

Mikrop Karşıtı Kemoterapinin Gelişim Tarihçesi

Ekrem Kadri Unat

Giriş

Konağa zarar vermeden parazitlerin in vivo öldürülmesini veya kolayca dışarı atılmasını sağlayan kimya maddeleriyle infeksiyonların tedavisi, tıbbın 20. yüzyılda insanlığa sağladığı en büyük hizmetlerden biridir. Bu alandaki çalışmaların arkası kesilmemiş ve kullanılanlardan daha iyisinin geliştirilmesi yolunda durmadan yürünmüştür.

İdeal bir kemoterapi ilacında birtakım niteliklerin bulunması istenir. Böyle bir ilaç, tedavi indeksi yüksek, etki alanı geniş, yabancı maddelerden arınık, hatta sentezlenebilen, etkende kolayca direnç oluşturmayan, konağa zararsız ve onda allerji veya işığa duyarlılık yapmayan, verilemeyeceği haller bulunmayan, gebelerde yavruya zarar vermeyen, suda eriyen, kısa sürede bozulmayan, ağız yoluyla alınabilen, vücuda girince etkili düzeye çabuk varan ve uzun süre etkili kalabilen, beyin ve hücre içleri dahil vücudun her yerinde etkeni yok edebilen, vücut sıvılarında etkisini yitirmeyen, bir tek dozla bir kerede, depresmesiz tedavi sağlayan, başka ilaçlarla beraber olunca etkisini sürdürebilen, aranan her yerde kolayca bulunabilen ucuz bir madde olmalıdır.

Bugün elimizde bu niteliklere yakın özellikleri olan bazı ilaçlar vardır ve yenilerinin bulunması için durmadan uğraşmaktadır. Bu amaçla kimyagerler, mikrobiyologlar, patoloğlar, farmakologlar, farmakokinetikçiler, biyoistatistikçiler, eczacılar, hekimler çalışmaktadırlar. Bu ilaçların gelişmesinde bu bilim dallarındaki ilerlemelerin rolü olduğu gibi gerekli insan, malzeme ve parayı sağlayan kuruluşların da büyük yardımı olmuştur ve olmaktadır; bunun karşılığında, bu kuruluşlar başarının gerçek sahibi olanların adlarını gölgeleyerek, hatta silerek, bütün şerefi kendilerine mal etme yoluna girmektedirler.

Mikrop Karşıtı Kemoterapinin Kuruluş Tarihçesi

İnfeksiyonların kemoterapisiyle ilişkili sayılabilen bazı izlere çok eskiden de rastlanmaktadır. Söz gelimi Milattan beş yüz yıl öncelerinde Çin'de yaraların tedavisi için soya fasulyesinin küflü lapa-sı kullanılıyordu. 17. yüzyılda Avrupa'nın tanıdığı çinkona kabukları tozu Peru'da ateşli hastalıklara karşı, *Uragoşa* veya *Cephoelis ipecacuanha*'nın kökleri Güney Amerika'da kanlı sürgüne karşı ilaç olarak biliniyordu. Bu gibi maddelere; belli bir etkene karşı değil, bir hastalık belirtisini ortadan kaldırmak için başvuruluyordu. Bu yıllarda hastalık etkeni mikroplar da tanınmıyordu.

Kemoterapinin başlangıcını Paracelsus'e götürenler vardır. Paracelsus takma adı, Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541)'in kendine yakıştırdığı bir isimdir. Tıpla kimyanın sentezini yapan, günümüzde tıp kimyasının kurucusu olarak tanınan Paracelsus hastalıkların sebebe yönelik özgül ilaçlarla tedavisi gerektiğini savunan ve bu yolu başlatan hekimdir. Onun etkisiyle kurşun, demir, arsenik, bakır sülfat ve potasyum sülfat gibi maddeler farmakopeye girmiştir. Frengi tedavisine civayı o sokmuştur.

Kemoterapinin kurucusu olarak Paul Ehrlich kabul edilir (Resim 1). 14 Mart 1854 tarihinde Silezya'nın Strehlen kasabasında, varlıklı Musevi bir ailenin çocuğu olarak doğdu. İlk öğrenimini Strehlen'de, orta öğrenimini Breslau'da Gymnasium Sancta Maria Magdalena'da, 22 Mart 1872'de bitirdi. Breslau Üniversitesine, Mayıs ayında, yaz sömestrinde başladı. 2-4. sömestri Strassburg, 5-7.



Resim 1. Paul Ehrlich (1854-1915)

sömestri Breslau, 8. sömestri Freiburg ve 9-12. sömestri Breslau Üniversitesi'nde okudu. 1876-1877 kışında Devlet Tıp Sınavını verdi. 1878 Haziranında "Histoloji Boyamalarına Kuram ve Uygulama ile İlişkili Katkılar" başlıklı tezini sunarak Dr.med. oldu.

Ehrlich, bu çok üniversiteli öğreniminde birçok hocaları tanıdı. En çok yararlandığı hocaları, von Waldeyer, annesinin akrabası Karl Weigert, ayrıca Conheim ve Heidenhain oldu. Strassburg'da von Waldeyer'in öğrencisi iken dokularla bo-

yalar ve yabancı maddeler arasındaki ilişkiler dikkatini çekti ve anilin boyalarıyla çalışmaya burada başladı. Ehrlich 1879-1885 yıllarında Berlin'deki ünlü Charité Hastanesinde F.T.Frerichs'in kliniğinde asistan ve başasistan olarak çalıştı; bu sırada boyalar, boyamalar, hematoloji ve klinik kimyayla ilişkili birçok çalışma yaptı.

Ehrlich, 1883'te zengin ve saygın bir sanayicinin kızı olan Hedwig Pinkus ile evlendi. 1884'te "Titular Professor" ünvanını kazandı. Frerichs 1885'te ölünce onun yerine gelen Gerharg, Ehrlich'i yüklü hastane işleriyle çalışmaya zorladı. Bununla beraber "Organizmanın Oksijen İhtiyacı" adlı tezle 1887'de Berlin Tıp Fakültesi'nde Doçent oldu.

Bu sıralarda Ehrlich'in tüberküloza tutulmuş olduğu ortaya çıktı. 1888-1889 kış aylarında Mısır'da, daha sonra Almanya'nın güneyinde tedavi edildi. İyileşince Berlin'de kira ile tuttuğu bir yerde kurduğu özel bir laboratuvarı çalışmaya başladı. Kendisine 1890 yılında tüberkülin tedavisi gören hastaların takibi için Moabit Hastanesinde bir görev verildi.

Robert Koch, 1891'de kendi yönetiminde kurulan İnfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü'ne Ehrlich'i aldı ve ona küçük bir laboratuvar verdi. Ehrlich, bağışıklık ve serolojiyle çalışmaya başladı. Yine bu yıl, "Professor Extraordinarius" oldu. Ehrlich 1896'da Berlin'de Teglitz'de eski bir binada kurulan "Institut für Serumforschung und Serumprüfung" direktörü oldu. Bu sıralarda "Yan Zincirler Teorisi"ni yayımladı. Ehrlich'in hazırladığı plan dikkate alınarak Frankfurt am Main'da kurulan "Institut für experimentelle Therapie" 8 Kasım 1899'da açıldı. Ehrlich ölümüne kadar buranın direktörü olarak çalıştı.

Ehrlich'e 1904 yılında Göttingen Üniversitesi "Ordentlicher Nenerarprofessor" ünvanını verdi. Frankfurt'lu ünlü zengin banker Georg Speyer'in dul eşi Franziska Speyer, kocasının anısına bir araştırma kuruluşu yaptırmak istiyordu. Bu amaçla Ehrlich'e başvuruldu. Böylece Ehrlich'in planına göre 1906'da kemoterapi araştırmaları için "Georg Speyer Haus" açıldı. Böylece Ehrlich'in emrine devamlı olarak görevli hekimler, kimyagerler ve biyologlar geçti. Ehrlich burada da başdirektör olarak ölünceye kadar çalıştı.

Ehrlich, çalışmalarlarıyla büyük bir üne sahip oldu; çeşitli kuruluşlarca ödüllendirildi. 1908 yılında Meçnikof ile ortaklaşa Nobel Tıp

ve Fizyoloji Ödülünü kazandı. 20 Ağustos 1915'te geçirdiği ikinci bir felç sonucu Bad Homburg vor der Höhe'de vefat etti.

Ehrlich, boyalar ve onların kimyası, canlı ve ölü dokuların boyanması, hematoloji, bağışıklık bilimi, seroloji, kanser ve kemoterapi alanlarındaki bulgu ve araştırmalarıyla tıp tarihinde şerefli bir bilgin olarak yer aldı. Ehrlich'in kemoterapi alanında sürekli olarak çalışmaya başlaması 1903 yılındadır. Bununla beraber o, daha 1891 yılında insan sıtmasının metilen mavisıyla tedavi edilebildiğini, Guttman ile birlikte, bildirmişti.

Ehrlich bakteriyozların antikorlarla, protozoozların kimya maddeleriyle tedavi edilebileceğine inanmıştı ve parazitleri yerleştikleri yerde bulup onların reseptörleriyle birleşerek onları öldürebilen, fakat vücut için zararı olmayan "sihirli mermiler" elde edilmesinin peşinde idi. 1903 yılında farelerde infeksiyon yapan tripanozomlarla çalışılıyordu. Bunlardaki infeksiyonların tedavisi için Ehrlich ve arkadaşları anilin boyalarıyla işe başladı, sonra daha başkalarını da bunlara eklediler. Bunların arasında metilen mavisini, tripan kırmızısı, tripan mavisini, parafüksin, arsenik türevleri hayvan vücudunda parazitlerin kaybolmasını sağlıyordu, fakat bazen parazitler bir süre sonra yeniden beliriyordu. Ehrlich ve arkadaşları bu gibi durumlarda parazitlerin kullanılan ilaca direnç kazandığını ve bu özelliğin bir kuşaktan sonrakine geçtiğini buldular, bir maddeye dirençli olan köken başkasına duyarlı kalıyordu. Böylece bu gibi durumlarda birkaç ilaçla tedavi gerekiyordu. Ehrlich dirençlenmeyi önlemek için bir kemoterapi ilacının yeterli bir dozda bir kez verilerek infeksiyonun kökten tedavisi gerektiğini savunmuş ve bu tedavi şekline "therapia magna sterilisans" adını vermiştir.

Thomas ve Breinl, 1904'te atoksilin tripanosid etkisinin bulunduğunu gösterdiler. Kopka ve daha sonra Koch, 1906'da Afrika'da bunu uyku hastalığının tedavisinde kullandı. Atoxil (Na-arsenilat) etkili, fakat zehirliydi, söz gelimi insanda körlük yapıyordu.

Ehrlich ve Bertheim 1907'de atoksilin terkininin formülünü buldular; ayrıca bunun vücut içinde üç değerli arsenik şekline geçtiğini saptadılar. Bu bilgiden hareketle Ehrlich'in kimyagerleri birçok yeni türevler hazırladılar ve bunlar teker teker denendi. Bunlardan 418. ürün, yani arsenofenilgisisin, tripanozomlu farelerde çok etkili, fakat 606. madde etkisiz olarak bulundu.

1905 yılında E.Hoffmann ile birlikte frengi etkenini bulan Fritz Richard Schaudinn (1871-1906), frengi spiroketini protozoonlardan sayıyordu. Daha önce de 1888'de Sakharof, *Spirochaeta recurrentis*'in bir protozoon olduğunu ileri sürmüştü. Lassar ve arkadaşları, atoksili frengi tedavisinde kullandılar. Ayrıca 1908'de Uhlenhut ve Manteufel, bu madde ile tavukların *Spirochaeta anserina*'li infeksiyonlarının tedavisini başardılar.

Frengi etkeni maymunlara aşılıyor, fakat bunlarla geniş ölçüde deneyler yapılması zordu. 1907'de Parodi, frengi spiroketinin tavşanların testisine aşılabilirliğini buldu. Japonya'da Kitasato, asistanı bakteriyolog Sahachiro Hata (1873-1938)'yi Ehrlich'in yanına gönderdi. Hata, frengi spiroketini tavşan testisine ustalıkla aşılıyordu. Ehrlich ve Hata, o zamana kadar sentezlenmiş maddeleri frengili tavşanlarda denediler. Bunlardan 606. ürün (arsfenamin) en başarılı sonucu verdi. Salvarsan (güvenilen arsenik) adı verilen bu ürünün infeksiyonunun ertesi günü spiroketler artık dokuda bulunmıyordu.

1910 yılında bu madde Ehrlich ve Hata tarafından hekimliğe tanıtıldı. Salvarsan'ın insanın döneke hummasını da iyi ettiğini Iversen bildirdi. Arsfenaminin sudaki eriyiği hemen bozuluyordu. 1914. üründe bu kusur yoktu. Neoarsfenamin veya neosalvarsan denen bu madde de damardan kullanılıyordu. Kas içine verilebilen myosalvarsan 1922'de C. Voegthlin ve J.M. Johnson tarafından hazırlandı. Beş değerli arsenik bileşiklerinden Ehrlich'in 593. ürünü yani asetarsen (spirosid) ağızdan kullanılabiliriyordu, fakat frengiye karşı arsfenaminler kadar etkili değildi.

Ehrlich'in uyguladığı ilkenin özeti şudur: etkili olarak bulunan ilk maddenin etkin çekirdeğini ortaya çıkarmak, bunun yapısını değiştirerek ve yan kollar takarak elde edilen ürünleri in vitro ve in

vivo deneyerek tedavi indeksi yüksek iyi nitelikte bulunan aday ürünleri hastalarda denemek ve therapia magna sterilisans'a varmak için durmadan çalışmak.

Bu temele dayanan çalışmalarla elde edilen deneyimlere göre bir ilacın ortaya çıkarılması için bugün onun klinik öncesi ve klinik incelemelerden geçirilmesi gerekir. Klinik öncesi denemelerde ilacın aranan etkiye sahip olup olmadığını ortaya çıkarmak için tarama deneyleri yapılır ve bunun için deney tüplerinde, vücuttan ayrı organlarda ve hayvanlarda ilacın etkisi incelenir. Böylece onun etkinlik derecesi, farmakoloji ve farmakokinetik özellikleri ve zehirliliği anlaşılır. Zehirlilik deneylerinde kullanılan fare, keme, köpek gibi hayvanlarda ieven, ievenimsi, süregen veya özel zehirlenme belirtileri olup olmadığı saptanır.

Bu incelemelerle insan üzerinde denemeye uygun olarak bulunan ilaç dört evreden oluşan klinik denemeye alınır. Birinci evrede 10-15 kişi üzerinde ilacın kullanılabilme, ona dayanabilme, farmakokinetik özellikleri ve varsa istenmeyen yan etkileri araştırılır. İkinci evrede önceden saptanan kullanma dozuyla belirli sayıda hastada ilacın tedavi edici ve koruyucu etkileri olup olmadığına bakılır. Üçüncü evrede çok sayıda hastada ilacın etkinliği, yararlılık ve zararlılık oranları bulunur ve başka ilaçlarla karşılaştırılır. Dördüncü evrede ilaç ticarete sunulduktan sonra çeşitli toplumlarda ve koşullarda istenmeyen etkileri olup olmadığı incelenir.

Protozonlu İnfeksiyonların Kemoterapisinin Gelişim Tarihiçesi

Aşağıda belli başlı protozoonlu infeksiyonların gelişim tarihçesi sunulacaktır.

Sıtmanın Kemoterapisi

1640 yılından beri Avrupa'da tanınan, fakat daha önce Peru ve Güney Amerika ülkelerinde ateşli hastalıklara ve bu ara sıtmaya karşı kullanılan kına kına kabuğundan 1820'de Pelletier ve Caventou, kinini ve çinkonini elde ettiler. Double ve ayrıca Chomei, bu iki maddenin ve özellikle kininin aralıklı hummaya karşı iyi geldiğini ortaya çıkardılar. 19. yüzyılın sonlarına doğru kininin plazmodilere doğrudan etkili olduğunu Laveran, ayrıca Romanowsky ve başkaları gösterdiler.

Kinin, Güney Amerika'da ve daha sonra Cava, Seylan ve Hindistan'da yetiştirilen çinkona ağaçları kabuklarından elde edildiğinden, Birinci Dünya Harbinde Almanya'da bulunamıyordu. Ayrıca kinin *Plasmodium falciparum* gametositlerine etkisizdi, karasus hummasına yol açabiliyor, sıtma tedavisi uzun sürüyor ve tedaviden sonra depresmeler sık görülmüyordu. Bazı kişilerde aşırı duyarlılık belirtilerine rastlanıyordu. Bu nedenlerle kininden daha iyi, hiç olmazsa kinin gibi etkili sıtma ilaçları bulunması gerekiyordu. Sentezlenecek yeni ilaçların denenmesi için uygun deney hayvanlarına da ihtiyaç vardı. Bayer laboratuvarlarında Roehl, *Plasmodium relictum* (*P. praecox*) ile infeksiyonlu kanaryaları kullanmaya başladı.

Kinin bir kinolin türevi olduğundan Schulemann, Roehl ve arkadaşlarının bunu dikkate alarak yaptıkları araştırmalar bir sonuç vermedi. 1891'de Ehrlich metilen mavisinin sıtma tedavisinde kullanılabilirliğini göstermişti. Metilen mavisine bazik alkali grupları takılıp kinolin çekirdeğiyle birleştirilerek elde edilen dietilaminoetil-8-aminokinolin kuş sıtmasında çok etkili idi, fakat sıtma ve ateş tedavisi gören genel felç (paralizi jeneral) hastalarında iyi netice vermedi. Araştırmalara devam edilerek sonunda 1925'de pamakin (Plasmoquin) yapıldı. Birbirinden ayrı olarak Mühlens ve Roehl bu maddenin *P.falciparum* gametositlerine etkili olduğunu buldular. Pamakin, 1926'da Mühlens tarafından insanlarda denendi. Bu madde şizontlara etkili olarak bulunmadı. Bu eksikliği tamamlamak için kininle pamakin birleştirildi (Quinoplasmine); fakat bununla da tedavi 2-3 hafta sürüyordu.

Şizontlara etkili ilaç aranırken alkoksiki kökleri eklenen aminoakridin türevlerinden iyi sonuç alınacağı umudu belirdi. Kanaryalardaki *P.praecox* infeksiyonlarında şizontisid ilaç bulunamıyordu. Bu

sırada ispinöz kuşlarının *Hemoproteus*'lu infeksiyonlarıyla çalışılmaya başlandı; bir 9-aminooksidin türevi olan kinakrin ya da mepakrin (Atabrine) Mietzsch ve Mauss tarafından 1930'da hazırlandı. Kuş sıtmasında iyi bir şizontisid olarak bulunan kinakrin, sıtmalı insanlarda denendi ve 1932'de Kikuth ve arkadaşları tarafından iyi bir şizontisid olarak bildirildi. 1937'de B.Galleri Valerio ve arkadaşları kinakrini giyardiyaz tedavisinde başarıyla kullandılar.

Şizontisidler aranırken 4-aminokinolin bileşikleri de ele alındı. Almanlar 1934'de klorokin (Resochin)'i yaptılar. Anderstag, Breitter ve Yung tarafından bunun patenti alındı. Kikuth ve arkadaşlarıncı sıtma hastalarında yararlığı gösterildi. Bu ilaç 1943'ten sonra ve özellikle 1947'den itibaren geniş ölçüde kullanılmaya başlandı.

Pamakinden daha az toksik, şizontılara daha iyi etkili pentakin, 1946'da Drake ve arkadaşları tarafından hazırlandı. Bundan hemen sonra daha iyi etkili olan primakin, yine 1946 yılında Elderfield ve arkadaşları tarafından yapıldı. Primakinin de şizontılara etkisi zayıf ve hatta *P.falciparum*'unkilere yoktu.

Plazmodilere etkin ilaçlar bulmak için İngiltere'de yapılan araştırmalar sırasında 1945'te Curd ve arkadaşları tarafından kloroguanid hidroklorür (Paludrine) hazırlandı. Kuş sıtmasında etkinliği gösterildikten sonra insanda *P.vivax* ve *P.falciparum* infeksiyonlarına karşı Adams, Maigraith ve arkadaşları tarafından başarıyla denendi. Bir süre sonra bu ilaca karşı plazmodilerde kolaylıkla dirençlenme görülmesi dolayısıyla gözden düştü. 1963'te Thompson ve arkadaşları tek dozla uzun süren etki sağlayan sikloguanil pamoatı buldular. Kas içine verilen bu maddeye karşı da bir süre sonra direnç belirdiği saptandı.

Birçok 2,4-diaminopirimidin bileşiklerinin *Lactobacillus casei*'nin üremesinde folik asit ve folinik asidi antagonize etmesi bilgisine dayanılarak hayvan sıtmasında denenilen birçok dihidrofolat redüktaz inhibitörleri arasında pirimetamin, 1951'de Russel ve Hitching tarafından sıtma ilacı olarak bildirildi. Bu maddeye karşı da plazmodilerde kolaylıkla direnç geliştiği saptandı. 1952'de D.E.Eyles ve N.Coleman, pirimetaminin toksoplazmoz tedavisinde yararlı olduğunu bildirdiler.

Sıtma ilaçlarını denemek için kuş ve bazen maymun kullandı. 1948'de Winke ve Lips'in Afrika'da yaşayan bir kemirgenden elde ettikleri *Plasmodium berghei* ile 1950'lerde keme ve farelerde çalışmalar başladı. Bugünkü hayvan deneylerinde *P.berghei* ile farede, *P.cynomolgi* ile rhesus maymunlarında araştırmalar yapılmaktadır.

1947'den itibaren sıtma tedavisinde seçkin şizontisid olarak kullanılan klorokine karşı dirençli *P.falciparum*'lu sıtma olgusunu Kolombiya'da Moore ve Lanier bildirdiler. Bu *P.falciparum* kökeni kinine duyarlı idi. Young ve Moore aynı yıl direncin anofel pasajından sonra da sürdüğünü gösterdiler. Bu köken, amodiakine ve hidroklorokine dirençli; fakat kinin, kinakrin ve pirimetamine duyarlı kalmıştı. Bu bildirdiden sonra Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'da klorokine dirençli *P.falciparum*'lu infeksiyonlar bildirildi. Klorokinden başka öteki 4-aminokinolinlere, kinakrine, kloroguanide ve pirimetamine dirençli kökenler bulundu. Bunlara "çok ilaca dirençli kökenler" adı verildi.

Klorokine dirençli *P.falciparum*'a karşı kinin, kinidin, ayrıca kinin+tetrasiklin, pirimetamin+sülfadoksin veya sülfalem, pirimetamin+sülfadoksin+dapson, kloroguanid+dapson ... kullandı. Bunlara karşı da dirençlenmeler ve tedavide başarısızlıklar saptandı.

1983'de meflokinin insan sıtmasında kullanılabileceği resmen bildirildi. Bu madde, yapısı kinine yakın 4-kinolin metanol türevi olup Washington, DC'de Walter Reed Army Institute of Research'de geliştirilmiştir. Tayland'da klorokine dirençli *P.falciparum*'lu sıtmalılarda bu ilacın i. klinik deneme evresi 1972'de, II. evresi 1980-1981'de tamamlandı.

Meflokin, 4-aminokinolinlere, sülfonamid+pirimetamin karmasına ve kinine dirençli parazitlere karşı uzun etkili bir şizontisiddir. 15 mg/kg ilaç (en çok 1000 mg) bir defada tek doz halinde veya bölünerek verilir. 1984'de İsviçre'de sülfadoksin+pirimetamin+meflokin karması da hazırlanmıştır. Ne yazık ki meflokin karşı da di-

renç geliştiği ortaya çıkmıştır.

Halofantrin, fenantrenin metanol olup 1980'de C.J. Canfield tarafından meflokinin yerini tutmak üzere ikinci bir ilaç olarak tanıtılmış, 1988'de Fransa'da resmen kabul edilmiş bir şizontisiddir. Meflokin dirençli bazı kökenlere de etkilidir. Tedavi için erişkinlere ağızdan 250 mg halofantrin hidroklorür tabletlerinden 6 saat ara ile ikişer tablet (çocuklarda toptan 8 mg/kg) verilir. Klorokine dirençli *P.falciparum*'a karşı kullanılması önerilmiştir, fakat embriyona zararlıdır; emziklilere verilmez.

Bir başka ilaç artemisininidir. Bu madde 1972'de Çinli araştırmacılar tarafından *Artemisia annua*'dan elde edilmiştir; bu bitkinin en çok yaprak ve çiçeklerinde artemisinin bulunmaktadır. Bu madde sıtma parazitlerinin hepsine, ilaca dirençli *P.falciparum*'a da etkili olarak piyasaya çıkarılmıştır. Artemisinin suda ve yağda az erir, fakat daha iyi eriyen türevleri elde edilmiştir. 1987'de A.Alim ve arkadaşları artemininik asidi ve 1988'de A.Brossi ve arkadaşları artece-ter'i bildirdiler. Li Ying ve arkadaşları yeni ilaçları sentezlemeye devam etmektedirler. Bunlardan artemeter, artesunat sodyum ... gibi ilaçlar insan sıtmasında deneme evrelerindedir.

Sıtma karşı çeşitli başka ilaçlar bulunmakta ve denenmektedir. Bunlardan bir 8-aminokinolin türevi olan WR 238605, Walter Reed Army Institute of Research'de geliştirilmiş olup hipnozoitosisid etkisi primakinden 13 kat yüksektir, ayrıca kan şizontlarına karşı da primakinden farklı olarak etkilidir. Bu ilacın klinik denemelerine geçilmektedir.

Klorokine dirençli *P.falciparum*'u duyarlı yapma için de araştırmalar vardır. 1987'de S.K.Martin ve arkadaşları klorokine direncin, paraziti uyuvarlardan ilacın dışarı çıkmasından ve böylece parazitin sitoplazmasında zehirleyici düzeye gelememesinden ileri geldiğini gösterdiler. Verapamil ve başka iki kalsiyum kanalı tıkayıcıları, ayrıca vinblastin ve daunorubisinin in vitro klorokine dirençli *P.falciparum*'da ilacın dışarı çıkmasını yavaşlattığı ve içeride birikmesini sağladığı, fakat duyarlı parazitlerde bunun olmadığı bildirildi. Bittoni ve arkadaşları, Aotus maymunlarında desipramin ile iyi sonuç aldıklarını 1988'de bildirdiler. Bu alanda çalışmalar sürmektedir.

Tripanozumlu İnfeksiyonların Kemoterapisi

Ehrlich, frengi etkeninden önce *Trypanosoma brucei* ile çalışmıştı. Tripanozomlara karşı beş değerli arsenik bileşiklerinden triparamid veya glifenarsin, Jacobs ve Heidelberg tarafından 1919'da hazırlandı; 1921'de Afrika uyku hastalığına karşı oldukça başarıyla kullanılmaya başlandı. Bu ilaca tripanozomlar kolaylıkla direnç kazanıyorlardı. 1949'da Friedheim üç değerli melarsen oksidin dimerkaptol türevi olan melarsonu önerdi. Bu ilaç beyin-omurilik sıvısına iyi nüfuz etmekte, fakat zehir etkisi fazla olmaktadır.

Ehrlich ve Shiga, 1904'te tripan kırmızısı, tripan mavisi, para-füksin, tripanosan gibi azo boyalarının tripanozomlara etkili olduğunu göstermişlerdir. Tripan kırmızısından O.Dressel ve B.Kothe tarafından 1917'de yapılan sodyum suramin (germanin) 1920'de tripanozumlu infeksiyonlara karşı kullanıldı.

Afrika'nın tripanozumlu infeksiyonlarına etkili ilaçlarla *Trypanosoma cruzi*'li infeksiyonlarda başarı elde edilememiştir. Nitrofuranlar deney hayvanlarında bu infeksiyona etkili olarak bulunmuştur. Bunlardan nifurtimoks, 1964'te Herlinger ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştı. Bu maddenin Chagas hastalığının iyeven evresinde etkili olduğunu Brien 1979'da gösterdi. Bu ilaç DNA'yı alkileyerek etki yapmaktadır.

1966'da Hoffman-La Roche tarafından patenti alınmış olan benznidazolün *T.cruzi*'ye etkili olduğunu 1977'de S.Yoneda ve arkadaşları gösterdikten sonra 1979'da bu hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlandı.

1956'da Robins ve ayrıca Schmidt ve Druely tarafından hazırlanan allopurinolün de Chagas hastalığı tedavisinde kullanılabileceği son zamanlarda gösterildi.

Leyişmanyazların Kemoterapisi

Önceleri üç değerli antimon bileşikleriyle *Leishmania*'lı infeksiyonların tedavisine başvuruldu. 1915'te antimonlu kusturucu tartar (potasyum tartaralı antimon)'ı İtalya'da di Cristina ve Caronia, Hindistan'da Rogers ve ayrıca Muir, kala-azar tedavisinde kullandılar. Fakat ilaç toksik olarak bulundu. 1922'de Brahmachari, ürea stibamini kullandı; bunun saf olmadığı 1938'de gösterildi. Stibamin glukozid (neostam), 1925'te Gray; stibofen (sodyum antimosan, neoantimosan) ve etilstibamin 1930'da H.Schmidt tarafından hazırlandı.

Bugün kullanılan beş değerli antimon bileşiklerinden meglumin antimoniyat (Glucantime)'i, Sohler ve arkadaşları 1946'da kala-azar tedavisinde kullandılar. Stiboglukonat sodyum (Pentostam) 1949'da Bose ve Gosh tarafından hazırlandı.

Diamidin grubu ilaçların protozoonlara etkinliği 1938'de King ve arkadaşları tarafından tesadüfen ortaya çıkarılmıştır. Bunlardan en yararlı olarak bulunan pentamidin, Erwin tarafından sentetize edilmiş ve 1940'da leyişmanyaza karşı kullanılmıştır. Bugün kullanılan pentamidin isetiyonat, 1946'da Newbery ve Easson tarafından hazırlanmıştır, antimona duyarlı hastalarda ve Doğu Afrika kala-azarında kullanılır.

Deri leyişmanyazında da beş değerli antimon bileşikleri etkili ise de çok pahalı ve çok zehirli olduğundan ancak yaraya enjeksiyonla kullanılması savunulmuştur. Bunun yerine yaraya % 5 kinakrin (mepakrin) veya emetin yahut % 10 berberin sülfat eriyikleri enjeksiyonları tedavide kullanıldı. Son zamanlarda kazıma, grenz ışınları (yani uzun dalga boyulu X ışınları), sıcak ve sıvı nitrojen uygulanması yöntemleri kullanılmaktadır.

Amipli İnfeksiyonların Kemoterapisi

Güney Amerika'da eskiden beri kanlı sürgün tedavisinde Urago ya veya *Cephoelis ipacacuanha*'nın yeraltı kökleri kullanılmıştır. Bu ilaç 1658 yılında Portekizli Piso adlı bir hekim tarafından Avrupa'ya getirilerek kullanımına başlandı. J.Pelletier ve Magendie, 1817'de bu köklerden emetini ayırdılar. Bu yıllarda *Entamoeba histolytica* henüz tanınmıyordu. 1912'de Veddar bu maddenin amiple- re in vitro etkin olduğunu, yine o yıl Rogers bunun amipli dizanteriyi iyileştirdiğini bildirdi.

Amipli dizanteriyi tedavi için kullanılan emetin hidroklorürün bazı eksikleri vardır. Bu ilaç kas içine veya derin olarak deri içine enjeksiyonla kullanılır, kist saçanlara belirgin etkisi yoktur; gebelerde ve kalp hastalarında kullanılmaz. Kalpte, karaciğerde, böbreklerde ve iskelet kaslarında bozukluklar yapabilir. Vücutta birikicidir, dermansızlık ve tansiyon düşmelerine sebep olmaktadır.

Emetini ağızdan verebilmek için Filipinlerde 1915 yılında Du Mez, emetin+bizmut+iyodür'ü amöbyaz tedavisine soktu. Bu madde bazı istenmeyen etkilerine rağmen bekleneni vermedi.

Daha iyi ilaç bulunması için çalışmalar başladı. Beş değerli arsenik bileşikleri ele alındı. Ehrlich'in 594'ü, yani spiroSID (asetarson, stovarsol), bunun dietilamin tuzu (asetilarson), ayrıca asetarsonun emetini bileşiği (arsemetin) denendi, beğenilmediler.

Eskiden Ehrlich tarafından hazırlanmış olan karbarsonun amöbyaz tedavisinde kullanılabileceğini, 1931'de Anderson ve Reed bildirdiler. Bu ilaç, diğer arsenikli ilaçlar gibi, bağırsak dışı amöbyazda etkisiz, bağırsak boşluğu amiplerine etkilidir. Ötekilerden daha az zehirli idi, fakat deri ve sindirim yolunda rahatsızlıklara yol açabiliyor, seyrek olarak görme ve sinir sisteminde hastalığa sebep olabiliyordu.

1920 yılından sonra 8-hidroksikinolin bileşikleri kullanılmaya başlandı. Bu bileşiklerden yahren veya kinyofonu, Mühlens ve Menk 1921 yılında amöbyaz tedavisine soktular. Bunun bağırsak boşluğu amiplerine etkili olduğu, fakat doku şekillerini fazla etkilemediği anlaşıldı. Bu gruptan iyodoklorhidroksikin (Vioform), 1931'de H.H.Anderson ve D.H.Koch tarafından maymunlarda amip öldürücü olarak bulundu ve 1933'te David ve arkadaşları bunu klinikte denediler. 1936'da Tenny'nin ve başkalarının araştırmalarıyla diiodohidroksikin veya iyodokinol amöbyazda bağırsak boşluğu

amiplerine etkili ve kist çıkarıcıları tedavisi için kullanılmaya başlandı. Bu sonuncu, diğer ikisinden daha iyi olarak kabul edildi. Bununla beraber karaciğeri bozuk olanlarda, iyoda dayanamayanlarda kullanılmaz; deride bozukluklara sebep olabilmektedir.

1948 yılında Conant ve ayrıca Murgatroy ve Kent, klorokinin bağırsak dışı amöbyazda etkili olduğunu bildirdiler. İn vitro araştırmalarla klorokinin halojenli oksikinolinlerden ve karbarsondan daha iyi, fakat emetinden daha az etkili olduğu bulunmuştu. 1949'da klorokinin ile karaciğer amöbyazının tedavi edildiğini Conan bildirdi.

Dikloroasetamidlerin amiplere etkileri incelenirken Bristow ve arkadaşları diloksanidi etkin olarak buldular. Bunun daha uygun etkili yapma çalışmaları sırasında Main ve arkadaşları bunun furoat esterini denediler. Bu madde Furamide adıyla piyasaya çıkarıldı. Bu ilaç *E.histolytica*'nın bağırsak boşluğu şekline ve kistlerine karşı etkilidir.

Emetinin kesin formülünü 1948'de Robinson buldu ve sentezini 1950'de Evstigneeva yaptı, daha sonra başkaları da bunu başarmışlardır. Bundan sonra yeni bileşikler bulunması için çalışmalar başlamıştır. Bu araştırmalarla bulunan dehidroemetini S.J.Powell ve arkadaşları, emetinden daha az tehlikeli olarak bildirdiler. Bu ilaç emetinini yerini aldı.

1959'da Coffey ve arkadaşlarının, ayrıca Thompson ve arkadaşlarının çalışmalarından sonra paromomisin bağırsak amöbyazında etkili olduğu, fakat bağırsak dışı şekillere etkisizliği anlaşıldı.

Japonya'da Maeda ve arkadaşları bir *Streptomyces* türünden azomisin denen bir antibiyotik elde ettiklerini 1953'te bildirdiler. 1955'de Nakamura bunun bir 2-nitroimidazol olduğunu buldu. Bunun trikomonas öldürücü etkisi olduğunu Horie ortaya çıkardı. Bundan sonra birçok nitroimidazol türevleri sentezlendi.

1959'da C.Cosar ve L.Julot 5-nitroimidazollerden birisiyle yapılan in vitro ve in vivo deneylerde *Trichomonas* ve *E.histolytica*'ya karşı bu maddenin etkili olduğu görüldü. Metronidazol denen bu maddenin ağız yolundan verilince de etkili olduğu Durel ve arkadaşları tarafından 1959'da yazıldı.

J.Schneider 1961'de metronidazolün giyardiyazi da tedavi ettiğini bildirdi. Bu bulgudan önce 1937'de kinakrin, daha etkin ve daha az toksik olan akranol de 1939'da Mura ve ayrıca Groat tarafından kullanılmıştı. Akranil, 1930'da Metzsch ve Maus tarafından hazırlanmış bir akrinin türevidir.

S.S.Powell ve arkadaşları 1966'da metronidazolün amipli dizanteri ve amipli karaciğer apsesi için değerli bir ilaç olduğunu bildirdiler. Metronidazolden sonra başka 5-nitroimidazol ilaçları hazırlandı. Giardi ve Mariotti 1965'de nimorazolü, M.Hoffer 1966'da ornidazolü, Buller 1968'de tinidazolü hazırladılar. Bunlar 1970'den itibaren kullanılmaya başlandı. 1975'e doğru 5-nitroimidazolün zorunlu anaerob bakterilere etkinliği öğrenildi. Bu grubun son ögesi seknidazol oldu.

Bakterili İnfeksiyonların Kemoterapisinin Gelişim Tarihiçesi

Bakterili infeksiyonların sülfonamidler, antibiyotikler ve 4-kinolonlarla ... başarılı tedavisi son 60 yıl içinde olmuştur.

Sülfonamidlerle Kemoterapi

J.Morgenroth, kininin pnömoni tedavisinde yararlı olduğunu dikkate alarak 1911'den itibaren daha etkin yeni ilaçlar bulmaya çalıştı. Optokin ile in vitro ve farede pnömokoklara karşı iyi sonuç alındı; insanda körlüğe sebep olması dolayısıyla yalnız lokal tedavi için, söz gelimi kornea yaralarında kullanıldı. Başka bir küprein türevi olan vusin ile de 1916'da Morgenroth ve Tagendrück benzer sonuçlar aldılar.

Almanya'daki I.G. Farbenindustrie'de Horlein, azo boyalarına sülfonamid eklenmesiyle yün ve ipek proteinlerine daha iyi birleşen ürünler elde edildiğini buldu; böylece bunların bakterilerle daha iyi birleşeceği düşüncesi ortaya çıktı. Hoffmann tarafından 1877'de yapılan bir azo boyası olan krizoidinin in vitro bakteri öldürdüğünü 1913'te Eisenberg bildirdi. 1914'te fenazopridin hidroklorür (pirid-

yum veya üridinal) idrar yolları antiseptiği olarak kullanıldı.

1915 yılında Rockefeller Enstitüsünde M.Heidelberger ve H. Jacobs, azo boyalarının ve 1917'de *p*-aminobenzen-sülfonamilerin bakteri öldürücü etkisini in vitro incelediler; fakat in vivo incelemelerinden sonuçlar umut verici olarak bulunmadı.

I.G.Farbenindustrie'de sülfonamidli azo boyaları üzerinde çalışılıyordu ve bu amaçla bir bölüm açılmıştı. Buraya 1927 yılında Gerhard Domagk (1895-1964), Patoloji ve Bakteriyoloji Araştırmaları Direktörü olarak atandı. Burada yeni ilaçlar in vitro ve ayrıca hayvan deneyleriyle bakterilere karşı deneniyordu. F.Mietzsch ve S.Klarer tarafından sentezlenen ve adına Prontosil denen maddenin *Streptococcus haemolyticus*'a in vitro etkisi olmadığı halde canlıda etkili olduğunu, stafilokoklara ise kısmen etki ettiğini, fakat pnömokoklara tesiri olmadığını Domagk gördü. Bunun patenti bir boya maddesi olarak 1932'de alınmıştı. Prontosil, 1933'ten itibaren denenmeye başlandı; aynı yıl Foester stafilokok sepsisi 10 aylık bir bebekte iyi sonuç aldığını bildirdi. Domagk 15 Şubat 1935'te bulgusunun *Deutsche Medizinische Wochenschrift*'te yayımlandı. Aynı dergide P.H.Klee ve H.Romer, ayrıca H.T.Schrins bu ilaçla streptokoklu enfeksiyonlarda iyi sonuç aldıklarını bildirdiler.

Fransa'da Bay ve BayanTréfouel, F.Nitti ve D.Bovet, Pasteur Enstitüsünde Ernest Fourneau Laboratuvarından azo grubunun bu etkide rolü olmadığını, halbuki buna bağlı *p*-aminobenzen-sülfonamidin etkili madde olduğunu 25 Kasım 1935'te bildirdiler. Sülfanilamid denen bu maddeyi 1908'de Gelmo hazırlamıştı. 1936 yılında Colebrook ve Kenney, ayrıca Buttle ve arkadaşları Prontosil ve sülfanilamid ile loğusalık humması ve meningokoklu enfeksiyonlarda başarılı sonuçlar aldıklarını bildirdiler. Linsler, belsoğukluğunun tedavisini 1937'de bildirdi. Yine 1937'de Long ve Bliss sülfanilamidin bakteri öldürücü değil, üremeyi durdurucu olduğunu saptadılar.

Sülfanilamide, pirimidin, piridin, pirazin veya izoksazol halkaları ekleyerek ve daha sonra metil grubu veya oksimetil grubu takarak birçok yeni sülfonamidler yapıldı. 1914'te Rusların piridin enfeksiyonlara karşı etkili olduğu iddiasını ele alan A.J. Ewins ve M.A. Phillips, sülfanilamide 2-aminopiridin ekleyerek 1938 yılında İngiltere'de sülfapiridini hazırladılar. Bunu deney hayvanlarında inceleyen L.E.H. Whitberg 1938'de bunun sülfanilamiden daha geniş etki alanı ve pnömokoklara da etkili olduğunu gösterdi. Bunun pnömokoklu enfeksiyonları iyi ettiği, gonokoklara da sülfanilamiden daha etkili olduğu bulundu. Ne yazık ki kısa bir süre sonra gonokokların sülfonamidlere dirençlendiği ortaya çıktı.

1939'da Fosbinder ve ayrıca McKee ve arkadaşları tarafından sülfatiazol sentezlendi. Bu sülfonamid diğerlerinden başka, bir dereceye kadar stafilokok enfeksiyonlarında da etkili idi. 1939-1940'ta Roblin ve arkadaşları sülfadiazini sentezlediler. Bu sülfonamidin tedavi indeksi daha yüksek, etki süresi daha uzundu. 1940'ta Roblin ve arkadaşları diazinin metilli bir türevi olan sülfamerazini, 1941'de Caldwell ve arkadaşları ile 1942'de Roblin ve arkadaşları sülfametazini hazırladılar.

1940 yılında Winnek sülfaguanidinin patentini aldı. Bu sülfonamid suda 1/1000 oranında eriyor ve bağırsaktan çok az absorbe oluyordu. Bu bakımdan bağırsak çepiri enfeksiyonlarının tedavisi için uygun olarak piyasaya sürüldü. Böylece çabuk emilen ve vücuttan çabuk çıkarılan sülfonamidler ve ayrıca az emilenler ortaya çıktı. Daha sonraları uzun etkili sülfonamidler bulundu.

1940 yılında P.Fildes ve arkadaşları ayrıca D.D.Woods'un araştırmalarıyla sülfonamidlerin PABA ile çatıştıkları anlaşıldı. Daha sonra sülfonamidlerin yapıcı kendilerine benzeyen PABA'nın yerine folik asidin yapısına girmesiyle yarıştığı ortaya kondu.

Bu yıllardan sonra birçok sülfonamidler ortaya çıkarılıp kullanılmaya başlandı. Bunların başlıcalarının hazırlanış sırasına göre adı, hazırlayanların ismi ve hazırlama tarihi aşağıda bildirilmiştir:

Kısa etkili sülfonamidler: Sülfisomidin (Gysen, 1943), sülfatiyüre (Leitch ve arkadaşları, 1945), sülfanilüre (Martin ve arkadaşları, 1946), sülfisoksazol (Wuest ve Heffer, 1947), sülfametazol (Hübner, 1946), sülfaklorpiridazin (Lester, 1957), sülfamoksol (Lo-

op ve arkadaşları, 1957), sülfametoksazol (Kana ve arkadaşları, ayrıca Shionazi, 1957), sülfafenazol (Schmidt ve Druey, 1958), sülfasitin (Doub ve Krolls, 1967).

Uzun etkili sülfonamidler (24 saatte 1 doz): sülfaperin (Sprague, 1946), sülfametoksipridazin (Clark, 1955), oksipirazin veya sülfalen (Kelfizina) (Camerino ve Palamidessi, 1960), sülfametoksiazin veya sülfameter (P.Dietrich, ayrıca Budesinky, 1961), sülfadoksin (Bretsch-Neider ve arkadaşları, 1962).

1964'te Laring tarafından hazırlanan sülfadoksinin yarı ömrü 7-9 gündür. Uzun ömürlü sülfonamidler, en sık ve şiddetli yan etkilere sebep olmaktadır.

Bağırsaktan güç emilen sülfonamidler: Süksinilsülfatiazol (Moore ve Miller, 1942), ftalilsülfatiazol (Moore, 1943), sülfosalazin (Askelöf ve arkadaşları, 1946), formosülfatiazol (Bruey ve Becker, 1948), ftalilsülfasetamid (Basa, 1949), sülfatoksik asid (Wiedemann ve Strassburger, 1957), sülfakuanol (Lopp ve arkadaşları, 1970).

1947 yılından itibaren birkaç sülfonamidli ilaçlar, sözcülemi eşit miktarda sülfadiazin, sülfamerazin ve sülfametazin gibi üçlü veya ikili polisülfonamidler yapıldığı gibi sülfonamid+antibiyotik karışımları da vardır. Ayrıca klorokine dirençli sıtmaya karşı kullanılan Fansidar'ın tabletinde 500 mg sülfadoksin ve 22 mg pirimetamin vardır. Toksoplazmoza karşı sülfadiazin+pirimetamin karışımı çok iyi sonuç vermektedir.

Bir bölüm trimetoprim ile beş bölüm sülfametoksazol karışımı kotrimoksazol (TMP+SMX) olarak geniş ölçüde kullanılmaktadır. Stenbück Hood tarafından 1962'de yapılan trimetoprim de pirimetamin gibi diamino pirimidinlerdendir. Bu kombinezonda trimetoprim dihidrofolattan tetrahidrofolat sentezini, sülfonamid ise PABA ile çatışarak bundan yeni dihidrofolat sentezini önler. Bu ilaç Gram-negatif ve Gram-pozitif birçok bakterilere ve ayrıca *Pneumocystis carinii*'li akciğer enfeksiyonuna iyi bir ilaç olmuştur.

Antibiyotiklerle Kemoterapi

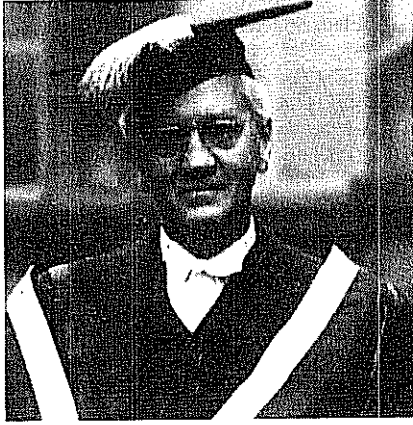
S.A.Waksman, 1956'da yaptığı yeni tarifte antibiyotikleri "mikroplar tarafından oluşturulan ve çok sulandırılmış halde bile kimi mikropların üremesini durduran veya onları öldüren maddeler" olarak bildirmiştir (Resim 2). Bu tanım günümüzde de geçerlidir.

Mikroplar arasında zararlı etkilerin olduğu bunlarla uğraşanların dikkatine çarpmıştır. Söz gelimi 1874'te Robert, bu olaydan bahsetmiş; 1877'de L.Pasteur ve Joubert saprofit mikroplarla karışık şarbon basillerinin idrarda üremediğini ve bunların hayvanlarda hastalık yapmadığını bildirmişlerdir. Pasteur zararsız mikropların zararlılara karşı kullanılacağı bir zamanın geleceğini bildirmiştir.

Daha sonra da birçok araştırmacılar, bakterilerin, küllerin ve *Streptomyces*'lerin mikroplara zararlı etkilerine örnekler vermişler ve tedavide yararlanmayı düşünmüşlerdir. Bunlardan biri Emmerich ve Loew'un 1899'da *Pseudomonas aeruginosa* (*pyocyanea*)



Resim 2.
Selman Abraham
Waksman
(1888-1973)



Resim 3.
Sir Alexander
Fleming
(1881-1955)

kültürlerinden elde ettikleri "pyosyanaz", diğeri Dr. Deycke ve Reşat Rıza (Kor) Bey'in *Streptomyces leproides* adını verdikleri mikroptan elde ettikleri ve lepra tedavisinde kullandıkları "nastin"dir.

A.Fleming 1928'de kolonisinin etrafında stafilokokların üremesini durduran bir küf üzerinde çalıştı (Resim 3). Fleming, adını *Penicillium rubrum* olarak tanıttığı bu küfün buyondaki kültürünü süzerek elde ettiği bu maddeye penisilin adını verdi ve 1929'da onu özellikleriyle tanıttı. Bu madde süzülebilir, etkisi 100°C'de 1 saat ısıtmakta azalıyor. Fleming, penisilinün etkisinin muhtelif bakterilerde farklı olduğunu, bunun yardımıyla buna dirençli influenza basili gibi mikropların başka bakterilerle karışık ortamdan ayrılabilceğini ... gösterdi. O, bu maddenin bakterilere etkinlik derecesini incelemek için, kanlı agarda yaptığı çukurdan sızdırma veya sıvı besiyerinde sulandırma deneylerini kullanmıştır.

1940 yılına gelindiğinde *Penicillium*, *Streptomyces* ve *Bacillus* türlerinin başka mikroplara etkili maddeleri biliniyordu, fakat bunlar arasında kimya tedavisinde hiçbiri geniş ölçüde kullanılmıyordu. 1941'de Waksman'ın önerdiği antibiyotik adı bile yoktu.

1940 ile 1950 arası antibiyotiklerle tedavi tarihinde bir hızlanma dönemidir. Bu yıllarda penisilin, streptomisin, tetrasiklinler ve kloramfenikol tıbbın hizmetine sokulmuş, yenilerinin bulunması ve geliştirilmesi için korkunç bir çalışma başlamıştır. Böylece beta-laktamlı ve beta-laktamsız olarak iki gruba ayrılabilen birçok antibiyotik bulunmuştur.

Beta-Laktamlı Antibiyotikler

Bu grupta penisilinler, sefalosporinler ve başkaları bulunmaktadır.

Penisilinler: Fleming'in 1929'da bulduğu penisilini çok yararlı kemoterapi vasıtası olarak hekimliğe sunanlar Oxford Üniversite-



Resim 4.
Sir Howard Walter
Florey (1898-1968)



Resim 5.
Ernst Boris Chain
(1906-1979)

sinde Patoloji Profesörü, Güney Avustralya doğumlu Howard Walter Florey (1898-1968) (Resim 4), Berlin doğumlu biyokimyacı Ernst Boris Chain (1906-1979) (Resim 5) ve çalışma arkadaşlarıdır. Bunlar başka mikroplara etkili mikrop ürünleriyle çalışmaya karar verdiler ve penisilini seçtiler. Bunlara katılan N.G.Healthey daha iyi sonuç veren sıvı besiyeri hazırladı, burada üretilen *Penicillium notatum*'dan elde edilen penisilini kolaylıkla ayırma ve katı besiyerine yerleştirilen porselen borucuklarla yayılma yöntemiyle çeşitli örneklerin gücünü ölçme yöntemini geliştirdi ve Oxford biriminin tarifi yolunu açtı. Farelerde yapılan araştırmalarla stafilokok, streptokok ve *Clostridium septicum*'lu infeksiyonların tedavi edildiğini buldular ve sonuçlar 1940'ta yayımlandı. Ayrıca penisilin fare venine verilerek vücuttaki metabolizması incelendi. Ağızdan verilince etkisinin çok azaldığı, parenteral yoldan ise sık sık verilmesi gerektiği anlaşıldı.

1940 yılında Abraham ve Chain, *Escherichia coli*'nin penisilini yapılarak penisilini parçaladığını bildirdiler. Bu enzimin etkisiyle penisilin parçalanınca etkisiz "penisiloidik asid" oluştuğu öğrenildi. Dr. Dorothy Hodgkin (Crawford)'ın katkısıyla X ışınlarıyla inceleme yöntemiyle penisilinün terkihi ortaya çıkarıldı ve bunun F, G, X, K gibi çeşitleri bulunduğu öğrenildi. Bunlardan daha iyi etkili penisilin G veya benzil penisilin araştırmalarda kullanılmaya başlandı. Penisilinün vücut sıvılarında ve irinde etkili olduğu gösterildi. Hazırlanan ve biriktirilen penisilin, Oxford Hastanelerindeki hastalarda başarıyla kullanıldı.

İngiltere harp içinde olduğundan bu alanda büyük adımların atılmasına imkan yoktu. Bunları sağlamak için Florey ve Healthey A.B.D'ne gittiler ve burada bulguları büyük ilgi gördü. Bu ülkede daha iyi ürün veren *P.chrysogenum* ile çalışmaya geçildi, ucuz besiyeri (corn steep liquor) bulundu. Açık fermantasyon yerine çok büyük kaplarda yapılan ve devamlı hava verilerek çalışılan üretim yöntemi geliştirildi.

1943 yılı ilkbaharında Mayo Kliniğinde Herrel, Cook ve Thompson, sülfonamidlere cevap vermeyen üç belsoğukluğu hastasını penisilin ile iyileştirdiler ve yapılan sonraki incelemelerle de bu bulguyu doğrulandı. 1943 yılında Dr.John F.Mahoney, penisilin ile tedavi edilen dört taze frengi vakası bildirdi. Ayrıca Findlay, frambozinin tedavisinde penisilinün çok başarılı olduğu saptadı.

1944'te J.W.Vincent ve H.W.Vincent, katı besiyerinde direnç tayıni için ilaçlı süzgeç kağıdı pullarını kullandılar. Bu sıralarda hastalarda stafilokokların penisiline direnç kazanan kökenlerinin belirdiği görülmeye başlandı.

1944'te A.O.Wilensky, penisiline karşı anafilaksi olabileceğini saptadı ve bunu 1946'da yayımladı. 1945'te C.P.Miller ve M.Bohnhoff, gonokoklarda penisiline direnç geliştirdiğini yazdılar.

1944-1945'ten itibaren daha seyrek enjeksiyonla penisilin tedavisi için çalışmalar başladı. Önce bulmumu ve fıstık yağı penisilin, daha sonra prokainli penisilin, fıstık yağında alüminyum monostea-

ratlı penisilin hazırlandı. 1951 yılında Szabo, benzatin penisilin G'yi önerdi. Bunun % 2 alüminyum monostearattaki preparasyonu 1959'dan itibaren kullanılmaya başlandı.

1946'da D.Vignaud ve arkadaşları sentetik penisilin yaptılar; fakat bu iş zordu ve pahalı idi. Besiyerine fenil asetik asid konunca bol miktarda penisilin G elde ediliyordu. 1947'de D.K.Behrens besiyerine fenoksiasetik asid koyunca elde edilen penisilin, aside dayanıklı olduğunu buldu; bu madde ağız yolu ile alınabiliyordu. Böylece biyosentezle elde edilene penisilin V dendi. Bu madde 1953'te Avusturya'da Brand ve arkadaşları tarafından besiyerine fenoksietanol koyarak hazırlanmıştı.

1948'de Clarke ve Johnson, penisilin bir beta-laktam türevi olduğunu bildirdiler. 1957'de Sheehan ve arkadaşları sentez yoluyla penisilin V elde ettiler. 1956-1957'de Muchter ve arkadaşları, histamine karşı etkili klemizolü penisilin ile birleştirerek bu ilaca karşı allerji olaylarını önleme yolunu açtılar.

1959'da F.R.Batchelor ve arkadaşları penisilin çekirdeğinin 6-amino penisilamik asid olduğunu, bunun yan kollarının oluşması için öncü maddeler konmayan besiyerinde bol miktarda oluştuğunu bildirdiler. Ayrıca diğer mikroplardan elde edilen amidaz ile yan zincirleri ayrılan penisilin G'den penisilin V elde edilebileceği de gösterildi. Böylece çekirdeğe yan zincirler bağlanarak semisentez yoluyla penisilinler yapılabilme yolu başladı. Bu yöntemle penisilin G ve penisilin V'den başkaları da piyasaya çıkarıldı. Aşağıda bu yeni penisilinlerin başlıcalarının bulunuşları kısaca bildirilecektir.

1. Aside ve penisilinaza dayanıklı penisilinlerin ilki sayılan metisilin, 1960'da Robinson ve arkadaşları, ayrıca Doyle ve arkadaşları tarafından hazırlandı. Bu madde böbreği bozduğundan terk edildi. 1961'de nafsilini Doyle ve arkadaşları hazırladılar.

Bu yıllarda ağızdan alınabilen ve penisilinaza dirençli izoksazolil bileşikler yapılmaya başlandı. Bunlardan oksasilini 1960-1961'de Doyle ve arkadaşları; kloksasilini 1961'de Doyle ve arkadaşları, ayrıca 1962'de Kuudsen ve arkadaşları; flukloksasilini 1970'de Sutherland ve arkadaşları hazırladılar.

2. Aminopenisilinler, geniş etki alanlı antibiyotikler olarak *Hae-mophilus influenzae* ve bazı *E.coli*, *Proteus mirabilis* gibi. Gram-negatif bakterilerin infeksiyonlarının tedavisinde de ağız yoluyla kullanılmaktadır. Bunlardan ampisilini, 1961'de Doyle ve arkadaşları; amoksisilini, 1964'te Nayler ve Smith; siklasilini, 1965'te Alburn ve arkadaşları, ayrıca Robinson ve Nescio; episilini, 1969'da Weisenborn ve arkadaşları; talampisilini, 1972'de Murakami ve arkadaşları; bakampisilini, 1977'de Ekstrom ve Sjoberg tanıttılar.

3. Aminopenisilinler, *Pseudomonas aeruginosa* ve indol yapan bazı *Proteus*'lara ve bazı enterobakterilere etkisizdi. Bu eksikliği kapamak için karboksipenisilinler gibi *Pseudomonas*'lara karşı penisilinler yapıldı. Bunlardan karbenisilini, 1964'te Hobbs; karindasilini, 1969'da Butler; karfesilini, 1968'de Harley ve arkadaşları; tikarsilini, 1971'de Sutherland ve arkadaşları hazırladılar.

4. 1970'li yıllarda karboksipenisilinlerden daha etkili olarak asilüroidopenisilinlerden azlosilin, 1971'de H.Disselkotter ve K.B. Metzger tarafından hazırlandı. Bu, *Pseudomonas*'a ve streptokoklara etkili idi. V.Schroeck ve arkadaşları, 1974'te mezlosilini hazırladılar. Bu madde *Pseudomonas*'tan başka *Enterobacter* ve birçok *Klebsiella* kökenlerine etkilidir. Azlosilin ve mezlosilinden yapıca farklı, fakat etki bakımından ikinciye benzeyen piperasilini ise 1976'da Sarkawa ve arkadaşları hazırladılar.

5. Amidinopenisilinlerden 1971'de Lund tarafından hazırlanan amdinosisilin (mesilinam) parenteral olarak kullanılmış, ağızdan verilme için bunun esteri pivmesilinam yapılmıştır. Bu madde Gram-pozitif bakterilere ampisilinden daha az, fakat Gram-negatiflere daha çok etkilidir.

6. Gram olumsuz bakterilerin beta-laktamazına dayanıklı semisentezli J.P.Clayton ve P.H.Bentley tarafından hazırlanan temosilin Gram-pozitif bakterilere pek az etkili olduğu halde birçok Gram-negatif bakterilere karşı etkindir.

7. Bakterilerin beta-laktamazını önleyen yeni maddelerin bulun-

ması da ileri bir adımdır. Bunlardan biri *Streptomyces clavirugerus*'tan M.Joyle ve arkadaşlarının 1975'te elde ettiği klavulan asididir. Bunun beta-laktamaz önleyicisi olduğunu 1978'de H.C.Neu ve K.P.Neu bildirdiler. Klavulan asidinin amoksisilin ile (Augmentin), tikarsilin ile (Timentin) karma şekilleri vardır. Başka bir beta-laktamaz önleyici madde, sulbaktam sodyumdur. Bu da ampisilin gibi başka antibiyotiklerle beraber verilmektedir. Klavulanatlı ve sulbaktam antibiyotikler *Pseudomonas*'lara etkili olmamaktadır.

Sefalosporinler: Hücre duvarının yapımıyla çatışan ve beta-laktam antibiyotiklerinden olan sefalosporinlerin başlangıç tarihi 1945 Mayıs ayına uzanır. Bu tarihte Cagliari'de Profesör G.B. Notzu lağım şuyunun denize açıldığı yerde ayırdığı ve *Cephalosporium acremonium* olarak tanımladığı mantarın sıvı besiyerindeki kültürünün birçok bakterilere etkili olduğunu buldu ve bunun ham hülhasının parenteral yoldan verilince tifo ve brusellozda oldukça iyi sonuç verdiğini 1948 yılında Cagliari'de yayımlanan bir dergide bildirdi. 1948 Ağustos'unda bir kültür, Dr. Florey'nin laboratuvarına gönderildi. Bununla elde edilen sonuçlar 1955'te G.G.F.Newton ve E.P.Abraham taraflarından yayımlandı. Bu araştırmalarla ortaya çıkarılan yedi farklı antibiyotikten sefalosporin önem kazandı. Bunun etkisinin penisiline benzediğini bildirdiler. 1956'da Abraham ve Newton bunun çekirdeğinin 7-aminosefalosporanik asid olduğunu ve beta-laktam halkasının da bulunduğunu tespit ettiler. Penisilinlerde olduğu gibi yarı sentezle gittikçe iyileşen nitelikte sefalosporinler yapıldı. Bunlar ortaya çıkış ve gelişim tarihine ve gösterdikleri ayrılıklara göre birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerdir.

Aşağıda bunlardan bellibaşlılarının adı, hazırlayan veya patenti alanın ismi ve tarihleri bildirilmiştir.

Birinci kuşak sefalosporinler: sefalotin (Chauvelte, 1962), sefradin (Weisenborn ve arkadaşları, 1962), sefaleks (Ryan ve arkadaşları, 1969), sefazolin (Tahang ve arkadaşları, 1969), sefadroksil (Takahashi ve arkadaşları, 1972).

İkinci kuşak sefalosporinler: sefamandol (C.W.Ryan ve arkadaşları, 1970), sefuroksim (M.C.Cook ve arkadaşları, 1973), sefaklor (R.R.Chauvette, 1974), seforanid (M.A.Kaplan ve arkadaşları, 1976), sefonisid (D.A.Berges, 1977).

Üçüncü kuşak sefalosporinler: sefotaksim (M.Ochiai ve arkadaşları, 1976), sefoperazon (I.Saikawa ve arkadaşları, 1976), seftizoksim (T.Takaya ve arkadaşları, 1977), seftriakson (M.Montavon ve Reiner, 1979), seftazidim (C.H.O. Calloghan ve arkadaşları, 1979). Bunlardan sefoperazon ile sulbaktam karması da yapılmıştır (Sulperazon).

Sefamisinler: Bu beta-laktam antibiyotikler çeşitli *Streptomyces* türleri tarafından yapılmaktadır. Bunların bulunması ve hazırlanması 1972'de Stapley ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. A, B, C sefamisinler ayrıt edilmiştir.

Sefoksitin, sefamisin C'den semisentezle 1971'de Christensen ve arkadaşları tarafından türetilmiştir. Beta-laktamaza çok dayanıklıdır; Gram-negatif bakterilerin çoğuna etkilidir. Sefotetani M.Iwanami ve arkadaşları hazırlayarak 1975'te bildirmişlerdir.

Başka beta-laktam antibiyotikler: Karbapenemli antibiyotiklerin ilki, *Streptomyces cattleya*'nın yaptığı tienamisindir. Bu antibiyotigi J.S.Kahan ve arkadaşları 1976'da bularak bildirmişlerdir. İmipenem bundan elde edilmiştir. Birçok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere etkili olup beta-laktamaza dayanıklı ve bu enzim indükleyicidir.

Monobaktamlardan uztreonam, bu grubun tam sentezle elde edilen ögesidir. R.B.Sykes ve arkadaşları tarafından 1981'de hazırlanmıştır. Beta-laktamaza dayanıklıdır. *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas*'lar gibi Gram-negatif bakterilere etkilidir.

Beta-Laktamsız Antibiyotikler

Beta-laktamsız antibiyotiklerin başlıcaları bulunuş tarihlerine göre kabaca şöyle sıralanırlar. Peptidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolidler, linkozamidler, poliyenler, ri-

famisinler, glikopeptidler.

Peptidler: Bu gruptan *Bacillus* türleriyle oluşan antibiyotikler vardır. M.Welsch ve arkadaşları 1936'da başlayan yayınlarıyla *Streptomyces albus* kültüründen ayırdıkları aktinomisetini tanıttılar. Dubos 1939'da *Bacillus brevis*'ten tirotrisin elde ettiğini bildirdi. Gram-pozitif bakterilere etkili olan bu ürünün gramisidin ve tirosideinden oluştuğunu 1941'de Dubos ve Hotchkiss gösterdiler. Basitrasinin 1945'te B.A.Johnson ve arkadaşları tarafından *Bacillus licheniformis*'ten elde edildiği bildirilmiştir. Penisiline dirençli Gram olumlu bakterilere ve *Neisseria*'lara etkilidir.

Polimiksinler *Bacillus polymyxa*'dan üç ayrı çalışma grubu tarafından 1947'de elde edilmiştir. Bunların 1949'da aynı olduğu bildirilmiştir. Bu polipeptidin A, B, C, D ve E olarak bildirilen çeşitlerinin en önemlileri B ve E'dir. Hücre zarı yapımı önleyicisi olan bu maddeler Gram olumsuz bakterilere ve *Pseudomonas*'lara etkilidirler. Kolistini 1950 yılında Koyama ve arkadaşları, *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*'tan elde ederek bildirmiştir. Bu antibiyotik polimiksin E'nin aynı veya çok yakınıdır. Bunlar *P.aeruginosa* ve öteki Gram-negatif bakterilere etkilidir; fakat yan etkilerinin fazlalığı dolayısıyla kemoterapi için önem kazanamamışlardır.

Aminoglikozidler: S.A.Waksman ve H.B. Woodruff *Streptomyces*'lerden 1940'ta aktinomisin, 1942'de geniş etki alanlı, fakat çok zehirli streptomisini elde ettiler. Waksman ve arkadaşları çalışmalarını sürdürürken ölü bir tavuğun kursorundan ayırdıkları bir *S.griseus* kökeninden penisilinine etkilemediği Gram-negatif bakterilere ve verem mikrobuna etkili bir antibiyotik elde ettiler. A.Schatz, E.Bugie ve S.A.Waksman, streptomisin adını verdikleri bu antibiyotiği 1944'te yayımladılar. Önce kobaylarda, sonra insanlarda verem tedavisinde başarılı sonuçlar alındı ve yine bu sralarda bu ilacın VIII. sinire ve böbreklere zararlı olduğu saptandı. Ribozomların 30S altbirimiyle birleşerek böylece bakterinin protein sentezini bozan ve bakterisid olan aminoglikozidlerden streptomisinin ardından daha birçokları yapıldı.

S.A.Waksman ve H.A.Le Chevalier *S.fradiae*'den 1949'de neomisin elde ettiler. Bunun A, B ve C çeşitleri böbreklere ve VIII. sinire çok zararlı olduğundan ancak yerel tedavide kullanıldı. Bartz ve arkadaşları ve ayrıca Findley ve arkadaşları iki ayrı *Streptomyces* kökeninden elde ettikleri viyomisini *M.tuberculosis*'e etkili bir antibiyotik olarak bildirdiler. Bu streptomisinden daha güçsüz, fakat onun gibi yan etkilidir. Th.H.Haskell ve arkadaşları 1959'da *S.rimosus paramomycinus* kökeninden paromomisini elde ettiler.

H.Umezawa ve arkadaşları tarafından 1955'te *S.kanamyceticus*'dan elde edilerek 1957'de yazılan kanamisin kompleksinin başlıca A ve daha az miktarda B ve C kanamisinden oluştuğu bildirilmiştir. Kawaguchi ve arkadaşları 1972'de kanamisin A'dan semisentezle amikasini yaptılar. Stark ve arkadaşları, ayrıca Higgins, Kastner..... taraflarından 1967'de hazırlanan tobramisin, *S.tenebrarius*'ten elde edilen nebramisinin 6. faktördür. Tobramisin *Pseudomonas aeruginosa*'ya kanamisinden 4-5 defa daha çok etkilidir.

Aminoglikozidlerden *Micromonospora* türlerinden de elde edilenler vardır: Bunlardan *M.purpurea*'dan elde edilen gentamisin 1963'te M.S.Weinstein ve arkadaşları tarafından bildirildi. Weinstein ve arkadaşları *M.inyoensis*'ten 1970'de sisomisini elde ettiler. Bundan, Wright 1976'da yarı sentezle netilmisini hazırladı. Bu madde kulak ve böbreğe, gentamisinden daha az zehirlidir.

Tetrasiklinler: Lederle Laboratuvarlarında B.Duggan ve arkadaşları *Streptomyces aureofaciens*'ten klortetrasiklin (Aureomycin)'i elde ettiler. 1947'de hayvan deneylerine ve insanlara uygulamaya başlandı. Böylece bu antibiyotiğin Gram olumlu ve olumsuz birçok bakterilere, bu ara *Rickettsia* ve *Coxiella* türlerine etkili olduğu 1948'de bildirildi.

S.rimosus'tan 1949 yılında Chase Pfizer Laboratuvarlarında oksitetrasiklin (Terramycin) elde edildi. 1950'de Sobin ve arkadaşları, ayrıca Regna ve Solomons bu antibiyotiği bildirdiler. Aureomycin ve Terramycin'in etki alanlarının benzerliği dikkati çekti ve bunlara klortetrasiklin ve oksitetrasiklin adları, 1952'de Stephens ve arka-

daşları tarafından kimya yapılarının saptanmasından sonra verildi. Boothe ve arkadaşları 1953'te, klortetrasiklinden tetrasiklini yaptılar ve 1959'da tam sentezini başardılar, ayrıca *S.viridifaciens*'ten de Gourevitch ve Lein, ayrıca Heiemann ve arkadaşlarıncı elde edildiği 1955'te bildirildi.

Daha sonraki çalışmalarla McCormick ve arkadaşları 1957'de demeklosiklini, Siedel ve arkadaşları 1958'de rotitetrasiklini, Blackwood ve arkadaşları 1962'de limesiklini, Wittemau ve arkadaşları 1962'de doksisisiklini, Banci ve Tubaro 1963'te klomosiklini, Boothe 1964'te minosiklini hazırladılar.

Kloramfenikol: Venezuela'dan bir toprak örneğinden Burkholden tarafından 1947'de ayrılan *S.venezuelae*'nin kültür süzütüsünün mikroplara karşı etkisini, 1948'de Ehrlich ve arkadaşları bildirdiler. 1948'de Bartz, bunu kristal halde ayırdı ve buna Chloromyce-tin adını verdi; Smadel ve arkadaşları, bunu hayvan ve insanlarda inceledi ve *Rickettsia*'lar dahil birçok mikroplara etkili olduğu bulundu.

E.H.Payne, Bolivya'da 1947 yılı sonunda bu ilacı tıfıslı hastalarda denedi ve hastaların hepsi iyileşti. Daha sonra çalı tıfıslı ve Kayalık Dağlar benekli hummasında başarıyla kullanıldı. Bir rastlantı sonucu tıfısu da tedavi ettiği bulundu. 1948 yılında Carter ve arkadaşları, 1949'da Rebstock ve arkadaşları sentezle Chloromyce-tin'i elde ettiler ve sonuncular buna kloramfenikol adını verdiler. Ribozomların 50S altbirimiyle birleşerek ve peptid bağlarının oluşumunu önleyerek bakterilere etkili olan bu antibiyotiğin 1950 yılında Volini ve arkadaşları, kemik iliğini zarara uğrattığını bildirdiler. 1952 yılında Carter ve arkadaşları daha az sakıncalı tiyamfenikolü hazırladılar.

Makrolidler: Duyarlı mikropların ribozomlarının 50S altbirimiyle birleşerek protein sentezini bozan bu antibiyotiklerin ilki olan eritromisini McGuire ve arkadaşları *S.erythreus*'tan elde etmişlerdir. Bu antibiyotik, Gram-pozitif bakterilere, ayrıca *Legionella*, *Campylobacter*, *Mycoplasma* ve *Chlamydia trachomatis*'e etkilidir. Bu antibiyotiklerden spiramisini, 1952'de *S.ambiofactus*'ten Cosar ve arkadaşları; oleandomisini, 1952'de *S.antibioticus*'tan Sobin ve arkadaşları; josamisini, 1967'de *S.norhonensis* var. *josamyceticus*'tan Osono ve arkadaşları elde ederek bildirdiler. Ayrıca rosaramisini, 1972'de *Micromonospora rosaria*'dan Wagman ve arkadaşları ayrılarak bildirmişlerdir.

Linkozamidler: 1962'de Mason ve arkadaşları, bu grubun ilk ögesi olan linkomisinin *S.lincolnensis* var. *lincolnensis*'den elde edildiğini bildirmişlerdir. Linkomisinden elde edilen antibiyotiklerden biri olan klindamisini 1966'da Magerlein ve arkadaşları hazırlamışlardır. Bu antibiyotikler, bakteri ribozomlarının 50S altbirimiyle birleşerek protein sentezini önlerler. Klindamisin, Gram-pozitif koklara ve bazı anaerop bakterilere etkilidir; fakat enterokoklara ve meningokoklara etki yapmamaktadır.

Poliyenler: Bu sınıfta 60'dan fazla antibiyotik yazılmıştır. Bunlardan nistatin, 1949'da Hazen ve Brown tarafından *S.noursei*'den ayrılarak 1950'de fungusidin adıyla yayımlanmıştır. Daha sonra bu New York kelimesinin baş harfleri olan N.Y.alınarak "nystatin" adı verilmiştir. Bu antibiyotik suda erimediğinden yalnız yerel olarak *Candida* ve *Cryptococcus*'lu infeksiyonlarda kullanılır.

Derin mikozlarda ven yoluyla damla damla verilerek iyi sonuç alınabilen amfoterisin B, Sternberg ve arkadaşları tarafından *S.nodosus*'tan 1956'da ayrılmıştır. Bu antibiyotik mantarların duvarında bulunan sterollerle birleşerek hücre duvarında delikler açtırarak etki yapmaktadır.

Rifamisinler: Rifamisinler, *S.mediterraneae*'den elde edilerek 1959-1960'da Sensi ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Bunlardan en çok B, O, S, SV ve X rifamisinler incelenmişlerdir. SV'den yarısentezle rifampisin yapılarak 1967'de Maggi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Rifampisin, duyarlı mikropların DNA'ya bağımlı RNA polimerazını engelleyerek RNA sentezinde zincir oluşumunun başlangıcını durdurur ve bakterileri öldürür.

Glikopeptid antibiyotikler: Bu gruptan vankomisin, *S.orientalis*

ten M.H.McCormick ve arkadaşları tarafından elde edilerek 1956'da bildirilmiştir. Bu antibiyotik Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarının sentezinin son safhasının oluşmasını önler; Gram-negatif bakterileri etkilemez. Buna yakın bir başka antibiyotik teikoplanin olup *Actinoplanes teichomyceticus*'tan elde edilmiştir.

4-kinolonlar: Bu ilaçlar, 4-okso-1,4-dihidrokinolin iskeletine sahip olduğundan bunlara 1984'te J.T.Smith tarafından 4-kinolon-lar terimi önerilmiş ve bu ad genellikle kabul edilmiştir. Bu maddeler bakterilerde DNA-girazin işlemlerini önleyerek etki yaparlar. 4-kinolonların ilki sayılan nalidiksik asid 1962'de Leshner ve arkadaşları tarafından bildirilmiş ve 1964'ten itibaren idrar yollarındaki *Enterobacteriaceae* türleri infeksiyonlarına karşı kullanılmıştır. Yine bu gruptan oksalin asidi 1966'da Kaminsky ve Meltzer, sinoksasin ise 1970'de W.A.White tarafından hazırlanmıştır.

4-kinolonların fluorlanmasıyla 1979'dan itibaren fleroksasin, norfloksasin, siprofloksasin ve ayrıca ofloksasin, pefloksasin, enoksasin.... gibileri yapıldı ve 1987'den itibaren kullanılmaya başlandı. Bunlar fluorsuzlara bakarak etki spektrumu daha geniş, ağızdan alınabilen ve yan etkileri az ilaçlardır; ayrıca bunlara karşı mikropların direnç kazanması daha yavaştır. Bu maddeler *Enterobacteriaceae* türlerinden başka *Campylobacter* ve *Neisseria*'ya ayrıca *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella*, *Mycobacterium*'lara etkili, halbuki *Pseudomonas aeruginosa*'ya, enterokoklara, pnömokoklara az etkilidir. Anaeroplarm çoğu da bu ilaçlara dirençlidir.

Tüberkülozun Kemoterapisinde Gelişmeler

Tüberkülozda kemoterapinin başarılı olması son elli yıl içindedir. A.Chatz, E. Bugie ve S.A Waksman'ın streptomisini bildirmelerinden biraz sonra Feldman ve Hinshaw, bu ilacın veremli kobayları iyi ettiğini bildirdiler; insanlarda yapılan tedavilerde de çok başarılı sonuçlar saptandı. Streptomisin tedavisi gören insanlarda kulak ve böbrek bozuklukları oluştuğu göze çarpmaya başladı. 1946'da Hinshaw ve arkadaşları, etkenin gerek deney tüplerinde ve gerekse kobaylarda birkaç hafta gibi kısa bir süre içinde direnç kazandığını bildirdiler. Streptomisinin *Mycobacterium tuberculosis*'e in vitro öldürücü, in vivo üremeyi durdurucu olduğu anlaşıldı.

Para-aminosalisilik asid (PAS) 1889'da Almanya'da patenti alınmış bir maddedir; bunun tüberküloz tedavisinde kullanılabilceği 1946'da Lehmann tarafından bildirildi. PAS'ın streptomisinin etkisini artırdığını 1947'de Youmans ve arkadaşları bildirdiler. Etkenin bu ilaca dirençlenmesinin seyrek olduğu ve etkisinin üremeyi durdurucu olduğu anlaşıldı.

Domagk 1946'da, bugün tiyosetazon denen ve tiyosemikarbazon türevi olan kontebanı tanıttı. Etkisi streptomisine bakarak daha azdır ve zehir etkisi de bir başka eksikliğidir.

İzoniiazid (izonikotinik asid hidrazid, INH), 1912'de Meyer ve Malley tarafından hazırlanmıştır. 1945'te Chorine, nikotinamidin tüberküloza etkili olduğunu bildirdi. Tiyosemikarbazonların da böyle etkisi olduğu dikkate alınarak bunların birleştirilme ürünleri 1951'de H.H.Fox tarafından sentezlenmiş ve bunlardan 1952'de Bernotein ve arkadaşları tarafından in vivo ve in vitro etkin olarak izoniiazid bulunmuştur. Bakteri öldürücü olan bu maddenin hayvanlardaki deney tüberkülozlarında iyi edici etkisi 1952'de bildirilmiş ve yine o yıl insanlarda başarılı sonuçlar alınmıştır. İzoniiazidin streptomisin ile sinerji etkisi vardır ve iyi bir verem ilacı olarak tanınmıştır; fakat yalnız başına kullanınca *M.tuberculosis*'te bir süre sonra direnç oluştuğu, streptomisin ve PAS ile birlikte kullanınca daha başarılı sonuçlar alındığı anlaşılmıştır.

Nikotinamidin hayvanlarda deney tüberkülozunda etkili olduğu öğrenilince Kushner ve arkadaşları, 1952'de pirazin-2-karboksiamid veya pirazinamid sentezledi ve bunun tüberküloz tedavisinde kullanılabilceği anlaşıldı. Bu ilacın 1954'te patenti alınarak ticarete çıkarıldı. Bu maddede 1936'da Dolmen ve Walter tarafından hazırlanmıştı. Bu ilaç, etkisinin sınırlı olması ve istenmeyen etkilerinin çokluğu dolayısıyla, ancak hastaneve yatırılarak uygulanabilmesi sonucu gözden düştü.

Tüberküloz tedavisinde 1951'de bulunan viyomisin tutunamadığı gibi *S.orchidaceus*'tan 1955'te Kuehl Jr. ve arkadaşlarının elde ettiği ve 1957'de Stammer ve arkadaşlarının sentezlediği siklozerin de merkezi sinir sistemine zararlı etkisi ve diğer eksiklikleri dolayısıyla yerini daha iyi yeni ilaçlara bırakmıştır.

Liebermann ve arkadaşları 1956'da etiyonamidi, Wilkinson ve arkadaşları 1961'de etambutolü, Herr ve arkadaşları 1962'de *S.capreolus*'dan elde edilen kapreomisini tanıttılar. Bunlardan etiyonamidi, Rist ve arkadaşları 1959'da; etambutolü, Karlson 1961'de; kapreomisini, Wilson 1967'de tüberküloz tedavisine soktular. Bunlardan başka rifampisin, 1968-1970'de veremlilerin tedavisinde kullanılmaya başlandı, 1976'da Sanders ve arkadaşları amikasinin çeşitli mikobakteriyozlarda yararlı olduğunu bildirdiler.

Bu sayılan tüberküloz ilaçları arasında önceleri streptomisin+INH+PAS kullanılırken sonuncuya hastalar dayanamadığından, bunun yerine daha etkili olan etambutol ve daha sonra rifampisin geçmiştir. İkili ilaç tedavisinde INH+rifampisin ile ve duyarlı kökenlerde başarı sağlanabilmektedir. Söz gelimi iki ay INH+rifampin+pirazinamid ve sonra 4 ay (AIDS'lilerde en az 7 ay) INH+rifampisin tedavisiyle iyi sonuç alınmaktadır. Ne olursa olsun antibiyogram sonuçlarına göre etkili en az iki ilacın birlikte kullanılması ilkesi kabul edilmiştir.

Mantarlı İnfeksiyonların Kemoterapisinin Gelişim Tarihçesi

Dermatomikozların genel tedavisi için çok eskiden beri türlü türlü ilaçlar kullanılmıştır. Tıpta 1839'dan beri yer alan iyod tentürü yıllarca önemini korudu. Bundan başka çeşitli antiseptikler, hatta pek çok hazır ilaç önerildi. Yalnız linea pedis için hazırlanan 106 ilaç adını içine alan bir listeyi G.B. Underwood ve arkadaşları 1946'da yayımladılar. Dermatomikozların yerel tedavisinde fenol, timol, benzoik asid, salisilik asid ve bunların bir karışımı olan Whitfield merhemi, resorsinol, potasyum permanganat amonyaklı civa merhemi, jansiyen moru, bazik füksin.... gibi antiseptiklere başvuruldu.

Yağ asidlerinin mantarlara karşı etkili olduğu eksiden beri yazılmıştır. Bu konuyu yeniden işleyen Pick ve arkadaşları terin mantarlara bu etkinin, içindeki yağ asidlerinden ileri geldiğini bildirdiler. Böylece propiyonik asid, kaprilik asid ve undesilenik asid esterleri 1940'tan itibaren deri mikozlarının tedavisinde kullanılmaya başlandı.

1949'da nistatin kandidiyaza karşı tedaviye girdi. 1958 yılında ağız yoluyla verilen griseofulvin ile dermatofitozların tedavisinde büyük bir ileri adım atıldı. 1950'den sonra da yerel tedavi için kullanılan birtakım ilaçların bulunmasının arkası kesilmedi. A.Albert ve B.Richie 1955'te aminokrini, Danber ve Bolstad hiyasetini hazırladılar. Bunlardan sonuncunun dermatomikoz ilacı olarak patenti 1960'da alındı. 1957'de Struyk ve arkadaşları tarafından *S.natalensis*'ten elde edilen ve 1957'de bildirilen natamisin veya pimarisin gözün *Fusarium* türleriyle oluşan keratitinde yerel olarak başarıyla kullanıldı.

Seneca 1961'de akrisorsini hazırladı. 1960'da sentezlenen tolnafatı 1962'de Noguchi ve arkadaşları tedaviye soktular. Bu ilaçla tedavi dermatofitozlarda ve pityriasis versicolor'da başarılı olduğu halde kandidiyazda iyi sonuç vermedi. 1965'de Majewoski ve Skelly salisilanilidi hazırladılar. Deri mikozlarının tedavisi için bu tarihlerden sonra imidazoller, sikloproksolamin, haloprogin, naftifin.... gibi ilaçlar ortaya çıktı.

Derin mikozların tedavisinde sistematik etkili ilaçlar gerekiyordu. Bunların ilki olan potasyum iyodür, 1903 yılında sporotrikoza karşı ağız yoluyla kullanılmaya başlandı. Evins'in 1950 yılında patentini aldığı hidroksistilbamidin isetiyonat damardan 45-120 dakikada verilerek sistemik ve akciğer blastomikozunda kullanıldı, uygulamanın zorluğu, başarının düşüklüğü sebebiyle terk edildi.

1957'de amfoterisin B derin mikozlara karşı tedavi ilacı olarak ortaya çıktı. Damardan damla damla verilerek kullanılan bu ilaçla

daha önce öldürücü birtakım mikozların iyileşmesi sağlandı; fakat istenmeyen birçok etkiler de göze çarpiyordu, ayrıca damardan damla damla kullanılması da zordu.

Flusitozini 1957'de Duschinsky ve arkadaşları hazırladılar ve bunun mantarlara karşı öldürücü olduğunun patenti 1962'de Berger ve Duschinsky tarafından alındı. *Cryptococcus neoformans* ve *Candida* türleri buna karşı kolaylıkla direnç kazanmaktadır. Bu nedenle bu mantarlarla oluşan menenjitlerin tedavisinde venden verilen amfoterisin B ile birlikte ağız yoluyla kullanılmaktadır. Flusitozinin kemik iliğine bastırıcı etkisi vardır; arada sırada döküntü, mide-bağırsak bozuklukları da yapabilmektedir.

K.H.Buchel ve arkadaşları 1969'da bir fenil imidazol türevi olan klotrimazolü hazırladılar ve bunun mantarlara karşı etki spektrumunu geniş bir ilaç olduğu anlaşıldı. Yine 1969'da Godefroi ve arkadaşları ekonazolü, izokonazolü ve mikonazolü hazırladıklarını bildirdiler. Bunları daha başkalarının yapılarak denemesi takip etti. Söz gelimi 1976'da G.E.Gymer tiyokonazolü, E.Regel ve arkadaşları bifonazolü bildirdiler. Denenen bu sentez ilaçlarının ağır yan etkileri görüldüğünden yalnız yerel olarak uygulanması uygun görüldü. Bunlara daha sonra terkonazol, butokonazol, oksikonazol, sülkonazol de eklendi.

Ketokonazolün 1978'de J.Heeres ve arkadaşları tarafından hazırlandığı bildirildi ve yine aynı yıl H.B. Levine ve J.M.Cobb ağızdan verilen bu ilacın, koksidiyoidomikoz dışındaki mikozlara iyi geldiği yazıldı; böylece derin mikozlara karşı da etkili bir ilaç ele geçti. Bunu alan hastaların % 20 kadarında iştahsızlık, bulantı, kusma, daha seyrek olarak döküntü ve kaşıntı görülmektedir. Ketokonazol % 2 krem halinde deriye de uygulanmaktadır.

İmidazollerden sonra triazol türevleri 1980'li yıllarda kullanılmaya başlandı. Bunlardan itraconazol ve flukonazolün ketokonazolden daha etkin olduğu kabul edildi. Bunlar ağız yoluyla veya deriye sürülerek derin mikozlarda ve deri mikozlarında başarı ile kullanılmaktadır. Mikozların tedavisi için yeni ilaçların hekimliğe sunulması devam etmektedir.

Viruslu İnfeksiyonların Kemoterapisinin Gelişim Tarihçesi

Viruslar, zorunlu hücre içi paraziti olduklarından ve onların yayıp çoğalması bu hücrenin metabolizmasına bağımlı olduğundan virüslerin kemoterapisinde büyük adımlar atılamamıştır. Konak hücreyi zarara uğratmadan virüsün çoğalmasındaki herhangi bir veya birkaç evreyi etkileyen maddelerle tedavi çareleri araştırılmıştır. DNA'lı ve RNA'lı virüslerde bu evreler ayrılıklar gösterdiğinden bu maddeler de farklıdır. Bunların en önemlilerinin gelişim tarihçesine aşağıda kısaca değinilecektir.

İdoksüridin, 1959'da Prussoff tarafından hazırlanmıştır. Timidin benzeri bu madde hücre içinde timidin kinaz tarafından fosforillenir, trifosfat türevleri DNA'ya girer; bu durum yanlış transkripsiyona sebep olur ve bu nedenle yanlış proteinler oluşur. İdoksüridin, herpesvirüslerle ve poksvirüslerle etkilidir. Herpes keratitinde yerel kullanılır. Herpes simpleks tip 2 ve varisella-zoster virüslerine etkisizdir; ayrıca virüslerde buna karşı kolaylıkla direnç gelişmektedir.

Sitarabin veya sitozin arabinozid, 1959'da Walwick ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır. Pirimidin analogu olup virüs DNA senteziyle çatışmaktadır; çok zehirlidir. Vidarabin veya adenin arabinozid, Lee ve arkadaşları tarafından 1960'ta yapılan bir adenozin analogudur. Virüs DNA-polimerazını önler. Bu madde herpes simpleks virüsü tip 1 ve 2 ile suçlu olduğu virusuna etkilidir. Ven yoluyla veya yerel olarak kullanılır.

Amantadin, Steiter ve arkadaşları tarafından 1959'da sentezlenmiş, 1964'te Davies ve arkadaşları bunun virüs karşıtı etkisini bildirmişlerdir. Bu trisiklik amin, influenza A virusunun toplanmasının son basamağını etkilemektedir. Rimantadini, Prichard 1965'te yapmıştır; yukarıkinin etkisine sahiptir; ayrıca solunum yolları salgısında daha çok toplanmaktadır.

Trifluridin, 1962'de Heidelberger ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır; bir timidin analogudur. İdoksüridin gibi etki yapmaktadır.

Herpes simpleks virüsü tip 1 ve 2 ile oluşan keratokonjunktivitelere karşı kullanılır.

Sentezle elde edilen bir pürin nükleozid olan asikloviri 1974'te H.J.Schaefer hazırlamış, virüslere etkisi ve diğer özellikleri ise 1977'de ve daha sonra bildirilmiştir. DNA sentezini önler, Herpes simpleks virüsü tip 1 ve 2 ve suçlu olduğu virusuna etkilidir. Gansiklovir etkiye ve yapıca yukarıkine benzer ve de ondan daha zehirlidir, fakat sitomegalovirüs enfeksiyonlarına da etkilidir.

Ribavirin, bir pürin nükleotid analogudur. Bunu 1972'de J.T. Witkewsky ve arkadaşları hazırlamıştır. İn vitro birçok DNA ve RNA virüslerine etkilidir. Bu madde ağızdan alındığı gibi aerosol olarak da influenza A ve B ile solunum sinsidi virüs enfeksiyonlarına karşı kullanılır.

Zidovudin, 1960'da Horwitz ve arkadaşlarının kansere ilaç aramaları sırasında bulunmuştur. 1974'te Ostertag ve arkadaşları, bunun Friend lösemi virusuna etkili olduğunu buldular. 1985'te Mitsuya ve arkadaşları HIV'e etkinliğini gösterdiler. Bu ilaç, RNA'ya bağımlı, DNA-transkriptaz, yani ters transkriptaz etkilidir. AIDS'e karşı ağızdan kullanılmaktadır; fakat granülositopeni ve kansızlık yapmaktadır.

Kaynaklar

1. Akil Muhtar. *Tıp Mifredatı, Farmakodinami ve Tedavi Dersleri*. İstanbul, 1935
2. Braude AI, Davis CE, Fierer J. *Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986:175-236
3. Brook T, ed. Paul Ehrlich and modern chemotherapy. In: *Milestones in Microbiology*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1975: 176-85
4. Casellani A, Chalmers AJ. *Manual of Tropical Medicine*. 2nd ed. London: Balliere, Tindall and Co, 1913
5. Domagk G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Dtsch Med Wochenschr* 1935; 61: 250-3
6. Dowling HF. The history of the broad spectrum antibiotics. *Antibiot Annu* 1958-1959; 1959: 39-45
7. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a Penicillium with special reference to their use in the isolation of H.influenzae. *Br J Exp Pathol* 1929; 10: 226-36
8. Florey HW. Penicillin in perspective. *Antibiot Annu* 1958-1959; 1959: 3-11
9. Garrod LP, Lambert HP, O'Grady F. *Antibiotics and Chemotherapy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981
10. Garrod LP, O'Grady F. *Antibiotics and Chemotherapy*. 3rd ed. Edinburgh: E and S Livingstone, 1971
11. Haagensen CD, Lloyd WEB. *A Hundred Years of Medicine*. New York: Sheridan House Inc, 1948
12. Hoffmann E. Ehrlich usulü salvarsanın frengi tedavisinde kullanımının 25. yılı dönümü. *Dirim* 1935; 10: 273-8
13. Joklik WV, Willet MP, Ames DB. *Zinsser Microbiology* 18th ed. Norwalk, Connecticut: Appleton-Century Crafts, 1986:191-231
14. Kagan BM. *Antimicrobial Therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1960
15. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 1. 6. baskı. Ankara, 1991
16. Loewe H. *Paul Ehrlich: Schöpfer der Chemotherapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, 1950
17. Martí-Ibanez F. The first thirty years. *Antibiot Annu* 1958-1959; 1959: 3-11
18. Martin LE. *Conquest of Disease*. New York: The New American Library, 1961
19. Maurois A. *The Life of Sir Alexander Fleming*. Jonatan Cape: Penguin Books, 1959
20. Meyer HH, Gottlieb R. *Experimentelle Pharmacologie*. 9. Auflage. Berlin: Urban und Schwarzenberg, 1936
21. Miller MW. *The Pfizer Handbook of Microbial Metabolites*. New York: McGraw-Hill, 1961
22. Muir M. Paul Ehrlich (1854-1915). *J Pathol Bacteriol* 1915-1916; 20: 350-60
23. Rollo IM. Chemotherapy of parasitic diseases. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 4th ed. Macmillan: New York, 1970:1067-153
24. Russell PF, West LS, Manwell RD. *Practical Malariaology*. Philadelp-

- hia:WB Saunders, 1946
25. Sande MA, Nandel GL, Bennett J.E, Douglas RG Jr. Chemotherapy of microbial diseases. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1980: 1018-201
 26. Unat EK. Antibiyotiklerin tarihçesi. *İstanbul Çocuk Kliniği* 1988; 22: 53-76
 27. Unat EK. Osmanlı İmparatorluğunda leproloji üzerine. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1976; 12: 1502-10
 28. Unat EK. *Temel Mikrobiyoloji*. 2. baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 3749/176, 1993
 29. Unat EK, Bağdatlı Y. Kemoterapi. In: Unat EK, ed. *Dünya'da ve Türkiye'de 1850 Yılından Sonra Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi*. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayını No 4, 1988: 60-77
 30. Vonderlehr RA, Heller JR Jr. *The Control of Venereal Disease*. New York: Reynal and Hitchcock, 1964:55-65
 31. Waksman SA. *Actinomycetes and their Antibiotics*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1953
 32. Waksman SA. *My Life with the Microbes*. New York: Simon and Schuster, 1954
 33. Waksman SA. Antibiotics of Actinomycetes: an introduction and an outlook. *Antibiot Annu* 1958-1959; 1959: 22-30
 34. Webster LT Jr. Chemotherapy of parasitic infections. In: *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990: 954-1017
 35. Weinstein L. Chemotherapy of microbial diseases. In: *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 4th ed. New York: Macmillan, 1970: 1154-343
 36. Wilson GS, Miles AA. *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*. 3rd ed. Vol I. Baltimore: Williams and Wilkins, 1946:172-91
 37. Winson GS, Miles A. *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunology*. 6th ed. Vol I. London: Edward Arnold, 1975:187-249
 38. Windholz M. *Merck Index*. 10th ed. Rahway, NJ: Merck and Co, 1983