

Antiamibik Bileşikler 1

Amoeba sınıfından *Endolimax nana*, *Entamoeba coli*, *E. gingivalis*, *E. hartmanni*, *E. histolytica* ve *Iadamoeba bütschlii* türleri insanların doğal parazitleridir. Amibiyazis terimi *E. histolytica*'nın neden olduğu kalın bağırsak iltihabını ifade eder.

Kontamine olmuş su veya besinlerle alınan kistler, ince bağırsaktan geçerken aseksüel çoğalarak trofozoitleri oluştururlar. Kolon lümenine yerleşen trofozoitler, lümeninde mikroflora içinde gelişerek hareketli olgun amip haline geçer. Konakçının direncinin azalması veya amibin virülans kazanması sonucu amip kolon mukozasına yerleşerek ülserasyona neden olur. Hastada hafiften ağıra kadar değişen derecelerde diyare gözlenir. Kronik vakalarda kolon mukozasındaki ülserin nedbeleşmesine bağlı olarak bağırsak tıkanıklığı görülebilir. Kolonik amibiyazis vakalarında mukoza damarları içine giren amip, portal dolaşım ile karaciğere taşınarak hepatit ve karaciğer apsesi yapabilir. Kan dolaşımı yoluyla amip akciğer, beyin ve diğer organlara taşınarak bu organlarda lezyon oluşturabilir. Amibiyazisin bu şekilleri tedavi edilmezse zamanla kronikleşir ve hasta hayatını kaybedebilir. İdeal bir kemoterapötik ilaç parazitin hem intestinal hem de ekstraintestinal şekillerine etkili olmalıdır.

Brezilya ve Orta Amerika'da *Cephalis ipecacuanha*'dan hazırlanan ekstreler uzun yıllar diyare tedavisinde kullanılmıştır. Bu ekstrelerin antiamibik aktivitesi Vedder tarafından 1912 yılında bilimsel olarak da gösterilmiştir. Ekstrenin etken maddesi ipeka olkaloidi olan emetindir.

1931 Yılında karbarson, 1943 yılında glikobiarsol, 1948 yılında da antimalaryal ilaç olarak kullanılan klorokin antiamibik etkisi belirlenmiştir. Halokinolin türevi olan kliokinol (1931) ve iyodokinol (1936) bileşikleri geliştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda paramomisin, metronidazol, nimorazol, ornidazol ve tinidazol bileşikleri geliştirilmiştir.

Etki yerlerine göre antiamibik bileşikler

Doku amibisitleri; Bağırsak duvarı, karaciğer ve diğer dokular gibi doku içine yerleşmiş invazif amipleri öldüren ilaçlardır. Bağırsak lümenindeki amiplere etkisizdir. Bu grupta emetin, dehidroemetin ve klorokin yer alır. Bu bileşiklerden klorokin hepatik amibisit olup sadece karaciğer dokusundaki amiplere etkilidir.

Lüminal amibisitler; Bağırsak lümenindeki amiplere etkili olan ilaçlardır. Bazıları etkiler olarak kistlere de etkilidir. Bu grupta yer alan bileşikler halojenli hidrosikinolinler, diloksanit furoat ve antibiyoklerdir (tetrasiklinler ve paromomisin)

Hem dolu hem de lümeninde etkili amibisitler; Amibiyazisin bütün şekillerinde kullanılan bileşiklerdir. Bu grupta metronidazol türevleri yer alır.

Antiamibik Bileşiklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

4-Aminokinolin tüverleri

9-Hidroksikinolin türevleri

Haloasetamitler

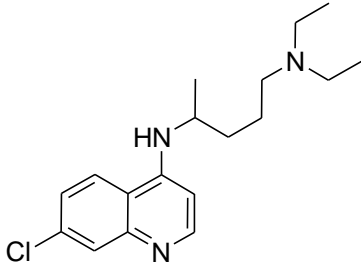
5-Nitroimidazol türevleri

İpeka alkaloitleri

Organoarsenik bileşikler

4-Aminokinolin türevleri

Bu grupta sıtma tedavisinde kullanılan klorokin fosfat bulunmaktadır. *In vitro* amibisit etkisi emetinden düşüktür ancak karaciğerde yüksek konsantrasyonda birikmesi nedeniyle hepatik amibiyazis tedavisinde değeri emetine eşittir. Oral yolla tedavi dozlarında alındığında kalın bağırsak mukozasındaki konsantrasyonu düşüktür, bu nedenle kolonik amibiyazis tedavisinde etkili değildir.



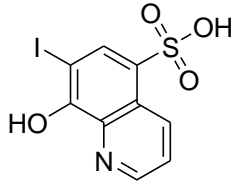
4-N-(7-klorokinolin-4-il)-1-N,1-N-dietilpentan-1,4-diamin

Klorokin etkisini protozoanın baz çiftleri arasına kovalent bağlanarak DNA fonksiyonlarını bozmak suretiyle gösterir Karaciğer amibiyazis tedavisinde oral yolla 14-21 gün devam kullanılmaktadır.

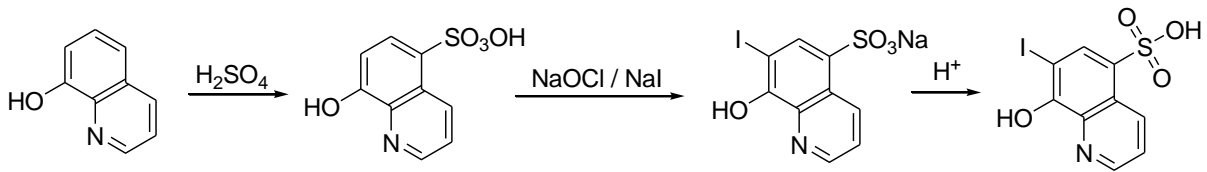
8-Hidroksikonolin türevii bileşikler

Bu grupta kiniofon, kliokinol ve dihidrohidroksikin bileşikleri yer almaktadır. Bu bileşikler bağırsak lümenindeki serbest amiplere ve özellikle kistlerine karşı etkili olup bağırsak çeperine veya bağırsak dışındaki dolulara yerleşmiş amiplere karşı etkisizdir. Bu bileşikler kısa süreli de olsa yüksek dozda kullanıldığında optik nevrit ve bunun sonucu olarak körlük ve miyelit yaptığı bildirilmiş ve bu sendroma subakut miyolo optik nöropati (SMON) adı verilmiştir. 1956-1970 Yılları arasında kliokinol kullanımı nedeniyle Japonya'da 10.000'den fazla SMON vakası görülmüştür.

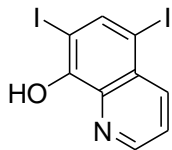
Kiniofon



8-Hidroksi-7-iyodokinolin-5-sulfonik asit



İyodokinol

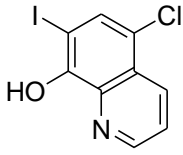


5,7-Diiodokinolin-8-ol

İyodokinol bileşiğinin sentezi

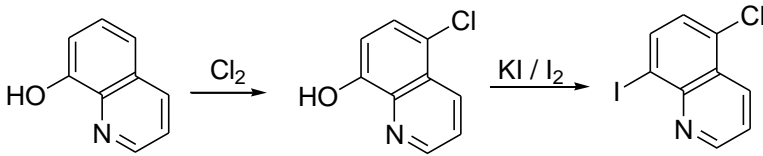


Kliokinol



5-Kloro-7-iyodokinolin-8-ol

Kliokinolün sentezi

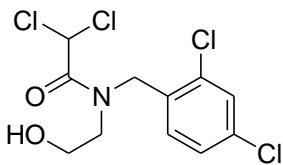


8-Hidroksikinolinlerin amibisit etkileri 8-kinolinol yapısının ferro iyonlarına bağlanarak şelasyon yapma özelliğinden kaynaklanmaktadır. İyodokinol mide bağırsak kanalından %5 oranında absorblanır. Oral yoldan 21 gün süre ile akut veya kronik intestinal amibiyazisin tedavisinde kullanılır.

Haloasetamidler

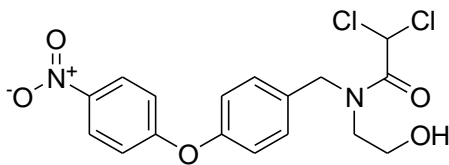
Haloasetamit türevi bileşikler kloramfenikole yapısal benzerlik gösterirler ve dikloroasetamit yapısı taşırlar. Bu grupta yer alan ilaçlar klorbetamit, klefamit, etofmit, kinfamit, teklozan ve diloksanit froattır.

Klorbetamit



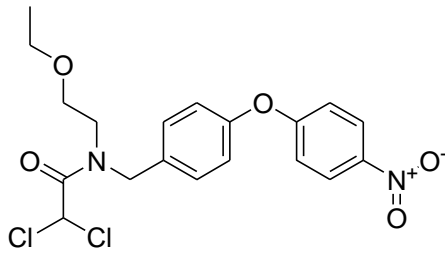
N-(2,4-diklorobenzil)-2,2-dikloro-N-(2-hidroksietil)asetamit

Klefamit



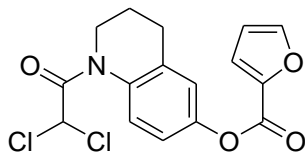
2,2-Dikloro-N-(2-hidroksietil)-N-[[4-(4-nitrofenoksi)fenil]metil]asetamit

Etofamit



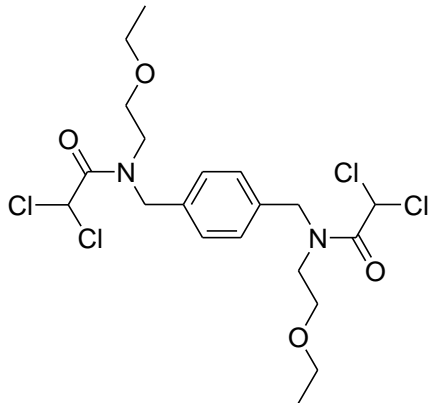
2,2-Dikloro-N-(2-etoksietil)-N-[[4-(4-nitrofenoksi)fenil]metil]astamit

Kinfamit



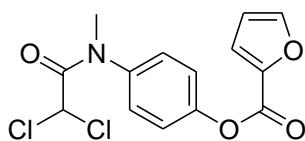
[1-(2,2-Dikloroasetil)-3,4-dihidro-2H-kinolin-6-il] furan-2-karboksilat

Teklozan



2,2-Dikloro-N-[[4-[[[(2,2-dikloroasetil)-(2-ethoksietil)amino]metil]fenil]metil]-N-(2-etoksietil)asetamit

Diloksanit furoat



[4-[(2,2-dikloroasetil)-metilamino]fenil] furan-2-karboksilat

Bu grubun en önemli bileşği diloksanit furoattır. Güçlü bir lüminal amibisittir. Semptomsuz vakalarda tek başına, diğer vakalarda doku amibisidi bir ilaçla birlikte lümendeki amipleri yok etmek için kullanılır. Amibiyazisin dokuya yerleşmiş şekillerine etkisizdir. Ribozomlarda protein sentezini bozarak etki ettiği düşünülmektedir.

Diloksanit furoatın sentezi

