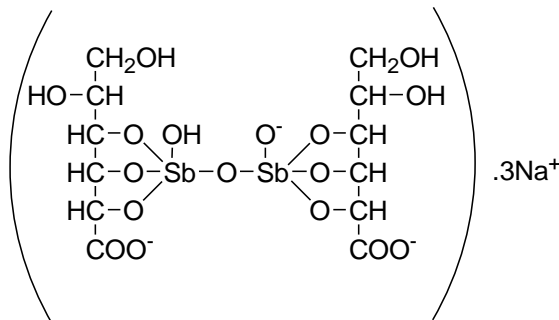


1.1.4. Leishmaniasis ve Tedavisinde Kullanılan Bileşikler

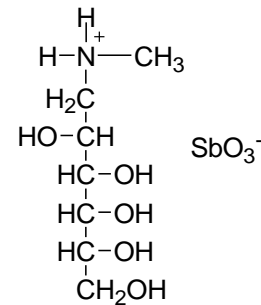
Leishmaniasis'e *Leishmania* türü protozoal parazitler neden olmaktadır. 88 Ülkede yaklaşık 350 milyon insan risk altındadır ve yılda 2 milyon yeni vakanın görüldüğü tahmin edilmektedir (Brendle ve ark., 2002). *Leishmania* enfeksiyonları kemirgenler ve diğer memelilerde de ortaya çıkmaktadır. Hastalık etkeni, *Phlebotomus* cinsi sinekler aracılığıyla insana geçmektedir. Leishmaniasisin üç ana klinik varyantı vardır. Bunlar visseral leishmaniasis, kütanöz leishmaniasis ve mukokütanöz leishmaniasistir.

Visseral leishmaniasis, Kala azar hastalığı olarak da bilinir ve hastalık etkeni *Leishmania donovani*'dir. Hastalığın bu formu sistemiktir ve hastalarda ateş, diyare, öksürük, karaciğer ve dalakta büyüme görülmektedir. Tedavi uygulanmazsa 20 ay içinde hastalar diyare, süperenfeksiyon veya gastrointestinal kanama nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu hastalık Afrika ve Akdeniz kıyısındaki ülkelerde yaygın olmakla beraber Çin, Latin Amerika ve Rusya'da da görülebilmektedir.

Kutanöz ve mukakütanöz leishmaniasis bir ya da birçok bölgede lokalize lezyonlar ile karakterize olmuştur. Bu lezyonlar yavaş iyileşen ve ağrı oluşabilen ülserasyonlardır ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlar oluşabilmektedir. *Leishmania topica*'nın neden olduğu kütanöz leishmaniasis Akdeniz kıyıları, Orta Doğu, Güney Rusya ve Hindistan'da yaygın olarak çocuklarda ve gençlerde görülmektedir. *Leishmania major* Afrika çölleri, Orta Doğu ve doğu Rusya'da endemiktir. *Leishmania aethiopica* Kenya'nın yüksek bölgeleri ve Etiyopya'da bulunmuştur. *L. peruviana*, *L. braziliensis*, *L. ponamensis* Güney ve Orta Amerika'da bulunurken, *L. mexicana* Teksas'ın güneyi ve orta kesimlerine endemiktir (Lemke, 2002).

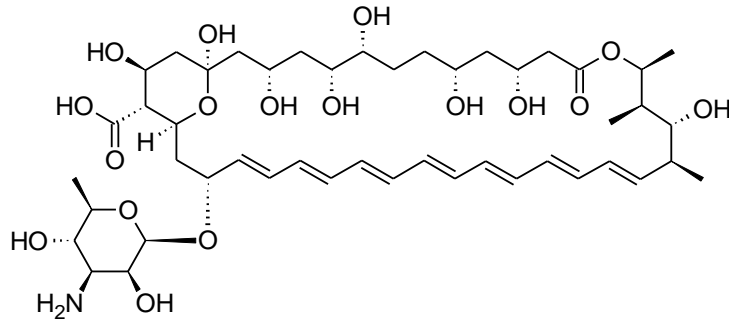


Formül 28



Formül 29

Beş değerlikli antimon Sb(V) içeren Sodyum Stiboglukonat (Formül 28) ve Meglumin Antimonat (Formül 29), 1940'lı yıllardan itibaren leishmaniasis tedavide ilk tercih edilen bileşiklerdir. Etkinlik ve toksisite açısından aralarında önemli bir fark yoktur. i.v. veya i.m. enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. Yaygın olarak görülen yan etkiler bulantı, hepatotoksisite ve kardiyotoksisitedir (Brendle ve ark., 2002). Direnç gelişimi nedeniyle Hindistan'da bu bileşiklerin tedavide kullanımından vazgeçilmekle beraber, dünyanın geri kalan kesiminde halen kullanılmaya devam edilmektedir (Croft ve ark., 2005).

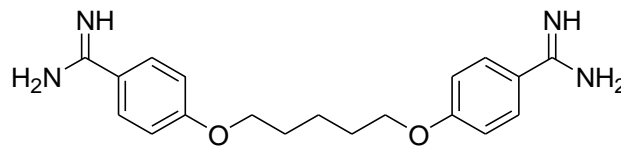


Amfoterisin B

Formül 30

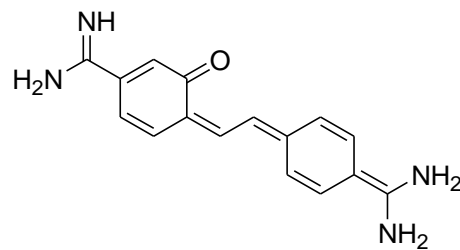
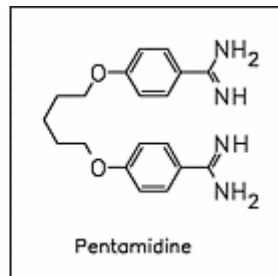
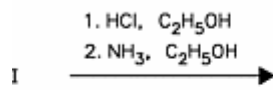
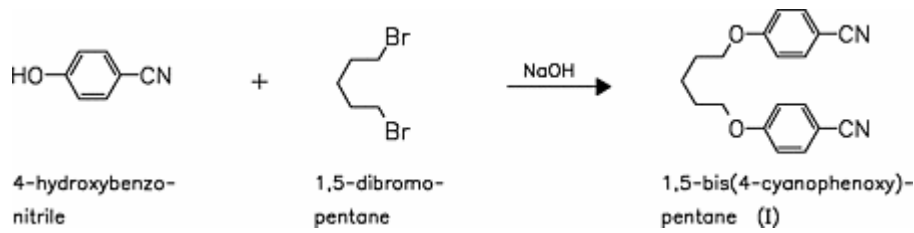
Amfoterisin B (Formül 30), visseral leishmaniasis tedavisinde i.v. olarak kullanılan bir bileşiktir. Toksik yan etkiler kullanımını sınırlanmaktadır. Lipid kompleksi hazırlanarak elde edilen yeni klinik formülasyonunda toksik etkilerde azalma sağlanmıştır. Ancak yüksek maliyeti, gelişmekte olan ülkelerde visseral leishmaniasis tedavisinde kullanımı açısından büyük bir sorun yaratmaktadır. Ayrıca hem Amfoterisin B, hem de Amfoterisin B'nin lipid kompleksi visseral olmayan leishmaniasis tedavisi için uygun görülmemektedir (Brendle ve ark., 2002).

Pentamidin (Formül 31) ve hidrosistilbamidin (Formül 32) leishmaniasis tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak enjeksiyon yoluyla uygulanması, toksisitesinin yüksek oluşu önemli yan etkilerin ortaya çıkması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Brendle ve ark., 2002).



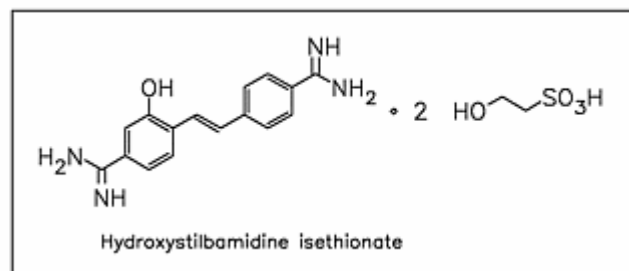
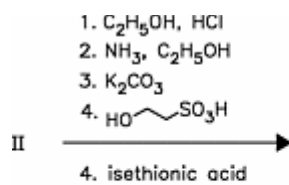
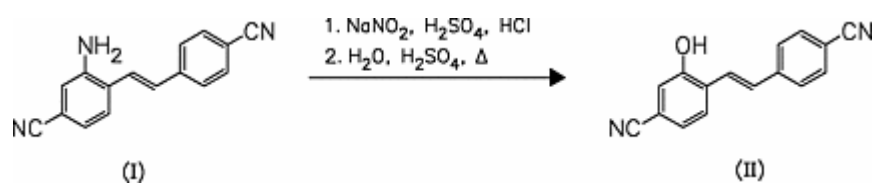
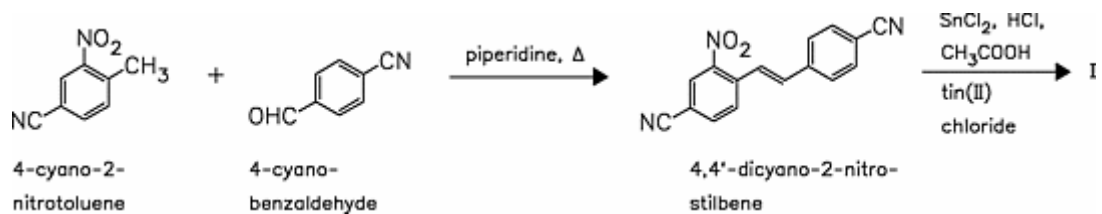
Pentamidin

Formül 31

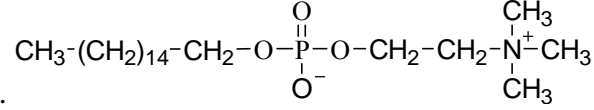


Hidroksistilbamidin

Formül 32



Miltefosin (Formül 33), oral yolla visseral leishmaniasis tedavisinde kullanımı Hindistan'da onaylanmış ve faz IV çalışmaları devam etmekte olan bir bileşiktir. Kütanoz leishmaniasise olan etkinliği, yapılan faz III deneyleri ile araştırılmaktadır (Croft ve ark., 2005).



Miltefosin

Formül 33

2-[[[(Hekzadesikloksi)hidrosifosfinil]oksi]-N,N,N-trimetiletanaminyum iç tuzu

Kaynaklar

- BRENDLE, J.J., OUTLAW, A., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., PATRICK, D.A., TIDWELL, R.R., WERBOVETZ, K.A. (2002). Antileishmanial Activity of Several Classes of Aromatic Dications. *Antimic. Agents Chem.*, **46**: 797-807.
- LEMKE, T.L. (2002). Antiparasitic Agents. In: *Foye's Principal of Medicinal Chemistry*, 5nd Ed., Ed.: D. Troy, United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, Chapter :35.
- CROFT, S.L., BARRETT, M.P., URBINA, J.A. (2005). Chemotherapy of Trypanosomiasis and Leishmaniasis. *Trends Parasitol.*, **21**: 508-512.