

NORMAL DENEKLERDE DEĞİŞİK KLORAMFENİKOL PREPARATLARININ ABSORPSİYON ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Ecz. Gökür AKTAY

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Güner ULAK

T.C.
Yükseköğretim Bakanlığı
Dokümantasyon Merkezi

DIYARBAKIR — 1990

İ Ç İ N D E K İ L E R

İÇİNDEKİLER

	GİRİŞ.....	1-3
1	LİTERATÜR BİLGİ.....	4-30
2	MATERYAL ve METOD.....	31-36
3	BULGULAR.....	37-47
4	TARTIŞMA.....	48-51
5	ÖZET.....	52
6	SUMMARY.....	53
7	KAYNAKLAR.....	54-58

G İ R İ Ő

Günümüzde etkin ilaç Şekillerinin hazırlanmasında ve etkin bir tedavinin sağlanmasında, farmakokinetik temel bir bilim dalıdır. İlaçla organizma arasındaki etkileşmeyi konu alan farmakolojinin bir dalı olan farmakokinetik; ilaçların absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon ve itrahlarnı kantitatif olarak inceler. Diğer taraftan biyoyararlanım ve biyofarmasötik kavramları da tedavi değeri daha yüksek ilaç ve ilaç Şekillerinin hazırlanmasında yardımcı olmaktadır. Bu yeni bilim dalları, özellikle son yıllarda kaydettikleri gelişmelerle ilaç tedavisindeki vazgeçilmez yerlerini almışlardır(14,15,21).

İlaç etkinliğinde önemli olan, hedef bölge ile ilaç arasındaki etkileşmedir. İlaç etkinliğinin ilacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve itrahi tarafından belirlenmesi kuralı antimikrobik ilaçlar için de geçerlidir. Antimikrobik ilaçların farmakokinetiğinde, ilaç ile konakçı ve mikroorganizma arasında zaman içinde gelişen etkileşmeler incelenir(9).

İlaç etkinliğinin tayininde kriter, biyofaz veya reseptör bölgesindeki konsantrasyonlardır. Biyofazda ilacın belli bir minimum konsantrasyona ulaşması ve bunun devam ettirilmesi muhtemelen biyolojik cevabın başlamasını ve süresini tayin eder. Reseptör yöresinde ulaşılan maksimum ilaç seviyesi ise cevabın şiddetini belirler. Çogu ilaç için plazmadaki ilaç düzeyleri ile etkinlik ve toksisite arasında

bir ilişki vardır(9,14).

Günümüzde bu bilgilerin ışığında birçok ilaç için etkinliğin değerlendirilmesinde doz-cevap ilişkisi yerine, plazma ilaç konsantrasyonu-cevap ilişkisinin göz önüne alınmasının daha uygun olacağı kabul edilmektedir. Plazmadaki ilaç konsantrasyonu ilacın verilmiş yolu, fizikokimyasal özellikleri ve dozaj şeklinin yanısıra yaş, vücut ağırlığı, genetik ve çevresel faktörler, hastalığa bağlı durumlar, aynı dönemde kullanılan diğer ilaçlar gibi önemli birçok faktörlere de bağlıdır. İlaç absorpsiyonu da biyolojik cevabın başlamasını ve şiddetini belirgin şekilde etkileyebilir(14,15-21). Tedavi amacıyla kullanılan ilaçların genellikle hızlı ve tam absorplanması istenir. Absorpsiyon hızlı olduğu oranda farmakolojik cevabın başlama zamanı kısalır, şiddeti artar. Bir ilacın absorpsiyon hızı ve derecesi o ilacın biyoyararlanımını ifade eder(9,14,15,21,24,46). Yukarıda sayılan faktörler, ilaçların biyoyararlanımlarını önemli derecede etkileyebilirler; bu da tedaviyi zorlaştırır. Dolayısıyla bu tür biyoyararlanım problemleri, plazma ilaç konsantrasyonlarını izlemeyi zorunlu kılmıştır(5,12,14,15,18,20,21,27,30,31,42,43,48).

Çalışmamızda, yöremizde yaygın olarak kullanılmasından dolayı plazma düzeyleri ve absorpsiyon özelliği saptanacak ilaç olarak "Kloramfenikol" ü seçtik. Başlıca 'Salmonella typhi' enfeksiyonu (tifo) nun tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Kloramfenikol'ün hepatik ve renal fonksiyonları gelişmemiş prematüre ve yenidoğanlar ile karaciğer, böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde ciddi yan etkilerinin olduğunun(3,4,5,12,18,20,21,27,30,35,41,42,43,44,48) farkına varılması, Kloramfenikol'ün plazma konsantrasyonlarının da izlenmesini

zorunlu kılınıştır.

Bu nedenle,yakın yaşı grubunda,aynı cinsiyet ve ırka sahip,benzer beslenme ve fizik aktiviteyi gösteren gönüllülere;değişik yapımcı firmalara ait Kloramfenikol preparatlarını oral tek doz(0.5gr.)verip ortalama plazma konsantrasyonlarını ölçerek,absorpsiyon özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

İlgi duyduğum bu konuyu bana tez olarak veren,çalışmalarımın her aşamasını yakından izleyip beni yönlendiren tez yöneticim sayın Yrd.Doç.Dr.Güner ULAK'a ve yetişmemde büyük emeği geçen,değerli bilgilerinden yararlandığım hocam sayın Prof.Dr.Tülin SÖYLEMEZOĞLU'na teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

1. L İ T E R A T Ü R B İ L G İ

1.1. Antibiyotik tedavisinde temel ilkeler:

Günümüzde büyük oranda tüketilen ilaçların başında gelen antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı; bakteriyel direnç gelişimi, istenmeyen yan etkilerinin ortaya çıkması ve gereksiz ekonomik yüke neden olma gibi bazı önemli sorunları da beraberinde getirir. Bu nedenlerle antibiyotik kullanımının temel ilkelere bağlanması ve bu ilaçların gereksiz kullanımının önlenmesi gerekir(11).

Antibiyotik tedavisine başlanmadan önce, fizik inceleme bulguları ve gerekli laboratuvar testleri ile hastada klinik tabloya neden olabilecek patojenler araştırılmalıdır. Bu arada konakçı özelliklerinin patojende değişiklik yapıp yapmayacağı da incelenmelidir. Bundan sonra, ilacın verilme şekli, kullanılacak antibiyotikğin enfeksiyon bölgesindeki konsantrasyonu, uygun dozun seçilmesi, uygun tedavi süresinin saptanması ve ilacın yan etkilerinin de bilinmesi tedavinin başarılı olmasında rol oynar(2).

Antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra, tedavinin başarılı olup olmadığı izlenmelidir. Bunun için öncelikle klinik parametrelerden (ateş, hastalığın klinik belirti ve bulguları, kültür sonuçları gibi) yararlanılabilir. Bu parametrelerin normale dönmesi tedavinin başarılı olduğunu gösterir. Klinik parametreler dışında, hem yeterli antibiyotik verilip verilmediğini saptamak hem de toksik etkilerden kaçınmak için

bazı antibiyotiklerin serum düzeylerine de bakılması gerekir (2,21).

Tedaviye olumlu cevap alınmıyor ise antibiyotik tedavisinin başarısız olduğu düşünülebilir. Enfeksiyon tanısının konmamış olması, tedavi sırasında direnç gelişimi, antibiyotiğe dirençli bir bakteri veya başka bir organizma ile süperenfeksiyonun gelişmiş olmasının yanısıra farmakolojik faktörler, konakçı özellikleri, ilacın yan etkileri gibi nedenler tedavinin başarısız sonuçlanmasına yol açabilirler(2).

İdeal bir kemoterapötik ajan; selektif ve antimikrobial etki göstermeli, bakteriostatikten çok bakterisid etkili olmalıdır. Geniş bir spektrumda etki etmesi istenmekte ise de bunun süperenfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. İdeal bir antibiyotiğe karşı bakteri direnç kazanmamalıdır ve bu antibiyotiğin etkisi, çeşitli vücut sıvıları, plazma proteinleri ve doku enzimleriyle karşılaştığında azalmamalıdır. Emilim, dağılım ve atılım özellikleri öyle olmalıdır ki kan, dokular, BOS dahil bütün vücut sıvılarında bakterisidal düzeye kısa sürede ulaşmalı ve uzun süre o düzeyde kalmalıdır; bu sırada da konakçı hücreye zarar vermemelidir(21,22).

1.2. Antibiyotik tedavisinde farmakokinetik ve biyoyararlanımın önemi:

Antimikrobik ilaçların kullanımı sırasında, ilacın farmakokinetik özelliklerinin önemi özellikle son yıllarda giderek artmaktadır.

İlaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrahatlarının zamana göre değişimini ve bu olaylarla ilaçların terapötik ve toksikolojik etkilerinin şiddet ve süresi arasındaki ilişkileri araştıran ve değerlendiren bir bilim dalı olan

farmakokinetiğin gelişmesiyle hastaların güvenli ve etkin bir şekilde tedavi edilebilmeleri mümkün olmuştur(14,15,21,24).

Antimikrobial tedavide esas amaç,nontoksik ve istenen etkiyi oluşturan antimikrobial ajanın kan ve doku düzeylerinde kararlı konsantrasyona erişmesidir.Bu konsantrasyon, ilacın tekrarlanan iki dozu arasındaki konsantrasyon-zaman profili ile karakterize edilir(46).Antimikrobik ilaçların etkinliği,bakteri çevresindeki konsantrasyonuna bağlıdır. bakteride çevresindeki ilaç konsantrasyonu da zaman içinde plazma değerlerine paralel olarak değişir.Bu değişim,ilacın absorpsiyonu,dağılımı,metabolizması ve itrahi tarafından oranlı olarak etkilenir(9,40).

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde,antimikrobik ilacın en kısa süre içinde terapötik düzeye ulaşması istenir. Bu gibi durumlarda,istenilen terapötik plazma ilaç düzeyine kısa sürede ulaşabilmek için bir başlangıç veya yükleme dozu verilmelidir.Bu tür ilaçlar için bir genelleme yapılabilecek olursa,yarı-ömrü 3 saatten daha uzun olan ilaçların bir yükleme dozunun kullanılması gerekir(9,15).Ancak,karaciğer, böbrek yetmezliği ve rahatsızlığı olan kişilerle yeni doğan bebek ve yaşlılarda yarı-ömür daha da uzundur.Aynı anda diğer bir ilacın vücutta bulunuşu da yarı-ömrü etkiler.Bu nedenle dozlamada bu faktörler göz önüne alınmalıdır(4,5,9,20, 21,27,35,41,42,43,48).

1.3.Gastrointestinal absorpsiyona etkiyen faktörler:

1.3.1.Gastrointestinal fizyoloji ve pH :

İlaç verilirken en sık başvurulanan ve en pratik uygulama yolu ağız yolu olduğu için absorpsiyon ile ilgili etkileşimler daha ziyade gastrointestinal kanal düzeyinde olur.

Oral yolla alınan ilaçlar sistemik dolaşıma geçmeden önce bu engeli geçmek zorundadırlar. Bu bakımdan gastrointestinal engelin yapısı biyofarmasötik yönden önemlidir(14,21).

Lipidlerde çözünen moleküller, ufak hidrofilik moleküller, iyonlar ve hatta bazı büyük polar moleküller de gastrointestinal kanaldan kolaylıkla pasif olarak absorplanırlar(14,21,24). Kısaca, bu biyolojik membran yarı geçirgen bir lipoid membran görünümündedir(14).

Gastrointestinal sistemde ilaç absorpsiyonu için en önemli yer ince barsaktır. İnce barsak mukozasındaki girinti-çukuntılar, villus ve mikrovilluslar etkili yüzey alanını arttırır. İlaçların ince barsakta kalış süreleri de uzundur. Bu özelliklerinden dolayı, ince barsak absorpsiyona uygun bir alandır(8,14,21).

Absorpsiyon yerinin pH'sı da ilaç absorpsiyonunda önemli bir faktördür. Gastrointestinal kanalın belli bir kısımdaki sıvıların pH'sındaki değişimler bir ilacın absorpsiyonunu arttırabilir veya azaltabilir(14,21,24).

1.3.2. Gastrointestinal motilite:

Mide boşalmasını arttıran herhangi bir faktör hemen hemen bütün ilaçların absorpsiyon hızını arttırır. Midenin yavaş boşalması, çabuk klinik cevap gerektiren durumlarda ilaçların etkilerinin başlamasını ciddi şekilde geciktirebilir. Ancak kural olarak ilaçların aç veya tok karnına alınmaları absorpsiyon oranlarını değiştirmez(14,21).

Birçok ilacın mideden duodenuma geçişi birinci derece kinetikle olur. Diyetle bulunan yağlar, yağ asitleri, elektrolitler, viskozitenin fazla olması, mental depresyon, gastroenterit, mide ülseri, hipotiroidi ve birlikte alınan bazı ilaçlar

bu proçesin hızını etkiler.Midenin boşalmasında bireyler arasındaki farklılık da önemli rol oynar.İlaçların absorpsiyon hızı ve derecelerinde bireyler arası farklılık gözlenmiştir(24).Tam absorplanmayan ilaçların absorpsiyon derecesi barsak motilitesine bağımlı olabilir.Motiliteyi etkileyen faktörler,bazı ilaçların biyoyararlanımlarını değiştirmektedir(14).

1.3.3.Yiyecek-ilâç absorpsiyonu ve malabsorpsiyon:

Genel olarak mide boşken gastrointestinal absorpsiyon daha iyidir.Birçok ilacın absorpsiyon hızı yiyecek mevcudiyetinde azalır.Birkaç ilacın absorpsiyonu ise yemekten sonra alındıklarında artmaktadır.Bu nedenle biyoyararlanım çalışmaları yapılırken sadece aç deneklerin kullanılması yeterli değildir(14,24).

Malabsorpsiyonu olan hastalarda,ilaç absorpsiyonu ile ilgili çalışmalar sayılıdır ve bu çalışmaların sonuçları da genellikle yetersizdir.Örneğin:malabsorpsiyon problemi olan 10 hastada,Kloramfenikol'ün absorpsiyonu ,yaş ve cinsiyet bakımından birinci gruptakilere benzeyen 10 sağlıklı kontrol denek ile aynı bulunmuştur(14,21,41,43).Ancak hekimler bu problem karşısında oldukça uyanık olmalı ve malabsorpsiyon durumunda ilâç kullanımı yeniden gözden geçirilmelidir(39).

1.3.4.Dissolüsyon:

Katı farmasötik şekillerin,absorpsiyondan önce mide-barsak lümeninde ufak taneciklere parçalanması(disintegrasyon) ve mide-barsak sıvısında çözünmesi(dissolüsyon) gerekir.Dissolüsyon absorpsiyondan önce geldiği için dissolüsyon hızını etkileyen faktörlerin absorpsiyon hızını da etkilemeleri beklenir.Sonuç olarak,dissolüsyon hızı klinik cevabın

başlama zamanı,şiddeti ve süresini tayin eder(14,15,21).
In vitro dissolüsyon çalışmaları ,tüm dozaj şekillerinden
ilaç salınım oranları ile in vivo şartlardaki absorpsiyon
oranlarının nispeten benzer olduğunu göstermiştir(29).

1.3.5.Yüzey alanı,partikül büyüklüğü ve kristal şekli:

Bir ilaç,partikül büyüklüğü azaltıldığı,diger bir de-
yişle yüzey alanı arttırıldığı zaman genellikle daha çabuk
çözünür.Suda güç çözünen ilaçların çözünme oranları partikül
büyüklüğüne bağlıdır(17).Bu nedenle çözünürlüğü zayıf ilaç-
lar genellikle hızlı ve tam absorpsiyonu sağlayabilecek mik-
ronize veya mikrokristalen şekillerde hazırlanırlar.Ancak,
partikül büyüklüğünün fazla azaltılması oral ilaç uygulanma-
sında her zaman istenilen bir özellik değildir,sakıncalı ola-
bildiği ve absorpsiyon hızını arttıramadığı durumlar da var-
dır(14,15,21).

Birçok ilaç,birden fazla kristal şekline sahip ola-
bilirler ki bu özelliğe 'polimorfizm'denir.Bazı ilaçlar ise
çok az kristal özelliği gösteren amorf şeklinde de bulunur-
lar.Bir ilaç molekülünün kristal şeklinin çözünmesi için ge-
rekli enerji,amorf şekli için gerekli olandan çok daha faz-
ladır.Yani,bir ilacın amorf şekli daima kendine tekabül eden
kristal şekillerinden daha fazla çözünürlüğe sahiptir(1,14,
15,21)Örneğin:Kloramfenikol palmitat dört polimorf şekilde
bulunur:3kristal şekli(A,B veC) ve bir amorf.İki polimorfun
(A ve B) absorpsiyon oranlarının karşılaştırılması çalışma-
sında farklılıklar gözlenmiştir(1).Kloramfenikol palmitatın
absorpsiyon oranındaki en önemli faktör,hidroliz süresidir
ve hidrolizin miktarı kristal şekli ile ilgilidir(1,41,).

1.3.6.Dozaş şekli:

Dozaş şekli,ilacı taşıyan sistemdir.Belli bir tedavi-
den klinik cevabın alınabilmesinde önerilen veya kullanılan
ilaç kadar dozaş şeklinin seçimi de önemlidir.Gastrointesti-
nal absorpsiyon hızı veya derecesi yönünden dozaş şeklinin
büyük oranlarda değişiklik oluşturabileceği ileri sürülmüş-
tür.Biyoyararlanımdaki bu farklılığın ilaçla tedaviyi zor-
laştırıcı bir faktör olduğu belirgindir.Ancak,prensip olarak
ilaç müstahzarları arasında biyoeekivalans(mukayese edilebi-
lir biyoyararlanım)sağlanabilir(14,15,21).

Oral dozaş şekillerinin biyoyararlanımları aşağıda
anlatılmıştır:

a)Çözeltiler:Nadir durumlar dışında ilaçlar sulu çözel-
tileri halinde verildiklerinde diğer oral dozaş şekillerinden
daha hızlı absorplanırlar.Su ile karışabilen yardımcı çözücü-
ilaç kompleksi preparatlarının verilmesinden sonra gastroin-
testinal sıvılarla seyrelme sonucu ilaç çökebilir.Ancak bir-
çok durumda yeniden çözünme meydana gelmektedir.İlaç ile çö-
zücü ajan veya formülasyonun diğer bir komponenti arasındaki
etkileşme reversibldir ve etkileşme ürünü çözünür olduğu sü-
rece ilaç absorpsiyonunu etkileme olasılığı yoktur(14,21).

b)Suspsansiyonlar:İlaç taşıyıcı sistemlerden biri olan
sulu suspsansiyonlardan absorpsiyon hızı çözünme hızı ile sı-
nırlıdır.Bazı çalışmalar,suspsansiyonların genelde katı dozaş
şekillerine kıyasla üstün biyoyararlanım özellikleri olduğu-
nu göstermiştir(14,15).

c)Barsak kaplamalı tablet,draje veya kapsüller:Etkin
ilaç taşıyıcı sistemlerdir.Bunlar,barsakta pH'nın 5'ten yuka-
rı olduğu bölgelerde parçalanarak içeriklerini salıverirler(14),

Kapsüller,kabuğun parçalanmasını takiben içindeki tozun gastrointestinal kanaldaki sıvılara geniş bir yüzey alanı arz etmek üzere süratle dağılabilmelidir.Kapsül dozaj şeklinden ilaç absorpsiyonunu etkileyebilen faktörler arasında ,ilacın partikül büyüklüğü ve kristal şekli ile seyrelticilerin ve dolgu maddelerinin seçimi de sayılabilir(14,15).

Kaplanmış tablet ve drajeler,enterik kaplı tablet dozaj şekli olarak da bilinir.Enterik kaplama genellikle mide sularına dayanıklı ve barsakta parçalanacak veya çözünecek şekilde hazırlanmış özel bir film kaplamadır.Mide boşalmasındaki bireysel değişkenlik nedeniyle ilaçların enterik kaplı tabletlerden yararlanımı muhtemelen diğer dozaj şekillerine göre değişkenlik göstermektedir.Bu müstahzarlarla ilgili biyoyararlanım problemlerini minimuma indirebilecek en iyi yaklaşım,her biri enterik kaplı granüllerin kullanılmasıdır.(14,15).

d)Tabletler:En yaygın olarak kullanılan dozaj şeklidir.Kullanımları sırasında birçok biyofarmasötik problemle karşılaşılabilir.Absorpsiyon sürecinde tablet dağılması ve granül dağılması önemli basamaklardır.Tabletlerin formülasyonu veya imalatı ile ilgili değişik faktörler ilaç çözünmesi ve absorpsiyonunu etkileyebilir.Yavaş dağılan veya dağılmayan bir tablet yetersiz absorpsiyona veya klinik cevabın görülmesinde belirgin gecikmelere neden olabilir(14,21).

1.4. Plazma-ilaç konsantrasyonlarına etkiyen bireysel faktörler:

1.4.1. Vücut ağırlığı ve büyüklüğü (Dağılım hacmi):

Vücut ağırlığı, ilacın dağıldığı sıvı kompartmanlarının ve dokuların hacmini yansıtır. Bu hacimlerin büyüklüğüne göre ilacın dağıldığı yerlerde ve etki yerindeki konsantrasyonu farklı olur. Dolayısıyla bir ilacın aynı miktarının değişik bireylerde değişik plazma-ilaç konsantrasyonları vermesi beklenir. Doz hesabında bu nokta göz önüne alınmalıdır. Vücut ağırlıkları farklı kişilerde doz o şekilde ayarlanmalıdır ki plazmada ulaşılan konsantrasyon bireyler arasında fazla farklılık göstermesin. Bu amaçla, dozun, vücut ağırlığının kg.'ı hesabıyla saptanması yönüne gidilebilir (Örn.: mg/kg hesabıyla). (9,14,15,21,46).

1.4.2. Yaş:

Yeni doğan bebek ve prematürelerde, karaciğer hücrelerinde detoksifikasyon enzimlerinin çok düşük kapasiteye sahip olması ve neonatal böbrekte tüm nefron bileşenlerinin bulunmasına rağmen bunların tamamının yaşamın ilk periyodu -ilk 4 hafta-sonrasına kadar dolaşıma tam olarak katılmamasından dolayı, ilaç metabolize etme yetenekleri yetişkinlere göre düşüktür (14,15,18,28).

Yaş ilerledikçe bir ilacın yan etkilerinin görülmesi olasılığı artar. Yaşlı hastalarda uyuncun azalması, diğer yaş-taki kişilere göre daha fazla sayıda ilaç kullanılmasından doğan etkileşmeler, organ fonksiyonlarında azalma ve hastalık insidensinin artması gibi faktörler de ilaçların farmakokinetiğini değiştirebilir (14,21).

1.4.3.Genetik faktörler:

Bazı kişilerde genetik yapıdaki değişikliğe bağlı olarak belirli protein tiplerinin ve enzimlerinin yapısının bozulduğu ve bunun sonucu metabolizma hastalıklarının oluştuğu bilinmektedir(Örneğin glukuronil transferaz eksikliği gibi).İlaçların eliminasyonu da büyük ölçüde enzimler aracılığıyla oluşan metabolik değişmelere bağlı olduğundan, genetik yapıdaki değişiklikler bir kısım ilaçların farmakokinetiğinde anormal değişmelere neden olabilir(14,21).

1.4.4.Organ hastalıklarının etkisi:

Bazı ilaçların eliminasyonu esas olarak böbrekten itrah suretiyle olur.Örneğin;aminoglikozidler,penisilin G, sülfonamidler gibi;diğer bazıları ise karaciğerde metabolize edilmek ve/veya safra içine itrah edilmek suretiyle elimine olurlar.Örneğin:Kloramfenikol,ampisilin,eritromisin, pentobarbital gibi.İlaçların karaciğerdeki metabolizmasının ve böbreklerden veya karaciğerden itrahının değişmesi, vücut sıvılarındaki ve etki yerindeki konsantrasyonlarının dolayısıyla etki şiddet ve sürelerinin değişmesine neden olur.Karaciğer veya böbrek fonksiyonu yetersiz kimselerde, mutad aralıklarla tekrarlanan mutad dozlarında birikme sonucu,plazma-ilaç konsantrasyonu normalin çok üstüne çıkarak toksik belirtilere neden olur(9,14,21,23,28,48).

1.4.5.Seks(Cinsiyet):

İlaç metabolizmasının sekse bağlı olarak değişimi konusunda yapılan incelemelerle,erkeklerle kadınlar arasında ilaçların eliminasyon hızı bakımından aralarında belirgin bir fark olmadığı ortaya konulmuştur.Ancak,kadınların

bazı ilaçları erkeklere göre daha hızlı elimine ettikleri ve bir kısım ilaca karşı daha duyarlı oldukları iddia edilmiştir. Sekse bağlı cevap değişikliği muhtemelen seks hormonlarının karaciğer mikrozomal enzimleri üzerindeki etkisi ile ilgili olabilir. Androjenlerin bu enzimler üzerine indükleyleyici etkisi vardır; buna karşılık östrojenler ve progesteron inhibe edicidir. Sonuç olarak, kadın ve erkekte aynı ilaca gösterilen cevap aynı olmayabilir ve ilacın farmakokinetiği değişiklik gösterebilir(21).

1.5. İLAÇ DISPOZİSYONU

Dispozisyon, ilaçların absorpsiyondan sonraki pozisyonlarını ifade eder. Sistemik dolaşıma geçtikten sonra ilaçların çoğu bütün vücuda dağılır ve elimine edilir. İlaçların dağılım ve eliminasyon hızları, reseptör bölgesindeki konsantrasyonlarını tayin ettiği(9,14) için bu süreçlerin ve bunları etkileyen faktörlerin kısaca anlatılması uygun olacaktır:

1.5.1. İlaç dağılımı:

İlaçların vücutta dağılımları genellikle pasif difüzyonla olur ve genellikle dağılım eliminasyona göre çok daha hızlı olarak meydana gelir. Bir ilaç kana geçtikten birkaç saniye sonra total kan hacmine seyrelmiş olur. İlaçların vücutta dağıldıkları ortam genellikle fizyolojik sıvı kompartmanlarıdır. Ancak, ilaç molekülleri başta plazma proteinleri olmak üzere plazmada, hücre içinde ve dışında çeşitli yapılara bağlandıklarından dağılım pekçok ilaç için homojen olmaz(9,14,15,21,45,46).

Plazmada bulunan bir madde, ekstrasellüler ve/veya beyin-omurilik sıvısına(BOS) difüze olarak bir denge kurar.

Bir başka deyişle, madde suda çözünüyor ve de proteine bağlanmıyorsa sonuçta, plazma sıvısı, ekstrasellüler sıvı ve BOS'taki konsantrasyonları aynı olacaktır. Bu sistemlerden herhangi birinde oluşacak değişiklikler, diğerlerinin konsantrasyonlarını da etkiler. İltihabi hastalıklarda perfüzyonun artması veya membran yapısının değişmesi, maddenin BOS içine daha kolay penetrasyonunu sağlar ve bu BOS dışına difüzyon olayından muhtemelen daha hızlıdır(15,26).

1.5.2. Plazma proteinlerine bağlanma:

Kandaki ilaç molekülleri genellikle her ilaç için değişen bir oranda plazma proteinlerine bağlanırlar. Plazma proteinlerine bağlanma, ilaçların dağılımına, farmakolojik etkilerine ve vücuttan elimine edilme hızlarına belirgin olarak etkir. İlaçları bağlayan protein fraksiyonları birçok ilaç için-plazma proteinlerinin aşağı yukarı yarısını oluşturan-albumin molekülleridir(14,15,21). Bunun dışında az miktarlarda globulinlere, lipoproteinlere ve eritrositlere bağlanırlar(26). İlaçların plazma proteinlerine bağlanmaları nadir durumlar dışında süratle tersinirdir(25). Kronik karaciğer hastalıkları ve ağır beslenme bozuklukları hipoalbuminemi yaparak bağlanma oranını düşürürler. Kronik böbrek yetmezliği ve ona eşlik eden üremi de plazma albumin moleküllerinin ilaç bağlama kapasitesinde kronik azalma yapar(14,21,25,32). Plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonu da ilaç etkisinin kritik bir belirleyicisidir. Plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu, total ilaç konsantrasyonu ve protein konsantrasyonuna bağlıdır(32).

1.5.3.İlaçların metabolizması(Biyotransformasyon):

Enzim etkisiyle ilaçların organizmada kimyasal değişikliklere uğraması sonucu,daha az etkili veya etkisiz bileşikler oluşur.Bazen de ilaçlar biyotransformasyonla daha etkili ve/veya toksik bileşiklere dönüşebilirler.Kimi zaman da etkisiz bir bileşik vücutta biyotransformasyon sonucu etkili hale getirilebilir ki bu tür bileşiklere ön-ilaç veya inaktif prekürsör denilir(Örn.Kloramfenikol palmitat ve Kloramfenikol süksinat gibi).Biyotransformasyon sonucu ilaçların etkinliklerinin yanısıra farmakokinetik özellikleri de değişir(15).

1.5.4.İlaçların itrahi(Eliminasyon):

İlaçlar veya bunların metabolitlerinin itrahi başlıca böbrekler aracılığıyla ve glomerüler filtrasyon,aktif tübüller sekresyon ve pasif reabsorpsiyonla olur.Bir kısım ilaçlar ve metabolitleri ise karaciğer hücreleri tarafından metabolize olup safra yollarına itrah edilirler.Bunların dışında ikincil önemde itrah yolları da vardır(Akciğerler, süt,tükrük ve hemodiyaliz gibi suni yollar).Eliminasyonda ana rolü oynayan organda yetmezlik veya herhangi bir hastalık durumunda tüm ilaçlar daha yavaş elimine edilirler.Dozlama yapılırken organ fonksiyonlarının bozukluğu dikkate alınmalıdır(14,15,21,26,28).

1.6.KLORAMFENİKOL

Kloramfenikol, ilk olarak 1947'de Burkholder ve arkadaşları tarafından bir aktinomiset olan "Streptomyces Venezuelae"dan doğal olarak izole edilmiş ve 1948'de sentetik olarak hazırlanıp 1949'da pazarlanmaya başlanmıştır(4,5,21,27,35,41,42,43,44).

1950'lerde yaygın Kloramfenikol kullanımıyla birlikte ilacın ciddi ve ölümlü sonuçlanan kan diskrazilerine, örneğin aplastik anemi ve granulositopeni'ye neden olabildiği görülmüş ve kullanımı hızla azalmıştır(5,18,35). Sonraki yıllarda anaerob organizmalara karşı etkisinin anlaşılması ve ampisilin'e dirençli Hemophilus influenzae suşlarındaki artış Kloramfenikol kullanımını yeniden gündeme getirmiştir(35).

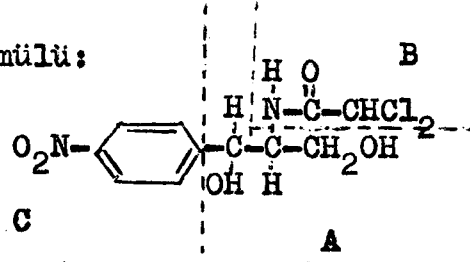
Günümüzde ise anaerob bakteri enfeksiyonlarında kullanılan alternatif ilaçlar Kloramfenikol'ün bu endikasyonlardaki kullanımını azaltmıştır. Yeni sefalosporinler de ampisiline dirençli H.influenzae'ya karşı güçlü bir alternatif olmuşlardır. Buna karşın Kloramfenikol, hala geniş spektrumu ile ağır vakalarda kesin endikasyon konulması şartıyla kullanılabilir bir antibiyotiktir(6,35,43).

1.6.1.Kimyasal yapısı:

Kloramfenikol, doğal bileşikler arasında "nitrobenzen grubu" ve "diklorasetik asit" türevidir içeren yegane bileşiktir (5,21,35,43,44).

Kimyasal adı: D (-)-threo-p-nitrophenyl-2-diklorasetamido-1,3-propanediol(16,44,48) olup antimikrobiale aktiviteden "diklorasetamid" parçası sorumludur(5).

Strüktürel formülü:



A:p-nitrophenyl (nitro benzen) grubu.

B:diclorasetamid grubu.

C:propanediol grubu. (6,42,43).

1.6.2.Etki mekanizması:

Kloramfenikol,bakteriostatik ve geniş spektrumlu bir antibiyotiktir(21,35,41,42,43,44).Mamafih yüksek konsantrasyonlarda veya fazla duyarlı organizmalara karşı bakterisid olabilir(4,21,35,41,44).

Kloramfenikol,genel anlamda potent bir bakteriyel protein sentez inhibitörüdür(8,9,35).Lipofilik özelliğinden(5, 21,35,44)dolayı bakteri hücre membranı arasına muhtemelen kolaylaştırılmış diffüzyonla difüze olur ve reversibl olarak bakteri 70S ribozomlarının 50S alt-birimine bağlanarak artan peptid zincirlerine aminoasitlerin transferini önler(4,5,20, 21,35,42,44).Burada peptidil transferaz enziminin aktivitesinin blokajı söz konusudur.Blokajla,aminoasit substrat,peptidil transferaz enzimiyle etkileşemez ve peptid bağı oluşmaz(20).Protein sentezinin bu şekilde inhibisyonu birçok duyarlı mikroorganizmaya karşı statik bir etki yaratır.İlaç ortamdan çekildiğinde,bakteri hücre membranında protein sentezi tekrar başlar.Bu nedenle Kloramfenikol bakteriostatik bir antibiyotiktir.Ancak,ilaç uzun süreli verildiğinde ilave olarak bakteri hücresinde parçalanmaya,hücre içi makromoleküllerin eksresyonuna,ribozomal granülasyona ve sonuçta hücre ölümüne de neden olabilmektedir(bakterisid etki)(21).

İn vitro çalışmalar,terapötik konsantrasyonlarda H.influenzae,S.pneumoniae ve N.meningitidis gibi bazı meningeal patojenlere karşı bakterisid olduğunu göstermiştir(4,20,21,35,41,42,44).

Kloramfenikol,memeli hücrelerinde de mitokondrial protein sentezini inhibe edebilir.Bu olay insan kemik iliği hücreleri kültüründe gösterilmiştir.Bunun nedeni mitokondrial ribozomların memeli hücrelerinin 80S sitoplazmik ribozomlarından çok bakteriyel ribozomlara benzemesi olabilir(her ikisi de 70S olduğundan)Memeli eritropoietik hücreleri,ilaca özellikle duyarlıdır(21,44).Kloramfenikol'ün konakçı mitokondri-sinde protein sentezini inhibisyonu sonucu doza bağlı kemik iliği depresyonu ve gray sendromu ortaya çıkar(4,5,18,20,27,35,41,42,43,44,48).

1.6.3.Antimikrobia1 spektrumu:

Kloramfenikol,in vitro olarak gram pozitif,gram negatif aerobik ve anaerobik organizmaları kapsayan önemli bakteri türlerine ve ilaveten riketsiya,klamidya,spiroket ve mikoplazma'ya karşı da etkili bir antibiyotiktir(5,16,18,20,21,27,35,41,42,44).

-Gram negatif aerobik bakterilerden;E.Coli,Klebsiella, Proteus suşlarının çoğu(%75-90)oldukça duyarlıdır.Acinetobacter,Providencia,P.rettgeri,S.marcescens ve P.aeruginosa rezistandır.Enterobacter,M.morganii,P.vulgaris ve P.maltophila'nın duyarlılıkları ise bu iki uç arasında değişkenlik gösterir.

S.typhi,diğer salmonellalar ve shigella suşları genellikle Kloramfenikol'e çok duyarlıdır.Ancak,Kloramfenikol'e rezistan meningokok vakaları bildirilmiştir.

H.influenzae,*H.parainfluenzae* ve *H.ducreyi* de Kloramfenikol'e çok duyarlıdır.

Brucella türleri,*B.pertussis* ve *Pasteurella multocida* genelde Kloramfenikol'e duyarlıdır.*V.cholerae* genellikle duyarlı olmasına rağmen zaman zaman dirençli suşlar bildirilmiştir.

-Gram negatif anaerobik bakterilerden;*B.fragilis*'lerin hemen hepsi ilaca oldukça duyarlıdır.*B.melaninogenicus*,diğer *bacteroides* suşları,*fusobacterium* ve *veillonella* suşları da çok duyarlıdır.

-Gram pozitif koklardan;*S.aureus*(penisilinaz yapanlar dahil),*S.epidermidis*,*S.pyogenes*,*S.pneumoniae*,*S.viridans* ve *S.feacalis* genellikle Kloramfenikol'e duyarlıdır.Grup B streptokoklarda bazı dirençli suşlar bulunmasına rağmen çoğunlukla duyarlıdır.

Peptococcus,*peptostreptococcus* gibi anaerobik gram pozitif koklar da Kloramfenikol'e duyarlıdır.

-Gram pozitif basillerden;*C.diphtheriae*,*Listeria monocytogenes* ve *B.anthraxis* hemen daima Kloramfenikol'e duyarlıdır.Aynı şekilde *C.tetani*,*C.perfringens*,diğer *clostridium* türleri,*actinomyces* ve *lactobacillus* türleri de duyarlı bulunmuştur.*Nocardia* türleri ise Kloramfenikol'e rezistandır.

-Treponema pallidum,leptospirae ve mycoplasmalar Kloramfenikol'e duyarlı;*Mycobacteria*,fungus ve protozoalar ise rezistandırlar.

-Diğerleri:Kayalık dağlar ateşi hastalıkları etkenleri Riketsiyalar,Q ateşi etkeni *Coxiella burnetti* ve psittacosis, *Lymphogranuloma venereum*,trahom ve konjektivit gibi hastalıklara neden olan klamidyalar da Kloramfenikol'e duyarlıdırlar.

Kloramfenikol,tifo portörlerinin rutin tedavisinde, basit enfeksiyonlarda,soğuk algınlığında,griptte ve boğaz enfeksiyonlarında veya bakteriyel enfeksiyonların profilaksisinde endike değildir.Kloramfenikol,ciddi yan etkilerinden dolayı daha az toksik antibakteriyellerin etkisiz veya kontr- endike olduğu ciddi enfeksiyonlar için saklanmalıdır(4,5,20).

1.6.4.Direnç gelişimi:

Kloramfenikol'e karşı direnç gelişimi yavaştır ve duyarlı türlerin çoğunun suşlarına direnç rapor edilmiştir(22). Gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalarda Kloramfenikol'e direnç gelişimi klinik yönden önemli bir problemdir.

Direnç,sıklıkla R-plazmidlerinde bir gen tarafından yapımı kontrol edilen bir enzim olan asetiltransferaz tarafından ilacın inaktif türevine asetillenmesi ile olur.Hidroksil grupları asetillenmiş Kloramfenikol türevleri bakteriyel ribozomlara bağlanamaz.Bir diğer direnç gelişim mekanizması,bakteri hücre duvarının ilaca geçirgenliğinin değişmesidir(6,13,19,20,21,35,41,42,44).

Gram negatif bakterilerin(P.aeruginosa hariç),ilaca direnç kazanması konjugasyonla edinilen spesifik plazmidlerin ortamda bulunmasıyla olur.Böylece dirençlilik bu plazmidler aracılığıyla bakteriden bakteriye kolaylıkla yayılmaktadır(Örn.Tetrasiklin,Streptomisin,Gentamisin ve Beta-laktamaz aracılığıyla da ampisilin'e direnç gelişimi)(6,13,35,41,44).Hemophilus grubunda Kloramfenikol'e direnç oldukça nadirdir(44).

Gram pozitif bakterilerde de direnç gelişimi plazmidler aracılığıyla olur,ancak mekanizması kesin belli değildir (21,41,42,44).Gram pozitif bakterilerde,Kloramfenikol'e direnç gelişmesinde bir diğer mekanizma,nonenzimatik mekanizma

ile ilacın hücre içine girişini önleyen permeabilite azalmasıdır. P.aeruginosa ile bazı proteus ve klebsiella suşları bu mekanizma ile direnç geliştirirler. Gram negatif bakterilerin bir kısmında da bu direnç mekanizması gözlenmiştir(6, 13,21,35,41,42,44).

1.6.5.Farmakokinetik özellikleri:

Absorpsiyonu:Kloramfenikol'ün oral ve parenteral preparatlarının absorpsiyonu farklılıklar gösterir;

Oral yolla kullanılan preparatı,gastrointestinal sistemden özellikle ince barsaktan %100'e varan bir oranda ve hızla emilir(4,21,35,41,42,44).Absorpsiyon derecesi ve oranındaki farklılıklar yenidoğanlarda veya gastrointestinal rahatsızlığı olan kimselerde görülebilir(27,48).Biyoyararlanımı %76'dan %93'ekadar bildirilmiştir(20,21,42,44).Pik plazma konsantrasyonlarına 0.5 ila 6.cı saatlerde erişilir(5,35, 41,42,43).Çözünmesi ve deagragasyonu hızlı olan müstahzarlarda pik plazma düzeyleri 0.5 ila 2.ci saatler arasında görülmüştür(42).Her 6 saatte bir 0.5gr.dozunda kullanıldığında kan konsantrasyonu 4mg/ml'nin üzerindedir.Terapötik kan konsantrasyon düzeyleri 6-8 saat devam eder(41).

Ağızdan alınan suspansiyon şeklindeki müstahzarı, palmitat esteridir.Biyolojik olarak inaktif olan Kloramfenikol palmitat,barsaktan absorbe edilmeden önce -normal fizyolojik koşullarda-duedonumda pankreatik lipaz enzimi tarafından hidroliz edilmesi gerekir(1,4,5,20,21,27,30,35,41,42,43, 48).Bunun sonucu serbest kalan Kloramfenikol,ince barsak ve gastrointestinal sistemin diğer kısımlarından emilir.Bu esterinin biyoyararlanımı da ana bileşiğinki gibi yüksektir-yaklaşık %80-(20,42).Ancak,inkomplet hidroliz esterinin

biyoyararlılığını azaltabilir. Dolayısıyla palmitat esterinin biyoyararlanımı aktif ilaca göre düşüktür(5,30,35). Prematüre ve yenidoğanlarda palmitat esterinin absorpsiyonu eksik, değişken, uzun sürede ve düzensizdir(5,41,43,48).

Kloramfenikol'ün parenteral kullanılan değişik bileşikleri vardır. Halen en çok, suda fazla çözünen sodyum süksinat esteri kullanılmaktadır. I.M. ve I.V. verilebilir. Ester halindeki parenteral bileşiğin antibakteriyel etkinliği yoktur(5,21,35,44). Verildikten sonra muhtemelen karaciğer, böbrek ve akciğerlerde hidroliz olarak aktif ilaca dönüşür(5,20,21,27,30,42,44). Bazı incelemelerde oral Kloramfenikol preparatlarının biyoyararlanımı, I.V. ve I.M. uygulanan müstahzarlardan yüksek bulunmuştur. Bunun başlıca nedeni inaktif olan süksinat esterinin kanda aktif Kloramfenikol'e ancak kısmen dönüşüyor olmasıdır(21,27,35,41,42). Uygulamada I.M. ve I.V. dozlar, oral doz ile aynıdır. Mamafih, I.M. uygulamada etkin kan konsantrasyonunun sağlanamadığına ilişkin çok sayıda çalışma vardır. Bu nedenle I.M. kullanılması önerilmemektedir(14,21,27,35).

Dağılımı: Kloramfenikol oral veya parenteral uygulamadan sonra vücutta pek çok doku ve vücut sıvılarına büyük oranda -fakat düzensiz-dağılır. Karaciğer ve böbrekte en yüksek konsantrasyonlarda bulunur(4,41,42). %50-60 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakinin yarısı kadardır; bu değerler terapötik düzeylerdedir. Beyin dokusundaki düzeyi, özellikle menenji iltihaplarında plazmadakinden yüksek olduğu için beyin apselerinde (H.influenzae menenjit ve B.fragilis'e bağlı beyin apselerinde) tercih edilen bir ilaçtır. Gözün aköz ve vitröz cehatlarına penetrasyonu iyidir. Fetal dolaşım ile plasentaya ve anne sütüne geçer. Ayrıca plevra ve asit sıvısı ile tükürükte

de ölçülebilir düzeylerde bulunmuştur(4,5,20,21,30,35,41,42,43,44).

Metabolizma ve eliminasyonu:Normal karaciğer fonksiyonlu hastalarda,Kloramfenikol'ün oral dozunun yaklaşık %90'ı karaciğerde "glukuronil transferaz"enzimi ile glukuronik asitle konjuge olmuş inaktif şekline dönüşerek metabolize olur(20,21,30,35,41,43,44).Ayrıca aril aminlere redükte olduğu da rapor edilmiştir(41).Neonatalerde,glukuronil transferaz enzimi henüz tam olarak gelişmediğinden Kloramfenikol tam olarak konjuge edilemez ve aktif ilaç toksik kan konsantrasyonlarında yığılım yapar.Aynı şekilde ciddi karaciğer yetmezliği ve siroz gibi hastalıklarda ve genetik enzim defekti olan kişilerde de ilacın glukuronidle konjugasyonu düşük oranda veya hiç olmadığından doz ayarlamasını gerektirir(4,5,20,21,35,41,42,43,44).

Inaktif glukuronid konjugat,hızla ve büyük oranda(%80-90)böbreklerden atılır(4,20,21,27,35,42,43,44).Ayrıca minör metabolitler de saptanmıştır(20).İdrarla atılan Kloramfenikol'ün %5-10'u değişmemiş aktif formudur(4,21,27,35,41,42,44).Aktif form sadece glomerüler filtrasyon,inaktif form ise hem glomerüler filtrasyon hem de tübüler sekresyonla atılır. Her ne kadar idrarla atılan büyük kısım inaktif formda ise de ilacın konsantre olması ile az miktarda atılan aktif formu,üriner enfeksiyonları tedavi edici doza erişebilir(21).Aktif ilacın az bir kısmı safra(%3) ve feçeste(%1) de bulunur (20,21,41).

Renal fonksiyon bozukluklarında,glukuronat konjugatın itrahi gecikir.Fakat bu metabolit,biyolojik olarak inaktifdir ve dolayısıyla nontoksiktir;karaciğer fonksiyonu normal hastalarda doz ayarlaması gerektirmez.Ciddi karaciğer disfonksi-

yonu olan hastalarda ise ilacın proteine bağlanması ve kandan temizlenmesi azalmıştır. Bu da serbest ilacın toksik serum konsantrasyonlarında bulunmasının en önemli nedenidir. Dolayısıyla doz ayarlaması gerektirir(4,20,21,27,35,41,42,44).

Aktif ilacın eliminasyon yarı-ömrü 3-4 saat kadardır (4,5,20,28,35,41,42).

1.6.6.Klinik kullanımı:

Kloramfenikol'ün kullanıldığı başlıca klinik durumlar;

a) Salmonella enfeksiyonları: Kloramfenikol, etkinliği, ucuzluğu, hem oral hem parenteral formlarının bulunması nedeniyle tifo'da tercih edilen ilk ilaçtır. Ancak, Kloramfenikol ilacın yararı güçlü toksisite riskine ağır bastığı sınırlı enfeksiyon durumlarına saklanmalıdır. Tifo olgularının çoğunda hastalık etkeni olan S.typhi suşları hemen daima Kloramfenikol'e duyarlıdır. Tifo portörlerinde ise Kloramfenikol genellikle etkisizdir. Kloramfenikol tedavisinden sonra hastaların yaklaşık %10'unun portör duruma geçtikleri görülmüştür(5,20,21,27,35,41,42,43,44).

Salmonella enfeksiyonlarında genellikle önerilen doz, oral veya I.V., yetişkinlerde 50-60 mg/kg; yenidoğan ve prematürelerde 25 mg/kg.dır. Tedavi süresi tifo'da 14 gündür(20,35,41,42,43,48). Tifo portörlerinde veya dirençli S.typhi enfeksiyonlarında alternatif ilaçlar; ampisilin, amoksisilin, trimetoprim-sülfometoksazol veya yeni kinolonlardan biridir(21,35).

b) Santral Sinir Sistemi enfeksiyonları: Kloramfenikol, kan-beyin ve kan-likor engelini en iyi geçebilen ilaç olduğundan H.influenzae menenjitinin tedavisinde başarıyla kullanılır. N.meningitidis veya Strep.pneumoniae menenjitlerinde, hasta penisilin'e allerjikse Kloramfenikol seçilecek ilk

ilaçtır.Kloramfenikol pek çok mikroorganizmaya karşı bakterio-
ostatik olduğu halde ,menengial patojenlerin bir çoğuna bak-
terisid etkilidir.Yeni Beta-laktam antibiyotikler de yarar-
lı etkiler göstermiştir ve bu enfeksiyonlarda Kloramfeni-
kol'ün yerine geçebilir.Serebral apselerin tedavisinde de
penisilin G -kloramfenikol kombinasyonu kullanılabilir(4,5,
20,21,35,41,42,43,44).

c)Anaerobik enfeksiyonlar:Kloramfenikol,pek çok anae-
robik bakteriye karşı oldukça iyi etki gösterir.Diğer anti-
anaerobik etkili ilaçların kullanılmadığı durumlarda özelli-
le B.fragilis'in etkin olabileceği düşünülen intra-abdomi-
nal ve pelvik enfeksiyonlarda Kloramfenikol kullanımı iyi so-
nuç verir(5,20,21,30,35,41,42,43,44).Ancak bu gibi durumlar-
da sıklıkla cerrahi girişime de ihtiyaç vardır.Bu endikas-
yonlarda Kloramfenikol'ün bir aminoglikozitle kombine kulla-
nımı tercih edilir.Alternatifleri,Klindamisin,Metronidazol,
Sefoksitin ve antipsödomonal penisilinlerdir(21,41,44).

d)Tifüs,Çateşi ve benzeri riketsiyal enfeksiyonlar:
Kloramfenikol,riketsiyal enfeksiyonlarda tetrasiklinlere
iyi bir alternatiftir.

e)Göz enfeksiyonları:Kloramfenikol,aköz hümor,corpus
vitreum ve gözün diğer tabakalarına iyi nüfuz ettiğinden göz
enfeksiyonlarında oftalmik pomad ya da damla şeklinde kulla-
nılabilir(5,20,21,30,35,41,42,43,44).

1.6.7.Yan etkileri:

Kloramfenikol'ün ciddi ve bazen de öldürücü olabilen
yan etkileri vardır.Başlıcaları:

a)Kemik iliği depresyonu :Kloramfenikol'ün en önemli
toksik etkisidir.İki şekilde olur:

-Aplastik anemi:Bu nadir görülen fakat irreversibl nitelikte olması nedeniyle ölümle sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur.Doza ve tedavi süresine bağlı değildir.Bugün için idiyosenkrazi tipinde bir reaksiyon olduğu kabul edilmektedir;genetik predispozisyona bağlı olması muhtemeldir. Aplastik anemi bazen ilacın tek bir dozundan sonra ve hatta göze lokal uygulanmasından sonra oluşabileceği gibi tedavinin bitiminden haftalarca ve aylarca sonra bile ortaya çıkabilir. Kemik iliği depresyonu pansitopeni,eritroid hipoplazi,selektif lökopeni veya trombositopeni şeklinde olabilir(5,18,20,21,30,35,41,42,43,44).

-Hemopoetik toksisite:Kemik iliğinde hematopoiezle ilgili hücrelerin mitokondriyal ribozomlarında protein sentezinin bozulmasına bağlı olması muhtemeldir.Kloramfenikol yüksek dozda(50 mg/kg/gün'den fazla) ve uzun süre kullanılırsa kemik iliğinde reversibl bir depresyon yapar.Bunun sonucu anemi,retikülosit sayısında azalma,serum demir düzeyinde ve demir bağlama kapasitesinde artma,trombositopeni,lökopeni görülür(5,18,20,21,35,41,42,44).Bu grup yan etki insidensi aplastik anemiye göre daha sıktır.Hemopoetik toksik etkiler reversibl olduğundan ilaç kesildikten sonra birkaç gün içinde serum demiri düşer,retikülosit sayısı artar,kemik iliği bulguları düzelir.Trombosit ve lökositlerdeki düzelme 3 haftaya kadar uzayabilir.Kemik iliğindeki bu tür toksik etkileri nedeniyle Kloramfenikol tedavisine alınan her hastanın tedavi öncesi bazal değerleri ve daha sonra da periyodik olarak hemoglobin ve lökosit sayımı yapılmalıdır(21,41,42,44).

Ayrıca uzun süreli oral kullanım,barsakta K vitamini sentezleyen bakterilerin supresyonuna neden olur-Protrombin

zamanında uzama-(10,21,35,41).

b)Gri sendromu:Prematüre ve yenidoğanlarda biyotransformasyon(konjugasyon) ve itrah ile ilgili mekanizmaların henüz yetersiz olmasından dolayı aktif ilaç hızla toksik düzeylere ulaşır.Sonuçta akut solunum ve dolaşım depresyonu, hipotermi,hipotoni,karında distansiyon,ciltte gri bir renk meydana gelir.Bu tabloya GRİ SENDROMU denir.Bu nedenle Kloramfenikol iki haftalıktan küçük bebekler ve prematürelerde tercihen kullanılmamalıdır;6 aylığa kadar olan bebeklerde ise günlük doz 50 mg/kg'ı geçmemelidir.Aynı klinik tabloya neden olabileceği ve pek çok ilacın plasentayı geçtiği ve sütle de itrah edildiği(33) düşünülerek gebelerde ve emziren annelerde de Kloramfenikol kullanılmaması daha doğru olur(5,20,21,35,41,42,43,44).

c)Gastrointestinal sisteme ait yan etkiler:Nadiren bulantı,kusma,diyare,stomatit ve glossit gibi belirtiler ortaya çıkabilir(18,20,21,35,41,42,43,44).Tedaviye başladıktan 5-10 gün sonra ağız ve vajinada kandidiazis bildirilmiştir.Çok nadiren psödomembranöz enterokolit'e neden olabilir(43).

d)Allerjik reaksiyonlar:Kloramfenikol,seyrek olarak ciltte döküntü,ürtiker,anjioödem,ilaç ateşi,kontakt dermatit, anafilaksi yapabilir(5,20,21,35,41,42,43,44).Lokal uygulama sonucu ilaca duyarlılık oluşabilir(38).Geçmişinde ilaçlara allerjisi bulunan kişilerde reaksiyonlar daha kuvvetlidir.Muhtemelen tedavi sayısı ve süresi ile ilaca allerji reaksiyon artar(36,37).

e)Herxheimer reaksiyonu:Tifo tedavisinde Kloramfenikol yüksek dozda kullanıldığında süratle yok olan tifo basillerinden açığa çıkan endotoksine bağlı olarak dolaşım yetmezliği

gelişir(21,35,43,44).

f)Bağışıklık oluşumunu engelleme:Kloramfenikol'ün deney hayvanlarında primer immün reaksiyonu inhibe ettiği ortaya konmuşsa da klinik kullanım sırasında bu durumun insanda oluştuğunu gösteren bir kanıt yoktur.Ancak insanlarda tedavi dozlarında verilen Kloramfenikol'ün anemnestik nitelikteki immün cevabı azalttığı saptanmıştır.Bu nedenle aktif immünasyon(aşı) sırasında Kloramfenikol verilmemesi tavsiye edilir(21,41).

g)Göz,kulak ve dişler üzerine etkisi:Kloramfenikol,periferik nörit,depresyon,oftalmopleji,mental konfüzyon,delirium gibi nörolojik semptomlara da neden olabilir(5,18,20,21,30,35,41,42,43,44).Herhangi bir şekilde görme kaybı gelişen bazı vakalar bildirilmiştir.İlaç kesilince görme kısmen geri dönebilir(3)

Hayvan deneylerinde Kloramfenikollü kulak damlaları ile sağırılık meydana geldiği gösterilmiştir.Bu etki özellikle ilaç konsantrasyonu %5'ten fazla ise daha sık oluşmaktadır (21,41).

Kloramfenikol'ün kemik iliği depresyonu etkisi sonucunda mitokondrial enfeksiyonların etkisi artar,iyileşme gecikir ve gingival kanamalar olur(20,41,42).Kanama sayısı normale dönünceye kadar diş tedavisi geciktirilir.Kloramfenikol tedavisi sırasında hastalara ağız hijyenine dikkat etmeleri ve diş fırçası,diş kurdanı kullanımında ihtiyatlı davranmaları hatırlatılır(3,42).

1.6.8. İlaçlarla etkileşimi:

Kloramfenikol, tedavi dozlarında karaciğer enzimlerini inhibe ederek Talbutamid, Difenilhidantoin, Dikumarol ve hipoglisemik ajanların yıkımını yavaşlatır. Böylece bu ilaçların toksisiteleri artar.

Difenilhidantoin ve barbitüratlar karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyerek Kloramfenikol'ün yıkımını hızlandırarak kan konsantrasyonunu düşürürler. Asetaminofen ise Kloramfenikol yıkımını yavaşlatır(4,5,10,20,21,27,35,41,42,44).

Eritromisin, Linkomisin ve Klindamisin ribozomlarda Kloramfenikol'ün bağlanma yerinin çok yakınına bağlanırlar. Bu nedenle Kloramfenikol etkinliğini azaltırlar; birlikte kullanılmamalıdır(21,41,44).

2. M A T E R Y A L ve M E T O D

2.1.MATERYAL:

2.1.1.Denekler:Çalışmamız,bireysel özellikleri (yaş, cinsiyet,ırk,vücut ağırlığı,beslenme,fizik aktivitesi)birbirine yakın olan,Diyarbakır Asker Hastanesindeki gönüllü askerlerden alınan kan numuneleri üzerinde yapıldı.

2.1.2.Kimyasal maddeler:

- Liqueimine (1 ml'de 5000 IU Heparin-ROCHE).
- Sodyum Hidroksit (MERCK-%97 saf).
- Çinko Sülfat- $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -(PANCREAC-%99 saf).
- Konsantre Hidroklorik asit (MERCK).
- Stannous Chloride- $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -(MERCK).
- Sodyum Nitrit (MERCK-%99 saf).
- Ammonium amidosülphonat(MERCK-%99 saf).
- Sodyum Hidrojen Fosfat- $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -(MERCK).
- N-(1-naphthyl)-ethylendiamin dihydrochloride (MERCK).

2.1.3.Deneyde kullanılan çözeltiler:

- Sodyum Hidroksit reaktifi:
 $5\text{K H}_2\text{O} + 2\text{K O}, 5\text{N NaOH}.$
- Çinko Sülfat reaktifi:
 $10 \text{ gr. ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / 100 \text{ ml. suda hazırlanır.}$
- %70 'lik HCl çözeltisi.
- Stannous Chloride çözeltisi:
 $0.95\text{gr. SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / 100 \text{ ml. } \%70' \text{lik HCl'de hazırlanır.}$
- %1'lik Sodyum Nitrit (NaNO_2) çözeltisi.

- Sulfamat reaktifi:

1 gr. Ammonium amidosulphonat

62.4 gr. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / 100 ml. suda hazırlanır.

- Bratton-Marshall reaktifi (bağlayıcı reaktif):

0.20 gr. n-(1-naphthyl)-ethylen diamine dihydrochloride / 100 ml. suda hazırlanır, buzdolabında ve renkli şişede muhafaza edilir.

- Kloramfenikol standart çözeltisi (Stok):

100 µg/ml. konsantrasyonda sudaki çözeltisi tıpa ile sıkıca kapatılır ve buzdolabında muhafaza edilir.

2.1.4. Deneyde kullanılan cihaz ve yardımcı cihazlar:

- Spektrofotometre (Sequoia-Turner, model 340).
- Santrifüj (Hermle 2365, Clay-Adams).
- Manyetik karıştırıcı (Elektro-mag), Vortex (Nüve NM 110).
- Elektrikli terazi (Sartorius).
- Otomatik pipet (Gilson, Finn pipette).
- Dispensör-tulumba (Socorex-511), Dispensör (Brand-Digital 2-10).
- Etüv (Valad electric).
- Su banyosu.
- 5 ml'e işaretli, (16 x 125) ebatlı cam tüpler.

2.1.5. Kloramfenikol'ün plazmada kolorimetrik metodla miktar tayini:

Kloramfenikol'ün plazmada miktar tayini için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Kloramfenikol'ün kan düzeylerinin hızlı mikroölçümleri için kimyasal yöntemler önerilir. Diğer yöntemlere üstünlüğü, çok daha duyarlı olmasıdır. Mikrobiyolojik yöntemlerde, patojenik organizmalardan dolayı tehlike potansiyeli vardır ve ciddi sistematik hatalara maruz kalır (7, 16, 31).

Kloramfenikol'ün kimyasal metodla plazmadaki miktar tayini, çeşitli redüktif ajanlarla aromatik nitro grubunun kantitatif redüksiyonu ile primer amin oluşturulması esasına dayanır(7,16,31).

Araştırmamızda, Glazko ve arkadaşları tarafından geliştirilen "Titanous chloride" ve "Metalik çinko" ile redüksiyon metodu(16) ve Bessman ve arkadaşlarının aynı prensibe dayanan "Stannous chloride" ile redüksiyon metodu(7); kendi hazırladığımız 100 µg/ml, 50 µg/ml, 25 µg/ml, 10 µg/ml, 5 µg/ml, 2.5 µg/ml, 1 µg/ml ve 0.1 µg/ml konsantrasyonlardaki standart çözeltilerimizle paralel olarak çalışıldı.

Bessman ve arkadaşlarının geliştirdiği metod üstünlüklerinden dolayı tercih edildi. "Stannous chloride" ile redüksiyon metodunun "Titanous chloride ve metalik çinko" redüksiyon metoduna olan üstünlükleri:

- Stannous chloride ile redüksiyon metodunda dilüsyon olmadığından, çinko redüksiyon metoduna kıyasla 4 kez daha hassastı.

- Redüktif ajan, çinko redüksiyon metodunda santrifüjle veya süzülerek bertaraf edilirken ; Stannous chloride metodunda buna gereksinim yoktu.

- Stannous chloride metodu daha az manipulasyon gerektiriyordu ve redüksiyon daha kısa sürede tamamlanıyordu.

- Laboratuvar şartlarımızda en iyi sonucu Stannous chloride ile redüksiyon metodunda aldık.

2.2.METOD:

Üstünlüklerinden dolayı tercih ettiğimiz Bessman ve arkadaşlarının geliştirdiği "stannous chloride" ile redüksiyon metodu(7) laboratuvar şartlarımıza göre modifiye edilerek çalışıldı.

- Deproteinizasyon: 7 ml. Sodyum Hidroksit reaktifi bulunan santrifüj tüplerine 1 ml. plazma ilave edilip alt üst edildi. Çinko Sülfat çözeltisinden 2 ml. ilave edilip iyice çalkalandı. Birkaç dakika çökelmeye bıraktıktan sonra 3000rpm' de 15 dakika santrifüj edildi.

- Redüksiyon: 2 ml. supernatant, 5 ml.'e işaretli T(test) ve B(kör) tüplerine kondu. T tüpüne 0.5 ml. Stannous chloride çözeltisi; B tüpüne 0.5 ml. %70'lik HCl çözeltisi ilave edildi. Tüpler kaynar su banyosunda 20 dakika bekletildi. Bu süre sonunda akan su altında beklemeksizin soğutuldu.

- Renk gelişimi: T ve B tüplerine 0.5 ml. NaNO_2 (Sodyum Nitrit) çözeltisi ilave edildi ve tam 2 dakika sonra 1 ml. sülfamat reaktifi ilave edildi; iyice çalkalanarak karıştırıldı. 3 dakika sonra 0.5 ml. bağlayıcı reaktif (Bratton-Marshall) ilave edildi ve hacimler suyla 5 ml.'e tamamlandı. Tüpler alt-üst edilerek 20 dakika sonra %70'lik HCl çözeltisine karşı spektrofotometre'de 555nm dalga boyunda absorbanlar okundu.

20 $\mu\text{g}/\text{ml}$., 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. ve 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. konsantrasyonlardaki standart çözeltilerimizle de çalışmayla paralel olarak miktar tayinleri yapıldı; plazma yerine standart çözeltilerimiz kullanıldı.

- Hesaplama: 555nm'de okunan absorbanlar, aşağıdaki formülde yerlerine konularak, sonuçlar Kloramfenikol eşdeğeri

olarak hesaplandı. Deneklerde ilaç öncesi bulunan değerler dikkate alınarak düzeltmeler yapıldı.

$$M_c = \frac{(T_a - B_a)}{St_a} \times St_c.$$

M_c : Bilinmeyen konsantrasyonu (mg/ml.)

T_a : Test tüpünün absorbansı.

B_a : Kör tüpünün absorbansı.

St_a : Standartın absorbansı.

St_c : Standartın konsantrasyonu (mg/ml.)

Deneklerde kullanılacak ilaçların seçilmesi ve toplanan kan örneklerinin saklanması:

- Çalışma, yaş ortalaması 21, vücut ağırlığı ortalaması 66.5kg. olan gönüllü denekler üzerinde yapıldı.

- Denekler 3 gruba ayrıldı:

I. ci gruba, A firmasının (909246) protokol nolu ve B firmasının (001001) protokol nolu ilaçları kahvaltıdan sonra, oral yolla, tek doz (0.5gr.) verildi (n=10).

II. ci gruba, A ve B firmalarının aynı protokol nolu ilaçları kahvaltıdan önce, oral yolla, tek doz (0.5gr.) verildi (n=10).

III. cü gruba, A, B (I. ci ve II. ci gruptakinden farklı protokol nolu), C ve D firmalarının ilaçları da aynı şekilde oral tek doz (0.5gr.) ve kahvaltıdan önce verildi (n=32).

- İlaç verildikten sonraki 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. cü saatlerde kan örnekleri düzenli olarak toplandı.

- Toplanan kanlar, heparinle bulaştırılmış santrifüj tüplerine dikkatlice aktarılıp alt-üst edildi ve beklemeksizin +4°C'de buzdolabına kaldırıldı.

- Bir iki saat içinde santrifüj edilip dikkatli bir şekilde plazmaları ayrıldı; -4°C 'de dondurularak saklandı.
- Miktar tayini için, plazmalar 10'lu gruplar halinde oda ısısında çözülerek çalışıldı.
- Çalışmalar, 20mg/ml., 10mg/ml. ve 5mg/ml. Kloramfenikol içeren standartlarla, paralel olarak ikişer kez tekrarlandı.

3. B U L G U L A R

Gönüllü deneklerimiz üzerinde yaptığımız çalışmamızın ilk aşamasında;I.gruba kahvaltıdan sonra,II.gruba kahvaltıdan önce oral olarak tek doz(0.5gr.)Kloramfenikol verilerek deneklerin aç veya tok olmasının ilacın absorpsiyon hız ve derecesinde bir değişme yapıp yapmadığı saptanmaya çalışıldı (Tablo:I,II).

Sonuçlar istatistiksel yöntemlerden;iki bağımsız ortalamayı test eden Student's t testi ile değerlendirilerek her bir zaman periyodu içindeki plazma düzeyleri ile maksimum plazma düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı gösterildi(Tablo:III,IV).

I.Grup deneklerde:A ilacı 4 denekte 1.ci saatte, 1 denekte 2.ci saatte pik plazma değerlerine ulaştı;pik plazma düzeyleri 4.5 ila 9.1 $\mu\text{g/ml}$ (Ortalama:6.72 $\mu\text{g/ml}$) olarak bulundu.B ilacı ise 1 denekte 1.ci saatte,4 denekte 2.ci saatte pik değerlere ulaşırken pik plazma düzeyleri 7.8 ila 9.6 $\mu\text{g/ml}$ (Ortalama:8.86 $\mu\text{g/ml}$) olarak saptandı.A ve B ilaçlarının pik plazma düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p > 0.05$).

II.Grup deneklerde: A ilacı 4 denekte 1.ci saatte, 1 denekte 2.ci saatte pik oluştururken ,pik plazma düzeyleri 8.4 ila 10.2 $\mu\text{g/ml}$ (Ortalama:9.24 $\mu\text{g/ml}$) olarak bulundu. B ilacı ise 3 denekte 1.ci saatte,2 denekte 2.ci saatte pik oluşturdu;pik plazma düzeyleri 8.4 ila 10.2 $\mu\text{g/ml}$ (Ortalama:9.32 $\mu\text{g/ml}$) olarak saptandı. A ve B ilaçlarının pik plazma

düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı($p > 0.05$).

I. ve II. Grup deneklerde:Kloramfenikol preparatının ilk yarım saatte ulaştığı ortalama plazma düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu($p < 0.01$).Aynı şekilde 1.ci ve 2.ci saatlerde ortalama plazma düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunurken($p < 0.05$),4.cü ve 6.cı saatlerdeki değerler arasında anlamlı bir fark bulunmadı($p > 0.05$).Kloramfenikol'ün aç ve tok deneklerde ulaştığı pik plazma düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı($p < 0.05$) bulundu.

Sonuçlarımıza göre,Kloramfenikol'ün absorpsiyon hızında ve pik plazma konsantrasyonlarının ortalamasında, I.ci grupta II.ci gruba oranla anlamlı bir düşüş saptandı.

Çalışmamızın ikinci aşamasında;III.cü grup deneklerimizde A,B,C ve D yapımcı firmalarına ait Kloramfenikol müstahzarları kullanıldı.Her bir firmaya ait preparatlar 8'er deneğe aç karnına oral yolla tek doz(0.5gr.)verilerek toplanan kan örneklerinde spektrofotometrik miktar tayini yapıldı.Sonuçlar-Tablo:V'te-verilmiştir.

A,B,C ve D firmalarına ait Kloramfenikol preparatlarının,deneklerde 0.5 ila 2.ci saatlerde pik konsantrasyonlara eriştiği gözlemlendi.Zamana göre plazma konsantrasyon eğrisi çizilerek kan profilleri çıkarıldı(Şekil: 1).Eğrilerin bir - biri üzerine binmesi ilaçların etkinlik yönünden farklı olmadığını gösterdi(15,21).İlaçlar arası varyans analizi yapıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı($p > 0.05$). Diğer bir deyişle aktif Kloramfenikol içeren 4 değişik yapımcı firmaya ait müstahzarların etkinliklerinin aynı olduğu

saptandı(Tablo:VI).

A ilacı 7 denekte 1.ci saatte 1 denekte 2.ci saatte pik plazma konsantrasyonu oluştururken,Pik plazma düzeyleri 8.1 ila 11.2mg/ml (Ortalama:9.85mg/ml)bulundu.B preparatı 3 denekte 1.ci saatte,5 denekte 2.ci saatte pik oluştururken 7.5 ila 10.8mg/ml (Ortalama:9.5mg/ml)pik plazma düzeylerinde bulundu.C preparatı 7 denekte 1.ci saatte,1 denekte 2.ci saatte pik düzeylere erişirken pik plazma düzeyleri 9.1 ila 10.0mg/ml (Ortalama:9.56mg/ml) olarak bulundu.D preparatı ise 6 denekte 1.ci saatte,2 denekte 2.ci saatlerde pik yaptı,pik plazma düzeyleri 9.4 ila 13.7mg/ml (Ortalama:10.78mg/ml)olarak saptandı.Herbir preparatın pik plazma düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's t testi ile değerlendirildi.

A-B,A-C,A-D,B-C,B-D preparatlarının pik plazma düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel yönden önemli değilken ($p > 0.05$),C-D preparatlarında anlamlı fark saptandı($p < 0.05$)(Tablo:VII).

Tablo-I: 0.5gr.tek doz A ve B Kloramfenikol preparatlarını kahvaltıdan sonra
kullanan normal deneklerde plazma düzeyleri.

İlaç verildiği tarih ve saat	A Preparatı (prot.no.:909246)						B Preparatı (prot.no.:001001)					
	Denek no					Ortalama mg/ml	Denek no					Ortalama mg/ml
	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10	
İlaç önce den sonra	21;76 ^x mg/ml	21;60 mg/ml	21;87 mg/ml	21;65 mg/ml	21;66 mg/ml	S.D. mg/ml	20;63 mg/ml	20;52 mg/ml	22;76 mg/ml	20;58 mg/ml	21;63 mg/ml	S.D. mg/ml
ilâç öncesi	1.2	0.9	0.6	0.0	0.2	0.58	0.0	0.6	0.9	0.0	0.0	0.3
0.5	1.5	1.5	0.0	0.9	1.4	1.06	1.5	4.7	4.5	0.9	1.4	2.6
1	4.7	9.1 [*]	7.6 [*]	7.4 [*]	4.5 [*]	6.66 [*]	8.1 [*]	7.5	5.8	7.4	6.2	7.0
2	5.0 [*]	6.3	6.6	5.1	3.1	5.22	7.2	9.4 [*]	9.4 [*]	9.6 [*]	7.8 [*]	8.68 [*]
4	2.0	3.1	5.3	4.2	2.3	3.38	5.3	5.6	7.2	5.6	6.5	6.04
6	2.0	3.0	4.1	3.6	0.8	2.7	3.7	3.1	3.8	3.8	2.7	3.42
8	1.9	2.2	2.0	2.3	0.6	1.8	2.1	1.4	3.1	2.5	1.7	2.16
12	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.02	0.9	0.0	1.2	0.6	0.0	0.54
24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.02

S.D.:Standart sapma.

xx:Bütün değerler ilâç öncesine göre düzeltilmiştir.

x :Yaş,vücut ağırlığı.

*:Maksimum plazma düzeyleri.

Tablo-II: 0,5gr.tek doz A ve B Kloramfenikol preparatlarını kahvaltıdan önce kullanan normal deneklerde plazma düzeyleri.

İlaç verildikten sonraki süre (saat)	A Preparatı (prot.no.:909246)					B Preparatı (prot.no.:001001)								
	Denek no					Ortalama mg/ml	S.D. mg/ml	Denek no					Ortalama mg/ml	S.D. mg/ml
	1	2	3	4	5			6	7	8	9	10		
	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	mg/ml	
İlaç öncesi	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1	0.06	0.08	0.0	0.0	0.0	0.0	0.02	0.04	
0.5	4.7	5.3	4.2	5.9	6.1	5.24	0.79	6.8	7.2	5.9	6.1	6.46	0.53	
1	8.4*	9.6*	8.7*	7.8	9.3*	8.76*	0.71	9.4*	8.8*	6.6	6.9	8.02*	1.21	
2	7.8	8.4	7.9	10.2*	8.7	8.6	0.96	7.2	8.8	9.8*	10.2*	8.76*	1.27	
4	5.3	5.6	4.5	7.9	6.5	5.96	1.29	3.6	4.7	5.1	4.9	4.44	0.65	
6	3.4	4.0	3.2	5.2	4.6	4.08	0.83	2.8	3.1	2.9	3.2	3.02	0.16	
8	2.6	3.1	2.0	3.4	2.4	2.7	0.55	2.2	2.5	1.9	3.1	2.4	0.44	
12	1.2	1.4	0.9	1.4	0.8	1.14	0.27	0.9	0.9	0.3	1.2	0.86	0.33	
24	0.0	0.0	0.1	0.2	0.0	0.06	0.08	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	0.14	

S.D.:Standard sapma.

xx :Bütün değerler ilaç öncesine göre düzeltilmiştir.

x :Yaş,vücut ağırlığı.

*:Maksimum plazma düzeyleri.

Tablo-III:0.5gr.tek doz Kloramfenikol alan I. ve II.gruptaki deneklerin plazma düzeyleri.

İlaç verildikten sonraki süre (saat)	I.GRUP (TOK) $\mu\text{g/ml}$ (Ortalama $\pm$ S.D.)	II.GRUP (AÇ) $\mu\text{g/ml}$ (Ortalama $\pm$ S.D.)
0.5	1.83 $\pm$ 1.53	5.85 $\pm$ 0.90
1	6.83 $\pm$ 1.48	8.39 $\pm$ 1.01
2	6.95 $\pm$ 2.17	8.68 $\pm$ 1.07
4	4.71 $\pm$ 1.75	5.2 $\pm$ 1.25
6	3.06 $\pm$ 1.01	3.55 $\pm$ 0.79
8	1.98 $\pm$ 0.66	2.55 $\pm$ 0.50
12	0.28 $\pm$ 0.45	1.0 $\pm$ 0.32
24	0.01 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.11
Pik düzey	7.79 $\pm$ 1.79	9.28 $\pm$ 0.68

S.D.:Standart sapma.

Tablo-IV:Herbir zaman periyodundaki plazma düzeyleri ile maksimum plazma düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın "t" testi ile değerlendirilmesi.

	saat	n	$\bar{X}$	S.D	t	p
AÇ	0.5	10	5.85	0.90	7.16	$p < 0.01$
TOK	0.5	10	1.83	1.53		
AÇ	1	10	8.39	1.01	2.75	$p < 0.05$
TOK	1	10	6.83	1.48		
AÇ	2	10	8.68	1.07	2.26	$p < 0.05$
TOK	2	10	6.95	2.17		
AÇ	4	10	5.2	1.25	0.72	$p > 0.05$
TOK	4	10	4.71	1.75		
AÇ	6	10	3.55	0.79	1.20	$p > 0.05$
TOK	6	10	3.06	1.01		

	n	$\bar{X}_{max}$	S.D.	t	p
AÇ	10	9.28	0.68	2.46	$p < 0.05$
TOK	10	7.79	1.79		

n:Denek sayısı.

$\bar{X}$:Ortalama plazma düzeyleri.

$\bar{X}_{max}$:Ortalama maksimum plazma düzeyleri.

t: "t" testi sonuçları.

S.D.:Standart sapma.

Tablo-V:0.5gr. tek doz A,B,C ve D Kloramfenikol preparatlarının plazma düzeyleri.

Denek no	A Preparatı								Ort mg/ml	B Preparatı								mg/ml
	İlaç verildikten sonraki süre(saat)									İlaç verildikten sonraki süre(saat)								
	0.5	1	2	4	6	8	12	24		0.5	1	2	4	6	8	12	24	
1	3.4	10.6	8.1	3.4	3.1	2.8	0.3	0.0	3.52	7.5	9.7	4.8	4.0	2.2	0.3	0.2	4.28	
2	4.7	10.2	7.5	6.9	4.0	3.0	0.9	0.2	4.15	7.8	10.3	4.1	3.4	2.6	0.0	0.0	4.1	
3	6.6	9.6	8.8	8.1	5.2	2.2	0.1	0.1	4.52	7.2	7.4	4.7	3.9	3.1	0.9	0.0	4.02	
4	5.4	10.8	10.1	5.2	4.0	3.2	1.1	0.0	4.43	5.3	6.2	3.7	3.3	2.5	0.3	0.0	3.2	
5	6.3	11.2	8.1	2.8	1.6	1.3	0.0	0.0	3.51	7.2	9.7	5.5	5.0	3.2	1.2	0.0	4.53	
6	3.4	8.9	6.9	3.4	3.1	2.8	0.6	0.0	3.23	8.0	9.9	6.1	4.2	2.5	0.5	0.0	4.67	
7	3.5	5.8	8.1	5.0	4.3	3.1	0.3	0.0	3.34	5.6	6.9	3.4	3.1	2.2	0.1	0.0	3.54	
8	5.3	9.4	7.8	4.1	3.1	1.9	0.1	0.0	3.52	6.4	6.6	5.9	2.5	1.7	0.1	0.0	3.51	
Ortalama	4.82	9.56	8.17	4.86	3.55	2.53	0.42	0.03		6.87	8.33	9.08	4.77	3.67	2.5	0.42	0.02	

Tablo-V:0.5gr. tek doz A,B,C ve D Kloramfenikol preparatlarının plazma düzeyleri.
(Devam)

Denek no	C Preparatı									D Preparatı									Ort mg/ml
	İlaç verildikten sonraki süre(saat)									İlaç verildikten sonraki süre(saat)									
	0.5	1	2	4	6	8	12	24	Ort mg/ml	0.5	1	2	4	6	8	12	24	Ort mg/ml	
1	6.9	9.4*	8.5	5.3	4.4	3.1	0.3	0.0	4.21	8.8	11.0*	7.8	4.4	4.3	3.5	0.0	0.0	4.52	
2	6.0	9.1*	8.4	4.4	3.4	2.1	0.1	0.0	3.75	10.2*	10.0	8.4	4.7	3.7	2.4	0.3	0.0	4.41	
3	5.4	8.7	10.0*	5.9	4.1	4.0	0.6	0.0	4.3	7.3	7.5	9.7*	3.8	2.8	2.0	0.0	0.0	3.74	
4	5.7	9.1*	8.1	3.6	3.2	3.5	0.0	0.0	3.78	8.8	11.6*	7.5	4.1	5.6	3.4	0.1	0.0	4.56	
5	5.9	9.7*	8.7	3.1	3.4	2.5	0.3	0.0	3.73	9.4	13.7*	10.0	5.6	3.7	2.2	0.4	0.0	5.0	
6	6.9	10.0*	9.0	3.8	3.1	2.2	0.0	0.0	3.88	8.4	9.1	9.4*	3.1	3.0	0.9	0.0	0.0	3.76	
7	7.5	10.0*	8.4	3.4	3.2	2.2	0.0	0.0	3.88	10.0	10.6*	10.6	5.0	3.4	2.5	0.0	0.0	4.67	
8	5.3	9.2*	8.1	2.5	1.9	1.6	0.0	0.0	3.17	8.7	10.3*	9.4	4.1	3.4	2.2	0.0	0.0	4.23	
Ortalama	6.2	9.4	8.65	4.0	3.33	2.65	0.16	0.0		8.95	10.47	9.1	4.35	3.73	2.38	0.1	0.0		

* :Maksimum plazma düzeyleri (mg/ml)

Tablo-VI : Gruplar arası varyans analizi.

VK	KT	SD	KO	F	P
Gn	7.52	31		2.62	$p > 0.05$
GA	1.65	3	0.55		
Gİ	5.87	28	0.20		

VK:Varyasyon kaynakları.

KT:Kareler toplamı.

SD:Standart sapma.

KO:Kareler ortalaması.

F :Varyans analizi.

Gn:Genel

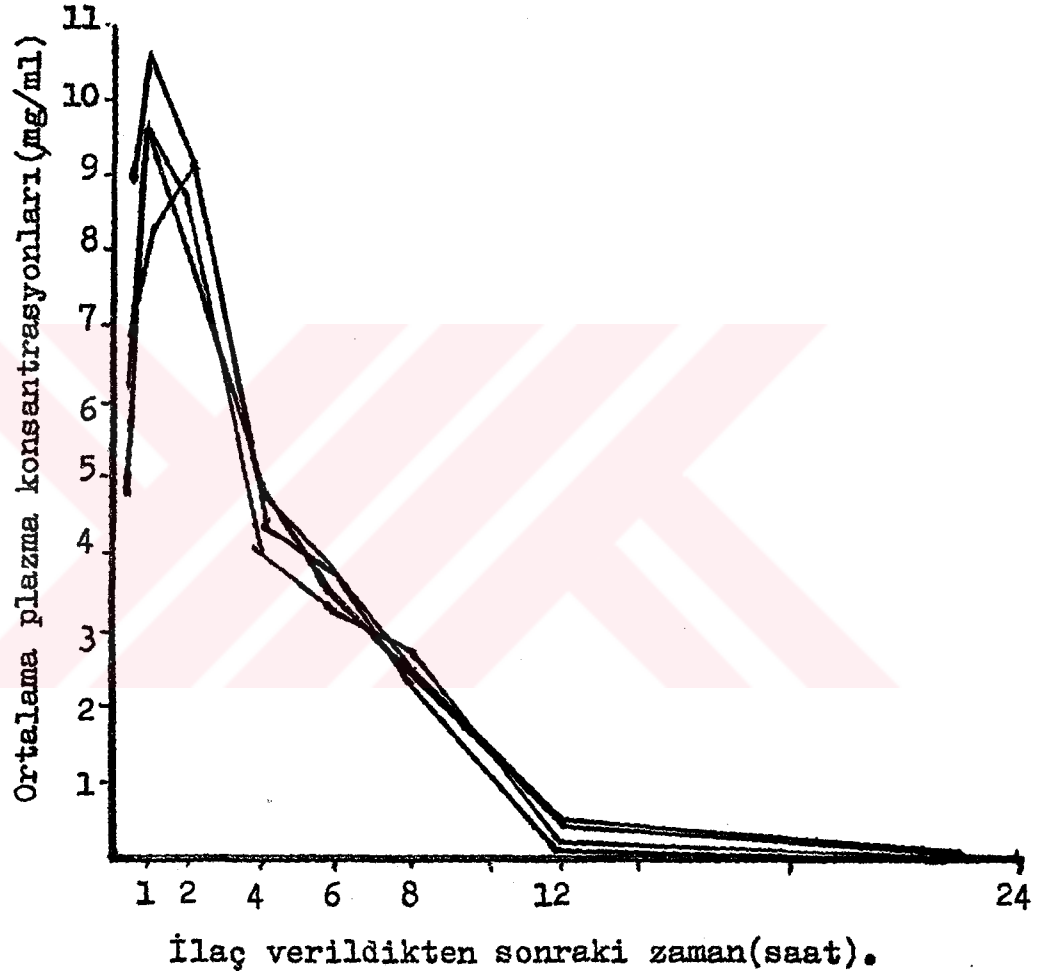
GA:Gruplar arası.

Gİ:Grup içi.

Tablo-VII:Her bir preparatın pik plazma düzeylerinin Student's t testi ile değerlendirilmesi.

	n	$\bar{X}_{max}$	SD	t	p
A	8	9.85*	1.04	0.64	$p > 0.05$
B	8	9.5	1.13		
A	8	9.85	1.04	0.73	$p > 0.05$
C	8	9.56	0.41		
A	8	9.85	1.04	1.59	$p > 0.05$
D	8	10.81	1.35		
B	8	9.5	1.13	0.14	$p > 0.05$
C	8	9.56	0.41		
B	8	9.5	1.13	2.09	$p > 0.05$
D	8	10.81	1.35		
C	8	9.56	0.41	2.50	$p < 0.05$
D	8	10.81	1.35		

* : $\mu\text{g/ml}$. cinsinden.



Şekil 1. 0.5 gr.tek doz Kloramfenikol preparatlarının(A,B,C ve D)normal kişilerdeki plazma düzeyleri.

(A:— , B:— , C:— , D:—)

4. T A R T I Ş M A

Oral yolla ilaç kullanımında, genel olarak mide boşken gastrointestinal absorpsiyonun daha iyi olduğu görüşü hakimdir. Bazı ilaçların, yemekten sonra verildiklerinde çoğunlukla hem absorpsiyon hızlarında hem de oranlarında bir azalma olması; midenin boşalma hızı, yemeğe göre ilacın verilme zamanı ve diyetin, gastrointestinal kanaldan absorpsiyonda önemli faktörler olduğunu düşündürür(8,14,21). İlaçlar, absorpsiyon hızlandığı oranda plazmada daha yüksek pik konsantrasyonlara ulaşırlar. Yani absorpsiyon hızının artması etkinin daha çabuk başlayacağını gösterir(14,15,21).

Diğer taraftan, aynı aktif maddeyi aynı miktarda, belirli bir dozaj şekli içinde içeren; yani kimyasal bakımdan eşdeğer müstahzarların biyoyararlanımlarının ve dolayısıyla insandaki etkilerinin aynı olması beklenir. Müstahzarların kimyasal eşdeğerlilik ve biyoyararlanım bakımından gösterdiği farklılıkların belirli bir ölçüye kadar(%10) fazla veya eksik olması pratik yönden önemli değildir(21).

Ancak, bazı çalışmalarda, değişik yapımçı firmalara ve hatta aynı yapımçı firma tarafından değişik zamanlarda üretilen, kimyasal bakımdan eşdeğer müstahzarların absorpsiyon özelliklerinin ve etkinliklerinin anlamlı oranda farklı olduğu gösterilmiştir(14,15,17,21). Burada, üretim esnasındaki çeşitli teknik faktörlerin(21) ve bireysel faktörler yanı sıra, ilacın partikül büyüklüğü ve dissolüsyon özelliklerinin de rol oynadığı belirtilmiştir(1,14,15,17,21,24,29,45).

İlaçların biyoyararlanım ve dolayısıyla biyolojik eşdeğerlik gösterip göstermedikleri in-vitro ve klinik denemelerle saptanabilir. Klinik denemelerde, ilaç deneklere aynı anda verilip belirli aralıklarla kan numuneleri alınarak ilaç konsantrasyonları ölçülür ve kandaki "Plazma ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi" çizilir. Eğer incelenen müstahzarların doruk konsantrasyonları ve doruk konsantrasyon süreleri eşitse, ilaçların biyoyararlanım yönünden eşdeğer olduğu düşünülür. Müstahzarların konsantrasyon-zaman eğrilerinin birbiri üzerine binmesi de bunu gösterir(14,15,21).

Bu tartışma bölümünde, yerel eczanelerden temin edilen dört değişik yapımcı firmaya ait Kloramfenikol preparatları ile gerçekleştirilen çalışmaların in-vivo deney bulguları incelenecektir.

Materyal ve metod bölümünde açıklandığı üzere, deneklerin diyetine, fiziksel aktivitelerine, yakın vücut ağırlığında, aynı yaş, cinsiyet ve ırktan olmalarına dikkat edilmiş; bu şekilde deneklerin Kloramfenikol alımı ve absorpsiyonun standartizasyonuna çalışılmıştır.

Kloramfenikol'ün 0.5 ila 24.cü saatler arasında ulaşılan plazma düzeyleri $\mu\text{g/ml}$ cinsinden-Tablo:I,II,V'te gösterilmiştir. Tablo:III'te, ilacı kahvaltıdan önce ve sonra alan denek gruplarında, 10'ar denegin 0.5-24.cü saatlerdeki plazma düzeylerinin ortalamaları gösterilmiştir.

Her bir zaman periyodunda aç ve tok karnına alınan Kloramfenikol'ün ulaştığı ortalama plazma değerleri Student's t testine göre incelendiğinde, doruk konsantrasyonlara ulaşma süresi aynı(1.ci ve 2.ci saatler) olmasına rağmen ulaşılan plazma konsantrasyonları arasındaki fark anlamlı olup ilk yarım saatte $p < 0.01$, 1.ci ve 2.ci saatlerde $p < 0.05$

olarak bulundu.

Serum pik konsantrasyonu, ilacın absorpsiyon derecesini ve etki süresini ;bu pik konsantrasyona varılması için gerekli süre ise absorpsiyon hızını ifade eder(14,15,21).Literatürlerde Kloramfenikol'ün pik düzeylere ulaşma süresi 0.5-6 saat arasında bildirilmiştir(4,5,7,16,17,20,21,27,35,41,42,43).Ancak,çözünmesi ve deagragasyonu hızlı olan müstahzarlarda pik plazma düzeyleri 0.5 ila 2.ci saatlerde görülmüştür(42).Bizim yaptığımız çalışmalarda ise,deneklerin hemen hepsinde(n:52) 1.ci ve 2.ci saatlerde pik düzeyler saptandı (Tablo:I,II,V).Bu da muhtemelen denekler arası farkın asgariye indirilmesinden ve kullanılan Kloramfenikol preparatlarının çözünürlüklerinin hızlı olması ile de yakından ilgilidir. Preparatlar üzerinde in-vitro dissolüsyon testlerinin yapılması çalışmayı tamamlayıcı bilgi verecektir.

Midenin boş veya dolu olmasının genelde birçok antibiyotığın absorpsiyon hız ve derecesini anlamlı derecede etkilediği gösterilmiştir(14,15,17,21).Kloramfenikol'ün kullanımına ait uyarılarda, ilacın yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmasının uygun olacağı bildirilmiştir(3). Çalışmamızda da,aç ve tok deneklerin plazma düzeyleri değerlendirildiğinde, ilacın aç deneklerde ilk yarım saatte etkili kan konsantrasyonlarına ulaştığı ve herbir zaman periyodunda tok deneklere oranla daha yüksek olduğu gösterildi ($p < 0.05$),(Tablo:III,IV).Dolayısıyla,Kloramfenikol'ün aç karına alınmasının literatürdeki bilgiler ve deney sonuçlarımız doğrultusunda daha iyi bir yararlanım sağlayacağı düşünüldü.

Çalışmanın ikinci aşamasını oluşturan;yurdumuzda imal edilen değişik yapımcı firmalara ait Kloramfenikol müstahzar-

larının etkinliklerinin varyans analizi ile değerlendirilmesi sonucunda ilaçlar arası farkın önemsiz olduğu bulundu. Şekil:1'de eğrilerin birbiri üzerine binmesi de müstahzarların biyoyararlanım yönünden eşdeğer olduğunu düşündürdü. Bu konuda yapılan çeşitli araştırmalarla,oral Kloramfenikol formülasyonları kendi aralarında karşılaştırıldığında,preparatlar arası belirgin farklar gösterilmiştir(14,15,17).

Sonuç olarak,Kloramfenikol'ün aç karnına kullanımının biyoyararlanımını nispeten arttıracakı saptanmış ve literatürle uygunluk görölmüştür.Kloramfenikol'ün 1 ila 16 μ g/ml'de pek çok patojene etkili olduğu(4,5,20,21,27,30,35,41,42,43,44) ve ortalama pik plazma değerlerine ulaşmasının 0.5 ila 6.cı saatler arasında göröldüğü düşünölürse,yurt içinde imal edilen Kloramfenikol preparatlarının literatür ve farmakopelerle uygunluk gösterdiği söylenebilir.

5. Ö Z E T

Çalışmamızda, Türkiye'de değişik yapımcı firmalarca üretilen, aktif Kloramfenikol içeren oral müstahzarların absorpsiyon özellikleri incelendi. İlk aşamada, Kloramfenikol'ün aç veya tok karnına alınmasının absorpsiyon özelliklerini anlamlı oranda değiştirip değiştirmediği saptanmaya çalışıldı. Oral tek doz 0.5gr. Kloramfenikol verilen aç ve tok erişkin gönüllü denek gruplarından 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. cü saatlerde toplanan kan numunelerinde Kloramfenikol'ün spektrofotometrik miktar tayini yapılarak absorpsiyon özellikleri ile ilgili önemli noktalar tartışıldı. Sonuçta, Kloramfenikol'ün biyoyararlanımının aç karnına alındığında nispeten arttığı ve erken zaman periyodlarında etkili kan konsantrasyonlarına ulaştığı gözlemlendi.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise, A, B, C ve D yapımcı firmalarına ait 0.5gr. oral Kloramfenikol preparatlarının gönüllü erişkinlere aç karnına verilmesinden sonra düzenli olarak toplanan kan numunelerinde spektrofotometrik miktar tayinleri yapıldı ve preparatlar arasında biyolojik etkinlik yönünden bir fark bulunmadı.

6. S U M M A R Y

In our study, absorption characteristics of oral preparations of Chloramphenicol produced by different manufacturers in Turkey were examined. First, we examined whether absorption characteristics of Chloramphenicol were changed by food. Thus, spectrophotometric analysis were done in blood specimens taken at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after medication from adult volunteers receiving single 0.5gr. oral dose Chloramphenicol after or before breakfast and important points in absorption characteristics were evaluated. At the end we found that, when taken before food, the bioavailability of Chloramphenicol was increased and it reached to an effective blood concentration in the early periods of its usage.

In the second phase of our study, spectrophotometric analysis were done in blood specimens collected from adult volunteers receiving single 0.5gr. oral dose Chloramphenicol products of A, B, C and D manufacturers before breakfast. No significant difference was found between the effectiveness of these preparations.

7. K A Y N A K L A R

1. AGUIAR,A.J.,KRC,J.,KINKEL,W.A.,SAMYN,J.C.:Effect of polymorphism on the absorption of Chloramphenicol from Chloramphenicol palmitate.J.Pharm.Sci.,56:847-53,1967.
2. AKALIN,H.E.,BAYKAL,M.:Antibiyotik tedavisinin temel ilkeleri ve kombinasyon antibiyotik tedavisi;Antibiyotikler temel bilgiler ve klinik kullanımları.Editör:AKALIN,H.E., Türk Tabipler Birliği yayınları,Ankara,I.Baskı,11-15,1989.
3. Authority of the United States Pharmacopeial Convention: Advice for the patient in:USP DI,8th edition,II:275-80, 1988.
4. Authority of the United States Pharmacopeial Convention: Drug information for the health care professional in: USP DI,8th edition,IA:678-81,1988.
5. BARLETT,J.G.:Symposium on antimicrobial therapy:Chloramphenicol.Med.Clin.No.Am.,66:91-98,1982.
6. BENVENISTE,R.D.J.:Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria:Chloramphenicol resistance.Annu.Rev.Biochem., 42:495-97,1973.
7. BESSMAN,S.P.,STEVENSEN,S.:A colorimetric method for the determination of Chloromycetin in serum or plasma.J.Lab. and Clin.Med.,35:129-35,1950.
8. BOOTH ,C.C.:Sites of absorption in the small intestine. Federation proceedings,26:1583-88,1967.
9. BOZKURT,A.:Antibiyotik tedavisinde farmakokinetik ve biyoyararlılık kavramları:Antibiyotikler,temel bilgiler ve

- klirik kullanımları. Editör: AKALIN, H. E., Türk Tabipler Birliği yayınları, Ankara, I. Baskı, 16-26, 1989.
10. CHRISTENSEN, L. K., SKOVSTED, L.: Inhibition of drug metabolism by Chloramphenicol. Lancet, 1: 1397-99, 1969.
 11. ÇALANGU, S.: Antibiyotik tedavisinin ilkeleri. Literatür/Antibiyotik I, 3-8, 1988.
 12. ELLIARD, M. Y., TAYLOR, F. M., HIRSCH, J., FRANKEL, R. A., CARNES, H. E.: Chloromycetin palmitate: Observations on absorption, blood serum levels and urinary excretion. J. Pediat., 42: 151-56, 1953
 13. ERAKSOY, H.: Antibiyotiklere direnç mekanizmaları. Literatür/Antibiyotik I, 12-14, 1988.
 14. GİBALDİ, M., (Çeviri: AYANOĞLU, G.): Biyofarmasötik ve klinik farmakokinetik. Nazım Terzioğlu Enst. baskı atölyesi, Ankara, 1-68, 87-179, 1981.
 15. GLADTKE, E., HATTINGBERG, H. M., (Çeviri: HINCAL, A. A., KAŞ, H. S., HINCAL, F.): Farmakokinetik. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, Newyork, (Emekli Ofset, Ankara), 1-21, 63-105, 118-42, 1979.
 16. GLAZKO, A. J., WOLF, L. M., DILL, W. A.: Colorimetric methods for the determination of Chloramphenicol and related nitro compounds. Arch. Biochem., 23: 411-19, 1949.
 17. GLAZKO, A. J., KINKEL, A. W., ALEGNANI, W. C., HOLMES, E. L.: Absorption of Chloramphenicol preparations. Clin. Pharm. and Ther., 9: 4, 472-83, 1967.
 18. GUMP, D. W.: Chloramphenicol. Arch. Intern. Med., 141: 573, 1981.
 19. GÜR, D.: Antibiyotiklerde direnç mekanizmaları: Antibiyotikler, temel bilgiler ve klinik kullanımları. Editör: AKALIN, H. E., Türk Tabipler Birliği yayınları, Ankara, I. Baskı, 27-31, 1989.

20. KASTRUP, E.K., OLIN, B.R., CONNEL, S.I., HEBEL, S.K.: Chloramphenicol in: Facts and Comparisons. J.B. Lippincott Company, St. Louis, 340j-340m, 1987.
21. KAYAALP, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaası, I. Cilt, 5. Baskı, 12-27, 34-181, 215-42, 483-90, 706-16, 1989.
22. KIREMİTÇİ, Ö.: Antibiyotiklerin pratikte kullanımı. Uzmanlık tezi, G.A.T.A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D., Ankara, 1986.
23. KOCH-WESER, J.: Drug Therapy: Serum drug concentrations as therapeutic guides. N. Eng. J. Med., 287:227-31, 1972.
24. KOCH-WESER, J.: Drug Therapy: Bioavailability of drugs. N. Eng. J. Med., 291:233-37, 1974.
25. KOCH-WESER, J., SELLERS, E.M.: Binding of drugs to serum albumin (First of two parts). N. Eng. J. Med., 294:526-30, 1976.
26. KOCH-WESER, J., SELLERS, E.M.: Binding of drugs to serum albumin (Second of two parts). N. Eng. J. Med., 294:311-15, 1976.
27. KUCERS, A.: Chloramphenicol. Lancet, 2:425-26, 1982.
28. KUNIN, C.M.: A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. Annals of Internal Medicine, 67:151-55, 1976.
29. LEVY, G., LEONARDS, J.R., PROCKNAL, J.A.: Development of in-vitro dissolution test which correlate quantitatively with dissolution rate-limited drug absorption in man. J. Pharm. Sci., 54:1719-22, 1965.
30. LIETMAN, P.S.: Oral Chloramphenicol therapy. J. Pediat., 99:905-6, 1981.
31. MASTERSON, D.S.: Colorimetric assay for Chloramphenicol using 1-naphthol. J. Pharm. Sci., 57:305-8, 1968.
32. MEYER, M.C., GUTTMAN, D.E.: Novel methods for studying protein binding. J. Pharm. Sci., 57:1627-29, 1968.

33. O'BRIEN, T.E.: Excretion of drugs in human milk. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 31:844-54, 1974.
34. ONUR, R.: Antibiyotiklerin toksisitesi; Hipersensitivite ve allerjik reaksiyonlar: Antibiyotikler, temel bilgiler ve klinik kullanımları. Editör: AKALIN, H.E., Türk Tabipler Birliği yayınları, Ankara, I. Baskı, 154-64, 1989.
35. ÖZSÜT, H.: Kloramfenikol. *Literatür/Antibiyotik I*, 37-39, 1988.
36. PARKER, C.W.: Drug Therapy: drug allergy (First of three parts) *N. Eng. J. Med.*, 292:511-14, 1975.
37. PARKER, C.W.: Drug Therapy: drug allergy (Second of three parts), *N. Eng. J. Med.*, 292:732-36, 1975.
38. PARKER, C.W.: Drug Therapy: drug allergy (Third of three parts). *N. Eng. J. Med.*, 292:957-60, 1975.
39. RAHMAN, F., CAİN, G.D.: Drug induced malabsorption. *Southern Med. Jour.*, 66:724-26, 1973.
40. RENNICK, B.R.: Antibiotic mechanisms. *Annu. Rev. Pharm.*, 12:41-42 1972.
41. REYNOLDS, E.F.: Antibacterial agents in: MARTINDALE the Extra Pharmacopeia, 29th edition, The Pharm. Press, London, 185-92, 1989.
42. SAUNDERS, W.B.: Drug Evaluations. 6th edition, 1419-23, 1988.
43. SYNDER, J.M., WOODWARD, T.E.: The clinical use of Chloramphenicol. *Med. Clin. No. Am.*, 54:1187-96, 1970.
44. ÜNAL, S., AKOVA, M.: Kloramfenikol: Antibiyotikler, temel bilgiler ve klinik kullanımları. Editör: AKALIN, H.E., Türk Tabipler Birliği yayınları, Ankara, I. Baskı, 120-25, 1989.
45. WAGNER, J.G.: An overview of the analysis and interpretation of bioavailability studies in man. *Pharmacology*, 8:102-17, 1972.

46. WAGNER, J.G.: Relevant pharmacokinetics of antimicrobial drugs. Med. Clin. North Am., 58:479-93, 1974.
47. WAHBI, A.M., ABDINE, H., KORANY, M.A., EL-YAZBI, F.A.: Spectrophotometric determination of Chloramphenicol-Sulphacetamide in eye drops. Pharmazie, 33:11, 721-22, 1978.
48. WEISS, C.F., GLAZKO, A.J., WESTON, J.K.: Chloramphenicol in the newborn infant. N. Eng. J. Med., 262:16, 787-94, 1960.