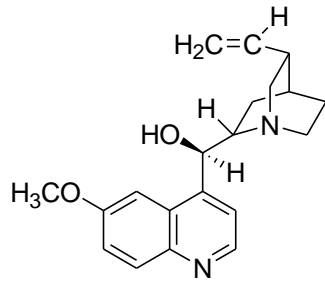


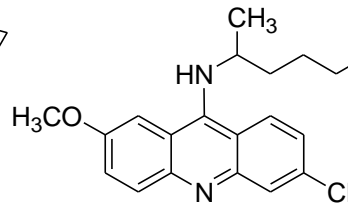
## Sıtma ve Tedavisinde Kullanılan Bileşikler

Sıtma (malarya), dünyadaki en önemli tropikal parazitik hastalıktır. Yılda yaklaşık 300-500 milyon kişide bu hastalık ortaya çıkmaktadır ve 1-2 milyon kişi hayatını kaybetmektedir (Berger ve ark., 2006). İnsanlarda hastalık oluşumuna neden olan dört farklı *Plasmodium* türü parazit bulunmaktadır. Bu parazitler *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ve *Plasmodium ovale*'dir. *Plasmodium falciparum* sub-Sahra Afrika ve Doğu Asya ülkelerinde, *Plasmodium vivax* ise Hindistan'da daha yaygın olarak görülmekte olup, bu iki parazit dünyadaki sıtma vakalarının %95'inden daha fazlasından sorumludur. Sıtma hastalığı tropik bölgelerde ideal çoğalma ve yaşam koşullarına sahip olan *Anofel* türü sivrisinekler aracılığıyla yayılmaktadır. (Vangapandu ve ark., 2007).

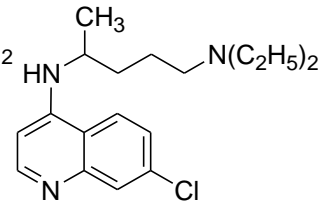
Kınakına bitkisinin kabuklarından elde edilen ekstratler 17. yüzyıldan itibaren sıtma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitki ekstresinde bulunan Kinin (Formül 6), 1820'li yılların ortalarına doğru izole edilmiş ve günümüze kadar milyonlarca sıtma vakasında kullanılmıştır. Kinin, son yıllarda Klorokin (Formül 8)'e dirençli *Plasmodium falciparum*'un neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tercih edilmektedir.



Kinin  
**Formül 6**



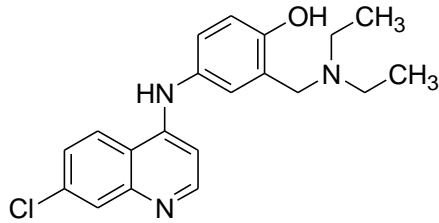
Kinakrin (Mepakrin)  
**Formül 7**



Klorokin  
**Formül 8**

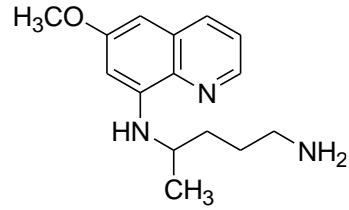
9-Aminoakridin türevi olan Kinakrin (Formül 7), 1934 yılında sentezlenmiş ve düşük antimalaryal etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. II. Dünya savaşının başlamasıyla Doğu Hindistan'dan kınakına kabuğu temininde güçlüklerin yaşanması, Kinine alternatif olabilecek Kinakrinden daha etkili sentetik bileşiklerin bulunması ihtiyacını artırmış ve yüzlerce bileşik sentezlenerek aktiviteyi değerlendirilmiştir (Lemke, 2002). 4-Aminokinolin türevi bir bileşik olan Klorokin, 1943 yılında Almanya'da geliştirilerek, tüm dünyada sıtmaya karşı tedavi ve

profilaksi sağlamak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (Baird, 2005). Amodiyakin (Formül 9), Klorokin'den daha aktif bir bileşik olmasına rağmen, malarya tedavisinde geniş bir kullanım alanına sahip değildir. (Castell, 2003).



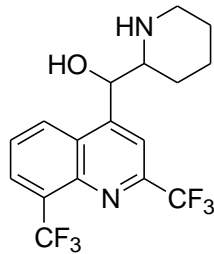
Amodiyakin

**Formül 9**



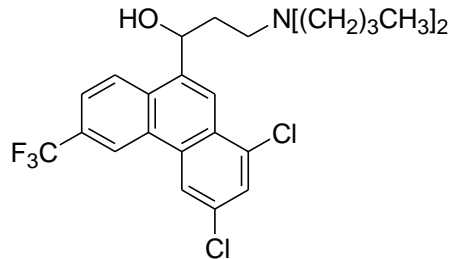
Primakin

**Formül 10**



Meflokin

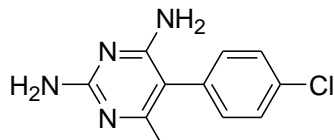
**Formül 11**



Halofantrin

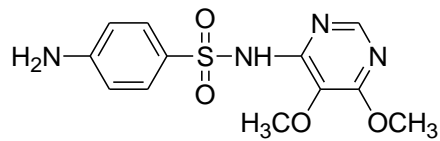
**Formül 12**

II. Dünya Savaşı sırasında geliştirilen ve günümüzde de sıtma tedavisinde doku fazı şizontosit evresinde kullanılan tek bileşik olan Primakin (Formül 10) (Baird, 2005), Kinin ve Kinakrinde bulunan metoksikinolin çekirdeğini içermektedir. 1960'lı yıllarda geliştirilen (Block, 2004) ve 1980'li yıllarda tedavide kullanılmaya başlanılan (Baird, 2005) Meflokin (Formül 11)'in kimyasal yapısı Kinin bileşiğinin 4-kinolinometanol kısmına benzemektedir. Halofantrin (Formül 12) 1988 yılında tedaviye giren 9-fenantrenemetanol sınıfı bir bileşiktir (Castell, 2003).



Pirimetamin

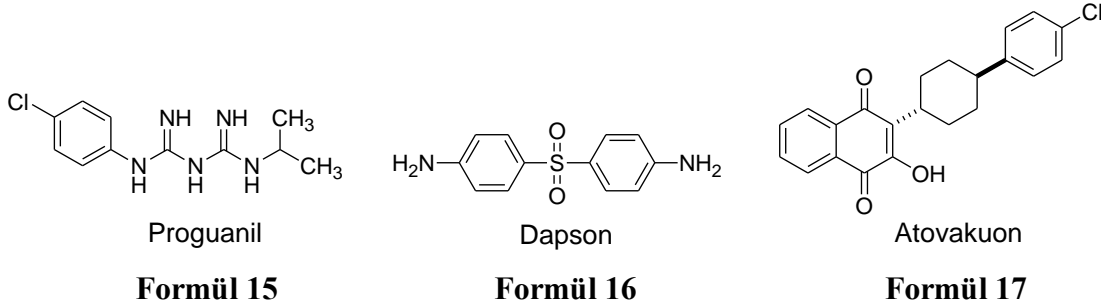
**Formül 13**



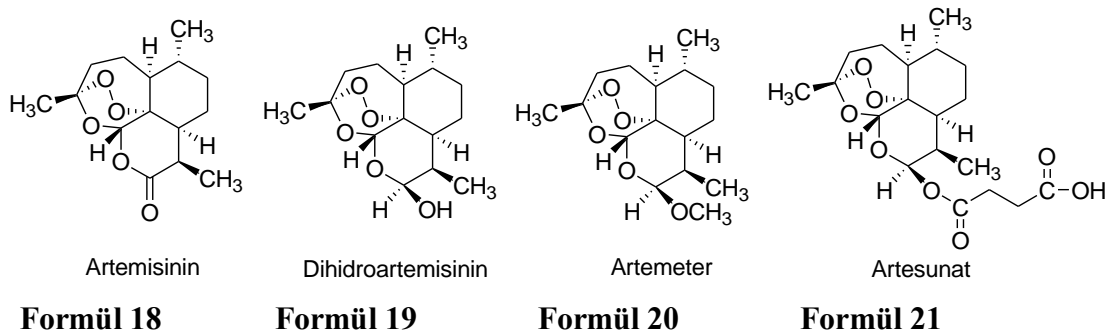
Sülfadoksin

**Formül 14**

1950'li yıllarda geliştirilen Pirimetamin (Formül 13) güçlü bir dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Pirimetamin-Sülfadoksin (Formül 14) kombinasyonu, Klorokine dirençli *P. falciparum* enfeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde kullanılmaktadır (Block, 2004).

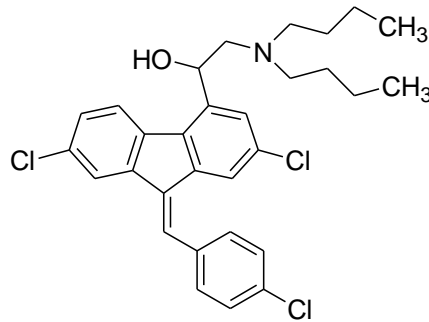


Proguanil (Formül 15) - Dapsone (Formül 16) kombinasyonu, Klorokine dirençli *P. falciparum* enfeksiyonlarının neden olduğu sıtmanın profilaksisinde yirmi yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Proguanil-Atovakuon (Formül 17) kombinasyonu da tedavide kullanılmaktadır ve Meflokin, Amodiyakin, Klorokin ve Peimetamin-Sülfadoksin'e göre daha etkin olduğu belirtilmektedir. Ancak maliyeti yüksektir (Castell, 2003; Baird, 2005).



Artemisininler, sıtma tedavisinde kullanılan en yeni bileşik sınıfıdır. Artemisinin (Formül 18), *Artemisia annua* bitkisinden izole edilen doğal bir bileşiktir. Bu bitki, Çinli herbalistler tarafından M.Ö. 168 yılından beri kullanılmaktadır (Lemke, 2002). Artemisinin tedavide tek başına kullanıldığı gibi, Meflokin ile kombine edildiğindeki etkinliği araştırılmaktadır. Artemisinin türevleri, organizmada Dihidroartemisininine (Formül 19) metabolize edilir. Dihidroartemisininin, *in vitro* ve *in vivo* olarak Artemisinin ve Artesunatdan, *in vitro* olarak da Meflokin ve Halofantrinden daha aktif bir bileşiktir. Ancak tedavide kullanımı, düşük çözünürlüğü ve kararsız oluşu sebebiyle sınırlanmaktadır (Castell, 2003).

Artemisinin türevi bileşiklerden olan Artesunat (Formül 21), Meflokin ile kombine halde, Artemeter (Formül 20) ise Lumefantrin (Formül 22) ile kombine halde sıtma tedavisinde kullanılmaktadır (Baird, 2005).



Lumefantrin

### Formül 22

Sıtma tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlar, Klorokin ve Sülfadoksin-Pirimetamin'dir. Günümüzde Orta Amerika ve Güneydoğu Asya'nın bazı bölgeleri dışında, *P. falciparum*'un Klorokine karşı direnç kazındığı ve tedavideki başarısızlık oranının yükseldiği bildirilmektedir. Sülfadoksin-Pirimetamin kombinasyonu, Klorokine dirençli *P. falciparum*'un neden olduğu sıtma vakalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Güneybatı Asya ve Kuzeydoğu Afrika'da bu ilaç kombinasyonu iyi etkinlikte iken, Güneydoğu Asya ve sub-Sahra Afrikada etkinliği düşüktür. Kinin ve Meflokin, Tayland kıyılarındaki bazı bölgeler dışında tedavi edici etkinliklerini korumaktadır (Baird, 2005).

Dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık göstermekle beraber, Artemisinin türevi bileşikler dışındaki bütün antimalaryal ilaçlara karşı direnç gelişimi görülmektedir. Artemisininler, çoklu direnç gelişimi olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Eğer Artemisinin türevi bileşiklere karşı direnç gelişimi olursa, tedavi edilemeyen sıtma vakalarıyla karşılaşma olasılığı doğacaktır (White, 2004).

### Kaynaklar

BAIRD, J.K. (2005) Effectiveness of Antimalarial Drugs. *N.Eng. J.Med.*, **352**: 1565-1577

BERGER, H., SEEBACHER, W., SAF, R., KAISER, M., BRUN, R., WEIS, R. (2006). Antiprotozoal Activity of New Bis-chlorophenyl Derivatives of Bicyclic Octanes and Aza-nonanes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**: 5457-5461.

BLOCK, J.H. (2004). Antimalarials. In: *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 11. Edition, Ed.: J.H.Block and J.M.Beale, United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, Chapter 9.

CASTELL, D.A. (2003). Antimalarial Agents. In: *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Vol. 5: Chemotherapeutic Agents, Ed.: D.J. Abraham, New Jersey: John Wiley and Sons Inc., Chapter: 8

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.

VANGAPANDU, S., JAIN, M., KAUR, K., PATIL, P., PATEL, S.R., JAIN, M. (2007). Recent Advances in Antimalarial Drug Developmet. *Med. Res. Rev.*, **27**: 65-107.

WHITE, N.J. (2004) Antimalarial Drug Resistance. *J.Clin.Invest.*, **113**: 1084-1092.