

***Leishmania* tedavisinde kullanılan ilaçlar**

- ◆ Antileishmanial ilaçlar, bir parazit hastalığı olan leishmaniasis'in tedavisinde kullanılan ilaçlardır.
- ◆ *Kinetoplastida* sınıfından üç farklı *Leishmania* türü insanlar için patojendir:

Leishmania donovani visseral leishmaniasis'e (kala-azar hastalığı) neden olur ve retiküloendotelial sisteme, özellikle de karaciğer ve dalağa yerleşir. 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



PKDL/ Post-Kala azar Dermal



Leishmania recidivans



Diffuse cutaneous leishmaniasis

Kütanöz leismaniasis'e (Doğu çıbanı, Halep çıbanı) neden olan *L. tropica*'nın cilde yerleşerek neden olduğu lokalize lezyonlardır. Bu lezyonlar yavaş iyileşen ve ağrı oluşabilen ülserasyonlardır ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlar oluşabilmektedir. Akdeniz kıyıları, Orta Doğu, Güney Rusya ve Hindistan'da yaygın olarak çocuklar ve gençlerde görülmektedir.

Hastalığın bir doğu kökeni olmakla birlikte, doğuyla batının sınırı çok net olmadığı için, her ulus kendinden daha doğudan bir isim yakıştırmıştır. Antep Çıbanı, Halep Çıbanı, Delhi Çıbanı gibi isimlerle de anılmaktadır. Orta ve Güney Amerika, Avrupa, Afrika, Asya yaygın olduğu alanlardır. Ülkemizde de geleneksel olarak şark çıbanı izleri, doğu kökenli yurttaşlarımızın 'alamet-i farikası' gibidir.



- ◆ Fakat son zamanlarda ulaşımın kolaylaşması, turizmin gelişmesi, hem insanların hem de hastalığı taşıyan böceklerin bir yerden bir yere gidişini, dolayısıyla hastalığın da görülebilme olasılığını arttırmış ve bölgesellik özelliğini azaltmıştır.

Hastalığı yapan parazit) bir hücreli bir hayvancık olup, 'Tatarcık' adı verilen irice sineklerin ısırmasıyla bulaşır. Bu sinekler, hayvanları başka insanlardan veya bazı kemirgenler, köpek, çakal, tilki gibi hayvanlardan alıp, insanlara taşır. Isırılan bölgede parazitin tipine ve hastanın direncine göre, altı aydan bir kaç yıla kadar olabilen (genellikle bir yıl gibidir ve bu nedenle 'Yıl Çıbanı' adı da verilir) bir süre içerisinde iyileşir. Önce bir kızartı, sonra yerinde bir yara ve kabuklanma oluşur, geçerken de çok karakteristik izini bırakır. Tedavide erken davranılırsa iz bırakmadan iyileşme şansı olabilir.

- ◆ *L. braziliensis* mukokütanöz leishmaniasis olarak da isimlendirilen Amerikan leishmaniasisi'nin etkenidir.
- ◆ Hastalık hem insanlarda, hem de hayvanlarda görülebilir. Bulaşma, bu organizmayı taşıyan kemirici hayvanlardan veya diğer küçük hayvanlardan *Phlebotamus* veya *Lutzomyia* cinsi sineklerin sokmasıyla olur.

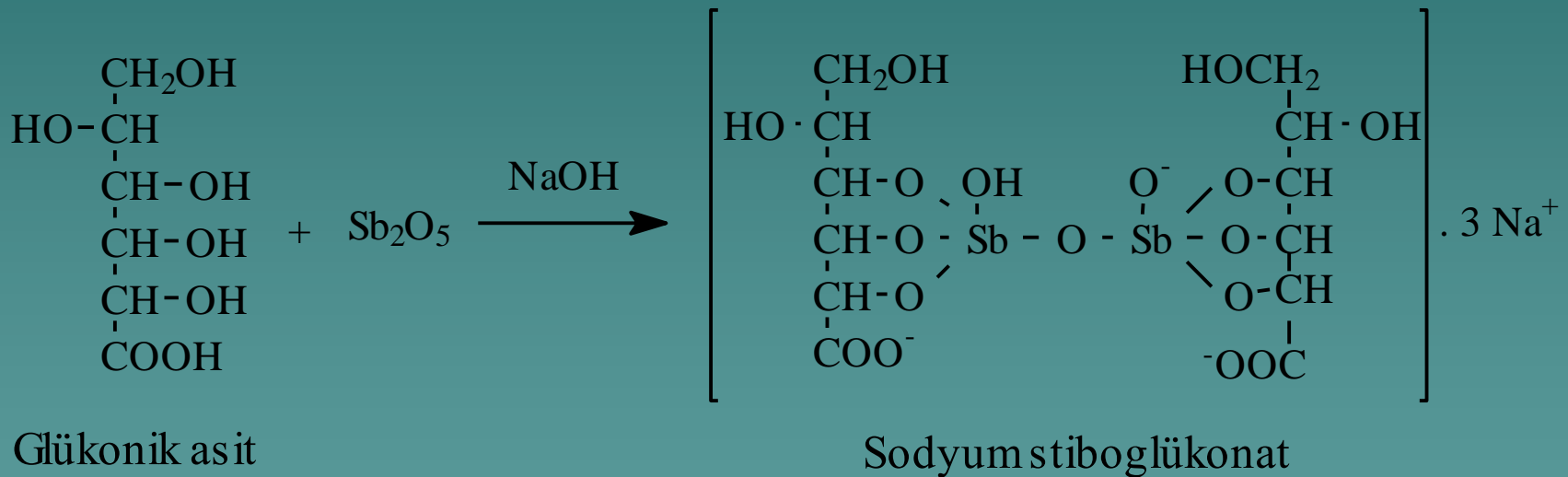


Tedavide kullanılan başlıca ilaçlar :

- ◆ Organik antimon bileşikleri: Beş değerli organik antimon bileşikleri *in vivo* şartlarda güçlü antileishmanial etki gösterirler. Üç değerli antimon bileşiklerinde de antileishmanial etki gözlenir; ancak bu bileşikler toksisiteleri nedeniyle *Leishmania* tedavisinde kullanılmazlar.
- ◆ Diamidin türevleri
- ◆ Antibiyotikler

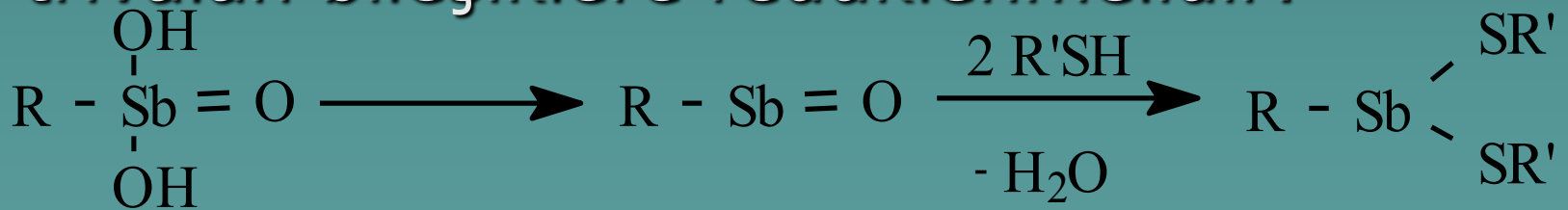
1. Organik antimon bileşikleri

Sodyum stiboglükonat: Antimon sodyum glukonat

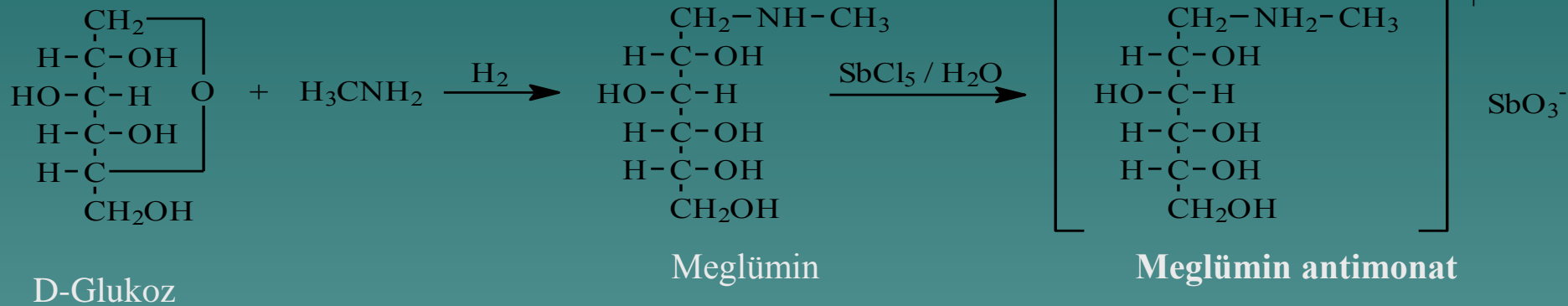


Visseral leishmaniasis'in tedavisinde kullanılır.

Antimon bileşikleri, parazitin esansiyel enzim sistemlerindeki sülfhidril yapıları ile kovalan bağ oluşturmak suretiyle toksik etkisini gösterir. *In vitro* aktivitelerinin düşük olması nedeniyle, bu bileşiklerin trivalan formda etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bu nedenle pentavalan antimon bileşikleri öncelikle aktif olan trivalan bileşiklere redüklenmelidir:



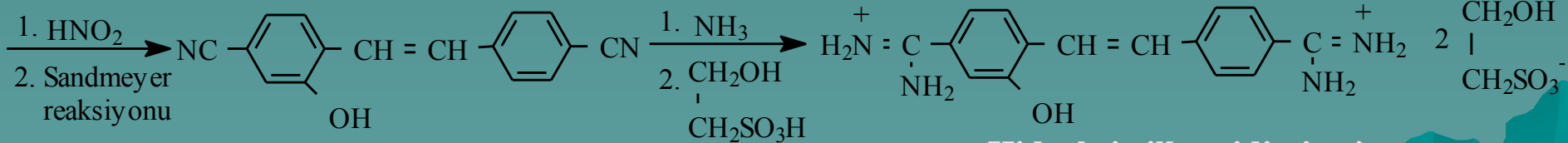
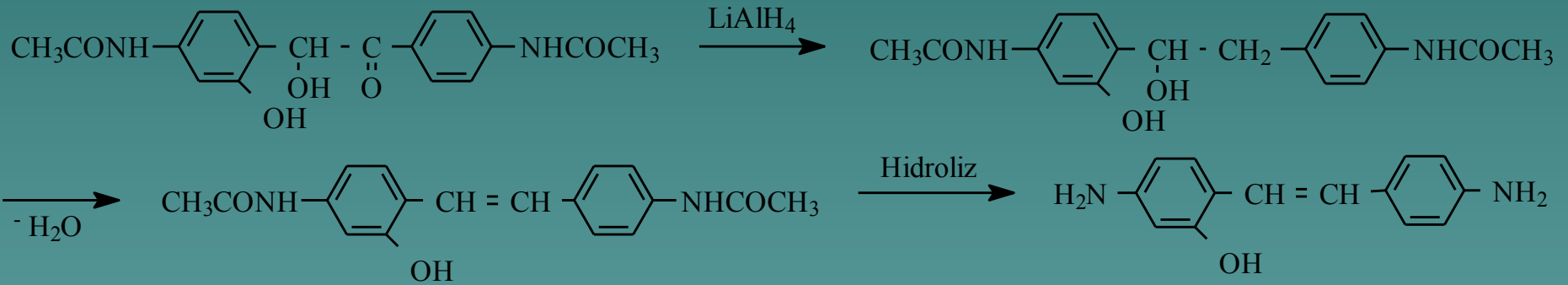
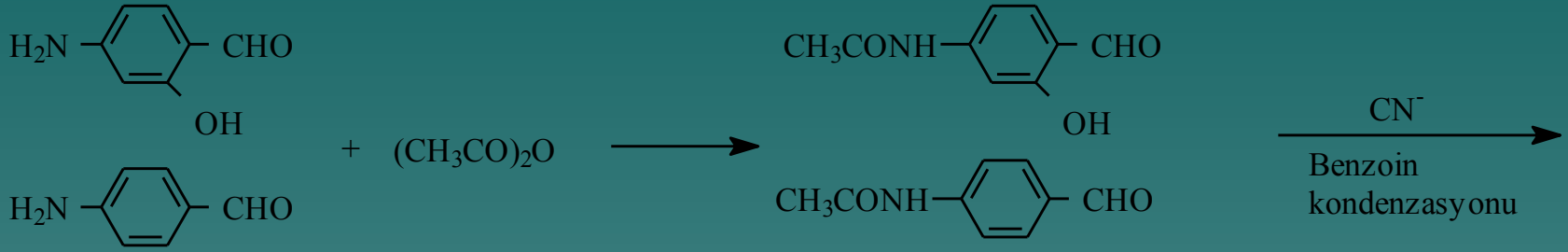
Meglümin antimonat: N-Metil-D-glukamin antimonat



Leishmania tropica'nın neden olduğu cilt leishmaniasisi'nde kullanılır; visseral leishmaniasis'de etkili değildir.

2. Diamidin türevleri

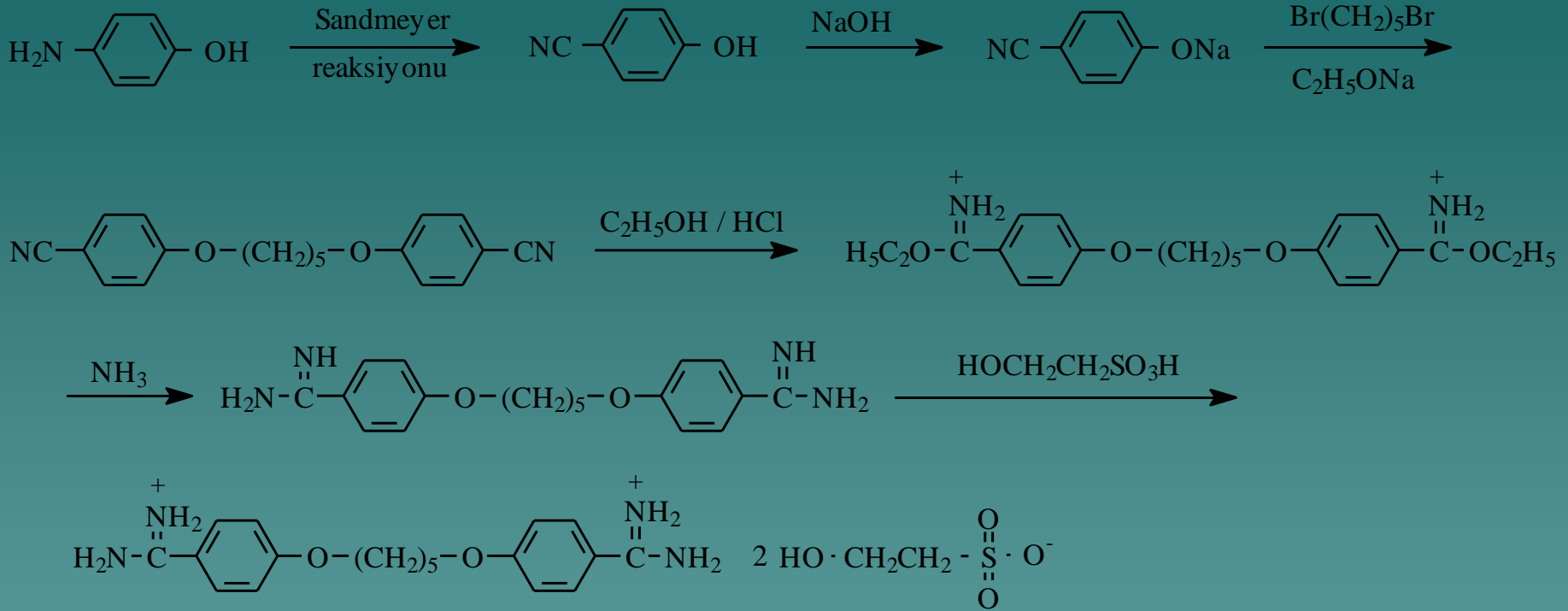
Hidroksistilbamidin izetiyonat: 2-Hidroksi-4,4'-stilbendikarboksami-din diizetiyonat



Hidroksistilbamidin izetiyonat

Leishmania'nın ve Afrika tripanozomiyazisinin tedavisinde kullanılır. Ayrıca antifungal olarak da kullanılmaktadır.

Pentamidin izetiyonat: 4,4'-(Pentametilendioksi)dibenz- amidin bis (β-hidroksietansülfonat)



Pentamidin izetiyonat

Leishmania donovani, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma gambiense* ve *T. rhodesiense* üzerindeki etkisi kuvvetlidir.

3. Antibiyotikler

- ◆ **Amfoterisin B:** *Leishmania* tedavisinde sodyum stiboglükonatla yapılan tedavinin başarısız olduğu veya bu bileşiğin kontrendike olduğu durumlarda polien grubu antibiyotiklerden amfoterisin B, pentamidin izetiyonatla birlikte ikinci sırada tercih edilen ilaçlar arasında yer almaktadır.
- ◆ **Paromomisin:** Aminoglikozit antibiyotiklerden paromomisin, son yıllarda kütanöz ve visseral leishmaniasis'in tedavisinde kullanılmaktadır.

Antitrikomonal ilaçlar (Trikomonasitler)

- ◆ Antitrikomonal ilaçlar, *Trichomonadida* sınıfı protozoaların intestinal veya ürogenital kanalda neden oldukları trikomoniyazis adı verilen parazit enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlardır.
- ◆ *Dientamoeba fragilis*, *Pentatrichomonas hominis*, *Trichomonas tenax* ve *T. vaginalis* insanda enfeksiyon oluşturan türlerdir. Bunlardan sadece *D. fragilis* ve *T. vaginalis* patojen olarak değerlendirilir.
- ◆ *D. fragilis* etkin bir tedavi ile iyileşen, kronik bağırsak semptomları oluşturur. Trikomoniyazisin en önemli etkeni *Trichomonas vaginalis*'tir. Bu parazit genellikle vajinal mukozada yaşar; her iki sekste (kadınlarda % 60, erkeklerde % 10 oranında) ürogenital kanalın çeşitli bölgelerine yerleşebilir. Enfeksiyon cinsel temasla direkt olarak veya tuvalet eşyaları aracılığı ile indirekt olarak taşınır.

- ◆ Dünyada yılda 200 milyondan fazla kişi enfekte olmaktadır. *Trichomonas* özellikle üretrada devamlılığını sürdürebildiğinden, enfeksiyon sıklıkla tekrarlanır. Vajinal mukusta *T. vaginalis* bulunmasa bile, idrarda, erkekte üretrada, her iki cinsten periüretral bez ve kanallarda, rektumda bulunabilir.
- ◆ *T. vaginalis* kadınlarda vajinit, üretrit ve sistite neden olur. Erkeklerde ise spesifik olmayan üretrit oluşturur.
- ◆ Başarılı bir tedavi eşlerden sadece bir tanesi enfekte olsa bile, her ikisinin aynı anda tedavi edilmesi ile mümkündür.

Trikomoniyazis tedavisinde kullanılan ilaçlar

◆ Sistemik trikomonasitler

Metronidazol, tinidazol, ornidazol, nimorazol ve seknidazol

◆ Topik trikomonasitler

İyodokinol = diiyodohidroksikinolin ve povidon-iyot
Bu bileşikler vajina enfeksiyonlarının nüksetmesini önleyebilir ve vajinanın normal florasının yeniden yerleşmesine yardımcı olur.

◆ Yardımcı ilaçlar

Topik kullanılan trikomonasitlerin mukusa penetre olmasına yardımcı olan bileşiklerdir. Topik trikomonasitlerle veya diğer bileşiklerle kombine halde kullanılırlar.

- Vajina pH'sını düzelterler (borik asit, laktik asit)
- Nemlendirici ajanlar (sodyum lauril sülfat)

Tripanozoma tedavisinde kullanılan ilaçlar (Tripanositler)

- ◆ Antitripanozomal ilaçlar (=tripanositler) *Trypanosoma* grubu parazitlerin neden olduğu tripanozomiyazisin tedavisinde kullanılan ilaçlardır. İnsanda enfeksiyon yapan *Trypanosoma* türleri *Trypanosoma cruzi*, *T. gambiense* ve *T. rhodesiense*'dir.
- ◆ *T. cruzi*'nin neden olduğu enfeksiyon, 1909 yılında Brezilyalı doktor *Carlos Chagas* tarafından keşfedildiği için *Chagas hastalığı* olarak bilinir. Çeçe sinekleri tarafından taşınan *T. gambiense* ve *T. rhodesiense* Afrika tripanozomiyazisi veya uyku hastalığı olarak isimlendirilen parazit enfeksiyonundan sorumludur.

- ◆ Hastalığın iki dönemi vardır: Enfeksiyonun başlangıcından kısa bir süre sonra görülen akut dönem ve kalp, ösefagus, bağırsak, periferik sinir sisteminin etkilendiği kronik dönem. Bu iki dönem arasında 15-20 yıl veya daha fazla süre geçebilir. Bu dönem sırasında hastalık görülmeksizin enfeksiyon mevcuttur.
- ◆ Erişkinlerde hastalığın kronik şekli kardiyomiyopati, megakolon, megaösefagus ve ölümlerle sonuçlanır. *Chagas* hastalığının tedavisi için sadece iki ilaç benznidazol ve nifurtimoks piyasada mevcuttur. Bu ilaçlar akut dönemde çok etkilidir; enfeksiyonun kronik dönemlerinde çok az etki gösterirler.

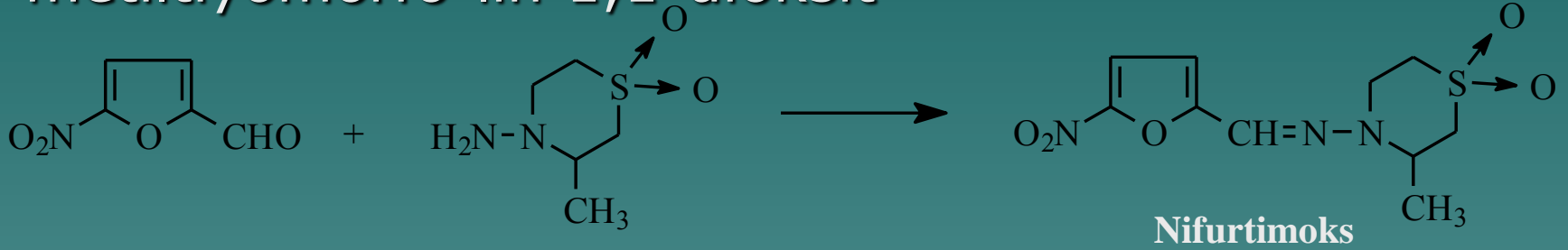
- ◆ Hastalığın erken dönemlerinde parazit lenf sistemini etkiler; aralıklı ateş nöbetleri, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve taşikardi oluşturur.
- ◆ Uyku hastalığı olarak isimlendirilen geç dönemlerde parazit santral sinir sistemini etkiler ve baş ağrısı, koordinasyon bozukluğu, mental durgunluk gözlenir. Afrika tripanozomiyazisi ilerlediğinde hasta devamlı uyur, zayıflar ve eğer iyi tedavi edilmezse ölür.
- ◆ Afrika tripanozomiyazisinin tedavisi için piyasada bulunan ilaçlar toksik reaksiyonlara neden olur. Bu nedenle hastanın hastanede tedavi edilmesi gerekir.

İnsanlarda kullanılan tripanosit ilaçlar:

- ◆ 5-Nitrofuran türevleri
- ◆ Üre türevleri
- ◆ Organoarsenik bileşikleri
- ◆ Diamidin türevleri
- ◆ 2-Nitroimidazoller
- ◆ Amino asit türevleri

1. 5-Nitrofuran türevleri

Nifurtimoks: 4-[(5-Nitrofurfuriliden)amino]-3-metiltiyomorfo-lin 1,1-dioksit



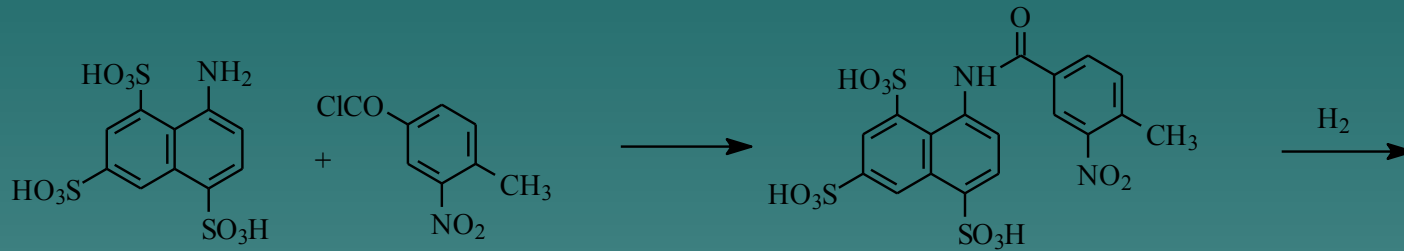
Chagas hastalığının tedavisinde kullanılır.

Etki mekanizması: 5-Nitrofuran türevleri, etkilerini süperoksit anyonu, hidrojen peroksit gibi kimyasal olarak reaktif serbest radikal ara ürünler aracılığı ile gösterirler

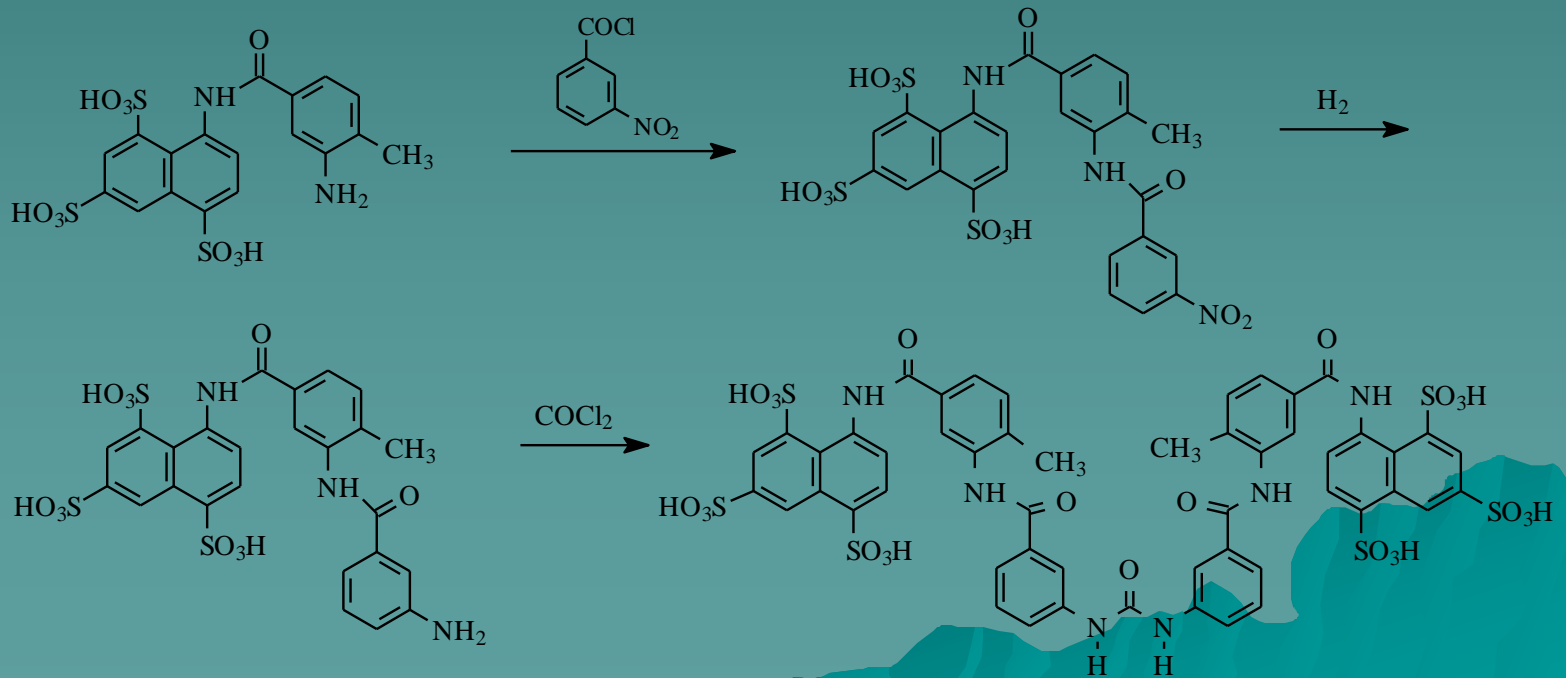
Hücre için zararlı olan serbest radikaller, çeşitli hücre komponentleri ile etkileşirler. *T. cruzi*'de katalaz ve glütatanyon peroksidaz enzimlerinin bulunmaması nedeniyle, parazit hidrojen peroksite karşı savunmasızdır. Buna karşılık, memeli hücrelerinde gibi serbest radikallerin letal etkilerini önleyen çok sayıda enzim vardır.

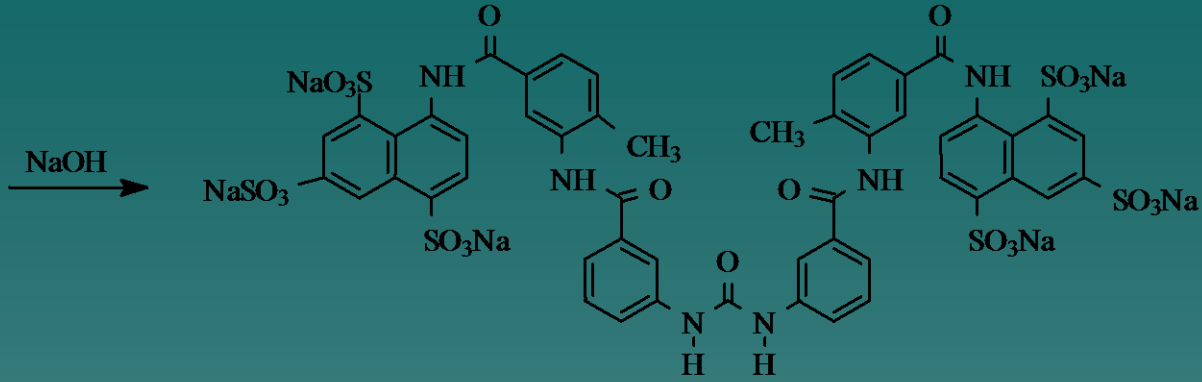
2. Üre türevleri

Suramin sodyum:



1-Naftilamin-4,6,8-trisülfonik asit





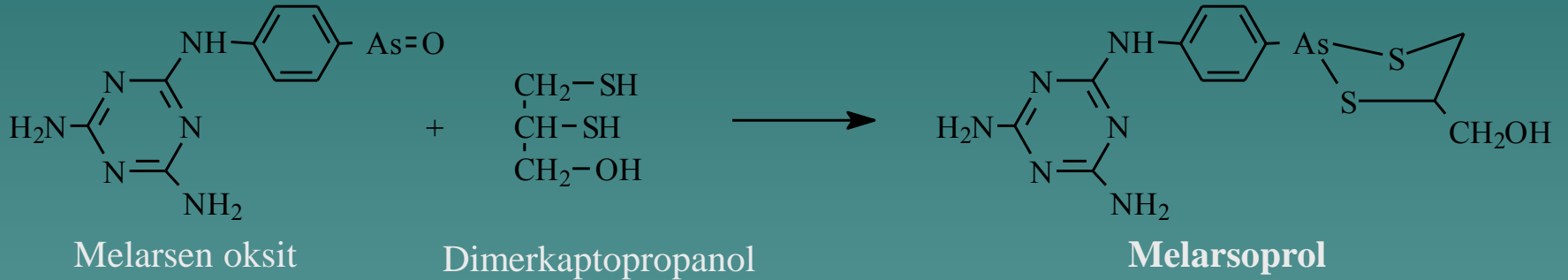
Suramin sodyum

Suramin sodyum, tripanozomada gliserol-3-fosfat oksidaz enzimini inhibe ederek, parazitte glikolizi bloke eder. Tripanozomaya gerekli enerjiyi sağlamak için glikolize ihtiyaç duyulduğundan, metabolizmadaki bu bozukluk parazitin ölümüne neden olur.

Afrika tripanozomiyazisinin profilaksi ve tedavisinde kullanılır.

3. Organoarsenik bileşikleri

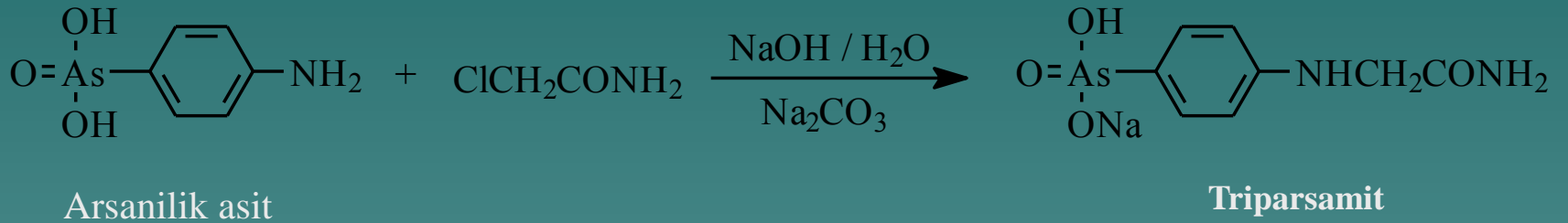
Melarsoprol: 2-[4-[(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-il)amino]fenil]-1,3,2-ditiyarsolan-4-metanol



Suramin sodyumla birlikte veya suramin sodyum tedavisinden sonra Afrika tripanozomiyazisinin tedavisinde kullanılır.

Trivalan arsenik bileşiği olması nedeniyle çok toksiktir.

Triparsamit: N-(Karbamoilmetil)arsanilik asit mono_ sodyum tuzu



Beş değerli arsenik içeren bir bileşiktir. Güçlü tripanosit etkiye sahiptir. Afrika tripanozomiyazisinin tedavisinde kullanılır.

Tripanozomada ilaca karşı direnç çabuk gelişir. Suraminle birlikte kombine edilerek kullanılır.

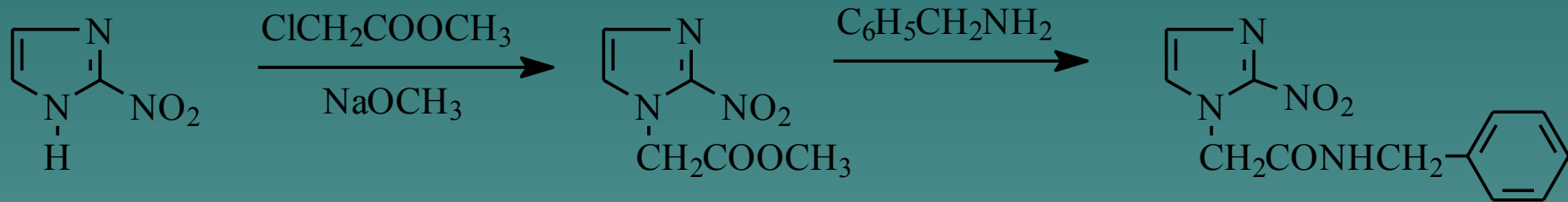
4. Diamidin türevleri

Pentamidin izetiyonat

Trypanosoma gambiense ve *T. rhodesiense*'ye karşı güçlü etkili, *T. cruzi*'ye karşı etkisiz bir bileşiktir. Etkisini DNA replikasyonunu ve glikolizi bozmak suretiyle gösterdiği sanılmaktadır.

5. 2-Nitroimidazoller

Benznidazol: N-Benzil-2-(2-nitroimidazolil)asetamid

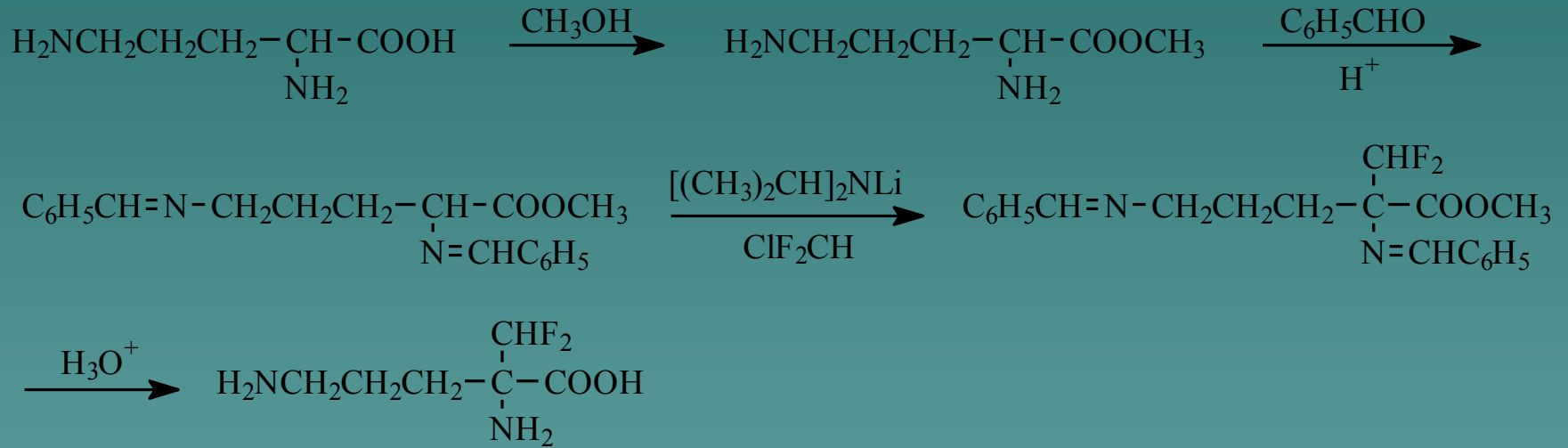


Benznidazol

T. cruzi'nin neden olduğu enfeksiyonlarda etkili bir bileşiktir.

6. Amino asit türevleri

Eflornitin: DL- α -Difluorometilornitin



Eflornitin

T. gambiensis'in neden olduğu enfeksiyonlarda etkilidir.