

ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

- Protozoalar, sitoplazma ve bir veya daha fazla sayıda çekirdekten oluşan tek hücreli canlılardır. Patojen protozoalar gelişme dönemlerini çeşitli konakçılarda geçirirler.
- Üreme sırasında genellikle bir konakçı değişimi görülür. Bu değişim özellikle insan ve insekt arasında olduğundan, insektler hastalığı insanlara bulaştıran taşıyıcılardır.
- Protozoal hastalıklar, günümüzde de özellikle tropikal ve subtropikal bölgeler başta olmak üzere geri kalmış ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu hastalıklar içinde sıtma (malarya), uyku hastalığı (Afrika tripanosomiazisi) Chagas hastalığı (Amerika tripanosomiazisi) ve Kala azar (Visseral leishmaniasis) önemli yer tutmaktadır.

İnsanda hastalık yapan protozoalar ve neden oldukları hastalıklar

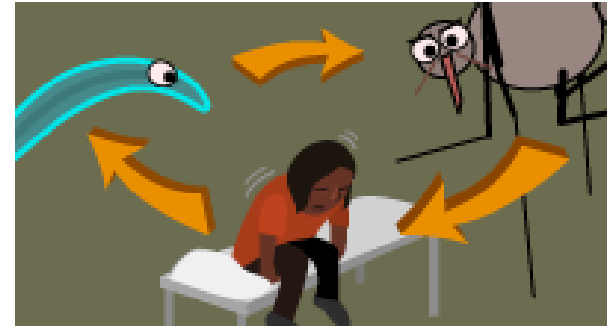
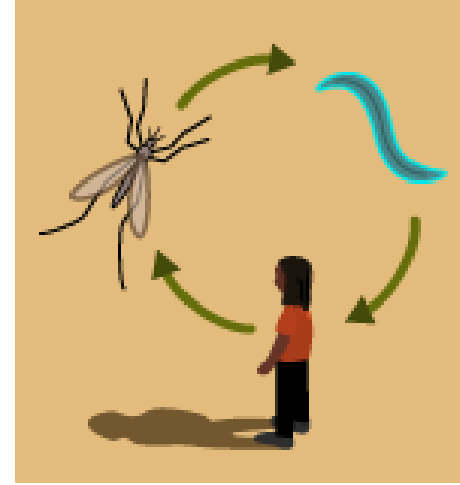
Protozoa	Hastalık
Plazmodium vivax, P. malaria, P. ovale, P. falciparum	Malarya (sıtma hastalığı)
Entamoeba histolica	Amibiyazis (Dizanteri)
Leishmania donovani	Visseral leishmaniasis (Kala-azar hastalığı)
Leishmania tropica	Kütanoz leishmaniasis
Trichomonas vaginalis	Trikomoniyazis
Trypanosoma cruzii	Chagas hastalığı
Trypanosoma gambiense ve Trypanosoma rhodosiense	Uyku hastalığı
Giardia lamblia	Giardiyazis
Toxoplasma gondii	Toksoplazmozis

ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

- Antimalaryal ilaçlar
- Antiamibik ilaçlar
- *Leishmania* tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Antitrikomonal ilaçlar
- Tripanozoma tedavisinde kullanılan ilaçlar

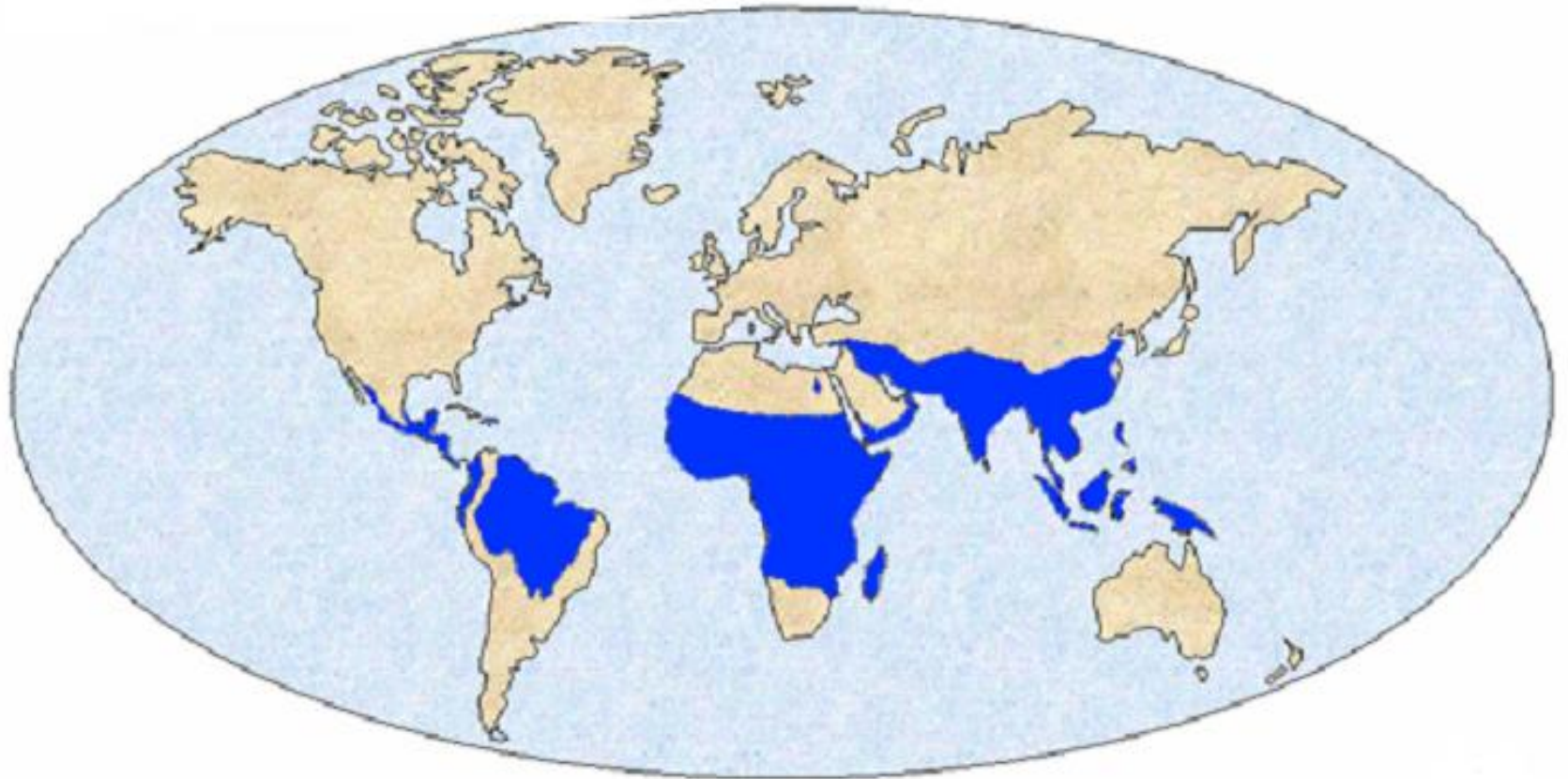
ANTİMALARYAL İLAÇLAR

- Malarya (sıtma) *Plasmodium* türü protozoaların dişi anofel cinsi sivrisinekler aracılığıyla insanlara bulaşması sonucu yayılan ateşli bir enfeksiyon hastalığıdır.
- Türkiye’de sıtma hastalarının tedavisinde yetkili makam, **Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığı**’dır. Bu hastalığın tedavisine özgü ilaçlar da buradan temin edilir.



Dünyada her yıl yaklaşık 300-500 milyon vakanın görüldüğü ve ölüm oranının çoğu çocuklar olmak üzere günde 3000 yılda 1 milyondan fazla olduğu bildirilmektedir.

Yeryüzünde belirli bölgelerde sık bulunan hastalık 45 derece kuzey, 40 derece güney enlemleri arasında fazladır. Tropik ve subtropik bölgelerin hastalığıdır. Afrika'da ölen her yüz çocuktan onunun sebebi olan sıtma; Türkiye'de de önemli bir sağlık problemi olup, bu hastalıkla yapılan mücadele devam etmektedir.



 Malarya'nın Dünyadaki Dağılımı



- *Anopheles gambiae*



- *Anopheles albimanus*



- *Anopheles freeborni*



- Female *Anopheles dirus*

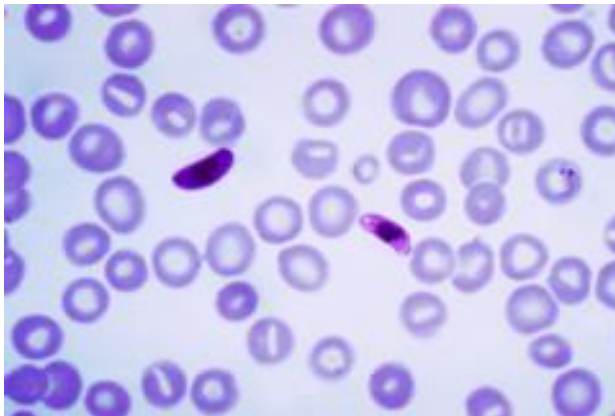
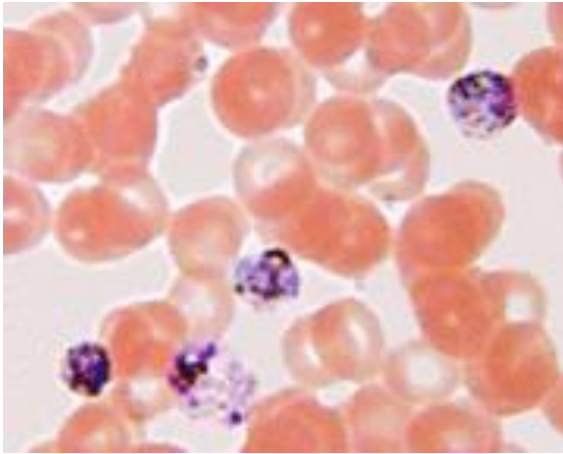
Sinekteki parazitin keşfi 1902 yılında Ronald Ross adlı bilim adamına Nobel Tıp Ödülü kazandırmıştır.

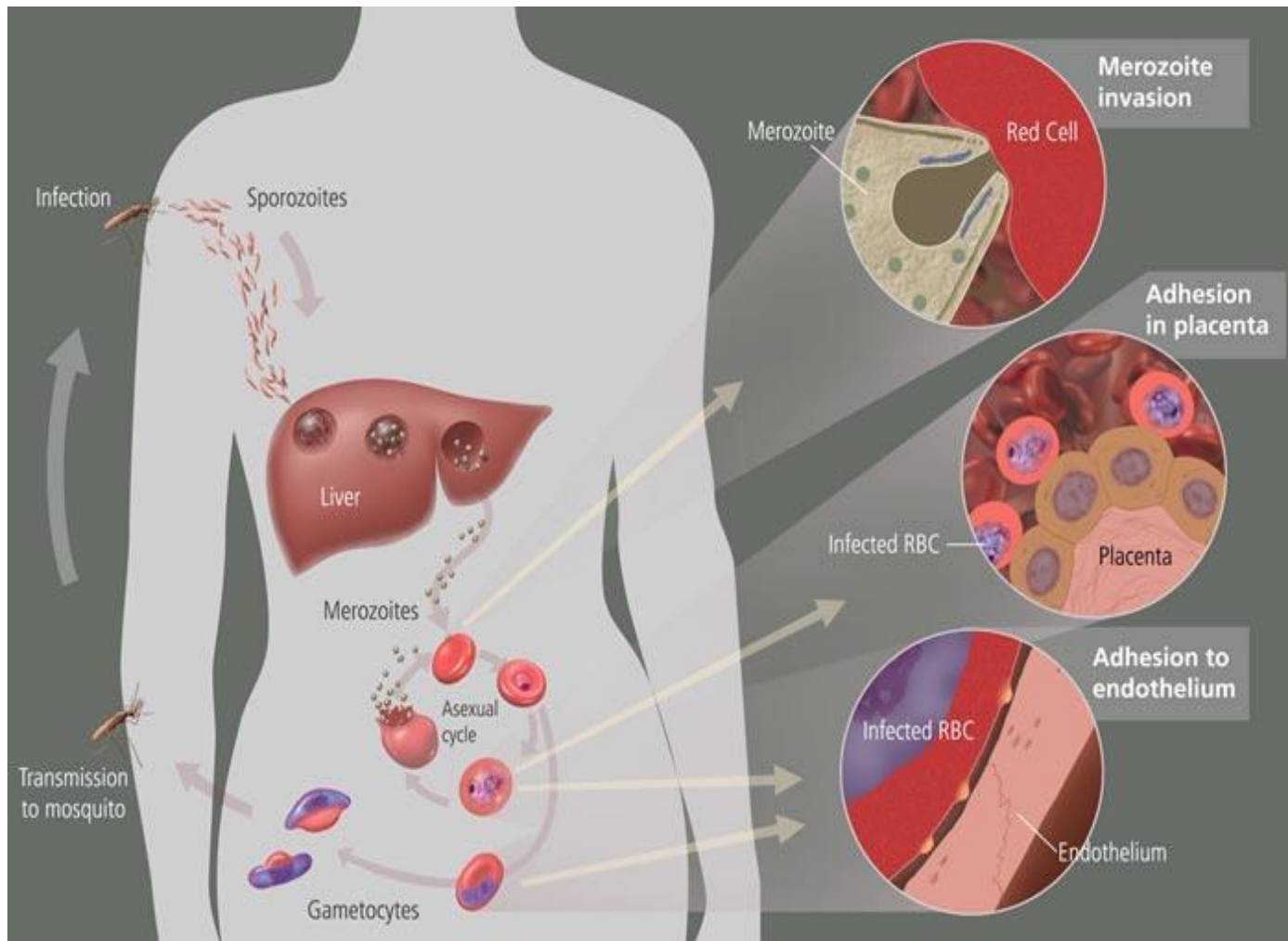
1907 yılında da Alphonso Laveran insan kanında malaryaya neden olan paraziti bulmasıyla aynı ödülü almıştır.

- İnsanlarda hastalık oluşumuna neden olan dört farklı plasmodium tipi parazit bulunmaktadır.
- *Plazmodium vivax* denilen tipi, tersiyana sıtmasını yapar. Ateş 48 saatte bir yükselir. Asya'da, Avrupa'da ve Akdeniz ülkelerinde bulunur. Afrikalılar buna karşı dirençlidirler.
- *Plazmodium malaria*, quartana sıtmasını yapar, 72 saatte bir ateş yükselir. Az rastlanır. Hindistan, Asya ve tropikal Afrika'da karşılaşılır.
- *Plazmodium ovale* az bulunur. 48 saatte bir ateş yapar. Özellikle Batı Afrika'da bulunur.
- *Plazmodium falciparum*, tropikal bölgelerde, Güneydoğu Asya'da çok görülen bu tip, en şiddetli seyreden sıtma şeklini yapar. Ateşler daha uzun sürer. Nöbetler ortalama gūnaşırı gelir.

Plazmodiler, mikroskopta görülebilen tek hücreli parazitlerdir

Plasmodium falciparum

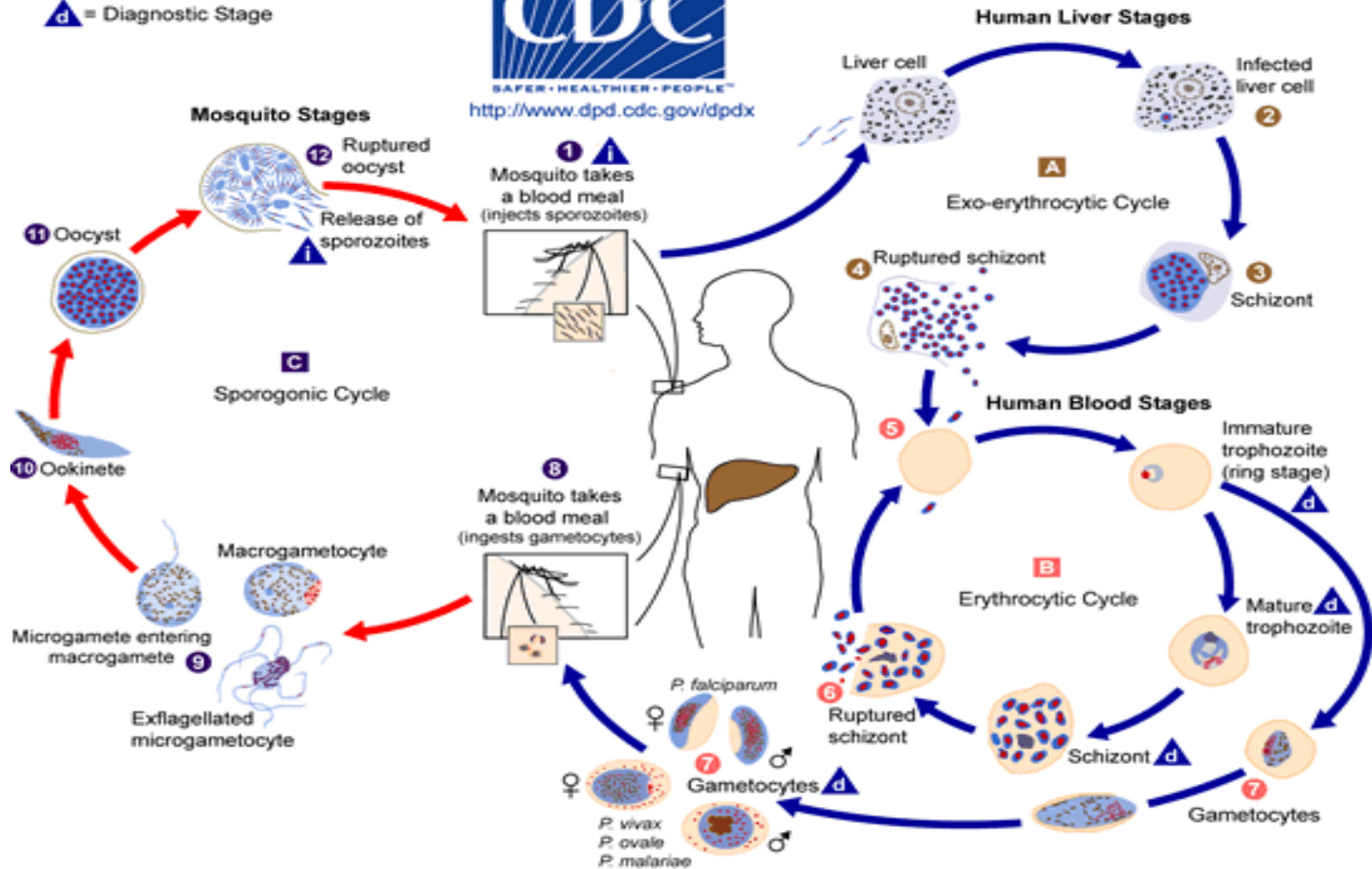




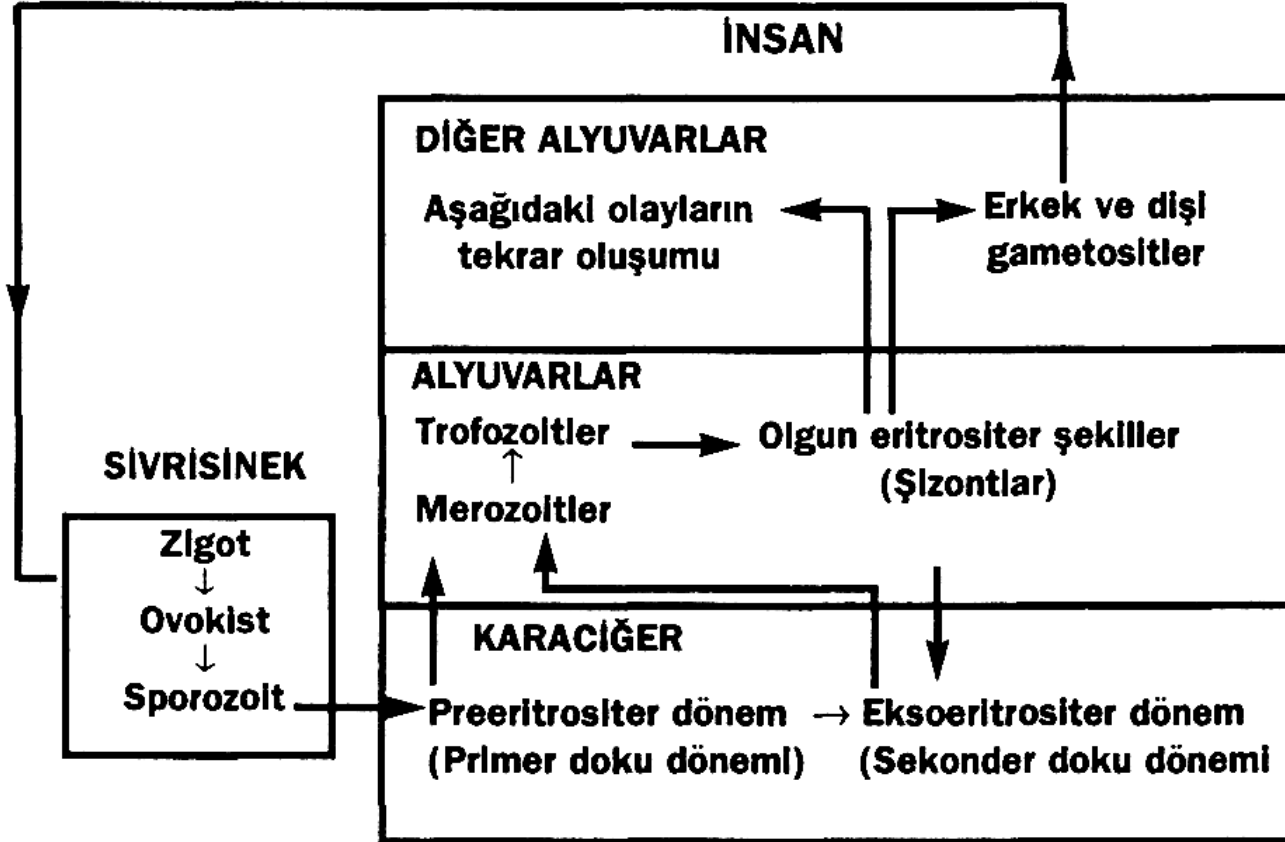
i = Infective Stage
d = Diagnostic Stage



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™
<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>



Plasmodiumların Yaşam Siklusu





- Anofel'in barsağında erkek ve dişi *gametositler* birleşirler, oluşan zigot barsak çeperindeki hücrelere girerek *ovokist* haline dönüşür. Ovokist bölünerek *sporozoit* adı verilen infektif şekilleri oluşturur. Sporozoitler sivrisineğin **tükrük bezlerine** yerleşirler. Sivrisinek insanı soktuğu zaman, sporozoitler kapillerden dolaşan kan içine girme olanağını bulurlar.
- İnsanda sporozoitler önce alyuvarlara değil, karaciğer parenkima hücreleri içine girerler ve orada gelişirler. Bu, plasmodium'un yaşam siklusunun **pre-eritrositik doku dönemi**ni teşkil eder.

- Karaciğer hücreleri içinde sporozoitler aseksüel bölünme suretiyle çoğalırlar. Burada oluşan şekiller *merozoit* adını alır ve olgunlaşınca karaciğer hücrelerini parçalayarak kana dökülür ve eritrositlere girerler. Primer doku döneminin anofel'in insanı sokuşundan itibaren devam süresi, Plasmodium türüne göre değişkenlik gösterir ve bir haftadan bir aya kadar değişebilir.
- Eritrositlere giren merozoitler, *trofozoit* denilen hücrelere dönüşürler; başlangıçta eritrosit içindeki tek trofozoit halka şeklinde görülür ve eritrosit içindeki bu ilk döneme halka dönemi adı verilebilir. Trofozoitler eritrositler içinde **aseksüel** olarak çoğalırlar ve bu çoğalmaya **şizogoni** denilir. Şizogoni sonucu eritrositlerde oluşan parazite *şizont* adı verilir.

- Şizontlar belirli bir sayıya kadar çoğalınca içinde buldukları eritrositi parçalarlar, *merozoit* halinde kana dökülürler ve yeni eritrositleri infekte ederler. Eritrositler içindeki gelişme ve bunun sonucu kana dökülme belirli sürede olur. Dökülme sırasında kana karışan hücre ürünleri ve yabancı proteinler üşüme ve titreme ile başlayan ateş yükselmesine neden olurlar. Buna **sıtma nöbeti** denilir.

- Sıtma nöbeti, *P. malariae* ile olan infeksiyonlarda yaklaşık olarak 72 saatte bir, *P. vivax*, *P. falciparum* ve *P. ovale* ile olan infeksiyonlarda 48 saatte bir tekrarlar. *P. malariae*'nin yaptığı sıtmada nöbet üç gün ara ile 1. ve 4. günlerde olduğundan buna kuvartana sıtması adı verilir. Parazitin diğer türlerinin yaptığı sıtmaya ise tersiyana sıtması adı verilir.
- En ciddi ve öldürücü sıtmayı *P. falciparum* yapar; bu nedenle onun yaptığı sıtmaya malin tersiyana sıtması denir.

- **Malarya (sıtma) tedavisinde** kullanılan ilaçlar, hastalık etkeni olan Plasmodium'ların yaşam siklusunun belirli dönemlerindeki parazitler üzerinde, diğer dönemlerden daha fazla etkilidirler. Etkiledikleri dönemlere göre şu şekilde sınıflandırılırlar:
- **1. Primer doku şizontosidler:** Bunlar enfeksiyondan hemen sonra karaciğerde oluşan pre-eritrositik (primer) doku şizontlarını yok ederler (**primakin**)
- **2. Kan şizontositleri:** Bunlar eritrositler içindeki şizontları ve merozoitleri öldürerek sıtmanın klinik semptomlarını baskırlarlar (**kinin, klorokin, meflokin, halofantrin, mepakrin, amodiakin ve pirimetamin**)
- **3. Sekonder doku şizontositleri (Radikal küratif ilaçlar):** Bunlar **P. vivax** ve **P. ovale**'nin karaciğerde gelişen sekonder (ekso-eritrositik) doku şizontlarını öldürerek vücutta eradikasyon sağlarlar (**primakin**)
- **4. Gametositler:** bunlar kandaki erkek ve dişi gametosit hücreleri öldürerek sivrisineklerin enfekte olmasını ve dolayısıyla sıtmanın yayılmasını önlerler (**primakin**)
- **5. Sporontositler:** Bunlar sıtmalı insanın kanını emen sivrisineklerde zigotun sporozoitlere dönüşmesini önleyerek sıtmanın yayılmasını engellerler (**kloroquanid ve pirimetamin** gibi).

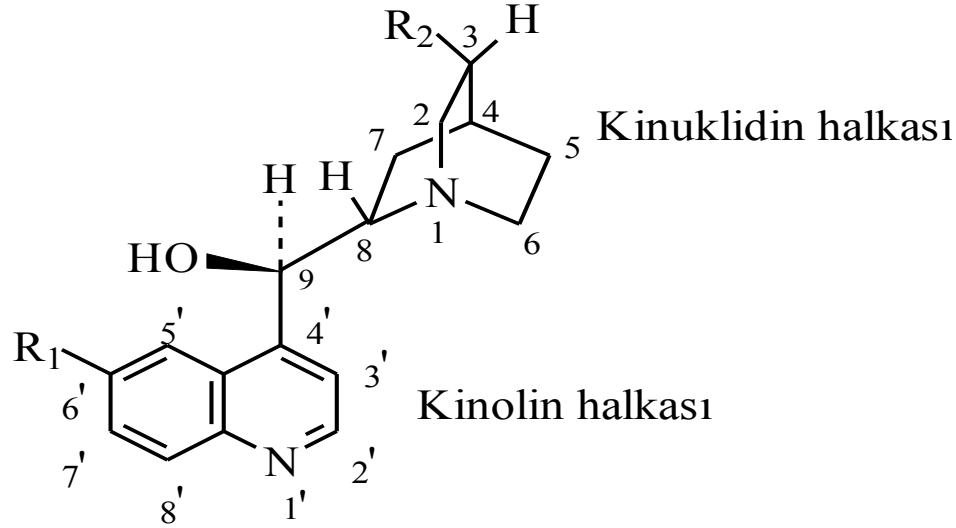
Kimyasal yapılarına göre antimalaryal ilaçlar

1. Kına kına alkaloidleri ve analogları
(Kinolinometanol türevleri)
2. 4-Aminokinolin türevleri
3. 8-Aminokinolin türevleri
4. 9-Aminoakridin türevleri
5. Biguanidin türevleri
6. Diaminopirimidin türevleri
7. Seskiterpen laktonlar
8. Sülfonamidler ve sülfonlar
9. Tetrasiklinler ve klindamisin
10. Diğer bileşikler

1. Kına kına alkaloidleri ve analogları (Kinolinometanol türevleri)

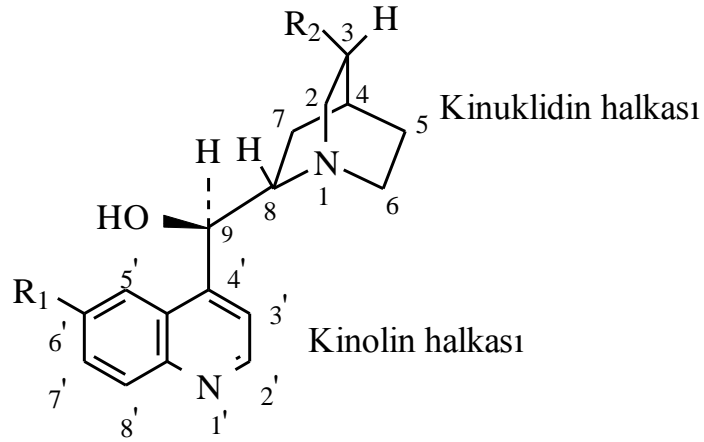
- Kınakına bitkisinin kabuklarından elde edilen ekstraler 17. yüzyıldan itibaren sıtma tedavisinde kullanılmaktadır.
- Bu bitki ekstresinde bulunan Kinin 1820'li yılların ortalarına doğru izole edilmiş ve günümüze kadar milyonlarca sıtma vakasında kullanılmıştır.

Kına kına alkaloitlerinin yapıları



Kına kına alkaloitleri
(konfigürasyon: 3R: 4S: 8S: 9R)

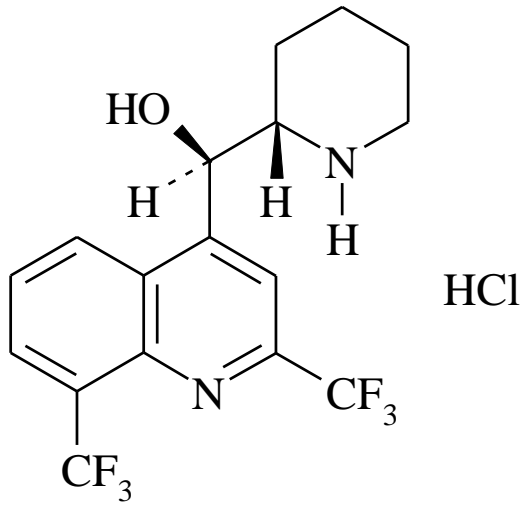
- Kinin:** $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = -\text{CH}=\text{CH}_2$ (-) 8S: 9R izomer
- Kinidin:** $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = -\text{CH}=\text{CH}_2$ (+) 8R: 9S izomer
- Çinkonin:** $R_1 = \text{H}$; $R_2 = -\text{CH}=\text{CH}_2$ (+) 8R: 9S izomer
- Çinkonidin:** $R_1 = \text{H}$; $R_2 = -\text{CH}=\text{CH}_2$ (-) 8S: 9R izomer



Kına kına alkaloidleri
(konfigurasyon: 3R: 4S: 8S: 9R)

- Antimalaryal aktivite için kinoklidin halkası şart değildir; ancak 9-numaralı karbondaki sekonder alkol grubuna β -konumda bir tersiyer azot atomu bulunmalıdır.
- Sekonder alkol grubu aktivite için şarttır.

Meflokin: (\pm) 2,8-bis(trifluorometil)kinolin-4-il]-(2-piperidil)metanol hidroklorür

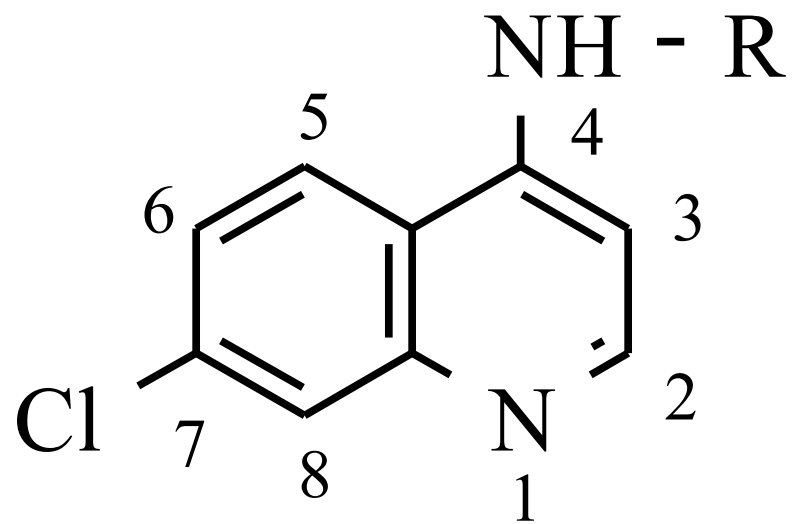


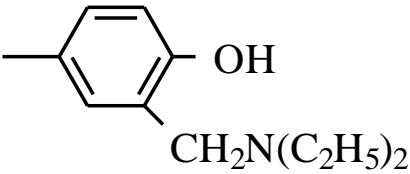
1970'de kinin'in sentetik analogu olarak geliřtirmiř bir bileşiktir.

Rasematı halinde kullanılır.

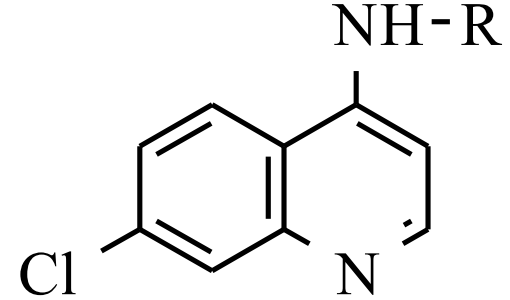
2. 4-Aminokinolin türevleri

- II. Dünya Savaşının başlamasıyla Doğu Hindistan'da kınakına kabuğu temininde güçlüklerin yaşanması, kinine alternatif olabilecek bileşik ihtiyacını artırmıştır. 1943 yılında Almanya'da geliştirilen Klorokin tüm dünyada sıtmaya karşı tedavi ve profilaksi sağlamak amacıyla kullanılmaya başlamıştır.



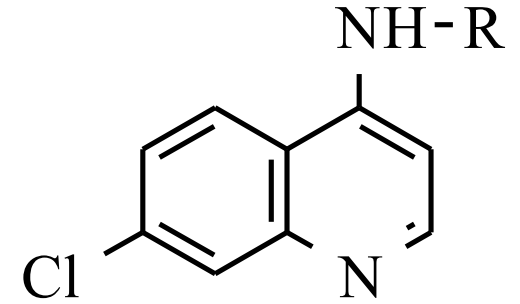
Bileşik	R
<p>Klorokin</p> <p>7-Kloro-4- {[4-(dietilamino)-1-metil butil]-amino } kinolin</p>	$- \underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{CH}}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
<p>Hidroksiklorokin</p> <p>7-Kloro-4- {4-[etil(2-hidroksietil) amino]-1-metilbutilamino } kinolin</p>	$- \underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{CH}}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
<p>Amodiakin</p> <p>4-[(7-Kloro-4-kinolil)amino]-α-(dietil-amino)-o-krezol</p>	

4-Aminokinolin türevi bileşiklerde yapı-aktivite ilişkileri



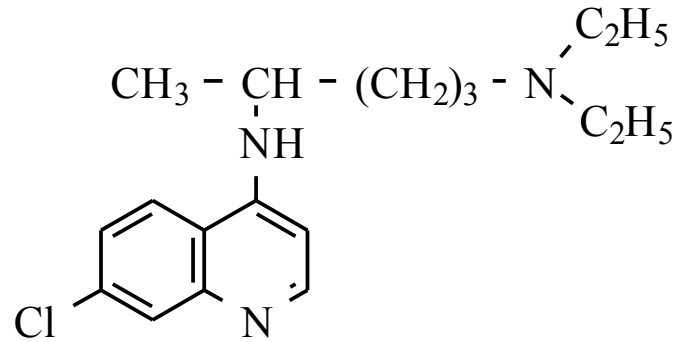
- Amin grubuna bağlı yan zincirde butil grubunun bulunması aktivite için şarttır. Yan zincirdeki iki azot atomu arasındaki optimum uzaklık dört karbon atomudur.
- Tersiyer amin yapısı aktivite için önemlidir.
- Tersiyer amin üzerindeki etil gruplarından biri üzerine hidroksil grubunun getirilmesi (örneğin hidrosiklorokin) toksisiteyi azaltır.

4-Aminokinolin türevi bileşiklerde yapı-aktivite ilişkileri

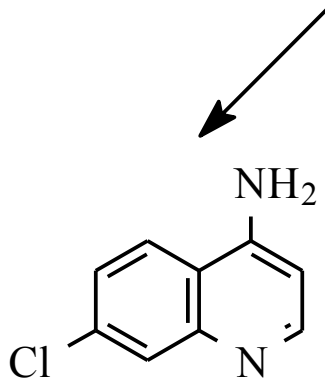


- Yan zincire bir aromatik halkanın girmesi ile (örneğin amodiakin) daha az aktif ve daha az toksik bileşikler oluşur.
- Aktivite için 7-kloro sübstitüenti uygundur.
- 3-Numaralı konuma metil grubunun getirilmesi aktiviteyi azaltır. Buna ek olarak, 8-numaralı konuma da bir metil grubunun getirilmesi aktiviteyi tamamen yok eder.

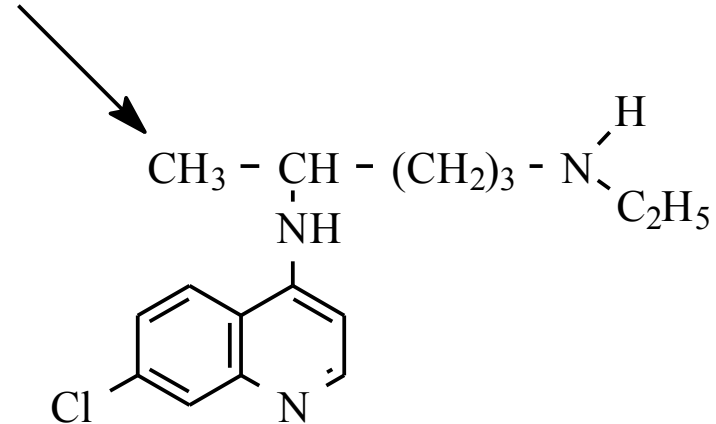
Klorokinin biyotransformasyonu



Klorokin

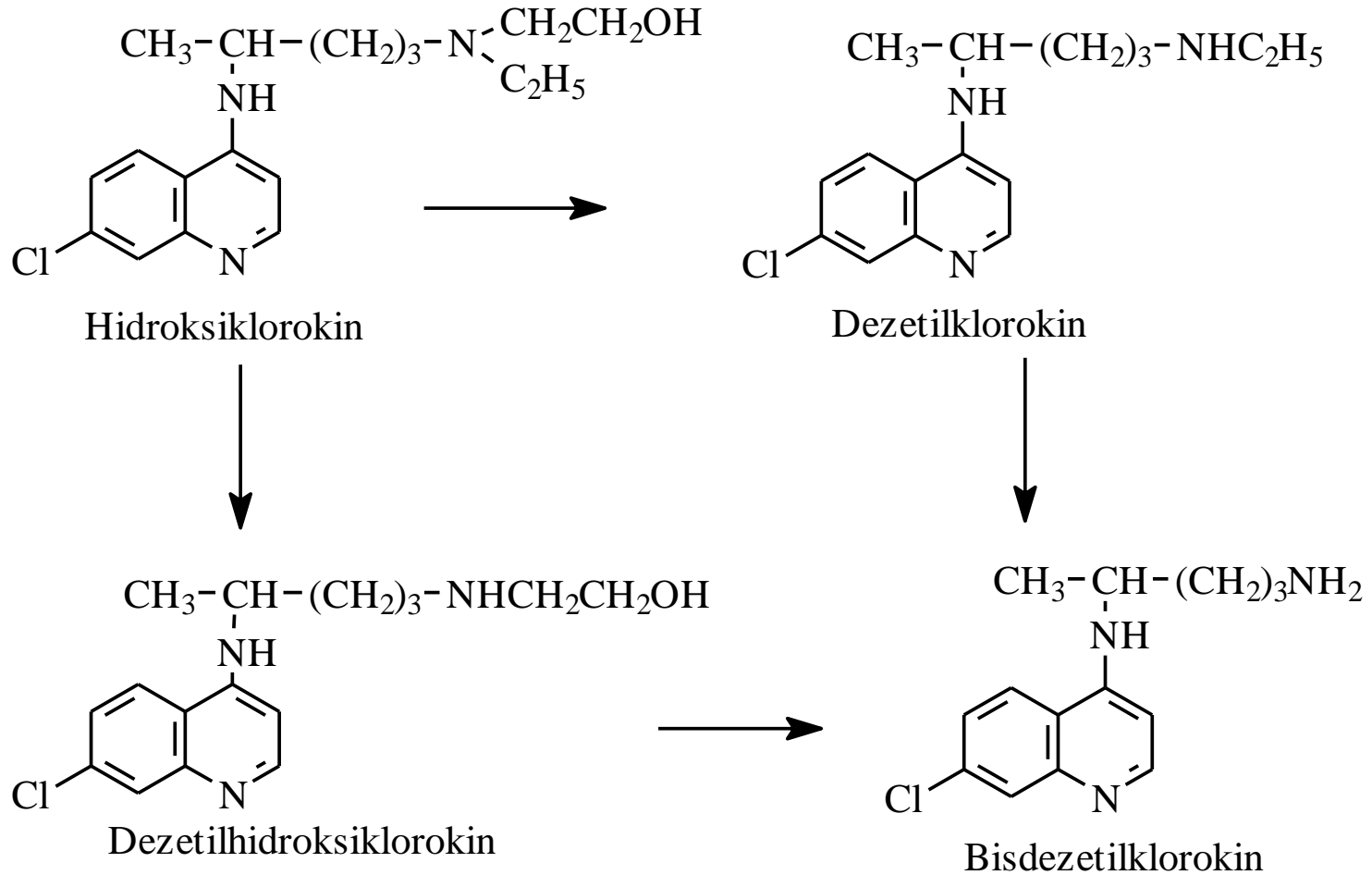


4-Amino-7-klorokinolin

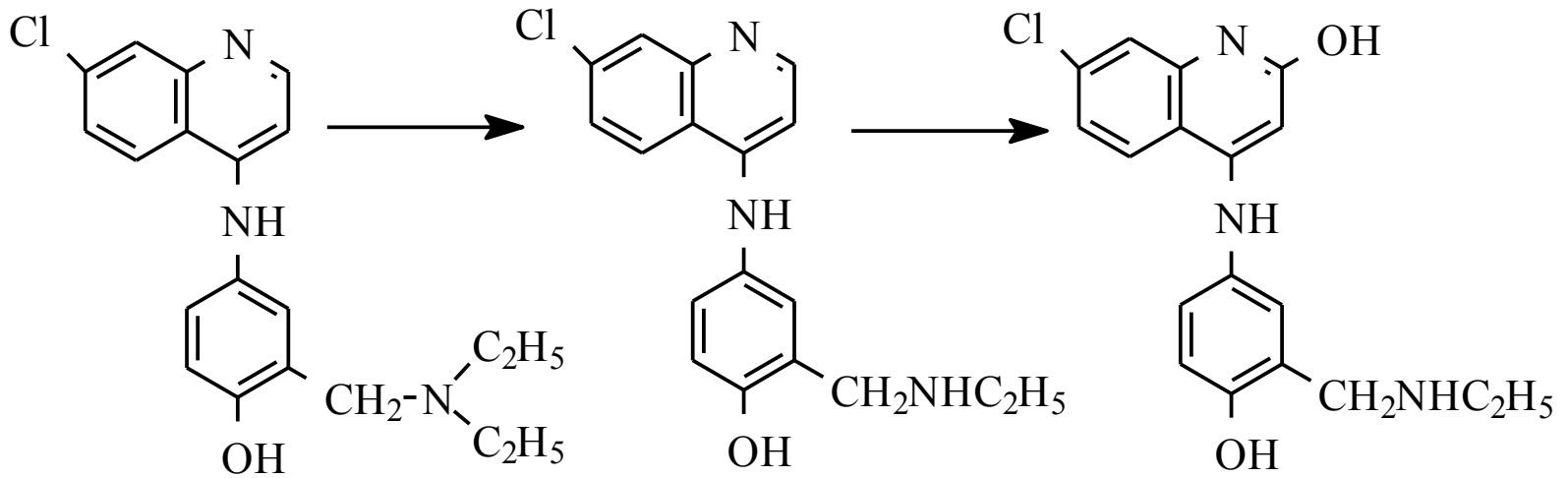


Dezetilklorokin

Hidroksiklorokinin biyotransformasyonu



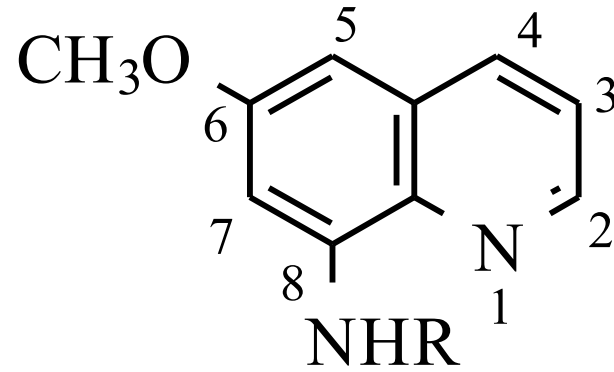
Amodiakinin biyotransformasyonu



Amodiakin

Dezetilamodiakin

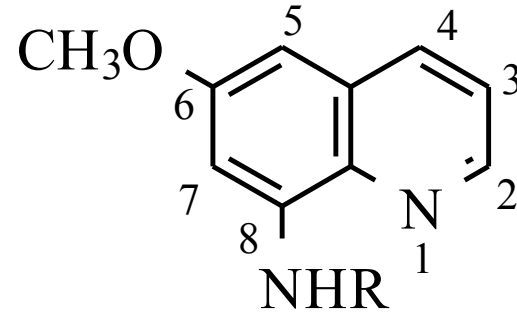
3. 8-Aminokinolin türevleri



II. Dünya Savaşı sırasında geliştirilen ve günümüzde de sıtma tedavisinde doku fazı şizontosit evresinde kullanılan tek bileşik Primakin 8-aminokinolin yapısındadır.

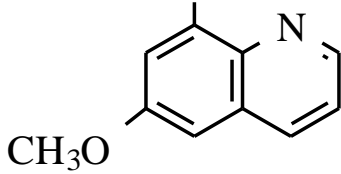
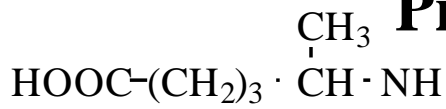
Bileşik	R
Primakin 8-[(4-Amino-1-metilbutil)amino]-6-metoksikinolin	$- \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{NH}_2$
Pamakin 8- {[4-(Dietilamino)-1-metilbutil]amino} -6-metoksikinolin	$- \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
Kinosit 8- {[4-(Dietilamino)-4-metilbutil]amino} -6-metoksikinolin	$- (\text{CH}_2)_3 - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
Pentakin 8- {[5-(İzopropilamino)pentil]amino} -6-metoksikinolin	$- (\text{CH}_2)_5 - \text{NH} - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$
İzopentakin 8- {[4-(İzopropilamino)-1-metilbutil]amino} -6-metoksikinolin	$- \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{NH} - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$

8-Aminokinolin türevi bileşiklerde yapı-aktivite ilişkileri

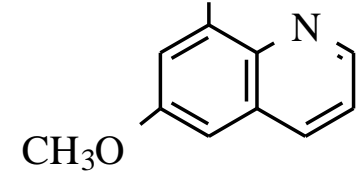
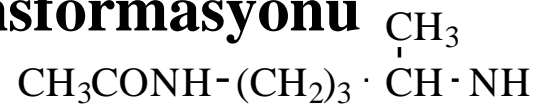


- Optimum antimalaryal aktivite 6-metoksi grubu taşıyan bileşiklerde gözlenmiştir.
- Amin grubuna bağlı yan zincir dört veya altı karbonlu olmalıdır. Yan zincirdeki terminal azot üzerinde süstitüentin bulunması aktiviteyi etkilemez. Önemli olan yan zincirin dört veya altı karbonlu olmasıdır.
- Kinolin halkasının redüksiyonu (1,2,3,4-tetrahidrokinolin) antimalaryal aktiviteyi azaltır.

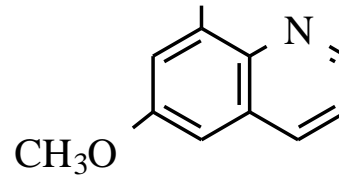
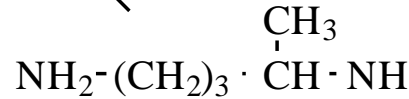
Primakinin biyotransformasyonu



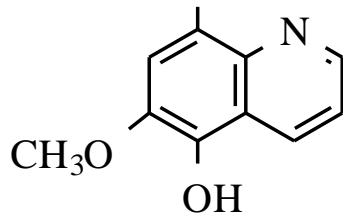
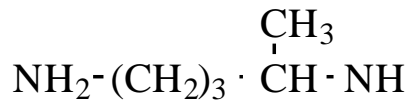
Karboksiprimakin



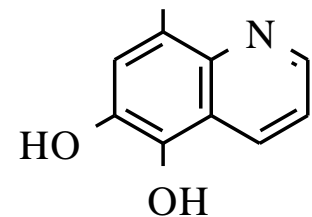
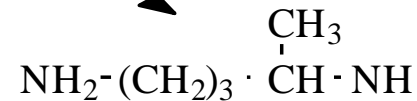
N-Asetilprimakin



Primakin



5-Hidroksiprimakin

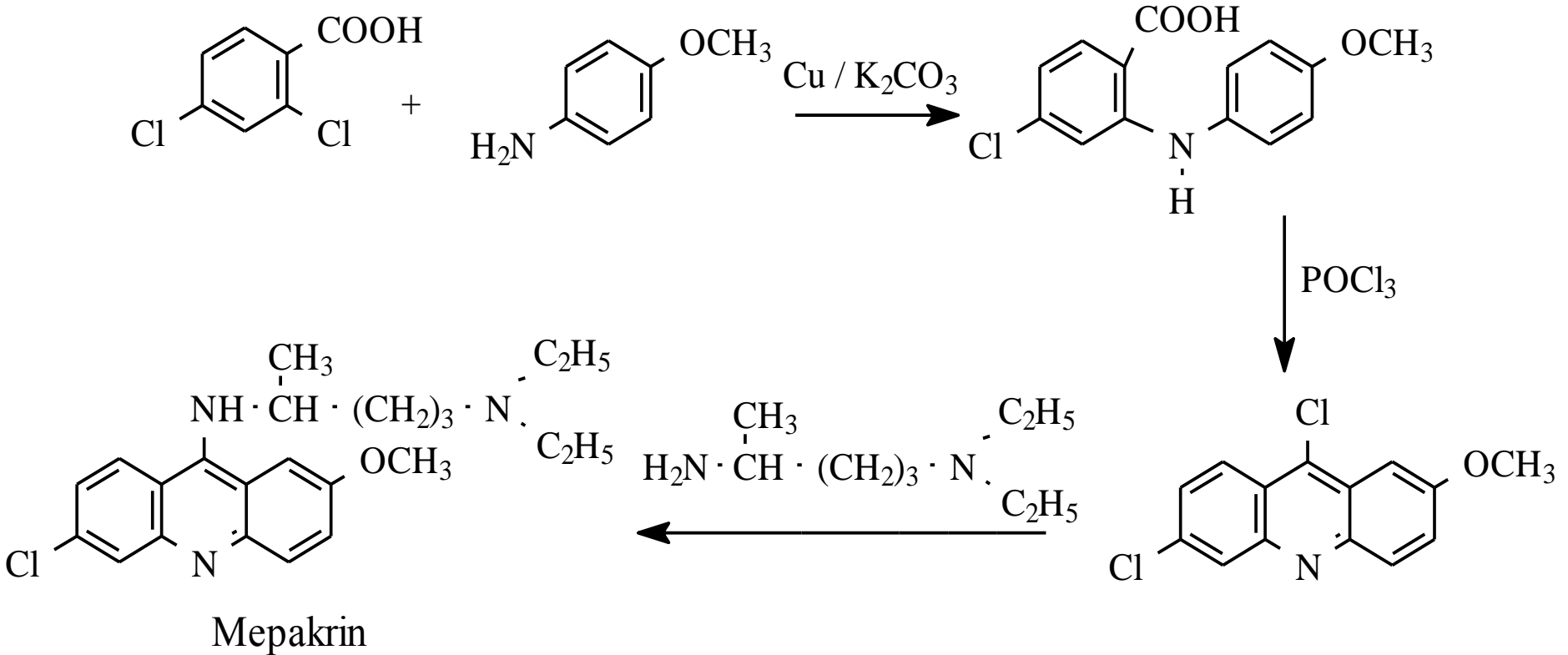


5-Hidroksidezmetilprimakin

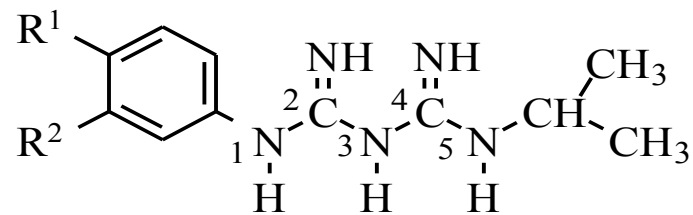
4. 9-Aminoakridin türevleri

- 9-Aminoakridin türevi Kinakrin 1934 yılında sentezlenmiş düşük antimalaryal etkinliği olan bir bileşiktir

Mepakrin hidroklorür (kinakrin): 6-Kloro-9- {[4-(dietilamino)-1-metilbutil] amino} -2-metoksiakridin dihidroklorür

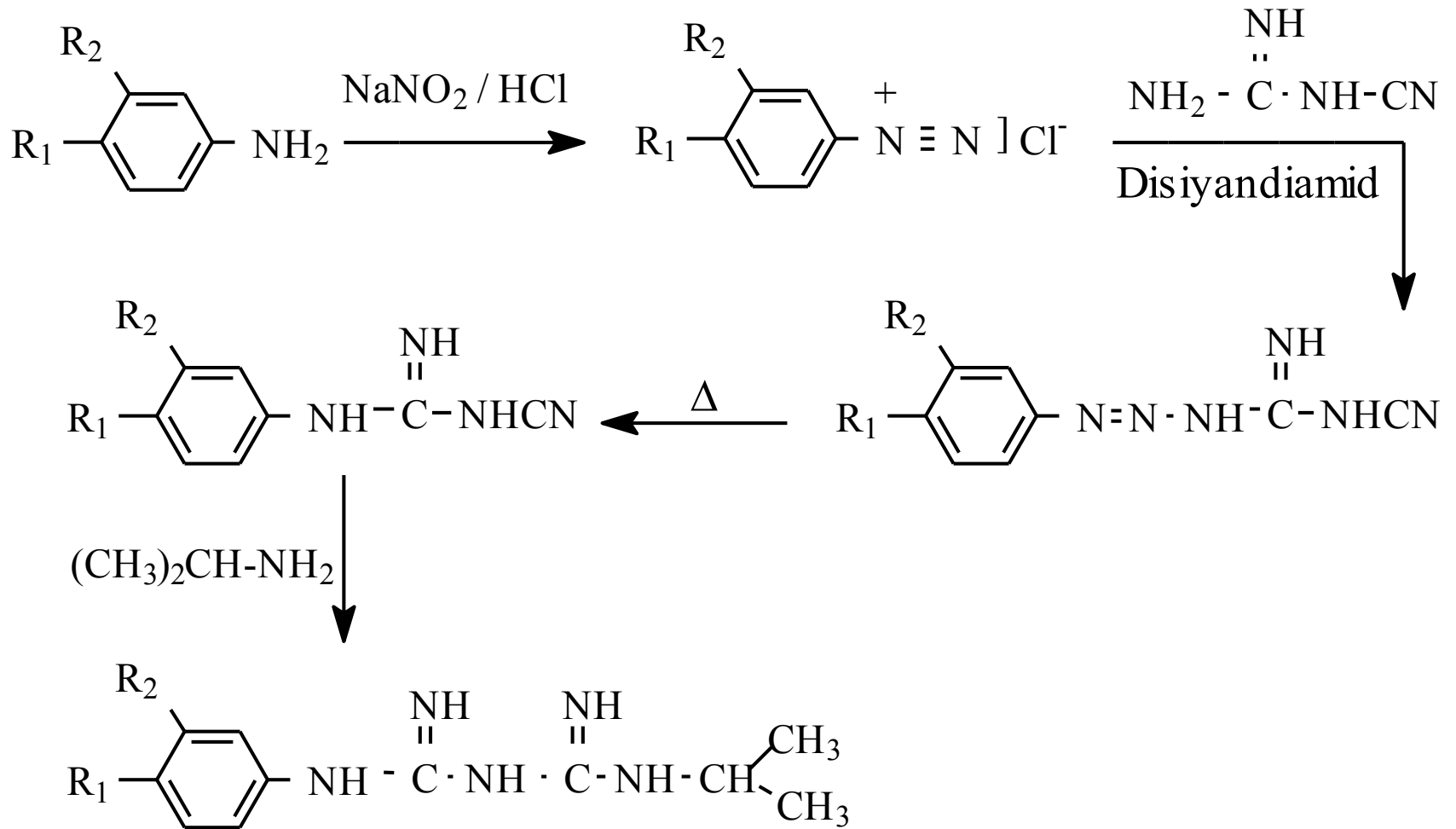


5. Biguanidin türevleri

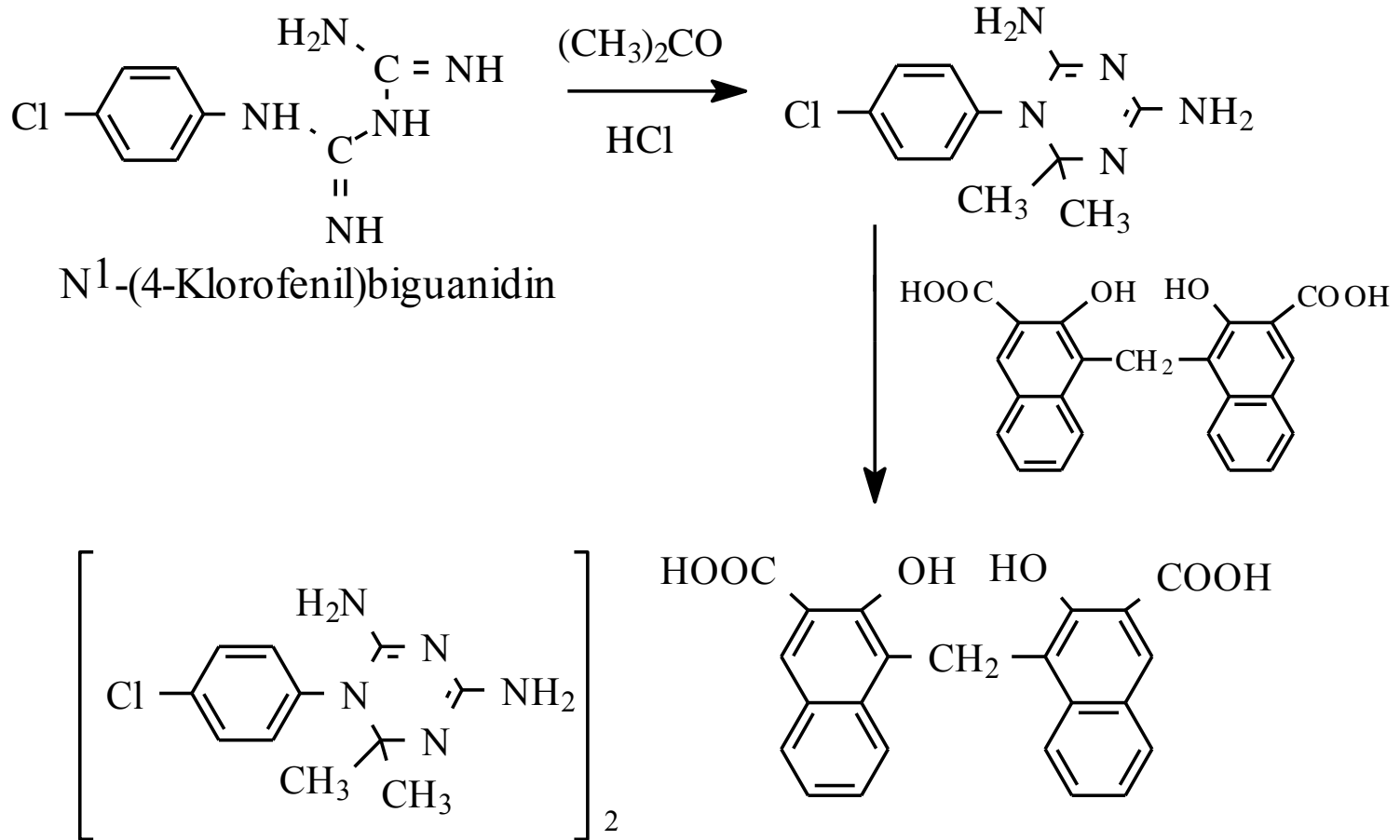


Bileşik	R ¹	R ²
Proguanil (klorguanid) 1-(4-Klorofenil)-5-izopropilbiguanidin	-Cl	-H
Klorproguanil 1-(3,4-Diklorofenil)-5-izopropilbiguanidin	-Cl	-Cl
Bromoguanil 1-(4-Bromofenil)-5-izopropilbiguanidin	-Br	-H
Sikloguanil pamoat 4,6-Diamino-1-(4-klorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1,3,5-triazin 4,4'-metilen-bis[3-hidroksi-2-naftoat] (2:1)		

Biguanidin türevlerinin sentezi

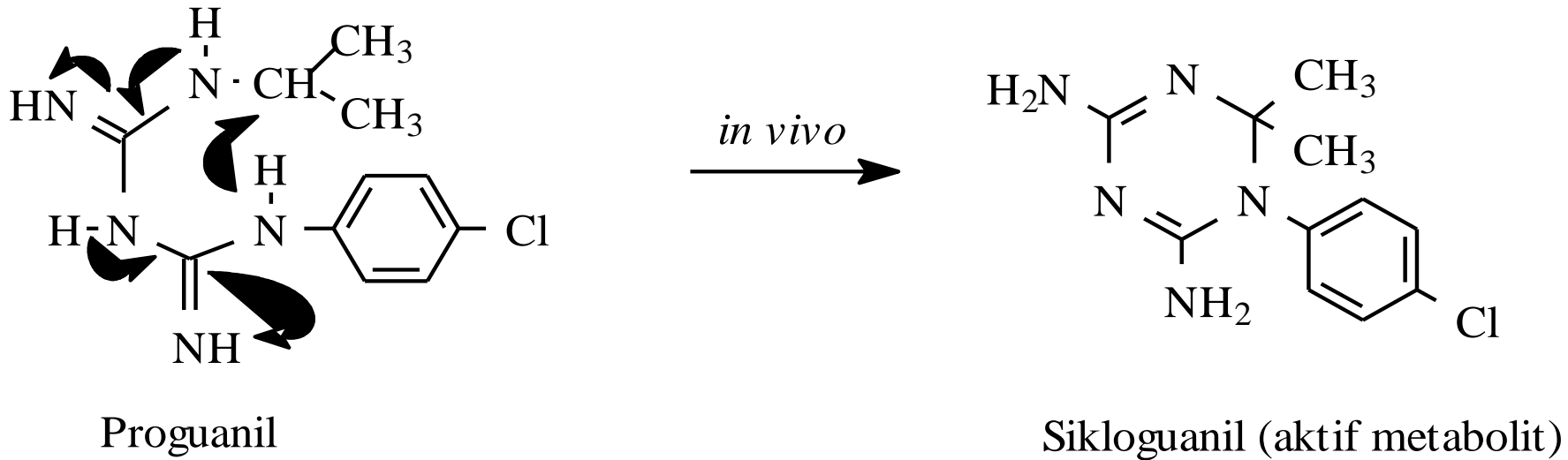


Sikloguanil pamoat: 4,6-Diamino-1-(4-klorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1,3,5-triazin 4,4'-metilen-bis[3-hidroksi-2-naftoat] (2:1)

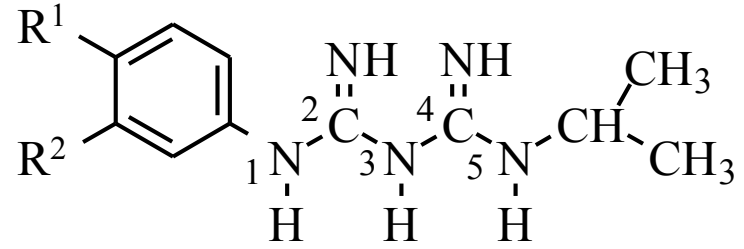


Biguanidin türevlerinin etki mekanizmaları

Bileşikler pirimetamine ve folik asidin pteridin kısmına benzeyen dihidro-s-triazin türevine metabolik olarak sikleze olmadıkça aktif değildirler. Proguanil ön ilaç olup, karaciğerde sitokrom P-450 enzimi tarafından etkin şekli olan sikloguanile dönüştürülür.



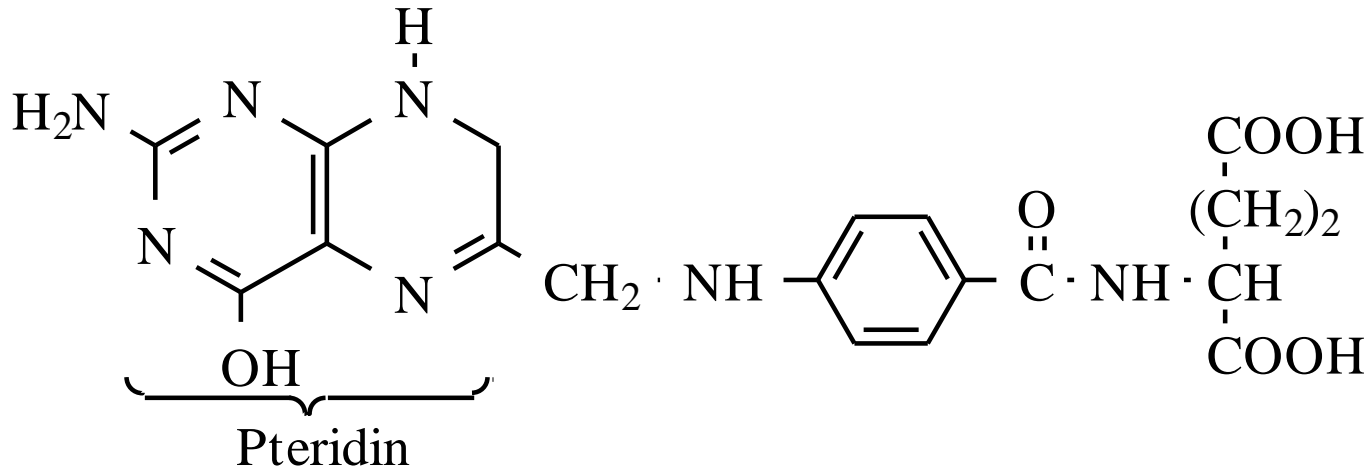
Biguanidin türevlerinde yapı-aktivite ilişkileri



- N-1 aril grubunun varlığı önemlidir; ikinci bir aril grubunun girmesi aktiviteyi azaltır.
- N-1, N-2 veya N-4 üzerindeki sübstitüentler aktiviteyi azaltır.
- N-5 üzerindeki izopropil grubunun propil grubu ile değiştirilmesi aktiviteyi azaltmaz; fakat daha uzun veya daha kısa grupların girmesi ile daha az aktif bileşikler elde edilir.
- Fenil halkasına halojen sübstitüsyonu p-konumundan olmalıdır.
- Halojenin brom veya klor olması aktiviteyi etkilemez.
- Fenil halkasının üç numaralı konumuna ikinci bir halojen sübstitüsyonu halinde aktivite ile birlikte toksisite de artar. Örneğin klorproguanil, proguanilden daha toksiktir.

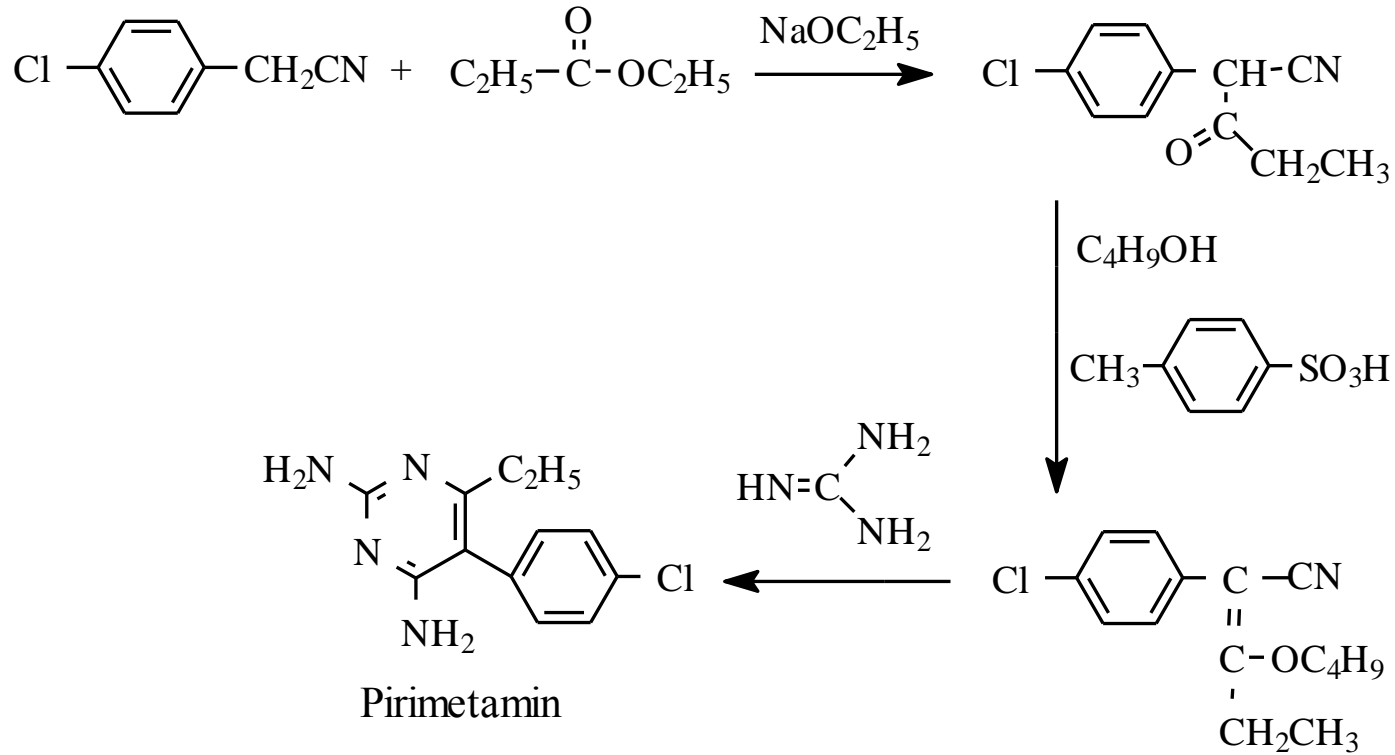
6. Diaminopirimidin türevleri

- Bu grupta pirimetamin ve trimetoprim yer almaktadır.
- Bu bileşiklerin yapıları dihidrofolik asidin pteridin kısmına benzerlik gösterir.



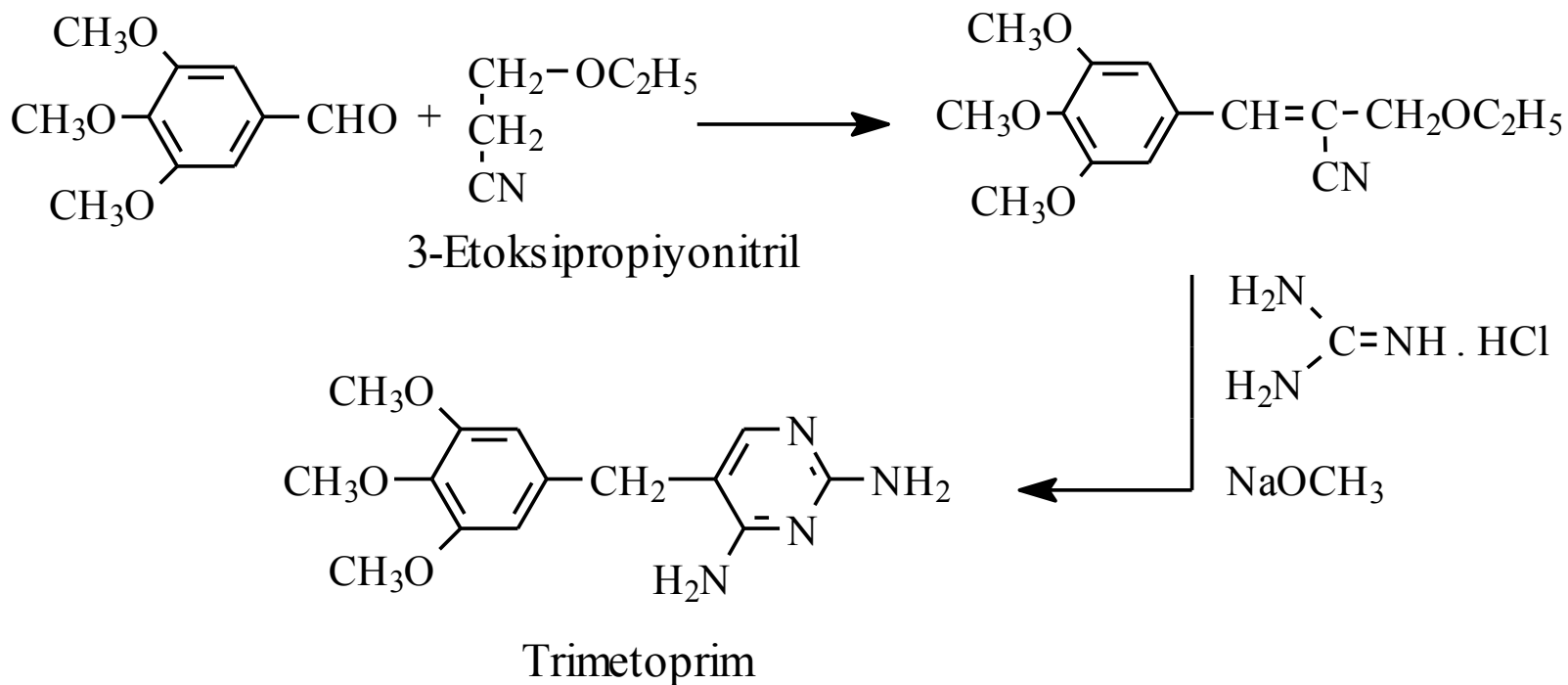
Dihydrofolik asit

Pirimetamin: 2,4-Diamino-5-(4-klorofenil)-6-etilpirimidin



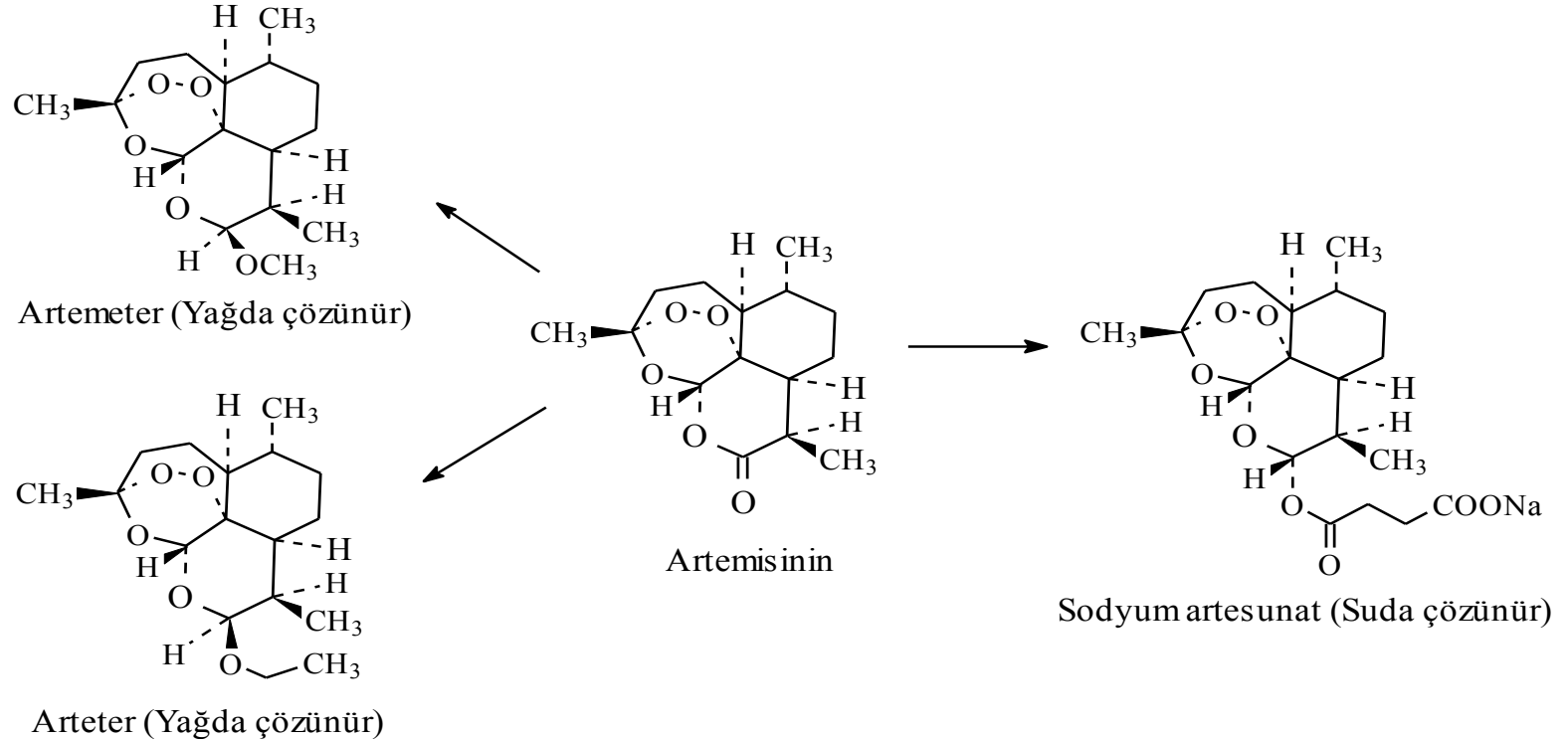
Direnç gelişmesi nedeniyle pirimetaminle monoterapi nadirdir. Pirimetamin-sülfadoksin kombinasyonu halinde kullanılır.

Trimetoprim: 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimetoksibenzil)-pirimidin



7. Seskiterpen laktonlar

Bu grupta artemeter, artemisinin, arteter ve sodyum artesunat bulunur. Sıtma tedavisinde kullanılan en yeni bileşik sınıfıdır. *Artemisia annua* bitkisinden elde edilen artemisinin suda ve yağda az çözünür. Bu bileşik, moleküle lipofilik ve hidrofilik gruplar sokularak modifiye edilmiştir. Suda çözünür türev artesunat Meflokin, yağda çözünür Artemeter ise Lumefantrin ile kombine halde kullanılmaktadır.



8. Sulfonamidler ve sulfonlar

- Sulfonamidlerden sulfadiazin, sulfadoksin, sulfametoksipridazin, sulfalen ve sulfizoksazol, sulfonlardan dapson ve diformildapson antimalaryal etki gösterir. Bu bileşikler sadece eritrositik şekillere etkilidirler.
- Sulfonamidler ve sulfonlar eritrositik parazitler üzerinde pirimetaminin öldürücü etkisini potansiyalize ederler. Bu nedenle klorokine dirençli *P. falciparum* sıtmasının tedavisinde pirimetaminle kombine halde kullanılırlar:

Pirimetamin+Sulfadoksin

Pirimetamin+Dapson

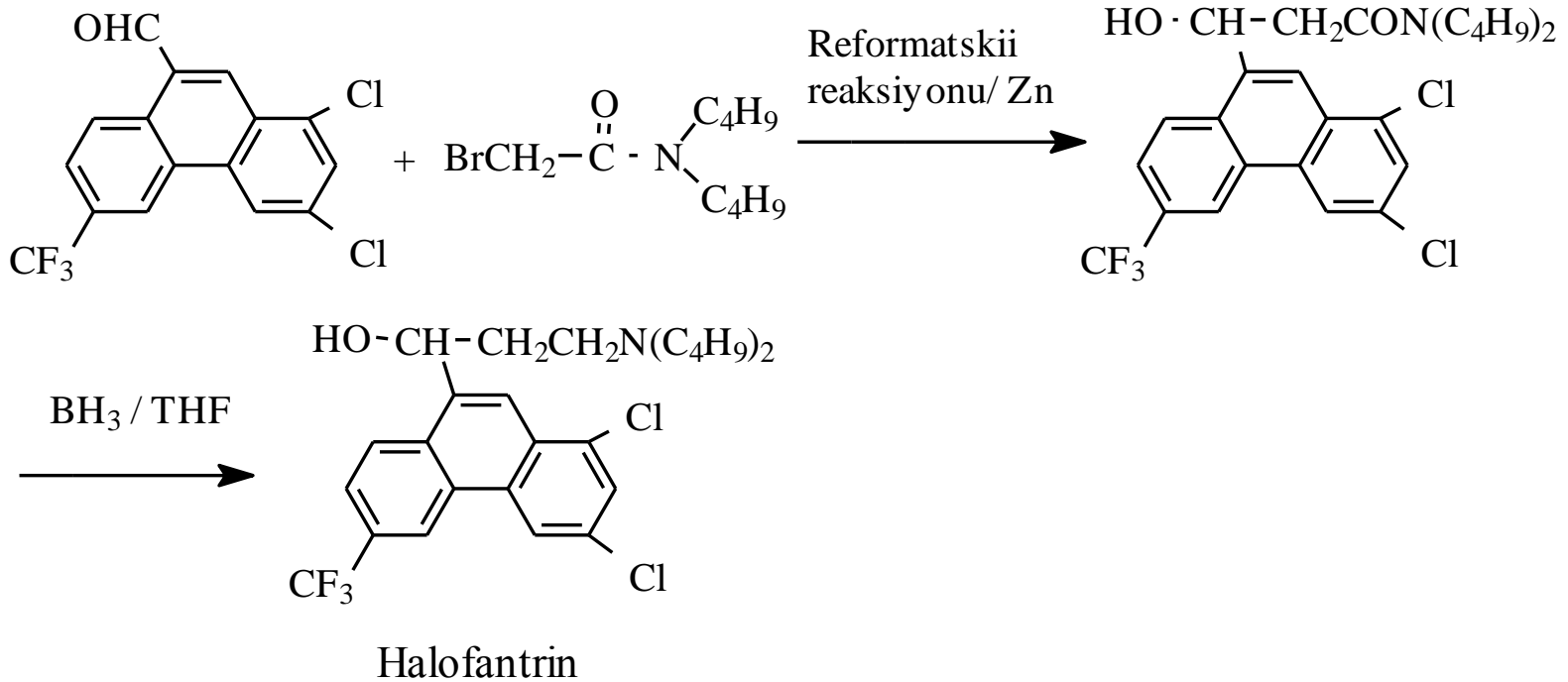
Meflokin+Pirimetamin+Sulfadoksin

9. Tetrasiklinler ve klindamisin

- Tetrasiklinler *Plasmodium*'un primer doku dönemindeki şekilleri üzerine etkilidir. Bu etkilerinin geç ortaya çıkması nedeniyle, çabuk etki gösteren kinin ile kombine edilerek *P. falciparum* sıtmasının akut nöbetlerinin tedavisinde kullanılır.
- *P. falciparum* sıtmasında 7 gün süre ile tetrasiklin ve 8 saatte bir kinin sülfat ile birlikte (her gün değil) klorokin ve sülfadoksin-pirimetamin verilir.
- *P. falciparum* sıtmasında doksisiklin, klorokine göre daha başarılı bir profilaksi sağlar.
- Tetrasiklinlerin kullanıldığı durumlarda, diğer bir antibiyotik olan klindamisin de kullanılabilir.

10. Diğer bileşikler

Halofantrin: 1,3-Dikloro- α -[2-(dibutilamino)etil]-6-(trifluorometil)-9-fenantrenmetanol



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 direnç gelişimi olursa tedavi edilemeyen sıtma vakalarıyla karşılaşma olasılığı doğacaktır.