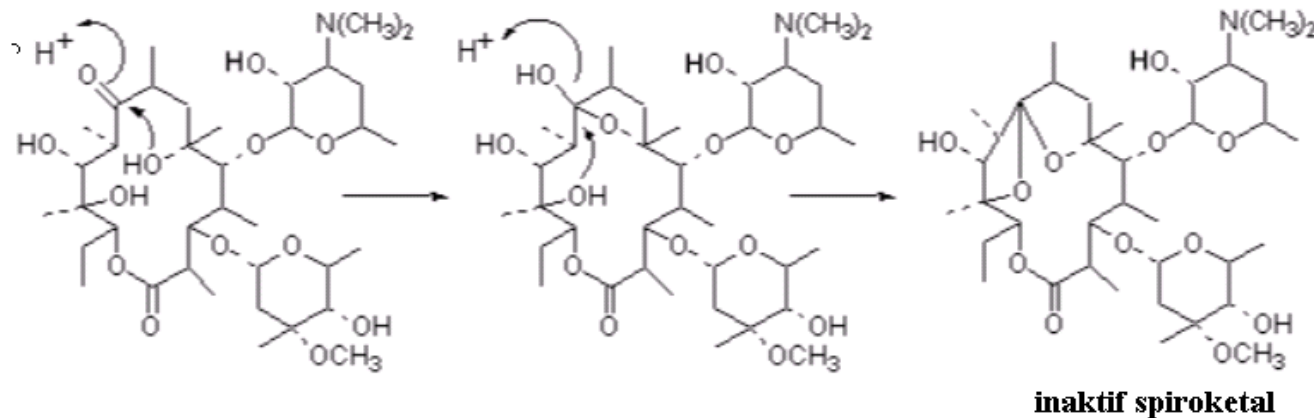


Bileşik	R	R ¹
Eritromisin-A	CH ₃	OH
Eritromisin-B	CH ₃	H
Eritromisin-C	H	OH

Eritronolit yapısının numaralandırılması IUPAC'a göre «O» den başlanarak verilir. Bazı kaynaklar ise Karbonil «C» unundan başlar.

Eritromisin

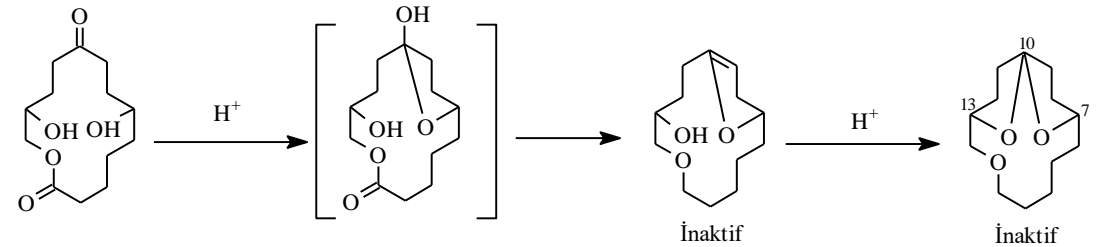
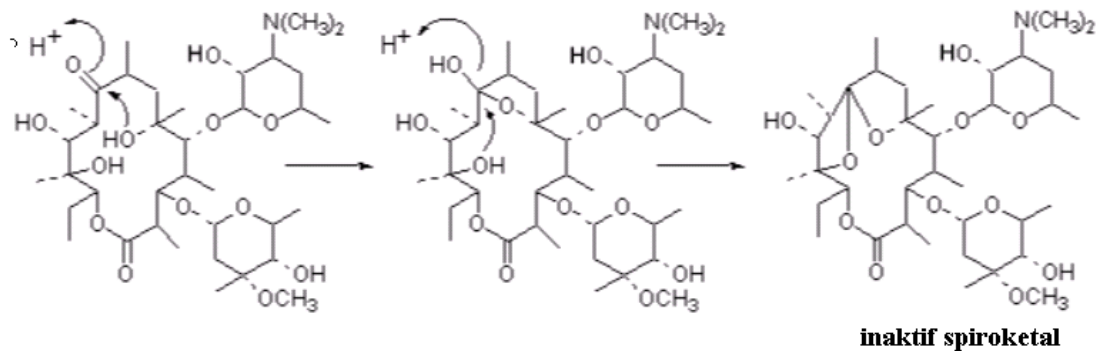
- ✓ Dimetil amino gruplarından dolayı sulu çözeltisinde pH=8-10.5.
- ✓ Bunun üzerinden asitlerle suda çözünen tuzları hazırlanabilmektedir. Oral yada lokal uygulamada **baz eritromisin** kull.
- ✓ Baz eritromisin pH 4 veya altında (asit ortamda) dayanıksızdır. Dolayısıyla **oral verildiğinde midede önemli ölçüde inaktif olur.** Bileşiğin bozunması irreversibl dır.
- ✓ Mideden geçerken eritromisinin bozulmasını engellemek için aside dayanıklı filmle kaplı tabletler veya barsak kaplamalı granül yada pelletlerle doldurulmuş kapsüller şeklinde hazırlanır.



Eritromisin

Eritromisinin 10 numaralı konumundaki keton grubu, 13 numaralı konumdaki hidroksil gruplarıyla molekül içi ketalizasyona uğrar. Bir molekül su kaybıyla 9-10 arasında çifte bağ taşıyan, geri dönüşsüz 7-10 hemiketal yapısını oluşturur ki bu bileşik inaktiftir. Ayrıca **oluşan internal siklik ketal yapısı mide kramplarınada** neden olur.

Eritromisinin saklanma koşullarına dikkat edilmelidir

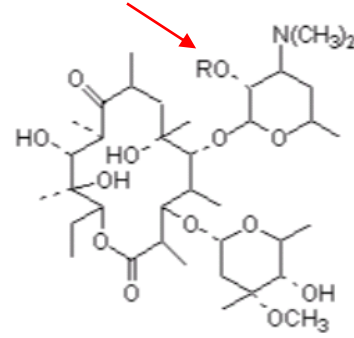


Eritromisin'in asite dayanıklılığını ve suda çözünürlüğünü artırmak üzere hazırlanan türevleri;

Eritromisinin tuz ve esterleri daha dayanıklıdır.

Desozamin üzerindeki $-OH$ den esterleri, dimetilamin grubundan tuzları hazırlanabilir.

Eritromisin propiyonat, asid ortamda oldukça dayanıklıdır. Dolayısıyla ağız yoluyla kullanılabilir. **Eritromisin propiyonat'ın lauril sülfat tuzu** ağız yolu ile kullanımda tercih edilmektedir. Çünkü hem aside dayanıklı hem de absorpsiyonu daha iyidir.



Bileşik

Eritromisin baz

Eritromisin HCl

Eritromisin estolat

Eritromisin etil süksinat

Eritromisin gluseptat

Eritromisin laktobionat

Eritromisin stearat

R

H

H

COEt

$CO(CH_2)_2CO_2Et$

H

H

H

Tuz formu

-

HCl

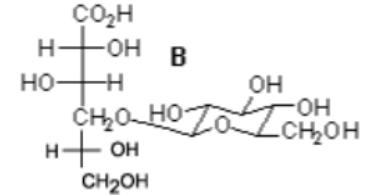
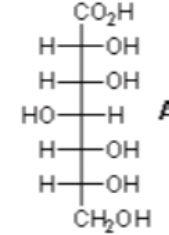
$Me(CH_2)_{11}OSO_3H$

-

A

B

$Me(CH_2)_{16}CO_2H$



Eritromisin propionat + Lauril sülfat

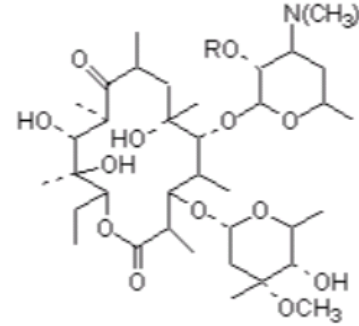
Eritromisin Estolat

Eritromisin

Eritromisin etil süksinat
Eritromisin etil karbonat
Eritromisin stearat

Ağız yolu ile kull. Suda az çöz. Aside dayanıklıdır.
Fakat az absorbe edilirler.

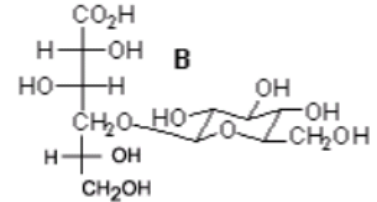
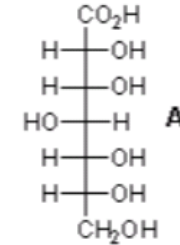
Eritromisin etil karbonat esteri organizmada absorpsiyondan önce hidroliz olur ve baz eritromisin açığa çıkararak aktivitesini gösterir. **Pediyatrik süspansiyon** hazırlanmasında kull.



Bileşik
Eritromisin baz
Eritromisin HCl
Eritromisin estolat
Eritromisin etil süksinat
Eritromisin gluseptat
Eritromisin laktobionat
Eritromisin stearat

R	Tuz formu
H	-
H	HCl
COEt	Me(CH ₂) ₁₁ OSO ₃ H
CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	-
H	A
H	B
H	Me(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H

Eritromisinin dimetilamin grubu üzerinden laktobionik asit ve glukohেপ্তanik asit ile suda çözünen tuzları hazırlanabilir.



Laktobionik asit
Glukohেপ্তanik asit

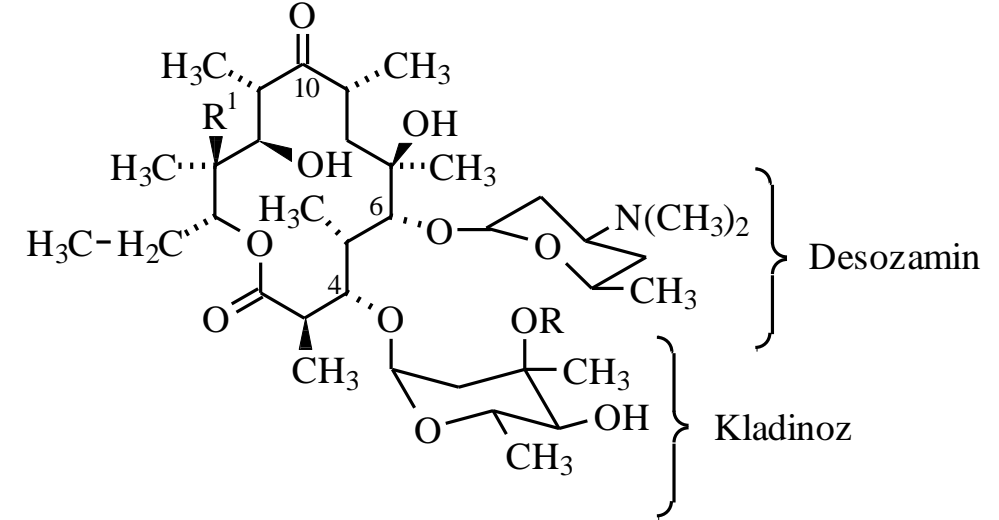
Laktobionat
Glukohেপ্তanat

Eritromisin nin **parenteral** preparatlarının hazırlanmasında kull.

- ✓ Eritromisinin yarılanma ömrü $t_{1/2}$ iki saattir.
- ✓ Metabolitlerinin büyük bölümü safra yoluyla atılır. Genel olarak aminoöz da *N*-demetilasyon sonucu oluşan *N*-demetileritromisin, antibakteriyel etkisini kaybeder.

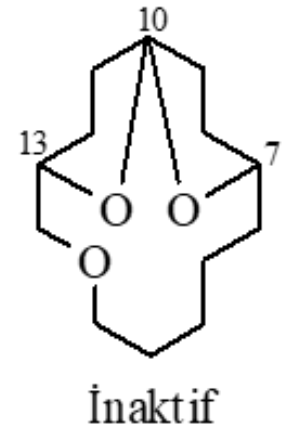
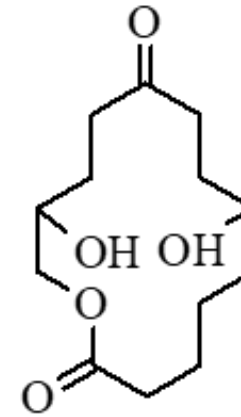
✓ **Tersiyer amin** yapısı antibakteriyel etki için önemli bir yapısal özelliktir.

- ✓ Teofilin, karbamazepin ve metilprednizolon gibi ilaçlarla etkileşir. Bunların oksidasyonlarını inhibe ederek yarılanma ömürlerini uzatır.



Eritromisinin kinetik ve fizikokimyasal özelliklerinin düzeltilmesi için, **klaritromisin** (7-metil eter türevi), **roksitromisin** (10-oksim eter türevi), **diritromisin** (10N-12-O-oksazin), **azitromisin** (10-11 arası azot eklenmesi) gibi yarı sentetik türevleri hazırlanıp tedaviye sunulmuştur. *Bu türevler ile intramoleküler ketal oluşumunun engellenmesi sağlanmıştır.*

Bileşik	Biyoyararlanım %	Yarıömrü $t_{1/2}$
Eritromisin	25-50	1,5-3
Klaritromisin	55	5
Roksitromisin	75	10-12
Azitromisin	40	12

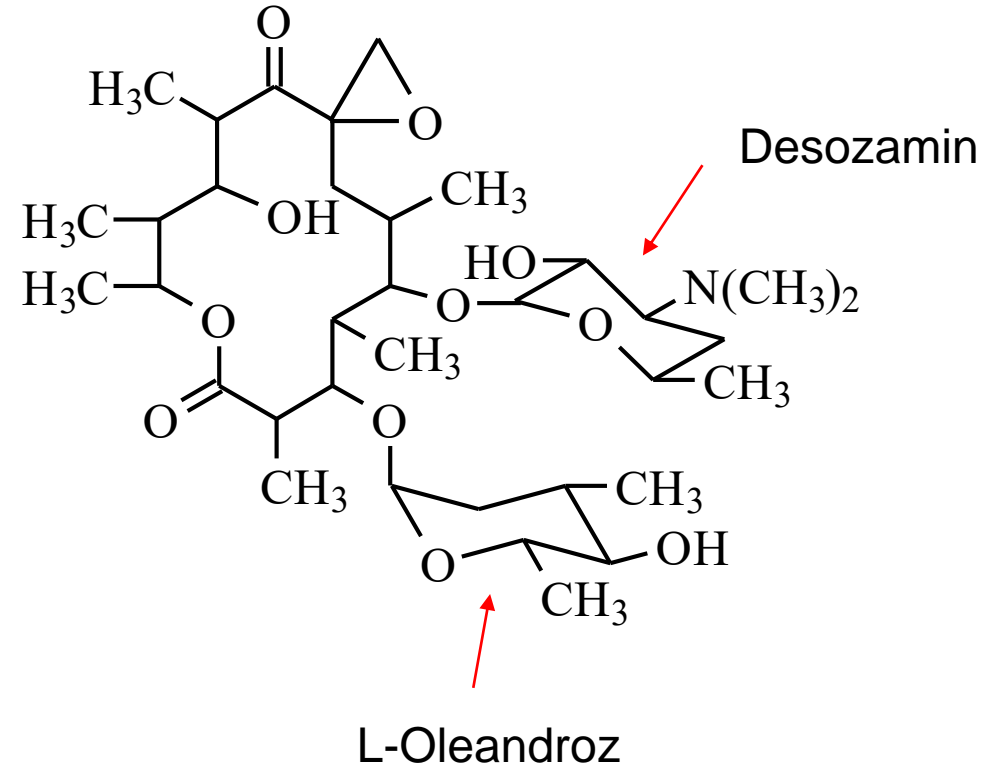


Oleandomisin

Streptomyces antibioticus'tan izole edilir

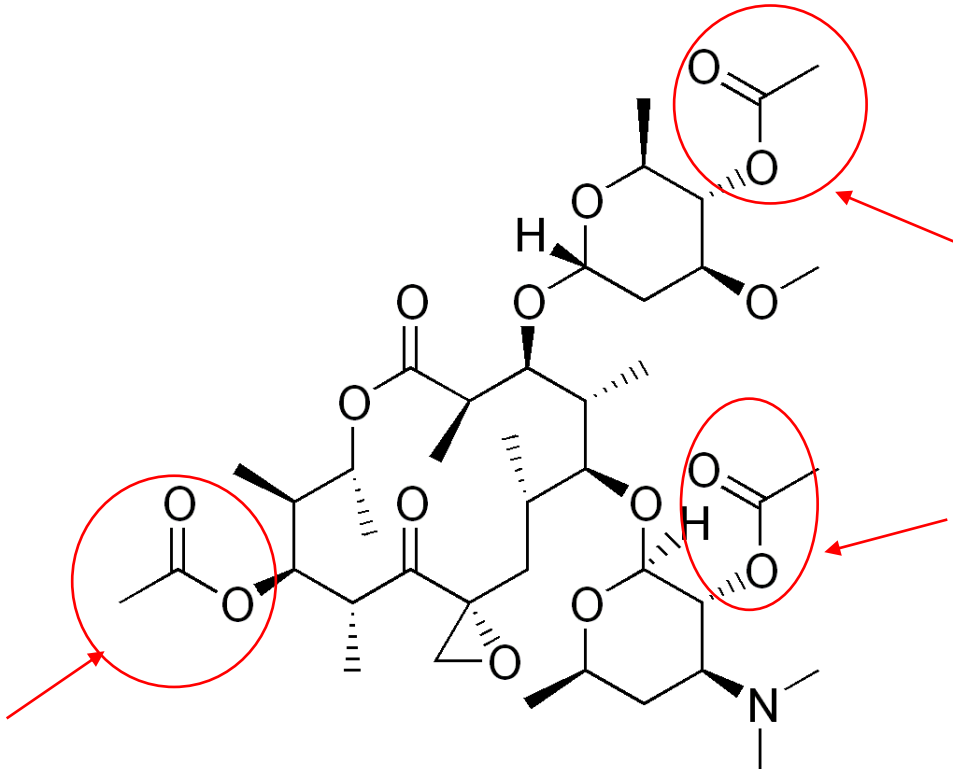
Aglikonu **14 atomlu** lakton halkası olan oleandolid dir. .

Desozamin (amino şeker),
L-Oleandroz (nötr şeker)



Troleandomisin (Triasetiloleandomisin) Tao^R Tekmisin^R Triocetin^R

Triasetiloleandomisin, oleandomisinin'in 3 adet hidroksil grubu üzerinden sentetik olarak türetilmiş **triasetil esteridir**. **Eritromisine göre asite daha dayanıklıdır**, Ağızdan alındıktan sonra gastrointestinal kanalda absorbe olur ve daha iyi absorblanır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılır.



Klaritromisin

Claricide^R, Klacid^R, Klax^R

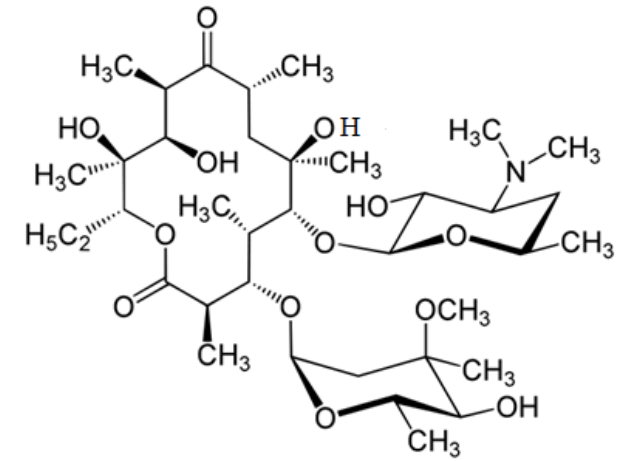
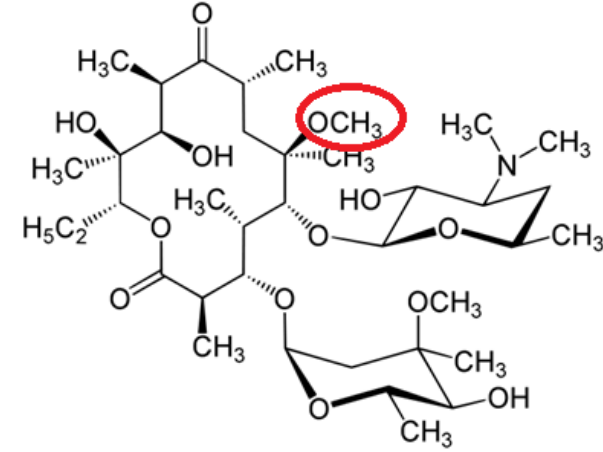
Eritromisin'in 7-Metileter türevidir. Monograflarda 6-O-metileritromisin A olarak geçer.

Eritromisinden daha iyi dokuya penetre olur.

Asite dayanıklı ve uzun etkilidir (İnternal ketal oluşumu önlenmiş). Midede daha dayanıklı ve spiroketal oluşmaması nedeni ile kramp yan etki az. Karaciğerde kısmen (C-14 hidroksilasyon) metabolitine dönüşür ki bu metabolitte ana bileşik kadar etkilidir.

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında, son zamanlarda ise çocuklarda bulaşma ile ortaya çıkan **pnömoninin tedavisinde** kullanılmaktadır.

Klaritromisin ayrıca ***Helicobacter pylori*** ye karşı oldukça etkilidir dolayısıyla **peptik ülser** tedavisinde omeprazol ile birlikte kullanılır.

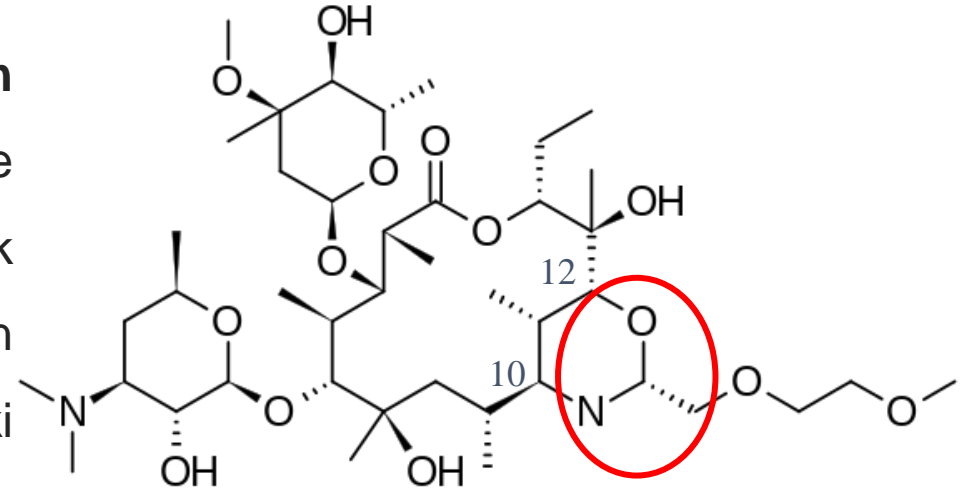


Eritromisin

Diritromisin

Dynabac^R

✓ *In vivo* olarak eritromisinden daha etkili olan Diritromisin oral yolla alındıktan sonra hızla absorbe edilir, [non-enzimatik](#) yolla [hidroliz](#) olarak mikrobiyolojik aktif olan **eritromisilamin**'e dönüşür. (Eritromisilamin eritromisinin eritronolid aglükonunun 10. konumdaki keto grubunun amin grubuna çevrilmesi ile oluşan bir türevidir.) Metabolitide antibakteriyal etkiye sahiptir. Uzun süreli etkilidir.



10-N-12-O-Oksazin-eritromisin

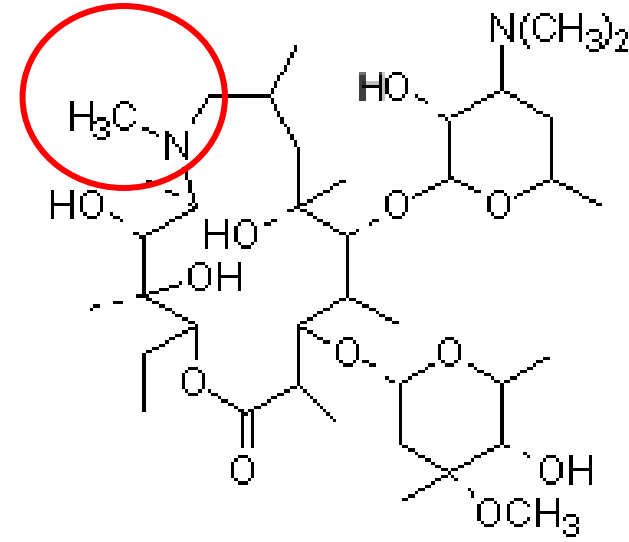
- ✓ Klaritromisin gibi *Helicobacter pylori* ye karşıda etkilidir.
- ✓ Diritromisin (eritromisilamin) [karaciğerde](#) metabolizmaya uğrar. Diritromisinin eliminasyon yarı ömrü 30-44 saattir. [Postantibiyotik](#) etkiye sahiptir.

POST ANTİBİYOTİK ETKİ: Bazı antibiyotikler düşük doz uygulamayı takiben bakteri üremesini uzun süre duraklatırlar ve fagositozu kolaylaştırırlar. Aminoglikozidler, Vankomisin, Karbapenemler (imipenem; meropenem) ve Kinolonların post antibiyotik etkileri vardır.

Azitromisin

Azitro^R, Azro^R, Zitromax^R

- ✓ Kimyasal olarak, C-10 ile C-11 arasına N-Metil grubu sübstitüsyonu yapılmış. Makrolitlerin bir alt grubu olan azalid grubu bir antibiyotiktir. (**Aza-makrolid**).
Mide asidine Eritromisinden daha dayanıklıdır.
- ✓ Eritromisine göre bir diğer üstünlüğü etki süresinin **uzun** olmasıdır. Uzun yarılanma ömrü: günlük tek doz.
- ✓ GI sistemden kolayca emilir ancak aç karnına emilim daha fazladır. Eritromisine kıyasla daha iyi serum seviyesine sahiptir.
- ✓ Diğer makrolitlere kıyasla artmış Gram(-) aktivite (böylece geniş spektrumlu).
- ✓ Duyarlı organizmalara bağlı enfeksiyonlarda; bronşit, *S.pneumonia* veya *H.influenza*'nın neden olduğu hafif şiddette toplumda kazanılmış pnömoni vakaları gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarında; deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; akut otitis media'da ve sinüzit dahil üst solunum yolları enfeksiyonlarında endikedir.

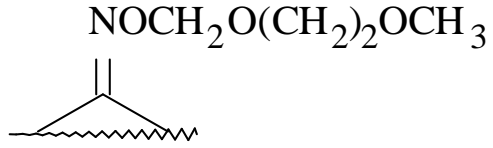


Azithromycin

11-aza-10-deoksi homoeritromisin

Roksitromisin

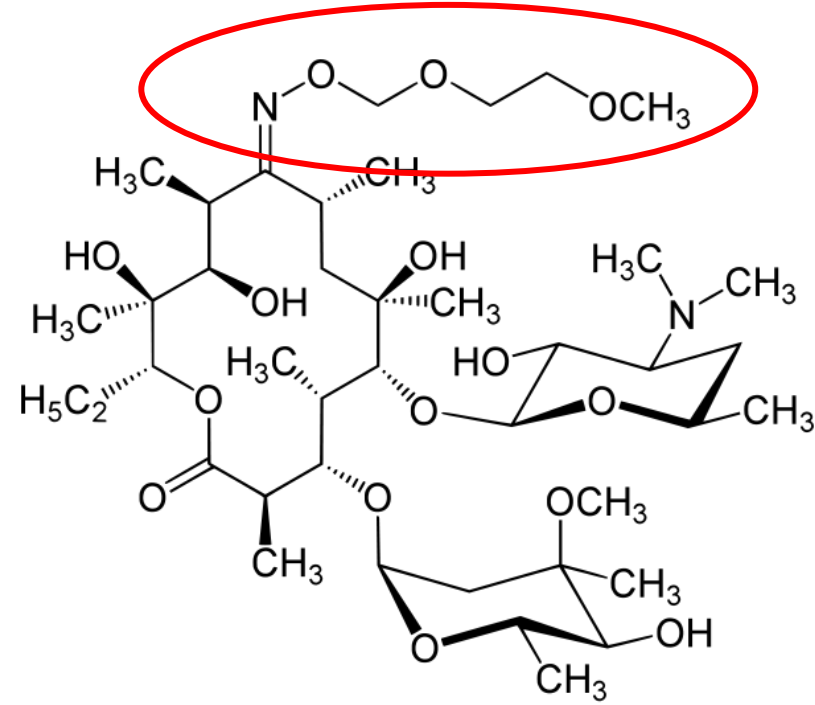
Rulid^R



Eritromisin **10-[O-[(2-metoksietoksi)metil]oksim]** türevidir.

Z izomeri daha aktiftir.

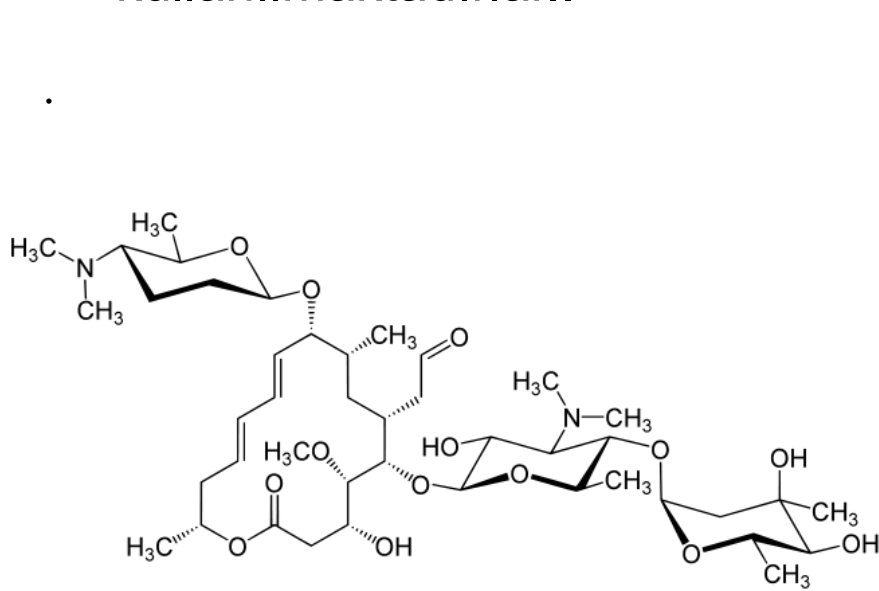
Antibakteriyel spektrumu eritromisine benzer, asite daha dayanıklıdır.



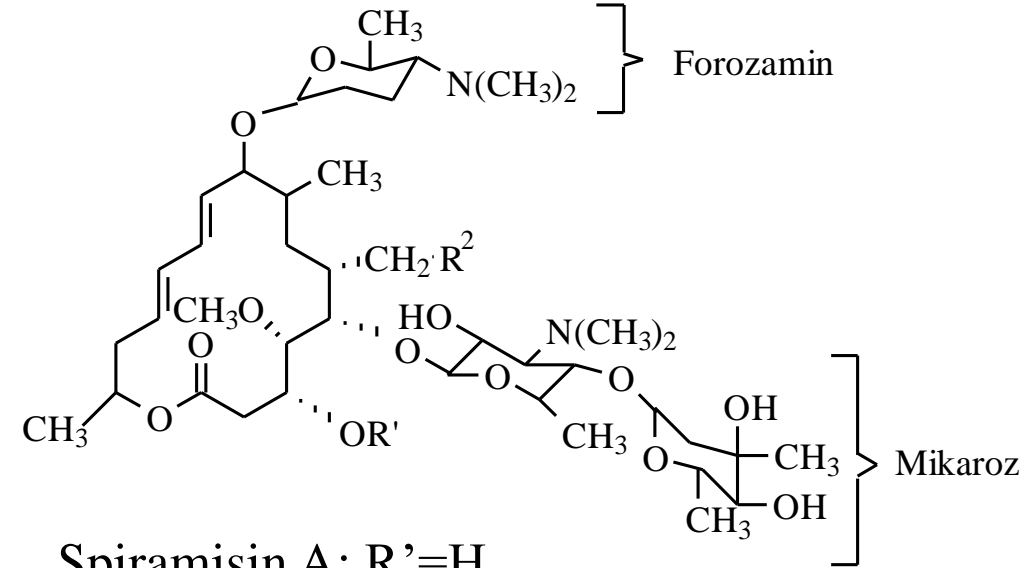
Spiramisin

Rovamycine^R

- ✓ *Streptomyces ambofaciens* kültürlerinden izole edilmiştir: 16 atomdan oluşmuş aglikona sahiptir. Spiramisin A, B ve C karışımı halindedir. Eritromisin'den daha az aktiftir.
- ✓ Spiramisin, dokuya iyi nüfuz ettiği için %1 lik pomatları **göz enfeksiyonlarında** kullanılır.
- ✓ Spiramisin geniş etki spektrumları nedeniyle özellikle veteriner hekimlikte de kullanılmaktadırlar..



Spiramisin



Spiramisin A: R'=H,

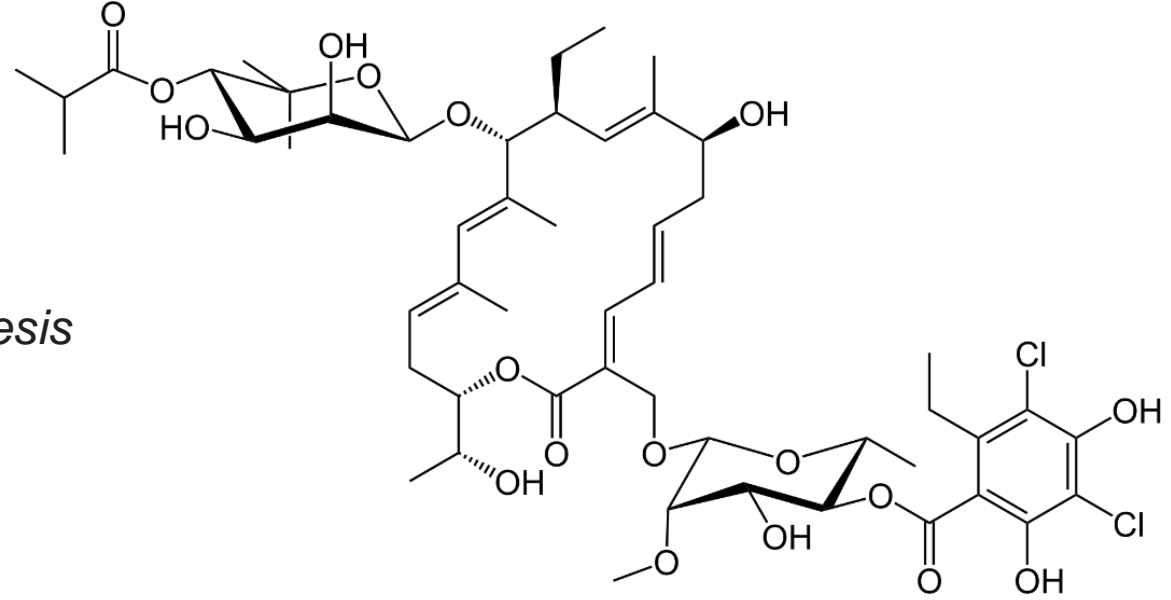
Spiramisin B: R'=COCH₃,

Spiramisin C: R'=COCH₂CH₃

Fidaksomisin

Aktinomisetlerden elde edilmiştir.

[Dactylosporangium aurantiacum](#) alt türü *hamdenesis*



Mayıs 2011 FDA onayı.

18 Atomdan oluşmuş makrosiklik lakton halkası taşır.

Fidaksomisin: *Clostridium difficile* bağlantılı ishal tedavisinde kullanılır. Fidaksomisin, dar spektrumlu (*C. difficile*'ye özgül) bir makrosiklik RNA polimeraz enzim inhibitörü antibiyotiktir.

İlacın standart dozu erişkinlerde 10 gün süreyle 12 saatte bir oral 200 mg'dır. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve gastrointestinal kanama sık yan etkileri arasındadır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir

MAKROLİDLER

ROKSİTROMİSİN,

KLARİTROMİSİN ve

AZİTROMİSİN'in

**oral biyoyararlanımı besinlerle azaltılır,
yemeklerden 1 saat önce alınmalıdır.**

KETOLİDLER

- ✓ Özellikle makrolitlere dirençli üst ve alt solunum yolu patojenlerine etkili yeni bir grup bileşiktir.
- ✓ Eritromisin A'nın yarı sentetik türevleridir (Telitromisin, Setiromisin, Solitromisin)

Telitromisin Ketek^R

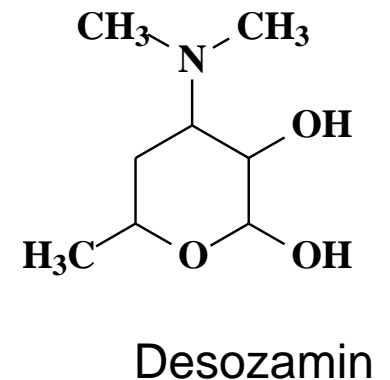
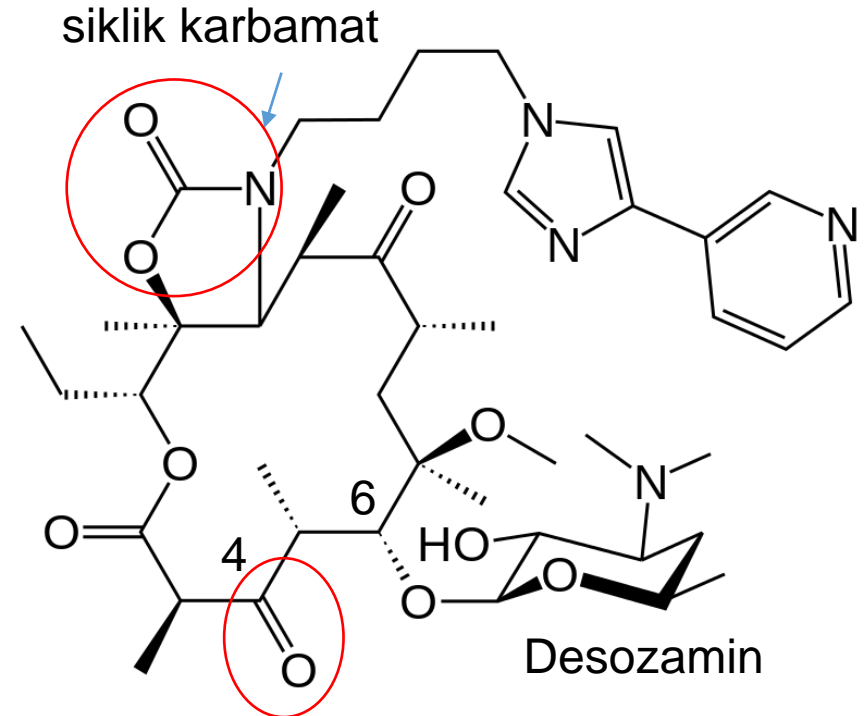
Telitromisin, klinik düzeyde kullanılmaya başlanan ilk ketolid ailesi antibiyotığıdır.

- ✓ Eritromisinin makrolakton ve 6. konumdaki Desozamin sabit, 4. konumdaki L-Kladinoz ayrılıp -OH grubu =O grubuna oksitlenmiş, 12. ve 13. konumlardaki -OH grupları üzerinden siklik karbamatları hazırlanmıştır.
- ✓ **Bu kimyasal değişiklikler asit dayanıklılığı, ribozoma bağlanma ve antimikrobiyal etki gücünde artış sağlamaktadır.**

Klaritromisin'e benzer etki spektrumuna sahiptir,

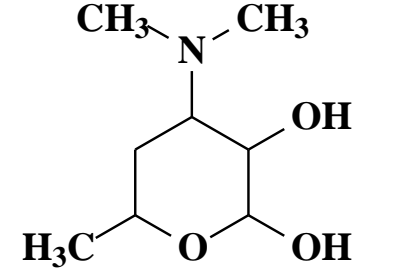
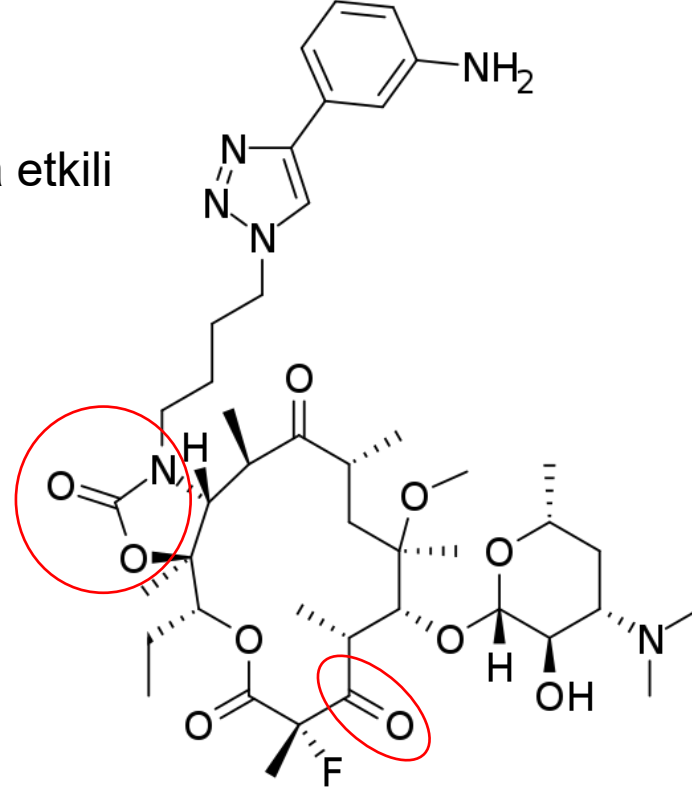
- ✓ Dirençli m.o'lara da etkilidir,
- ✓ Ribozomların 50S alt birimlerine makrolitlerden daha yüksek affinite ile bağlanır.
- ✓ Özellikle Beta laktam ve makrolitlere dirençli *Streptococcus pneumoniae*' ye karşı, bu bileşiklere kıyasla, en az 10 kez daha güçlüdür.

Streptococcus pneumoniae: Günümüzde sıklıkla görülen solunum yolu enfeksiyonlarının (pnömoni, kronik bronşit, sinüzit, akut otitis media vb.) en önemli etkenlerinden biridir.



Solitromisin

Pnömoniye karşı oldukça etkili



Desozamin

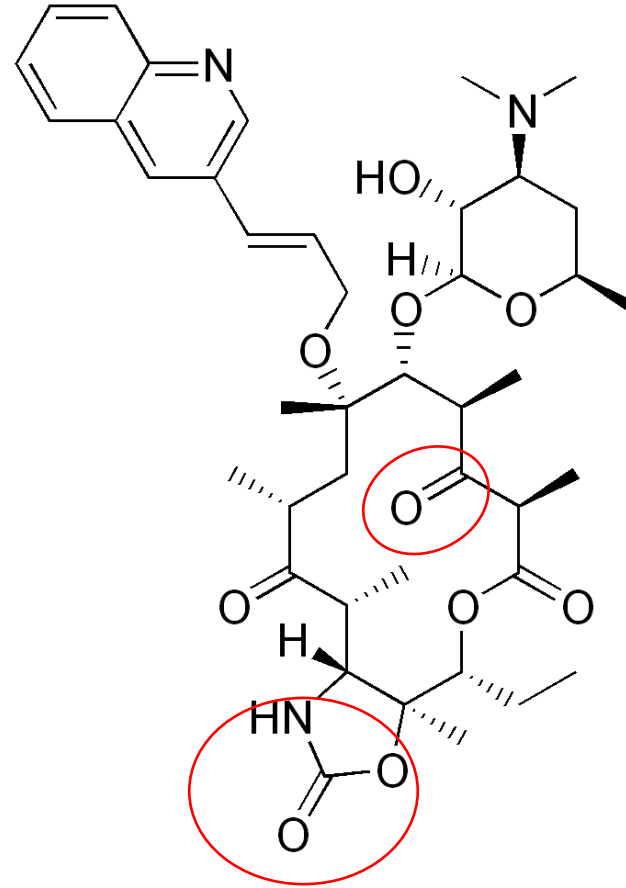
Etki spektrumu ve etki mekanizması telitromisine benzer. Diğer makrolidlerden MRSA ve dirençli streptokoklar üzerine etkisinin olması ile ayrılır.

Setiromisin

Restanza^R

Faz III klinik denemelerde.

Pnömoniye karşı oldukça etkili.



KLORAMFENIKOLLER



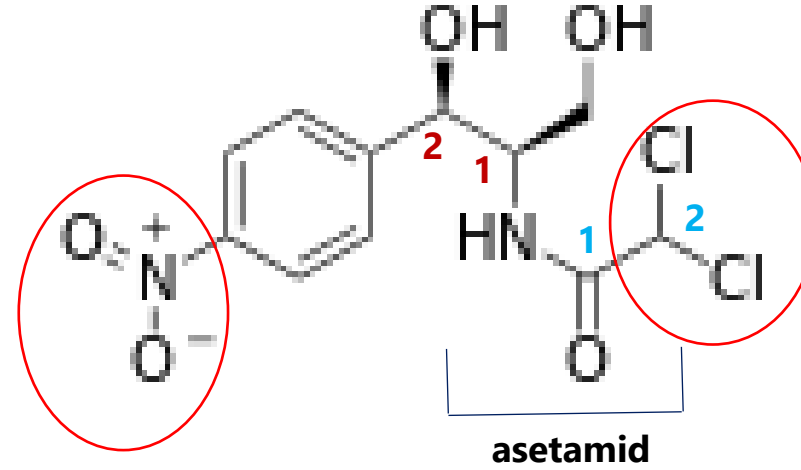
Kloramfenikol

Armisetin kapsül 250mg /süspansiyon 125 mg/5ml
Gemsetin süksinat İ.M./İ.V. Liyofilize Enjektabl Flakon

Kloramfenikol ilk geniş spektrumlu oral olarak aktif bir antibiyotiktir.

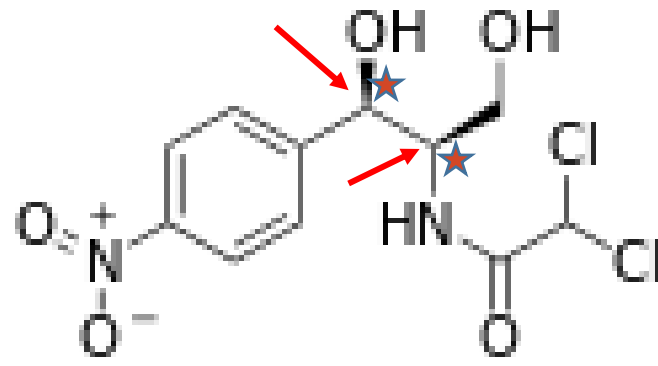
1947 Yılında *Streptomyces venezuellae* kültürlerinden elde edilmiştir.

Kloramfenikol doğal bileşikler içerisinde; **NO₂** grubu, **gem-dikloro** grubu taşıyan nadir yapılardandır. ilk başlarda fermentasyon ürünü olarak elde edildiyse de, şimdilerde kimyasal sentez yolu ile elde edilmektedir.



(1R,2R)D(-)-threo-**2,2**-Dikloro-N-[**2**-hidroksi-**1**-(hidroksimetil)-**2**-(4-nitrofenil)**etil**]**asetamit**

Stereoizomeri



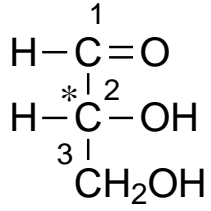
2 Adet asimetric karbon atomu taşır. **4 diastromeri vardır.** 4 Karbonlu şekerlerin konfigurasyonu ile benzerliği nedeniyle «**threo**» ve «**eritro**» olarak isimlendirilirler. Kloramfenikol 2 çift enantiyomere sahiptir.

D (-) ve L (+)-eritro

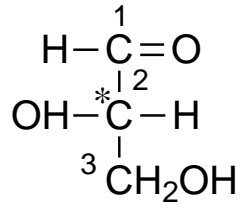
D (-) ve L (+) –threo

Sadece **D(-) threo** veya **(1R,2R)** stereoizomeri güçlü bakterisid aktiviteye sahiptir. Doğal kloramfenikol; **D(-) threo** yapısındadır. Aktif olan diastromerin saflaştırılması gereklidir. Ancak toksisitesinden dolayı çok kullanılmamaktadır.

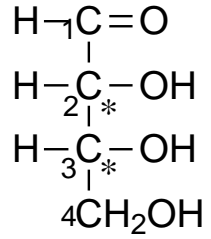
Stereoizomeri



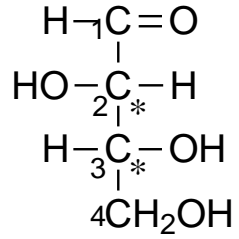
D-(+)-Gliseraldehit



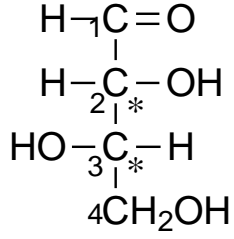
L-(-)-Gliseraldehit



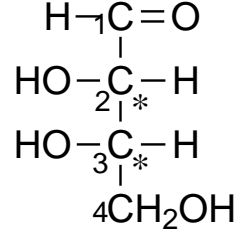
D-(-)-eritroz
I



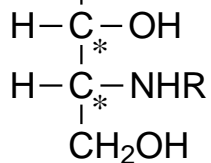
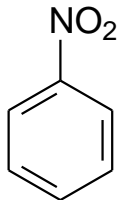
D-(-)-treoz
II



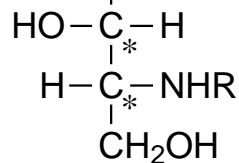
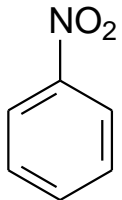
L-(+)-treoz
III



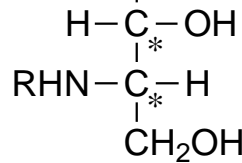
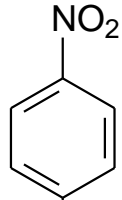
L-(+)-eritroz
IV



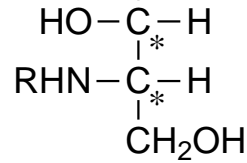
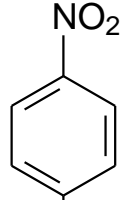
D-eritro



D-treo



L-treo



L-eritro

Diastereoizomer: Birden çok asimetric karbonu bulunan bileşiklerde görülen bir izomer türü olup birbirinin stereoizomeri olduğu halde enantiyomeri olmayan yapılara verilen isimdir.

Absolu konfigürasyonların bilinmediği zamanlarda 2 asimetric Karbon atomu (C*) bulunan yapılarda aynı süstitüentlerin C*-C* bağının aynı tarafta bulunması halinde «eritro», birinin bir tarafta diğerinin karşı tarafta bulunması durumunda ise «threo» ön ekleri ile isimlendirilirlerdi. D ve L şeklinde ifade 1905 yılında Rosanolf tarafından ortaya atılmıştır. Gliseraldehit referans seçilmiş ve -OH grubu solda ise «L», sağda ise «D» sembolü verilmiştir. Günümüzde D ve L harfleri yerine R ve S kullanılır ve polarize ışığın çevrilmesine göre (+) ve (-) işaretleri bu harflerden sonra parantez içinde belirtilir.

I ve IV enantiyomerler

II ve III enantiyomerler

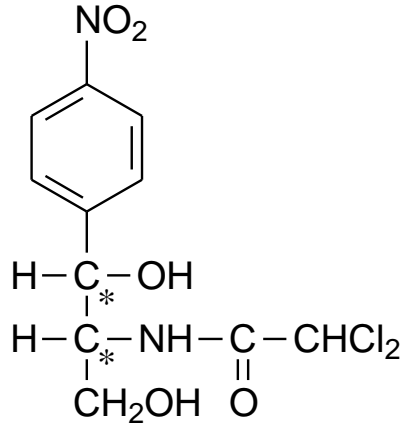
I ve III enantiyomer değiller, diastereoizomerlerdir.

III ve IV enantiyomer değiller, diastereoizomerlerdir.

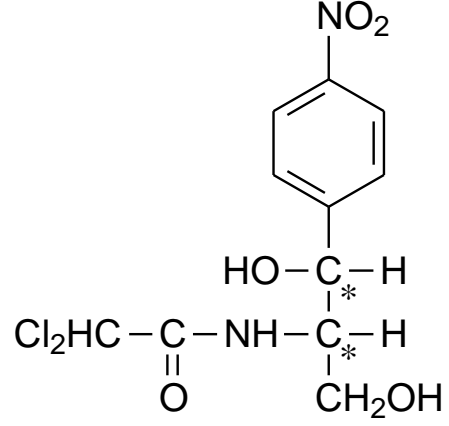
II ve I enantiyomer değiller, diastereoizomerlerdir.

II ve IV enantiyomer değiller, diastereoizomerlerdir.

Kloramfenikol'un enantiyomerleri ve bakterisit aktivite sonuçları

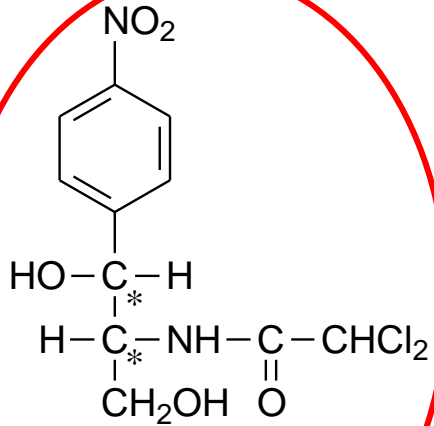


D(-)-eritro-
1S,2R

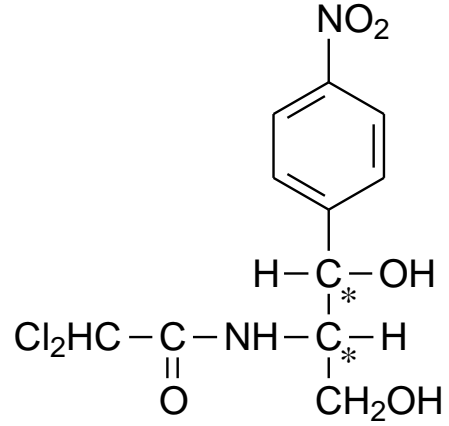


L(+)-eritro
1R,2S

enantiyomerler



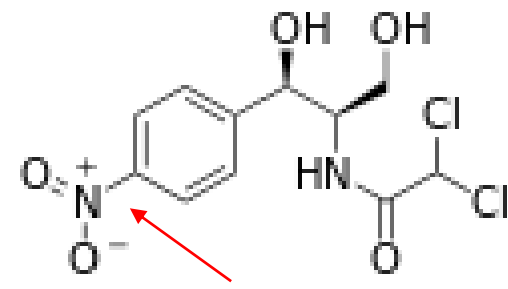
D(-)-threo
1R,2R



L(+)-threo
1S,2S

Konfigürasyon	Bakterisit Aktivite
(-) (1R,2R) (-)-threo	100
(+) (1S,2S) (+)-threo	0,4
(-) (1S,2R) (-)-eritro	0,4
(+) (1R,2S) (+)-eritro	2

TOKSİSİTE-KAN TABLOSU BOZUKLUKLARI



Ancak toksisitesinden dolayı çok kullanılmamaktadır.

1.Uzun süre kullanıldığında geri dönüşlü agranülositoz (akyuvar sayısının azalması) ve trombositopeni ortaya çıkar. Hemotoksitesi **aromatik nitro grubunun redüksiyonuna bağlı olarak nitrozo ve hidroksil amin** oluşumuna bağlıdır. (ilaç kesildiğinde reversibl)

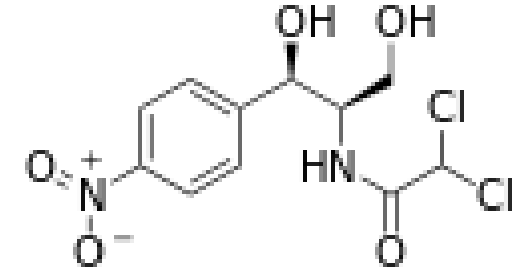
2.Kemik iliğine toksik etkisi dozla ilişkili olmayıp kalıtsaldır. Dozdan bağımsız kan tablosu bozuklukları ve aplastik anemi ve hemolitik anemi, nadiren görülür fakat ölümcüldür. Topik oftalmik kullanım sonucu dahi görülebilir.

TOKSİSİTE-KAN TABLOSU BOZUKLUKLARI

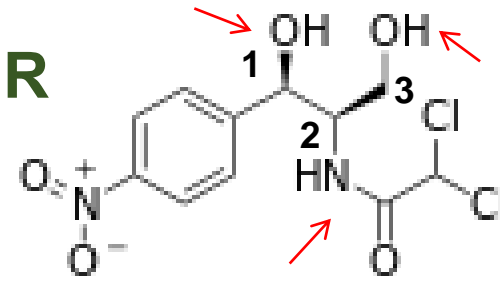
GRAY SENDROMU (Gri Bebek Sendromu):

Prematürelde ve yeni doğanlarda görülen dolaşım kollapsı sendromudur.

Bebekler glukuronit konjugasyonu (primer hidroksil) ile ilacın metabolizmasını gerçekleştiremezler ve değişmemiş **kloramfenikolün vücuttan atılmasını sağlayamazlar**. Bu gibi durumlarda kloramfenikol vücutta birikebilir. Gray sendromu 2 yaşına kadar çocuklarda görülebilir ve erken teşhis sonucu ilacın bırakılması ile geri dönüşümlüdür.

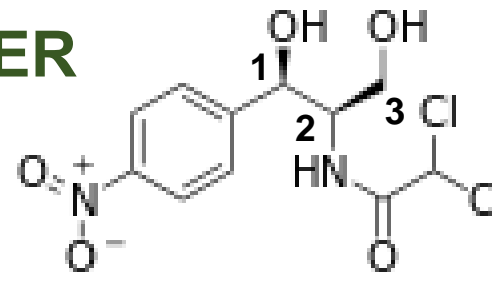


KLORAMFENİKOL-GENEL ÖZELLİKLER



1. Bakteriostatik veya bakterisit (organizmaya ve doza bağlı olarak)
2. Bakteriyel 50S ribozomal alt ünitelerine bağlanarak peptid bağı oluşumunu önleyerek protein biyosentezini engeller.
3. Bağlanma bölgesi **makrolit ve linkozamitlerle aynıdır**. Etki yerleri bitişik olduğu için bu 3 antibiyotik türü birbirlerinin antibakteriyel etkisini önler; **birlikte kullanılmamalıdır**.
4. Geniş spektrum (özellikle Gram(+)) ve anaeroblara karşı).
5. Direnç zamanla, **ilacın asetilasyonunu gerçekleştiren enzim indüklenmesi ile oluşur**. Molekülün 1 ve 3 nolu konumlarından alkollerin asetiltransferaz enzimi ile asetilasyonu sonucunda ve amidin hidrolizi ile bileşik inaktif olur. Bu nedenle yerini Ko-trimaksazol, ampisilin, amoksisilin, seftriakson, fluorokinolonlar almıştır.

KLORAMFENİKOL-GENEL ÖZELLİKLER



6. Kloramfenikol GI kanaldan çabuk emilir, vücutta dağılımı çok iyidir ve idrarla atılır. Karaciğerde glukuronidasyon ile kısmen ve hızla metabolik inaktivasyona uğrar.

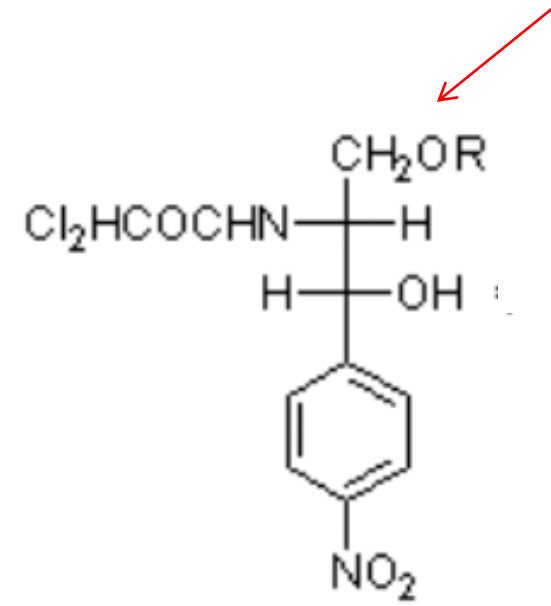
7. Ciddi enfeksiyonların tedavisinde, özellikle **tifo ateşinin** tedavisinde (***Salmonella typhi***) ve ampisilin ile beraber *Haemophilis influenzae* nın neden olduğu menenjit tedavisinde, Rickettsia enfeksiyonlarında tetrasiklinlere alternatif olarak kullanımı vardır.

KLORAMFENİKOL ÖN İLAÇ FORMLARI

Çok acı tadı nedeniyle oral kullanılması özellikle pediyatrik preparatlarda çok zordur. Üç numaralı konumdaki hidroksil grubundan **palmitat** ve **stearat esterleri** hazırlanarak **tadı** düzeltilirken, **enjektabl** preparatlarda **çözünürlüğü** sağlamak için **hemisüksinat esterleri** hazırlanır

• **Hemisüksinat esteri**, iv enjeksiyon için kullanılır. Akciğer, karaciğer, böbrek ve plazma esterazları tarafından hidrolizi sonucu aktif bileşik olan **kloramfenikolu** verir.

• **Plamitat ester** ön ilaç formu oral süspansiyon olarak (kötü tadı maskelemek için) kullanılır ve GI kanalda hidroliz olarak aktif kloramfenikolün emilmesini sağlar.

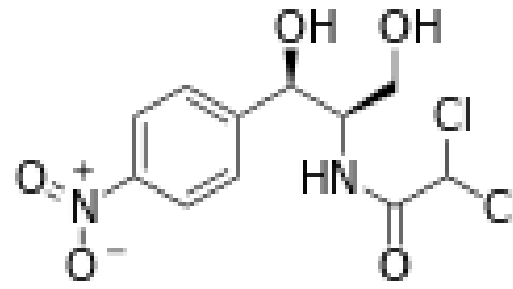


R = H **Kloramfenikol**

R = COCH₂CH₂CO₂H **Hemisüksinat**

R = CO(CH₂)₁₂CH₃ **Palmitat**

Yapı-etki ilişkileri



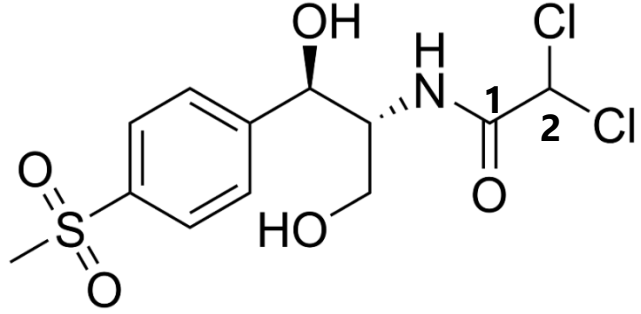
1) Nitro grubu yerine nitril, karboksamit ve sülfonamit grupları **metilsülfon** grubuyla kloramfenikole yakın etkide türevler hazırlanmıştır. Bunlar içinde en iyi örnek “**TİYAMFENİKOL**” dır.

2) Dikloroasetil grubu hidroliz olduğunda aktivite kaybolmuştur. Dibromoasetik asit, diiyodoasetik asit ve **azidoasetik asitle** de etkili bileşikler elde edilmiştir. Bunlardan azidoasetik asitle yapılan türevi **AZİDAMFENİKOL** dır.

3) Propan-1,3-diol yapısı ve fenil halkalarının değiştirilmesinde aktivite kaybolmaktadır.

Tiamfenikol

Urfamycine



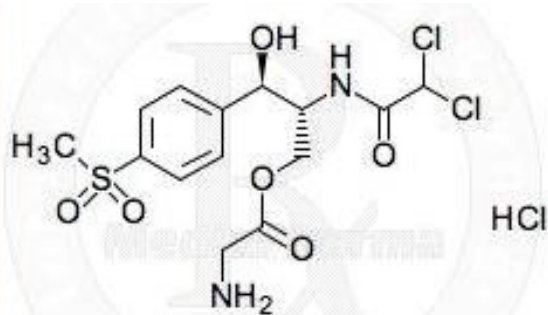
(1R,2R)D-(-)-treo-2,2-Dikloro-N-[2-hidroksi-1-(hidroksimetil)-2-(4-metilsülfonilfenil)etil]asetamit

Kloramfenikole benzer antimikrobiyal spektrum gösterir.

Yeni doğmuş bebeklerde kloramfenikole göre daha az toksiktir.

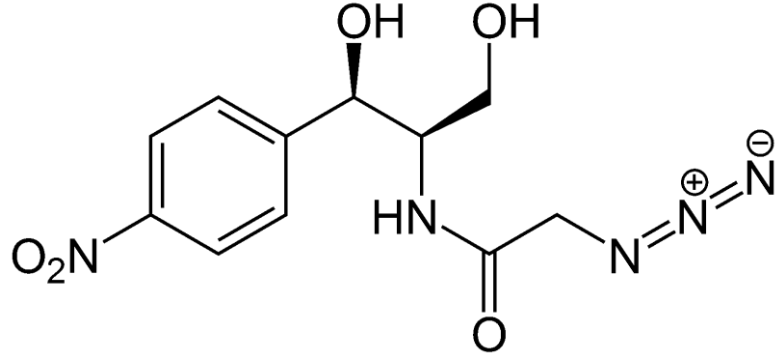
Safra ve idrarda daha çok konsantre olur. İdrar yolları enfeksiyonlarında kloramfenikole göre daha çok kullanılır.

Veteriner hekimlikte de kullanılmaktadır.



Tiamfenikol glisinat hidroklorür

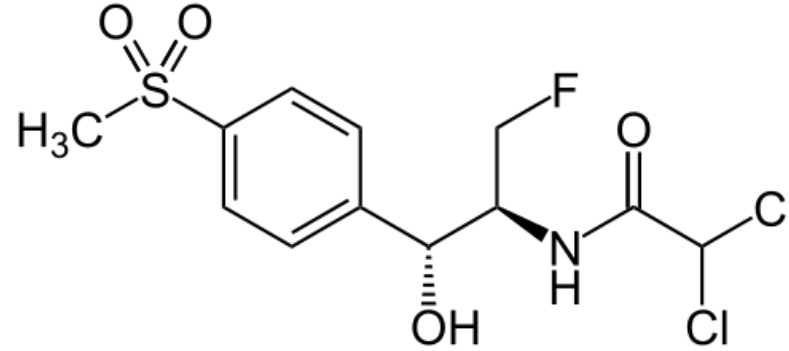
Azidamfenikol



(1R, 2R) D-(-)-treo-2-Azido-N-[2-hidroksi-1-(hidroksimetil)-2-(4-nitrofenil)etil]asetamit

Azidamfenikol kloramfenikole benzer amfenikol antibiyotiklerindendir. Topik olarak kullanılır. göz damlası ve merhem olarak bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kull.

Florfenikol



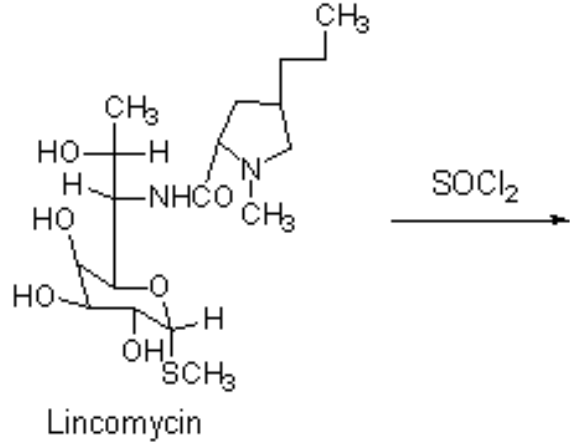
•(1R,2S)-2,2-dikloro-N-[3-floro-1-hidroksi-1-(4-metilsülfonilfenil)propan-2-il]asetamit

Florfenikol, tiamfenikolun flor taşıyan türevidir. Veteriner hekimlikte kullanılır.

TİYOGLİKOZİT ANTİBİYOTİKLER (LİNZOLİDİNLER)

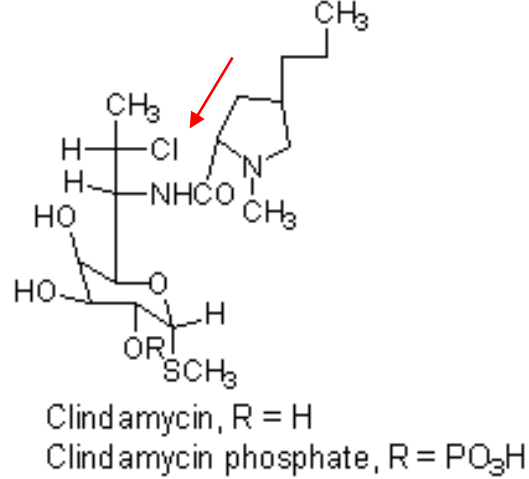
LİNKOMİSİN incosilin^R, Linsif^R

Linkomisin, Streptomyces lincolnensis den izole edilir.



KLİNDAMİSİN (7-Cl-Linkomisin) Clin^R, Klindan^R

Klindamisin linkomisinden elde edilen yarı sentetik bir bileşiktir.



Açilaminopiranozit yapısında

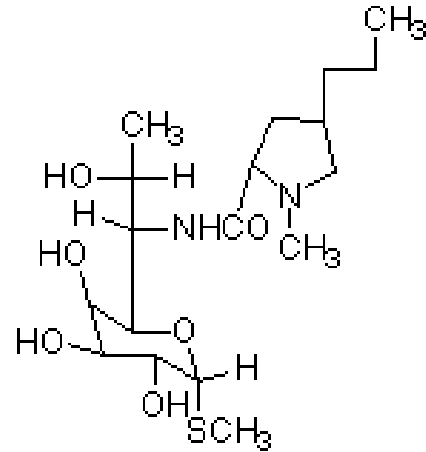
Yapılarında amino şeker taşırlar.
6 numaralı konumdaki amin, pirolidin türevi ile amitleştirilmiştir.

- Kimyasal olarak çok dayanıklı değildirler, bu nedenle soğukta saklanmalıdırlar.
- Zayıf bazik özelliktedirler, HCl tuzları şeklinde kullanılırlar.
- Linkozamitler makrolitlerden kimyasal olarak farklı olmalarına rağmen klinik olarak benzeşirler.
- Makrolidlere rezistan olan linkozamidlere de rezistandır

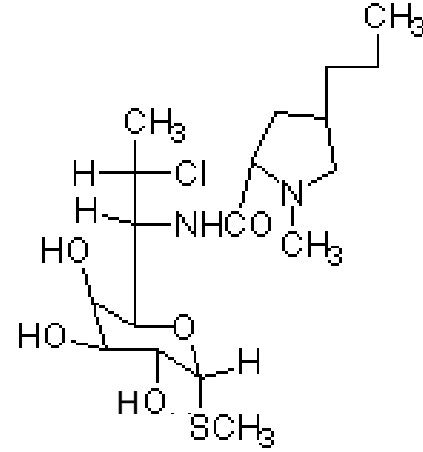
• Klindamisin, linkomisinden daha lipofilik, daha aktif ve daha iyi emilir. **Oral biyoyararlanımı tama yakındır.** Linkomisin de oral biyoyararlanım düşüktür, besinlerle daha da düşer.

• Linkozamitler, 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein biyosentezini inhibe ederler

Klindamisin bakteriostatik etkilidir



Linkomisin



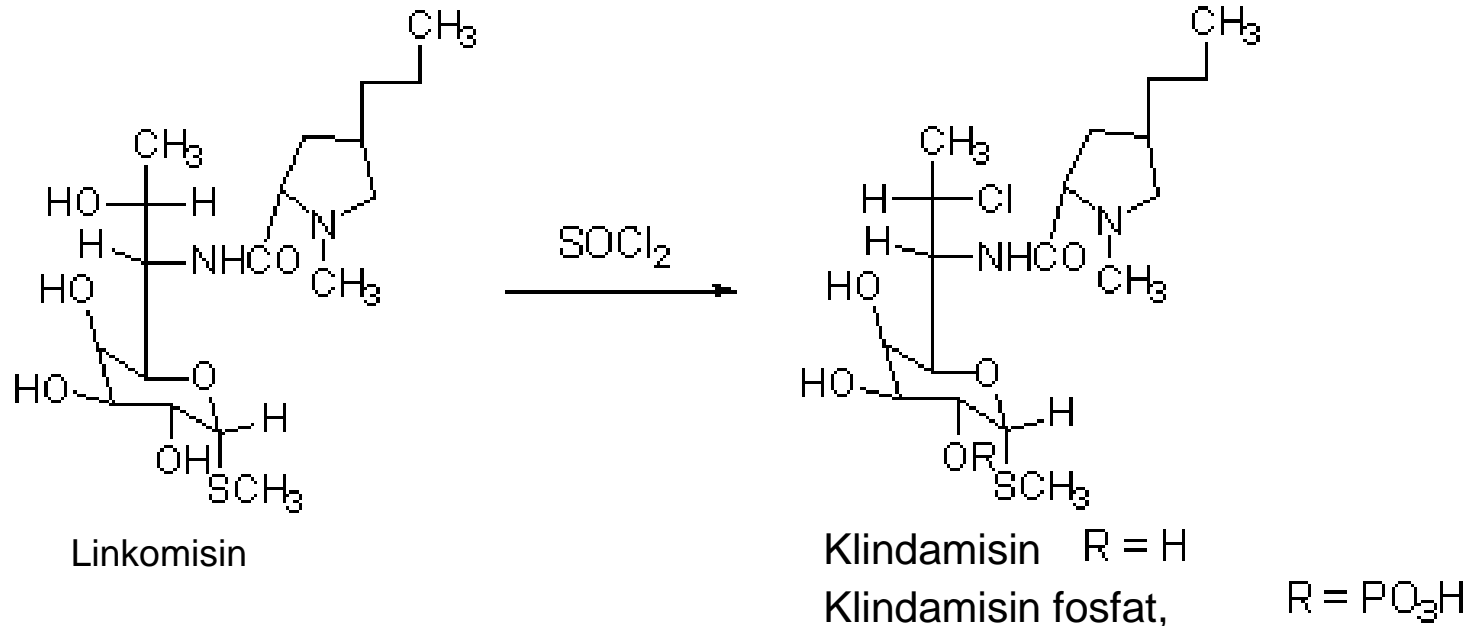
Klindamisin

Klindamisin, eritromisine kıyasla enjeksiyonlarda daha az irritandır ve oral verilimi takiben %90 emilir.

•**Klindamisin C-2 fosfat** parenteral uygulama için ön ilaç formudur.

•Klindamisin, karaciğerde N-demetilasyonla metabolizmaya uğrar. Oluşan metabolitte aktiftir.

GI sistem şikayetlerine neden olur (bulantı, kusma, kramplar, diyare)



Linkozamidlerin Kullanılışları;

- ✓ Linkomisin ve Klindamisin'in kullanılışları aynıdır; ancak KLİNDAMİSİN tercih edilir.
- ✓ Bağırsaklardan kolay absorblanması ve antibakteriyel etkinliğinin güçlü olması nedeniyle linkomisine üstünlük gösterir.
- ✓ Klindamisin aerobik **Gr(-) basillere** karşı **etkili olmadığından AMİNOGLİKOZİDLERLE** birlikte kullanılır.

İnflamatuvar akne, Gr(+) kokuslara bağlı solunum yolu inf.,

Kemik dokusuna iyi nüfuz ettiği için;

Osteomyelit

Septik artrit,

Sinüzit

Steroid antibiyotik

Fusidik Asit Fusidin^R

- ✓ *Fusidium coccineum*' dan elde edilir.
- ✓ Lokal olarak kullanılır.
- ✓ Steroit sentezini inhibe eder.

