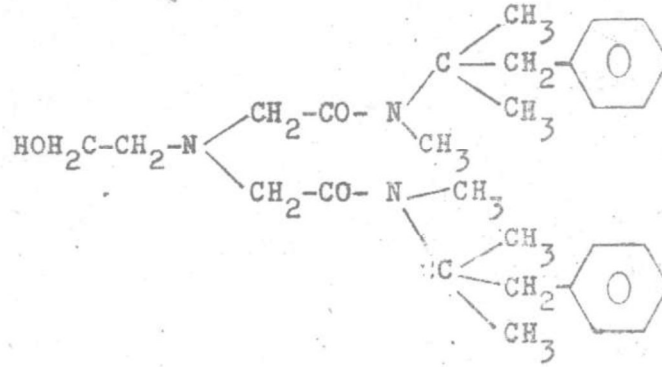


Özellikleri:

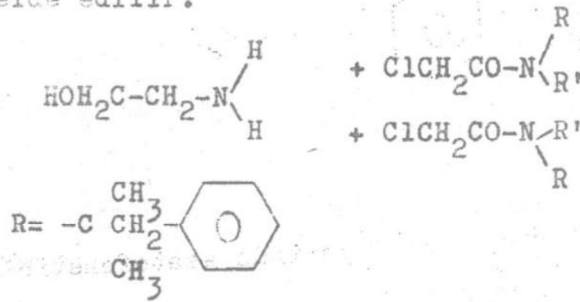
- Acı lezzetli kristaller halindedir.
- Suda çözünür (sıcak suda, soğuk sudan daha çok çözünür).
- Kloroform ve alkolde de çözünür, eterde çözünmez.
- Alkali ve karbonatlarla geçimsizdir.

Kullanılışı:

Oküler anestezide % 1 lik solüsyonları kullanılır.

OXETACAİNE (MUTESA)**Elde edilişi:**

Bir α -halojenli yağ asiti üzerine bir alkanolamin tesiri ile elde edilir.



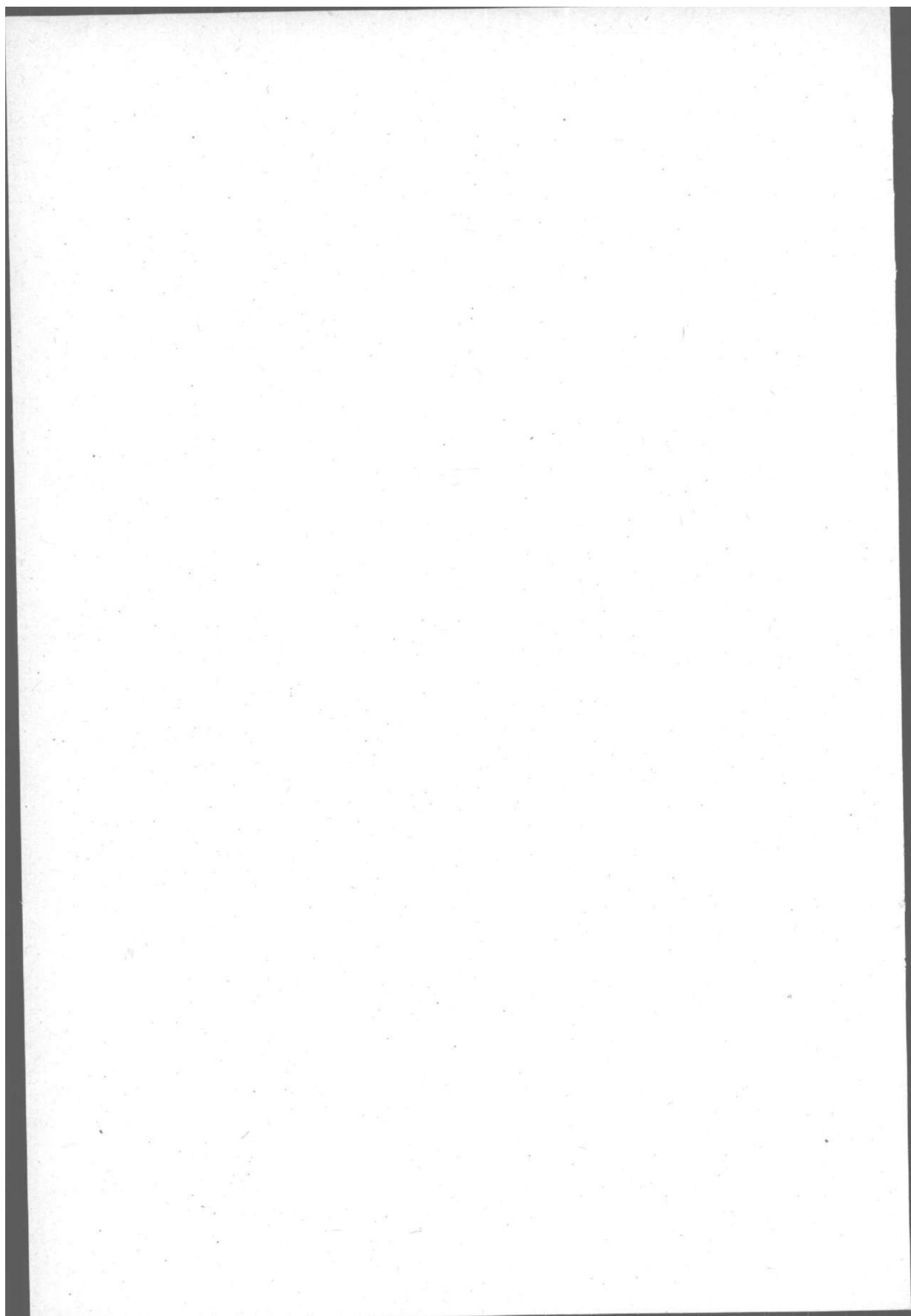
$\text{R}' = -\text{CH}_3$

Kullanılışı: Hazım sistemi anestezisi olarak kullanılır. Bilhassa özefagus yanmalarında istifade edilir.

IV. BÖLÜM

KİNOLEİN HALKASI TAŞIYAN ALKALOİDLER

- KİNİN ve TÜREVLERİ
- SENTETİK ANTİPALUDİKLER



KİNOLEİN ÇEKİRDEĞİNDEN TÜREYEN ALKALOİDLER

Kinoleinden türeyen alkaloidler kınakına(Quinquina) adlı bitkinin alkaloidleri tarafından temsil edilirler. Bu alkaloidlerin en önemlileri KİNİN ve KİNİDİN olup birbirinden tamamen farklı 2 farmakolojik grup meydana getirirler. Bu bölümde:

1^o-Kinin ve tuzlarını, sentetik Antipaludikleri (sıtmaya karşı kullanılan ilâçları),

2^o-Kinidin ve türevleri incelenebilir.

KİNİN VE TÜREVLERİ:

Çok eski zamandan beri Güney Amerika'da özellikle Peru yöresinde oturan yerli halk kınakına kabuklarının antiparaziter ve febrifüj etkiye sahip olduğunu biliyorlardı. 1811'de Gomes bu kabukların aktif maddelerini izole etmiştir. 1818'de Pelletier ve Caventon bu aktif maddelerin alkaloid tipinde olduğunu tesbit etmişler ve aynı araştırmacılar 1820'de bu kabukların gerçek aktif maddesi olan "Kinin'i" izole edebilmişlerdir. Daha sonra bu maddenin hastalar üzerindeki başarılı etkisini Double ve Clavel adlı iki doktor incelemiştir.

Sonraları aynı bitkinin ihtiva ettiği diğer alkaloidlerin izolasyonu da gerçekleştirilmiştir. Terapötik ve medikal bir çok öneme haiz olan Kinin'in endüstriyel metotlarla elde edilişi evvelce bir çok memleketlerde büyük bir değer taşıyordu. Bilhassa Peru, Kolombiya, Bolivya ve Ekvator'da Kınakına ağaçlarının yaygın bir şekilde bulunduğu görülüyordu. Ancak kabukları pervasızca soyulan kınakına ağaçlarının bu memleketlerdeki miktarı azalınca kültür teşebbüsünde bulunulmuşsa da kültür denemeleri başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Buna muka-

bil Java'da Hollandalıların gayreti ile kınakına ağaçlarının kültürü yapılabilmiş ve böylece Java dünyanın kınakına ve dolayısıyla kinin ihtiyacını karşılar duruma geçmiştir.

1939-1945 Harp yıllarında Japonların Java'yı istilası ile karşı taraf milletleri kinin ihtiyacını gideremez hale gelmiş ve bu durum direkt olarak kinin ve antipaludik ilâçların sentez çalışmalarını hızlandırmıştır.

Woodward kinin sentezini gerçekleştirmişse de bu yolla kininin çok pahalıya mal olması, bu sentezin endüstriyel tabikatinin bir çok güçlükler arz etmesi nedeniyle bu sentez bu gün sadece tarihi bir değer taşımaktadır.

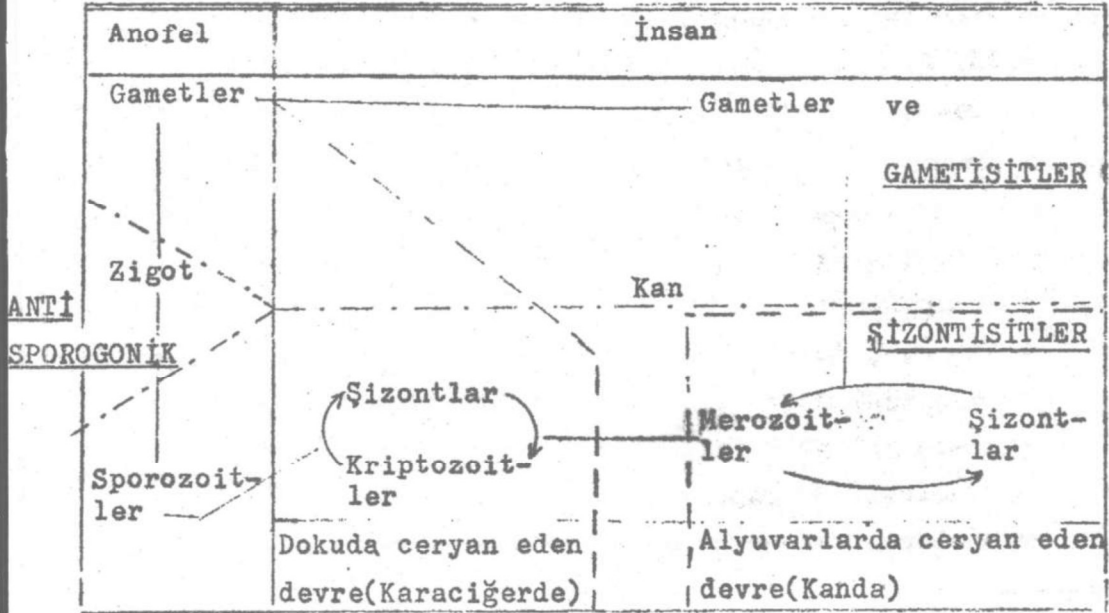
Eskiden olduğu gibi bu gün de kinin, sıtma savaşında en önemli silahlarımızdan birini teşkil etmektedir. Sıtma hastalığı da diğer enfeksiyonlar gibi (özellikle tüberküloz) binlerce insanın kitle halinde ölümüne sebep olmuştur.

Paludisme adı verilen sıtma hastalığının etkeni protozoaire grubu mikro organizmalardan olan plasmodium'dur. Sıtma ajanının plasmodium olduğunu 1880 yılında Bone'da Laveran adlı araştırmacı ortaya koymuştur. Bu hastalık ajanının insanlara taşınması anofel adı verilen bir tip sivrisinek ile olmaktadır. O halde sıtma ile savaş iki açıdan olabilir:

- 1- Hastalığı taşıyan, yayan aracı ile savaş.
- 2- Sıtmaya yakalanmış hastadaki sıtma ajanı ile savaş.

Bu tedavi şekillerinden konumuzu ilgilendiren yalnızca ikincisidir. Kınakına kabuklarından elde edilen alkaloidler bu ikinci mücadele şeklinde yardımcı olmaktadır.

Bu alkaloidlerin ekstraksiyonlarından, yapı incelemelerinden ve kullanılışlarından bahsetmeden önce kısaca sıtma ajanı olan plasmodium'un hayat devreleri gözden geçirilebilir:



Bu şema şöyle özetlenebilir: Anafel sıtmalı bir hastayı sokarak kanını emerken o kanda mevcut gametleri de almış olacaktır. Bu gametler sivrisineğin midesinin dış çeperinde kistin parçalanması ile zigot'u meydana getirirler. Bu zigot'tan sporozoitler teşekkül eder ve bunlar sivrisineğin tükrük bezine yerleşirler. Böylece bu tip bir sinek sağlam bir insanı sokacak olursa onun bünyesine sporozoitleri vermiş olacaktır. İşte bu virulan (hastalık yapabilen) sporozoitler hepatik parankimada 10-15 gün kadar kalır kriptozoit ve şizont arasındaki devreyi tamamlarlar. Bu devreye pré-erythrocytaire (eritrositer devre öncesi) denebilir. Bu devrenin sonunda hastalık ajanı merozoit halinde kana geçer ve alyuvarları istila eder. Bu devrede, önce aseksüel çoğalma görülür ki buna şizogoni denir. Şizontların alyuvarların içinde aseksüel bölünmesi ile alyuvarlar çok fazla miktarda büyür ve bir an gelir ki cidarı çatlamak suretiyle içindeki bütün merozoitler kana dökülür.

Böylece kana geçen merozoitler yeniden sağlam alyuvaya girerek onların içinde çoğalır ve onları da tahrip ederler. Bu olay bütün hastalık süresince devam eder. Nihayet bazı merozoitler gametler haline dönüşür. Burada ise seksüel çoğalma söz konusudur. İşte meydana gelen bu gametler anofel tarafından absorbe olmaya hazırdırlar. Bunları alan anofel organizmasında yeniden aynı işlemler tekrarlanacaktır. O halde önemli 2 devre mevcuttur:

- 1- Seksüel devreGametlerin mevcudiyeti,
- 2- Aseksüel devre.....Şizontların mevcudiyeti.

Böylece antipaludik ilâçları tesir ettikleri devreye göre gruplandırmak mümkündür:

Gametlerin bulunduğu devreye tesirli olanlar ... Gametisitler,

Şizontların bulunduğu devreye tesirli olanlar ... Şizontisitler.

Ancak bu şekilde net olarak ilâçları 2 gruba ayırmak hatalı olabilir. Zira gametisit bir ilâç bir miktar şizontisit etki gösterebildiği gibi aksi de mümkündür. O halde dominant olan tesirlerine göre böyle bir ayırım mümkün, ancak kati değildir. Ayrıca bir antipaludik ilâcın gametisit veya şizontisit etkisi plasmodium türlerine göre de değişir. Örneğin bir plasmodium türüne karşı gametisit olan bir ilaç bir başka türe karşı şizontisit etki de gösterebilir.

Şizontisit ilaçlar: Sadece sıtma hastalığına yakalanan kişileri ilgilendirir. Zira plasmodium'un aseksüel formları üzerine tesir ettiğinden hastayı tedavi edici, ateş nöbetlerini giderici kısacası tedavi edici "KÜRATİF" etki gösterirler. Burada sadece bir tek hasta söz konusudur. Bu ilâçlar sağlam insanın değil malaraya'ya (sıtma) yakalanmış hastaların kan-

lanmaları içindir.

Gametisit ilaçlar: Bunun tamamen aksine bir kitleyi ilgilendirir ve bir sıtma salgınından toplumu korumak için "PRE-VANTİF" koruyucu olarak kullanılırlar. Çünkü plasmodium'un seksual formları (gametleri) üzerine tesir ederek bu ajanın insan-anofel-insan zincirini kopardığı için hastalığın yayılması engellenmiş olur.

Bu arada zigot'un sporozoit haline dönüşmesine mani olan: Antisporogonik ilaçların mevcudiyetini de kaydetmek gerekir. Böylece bu tip maddelerle anofel bünyesinde zigot'un sporozoit haline geçmesi önlenir ki asıl enfeksiyon sporozoitlerle olduğundan bu safhanın engellenmesi ile hastalığın yayılmasına yine mani olunabilir. Gerçekte bu etki antipaludikler içinde arzu edilen en iyi etki olabilir. Ancak bu tesiri gösteren çok az madde mevcut olup onlarda oldukça zayıf aktiviteye sahiptirler.

Kınakına alkaloitlerinin ekstrasyonu:

Kınakına kabukları, KİNİN (Quinine)

SENKONİN (Cinchonine)

KİNİDİN (Quinidine)

KUPREİN (Cupreine) gibi farklı

bir çok alkaloit ihtiva ederler. Kinin, bu kabuklardan sülfat tuzu halinde izole edilir. Daha sonra kinin'in diğer tuzları bu türevden hareketle hazırlanır. Bazik kinin sülfatın çöktürülmesinden sonra geriye kalan sulu çözelti diğer alkaloitlerin elde edilmesinde kullanılır. Bu alkaloitleri ekstre etmek için şu kınakına türlerinin kabuklarından faydalanılabilir:

Cinchona calisaya..... Sarı kınakına

" succirubra... Kırmızı kınakına

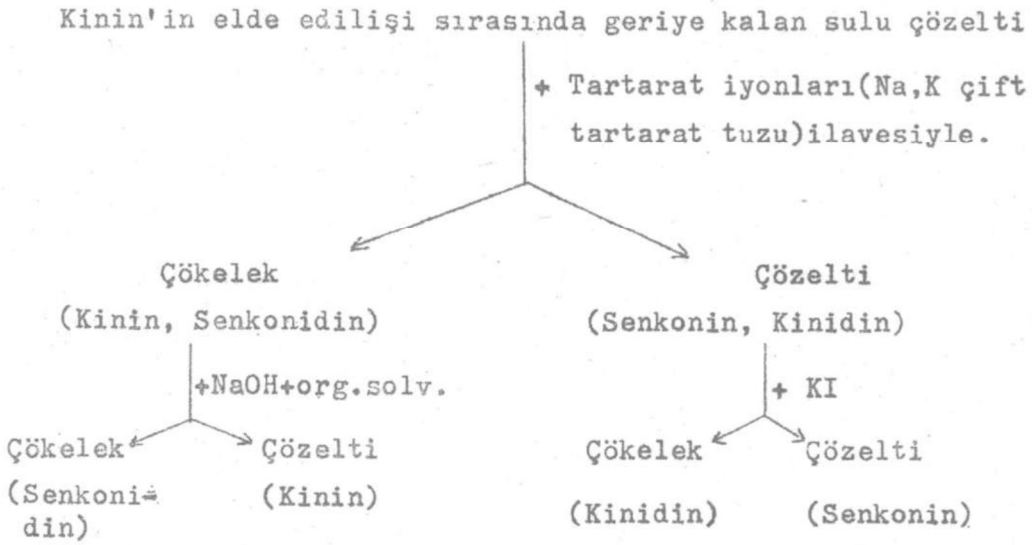
" ledgeriana... Hibrit varyete

Cinchona micrantha.... Hibrit varyete.

Bu bitkilerin kabuklarından alkaloit ekstraksiyonu geniş çapta yapılmadan önce mutlaka küçük nümuneler üzerinde total alkaloid miktar tayini yapılmalıdır. Eęer kabukların ihtiva ettiği total alkaloid miktarı ekstraksiyon için elverişli ise büyük çaptaki ekstraksiyona geçilebilir. Örneğin: C.calisaya kabuklarında %0.60 total alkaloid bulunursa 30 g bazik kinin sülfat, C.succiruba kabuklarında %0.50 total alkaloid bulunursa 15 g bazik kinin sülfat elde edilebilir. Total alkaloid miktarı minimum bu sınırlarda ise kabuklar ekstraksiyon için uygundur denebilir. Total alkaloid miktarını öğrenmek üzere yapılan n tayin Kina Buro adı verilen bir teknik ile gerçekleştirilebilir. Bu tekniğe göre baz haldeki alkaloidler benzen ile tüketilir. Ancak tuz halde olan alkaloidlerin de baz hale dönüşünü sağlamak üzere benzen ile ekstraksiyon yapılmadan önce bitki NaOH ile muamele edilir ve böylece baz hale dönüşen tüm alkaloidler benzen ile tüketilir. Benzenli solusyona aşırı miktarda titri ve hacmi belli HCl ilave edilir. Geri kalan HCl tayin edilmek suretiyle total alkaloid miktarına geçilir.

Bitkiden esas ekstraksiyon da aynı prensibe dayandırılarak yapılır. şyleki: NaOH yerine burada kireç sütü kullanılır ve yine bir organik solvan (benzen) ile baz alkaloidler tüketilir. Çözeltiye aşırı H_2SO_4 katılması ile sülfat tuzu haline dönüşen alkaloidler, sulu faza geçerler. Daha sonra nötralizasyon Na_2CO_3 ile yapılır ve saf olmayan kinin, bazik sülfat halinde ktrlr. Bunu mteakben elde edilen madde suda çözülür, hayvan kömüründen geçirilir ve müteaddit defalar kristalizasyon işlemlerine tabi tutulur. Bazik kinin sülfatın H_2SO_4 ile muamele edilmesi sonucu nötr kinin sülfat elde edilir. Senkonidin sülfat suda çok daha fazla çözündüğü için kristalizasyon-

dan arta kalan çözeltide bulunur ve buradan izole edilir. Ancak terki binde daima bir miktar kinin ve diğer alkaloidler de bulunabilir. Bu nedenle bu maddenin tartarat tuzu hazırlanarak diğer alkaloidlerden temizlenmesi sağlanır. Bu bölümü şöylece şematize etmek mümkündür.



Kinin'in yapısı

