

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR ve FLUOROKİNOLONLAR

Üriner kanalın çeşitli kısımlarında yerleşen bakterilerin yaptığı infeksiyonların tedavisi için genellikle belirli antibiyotikler kullanılır. Bu ilaçlar, genel bir kural olarak, vücutta fazla inaktive edilmeyip değişmeksizin, böbreklerden çabuk itrah edilen ve dolayısı ile renal klerensleri (böbrek geçişleri) yüksek ilaçlardır.

Nitrofurantoin gibi sadece üriner kanal enfeksiyonlarında kullanılıyorsa idrar yolu antiseptiği olarak nitelendirilebilirler. Bu amaçla kullanılan ilaçlar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

Antibiyotikler: Penisilinler,
sefalosporinler,
aminoglikozitler,
tetrasiklinler,
polimiksinler

Diğer: Fluorokinolonlar
sulfonamidler(sulfadiazin),
ko-trimoksazol ve
trimetoprim

Sulfonamidler vücut sıvısında bakteriyostatik, idrarda ise bakterisit etki gösterirler.

Tetrasiklinler
Metisilin
Kloksasilin
Metenamin

Nitrofurantoin idrar pH sı asit olduğunda daha etkilidir. İdrar pH sı asit pH ya kaydırmak için amonyum klorür, Na-asit fosfat ve özellikle askorbik asitten faydalanılır.

Gentamisin

Klindamisin

Linkomisin

Sefalosporinler

Eritromisin idrar pH sı bazik olduğunda daha etkilidir.

İdrar pH sıni kalevileştirmek için NaHCO_3 dan yararlanılır.

Kloramfenikol,

penisilin G,

kolistin,

vankomisin ve

nalidiksik asitin etkinliği idrar pH sından bağımsızdır.

Yetişkinlerde normal idrar pH sı 4.5-8.0 olup ortalama olarak pH= 6 kabul edilir.

NİTROFURANLAR

Furan halkasının 5. konumunda $-NO_2$ sübstitüenti taşıyan bazı bileşikler gram-negatif basiller ve gram-pozitif kokuslar üzerinde antibakteriyel etki gösterirler.

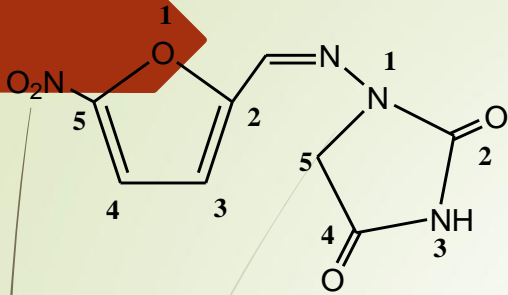
Nitrofurantoin..... sadece üriner sistem enfeksiyonlarında

Furazolidon..... bağırsak antiseptiği

Nitrofurazon ve Nifuroksim cilt antiseptiği (cilt ve mukozalara topik olarak)

Bakterilerde çeşitli biyokimyasal yolları bloke ederler yüksek konsantrasyonda bakterisid etki gösterirler.

NİTROFURANTOİN Pyeloseptyl[®], Üriseptin[®]



1-((5-nitrofuran-2-il)metilenamino)imidazolidin-2,4-dion

1-(5-Nitro-2-furfuriliden)-aminohidantoin

- Oral yoldan kullanılır
- Antibiyotiklere ve sülfonamidlere rezistan bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde
- İdrar yolu enfeksiyonu yapan çoğu gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir (*Pseudomonas*, bazı *Klebsiella* türleri, *Proteus vulgaris* suşları hariç).
- % 40 Oranında değişmeksizin böbrekler yoluyla atılır.
- İdrar pH sınırın düşürülmesi antibakteriyel etkinliğini arttırır.
- Bir kür 14 günden uzun olmamalıdır.

Yan etkileri:

Bulantı kusma, sinir liflerinde demyelinizasyon ve dejenerasyon yapar. Buna bağlı olarak motor ve duyu sinirlerini ilgilendiren polinörit yaptığı bildirilmektedir. Bunun sonucunda da pareteziler (yanma, batma), ağrı, paralizi (felç), atrofi (kullanılmayan organın küçölüp körelmesi)'ye neden olabilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksiklięinde hemolitik anemiye neden olur.

Böbrek yetmezlięinde kontrendikedir.

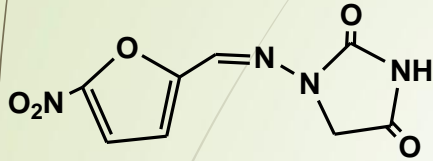
Nalidiksik asidin etkisini antagonize eder bu nedenle birlikte alınmamalıdır.

Antiasit ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

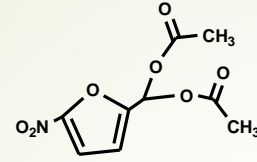
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ + $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
hidrazin

$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
2-hidrazino asetik asit

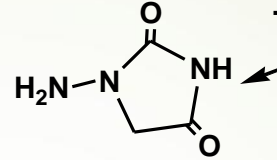
KOCN (potasyum siyanat)



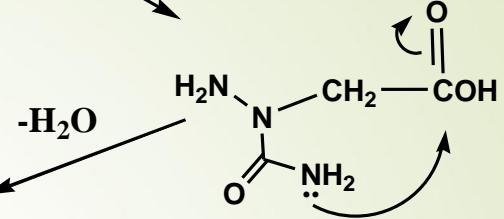
nitrofurantoin



5-nitrofurfural-diasetil asetal



1-aminohidantoin



semikarbazido asetik asit

KİNOLONLAR (Fluorokinolonlar)

Kinolonlar sentetik antibakteriyel bileşiklerin antimikobakteriyel ve sülfonamidlerden sonra önemli grubunu oluşturur.

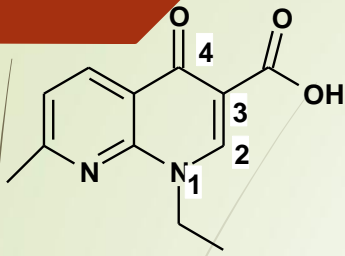
Yapı spesifik bir ilaç grubudur.

1962 Nalidiksik asit ile I. Jenerasyon

1984 Norfloksasin ile II. Jenerasyon (Fluorokinolonlar, floksasinler)

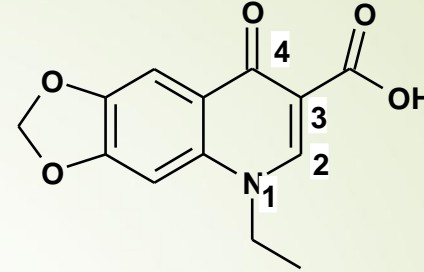
I. Kuşak	II. Kuşak		III. Kuşak	IV. Kuşak
Nalidiksik asit Oksolinik asit Sinoksasin	Alt Grup I	Alt Grup II	Levofloksasin Sparfloksasin	Moksifloksasin Trovafloksasin Grepafloksasin Klinafloksasin Sitafloksasin Gemifloksasin Gatifloksasin
	Enoksasin Norfloksasin Lomefloksasin	Ofloksasin Siprofloksasin Fleroksasin Pefloksasin Rufloksasin		

Nalidiksik Asit [Naligram®]



1-Etil-1,4-dihidro-7-metil-4-okso-1,8-naftiridin-3-karboksilik asit

Oksolinik Asit [Urotrate®]



I. Jenerasyon Kinolonlar: Dar etki spektrumuna sahiptirler.
Hızlı direnç gelişimi söz konusudur.

II. Jenerasyon Kinolonlar = **Fluorokinolonlar**: Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere etkilidirler.

Gram-negatiflere daha etkilidirler.

Pseudomonas aeruginosaya etkili olmaları önemlidir.

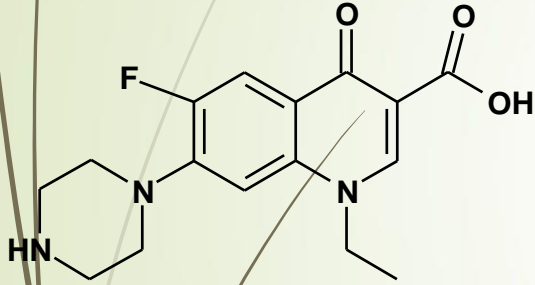
Etkileri kuvvetli, etki spektrumları geniştir.

Gram-pozitifler bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için daha yüksek doz gerekir.

Penisilinler, sefalosporinler ve aminoglikozitler gibi aynı yerde kullanılan antibiyotiklere karşı çapraz rezistans oluşturmazlar, yani birlikte kullanılabilirler.

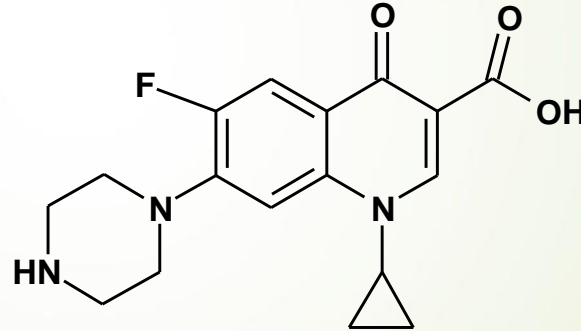
Demir preparatları ve antiasit ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Norfloksazin [Noroxin®]



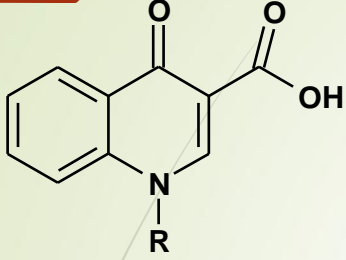
1-Etil-4-okso-6-fluoro-7-(piperazin-1-il)-
1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit

Siprofloksazin [Ciflosin®, Cipro®]



1-Siklopropil-4-okso-6-fluoro-7-(piperazin-1-il)-
1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit

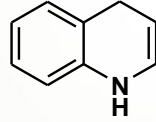
DNA-giraz inhibitörleri için FARMAKOFOR Yapı



Ortak Yapı= 1-Alkil sübstitüe-1,4-dihidro-4-piridon-3-karboksilik asit

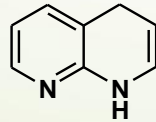
5. ve 6. konumlarından kondanse olmuş aromatik ve hetero aromatik yapılar taşırlar.

BENZEN kondensasyonu Kinolon -3-karboksilik asit türevleri

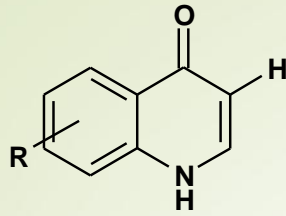


1,4-dihidro kinolin

PİRİDİN kondensasyonu 4-Naftridon-3-karboksilik asit türevleri

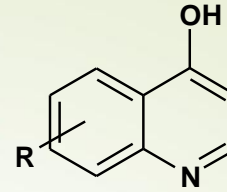
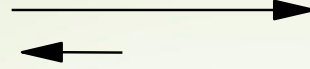


1,4-dihidro-1,8-naftridin



Keto
1,4-dihidro-4-kinolon

ETKİLİ YAPI

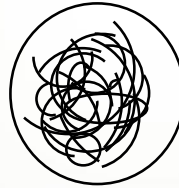


Enol
4-hidroksi kinolin

Etki Mekanizmaları:



Normal çift sarmal
(insan)



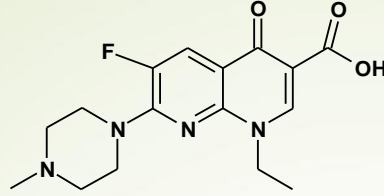
Süper sarmal
(bakteri)

DNA-giraz enzimini inhibe ederler ve böylece DNA-sentez ve replikasyonunu bozarlar.

DNA-giraz enzimi DNA'nın süper sarmal yapısının bütünlüğünü sağlar. Fluorokinolonlar seçici olarak bakteri DNA'sına etki ederler. Siprofloksasin ve ofloksasin ilave olarak sitoplazma membran bütünlüğünü de bozar.

Bakterilerdeki DNA-giraz enziminin insanlardaki karşılığı: Topoizomeraz II

Fluorokinolonların Yapı-etki İlişkileri:



a- 1 nolu azot atomu Siklopropil

Etil

2-fluoro etil vb. Sübstitüentleri taşıdığıında maksimum etki gözlenir. Trovafloksasin istisna olarak **2,4-difluorofenil** sübstitüenti taşımaktadır.

b- 2. Konum sübstitüsüyonu aktiviteyi azaltır.

c- 3. Konumdaki –COOH grubunun esterifikasyonu aktiviteyi total olarak düşürür. Ancak bileşiklerin farmakokinetiği mükemmelleşebilir. *In vivo* ester hidrolizi ile aktif türevlere geçilebilmektedir = prodrug.

d- 6. Konumda –Cl, –NO₂ vb. gruplar varlığında aktivite mevcut ancak F taşıyan türevler en aktif. Atom çapı büyüdükçe aktivite azalır.

e- 7. Konuma getirilen piperazin halkası ile Gram-pozitif ve *Pseudomonas aeruginosa*'yı da içeren Gram-negatif bakterilere karşı yüksek aktivite gösteren bileşiklere ulaşılmıştır. Piperazin halkasınının 4. konumundaki sübstitüent büyür ise aktivite azalır.

f- 8. konumda –CH₃, –OCH₃, –F vb. gruplar var ise aktivite vardır. Ancak 1 nolu atom ile heterosiklik halka teşkil ettiğinde maksimum etki sağlanmıştır, ofloksasin örneğinde olduğu gibi. **Gatifloksasin** örneğinde olduğu gibi 8-metoksi yapısı ilacın etkinliğine katkıda bulunur.

6. Konuma -F süstitüsüyonu zwitter iyonik özelliğe sahip, bu grup bileşiklerin lipofilisitesini arttırır. Böylece ilaç lipit bariyerlerini daha kolay aşar ve bu nedenle de bakteri sitoplazmasına ulaşması kolaylaşır.

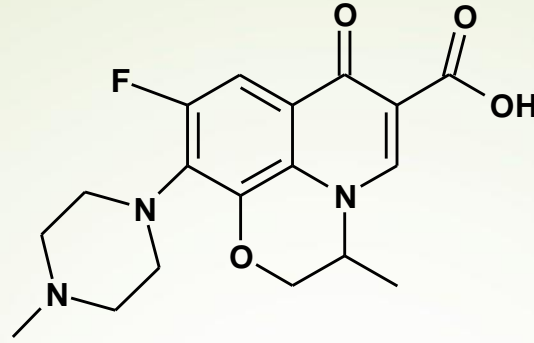
Ayrıca bu optimal lipofilisite insan organizmasında enfeksiyon bölgesinde ilacın en uygun konsantrasyonda bulunmasını da sağlar.

Oysa ki nalidiksik asit tipi I. Jenerasyon kinolonlar vücudun birçok bölgesine ulaşamazlar. Bakteri membranından kolay geçiş Gram-pozitif bakterilere karşı da etkili olmalarını sağlar.

Tifo tedavisinde kloramfenikolden sonra ikinci seçeneği oluştururlar.

Ofloksasin lepra tedavisinde diğer ilaçların tolere edilemesi durumunda tercih edilmektedir.

Ofloksazin [Tarivid®, Ürosin®]



Teofilin ile etkileşimi en az olan fluorokinolondur ve bu etkileşimin klinik bir önemi yoktur.

Levofloksazin [Tavanic®, Cravit® film tb., IV infüzyon çözeltisi] (S) Ofloksazin

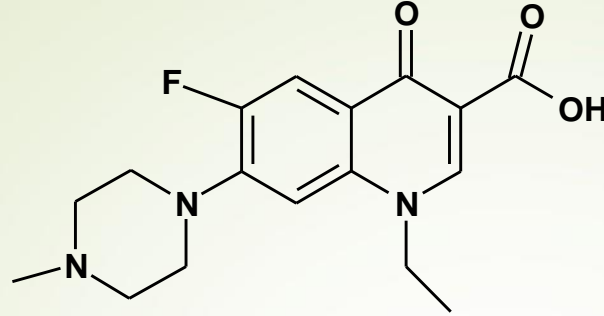
Uzun QT sendromu/ Torsades de Pointes'e neden olabilir.

Demir tuzları, magnezyum veya alüminyum içeren antasitler ile birlikte uygulandığında, levofloksasinin emilimi belirgin şekilde azaldığından en az iki saat önce veya iki saat sonra uygulanmalıdır.

Kalsiyum karbonat ile etkileşim görülmemiştir.

Hiperglisemi ve hipoglisemiye içeren kan şekeri rahatsızlıkları; antidiyabetik ajanların ve kinolonların eş zamanlı kullanıldığı hastalarda rapor edilmiştir. Bu yüzden; bu ilaçlar birlikte kullanıldığında, kan şekerinin dikkatlice izlenmesi önerilmektedir.

Pefloksazin [Peflacine®]



1-Etil-4-okso-6-fluoro-7-(4-metil-piperazininil)-
1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit

En uzun etki süreli

Perfloksazin mezilat etkisi ve kullanıldığı yerler bakımından siprofloksasine bezemesinin yanı sıra *Mikobakterium leprae* da etilidir. Oral ve parenteral müstahzarları vardır.

Cilt ve yumuşak doku enf.

Jinekolojik

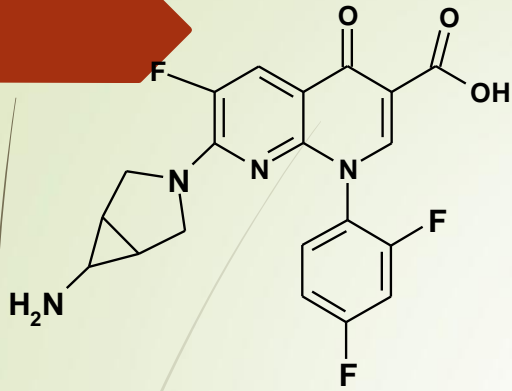
Menenjiy

Septisemi

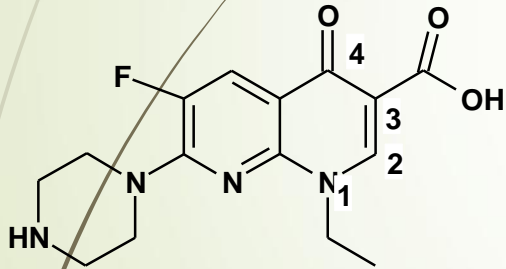
M. Leprae

Alt ve üst solunum yolları

Trovafloksazin [Trovan®]



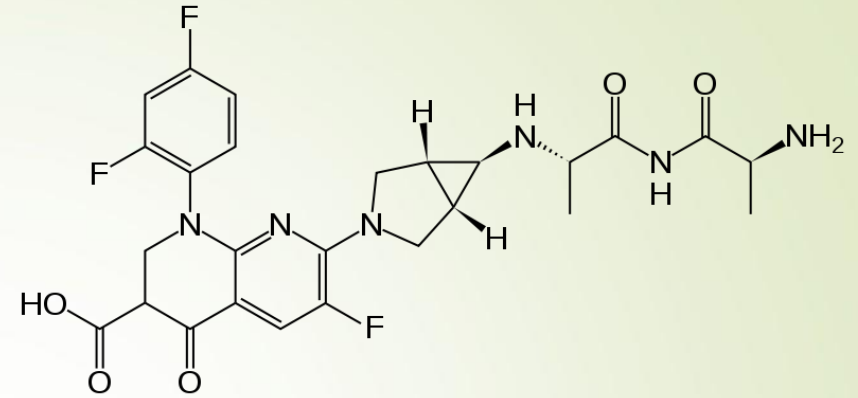
Enoksazin [Enoksetin® film tb.]



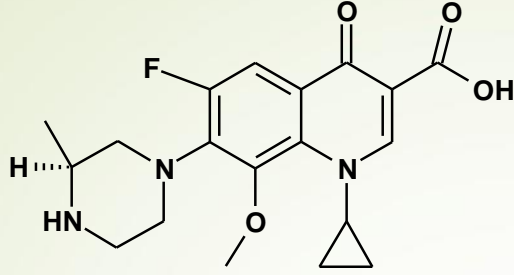
1-Etil-4-okso-6-fluoro-7-(piperazin-1-il)-
1,4-dihidro-1,8-naftridin-3-karboksilik asit

Ürogenital, Cilt ve Yumuşak doku,
pnomeni, gonore, yara enfeksiyonlarında
kull. Fenbufen gibi NSAİİ ile kombine
kullanılır ise konvülzyonlar gözlenebilir.

Alatrofloksasin



Gatifloksasin [Zymar® göz damlası]



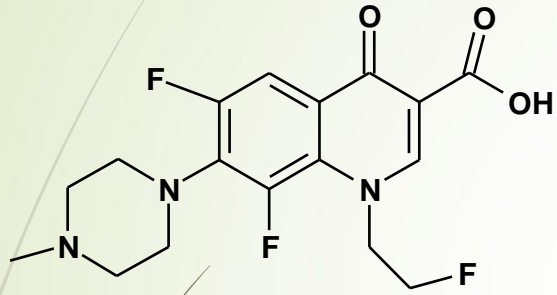
1-Siklopropil-4-okso-6-fluoro-8-metoksi-
7-(3-metil-1-piperazinil)-1,4-dihidrokinolin-
3-karboksilik asit

Diyabet hastaları ve kinolon aşırı duyarlılığı olan bireyler kesinlikle kullanmamalıdır.

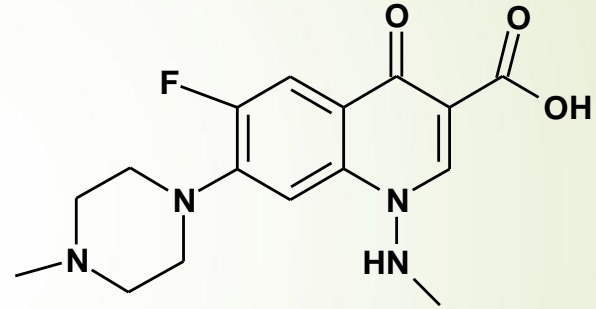
Cerrahi girişimler, hepatik hastalık, QT mesafesinde uzama, serebrovasküler hastalıklarda (vs.) da kullanılmamalı.

Pek çok bakteriye etkili olduğu halde yan etkileri pek çok organı etkilediği için kullanımı sınırlıdır.

Fleroksasin [Peflacin®]

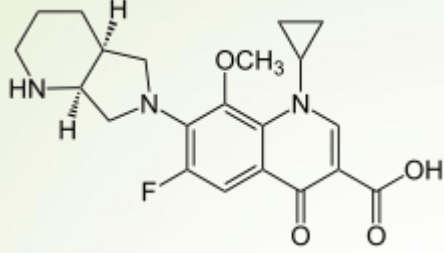


Amifloksasin



Rezistans gelişimi nedeni ile araştırmaları durdurulmuştur.

Moksifloksasin [Pitoksil ® film tb. Sanovel



Nörotoksisite, miyastenya gravis rahatsızlığı olanlarda dikkatli olunmalıdır ve kinolon aşırı duyarlılığı olan bireyler kesinlikle kullanmamalıdır.

Hepatik hastalık, QT mesafesinde uzama, tendonit yırtıklarında da dikkatli kullanılmalıdır.

Pek çok bakteriye etkili olduğu halde yan etkileri çoğu organı etkilediği için kullanımı dikkat gerektirmektedir.

Gemifloksazin



Factive ® 320 mg tb.

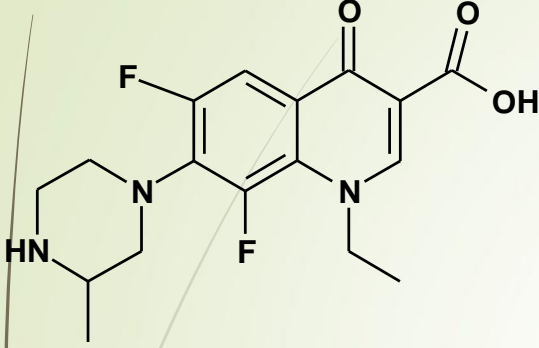
Pnömoni ve kronik bronşitin akut alevlenme tedavisi için ABD de FDA tarafından Nisan 2003'de onaylanmıştır.

Gemifloksasin ve diğer florokinolonlar DNA giraz enziminin A alt ünitesini inhibe ederler ve böylelikle bakteri DNA'sının replikasyon ve transkripsiyonunu inhibe ederler.

Memelilerde bulunan topoizomeraz enzimi kinolonların bakterisid etki gösterdiği konsantrasyonlardan etkilenmez.

Lomefloksasin

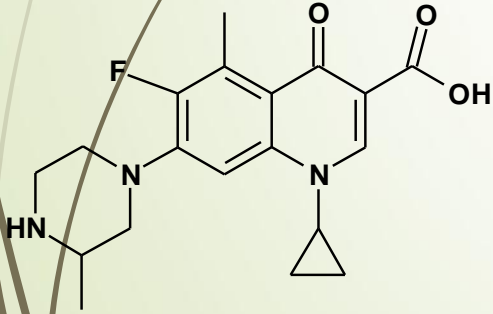
[Okacin® steril göz damlası]
ithal



Yarı ömrü siprofloksasine göre daha uzundur ve bu durum günde tek doz kullanıma olanak sağlar. Siprofloksasinden farklı olarak yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Sağlıklı yetişkinlerde aç karnına tek doz halinde alındığında %95-98 absorbe olur. Kan konsantrasyonu dozla ilişkilidir. SSS yı aşım aşmadığı henüz bilinmiyor. Cerrahi enfeksiyon profaksisinde, sistit vb. etkili olduğu durumlar vardır.

Grepafloksasin



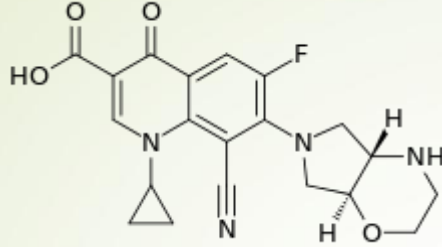
1-Siklopropil-4-okso-6-fluoro-5-metil-
7-(3-metil-1-piperazinil)-1,4-dihidrokinolin-
3-karboksilik asit

Teofilin ile önemli derecede etkileşime girer.

Kardiyak aritmilerin ortaya çıkma tehlikesi nedeniyle sınıf I ve sınıf II antiaritmikler ve bepridil ile kombine kullanımdan kaçınılmalıdır.

İthal edilmiyor.

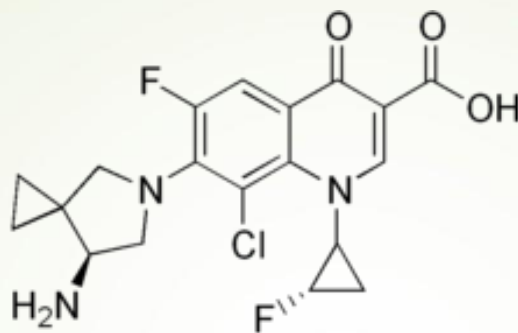
Finafloksasin [Xtoro ® % 0.3- ABD]



Finafloksasin, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerinin neden olduğu akut **otitis eksterna** adı verilen bir tür kulak enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılır.[1] İlacın onaylanmasını sağlayan klinik deneyde, finafloksasin, plasebo alan hastalarda kulak ağrısının kesilme süresini ortalama 6,8 günden 3,5 güne kısaltmıştır.[1] 1 yaş ve üstü bireylerde FDA tarafından kullanımı Aralık 2014' de onaylanmıştır.


1.) "[Finafloxacin: New fluoroquinolone for acute otitis externa](#)". pharmacist.com. American Pharmacists Association. February 1, 2015. Retrieved 14 August 2017.

Sitafloksasin [Gracevit® Japonya]



Sitafloxacin ([INN](#); also called **DU-6859a**) is a [fluoroquinolone](#) antibiotic^[1] that shows promise in the treatment of [Buruli ulcer](#). The molecule was identified by [Daiichi Sankyo Co.](#), which brought [ofloxacin](#) and [levofloxacin](#) to the market. Sitafloxacin is currently marketed in [Japan](#) by Daiichi Sankyo under the tradename **Gracevit**.

1) Anderson DL (July 2008). "Sitafloxacin hydrate for bacterial infections". *Drugs of Today*. **44** (7): 489-501. [doi:10.1358/dot.2008.44.7.1219561](https://doi.org/10.1358/dot.2008.44.7.1219561). [PMID 18806900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806900/).



Atarfloksasin

Amifloksasin

Fileroksasin

Grepafloksasin

Sinoksasin

Sparfloksasin

Trovafloksasin

Direnç Gelişim Mekanizmaları:

Kinolonlara karşı kromozomal mutasyon sonucu mutasyon gelişir.

Hedef enzimde yapısal değişiklik

İlacın hücre içine girişinin engellenmesi

Kontrendikasyonları:

- * Gelişimini tamamlamamış çocuklarda kullanılmamalıdır.
- * İrreversibl kıkırdak hasarına neden olmasından dolayı 17 yaş ve altı çocuklara önerilmez.
- * Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi eksik ya da yetersiz bireylerde hemolitik anemiye neden olurlar.
- * Nöropsişik depresyon nedeniyle uzun süre kullanılmazlar.
- * Epilepsili ve parkinsonlu hastalarda kullanılmazlar.
- * Gebelerde ve emziren annelerde (anne sütüne annenin kan-plazma oranına eşdeğer miktarda geçmekte)

Yan etkileri:

Fotoduyarlılık riski nedeniyle güneş ışını ve radyasyondan uzak durulmalı.

Kulak çınlaması

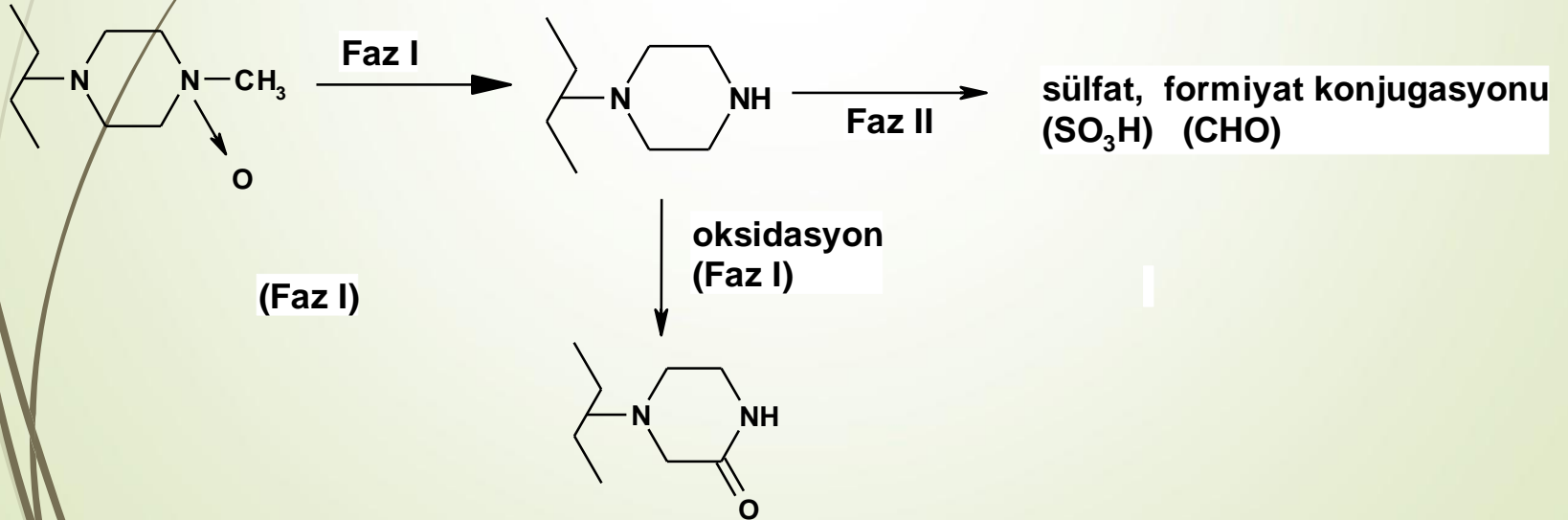
Metabolizmaları:

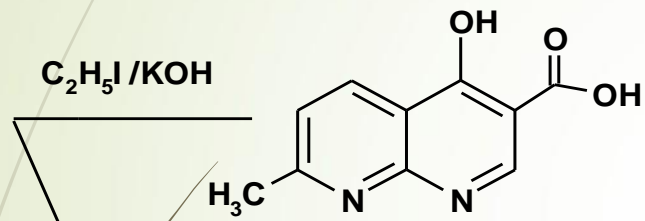
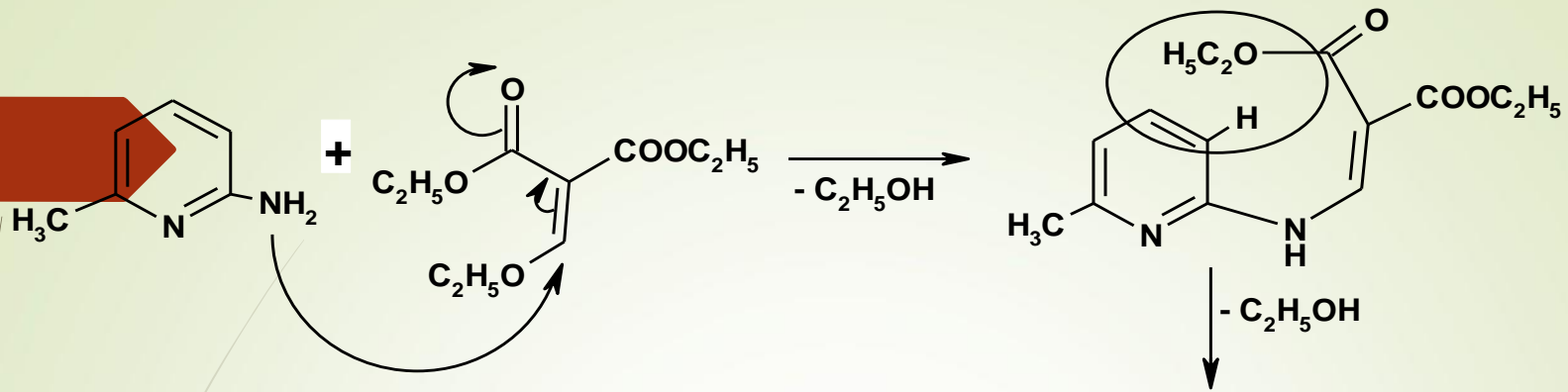
Siprofloksasin % 10-12

Enoksasin % 15 metabolizmaya uğrarlar. İdrardan değişmeden atılan ilaç miktarı fazla olduğu için üriner sistem enfeksiyonlarında birinci sırada kullanılırlar.

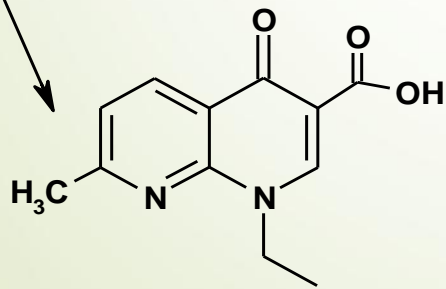
*N-demetilasyon

*3. Konumdaki –COOH grubu üzerinden glukuronat konjugasyonu (Faz II)

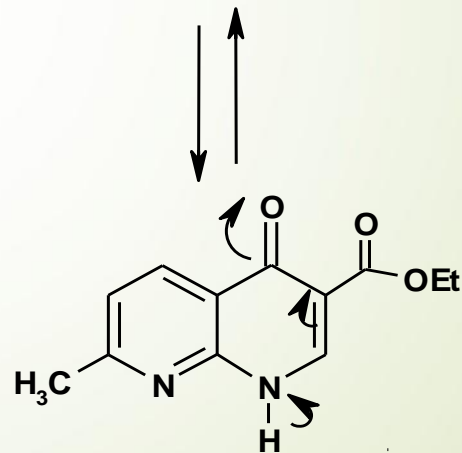
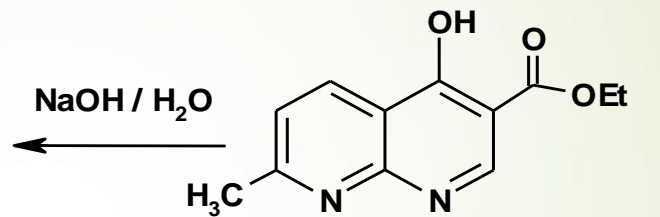


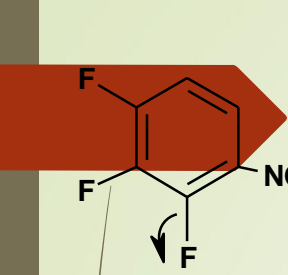


4-Hidroksi-7-metil-
1,8-naftridin-3-
karboksilik asit

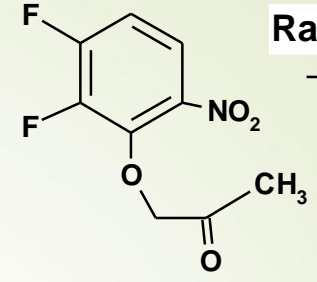
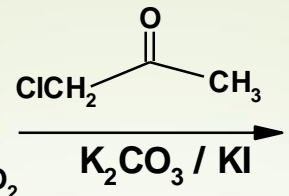
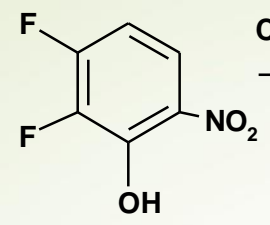


Nalidiksik asit

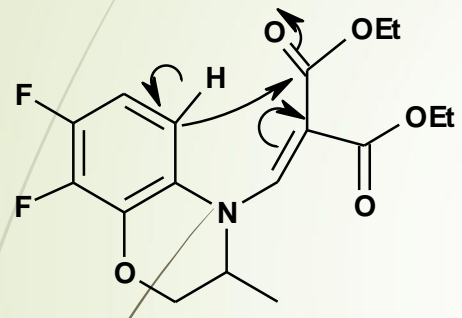
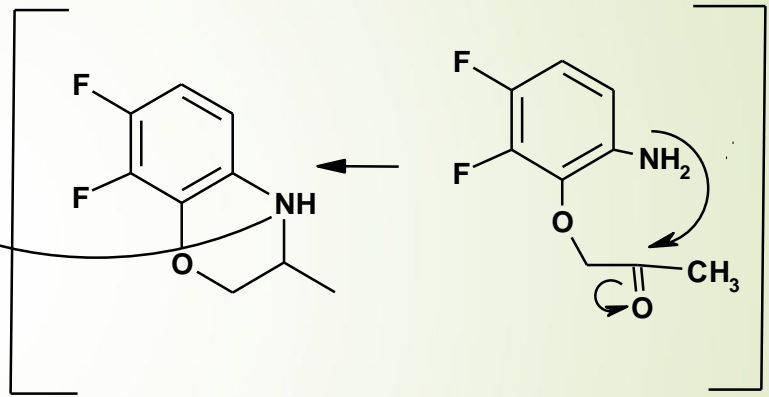




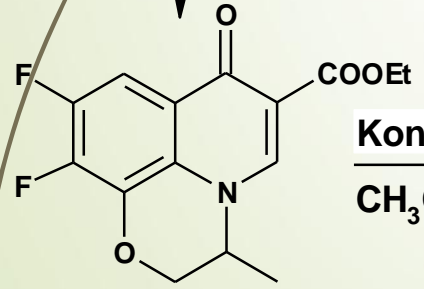
%10 KOH



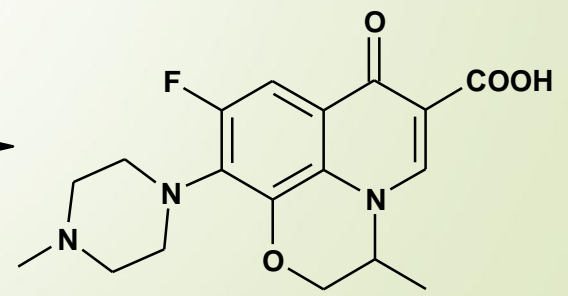
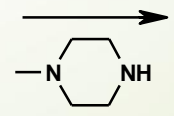
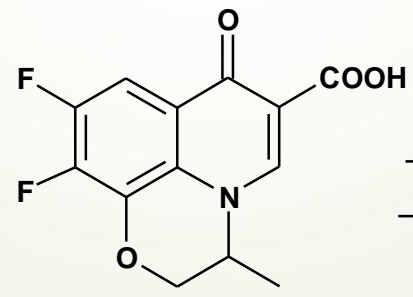
Raney Ni / H₂



PPE



Kons.HCl
 $\xrightarrow{\text{CH}_3\text{COOH}}$



Ofloksasin

ÖDEV

1- Bireysel olarak yeni bir fluorokinolon türevi tasarlayıp kimyasal okunuşu, etki mekanizması ve sentezini yazmanızı istiyorum. (Etkili olması şart değil, etkili olamayacak ise nedenlerini de yazmalısınız.)

2- Fosfomisin, cranbery ve mannitol hakkında bilgi vermenizi istiyorum.

Not: Son teslim tarihi 15 Nisan 2022.

Kaynaklar:

- 1- RX-Mediapharma 2022 Prof.Dr. Levent Üstünes
- 2- Hacettepe Üniversitesi Ecz. Fak. Farmasötik Kimya AD Ders Kitabı
- 3- <http://www.healthline.com/ahfscontent/ofloxacin>

Prof. Dr. Canan Kuş

2021-2022 Bahar