

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN
YENİ KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ SENTEZİ

Mustafa TAŞKESEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

12/219

ŞANLIURFA – 2002

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN
YENİ KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ SENTEZİ

Mustafa TAŞKESEN

121219

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Çalışma Harran Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından Desteklenmiştir.
(Proje No: 197)

ŞANLIURFA – 2002

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN
YENİ KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ

Mustafa TAŞKESEN

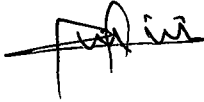
Prof. Dr. Abuzer WİCEL
Fen Bil. Enst. Müdürü

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez .10..07..2002 tarihinde aşağıda belirtilen jüri tarafından
oybirliği/oyçokluğu ile başarılı/başarısız olarak değerlendirilmiştir.

İmza _____

Üye (Danışman)
Yrd. Doç. Dr.
Hasan TÜRKMEN



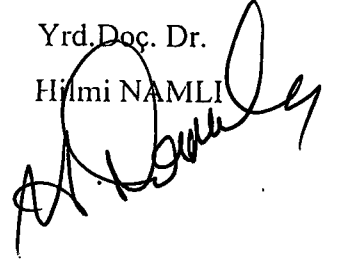
İmza _____

Üye
Doç. Dr.
Eşref TAŞ



İmza _____

Üye
Yrd. Doç. Dr.
Hilmi NAMLI



TE YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde, benden ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Hasan TÜRKMEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım süresince bana moral ve destek veren Doç.Dr. Eşref TAŞ, Yrd.Doç.Dr. Mustafa ÖZDEMİR, Yrd.Doç.Dr. Mehmet ASLANOĞLU, Yrd.Doç. Dr. Veli KASIMOV, Dr.Arş.Gör. Ömer ŞAHİN'e ve diğer öğretim elemanlarına teşekkür ederim.

Tez yazım sırasında benden yardımlarını esirgemeyen Dr.Arş.Gör. İbrahim EROL ve deney yapımında bana yardımcı olan Arş.Gör. Mustafa DURGUN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarımız sırasında bilgi ve kaynaklarından yararlandığımız HRÜ. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr. Ahmet SATICI'ya teşekkür ederim.

Ürünlerimizin biyolojik aktivitesinin (invitro) belirlenmesinde bulduğu yeni yöntemi bizim için kullanan HRÜ Tıp Fakültesi Arş. Hast. Biyokimya ABD öğretim üyesi sayın Doç.Dr. Özcan EREL'e teşekkür ederim.

Ayrıca bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığımız, ve laboratuvarlarının kapılarını bize açarak çalışmalarımızın bir kısmını gerçekleştirdiğimiz K.T.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr. Nurettin YAYLI'ya teşekkür ederim.

Bu çalışmada maddi destek sağlayan Harran Üniversitesi Araştırma Fonu Müdürlüğüne teşekkür ederim.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN
YENİ KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ SENTEZİ

Mustafa TAŞKESEN

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
2002, Sayfa:63

Bu çalışmanın amacı, glokom tedavisinde kullanılan yeni karbonik anhidraz bileşiklerinin sentezi çalışmasıdır.

Bu çalışmada yeni karbonik anhidraz inhibitörleri sentez edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin sudaki çözünürlüğü, bölme katsayısı (biyo yararlılığı), ve pKa özellikleri test edilmiştir. Bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri (*invitro*, *invivo* çalışmaları) yapılması gerekmektedir.

Ayrıca bu çalışmada amitleşme reaksiyonu önce yapılan çalışmalardan farklı reaksiyon şartları uygulanarak reaksiyon verimi artırılmıştır.

Bu çalışmada Asetazolamit başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır çünkü bu ilaç 1952 den beri kullanılan potent carbonik anhidraz inhibitörü olarak bilinmektedir. Bundan dolayı bu ilacın başlangıç maddesi olarak kullanılarak türevlerinin yapılmasının daha ideal olacağı düşünülmüştür. Ayrıca bu ilaçların mevcut ilaçlardan daha etkili olacağı ve yan tesirlerinin daha az olacağı ümit edilmektedir.

Sentezlenen bu bileşiklerin en azından birinin topikal glokom tedavisi için potent ilaç olacağını ümit etmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: Glokom, Karbonik Anhidraz, Karbonik Anhidraz İnhibitörleri, Asetazolamit.

ABSTRACT

Master Thesis

**NOVEL CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS
FOR GLAUCOMA THERAPY**

Mustafa TAŞKESEN

Harran University

Institute of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

2002, Page: 63

The objective of the research project is the synthesis of novel carbonic anhydrase inhibitors for glaucoma therapy.

Novel carbonic anhydrase inhibitors was synthesised in this work. The compounds made have been evaluated for water solubility, ether partition coefficient, and pK_{as} . Biological activities (*invitro*, *invivo*) of these compounds should be done.

In addition, the yield of the amidation reaction of these kind of compounds was improved by using different reaction conditions other than the other studies.

Acetazolamide was used as a starting material because it is a known potent carbonic anhydrase inhibitor which has been in use since 1952. It was therefore ideal to use it as a starting material and to synthesise derivatives which would hopefully have good water solubility and carbonic anhydrase inhibitor activity, but would also possess greater lipophilicity and minimal or no side effects.

We hope that at least one of these compounds will be a potent agent for topical glaucoma therapy.

KEY WORDS: Glaucoma, Carbonic Anhydrase, Carbonic Anhydrase Inhibitors, Acetazolamide

IV İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER VE TABLOLAR.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. Glokom.....	4
1.1.2. Göziçi basıncı.....	4
1.1.3. Sınıflandırma:.....	5
1.1.3.2.Kronik Açık Açılı Glokom.....	5
1.1.3.3. Akut Açık Kapanması Glokomu.....	6
1.1.3.4. Kronik Kapalı Açılı Glokom.....	6
1.1.3.5. Sekonder Glokom.....	7
1.1.4. Tedavi.....	7
1.1.5. Glokomda Risk Faktörleri.....	8
1.1.6.Göz İçi Basıncı (GİB).....	9
1.1.7.Yaş Ve İrk.....	10
1.1.8. Genetik.....	10
1.1.9. Miyopi.....	11
1.1.10. Endokrin Bozuklukları.....	11
1.1.11. Diyet.....	11
1.1.12. Optik Sinir Baş Hassasiyeti.....	11
1.1.13. Tedavide Kullanılan Ajanlar.....	11
1.1.13.1. Parasempatikomimetikler.....	12
1.1.13.2. Adrenerjik Agonistler.....	12
1.1.13.2.1. Alfa 2 Adrenerjik Agonistler:.....	12
1.1.13.3. β Blokerler.....	13
1.1.13.4. Prostaglandin Analoglar.....	14
1.1.13.5. Hiperosmotik Ajanlar.....	15
1.1.13.5.1. Oral Hiperosmotik Ajanlar:.....	15
1.1.13.5.2. İntravenöz/ Hiperosmotik Ajanlar:.....	15
1.1.13.5.3. Hiperosmotik ajanların klinik kullanım alanları:.....	16
1.1.14. Ca Kanal Blokerleri.....	16
1.1.15. Etakrinik Asit.....	17
1.2. KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ.....	17
1.2.1. Karbonik Anhidraz Enzimi.....	17
1.2.2. Karbonik Anhidraz Enziminin Böbrek Fizyolojisindeki Yeri.....	18
1.2.3. Karbonik Anhidraz Enziminin Etkileri :.....	18
1.2.4. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri.....	19
1.2.4.1. Sınıflandırma.....	19
1.2.4.1.1. Sistematik Karbonik Anhidraz İnhibitörleri.....	19
a) Asetazolamit.....	20
b) Diklorofenamit.....	20
c) Methazolamit.....	20
1.2.4.1.2. Karbonik Anhidraz inhibitörlerin yan etkileri.....	20
1.2.4.1.3.Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri.....	21
a) Dorzolamit.....	21
1.2.4.2. Etkileri.....	23
1.2.5. Kullanım Alanları.....	24
1.3. SÜLFONAMİTLER.....	25
1.3.1. Tarihi.....	25
1.3.2. Yapı Aktivite İlişkileri.....	26

1.3.3.Sınıflandırma.....	26
1.3.3.1.Sistemik Sülfonamidler.....	27
1.3.3.1.1. Kısa etki Süreliler.....	27
1.3.3.1.2. Orta Etki Süreliler	27
1.3.3.1.3. Uzun Etkili Süreliler	27
1.3.3.2. Gastrointestinal Enfeksiyonlarda kullanılan Sülfonamidler.....	28
1.3.3.3. Oftalmik Enfeksiyonlarda Kullanılan Sülfonamidler.....	28
1.3.3.4. Üriner Enfeksiyonlarda Kullanılan Sülfonamidler	28
1.3.3.5. Yanık Tedavisinde Kullanılan Sülfonamidler.....	28
1.3.4 Hetero halkalı bileşiklerin adlandırılması	29
2. MATERYAL VE METOT	30
2.1. Kullanılan Cihazlar	30
2.2. Kimyasal Maddeler;.....	30
2.3. SENTEZ.....	31
2.3.1. 2-Asetamino-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol sentezi.....	31
2.3.2. Asetazolamit Sentezi	31
2.3.2. α -Amino 1,3,4 -tiyadiazol-5-sülfonamid sentezi.....	32
2.3.3. 2-(6-Bromohegzanoilamino)-1,3,4-tiyadiazol-5- sulfonamid sentezi.....	32
2.3.4. 2-(6-piperazinohegzanoilamino)-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid bileşiği sentezi.....	33
2.3.5. 2-[6-(4-benzilpiperidino)hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	34
2.3.6. 2-[6-(1-metilpiperazino)-hegzanoilamino]-1,3,4 – tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	35
2.3.7. 2-[6-(4-metilpiperidino)-hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	35
2.3.7. 2-[6-(4-benzilpiperazino)-hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	36
3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	38
Asetazolamit Türevlerinin Sentezi.....	39
Asetazolamit Sentezi.....	40
2 -amino 1,3,4 -tiyadiazol-5-sülfonamid sentezi.....	41
2-(6-bromohegzanoilamino)-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	42
2-(6-piperazinohegzanoilamino)-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamid bileşiği sentezi.....	43
2-[6-(4-benzilpiperidino)hegzanoilamino]-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	44
2-[6-(4-Metilmetilpiperazino)-hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	45
2-[6-(4-Metilpiperidino)hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	46
2-[6-(4-benzilpiperazino)hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi	47
4. BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ.....	50
4.1. Bileşiklerin İnhibitör Aktivitelerinin Belirlenmesi	50
4.2. Bölme Katsayısı Ölçümü	52
4.2.1. Bölme katsayısı değerlerinin eter çözüsü ile belirlenmesi	52
4.3. Bileşiklerin Sudaki Çözünürlüklerinin Belirlenmesi	53
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	57

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

ŞEKİLLER

Şekil 1	Gözüün Yapısı.....	3
Şekil 2	Asetazolamit Türevlerinin Sentezi.....	38
Şekil 3	2-Asetamino- 5-Benziltiyo-1,3,4-Tiyadiazol.....	40
Şekil 4	Asetazolamit Sentezi.....	40
Şekil 5	2 -Amino 1,3,4 -Tiyadiazol-5-Sülfonamit Sentezi.....	40
Şekil 6	2-(6-Bromohegzanoilamino)-1,3,4-tiyadiazol-5-Sulfonamit Sentezi.....	41
Şekil 7	2-(6-Piperazinohegzanoilamino)-1,3,4 tiyadiazol-5-Sulfonamit bileşiği sentezi	42
Şekil 8	2-{6-(4-Benzilpiperidino)hegzanoilamino]-1,3,4 tiyadiazol-5-Sulfonamit Sentezi	43
Şekil 9	2-[6-(4-Metilmetilpiperazino)-hegzanoilamino]-1,3,4 – tiyadiazol-5-sulfonamit sentezi ...	44
Şekil 10	2-[6-(4-Metilpiperidino)hegzanoilamino}-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamit sentezi	44
Şekil 11	2-[6-(4-benzilpiperazino)hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamit sentezi.....	45
(Şekil 12)	7 Nolu Bilşiğin Grafiği.....	51
(Şekil 13)	10 Nolu Bilşiğin Grafiği.....	52
(Şekil 14)	11 Nolu Bilşiğin Grafiği.....	52

TABLOLAR

Tablo 1	1.3.3.İ. Bazı kısa ve orta etki süreli sülfonamitler.....	28
Tablo 2	3.1 : Sentezlenen yeni karbonik anhidraz inhibitörlerinin fiziksel özellikleri.....	46

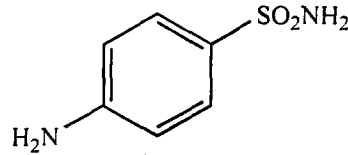
VII

KISALTMALAR

KAI	: Karbonik Anhidraz İnhibitörü
GİB	: Göz İçi Basıncı
PAAG	: Primer Açık Açılı Glokom
NTG	: Normal Tansiyonlu Glokom
PABA	: Para Amino Benzoik Asit
THF	: Tetra Hidro Furan
TLC	: Thin Layer Chromatography
TEA	: Three Ethyl Amine
PBS	: Phosphate Buffered Saline
DMSO	: Dimethyl Sulfoxide
DCM	: Dichloromethane
EA	: Ethyl Acetate

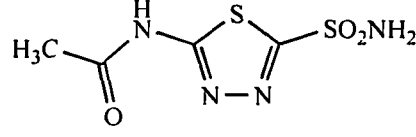
GİRİŞ

Göz hastalıkları içinde körlüğe en fazla glokom neden olur (% 15-20). Şu anda dünya üzerinde yaklaşık olarak 67 milyon insan da bu hastalığın mevcut olduğu tahmin edilmektedir(1). Hasta sayısına bakıldığında (yaklaşık Türkiye nüfusu) hastalığın boyutu ve tehlikesi daha iyi anlaşılacaktır. ABD 'de körlerin %10-11 bu hastalıktan dolayı gözlerini kaybetmişlerdir(2). Yine aynı ülkede beyazlarda en fazla körlük nedeni olan üçüncü hastalık olarak belirlenmiştir (3,4). 1977'de bu hastalık için 440 milyon \$ harcanmış ve 1.4 milyar \$ kadar da zarar tespit edilmiştir. 1978 Yılında yapılan bir araştırmaya göre Amerika da bir milyondan fazla glokom hastası vardır(5). Glokom halk sağlığı için önemli bir sorun olup tedavi yöntemlerinin bir an önce bulunması gereken bir hastalıktır. Baylara nazaran bayanlarda daha sık görülmektedir. ABD 'de her yıl yaklaşık 2 milyon insan bu hastalıktan dolayı göz kliniklerine baş vurmaktadır ve şu anda hala etkin bir tedavi yöntemi ve ilacı bulunamamıştır. Bulunan ve uygulanan tedavi yöntemleri daha çok erken teşhise yöneliktir. Diğer durumlarda kullanılan ilaçlar ise çoğunlukla topikal (damla) olmadığından ve yan etkisi fazla olduğundan sadece acil durumlarda kullanılmaktadır. Bulunan topikal ilaçlar da halen kullanılmakta olup kesin bir çözüm bulunamamıştır. 1940 Yılında Mann ve Keilin glokom tedavisi için karbonik anhidraz inhibitörü olan ilk Sülfanilamid [1] bileşiğini sentezlediler(6).



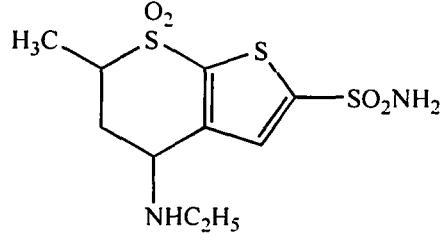
(1)

1944 Yılında Friedenwald glokom tedavisi için gözdeki basıncın düşürülmesi gerektiğini ifade etti(7). Başlangıçta diüretik olarak kullanılan oral KAl 'nin GİB'nı da azalttığı ilk kez 1954 yılında Becker tarafından bildirilmiştir(8). Yine aynı yıl glokom tedavisi için karbonik anhidraz inhibitörü olan Asetozolamid (Acetazolamide) [2] sentezlenmiş olup ve halen glokom tedavisi için tablet olarak kullanılmaktadır.



(2)

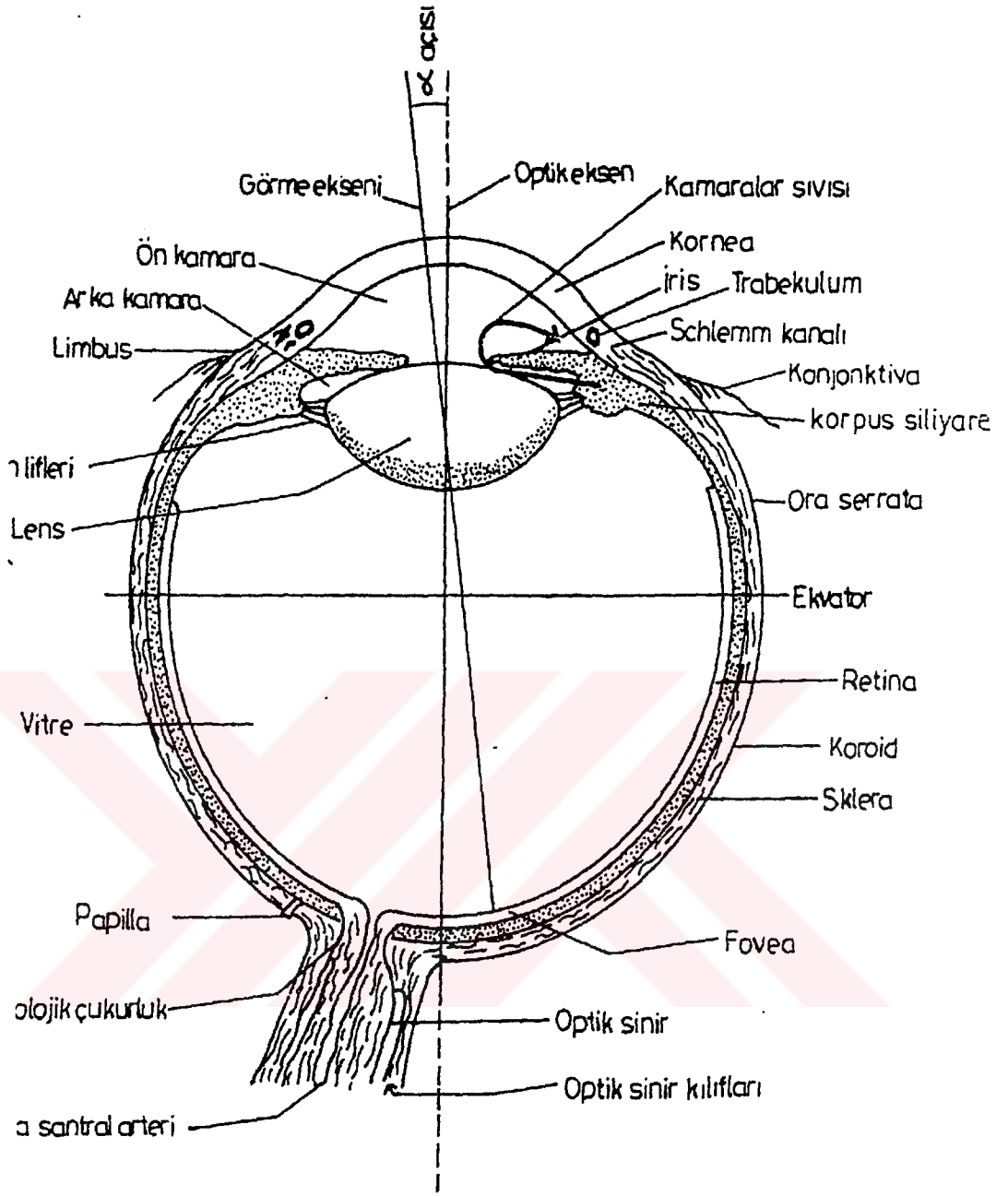
İlk topikal karbonik anhidraz inhibitör olan Dorzolamit [3] 1995 Yılında Maren tarafından sentezlenmiştir(9).



(3)

Ayrıca bu konu ile ilgili İngiltere'de çalışmalar yapılmış ve şuanda kullanılmakta olan ilaçlardan biyolojik aktivitesi yaklaşık on kat daha iyi olan ilaçlar sentezlenmiştir(10). Bu ilaçların *invivo* çalışmaları yapılmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan çalışmalardan bazıları kaynaklar kısmında belirtilmiştir(5-13). Yaptığımız çalışmalar bu çalışmaların devamı niteliğinde olup amacımız değişik karbonik anhidraz inhibitörleri sentezlemektir. Sentezlenecek bileşiklerin beklenen özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- 1 - Enzimlere karşı yüksek aktivitede olması
- 2 - Yağ içindeki çözünürlüğünün istenilen seviyede olması
- 3 - Su ve yağ arasındaki çözünürlüğü dengede olması
- 4 - Sudaki çözünürlüğünün en az % 3 w/v seviyesinde olması
- 5 - Göze uyumlu olması
- 6 - Yan tesirinin olmaması en azından minimum seviyede olması
- 7 - Topikal (damla) olması



(Şekil 1)

Gözün Yapısı

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Glokom

Glokom, papillada çukurlaşma ve atrofi ile görme alanında değişikliklere yol açan bir "optik nöropatidir". Hastalığın en belirgin risk faktörü göz içi basıncının yükselmesidir. Diğer risk faktörleri miyopi, diyabet, yetersiz kan dolaşımı, lamina cribrosa bağ dokusu anomalileri, kafa içi basıncı düşüklükleri, otoimmün reaksiyonlar, birincil gangliyon hücresi dejeneresansları olarak sıralanabilir(14).

1.1.2. Göziçi basıncı

Ön ve arka kamarayı dolduran kamaralar sıvısının kornea ve skleraya yaptığı basınca, göz içi basıncı denir. Bu basınç normalde 20-21 mm Hg arasındadır. Kamaralar sıvısı korus siliyarede üretildikten sonra %80'i; iridokorneen açıldaki trabeküler yoldan ve Schlemm kanalından, %20'si de uveoskleral yoldan gözü terkeder. Göz içi basıncı arttıkça hasar gelişim riski de artar(15).

Kamaralar sıvısının üretim debisi ve dış akıma karşı olan dirençler, göz içi basıncını etkiler (Goldmann formülü):

$$P=F \times R + PV$$

P: göz içi basıncı, F: kamaralar sıvısı üretim debisi, R: kamaralar sıvısı dışa akımdaki direnç, PV: episkleral venalar basıncı.

Günümüzde, trabeküler ve uveoskleral dışa akımların ayrı ayrı yer aldıkları formül, Goldmann formülünün yerini almıştır.

$$P = \frac{F \text{ Uve.Skl}}{T} + P_v$$

Uve. Skl : uveoskleral dışa akım kolaylığı, T: trabeküler dışa akım kolaylığı.

1.1.3. Sınıflandırma:

Glokom anatomik olarak açık açılı glokom ve açı kapanması glokomu olarak ikiye ayrılır. Açı kapanması, trabeküler ağ dışı akım yolunda anatomik bir obstrüksiyon varlığını tanımlar. Glokom ayrıca primer ve sekonder olarak gruplandırılmaktadır. Primer glokomda diğer oküler ve sistemik hastalıklarla bir ilişki söz konusu değildir. Sekonder glokomda ise glokomla ilişkili olarak oküler ve sistemik bir anormallik söz konusudur. Bir de gelişimsel glokom dediğimiz ve konjuntial glokomun dahil olduğu grupta doğumda veya çocukluk çağında ortaya çıkan oküler yapılarla gelişimsel bir anormalliğin söz konusu olduğu ayrı bir glokom türü mevcuttur.

PAAG en sık rastladığımız glokom türüdür. Açı kapanması glokomu ve infantil glokom primer olarak cerrahiyle tedavi edilmekteyse de cerrahi öncesi göz içi basıncını düşürmek için kısa süreli medikal tedavi uygulanmaktadır.

1.1.3.1. Primer Glokom

Biyoloji ve Patogeneizde; nedeni bilinmemekle birlikte vazomotor ve ruhsal düzensizlik, hipermetrop ve özellikle diter nedenler olayı açığa çıkaran unsurlardır. Yükselen göz içi basıncı aköz humör yapımı ve dışı akımı arasındaki dengesizlik sonucudur. Dışı akımın tıkanması bu dengesizliğin en önemli nedeni olarak görülür. Kronik açık açılı glokomda ön kamara ve bunun anatomisi normaldir fakat aköz humör drenajı bozulmuştur.

1.1.3.2. Kronik Açık Açılı Glokom

Göz içi basıncının artması ile periferik görmenin ilerleyici olarak kaybı ve kontrolsüz durumlarda merkezi görme kaybı ve tam körlükle kendini belli eden bir hastalıktır. En sık görülen glokom tipidir ve 30 yaşından sonra sıklıkla görülebildiği gibi çocukluk yaşlarında da görülebilir. Genellikle ailesel ve seyrek olarak tek taraflıdır.

Otuz beş yaşın üstündeki kişiler ile diyabet (ayrıca glikoz tolerans testleri pozitif olanlar), pigment dağılım sendromu (Krukenberg içiği) olan kişiler ve ailesinde glokom öyküsü olanlar kronik açık açılı glokom yönünden yüksek risklidir. Siyahlar beyazlardan kronik açık açılı glokom gelişimi yönünden 4-5 kat daha fazla risk taşırlar.

1.1.3.3. Akut Açık Kapanması Glokomu

Gözün içindeki aközün dışı akımının ani olarak tıkanması ile birlikte, göz içi basıncının ani olarak sıklıkla tek taraflı olarak artması, ağrı ve ağır görme kaybıyla ortaya çıkan durumdur.

Semptomlar ve Belirtiler; Prodromal devredeki belirtiler geçici görme keskinliğinin düşmesi, baş ve gözdeki ağrı ve ışıkların çevresindeki renkli halelerdir. Akut kriz ani görme kaybı, gözde zonklayıcı tarzda ve sinirin duyu lifleri dağılım bölgesine doğru dağılan ani bir ağrı ile ortaya çıkar. Bulantı ve kusma sıklıkla beraber görülür ve hastaya gastrointestinal hastalık olarak yanlış tanı konulabilir. Üst göz kapağında ödem, göz yaşarması, kornea çevresindeki kızarıklık, göz küresini saran konjunktivada kızarıklık, bir ölçüde genişler ve hareketsiz bir gözbebeği bulunur. Kornea bulanıktır, ön kamara dar ve aköz humör bulanıklık nedeniyle göz dibi görülmez. Göz içi basıncı oldukça yüksektir. Belirtiler tıbbi tedaviden sonra kaybolur fakat tekrar ortaya çıkabilir. Her ani krizde görme azalması ilerlemekte ve görme alanı daralmaktadır. Durum her iki gözde de olabilir.

1.1.3.4. Kronik Kapalı Açılı Glokom

Genellikle tek yanlı gözükten yineleyen akut dar açılı glokomdakilere benzeyen ama daha hafif krizler ile giden göz içi basıncı artması, ağrı ve görme azalması ile kendini belli eden bir hastalıktır. Nedenler akut dar açılı glokomunkine benzer ama ön kamara açışı aniden değil, yavaş yavaş kapanır. Göz bebeğinin genişlemesine neden olan faktörler olaya zemin hazırlayabilir. Sıklıkla hastanın diğer gözü de zamanla aynı duruma düşer. Provokasyon testi olarak tonometriden sonra karanlık oda testi uygulanabilir. Bu testte hasta 60 dakika süreyle yüzüstü ve başı öne eğik olarak karanlık bir odada uyanık olarak yatırılır ve bu sürenin sonunda göz içi basıncı ölçülür. Göz içi basıncında 6 mmHg'lik bir artış test için olumlu kabul edilir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri sadece dar açılı glokom krizleri sırasında kullanılmalıdır. Ve uzun süreli tedavide kontrendikedir.

1.1.3.5. Sekonder Glokom

Sekonder glokom, aköz humörün arka kamaradan ön kamaraya gözbebeği yoluyla geçmesi ve Schlemm kanalına ulaşmasını etkileyen herhangi bir nedenle oluşur. Ön segmentinin iltihabi hastalıklarında aközün dışa akımı, ön kamaraya geçişin tam arka yapışıklıklar ve irisin öne bombeleşmesiyle ve dışa akım kanallarının ek suda ile kapanması sonucunda bozulabilir. Göz içi tümörleri, şişkin katarakt santral retina yeni tıkanması, göz travması, cerrahi girişimler ve göz içi kanaması diğer sık görülen nedenlerdir. Akut açılı kapanmasına bağlı ani kriz devresinde karbonik anhidraz inhibitörü veya ağızdan gliserol geçici olarak yararlı olabilir.

1.1.4. Tedavi

Glokom hastalarında tedavi yaklaşımları ve bu konudaki araştırmalar 3 noktada yoğunlaşmaktadır.

- 1- Göz içi basıncının düşürülmesi
- 2- Oküler kan akımı bozukluklarının düzeltilmesi
- 3- Nöron korunması

Oküler kan akımının düzeltilmesi ve nöron korunmasına yönelik çalışmalar yoğun şekilde devam etmekte ancak henüz bu konularda net bir tedavi yaklaşımı belirlenmiş değil. Güncel tedavi yaklaşımları göz içi basıncını düşürmek yönündedir.

Göz içi basıncını belirleyen 3 temel olay söz konusudur:

- a) Silier cisimden hümeör aköz üretim hızı
- b) Trabeküler ağ ve schlemm kanalından hümeör aköz dışa akımına karşı direnç
- c) Episkleral damarlarda basınç düzeyi göz içi basıncını azaltmak için iki yol var.
 - Hümeör aköz prodüksiyon hızını azaltmak

- Hümör aköz dışa akımını artırmak.

Tıbbi tedavide kullanılan ilaçlar bu iki şekilde göz içi basıncı düşürüyorlar. Aşağıdaki yüksek risk durumlarından en az biri mevcutsa bu hastalarda da tedaviye derhal başlamak gerekmektedir.

1.1.5. Glokomda Risk Faktörleri

- 1 . Belirgin derecede yüksek göz içi basıncı
- 2 . Pozitif aile öyküsü
- 3 . Myopi
- 4 . Diabetes mellitus
- 5 . Kardiovasküler hastalık
- 6 . Irk (Zenciler yüksek risk grubunda)
- 7 . Asimetrik optik disk çanaklaşması
- 8 . Optik diskde çanaklaşmanın büyük olması
- 9 . Erken nonspesifik görme alanı değişiklikleri

Tedavi yaklaşımlarında en az yan etki oluşturacak hasta için en az riskli ilaçlar seçmeye dikkat edilmelidir . Ayrıca seçilen ilacın fayda ve zarar oranını iyi hesaplanmalıdır. Örneğin görme alanında ve optik sinirde belirgin bir zarar saptanan hastada sistemik karbonik anhidraz inhibitörlerini kullanmak yerindeyken, görme alanı kaybı ve optik diskte çanaklaşmanın henüz tam gelişmediği bir hastaya bu ilaçların verilmesi durumunda hasta yan etkiler açısından oldukça riskli konuma düşmektedir.

Kronik bir hastalık olan glokomda tedavide başarılı olmak için hasta uyumu çok önemlidir. Aşağıda sayacağımız bazı özellikler hasta uyumunun kötü olmasına zemin hazırlamaktadır.

1. Asemptomatik bir hastalıktır. Bu nedenle hasta rahatlıkla tedaviyi inkar edebilir.
2. Kronik bir hastalıktır. Uzun süre tedavi gerektirir.

- 3 . Çoğu olguda birkaç ilacın bir arada kullanılması gerekir.
- 4 . Glokom ilaçları pahalıdır.
- 5 . İlaçların uygulanması zahmetlidir.
- 6 . Tedavinin yararı hasta tarafından açıkça fark edilmiyor.
- 7 . İlaçların mevcut sistemik ve lokal yan etkileri.
- 8 . Tedavi yaklaşımları hastanın uyumunu artıracak yönde olmalıdır.

Tedavide hedef göz içi basıncını optik sinirin daha fazla hasarlanmasını engelleyecek düzeye indirmektir. Yakın zamana kadar hedeflenen göz içi basıncı değeri 21 mmHg` idi. Ancak günümüzde bu geçerli değildir. Hedeflenen göz içi basıncı değeri her hasta için bireyselleştirilmelidir. Hastada glokoma bağlı harabiyet ne kadar fazlaysa göz içi basıncını o kadar düşük tutmaya çalışmalıyız. Örneğin çok ileri düzeyde zararlanmış optik diski olan bir hastada göz içi basıncı 15 mmHg nin üzerinde olmamalıdır .

1.1.6.Göz İçi Basıncı (GİB)

Geleneksel anlayışa göre yükselmiş GİB hastalığın esasını oluşturmaktadır. Ancak şu anki bilgilerimize göre GİB glokom da hasara sebep olan tek faktör değil fakat bilinen en önemli risk faktörüdür ve şuanki bilgilerimiz dahilinde de tedavi edilebilir tek faktördür. Bazı çalışmalar GİB`nin düşürülmesiyle görme alanı kaybı ilerleme hızının azaldığını gösterirken (16), diğer bazı araştırmalarda ise GİB önemli derecede azaltılsa bile glokomatöz optik nöropatinin ilerlemeye devam ettiği gözlenmiştir(17). Bu bağlamda 2 ayrı klinik ayrımının da çok iyi bilinmesi gerekir.

1 . Açık açı yüksek GİB normal disk ve normal görme alanı ile karakterize oküler hipertansiyon (OH).

2 . Açık açılı normal kabul edilen sınırlar içinde GİB. fakat tipik disk ve görme alanı değişiklikleri ile karakterize normal tansiyonlu glokom (NTG).Bu önemli risk faktörü de bazı değişkenlikler gösterir. GİB 40 yaşına kadar ırk gözetmeksizin sabit iken 40 yaşından sonra ırka bağlı olarak artar (siyah ırk) veya azalır (Japonlar), ancak kadınlarda daha yüksek değerlerdedir. Çok daha yaşlılarda düşme eğilimindedir ve birçok çalışmada erkeklerde daha belirgin olduğu bulunmuştur.

3. 3-6 mmHg'lık diüretik varyasyon normal kabul görürken 10 mmHg'nin üstü patolojik kabul edilmektedir. Ayrıca sabahları daha yüksek, öğleden sonra düşme gösterir.

4. Mevsimsel farklılık olarak yazın daha düşük, kışın daha yüksek değerler bildirilmiştir.

5. Postural değişiklikler de farklılık yaratır. Yatmak veya baş aşağı olma halinde belirgin GİB yüksekliği oluşur ki bu episkleral venöz basınç artışına bağlıdır

6. Egzersiz sonrası GİB düşmektedir. Bunun kan pH düşüklüğü veya serum osmolaritesindeki artışa bağlı olduğu ileri sürülmekle birlikte tam olarak aydınlatılmamıştır. Dickerman ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada halter kaldırma sırasında GİB'nin çok yükseklerle çıktığı tespit etmişlerdir(18).

1.1.7.Yaş Ve Irk

İleri yaşlarda sistemik ve oküler bozuklukların görülme sıklığı herkes tarafından bilinen bir gerçektir. Hayrah ve arkadaşlarının maymunlar ve insanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmalar glokom hastalığının gelişiminde yaşın ilave etkisinin büyük olduğunu ortaya koymuştur(19). .Maymunlarda parapapiller atrofi B-zonun glokomatöz optik sinir hasarı ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bunun yaşlı grupta gençlere göre daha belirgin olduğu, B-zon genişliğinin ateroskleroz ve hipertansiyondan bağımsız olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda da NTG olgularının yaş ortalamasının OH ve PAAG' lularda daha yüksek ve alan defekti olan olguların olmayanlardan daha yaşlı olduğu gösterilmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada da PAAG'un siyah ırkda yaşa bağlı olarak insidans ve prevalansında çok belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Yine PAAG'da tıbbi tedavinin uygulanması bakımından hastanın tedaviye beklenebilecek uyumu ve glokomun klinik durumunun göz önüne alınması gerekir(20).

1.1.8. Genetik

Glokomda genetik predispozisyonun mevcudiyeti ilk defa 1842 de Benedict tarafından bildirilmiştir. Yapılan çeşitli araştırmalarda PAAG da basit Mendelian geçiş olmadığı bildirilmiş olmasına rağmen otozomal resesiv ve otozomal dominant geçişler gösterilmiştir.

Moleküler biyoloji ve genetikteki gelişmelere bağlı olarak bugüne kadar primer glokomlara ait 8 lokus tanımlanmıştır: 2'si notgenital glokom olup diğerleri PAAG'a aittir. 1998 de Mackey ve arkadaşları bu gen yardımı ile Avustralya'lı bir ailede prasamptomatik olgu tesbit etmişlerdir.

1.1.9. Miyopi

PAAF ile ilişkisine ait ilk yayın 1885 de Gallenga'ya aittir: 149 glokomlu olgu sensinde % 19'luk oran bildirmiştir.

1.1.10. Endokrin Bozuklukları

Pakistan'dan Qureshi'nin çalışmalarına göre GİB yasa bağlı olarak artmakta. Bu artış 51-60 yaş grubu erkeklerde istatistik anlamlılık gösterirken, kadınlarda bu anlamlılık bir dekad önce olmaktadır.

1.1.11. Diyet

Hayreh ve arkadaşları(19) yapmış oldukları çalışmada aterojenik diet almış yaşlı maymunların genç ve normal beslenenlere göre daha yüksek GİB'na sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Kahve ve çay içiminin glokomlu kişilerde GİB üzerine olan etkisi de araştırılmıştır. Kahve ile 30, 60 ve 90 dakikalarda GİB da artış, çay da ise 30 ve 60 dakikada artış, 90 dakikada düşme gözlenmiştir. Kahve ve çayda 90 dakikada istatistik fark olmasına rağmen klinik bir anlamlılığın olmadığı ifade edilmektedir.

1.1.12. Optik Sinir Başı Hassasiyeti

Beyin, böbrekler, optik sinir ve retina gibi organ ve dokularda otoregülasyon mekanizması vardır. Yani belli limitlere kadar perfüzyon basıncı değişikliklerinde bu organlarda sabit kan akımı söz konusu olabilmektedir. Aksi taktirde otoregülasyon mekanizmasının kırılması veya bozulmasından bahsedilir.

1.1.13. Tedavide Kullanılan Ajanlar

Medikal tedavide kullandığımız ajanları 6 grupta toplarır.

- 1 . Parasempatikomimetikler
- 2 . Adrenerjik agonistler

- 3 . β blokerler
- 4 . Prostaglandinler
- 5 . Heperosmotik ajanlar
- 6 . Karbonik anhidraz inhibitörleri

1.1.13.1. Parasempatikomimetikler

Pilokarpin

Parasempatikomimetikler içinde en çok kullanılan direk etkili ajandır. Bu ilaç Siliarisde kontraksiyon yaparak skleral spur ve trabeküler ağ üzerinde bir çekim yaratmaktadır. Sonuçta hümör aközün aktığı kanallarda bir açılma olur ve hümör aköz dışı akımı kolaylaştır, böylelikle göz içi basıncı düşer.

1.1.13.2. Adrenerjik Agonistler

Nonselektif adrenerjik agonistler: Bu grupta epinefrin ve dipivefrin mevcuttur. Bu ilaçlar hem trabeküler ağdan hem de uveoskleral bölgeden hümör aköz dışı akımını artırarak göz içi basıncını düşürürler. Epinefrinin yarattığı oküler yan etkiler günümüzde ilacın kullanımını azaltmıştır. Dipivefrin ise bir prodrug olup Korneadaki esteraz enzimleriyle epinefrine dönüşür. Bu ilacın etkisi oküler penetrasyonu epinefrinden 17 kez daha fazladır. Bu nedenle epinefrine göre daha düşük dozda aynı etkiyi elde etmek mümkün olur. Bu ilaçlar miyotiklerle kombine edilebilirler. Bu kombinasyona karbonik anhidraz inhibitörleri eklenebilir

1.1.13.2.1. Alfa 2 Adrenerjik Agonistler:

Klonidin: Bu grupta kullanıma ilk giren glokom ilacıdır. Günümüzde esas olarak antihipertansifolarak kullanılan bu ilaç etkisini S yoluyla gösteriyor.İlaç halen Avrupada isoglaucan ticari ismiyle piyasada bulunmaktadır. Ancak ilacın topikal uygulamaları özellikle sistemik kan basıncı üzerine yarattığı yan etkiler nedeniyle azaltılmıştır.

Apraklonidin: Kimyasal olarak klonidinden farkı, yapıya C4 pozisyonunda amid grubunun katılmasıdır. Bu katılımla ilacın polaritesi artar ve kanın beyin bariyerlerinden geçiş azalır. Aynı zamanda korneal geçiş de azalıyor ve ilacın silier

cisme ulaşmasında esas yol konjonktiva ve sklera olur, ilaç hümör aköz yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürür.

Brimonidine: Diğer selektif alfa 2 agonist etkinlik taşıyan glokom ilacıdır. Klonidine benzer şekilde ancak apraklonidinden farklı olarak ilaç lipofiliktir. Bu nedenle esas oküler penetrasyon yolu korneadır. Göz içi basıncı hümör aköz yapımını azaltıp uveoskleral dışı akımı artırarak düşürür.

1.1.13.3. β Blokerler

β blokerler günümüzde en sık kullanılan glokom ilacı olma özelliğini taşımaktadırlar. Şu an topikal olarak uygulanan 5 β bloker vardır. Bunlar

- 1 . Timolol
- 2 . Betaxolol
- 3 . Carteolol
- 4 . Levabunolol
- 5 . Metipranolol

Etki mekanizmaları hümör aköz yapımını azaltma şeklindedir. Nasıl azalttıkları konusunda iki görüş vardır.

1) Siller cisimde b reseptör blokajı. Bu CAMP'yi azaltır. Sonuçta hümör aköz sekresyonu azalır.

2) Siller arterioller de vazokonstriksiyon bu bölgede kapiller perfüzyonu azaltıyor. . Sonuçta hümör aköz yapımı azalır.

Timolol: Tedavide kullanılan ilk topikal β blokerdir. Bu grup ilaçların prototipi sayılır ve içlerinde en sık kullanılan da ilaçtır(21).

Betaxolol: Kardiyoselektif β blokerlerdir. Esas reseptöre etki etse de b reseptörlere daha etkisinin olduğu unutulmamalıdır. Betaxololun GİB`ını düşürücü etkisi timolole göre daha zayıf bulunmaktadır(23).

Diğer nonselektif β blokerler, göz içi basıncını %20-30 oranında düşürürken betaxololun etkisi biraz daha azdır. .

Leobunolol: İlaç etki olarak timolole eşdeğerdir. %0,25 ve %0.50' lik konsantrasyonda solüsyonları mevcuttur. Çalışmalar bu iki konsantrasyon arasında fark saptamasa da çoğu klinisyen %0,50 lik konsantrasyonu tercih etmektedir.

Metipranolol: %0,3'lük konsantrasyonda solüsyonu vardır. Genel özellikleri diğer nonselektif β blokerlere benzemektedir.

Carteolol: Diğer β blokerlerden ayıran özelliği intrinsek semptomimetik aktivite denen p reseptörler üzerinde parsiyel agonist aktiviteye sahip olmasıdır.

1.1.13.4. Prostaglandin Analoglar

Kronik hipotoninin sıklıkla intraoküler inflamasyonla ilişkisi olması prostoglandinlerin göz içi basıncını düşüreceği fikrini doğurmuştur. Prostaglandin analogları içinde glökom tedavisinde kullanılan ilaçlar latanoprost (PhxA41) %0.005 ve isopropil unoprostone 'dir.

Latanoprost: Bir PGF2 alfa analogudur. İlacın göz içi basıncını düşürücü etkisi uveoskleral dışa akımı artırmakla gerçekleşir. Uveoskleral dışa akımı artırmada henüz sellüler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Olası bir görüş PGF2 alfanın silier düz kas hücrelerini komşu extrasellüler matrix üzerinde yıkım yaratmaya indüklemesi olduğu şeklindedir. Böylece kas birbirileri arasında hümeör aköz akımına karşı resistans azalır. İnsan silier düz kas hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda PGF2 alfanın extrasellüler matrixde yıkım ve yeniden yapılanmaya neden olduğu gösterilmiştir. Extrasellüler matrixde bulunan kollojen tip ve laminine ait bantlarda azalma ve geriye kalan bantlarda kalınlaşma saptanmıştır. Klinik çalışmalar ilacın göz içi basıncını düşürmede timololden daha etkili olduğunu göstermiştir. İlaç göz içi basıncını %25-35 oranında düşürmektedir. İlacın günde tek doz ve gece yatarken kullanılması önerilmektedir. Tek dozla ilacın etkisi en az 24 saat sürmektedir Böylece beta blokerlerden farklı olarak ilacın etkisi gece de devam etmektedir.

Latanoprostun PAAG ve oküler hipertansiyonlu olgularda eğer diğer ilaçlar tolere edilemiyorsa veya diğer ilaçlarla göz içi basıncı yeterli derecede düşürülemiyorsa kullanılması tavsiye edilmektedir.

Watson ve arkadaşlarının Ocak 1998'de yayınladıkları çalışmalarında toplam 277 hastada latanoprostun etkinliği ve güvenirligi 2 yıl süresince araştırılmış. İlacın göz içi basıncında ortalama 10 mmHg'lık bir düşüş sağlamış ve bu etki 24 ay boyunca korunmuştur. En çok rastlanan oküler yan etki olan iris pigmentasyonundaki artış hastaların 51 tanesinde görülmüş ve Latanoprostla ilişkili sistemik bir yan etkiye rastlanmamıştır.

İsopropil Unoprostone: Glokom tedavisinde kullanılan diğer protoglandin analogudur. Bu ilaç Rescula ticari adıyla Japonya'da 1994'den beri kullanılmaktadır. Latanoprosttan farklı olarak ilaçla ilgili yayınlarda aylarca uygulanmasına rağmen göz renginde değişiklik yapmadığı vurgulanmıştır. Ancak bugüne kadarki yayınlar hep Japonya'da yapılmıştır. Japon halkının göz rengi ise unifer siyah olup risk grubuna girmemektedir.

1.1.13.5. Hiperosmotik Ajanlar

Bu ilaçlar göz içi basıncını akut olarak düşürmek için sistemik olarak uygulanır. Özellikle akut açı kapanması glokomu ve belirgin göz içi basıncı yüksekliğiyle karakterize eden sekonder glokom olgularında kullanılmaktadır. Ayrıca intraoküler cerrahi öncesinde göz içi basıncı düşürmek amacıyla uygulanır. İlaçların uygulanmasıyla serum osmolalitesi yükseliyor. Bu intraoküler suyun özellikle vitreusdan intraoküler damarlara geçmesine neden oluyor. Böylece vitreus volümü azalıyor. Bu ilaçlar oral ve parenteral uygulanabiliyor

1.1.13.5.1. Oral Hiperosmotik Ajanlar:

Etkileri intravenöz ajanlara göre daha yavaş başlıyor ve daha az efektifler. Bazı önemli oral hiperosmotik genler: Gliserol, İsosorbide,

1.1.13.5.2. İntravenöz/ Hiperosmotik Ajanlar:

Mannitol: En sık kullanılan intravenöz hiperosmotik ajandır. Etkisi 10-30 dakikada

başlıyor. 40-60 dakikada maximum olur ve 2-6 saat sürer, ilaç metabolize olmaz.

Üre: Mannitole göre daha nadir kullanılıyor. Mannitolden daha az efektif, infüzyon esnasında ekstremitelerde olursa deri nekrozu ve lokal tromboflebit gelişme riski vardır.

1.1.13.5.3. Hiperosmotik ajanların klinik kullanım alanları:

1. Akut açı kapanması glokomu: Belki de en sık kullanım alanını oluşturmaktadır.

2. Sekonder glokom: Hiperosmotik ajanlar travmatik hipofema gibi göz içi basıncında yükselmeye neden olan durumlarda geçici olarak kullanılabilir.

3 . Silier blok glokomu

4 . Preoperatif

Glokom tedavisinde rutin olarak kullanılmayan ancak tedavide yeni alternatifler sunan üzerinde çalışmaların yoğun şekilde devam ettiği bir grup ilaçtan bahsetmek gerekmektedir.

1.1.14. Ca Kanal Blokerleri

Ca kanal blokerleri günümüzde çeşitli kardiyovasküler ve vazospastik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Etkilerin hücre membranında voltaj bağımlı Ca kanallarına bağlanarak ekstrasellüler kalsiyum hücre içine girişini engelleyerek gösterirler. Ca kanal blokerleri üzerinde çalışmalar glokom açısından 2 noktada yoğunlaşmaktadır. 1)Göziçi basınca 2)Vazospazm (NTG ile ilişkili olarak).Hayvanlarda topikal uygulanan Ca kanal blokerleri göz içi basıncında düşüş sağlamış İnsanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar topikal uygulanan verapamilin göz basıncında genel olarak bir düşüş sağladığını göstermiştir. Hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda sistemik uygulanan Ca kanal blokerlerinin göz içi basıncında bir değişiklik yaratmadığı görülmüştür. Topikal uygulandığında oluşan göz içi basıncını düşürücü etki ilacın bir parça hüme aköz dışı akım hızını artırmasıyla gerçekleşmektedir.

Sonuç olarak Ca kanal blokerlerinin glokom hastalarında çeşitli yararlarının olduğunu söyleyebiliriz.Topikal uygulandıklarında göz içi basıncını düşürmeleri sistemik uygulandıklarında NTG'lu hastalarda progresyonu yavaşlatmaları bu grup

ilaçların hem yükselmiş hem de normal göz içi basıncına sahip glokom hastalarında tedavide yeri olduğunu göstermektedir.

1.1.15. Etakrinik Asit

PAAG'un patogeneğinde hümeör aköz dışı akımına karşı anormal rezistans mevcut. Esas patolojik saha trabeküler ađ bölgesidir. Ancak tedavide kullanılan ilaçlardan hiçbirini direk olarak bu bölgeye etki etmemektedir. Esas olara etkisini bu bölgede gösterecek ideal glokom ilacını bulma çabaları farmakolojik trabekülokanalotomi kavramını doğurmuştur. Trabeküler ağın biyokimyasal manipulasyonu dışı akım resistansını azaltabilir, bu da göz içi basıncını düşürebilir. Bu amaçla kullanılan ajanlar trabeküler ađ ve schiimm kanalı iç duvarındaki hücreler arasındaki bağlantılara ve hücre iskeletine etki ederler .Etakrinik asit üzerinde bu yönde çalışmaların yapıldığı bir ajandır. İlaç aslında diüretikler sınıfındadır.

1.2. KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

1.2.1. Karbonik Anhidraz Enzimi

İdrar hacmini oluşturan ilaçlara diüretik adı verilir. Bu diüretik ilaçlardan biri karbonik anhidraz enzimidir. Karbonik anhidraz enzimi, zayıf natriüretik ve diüretik etki gösterirler. Fraksiyonel sodyum itrahı değerini %2-4'e kadar çıkarabilirler.Diüretik olarak tek başlarına nadiren kullanılırlar. Bazı durumlarda diğer bi diüretikle kombine kullanılabilirler. Daha etkin ve daha az toksik olan ve tolerans gelişmesi sorunu olmayan daha yeni diüretiklerin çıkması ile terapötik önemlerini yitirmişlerdir. Ancak ilk modern diüretik ilaç grubu olmaları ve böbrek fizyoloji ve farmakolojisinin anlaşılmasındaki önemleri nedeniyle tarihsel ve kavramsal yönden değerlendirilirler.

Bu grup ilaçların bulunuşu, en basit yapılı bir antibakteriyel sülfonamid türü sülfanilamid'in metabolik asidoz ve idrarda kalevileşme yaptığıının farkedilmesi sonucu olmuştur. Bugün kullanılan antibakteriyel sülfonamidler, serbest SO₂NH₂ grubu içermediklerinden karbonik anhidrazı inhibe etmezler. İlk zamanlar distal tübülleri etkilemek suretiyle diürez yaptıkları sanılmıştır. Daha sonra mikroponksiyon ve serbest su klerensi yöntemleri ile yapılan incelemeler, primer etki

yerlerinin proksimal tübüller olduğunu göstermiştir. Henle kıvrımını etkilemezler. Bu grup ilaçların ilk bulunanı ve prototipi asetazolamidir.

1.2.2. Karbonik Anhidraz Enziminin Böbrek Fizyolojisindeki Yeri

Karbonik anhidraz enzimi aşağıdaki reaksiyon zincirinde CO_2 'nin su ile birleşmesini katalize eden enzimdir. Oluşan H_2CO_3 kimyaca stabil bir bileşik olmadığından tamama yakın bir kısmı iyonize olur. Bu enzim böbrek korteksinde proksimal ve distal tübül hücrelerinin ve toplayıcı tübül hücrelerinin lumene bakan kısımlarında konsantre olmuştur. Ayrıca eritositlerde, mide mukozasında, gözde processus ciliaris ve beyinde bulunur. Karbonik anhidraz çok önemli bir enzimdir. Çünkü böbreğin alkalileri tasarruf etmesini, asidi, idrar çıkarmasını ve böylece ekstraselüler sıvının asid-baz dengesinin korunmasını sağlar. Gözde processus ciliaris'te aköz hümörün oluşumu karbonik anhidraz enzimi tarafından sağlanır. Enzimin inhibisyonu aköz homur salgılanmasının azalmasına neden olur. Mide salgı hücrelerinde H^+ meydana gelmesi yukardaki reaksiyonla olmasıdır. Fakat mide salgı hücrelerindeki karbonik anhidraz izoenzim türü asetazolamid ve benzeri ilaçlar tarafından belirgin derecede inhibe edilemez.

1.2.3. Karbonik Anhidraz Enziminin Etkileri :

Karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu başta proksimal tubulunkiler olmak üzere tübül hücrelerinde su ve CO_2 'den H^+ ve HCO_3^- oluşur. H^+ tübül humenine salgılanır. Bunun karşılığında Na^+ iyonu lumenden hücrelere taşınır (H^+ - Na^+ değiş tokuşu), HCO_3^- ise hücreden, peritübüler kapillerler içinden geçen kana aktarılır. Bu duruma göre tübül hücrelerinden H^+ salgılanması, plazmaya ekivalent miktarda HCO_3^- hücreden, peritübüler kapillerler içinden geçen kana aktarılır. Bu duruma göre tübül hücrelerinden H^+ salgılanması, plazmaya ekivalent miktarda HCO_3^- eklenmesi demektir. Ayrıca salgılanan H^+ 'nin bir kısmı plomerüllerden filtre olmuş sıvıdaki atılmasını önler. Bikarbonatın elektriksel gücü nedeniyle reabsorpsiyonu güç olduğu halde, onun, H^+ ile birleşmesi sonucu dönüştüğü Hipofilik CO_2 molekülü şeklinde reabsorpsiyonu çok kolaydır. Lumene salgılanan H^+ nin kalan kısmı lumende NH_3 veya diğer zayıf asitler tarafından bağlanır. Böylece tubulus lümeninde birinci olay sonucu amonyum NH_4^+ ve ikinci olay

sonucu titre-edilebilir asite (H_3PO_4 ve benzeri protonlanmış zayıf asitler gibi) oluşturulur. Bu sayede idrarda net H^+ kaybı sağlanır.

2.4. Karbonik Anhidraz Enzimini İnhibe Eden İlaçların Temel Etkileri

Karbonik anhidraz enziminin ilaçlar tarafından inhibisyonu sonucu, tübül hücrelerinde H^+ üretiminin azalması aşağıdaki etkileri doğurur.

I - Sodyum reabsorpsiyonunun H^+ ile değiş-tokuş suretiyle olan bölümü azalır, buna bağlı olarak su reabsorpsiyonu da azalır.

II - Distal tübül lerde değiş-tokuş için gerekli H^+ nin azalması buradan K^+ salgılanmasında artmaya neden olur. Bunun sonucu idrarla potasyum kaybı artar ve hipokalemi gelişebilir.

III - Filtratta HCO_3^- in CO_2 ye dönüşümü ve dolayısıyla reabsorpsiyonu azalır. Bunun sonucu vucuttan HCO_3^- kaybı artar, hiper kloremik asidoz gelişir ve idrarın kalemiliği artar.

IV - Amonyanın amonyum haline dönüşümü azalacağından filtrattan amonyağın geri alınması artar ve sonuçta amonyak retansiyonu gelişir.

V - Oral karbonik anhidraz inhibitörleri(KAİ) siliyer epiteldenarka kamaraya bikarbonat sekresyonunu engelleyerek göz içi basıncını azaltırlar(24.25).

1.2.4. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

1.2.4.1. Sınıflandırma

1.2.4.1.1. Sistemik Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Karbonik anhidraz inhibitörleri arka kamaradaki bikarbonat akımını ve dolayısıyla aköz sentezin azaltarak göz içi basıncını etkiler. Karbonik anhidraz enziminin bir çok izo enzimi vardır.

a) Asetazolamid

b) Diklorofenamid

c) Methazolamid

Bu ilaçlar hümör aköz yapımını azaltarak göz içi basıncını azaltırlar. Kullanımları kısıtlayan durum, yüksek oranda sistemik yan etkilere sahip olmalarıdır. Karbonik anhidraz enziminin 7 izoenzimi var. Silier eptelde CAII izoenzimi esas

olarak bulunmaktadır. Etkinin oluşması için hedef dokuda enzimin %99'u inhibe olmalıdır.

a) Asetazolamid

Antimikrobiyal etkinliği olmayan sentetik süifonamid türevidir. Mide-bağırsak kanalından kolaylıkla absorbe edilirler. Salgılaşma suretiyle proksimal tübüllerden itrah edilerek elimine edilir. Tübül hücrelerini humene bakan yüzlerinden etkiler, bu nedenle lumene salgılanması, etkinliği yönünden önemlidir. İdrar hacmine alınışında, kısa bir süre sonra yükseltir: idrar içinde, itrah edilen Na^+ , K^+ ve bikarbonat miktarını artırır ve klorür miktarını azaltır. Asetazolamid ağızdan alınır. Etkisi 1 saatte başlar 2-4 saatte maximum oluyor ve 6-8 saatte biter Akut durumlarda 500 mg. Oral doz göz içi basıncında hızlı bir düşüş sağlar.

b) Diklorofenamid

Asetazolamid kullanımının yüksek oranda yan etkilere neden olması yan etkisi düşük yeni karbonik anhidraz inhibitörlerini bulma çabası doğurmuştur. Diklorofenamid bu amaçla üretilmiştir. Fakat klinik çalışmalar ilacın asetazolamiddan daha etkili olmadığını ve yan etkiler açısından da farkının bulunmadığını göstermiştir.

c) Methazolamid

Bu ilaçta daha az yan etkisi olan karbonik anhidraz inhibitörleri bulma çabaları sonucu geliştirilmiştir. Etkisi diğer karbonik anhidraz inhibitörlerinden daha düşük ancak daha iyi tolere edilmektedir. İlacın Neptazane ticari adıyla piyasaya sürülmüş 25 ve 50 mg tabletleri yurt dışında vardır.

1.2.4.1.2. Karbonik Anhidraz inhibitörlerin yan etkileri

Hastaların ilacı bırakmalarına neden olan en sık karşılaşılan yan etki ilacın yarattığı genel kırgınlık, halsizlik, kilo kaybı, depresyon, iştahsızlık ve lipido kaybıdır. Asetazolamid kullananlarda 10 kat gelişme riski artıyor. Bu methazolamid kullananlarda da görülür. Ancak daha azdır. En ciddi yan etki olarak karşımıza kan diskrazileri özellikle aplastik anemi çıkmaktadır. 1989'da karbonik anhidraz

inhibitörleri ile ilişkili olduğu tahmin edilen 1/3'ü fatal 139 kan diskrazisi gelişmiş olgu bildirmiştir.

Oküler yan etki olarak nadir karşılaşılan geçici bir miyopiye neden olabilmektedir. Fakat mekanizma belli değildir.

1.2.4.1.3.Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri göz içi basıncını düşürmede oldukça efektifdirler. Ancak oluşturdukları sistemik yan etkiler kullanımlarını sınırlamaktadır. Daha önce bahsedildiği gibi bu ilaçları kullananların %50'si ilacı tolere etmektedir. Göze direk uygulanan topikal bir karbonik anhidraz inhibitörünün daha düşük dozda daha az yan etkiyle göz içi basıncını düşüreceği düşüncesi doğmuştur. Bu amaçla ilk deneysel çalışmalar asetazalamidin topikal bir ajan olarak kullanılması üzerinde yoğunlaşmış ancak başarısız olmuştur. MK 927, Sezolamit (MK 417) ve Dorzolamid (MK 507) üzerinde deneysel çalışmalar yapıldığı topikal karbonik anhidraz inhibitörleridir. Bunlardan dorzolamid 1995'de Trusopt ticari adıyla piyasaya sürülmüş ilk topikal karbonik anhidraz inhibitörüdür.

a) Dorzolamid

Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri gibi CalP'yi bloke ederek hüümör aköz prodüksiyonunu azaltmaktadır. Deneysel çalışmalara %2'lik konsantrasyonda maximum göz içi basıncını düşürücü etkinin geliştiğini göstermiştir. Dorzolamidin etkinliği değişik hasta gruplarında incelenmiş ve en etkili olduğu hasta grubu olarak çocuk hastalar olduğu belirtilmiştir(26). Dorzolamid tedavide 2 şekilde uygulanabilmektedir.

Strahlman ve arkadaşları(27) Ağustos 1995'de yayınladıkları çalışmalarında dorzolamidi timolol ve betaxolol ile etki ve güvenilirlik açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 523 hasta dahil edilmiş. Dorzolamid %2 günde 3 kez, Timolol %0.5 günde 2 kez ve Betaxolol, %0.5 lik solüsyon günde 2 kez sırasıyla 3:1:1 oranında 1 yıl süreyle uygulanmış, ilaçlar uygulandıktan 2.5 ve 8 saat sonraki göz içi basıncı değerleri karşılaştırılmış. 2.saatte ki ölçümlerde timolol kullananlarda göz içi basıncındaki düşüş %25, betaxolol kullananlarda %21. Dorzolamid kullananlarda %23 olarak ölçülmüş, ilaç uygulandıktan 5 ve 8 saat sonra yapılan ölçümlerde göz içi basıncındaki düşüş sırasıyla dorzolamidde %18 ve %17.

betaxololde %19 ve %15, timololde %22 ve %20 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar göstermiştir ki tek ilaç olarak kullanıldıklarında dorzolamid ve betaxolol göz içi basıncım düşürmede benzer etkiye sahip ancak bu etki timololden daha azdır. Aynı çalışmada hastalarda gelişen yan etkiler değerlendirilmiştir. Dorzolamid alan hastalarda en sık şikayet edilen semptom %27'lik oranla ağızda acı tad hissidir.

Dorzolamidin sistemik karbonik anhidraz inhibitörlerinde rastlanan majör sistemik yan etkilerinin olmaması, iyi tolere edilmesi, pupil çapını etkilememesi, asit baz ve elektrolit bozukluklarına neden olmaması, kan basıncı ve kardiyak nabızda değişiklik yaratmaması önemli olumlu özellikleridir. Diğer olumlu bir özelliği ise yapılan bazı çalışmalarda ilacın retina kan akımını artırdığı gözlenmiştir.

Dorzolamidin timolol ile kombine kullanılması aditif etki doğurmaktadır. Dorzolamid %0.50'lik timolol ile kombine kullanıldığında göz içi basıncında ortalama 4.2 mmHg ek düşüş olmaktadır.

Dorzolamidin timolol ile kombine kullanılmasında oldukça aditif bir etkinin gözlenmesi bu iki ilacın birleştirilerek kullanılması düşüncesini doğurmuş ve timolol %0.50 ile dorzolamid %2'nin kombinasyonu 1998'de tedaviye sunulmuştur.

Topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin sistemik karbonik anhidraz inhibitörleriyle beraber kullanılması önerilmiştir.

Rosenberg ve arkadaşları(28) 1998'de yayınladıkları çalışmalarında sistemik asetazolamid ve topikal dorzolamid kombinasyonunun göz içi basıncı azalması ve hüner aköz formasyonu üzerindeki aditif etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya PAAG veya oküler hipertansiyon tanışı almış 16 hasta dahil edilmiştir. Bazal göz içi basıncı ve hüner aköz oluşum hızı ölçüldükten sonra rastgele seçilen 10 hastanın tek gözüne dorzolamid günde 3 kez damlatılmış, 1 hafta sonra hastalara tek doz oral 250 mg asetazolamid verilmiştir. Asetazolamid verilmeden önce ve sonra ölçümler tekrarlanmış. Diğer 6 hastaya asetazolamid 250 mg. Günde 4 kez uygulanmıştır. 4-7 gün sonra hastaların tek gözüne dorzolamid uygulanmış. Uygulamadan önce ve sonra ölçümler tekrarlanmıştır. 4-7 gün daha asetazolamid uygulamaya ve tek göze dorzolamid damlatılmaya devam edilmiş, ilk grup değerlendirildiğinde dorzolamid uygulanan gözde kontrateral kontrol gözlere göre göz içi basıncı ve hüner aköz oluşum hızı düşük bulunmuş. Bu hastalara oral asetazolamid uygulandıktan sonra göz içi basıncı ve hüner aköz oluşum hızı dorzolamid uygulanan gözde değişmezken

kontrlatel kontrol gözde düştüğü saptanmış. 6 kişiden oluşan diğer grupta günde 4 kez asetazolamid uygulanmasıyla göz içi basıncı ve hümör aköz oluşum hızı her iki gözde eşit olarak azalmışken dorzolamid uygulanan tarafda göz içi basıncı ve hümör aköz oluşum hızında değişiklik olmamış. 4-7 gün boyunca asetazolamid ve tek göze dorzolamid uygulanmasıyla her iki göz arasında farka rastlanmamış. Sonuç olarak bu çalışmada topikal dorzolamid ve sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri aditif bulunmamıştır ve beraber kullanımları önerilmemiştir.

b) Brinzolamid

1998'de Aicon firması tarafından %'lik konsantrasyonda Azopt ticari adıyla tedaviye sunulmuş diğer topikal karbonik anhidraz inhibitörlerindedir. Dorzolamid gibi CAII izo enzimi bloke ederek hümör aköz yapımını azaltan süifonamid türevi bir ilaçtır.

Silver ve arkadaşlarının Eylül 1998'de yayınladıkları çalışmalarında PAAG ve oküler hipertansiyon tanılı 572 hastada günde 2 ve 3 kez uygulanan %'lik Brinzolamid günde 3 kez uygulanan Dorzolamid %2 ve günde 2 kez uygulanan Timolol %0.50 ile karşılaştırılmış. Hastaların bazal ve 3 aylık tedavi sonrasındaki göz içi basınçları ölçülmüştür. Ortalama göz içi basıncındaki azalma günde 2 kez brinzolamid uygulanan hastalarda 3.8-5.6 mmHg bulunmuştur. Dorzolamid uygulananlarda 4.3 - 5.9 mm.Hg'lik ortalama bir düşüş kaydedilmiş. Bu üç sonuç arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamış.. Ancak timolol uygulanan grupta göz içi basıncındaki düşüş 5.2 - 6.3 mmHg olarak ölçülmüş. Bu düşüş diğer uygulamalardan istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

1.2.4.2. Etkileri

Asidoz meydana gelmesi karbonik anhidraz inhibitörlerinin böbrek üzerindeki etkilerinin kısa zamanda ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Çünkü vücutta retansiyona uğrayan iyonu sayesinde tübül hücreleri, Na ile değiş-tokuş için yeterli derecede I-T temin etmeye başlamaktadır. Ayrıca glomerüllerden filtre edilen bikarbonatın azalması bir denge durumu oluşturur; Şöyle ki. salgılanması azalmış olan I-T iyonu filtrat içinde azalmış miktardaki bikarbonatın reabsorpsiyonu için yeterli duruma gelmektedir. Böylece bikarbonat kaybının azalması onunla birlikte Na ve su kaybının da azalmasına yol açar. Bu olaylar nedeniyle tedaviye

başlandıktan sonra karbonik anhidraz inhibitörlerine tolerans gelişir, ilaca devam edilmesine rağmen diüretik olmaz. Bu ilaçlar ile tedaviye başlandıktan sonra 24 saat kadarlık bir süre boyunca etki elde edilebilir, ondan sonra ilaç verilmeye devam edilirse diüretik etki azalmaya başlar. Ancak iki gün ara verip asidoz vücut tarafından kompanse edildikten sonra, yeniden etki edilebilir. Bu nokta karbonik anhidraz inhibitörlerinin sakıncalarından birini oluşturur. Eskiden kullanılan civalı diüretikler gibi alkaloz yapıcı diüretiklerle beraber veya onlarla münavebe suretiyle verilmekteydi. Böylece diüretik tesire karşı tolerans önlenebilirdi. Civalı diüretiklerin önemlerinin azalması ile birlikte karbonik anhidraz inhibitörleri de diüretik ilaç olarak değerlerini büyük ölçüde kaybetmişlerdir.

1.2.5. Kullanım Alanları

Asetozalarnit ve benzeri ilaçlar tiazidlerin ve diğer yeni ilaçların çıkmasıyla terapötik önemlerini yitirmişlerdir. Bu yeni ilaçlar

a) Kalevi diüretik oluşturulması istenilen durumlarda. antineoplastik ilaçlarla tedavi edilen kanserli hastalarda aşırı miktarda itrah edilen ürik asidin idrar yolunda çökmesini önleyebilirler.

b) Glokom tedavisin Processüs ciliaris'ten aköz hümör salgılanmasını azaltmak suretiyle göziçi basıncı azaltırlar.

c) Epilepsi tedavisinde;

d) Kronik metabolik alkaloz: Bu durumda asetazolamid böbrekten bikarbonat atılmasını artırarak alkalozu düzeltebilir.

e) Karbonik anhidraz inhibitörleri metabolik asidoz yaparak solunumu stimüle ederler ve respiratuvar asidozu düzeltirler.

f) Akut dağ hastalığı denilen ve yüksek irtifadaki (3000 m. Veya daha fazla) yerlere çıkıldığında aklimatizasyon olana kadar (3 gün kadar) gelişen respiratuvar alkaloz ve ona bağlı uykusuzluk, halsizlik, bulantı, baş ağrısı, letarji, uyku sırasında kabus, apne veya periyodik solunum gibi belirtilerle seyreden durumlarda asetazolamid yararlı olabilir. Bu amaçla profilaktik olarak. tırmanmadan iki gün öncesinden toplam 7 güne kadar günde 2 veya 3 kez 250 mg. verilebilir. Dağ hastalığı bazen yaşamı tehdit eden serebral veya pülmoner ödeme neden olur. Bu hastalıkta asetazolamid kan PH'sini azaltıp kemoreseptörler üzerinden solunum

stimulasyonunu artırmak ve BOS oluşumunu azaltmak suretiyle terapötik etkinlik gösterirler.

Karbonik anhidraz inhibitörleri genellikle ciddi bir yan tesir oluşturmazlar

1.3. SÜLFONAMİTLER

1.3.1. Tarihçesi

Sülfonamidler, bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde sistematik olarak kullanılmış ilk etkin kemoteropötiklerdir. Kemoteropi, ilaç tasarımı ve tıbbi kimyanın kurucusu Paul Ehrlich'in buluşları özellikle Almanya'da antimikrobiyal ajanlar olarak düşünülen boyalar üzerindeki çalışmalarla yoğunlaşmış ve Bayer laboratuvarlarında azo boya larında sentezleri başlamıştır. Gerhart Domagk 1932 yılında daha sonra "Prontosil" olarak isimlendirilen kırmızı bir boya üzerinde çalışmış ve bunun farelerdeki streptokok enfeksiyonlarında oldukça etkili olduğunu bulmuştur. Ancak bileşiğin bakteri kültürlerinde inaktif olduğu görülmüştür. Prontosilin in vitro inaktif, invivo olarak ise aktif bulunması oldukça ilgi çekmiştir. Bir grup araştırmacı, 1936 yılında yaptıkları çalışmada, sülfonamid yapısı taşıyan boya ların yapı etki ilişkilerini incelemiş ve N=N bağının biyotransformasyon sonucu kırılarak aktif bileşik olan sülfonamid yapısının oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç prosntosille tedavi edilen hastaların kan idrarında sülfonamidi izole eden Fuller tarafından doğrulanmıştır. Bu bulgulardan sonra, 1948 yılına kadar 4500 üstünde sülfonamid türevi sentez edilerek incelenmiş ancak bunlardan sadece iki düzine kadarı pratik klinikte kullanım alanı bulmuştur. 1940'lı yılların sonuna doğru sülfonamidlerin bazı hastalarda toksisiteye yol açması bu bileşiklere karşı dirençli bakteri suşlarının giderek artması nedeniyle penisilinler kemoterapide sülfonamidlerin yerini almaya başlamıştır. Baktisit ve daha güçlü olan penisilinlerin ve daha sonra bir çok antibiyotiğin tedavi alanına girmesi ve bakterilerde sülfonamidlere zamanla direnç gelişmesi sonucu önemleri ve kullanılış yerleri zamanla azalmıştır.

1.3.2. Yapı Aktivite İlişkileri

Sülfonamidler esas itibariyle para-amino benzen sülfonamid (sülfonamid) maddesinin türevleridir. Bu maddenin sülfonamid grubundaki (SO₂-NH₂) azot atomunda hidrojen atomlarından birinin yerine uygun radikaller bağlanarak çeşitli sülfonamid türevleri oluşturulur.

a) Benzen halkası üzerindeki amino ve sülfonil grupları birbirlerine göre para konumda olmalıdır.

b) Amino grubu nonosüstitüe veya *invivo* olarak kolayca ayrılabilir bir gruplar (R) süstitüe olmalıdır.

c) Benzen halkası yerine yapıya diğer bir halkanın girmesi veya benzen halkası üzerine başka grupların süstitüsyonu aktiviteyi azaltır veya yok eder.

d) Sülfamoil grubunun 4-aminobenzen-sülfonil grubuyla yer değiştirmesi aktiviteyi değiştirmez ancak amido, 4-aminobenzoil grubu gibi gruplarla yer değiştirmesi aktiviteyi azaltır veya yok eder.

e) N-Monosüstitüsyonla farmokinetik özellikleri büyük ölçüde değişmiş daha aktif bileşikler oluşur; N-disüstitüsyon ise genellikle inaktif bileşik oluşumuna yol açar. Bu durumda öncelikle p-aminobenzen-sülfonil grubunun iyi bir aktivite için gerekli olduğu söylenebilir. N-Süstitüentleri ise aktivite açısından gözardı edilmemelidir. Günümüzde klinikte kullanım alanı bulan en önemli sülfonamidler N üzerinde heterosiklik halka ve açıl grubu taşıyanlardır. N-Süstitüentinin değişimi daha önce de denildiği gibi fizikokimyasal ve farmokinetik özelliklerde büyük ölçüde değişikliğe yol açarak sülfonamid bileşiğinin klinik kullanımının artmasına neden olmaktadır.

1.3.3.Sınıflandırma

Sülfonamidlerin sınıflandırılmaları için kimyasal yapı, etki süresi, etki spektrumu ve terapötik kullanım gibi çeşitli kriterler ortaya konmuşsa da genellikle terapötik uygulamaya göre sınıflandırılırlar:

1.Sistemik sülfonamidler

- a) Kısa etki süreli
- b) Orta etki süreli
- c) Uzun etki süreli

2. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler
3. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler
4. Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler
5. Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamidler

1.3.3.1.Sistemik Sülfonamidler

1.3.3.1.1. Kısa etki Süreliler

Hızlı absorplanır ve atılırlar.Yarı ömürleri 4-7 saattir. Bunlar sistemik enfeksiyonlarda tercih edilirler. Bu gruptaki en önemli bileşikler; sülfasitin, sülfametizol, sülfisoksazol, sülfametazin, sülfasetamit, sülfakloropiridazin, sülfapiridin, sülfacetidol, sülmerazin, sülfamoksol, sülfapiroksilin, sülfatiyazol ve sülfisomidindir.

1.3.3.1.2. Orta Etki Süreliler

Bunlar kısa etki süreli kiyasla daha yavaş absorplanıp atılırlar yarı ömürleri 10-12 saattir. Günde iki defa verilirler. Uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyonlarda (özellikle üriner enfeksiyonlarda) kullanılırlar. Bu gruptaki önemli bileşikler; sülfametoksazol, sülfadiazin, ve sülafenazoldur. Bazı kısa ve orta etki süreli sülfonamid türevleri Tablo 1.1 de verilmiştir.

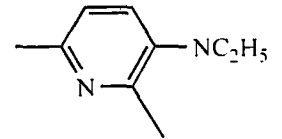
1.3.3.1.3. Uzun Etkili Süreliler

Bu türevler absorpsiyonları hızlı olupatılımları yavaştır.Yarı ömürleri 35-40 saattir.

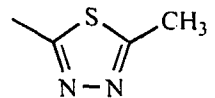
Tablo 1.1. Bazı kısa ve orta etki süreli sülfonamidler

Kısa Süreli Etkili Sülfonamidler

Sülfasitin
N-(1-Etil-1,2-dihidro 2-okso
4-piridimin) sülfanamid

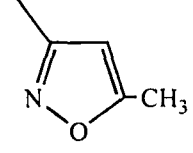


Sülfametizol
N- (5-Metil-1,3,4-tiyadiazol 2-il)
sülfanilamid

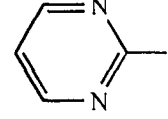


Orta Süreli Etkili Sülfonamidler

Sülfametoksazol
N-(5-Metil-3-izoksazoil) sülfanilamid



Sülfadiazin
N-(2-pirimidinil) sülfanilamid



1.3.3.2. Gastrointestinal Enfeksiyonlarda kullanılan Sülfonamidler

Bu ilaçlarda suda çözünürlüğü artırmak için serbest amino grubuna hidrofilik gruplar bağlanmıştır.

1.3.3.3. Oftalmik Enfeksiyonlarda Kullanılan Sülfanilamidler

Bunlar konjunktivit ve benzeri oküler enfeksiyonlarla trahom veya diğer klamidiyal enfeksiyonlarda topik olarak uygulanırlar. En çok kullanılanlar sülfadikramit, sülfasemit ve sülfasetamitdir.

1.3.3.4. Üriner Enfeksiyonlarda Kullanılan Sülfonamidler

Bu gruptaki sülfonamidler, hızlı absorplanmaları buna karşılık böbreklerde yavaş atılmaları dolayısıyla böbreklerde yüksek konsantrasyona ulaşmaları nedeniyle üriner enfeksiyonlarında tercih edilirler. Bu amaçla kullanılanlar; sülfametosazon, sülfakarbamit, sülfasitin...v.b.

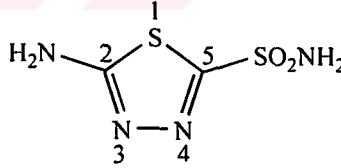
1.3.3.5. Yanık Tedavisinde Kullanılan Sülfonamidler

Mafenit (4-aminometil) benzen sülfonamid bileşiği yanık tedavisinde kullanılan sulfonamid bileşiklerindedir. Bu bileşikler gerçek bir sülfonamid tipi olmadığından PABA tarafından inhibe olmazlar. Dolayısıyla antibakteriyel etki mekanizması sülfonamid tipi bileşiklerden farklıdır.

1.3.4 Hetero halkalı bileşiklerin adlandırılması

Hetero halkalı bileşikler IUPAC sistemine göre adlandırılırlar. Adlandırmada kullanılan önekler halkadaki hetero atomu belirtmek için konulur. “Oksa” öneki oksijeni, “tiya” öneki kükürdü ve “aza” önekide azotu belirtir. Eğer bir sesli harften önce bu önekler gelirse sondaki “a” harfi iptal edilir. İki yada daha fazla eşdeğer hetero atomun bulunması halinde ise “dioksa”, “triaza” v.s. gibi önekler kullanılır. Eğer halkada farklı hetero atomlar varsa bu durumda önekler “oksa”, “tiya”, “aza” sırasına göre birleştirilir. Örneğin bir oksijen ve bir azot bulunan bir halkadaki hetero atomlar “oksaza” öneki ile ve bir kükürt ile bir azot içeren bir halkadaki hetero atomlar “tiyaza” öneki ile gösterilir. Hetero halkadaki üye sayısını ve çift bağların sayısını belirtmek için ise sonekler kullanılır.

Halkadaki üyelerin durumlarını göstermek için numaralandırma yolu izlenir ve numaralandırmaya önek sırasına göre (önce oksijen sonra kükürt ve azot olmak üzere) bir hetero atoma 1 numara verilerek başlanır. Halkadaki öteki hetero atomlara olası en düşük numaralar verilerek devam edilir. Diğer bakımlardan eşdeğer olan birden fazla azot içeren halkalarda numaralandırmaya çifte bağlı azottan değil fakat bir substitüent içeren azottan başlanır. **(Örnek 1)**



2-Amino 1,3,4-tiyadiazol 5-sulfonamit bileşiği

(Örnek 1)

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Cihazlar

- Tartımlar için Elektronik terazi : Chyo J.L. 180 model
- ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumlarının alınması için GEMİNİ VARIAN 200 MHz ^1H ve ^{13}C NMR (Karadeniz teknik Üniv. Trabzon)
- IR spektrumları için PERKİN ELMER FT-IR Spektrometre (Harran Üniversitesi . Şanlıurfa)
- TLC için CAMAG UV- LAMP
- Elemental analizleri için LECO-932 Microelemental Analiz (Fırat Üniversitesi, Elazığ)
- Karıştırma için (Jubbo ET 401) mağnetik karıştırıcı
- Kurutma işlemi için Elektro-Mağnetik karıştırıcı
- Çözücüleri buharlaştırmak için (BUSHİ Rotavapor R-114) Model Dönerli Buharlaştırıcı
- Cam malzeme olarak; üç, iki ve tek boyunlu şilifli balon, geri soğutucu, ayırma hunisi, termometre, huni, havan, erlen, beher, büret, deney tüpü, baget, pipet, kılcal borular

2.2. Kimyasal Maddeler;

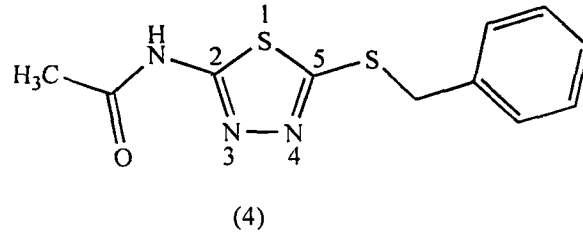
- Piperazin, piperidin, 4-benzil piperidin, etilen diamin, asetozolamit, 6-romohegzonoil klorür, metil piperazin, 4-metil piperidin, benzil piperazin

Çözücü ; Metanol, etanol, etil asetat, dietileter, n-hekzan, THF. saf su

Kurutucu; Magnezyum sülfat (MgSO_4), susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4), kalsiyum klorür (CaCl_2)

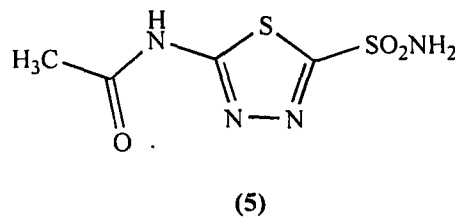
2.3. SENTEZ

2.3.1. 2-Asetamino-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol sentezi



Sulu potasyum Hidroksit çözeltisi (85%, 23.3 ml, 19.8 g, 0.35 mol), 2-Asetamino-5-thio-1,3,4-thiadiazole (40 g, 0.3 mol) sulu çözeltisine yavaş yavaş ilave edildi. Bu çözelti 85 ml Etil alkol ile seyreltildi daha sonra bu çözeltiye Benzil klorür (38.0 g, 0.30 mol) hızlı bir şekilde karıştırılarak ilave edildi. Birkaç dakika sonra viskoz reaksiyon karışımı oluştu bu karışım buzlu suda 30 dakika tutuldu ve 130 ml soğuk su ile çözelti seyreltildi. Oluşan beyaz kristaller filtre edilerek ayrıldı ve sulu eter ile yıkandı ve kurutulduktan sonra tartılıp verim hesaplandı. (60.7 g, 90.7%); en: 157-160 °C (lit.en:159-161 °C); δ_H (200 MHz d_5 -piridin): 13.00 (1H, s, CH_3CONH), 10.5(1H, s, SO_2NH_2), 7.35(5H, s, Aril), 4.5(2H, s, CH_2 benzil), 2.0(3H, s, CH_3CON-) ppm

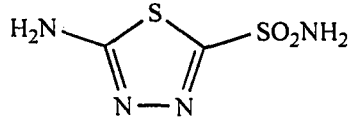
2.3.2. Asetazolamit Sentezi



2-Asetamino-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol (4), bileşiği klor gazı ile 1 saat karıştırıldı daha sonra bu karışıma amonyak ilave edilerek sülfonamit bileşiği(5) oluşturuldu, oluşan katı madde su ile kristallendirildi. Kristaller eter ile yıkandıktan sonra kurutularak verim hesaplandı (90 %); en: 145-150 °C (lit. en: 150-152 °C):

δ_H (200 MHz; d_5 -piridin):13.0(1H, s, CH_3CONH), 10.5(1H, s, SO_2NH_2), 2.0(3H, s, CH_3CON -)ppm

2.3.2. α -Amino 1,3,4 -tiyadiazol-5-sülfonamit sentezi

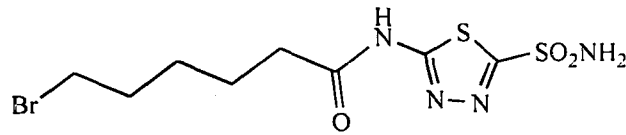


(6)

250 ml'lik şilifli balon içine 2-Asetilamino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide (asetazolamit) (20 g , 0.09 mol) , hidroklorikasit (24 ml) ve etil alkol (200 ml) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 4 saat kaynatılarak karıştırıldı. Çözücüler 70 °C'de evaporatörde uzaklaştırıldı. Çözücü buharlaştırıldıktan sonra geriye kalan katı madde suda çözüldü ve bu çözeltinin pH'ı sodyum bikarbonat ile 7-8'e ayarlandı ve etil asetat ile ekstrakte edildi (7x200 ml). Organik ekstrakt magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü rotari evaporatörde buharlaştırıldıktan sonra beyaz kristaller kaldı bu katı madde sudan tekrar kristallendirilerek beyaz kristaller oluşturuldu (11.0 g, 72%)

en:213-216 °C (lit. En: 212-215 °C); δ_H (200 MHz; d_5 -piridin): 10.2 (2H, s, SO_2NH_2); 9.2 (2H, s, NH_2) ppm.

2.3.3. 2-(6-Bromohegzanoilamino)-1,3,4-tiyadiazol-5- sulfonamit sentezi



(7)

Bu ürün iki farklı metot ile elde edildi

Metot 1:

250 ml'lik bir reaksiyon balonuna 2-Amino-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamit (4 g , 0.022 mol) ve THF (40 ml) ilave edildi. Başka bir erlende THF (10 ml) içinde TEA (3.34 ml) ve 6-Bromo hegzanoil klorürü (3.4 ml) çözüldü. Erlendeki bu çözelti

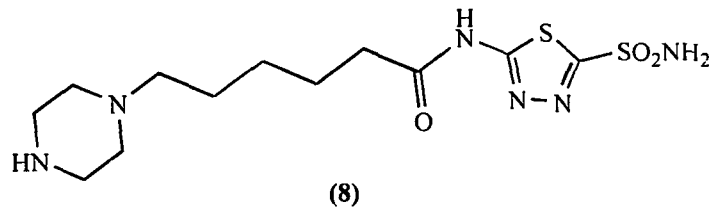
yavaş yavaş reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı. Süzülen bileşiğin çözücüleri evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra bileşik etilasetat ve etil alkolden(5/1) kristallendirilerek saflaştırıldı.

Metot 2:

250 ml'lik bir reaksiyon balonuna 2-amino-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamit (4 g , 0.022 mol) ve THF (40 ml) ilave edildi. Başka bir erlende THF (10 ml) içinde asetik asit (2 ml), sodyum asetat (1.5 g) ve 6-bromohegzanoil klorür (3.4 ml) çözüldü. Erlendeki bu çözelti yavaş yavaş reaksiyon balonuna ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı. TLC analizi sonucunda reaksiyonun tamamlandığı görüldü. Süzülen bileşiğin çözücüleri evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra bileşik etil asetat ve etil alkol(5/1) den kristallendirilerek saflaştırma işlemi gerçekleştirildi.

(6.07 g, 80%), en: 220-224°C; IR (KBr , cm^{-1}) 1678 (NHCO), 1168 (SO_2NH_2); δ_{H} (200 MHz ; d_6 -DMSO) 13.00 (1H, s, CH_2CONH), 8.15 (2H, s, SO_2NH_2), 3.40 (2H, t, J 7 Hz, BrCH_2CH_2), 2.40 (2H, t, J 7 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.20-1.80 (6H, m, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -); UV: 268 nM ($\epsilon=8400$); δ_{C} (200 MHz : d_6 -DMSO) 172.977 (C=O), 164.844 (C_{quat}), 161.718 (C_{quat}), 35.602 (BrCH_2), 35.185, 32.317, 27.477, 24.094 ($4\times\text{CH}_2$) ppm.

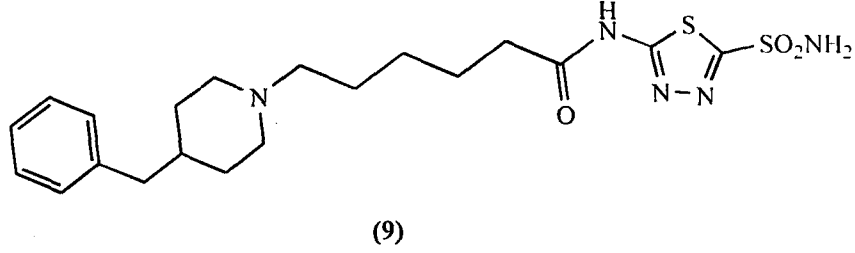
2.3.4. 2-(6-piperazinohegzanoilamino)-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamit bileşiği sentezi



250 ml'lik çift boyunlu şilifli reaksiyon balonuna 2-(6-bromohegzanoilamino)-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamit(0.2 g , 0.56 mmol) ve THF (40 ml) konuldu. Bir erlenin içine piperazin (0.0482 g , 0.56 mmol) ve THF (10 ml) konularak piperazinin çözülmesi sağlandı. Erlendeki bu çözelti şırınga yardımıyla damla damla reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 36 saat süreyle karıştırıldı. Süzülen bileşiğin çözücüleri evaporatörde uzaklaştırıldı. TLC analizi sonucunda

reaksiyonun kısa sürede tamamlandığı görüldü. Ancak maddenin saflaştırılmasında problemler çıktı, madde tam olarak saflaştırılmadı.

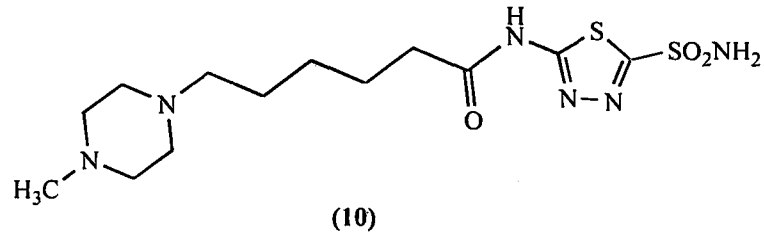
2.3.5. 2-[6-(4-benzilpiperidino)hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi



250 ml'lik çift boyunlu şilifli reaksiyon balonuna 2-(6-bromohegzanoil amino)-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid (2 g , 5.6 mmol) ve THF (40 ml) kondu. Bir erlenin içine 4- benzilpiperidin (0.98 g , 0.56 mmol) ve THF (10 ml) konularak 4-benzilpiperidinin çözülmesi sağlandı. Erleneki bu çözelti şırınga yardımıyla damla damla reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Süzülen bileşiğin çözücüleri evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra bileşik kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Çözücü olarak etil asetat/metanol : 5/1 çözücü sistemi kullanıldı. Kolondan sonra saf kristaller elde edildi.

(0.32 g, 65%), 230-235 °C; IR (KBr , cm^{-1}) 1698 (NHCO), 1168 (SO_2NH_2); UV: λ 266 nM ($\epsilon = 7185$); δ_{H} (200 MHz ; DMSO) 7.12(5H, s, Aril), 3.03(2H, s, CH_2 benzil), 2.97 (2H, t, J 6 Hz, NCH_2CH_2 -), 2.71 (4H, t, J 6 Hz, CH_2NCH_2), 2.66 (2H, t, J 6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), ve 1.66-1.09 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -); 1.82-2.56 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -); δ_{C} (200 MHz ; d_6 -DMSO) 178.977 (C=O). 164.01 (C_{quat}), 163.22 (C_{quat}), 140.871 (C_{quat}), 140.196 (C_{quat}) 126.290, 128.640, 128.771, 129.446, 129.522, (C_6H_5), 58.688 (CH_2NCH_2), 53.643 (NCH_2), 43.894 (NCH_2CH_2), 42.847 (ArCH_2), 36.240 (CH_2CO), 31.741, 29.601, 27.697, 26.506 ($4 \times \text{CH}_2$) ppm.

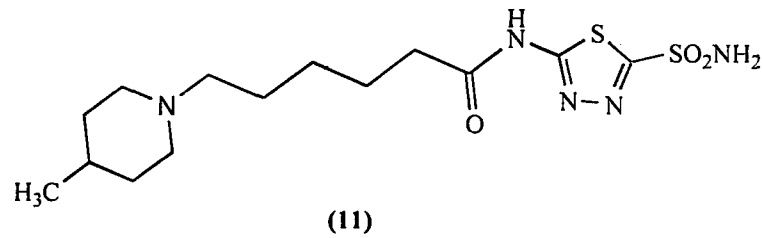
2.3.6. 2-[6-(1-metilpiperazino)-hegzanoilamino]-1,3,4 – tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi



250 ml'lik çift boyunlu şilifli reaksiyon balonuna 2-(6-Bromo hegzanoilamino)-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamid (2 g, 5.6 mmol) ve THF (40 ml) kondu. Bir erlenin içine metil piperazin (1.4 ml), TEA (1.5 ml) ve THF (10 ml) konularak metil piperazinin çözülmesi sağlandı. Erlendeki bu çözelti şırınga yardımıyla damla damla reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 10 saat süreyle karıştırıldı. Süzülen bileşiğin çözücüleri evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra bileşik kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Çözücü olarak etil asetat / metanol : 5 / 1 kullanıldı. Kolandan sonra saf ürün elde edildi.

(0.686 g, 70%), mp 228-232 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 1696 (NHCO), 1166 (SO_2NH_2); δ_{H} (200 MHz; DMSO) 2.77 (4H, t, J 6.5 Hz, CH_2NCH_2), 2.69 (4H, t, J 6.5 Hz, CH_2NCH_2), 2.42 (2H, t, J 6.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.38 (2H, t, J 6.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.50 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.40 (3H, s, CH_3N); δ_{C} (200 MHz; DMSO) 173.197 (C=O), 164.730 (C- SO_2NH_2), 161.809 (C-NH), 56.738 (CH_2NCH_2), 52.672 (CH_2CO), 50.593 (CH_2NCH_2), 43.925 (NCH_2), 35.253, 26.392, 25.088 ($3 \times \text{CH}_2$), 24.693 (CH_3N)ppm

2.3.7. 2-[6-(4-metilpiperidino)-hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi

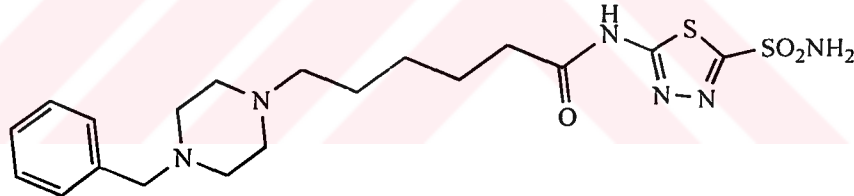


250 ml'lik çift boyunlu şilifli reaksiyon balonuna 2-(6-bromohegzanoilamino)-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamid (2 g, 5.6 mmol) ve THF (40

ml) kondu. Bir erlenin içine 4-metil piperidin (3ml) TEA (2 ml) ve THF (10 ml) konularak metil piperazinin çözülmesi sağlandı. Erlenindeki bu çözelti şırınga yardımıyla damla damla reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 19 saat süreyle karıştırıldı. Süzülen bileşiğin çözücüleri evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra bileşik kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Çözücü olarak etil asetat / metanol : 5 / 1 kullanıldı. Kolandan sonra saf ürün elde edildi.

(0.32 g, 65%), 235-240 °C; IR (KBr , cm^{-1}) 1698 (NHCO), 1168 (SO_2NH_2); uv: λ 266 nM ($\epsilon = 7185$); δ_{H} (200 MHz ; DMSO) 3.29 (2H, t, J 6 Hz, NCH_2CH_2 -), 2.858 (4H, t, J 6 Hz, CH_2NCH_2), 2.823 (2H, t, J 6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), ve 1.699-1.529 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -); 1.527-1.209 (4H, m, NCH_2CH_2); 0.80 (3H, s, CH_3) δ_{C} (200 MHz ; d_6 -DMSO) 173.159 ($\text{C}=\text{O}$), 164.677 ($\text{C}-\text{SO}_2\text{NH}_2$), 161.992 ($\text{C}-\text{NH}$), 56.086 (CH_2CO), 52.217 (CH_2NCH_2), 35.185 (CHCH_2), 31.043, 28.388, 25.990, 24.443, 23.677, ($5\times\text{CH}_2$), 21.325 (CH_3CH) ppm

2.3.7. 2-[6-(4-benzilpiperazino)-hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamit sentezi



(12)

250 ml'lik çift boyunlu şilifli reaksiyon balonuna 2-(6-Bromohegzanoilamino)-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamit (2 g , 5.6 mmol) ve THF (40 ml) kondu. Bir erlenin içine benzil-piperazin (1.8 ml) TEA (2 ml) ve THF (10 ml) konularak benzil-piperazin çözülmesi sağlandı. Erlenindeki bu çözelti şırınga yardımıyla damla damla reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldı. Süzülen bileşiğin çözücüleri evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra bileşik kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Çözücü olarak etil asetat / metanol : 5 / 1 kullanıldı. Kolandan sonra saf ürün elde edildi. Verim (1.85 g, 72%), mp 235-240 °C; ν_{max} (KBr , cm^{-1}) 1552 (NHCO), 1168 (SO_2NH_2); uv: λ 347 nM ($\epsilon =$

8684); δ_H (200 MHz ; DMSO) 7.18(5H, m, Aril), 3.36(2H, s, CH₂ benzil), 3.30 (4H, m, CH₂NCH₂-), 2.81 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.35 (4H, m, -CH₂NCH₂). 2.24 (2H,m,-CH₂CO-);2.24-1.3(6H,m,-CH₂CH₂CH₂CH₂CO); δ_C (200 Mz ; d₆-DMSO)178.242(C=O),175.222(C_{quat.}),138.284(C_{quat.}),137.692(C_{quat.}),129.620,126.290,128.640,128.748, 127.777, 127.587, (C₆H₅), 62.451 (CH₂NCH₂), 58.324 (CH₂NCH₂), 52.945(NCH₂), 50.836(CH₂CO), 43.803(ArCH₂) 27.439. 26.347. 26.051 (3xCH₂).ppm



3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Glokom çağımızın en büyük göz hastalıklarından biridir. Bir kaç çeşit Glokom vardır. Bunlardan biri gözden yüksek basınçtan dolayı oluşan glokom rahatsızlığıdır ki bunun tedavisi için kullanılmakta olan bazı ilaçlar vardır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan asetazolamit (Acetazolamide) bileşiğidir ancak bu ilacın yan tesirleri oldukça fazladır. Bu nedenle yan tesiri daha az olan yeni ilaçların sentezlenmesi gerekmektedir. Asetazolamit bileşiğinin sudaki çözünürlüğü iyi olmadığı için göz damlası olarak (topikal) kullanılamamakta, hastalara tablet olarak verilmektedir. Yeni sentezlenecek bileşiklerin sudaki çözünürlüğü fazla olursa göz damlası olarak (topikal) kullanılma şansı doğacak ve ilaç direk vucuda alınmadan sadece tedavi edilecek yere temas edecektir. Dolayısıyla vücudun diğer kısımlarını etkilemeyecektir. Sonuç olarak yan tesirleri çok düşürülmüş olacaktır. Asetazolamit'ten daha güçlü ve sudaki çözünürlüğü daha fazla olan ilaç sentezlendiğinde glokom hastaları için müjdeli bir haber olacaktır.

Ayrıca bu tür bileşikler insan yaşamı için çok zararlı bir çok enfeksiyon hastalıklarına karşı iyi bir koruyucu ve tedavi edicidirler.

Bu çalışmada sülfonamit fonksiyonel grubu içeren yeni bileşiklerin sentezi amaçlanmıştır. Özellikle asetazolamit türevleri sentezlenmesi düşünülmüştür (Şekil 2). Çünkü asetazolamit güçlü bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve uzun süredir glokom tedavisinde kullanılmaktadır. Sentezlerin gerçekleşmesi için organik kimyada kullanılan amaca yönelik yeni modern sentez yöntemleri uygulanmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin sentezi en ekonomik olacak şekilde yapılan son çalışmalarda takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Konu ile ilgili çalışan bilim adamlarının çalışmaları sürekli takip edilmiştir.

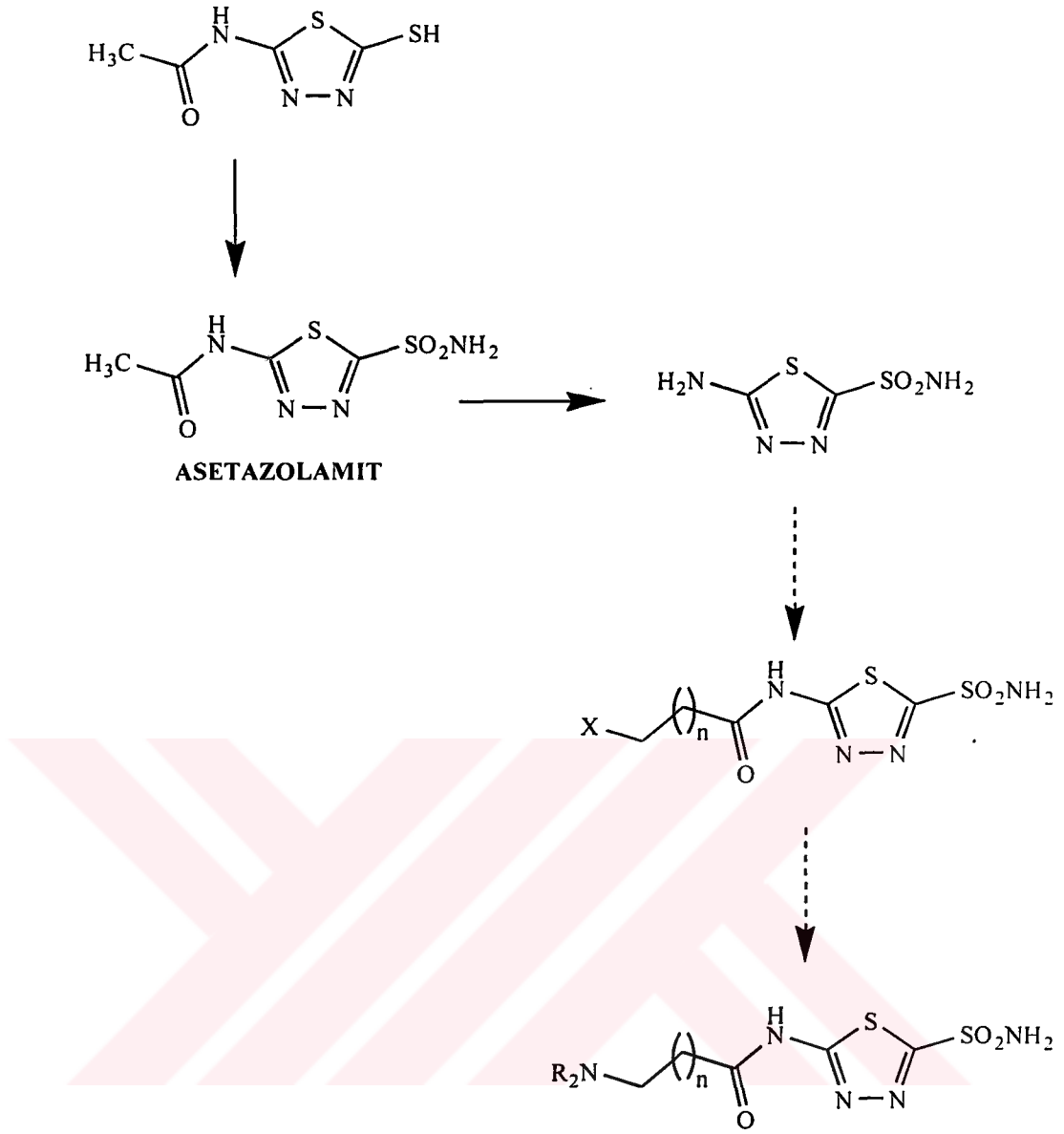
Sentez sırasında reaksiyonların takibi için ince tabaka kromatografisi (TLC) metodu kullanılmıştır. Sentezlenen maddelerin saflaştırılması için kristallendirme ve kolon kromatografisi metodu uygulanmıştır. Saflaştırma işlemi tamamlandıktan sonra bu maddelerin yapılarının aydınlatılması için infrared spektroskopisi (IR), nükleer magnetik rezonans spektrofotometre (^1H ve ^{13}C NMR), kütle spektrofotometre ve elemental analiz sonuçlarına bakılmıştır.

Asetazolamit Türevlerinin Sentezi

Bu projede asetazolamit türevlerinin sentezlenmesi amaç edinilmiştir. Çünkü asetazolamit 1952 den beri karbonik anhidraz inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Bu maddenin güçlü inhibitör oluşu ve halen glokom tedavisinde kullanılması ve yan tesirinin yüksek oranda olması nedeni ile bu maddenin türevlerini elde ettiğimizde en azından bu madde kadar güçlü veya bu maddeden daha güçlü türevlerini elde ettiğimizde yan tesiri olmayan yada daha az olan madde elde edebileceğimiz ümidini taşımaktayız.

Asetazolamit pahalı olduğu için bu bileşik laboratuvarımızda elde edilmiştir daha sonra bu bileşiğin türevleri sentezlenmiştir (**şekil 2**).



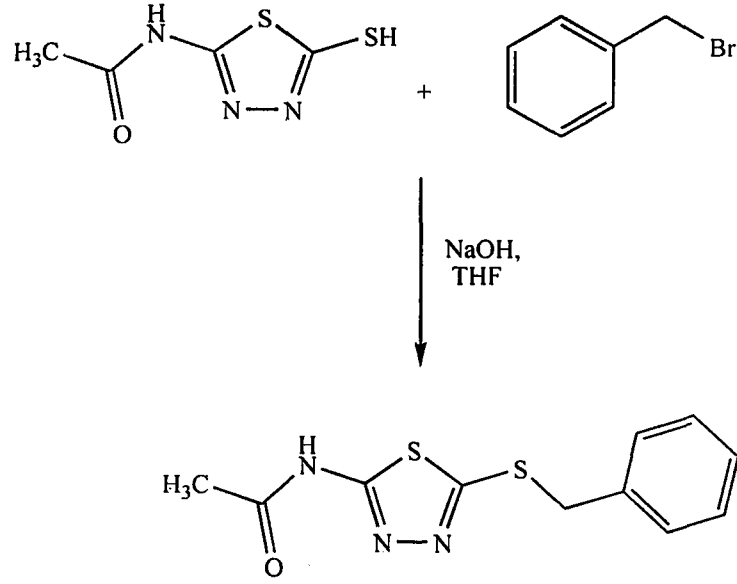


(Sekil 2)

ASETAZOLAMIT TÜREVLERİ

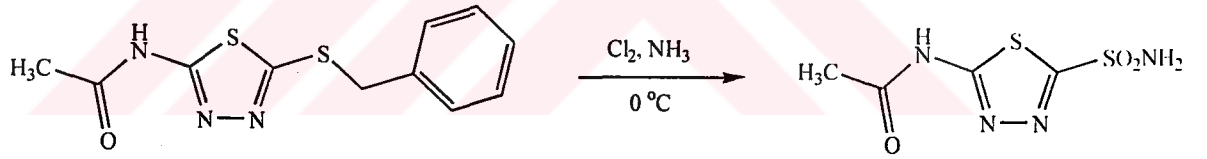
Asetazolamit Sentezi

Reaksiyonun ilk basamağında asetaminotiyol bileşiğindeki tiyol grubu benzil bromürle korundu. Bu reaksiyon asetaminotiyol bileşiğinin benzil bromürle bazik ortamda nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu gerçekleştirildi (şekil 3).



(Şekil 3)

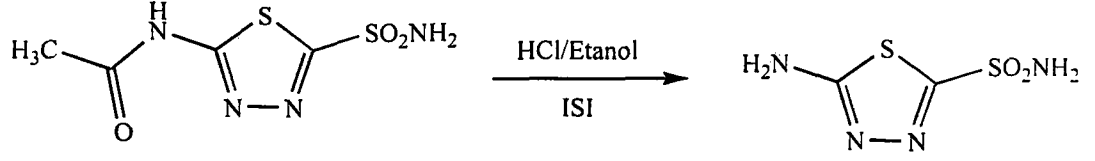
Reaksiyonun ikinci basamağında oluşan bileşik klorlanarak sülfonil klorüre dönüştürüldü. Sülfonil klorürler kararlı olmadığı için saflaştırma işlemi yapılmadan amonyak ile oluşan sülfonil klorür reaksiyonu ile aminasyon yapılarak sülfonamid bileşiği (Asetazolamit) elde edildi (Şekil 4).



(Şekil 4)

2 -amino 1,3,4 -tiyadiazol-5-sülfonamid sentezi

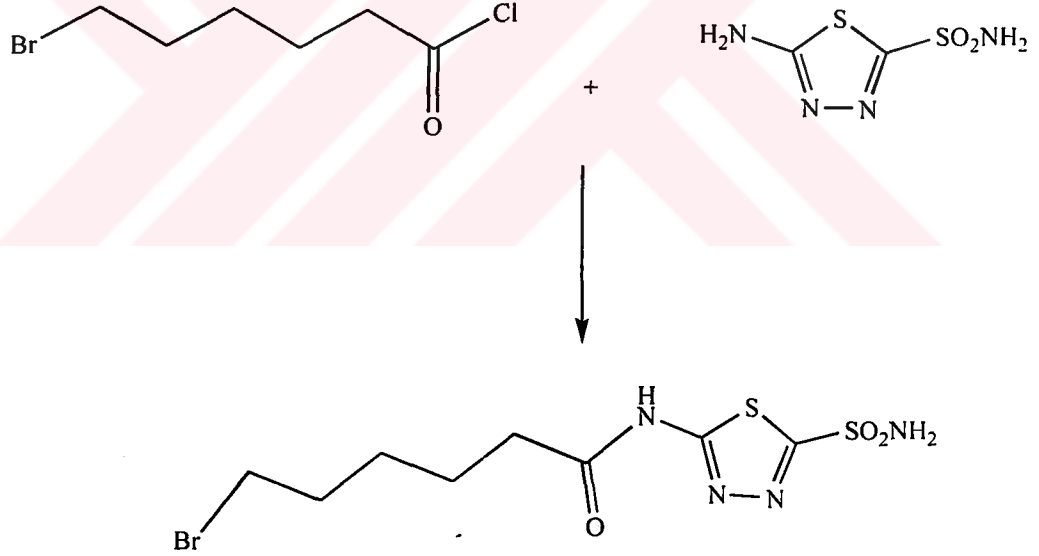
Reaksiyonun üçüncü basamağında 2 -amino 1,3,4 - tiyadiazol-5-sülfonamid bileşiği eldesi için asetazolamit başlangıç maddesi olarak kullanıldı. Bu basamak asetazolamitin asidik ortamda hidroliz basamağıdır ve yüksek verim ve saflıkta amaçlanan bileşik elde edilmiştir (Şekil 5).



(Şekil 5)

2-(6-bromohekzanoilamino)-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamid sentezi

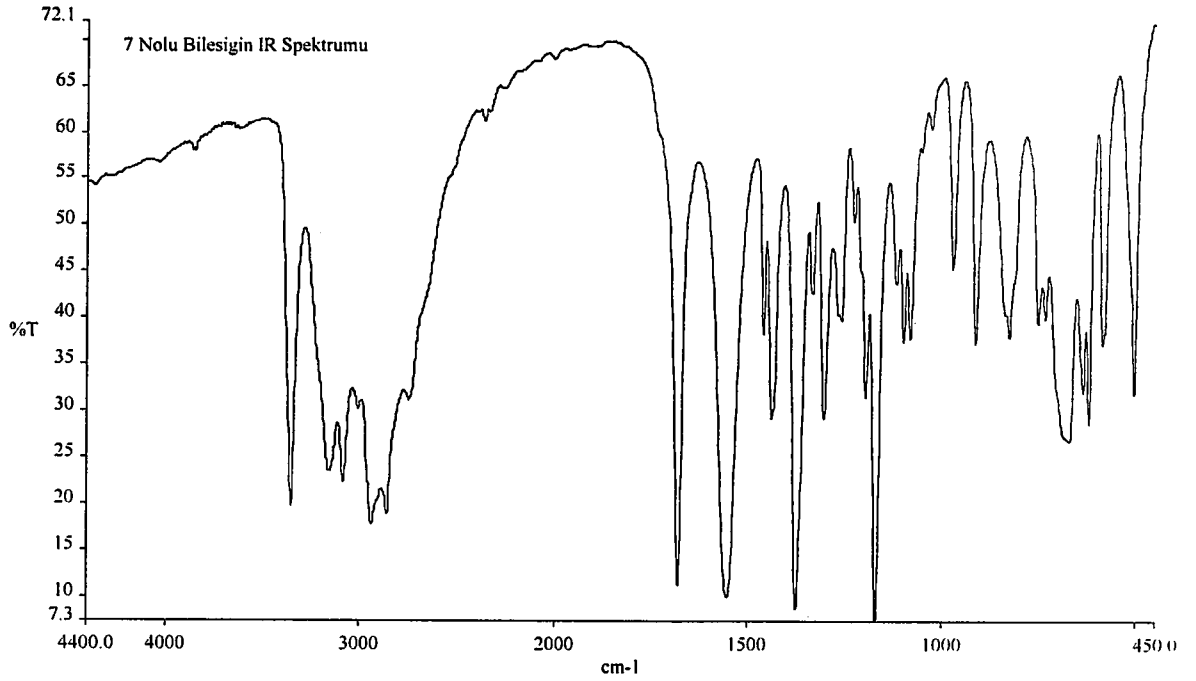
Reaksiyonun dördüncü basamağı α -aminotiyadiazol-5-sulfonamid ile 6-bromohekzanoil klorürün nükleofilik açıl yerdeğiştirme reaksiyonudur (şekil 6). Bu reaksiyon farklı reaksiyon şartları uygulanarak gerçekleştirildi. Reaksiyon 0 °C de çözücü olarak Tetrahidrofuran ve baz olarak TEA kullanıldığında %62 verim olarak gerçekleşti. TLC analizi sonucunda bu reaksiyon şartlarında safsızlık olduğu tespit edildi. Aynı deney asetik asit ve sodyum asetat tampon sisteminde yapıldığında reaksiyon verimi %83'e yükseldi. Amitleşme reaksiyonunun tampon çözelti ortamında daha iyi gerçekleştiği tespit edildi. Sentezlenen bu bileşiğin IR spektrumu aşağıda verilmiştir.



REAKSIYON SARTLARI:

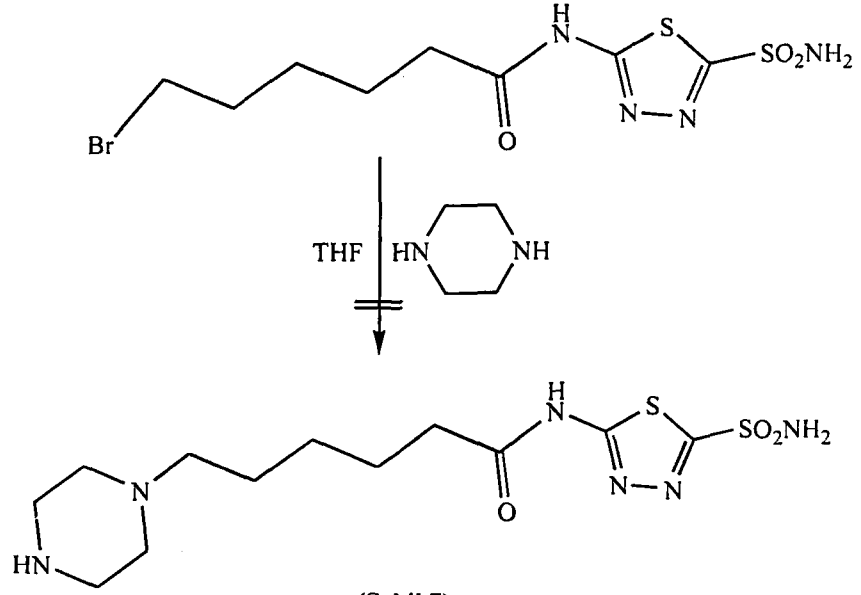
- 1) THF, TEA, 0°C
- 2) CH₃COOH, NaCH₃COO⁻, 0 °C

(Şekil 6)



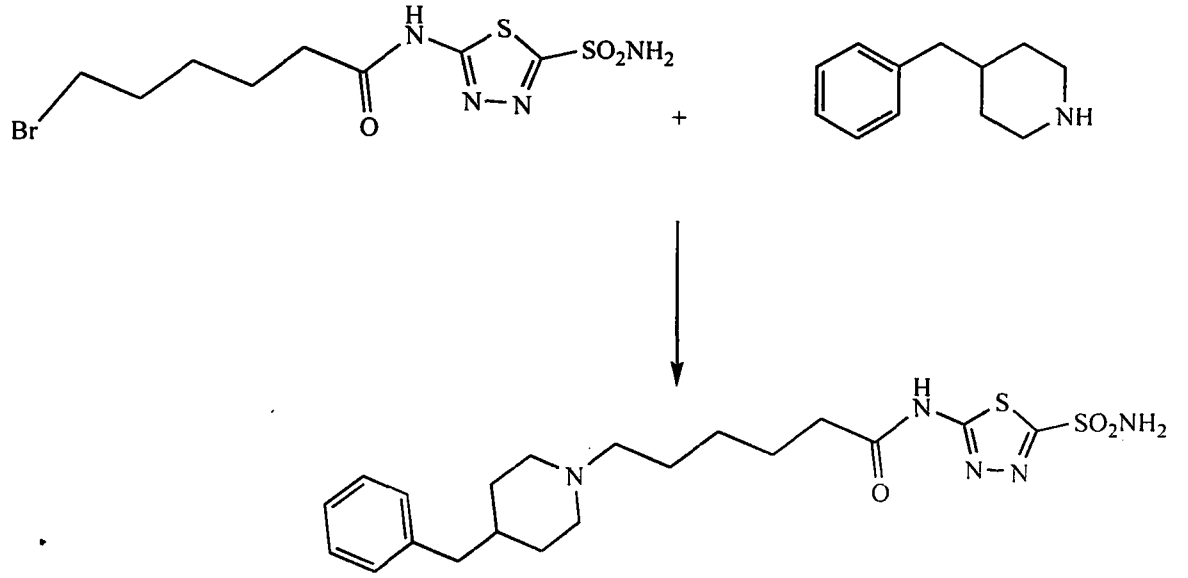
2-(6-piperazinohegzanoilamino)-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamit bileşigi sentezi

Reaksiyonun beşinci basamağı 2-(6-bromohegzanoilamino)-1,3,4-tiyadiazol-5-sülfonamit bileşigi THF içinde çözülerek TEA eklendi. Üzerine damla damla piperazin eklendi Reaksiyonun bittiği gözlendi fakat çözücüler buharlaştırıldığında başlangıç maddesine rastlandı, ayrıca çok sayıda maddenin daha olduğu gözlendi. Piperazinde bulunan azot grubunun çift taraflı olması bunun da reaksiyon sırasında polimerleşmeye neden olabileceği düşünülmektedir(şekil 7).



2-[6-(4-benzilpiperidino)hegzanoilamino]-1,3,4 tiyadiazol-5-sulfonamit sentezi

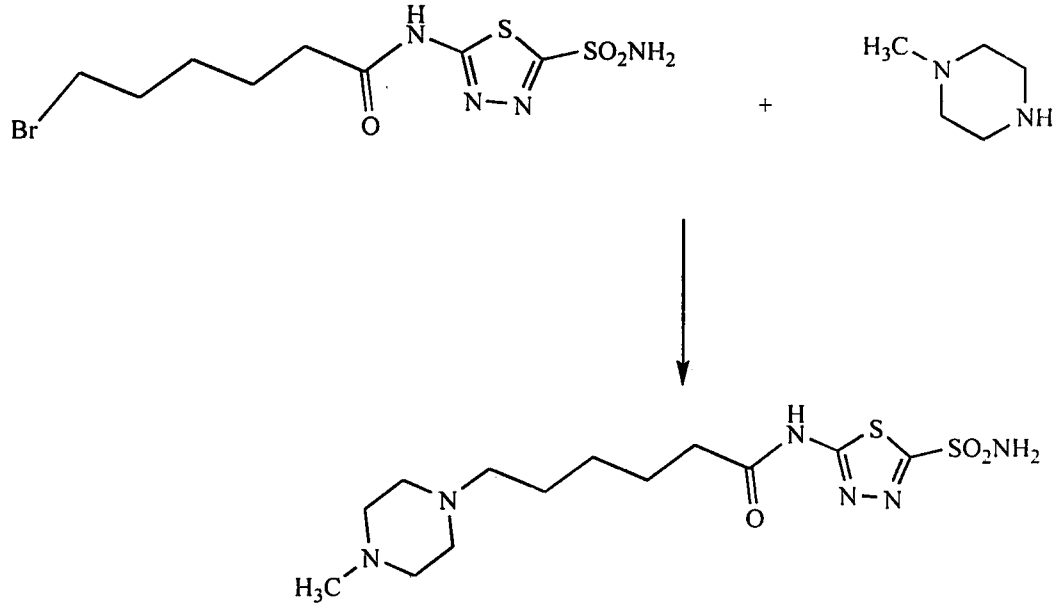
2-Amino-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamit bileşiği THF içinde çözülerek TEA eklendi. Üzerine damla damla 4-benzilpiperidin ilave edildi TLC analizi sonucunda başlangıç maddelerinin bittiği gözlemlendi ancak madde yağimsı idi ve TLC analizinde üründe safsızlık olduğu gözlemlendi. Önce bunu etil alkol, etil asetat, dietil eter metil alkol de ayrı ayrı ve ikili çözücülerde kristallendirmeye çalışıldı. Ancak kristallendirme gerçekleştirilemedi. Sonra kolon kromatografisi yöntemi ile Etil Asetat/Metil Alkol (3/1) çözücü sisteminde saflaştırma işlemi gerçekleştirildi(Şekil 8).



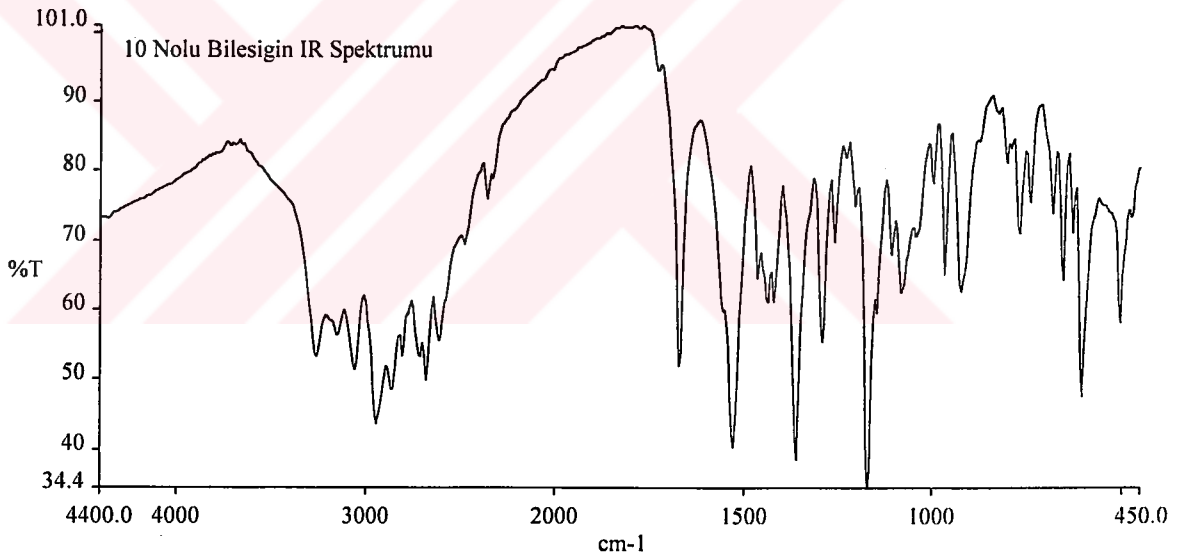
(Sekil 8)

2-[6-(4-Metilmetilpiperazino)-hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamit sentezi

2 -Amino 1,3,4 - tiyadiazol 5-sulfonamit bileşiği THF içinde çözülerek TEA eklendi ve üzerine damla damla metilpiperazin ilave edildi. TLC analizi sonucunda başlangıç maddelerin tamamı reaksiyona girdiği görüldü ancak madde kristal halde değildi TLC analizinde iki safsızlık olduğu görüldü. Safsızlıklar kristallendirme metodu ile giderilmeye çalışıldı ancak bunun için etil alkol, etil asetat, dietil eter metil alkol de ayrı ayrı ve ikili sistemlerinde saflaştırmaya çalışıldı. Fakat bu kristallendirme sonuç vermedi. Kristallenme gerçekleşmeyince kolon kromatografisi metodu ile etilasetat/Metanol (5/1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırma işlemi gerçekleştirildi (Şekil 9). Sentezlenen bu bileşiğin IR spektrumu aşağıda verilmiştir.

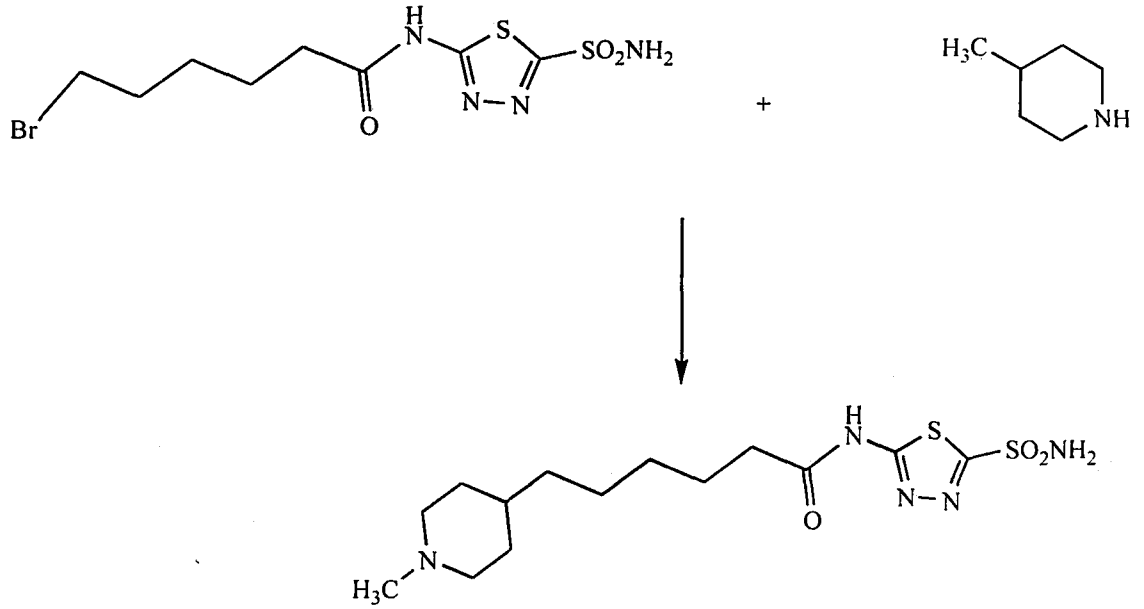


(Sekil 9)

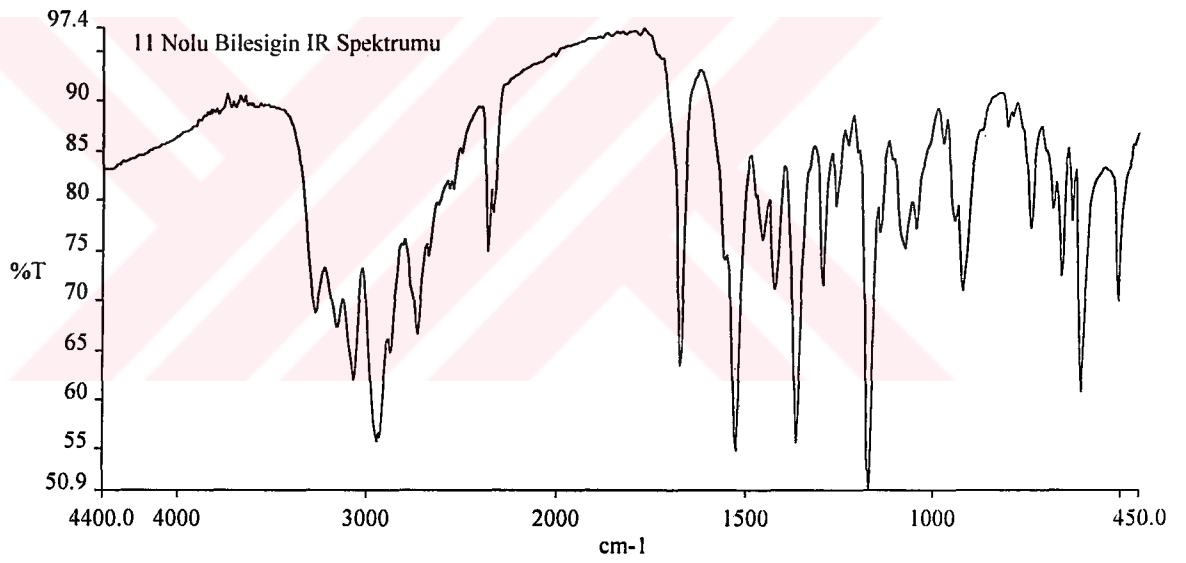


2-[6-(4-Metilpiperidino)hegzanoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamit sentezi

Bu maddenin sentezi bazik ortamda ve düşük sıcaklıkta (0 °C) gerçekleştirildi. TLC analizi sonucunda bu maddeninde safsızlıklar içerdiği görüldü safsızlıkların giderilmesi için kolon kromatografi metodu kullanılarak madde saflaştırıldı (Şekil 10). Bu bileşiğin IR spektrumu aşağıda verilmiştir.

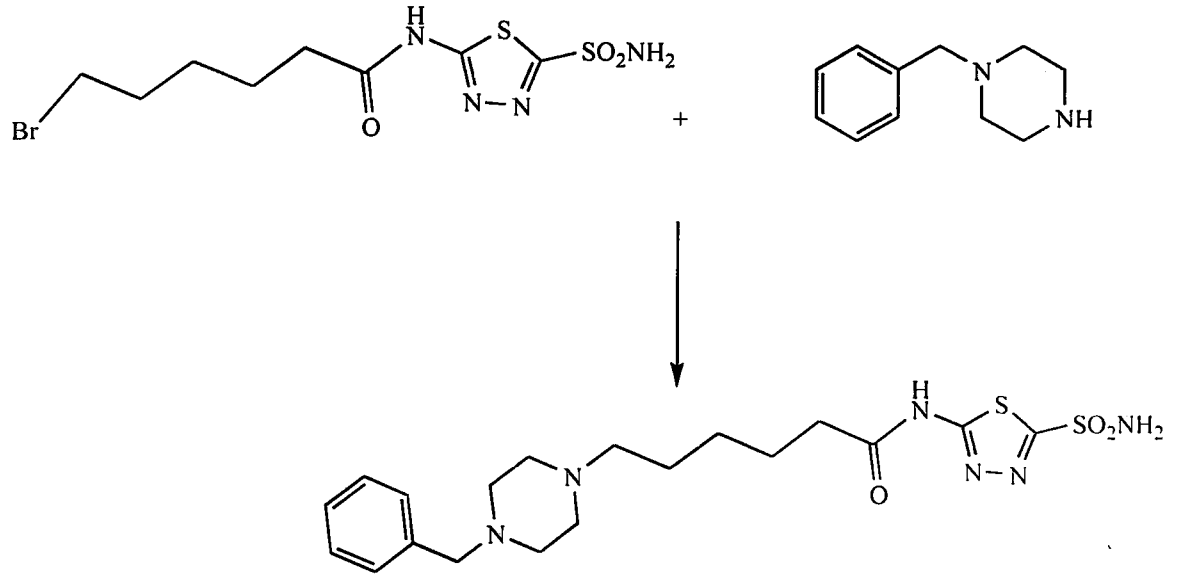


(Sekil 10)



2-[6-(4-benzilpiperazino)hegzonoilamino]-1,3,4-tiyadiazol-5-sulfonamit sentezi

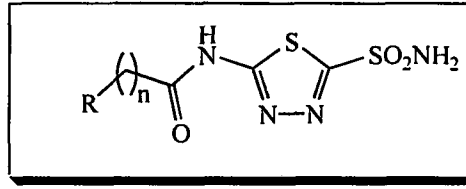
Bu maddenin sentezi THF çözücüsü ile bazik ortamda gerçekleştirildi TLC analizine bakıldığında reaksiyonun tamamlandığı görüldü ancak safsızlıklar vardı. Madde kristallendirme metodu ile saflaştırılmadı. Kolon kromatografi metodu kullanılarak safsızlıklar giderildi ve madde saf olarak elde edildi (şekil 11).



(Sekil 11)

Sentezlenen yeni karbonik anhidraz inhibitörlerinin fiziksel özellikleri (Tablo 3.1.) verilmiştir.

Tablo 3.1.: Sentezlenen karbonik anhidraz inhibitörlerinin fiziksel özellikleri



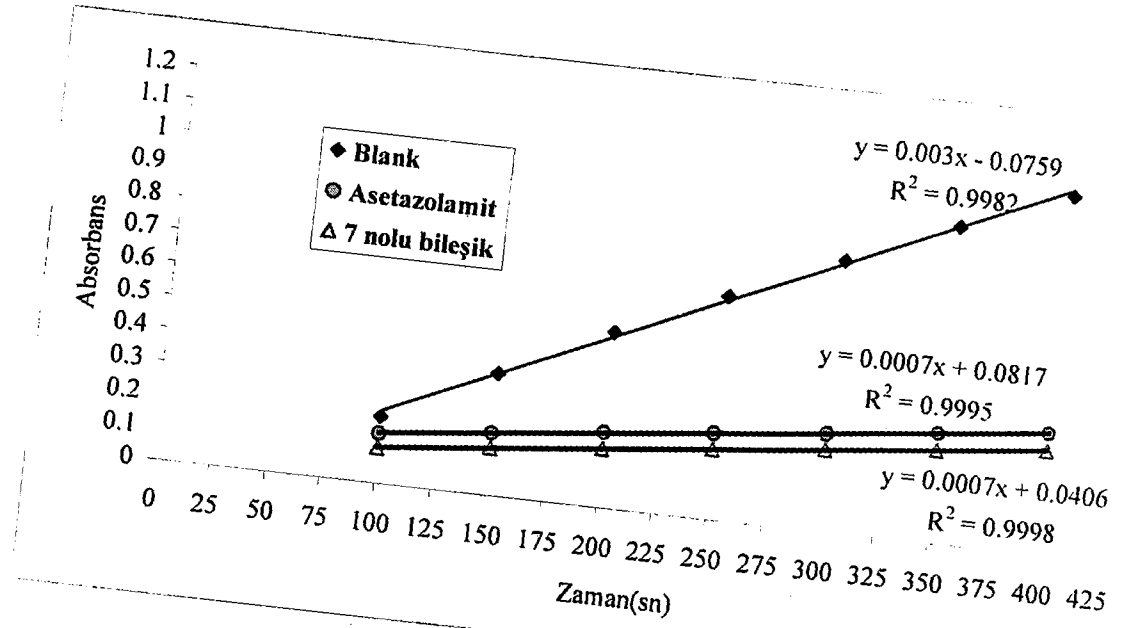
n	Bileşik no	R-	Çözünürlük (w/v) (pH 7.2)	Biyo yararlılığı (pH 7.2)	pKa (Sulfonamid)	Inhibitor Aktivitesi (% inhibisyon)
5	7	Br	>0.5	>0.07	8.7	90.12
5	10		çok iyi	>0.2	8.8	88.8
5	11		>0.6	>0.17	9.2	88.31
5	12		>1	>0.10	9.8	
		Asetazolamit*		0.14	8.8	86.05

* Ref. (30)

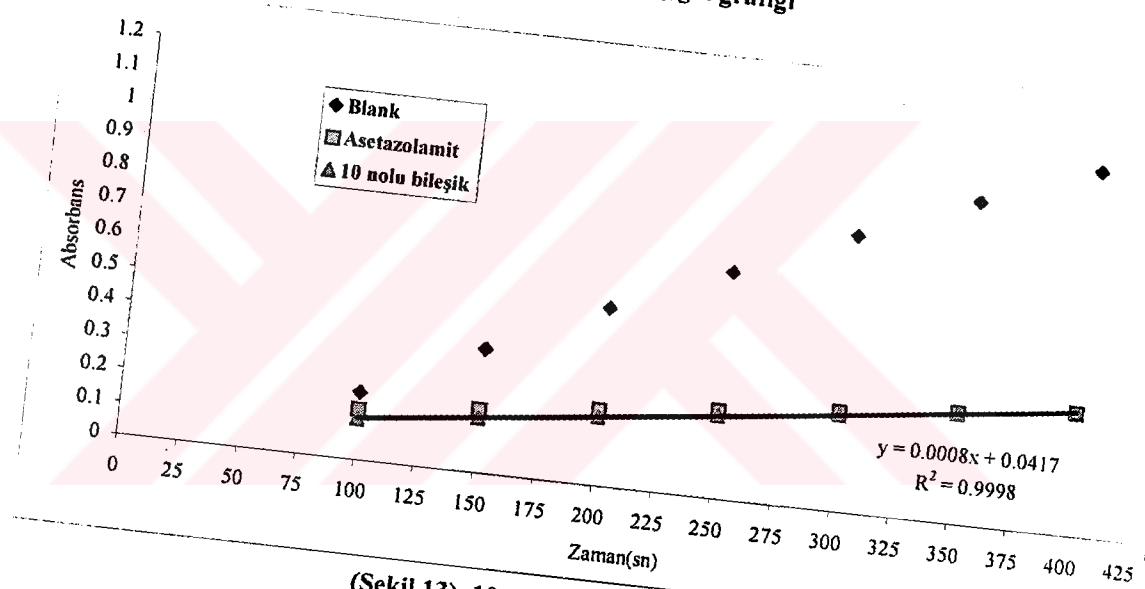
4. BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

4.1. Bileşiklerin İnhibitör Aktivitelerinin Belirlenmesi

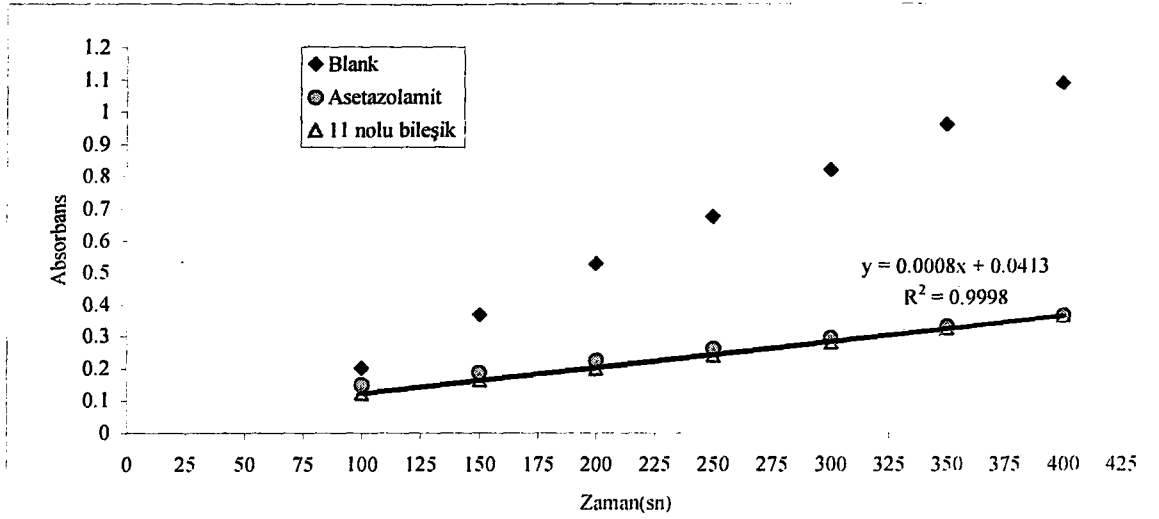
- 1) 1 ml asetonda çözünmüş olan *p*-Nitrofenilasetat su ile 50 ml' ye seyreltildi.
 - 2) 50 ml Tris tamponundan (pH = 8,3) 10 ml alınarak 5 mg karbonik anhidraz enzimi (sigma) çözüldü.
 - 3) Blank hazırlamak için: 1 tane küvet (spektro küveti) alındı bu küvet içine 1000 µl tris tamponundan (pH = 8,3; 0.1 M) + 100 µl su konuldu + enzim kaynağından 100 µl konuldu.
 - 4) hazırlanan blank küveti UV-VIS 'e konuldu ve 75. saniyede üzerine karbonik anhidraz enziminin substratı 100 µl *p*- Nitrofenilasetat solusyonu eklendi. 600. saniyeye kadar reaksiyon kinetiği gözlemlendi.
 - 5) Alınan degerler garfiğe döküldü.
 - 6) Blank yapıldıktan sonra 0,0222 g Asetazolamid alındı 5 ml metanol ve 5 ml su ile çözümlenerek asetazolamidin 10 ml çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltide 0.1 ml alındı 9.9 ml su eklenerek 10 ml çözelti hazırlanarak konsantrasyon 0.1 mM' a seyreltildi. Böylece Asetazolamidin 0.1 mM çözeltisi hazırlandı.
 - 7) Hazırlanan 0.1 mM asetazolamid çözeltisinden 100 µl alındı spektro küvetine konuldu ve 1000 µl tris tamponundan bu küvete eklendi ve enzim kaynağından 100 µl konuldu.
 - 8) hazırlanan asetazolamid küveti UV-VIS 'e konuldu ve 75. saniyede üzerine karbonik anhidraz enziminin substratı 100 µl *p*- Nitrofenilasetat solusyonu eklendi. 600. saniyeye kadar reaksiyon kinetiği gözlemlendi.
 - 9) Alınan degerler garfiğe döküldü (Şekil12, 13, 14).
- Diğer maddeler de aynı şekilde yapıldı.



(Şekil 12) 7. nolu bileşiğin grafiği



(Şekil 13) 10. nolu bileşiğin grafiği



(Şekil 14) 11 nolu bileşiğin grafiği

4.2. Bölme Katsayısı Ölçümü

Sentezlenen bileşiklerin bölme katsayısı Hans(30) tekniği olarak bilinen standart teknik kullanılarak eter-su çözücü sistemi ile ölçüm yapıldı. Bu ölçüm hesabı aşağıdaki formüle göre yapıldı

$$P = C_o / C_w(1-\alpha)$$

Burada P : bölme katsayısı C_o : Bileşiğin eter fazındaki konsantrasyonu C_w : bileşiğin su fazındaki konsantrasyonu α : bileşiğin sudaki dissosiyasyon derecesi. Göz içi dokulara iyi dağılım olması için bölme katsayısı değeri en az 0.01 olmalıdır. Asetazolamidin bölme katsayısı 0.14. Ümit ediyoruzki elde ettiğimiz bileşiklerin bölme katsayısı daha yüksek olacaktır.

4.2.1. Bölme katsayısı değerlerinin eter çözüsü ile belirlenmesi

Bileşiklerin eter ve sudaki katsayıları sulfonamid bileşiğinin pH değeri 7.2 olan tampon çözeltisi ile eter çözücüsü içinde çalkalanarak ve analiz yapılarak gerçekleştirildi. Test edilecek bileşiklerin ağırlıkça %5 lik çözeltileri 25 °C de 0.1 M PBS (Phosphate buffered saline) tamponuyla pH değeri 7.2 ye ayarlanarak

hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltide 20 µl alınarak 1ml PBS ile seyreltildi ve dalga boyu 210-400 nm olan ışık absorpsiyon spektrumları ölçüldü bu ölçümlerde PBS tamponu 1 cm lik quartz hücreler ile referans çözelti olarak kullanıldı. Hazırlanan çözelti 5 dakikadan az olmayacak şekilde aynı miktar dietilerle çözücüsü ile çalkalandı. Daha sonra sulu fazdan 0.1 ml alındı ve eter fazındaki eterin buharlaşması için 10 dakika bekletildi. Geriye kalan sulu çözeltiden 20 µl alındı ve bu çözelti 1 ml PBS tamponu ile seyreltildi ve ışık absorpsiyon spektrumu tekrar ölçüldü. Tüm örneklerin karakteristik dalga boyları 244 nm ve 297 nm olarak belirlendi. Eter fazında geriye kalan madde PBS tamponunda çözüldü ve absorpsiyon spektrumu ölçüldü. Eter ve su fazındaki konsantrasyon oranları eter ve PBS tamponu arasındaki bölme katsayısı olarak belirlendi.

Bu metot sentezlenen bileşiklerin bölme katsayılarının belirlenmesi için kullanılmıştır.

4.3. Bileşiklerin Sudaki Çözünürlüklerinin Belirlenmesi

% 1' lik çözelti hazırlamak için gerekli olan karbonik anhidraz inhibitörlerinin yeterli derecede çözünmesi gerekmektedir. Hazırlanan bileşiklerin doymuş çözeltileri 24.5 °C de 30 dakika çalkalandı. Daha sonra örnekler ağırlığı belirlenmiş tüplere süzgeç kağıdı ile süzüldü ve tüpteki suyun uzaklaştırılması için içinde fosforpentoksit bulunan desikatöre konuldu. Daha sonra tüpler tekrar tartılarak çözünürlük sonuçları g/cm³ olarak belirlendi.

Sonuç olarak bu çalışmada yeni karbonik anhidraz inhibitörleri sentezlendi ve inhibitör aktiviteleri şu anda glokom tedavisinde kullanılan asetazolamit bileşiği kadar güçlü çıkmıştır 10 nolu bileşik güçlü inhibitör ve suda iyi çözünmektedir bu bileşik suda iyi çözüldüğü için topikal karbonik anhidraz inhibitörü olarak kullanılabilir. Sudaki çözünürlüğü nedeni ile damla olarak verileceğinden asetazolamit kadar yan tesiri olmayacağını düşünmekteyiz çünkü asetazolamitin sudaki çözünürlüğü çok az olduğundan topikal olarak kullanılmamaktadır. Tablet olarak kullanıldığı için yan tesirleri oldukça fazladır. Elde ettiğimiz bileşiklerin

invivo çalışmaları yapılarak ve yeni bileşikler sentezlenerek bu çalışmanın devam etmesi ve sentezlenmiş ve sentezlenecek bileşiklerin en azından biri glokom tedavisinde potent ilaç olacağını ümit etmekteyiz.



KAYNAKLAR

- (1). T. J. Liesegang, Glaucoma: Changing Concepts and Future Directions, Mayo Clin. Proc., 1996, 71, 689
- (2). C. Y. Chiou, Biochem. Pharm., 1981, 30, 103
- (3). Wilson MR, Martane JF. Epidemiology of chronic open-angle gloucoma In: The Glcomas. Ritch R, Shields MB, Krupin,(eds) ,StLouisMasby, 1996;735-68
- (4). Wiggs JL. Genetics of Glaucoma Ophthalmol Clin Nort Am 1995:203-14
- (5). H. A. Quigley, Br. J. Ophthal., 1996, 80, 389
- (6). J. G. Friedenwald, Br. J. Ophthal., 1944, 28, 503
- (7). T. Mann, D. Keilin, Nature, 1940, 146, 164
- (8). M. Bruce Shields, Text book of Glaucoma, 2nd ed., 416
- (9). T. H. Maren, J. Glaucoma, 1995, 4, 49
- (10). H. Türkmen, The University of Sheffield, PhD Thesis, 1998, Unpublished results
- (11). X-R. Zhang, The University of Sheffield, PhD Thesis, 1995, Unpublished results
- (12). H. Türkmen, X-R. Zhang, F. Mansoor and G.M. Blackburn, International Conference on Carbonic Anhydrase, Oxford University, 1995
- (13). S. Antonaroli, A. Bianco, M. Brufani, G.L Baido, E. Potier, L. Bonomi, S. Erfetti, G. Segre, J. Med. Chem., 1992, 35, 2697
- (14). T. H. Maren L. Jankowska, H. F. Edelhauser, Exp. Eye. Res., 1983, 36, 457
- (15). F. J. Hoyng, M. Van Beek, Drugs, 2000, 59, 411-434
- (16). Kayaalp Oğuz, 1998, 234,45
- (17). Jack J.Konski K.M.Orağlı, Klinik Oftalmoloji 2001.188-203
- (18). Mao LK, Stewart WC, Shields MB, Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma, Am J Ophtalmol 1991,111, 51.
- (19). Hayrah S, The role of ape and cardiavascular diseasein glaucomatous optic neuropaty Surv Ophthalmol 1999, 43, 27-43

- (20). Diestelhorst M, Medical treatment of glaucoma and the promising perspectives. Curr Opin in Ophthalmol 1993,7,18-23
- (21). Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics 1985, 200
- (22). Sogano S, Tomita G, Kitazawa Y. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after reduction of intra ocular pressure in chronic open-angle glaucoma. Ophthalmology 1993,100,1253.
- (23). Meyer JL, Samples JR. Efficacy of dorzolamide in glaucoma subpopulations including pediatric and secondary glaucomas. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996, 37(suppl),1099.
- (24). Rasyonel Tedavi Yöntüden Tibbi Farmakoloji 2000, 198, 201.
- (25). Dickerman RD. Smith GH, Lnghem-Roof McConalth WT, East JW, Smith AB: Intraocular pressure changes during maximal isometric contraction; does this reflect intra cranial pressure or retinal venous pressure research 1999, 21, 243-346
- (26). Rosenberget all. Combination of Systemic Acetazolamide and topical Dorzolamide in reducing intraocular pressure and aqueous humor formation 1998, 105, 88-93
- (27). Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by carbonic anhydrase inhibitor, Diamox, Am J Ophthalmol 1954, 37,13
- (28). Lippa EA. Carbonic anhydrase inhibitors. The Glaucomas. Editor. Ritch R, Shields MB, Krupin T. St. Louis: Mosby 1996, 1463-81
- (29). Gieser SC, Juzych M, Robin AI, et al. Clinical pharmacology of adrenergic drugs. IN: the Glaucomas, Ritch R, Shields MB, Krupin T, (eds), St Louis, Mosty, 1996, 1425-48
- (30). R.W. Young, K.H. Wood, J.A. Eicher, J.R. Vaughan, G.W. Anderson. J. Am. Chem. Soc., 1956, 79, 4649
- (31). T. Fujita, J. Iwasa, C. Hansch, S. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 5175

ÖZGEÇMİŞ

1973 Yılında Şanlıurfa iline bağlı Birecik ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Bağlarbaşı Köyü, Birecik ve Gaziantep'te tamamladım. 1993 yılında Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım ve 1999 yılında mezun oldum. 1999 Yılı güz döneminde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladım. 2000 Yılı bahar döneminde yatay geçişle Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalına kayıt yaptırđım. 1999 Yılından beri Milli Eğitim Bakanlığına bağlı köy okullarında sınıf öğretmenliği yapmaktayım

Mustafa TAŞKESEN

