

KAN VE DOKU PROTOZOONLARINA KARŞI KULLANILAN YENİ İLAÇLAR

Sibel ERGÜVEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
sibel.erguven@gmail.com

ÖZET

Ülkemizde en sık görülen kan ve doku protozoonlarının neden olduğu hastalıklar arasında sıtma, toksoplazmosis ve leishmaniasis sayılabilir. Son yıllarda klasik tedavide kullanılan ilaçlara karşı artan direnç nedeniyle yeni tedavi seçenekleri önem kazanmıştır. Bu makalede sıtma, leishmaniasis ve toksoplazmosis tedavisi ve geliştirilen yeni ilaç modelleri sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: leishmaniasis, sıtma, tedavi, toksoplazmosis, yeni ilaçlar

SUMMARY

Novel Drugs for the Treatment of Blood and Tissue Protozoa

Malaria, toxoplasmosis and leishmaniasis are among the most common diseases caused by blood and tissue parasites in our country. In recent years, alternative therapies gained importance due to the increasing resistance against the drugs being used in conventional therapy. In this article, malaria, leishmaniasis and toxoplasmosis therapy and recently introduced novel drug options are discussed.

Keywords: leishmaniasis, malaria, novel drugs, therapy, toxoplasmosis

Tüm dünyada en yaygın halk sağlığı problemi olmasına karşın çeşitli nedenlerle ihmal edilen paraziter hastalıkların, insan sağlığına verdiği zararın yanında özellikle endemik bölgelerde devlete verdiği ekonomik kayıplar ileri boyutlara ulaşmaktadır. Paraziter hastalıkların kontrolünde en temel faktör hastaların etkin ve başarılı bir şekilde tedavisidir. Günümüzde kullanılan sınırlı sayıda antiparaziter ilaç bulunmaktadır ve direnç gelişimi bildirilmektedir. Ayrıca etkili antiparazitik aşular geliştirilememiştir. Paraziter infeksiyonların tedavisi için ilaç geliştirme çalışmaları azdır. Daha çok gelişmekte olan ülkelerde ve gelişmiş ülkelerin sosyoekonomik düzeyi düşük kesiminde yaygın olan bu hastalıklara karşı ilaç geliştirilmesinin ticari değeri sınırlıdır. İlaçların bir çoğunun etki mekanizmasının tamamen aydınlatılamamış olması çalışmaların maliyetini yükseltmektedir. Parazitlerin insan hücreleri gibi ökaryot yapıda olmaları, seçici toksisite gösteren ilaçların geliştirilmesini zorlaştırır^(27,28).

Kan ve doku protozoonlarının neden olduğu paraziter hastalıkların bazıları için ülkemiz

endemik olarak kabul edilmektedir. Burada sıtma, visseral ve kutanöz leishmaniasis ve toksoplazmosiste uygulanan klasik tedaviler ve yeni geliştirilen ilaçlar konu edilmektedir.

SITMA

İnsanları infekte eden başlıca *Plasmodium* türleri *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* ve *P.ovale*'dir. Yeni bir tür olarak tanımlanan *P.knowlesi* Güney Doğu Asya'da birkaç olguya neden olmuştur. En ağır klinik tablodan sorumlu tür *P.falciparum*'dur⁽²⁶⁾.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dünya çapında 3.3 milyar insanın sıtma riskiyle karşı karşıya olduğunu bildirmiştir. WHO'nun 2011 yılı sonunda yayınladığı "Dünya Sıtma Raporu"na göre 2010 yılında yaklaşık 216 milyon sıtma olgusunun gözlemlendiği, bunların ise yaklaşık 655000'inin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Sıtma, infeksiyon hastalığına bağlı olarak gelişen ölüm nedenleri arasında dünya çapında beşinci, Afrika'da ise ikinci sıradadır⁽⁴⁹⁾.

Türkiye'de son 20 yılda kaydedilen toplan 1651 sıtma olgusunun 132'si *P.vivax*, 301'i

P.falciparum, 15'i *P.malariae* ve 1'i *P.ovale* ile oluşurken 22 olguda *P.vivax* ve *P.falciparum* koinfeksiyonu görülmüştür. Türkiye'de özellikle *P.falciparum*'a bağlı dış kaynaklı sıtma olgularının araştırılması ve kontrol altına alınması gerekmektedir⁽³³⁾.

Sıtmanın hızlı tanısı ve etkili tedavisinin sağlanmasıyla morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır. Antimalaryal ilaçların seçiminde özellikle *Plasmodium* türü, evrim dönemleri (kan ve doku şizontları, hipnozoitler, gametositlere yönelik) ve ilaç direnci göz önünde bulundurulmalıdır⁽²⁾.

Sıtma tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar: Kinolin türevleri (kinin, klorokin, meflokin, primakin), antifolatlar (sulfadoksin/primetamin), artemisin ve atovakon olarak gruplandırılabilir⁽²³⁾.

Klorokin

4-aminokinolin grubu içinde en çok kullanılan kan şizontosididir. İlk çıktığı yıllarda sıtma ilaçları arasında geniş spektrumlu olarak bilinmekteyken, yıllar içinde *P.falciparum* ve *P.vivax*'ta ilaca dirençli olgularda artış gözlenmiştir⁽⁴¹⁾. Aseksüel intraeritrositik *Plasmodium*, hemoglobini veziküllerde biriktirerek parçalamakta ve aminoasit gereksinimi için kullanmaktadır. Hemoglobinin parçalanmasıyla açığa çıkan serbest hem, parazite toksik olan ferriprotoporfirin IX olarak eritrosit içinde depolanmaktadır (FPPIX). FPPIX, toksik olmayan malarya pigmentine polimerize edilir. Klorokin, hem polimerazı inhibe ederek toksik etki açığa çıkarmaktadır⁽⁴³⁾.

İlacın oral ve parenteral formu bulunmaktadır. Hem tedavide hem profilakside kullanılır. Karaciğer aşamasındaki paraziti uzaklaştırmadığından, akut infeksiyon klorokinle tedavi edildikten sonra primakinle uygulama devam ettirilir. Türkiye'deki yerli olguların hepsinde *P.vivax* etken olduğu için tedavi protokolü klorokin ve primakinin birlikte kullanımı şeklindedir. Diğer türlerin etken olduğu nadir dış kaynaklı ve komplikasyonlu olgularda farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır.

Kinin

En eski sıtma ilacıdır ve ilk olarak Güney

Amerika'da kinkona ağacı kabuğundan elde edilmiştir. Sentetik olarak da üretilmektedir. FFPIX ile kompleks oluşturarak hemoglobin sindirimiyle etkileştiği, hücre lizisine ve şizont ölümüne yol açtığı sanılmaktadır. Dört türün kan şizontlarına karşı hızlı etkilidir. *P.vivax* ve *P.ovale*'de gametositlere de etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Komplike olmayan sıtma tedavisinde önerilir. Şiddetli olgularda IV hazırlanabildiği için tercih edilmektedir. Genelde monoterapiye direnç nedeniyle tetrasiklin, doksisisiklin veya klindamisinle kombine edilerek tedavi önerilmektedir. Yan etkisi çöktür⁽³⁾.

Meflokin

Sentetik kinolin bileşiklerinden olup, klorokin dirençli olgularda Asya ve Afrika'da tedavi ve profilakside yaygın kullanılmaktadır. Kan şizontosididir. *P.falciparum* için dirençli olgular bildirilmiştir. Bu bakımdan artemisin türevleriyle kombine şekilde kullanılmaktadır.

Halofantrin

Plasmodium'ların mitokondri ve hematozoin veziküllerini bozarak etkili olan bu kan şizontosidi, klorokin dirençli olgularda önerilse de kardiyak aritmi riskinin fazla oluşu nedeniyle birçok ülkede kullanılmamaktadır.

Lumefantrin

Halofantrine kıyasla antimalaryal aktivitesi düşük olmakla birlikte kardiyak yan etkisi yoktur.

Primakin

8 aminokinolinlerden olup, diğer antimalaryallerden farklı olarak *Plasmodium*'ların karaciğer ve seksüel kan dönemlerine etkilidir. *P.vivax*'ta radikal tedavide (nüksleri önlemede hipnozoitlere etkili) lisans almış tek ilaçtır. *P.falciparum*'a karşı da etkili olup, GGPD yetmezliği olanlarda hayatı tehdit edebilen hemoliz riski nedeniyle önerilmemektedir. Eritrositik evreleri elimine etmek için klorokinle (kan şizontosidi) birlikte önerilir.

Tafenokin

Primakinin lipofilik bir türevidir. *Plasmodium*'un kan ve karaciğer evrelerine etki-

lidir. Gametosidal aktivite düşüktür. Primakine benzer şekilde etkisinin yanı sıra hem polimerizasyonunu inhibe edici etki de gösterir. *P. vivax*'ta hipnozoit formlara etki için de önerilmektedir⁽⁴³⁾.

Antifolatlar

Primetamin/sülfadoksin kombinasyonu

Primetamin sentetik bir aminopirimidin olan antimalaryal ajandır. Sülfadoksin ise uzun etkili bir sülfonamiddir. Primetamin, *Plasmodium*'a ait dihidrofolat redüktazı inhibe ederek aseksüel eritrositik evreyi etkilemektedir. Tek başına kullanıldığında hızla direnç geliştiğinden sülfonamidle kombine kullanılır. Folat sentez yolu bloke edildiğinde, sonuçta *Plasmodium*'da DNA replikasyonu önlenir. *P.falciparum* tedavi ve profilaksisinde etkin olmakla birlikte uzun süren profilaksi önerilmez. Direnç gelişimi de söz konusudur.

Artemisin

Çinlilerin ateşli hastalıklarda kullandığı "*Artemisia annua*" bitkisinden elde edilen doğal bir ilaçtır. Özellikle çoklu ilaç dirençli *P.falciparum* başta olmak üzere tüm türlere etkilidir. Artemisin ve türevleri (artesanat, artemeter, dihidroartemisin) en hızlı aktivite gösteren ilaçlardır. Parazitin genç küçük halka formları ve daha sonraki formlarının gelişimini engeller. Semptomlarda 1-3 günde gerileme ve parazit sayısında hızlı düşüşe neden olur. İlaç direnci olan bölgelerde ilk seçenektir. Güney Doğu Asya'da artemisin dirençli parazitler ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu bakımdan hızlı etkili artemisinle birlikte uzun yarı ömürlü ilaçlar WHO tarafından önerilmiştir (klindamisin+artemisin gibi)^(16,32). Kombine tedavide önerilen diğer ilaçlar arasında artesunat-meflokin, artemeter-lumefantrin, artesunat-sülfadoksin/primetamin, artesunat-pronaridin, dihidroartemisin-piperakin sayılabilir^(17,24).

Atovakon

Tek başına antimalaryal aktivitesi zayıftır. Mitokondriyal elektron transport zincirini inhibe eder. Sitokrom bc1 kompleksine bağlanarak, mitokondriyal membran potansiyelinin hızlı

yıkımına yol açar⁽¹⁰⁾. Dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür ve eritrositik döneme etkilidir. Proguanille güçlü bir sinerji gösterir (Malarone). Bu kombinasyon endemik bölgelerde profilaksizde, hipnozoit dışı karaciğer evrelerine karşı etkilidir. *P.falciparum*'da klorokin ve meflokin duyarlı suşlarda kullanılabilir. Ancak *P.vivax* ve *P.ovale*'de hipnozoitlere karşı etkisi yoktur⁽⁴³⁾.

Sıtmada antibiyotiklerin kullanımı

Sıtmada antibiyotiklerin kullanımı, klorokin dirençli *P.falciparum* olguları yaygınlaştıkça 1970 yılında gündeme gelmiştir. *Plasmodium* türlerine karşı denenen antibiyotikler mitokondride protein biyosentezi ya da "apikoplast" üzerinde etkilidirler. Mitokondri ve apikoplast prokaryotik hücre orijinli olduklarından antimalaryal antibiyotikler için hedef olmaları doğaldır⁽¹⁸⁾. Kloroplast benzeri bir organel olan apikoplast ilaçlar için iyi bir hedeftir⁽²⁵⁾. Antibiyotikler, apikoplast proteinlerinin yapımını bloke ederek sonuçta bir çok sentez yollarının inhibisyonuna yol açarlar. Birçok antibiyotik sıtmada ilk hücre içi siklusta görünen bir etki oluşturmazken, parazitler yeni konak hücreye invazyondan sonraki ikinci siklusta öldürülürler. Bu fenomene "Gecikmiş ölüm etkisi" adı verilmiştir. Bu etkiye bağlı olarak antibiyotikler tek ajan olarak uygulandıklarında parazitlerin temizlenme süreleri uzundur. Bu durum özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde sorun yaratabilir. Antibiyotiklerin bu nedenle hızlı etkili bir antimalaryalle birlikte kullanımı önerilir (kinin, artesunat gibi)⁽¹⁹⁾.

Sıtmada denenen antibiyotiklerin başlıcaları:

Doksisiklin

Profilaksizde, çoklu dirençli *P.falciparum* olgularında önerilmektedir. Kinin veya artesunatla kombine edilerek uygulanması tercih edilmektedir. Kan evrelerine yavaş ancak belirgin seviyede etkindir. Hamilelerde ve 8 yaş altı çocuklarda önerilmez⁽¹³⁾.

Klindamisin

Hamilelikte ve küçük çocuklarda doksisikline alternatif olarak hızlı etkili bir antimalaryalle birlikte önerilmektedir⁽²⁰⁾.

Azitromisin

Profilaktik olarak *P.vivax*'ta etkin olabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek dozda ve kininle kombine şekilde uygulandığında etkinliğin arttığı gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾.

Fosmidomisin

Antibiyotik olmasına rağmen, apikoplast protein biyosentez yolu inhibisyonu ile oluşan "geç ölüm etkisi" yoktur. Hızlı etkili bir antimalaryaldir. Klindamisin ya da artesunatla kombine edilerek uygulandığında iyi sonuç alınmıştır⁽⁴³⁾.

Rifampin

Hızlı etkilidir. Bu bakımdan apikoplast dışı hedefi olduğu düşünülmektedir. *P.falciparum*'da kombinasyonda kullanımın daha etkin olabileceği, ancak tüberküloz koinfeksiyonu ve ilaç direncinin göz önünde bulundurulması gerektiği ileri sürülmüştür^(1,14).

Florokinolonlar

Klorokin duyarlı ve dirençli *P.falciparum*'da eritrositik döneme etkili olduklarına dair çalışmalar bulunmaktadır. Etkilerinin apikoplast üzerinde olduğu gözlenmiştir^(5,13). Siprofloksasin, grepafloksasin en etkin ilaçlar olup, siprofloksasinin karaciğer penetrasyonunun iyi olduğu, hepatik şizontlara karşı ve profilaksiste önemli olabileceği ileri sürülmüştür^(6,29).

Antifungallerin sıtmada kullanımı

Artemisinlerin kullanılmadığı olgularda *P.falciparum*'a karşı antifungallerin etkinliği araştırılmıştır. Klotrimazol, flukonazol, itrakonazol ve kaspofunginin invitro etkin olabileceği gözlenmiştir⁽³⁶⁾.

Bitki ekstralarının kullanımı

Kinin ve artemisin'in kullanımından sonra birçok bitki ekstresi antimalaryal ilaç olarak özellikle *P.falciparum*'da denenmiştir⁽¹¹⁾. Etil asetat ve metanolle ekstrakte edilen bitkilerden en iyi sonuç alınanları "*Phyllanthus emblica* yaprağı" ve "*Syzygium aromaticum* çiçeği" olmuştur. Ginseng ekstralarının çoklu dirençli suşlarda antiparazitik aktiviteleri olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır^(8,22).

Yeni hedefler

Plasmodium türleri, memeli konaktan çok farklı metabolik sistemlere sahiptir ve bu sistemler önemli ilaç hedefleridir. Glikoz transportunda iş gören enzimler, malaryal proteazlar (falcipain-sistein proteaz), histonlar, protein kinazlar, nötral amino peptidazlar parazitin antioksidan enzim sistemleri ilaç geliştirilmek için üzerinde çalışılan hedeflerdir^(4,30,37,46,47).

LEISHMANIASIS

Leishmania türleri visseral, kutanöz ve mukokutanöz leishmaniasis olmak üzere başlıca 3 klinik tabloya yol açarlar⁽²⁶⁾. Halen en yaygın olarak kullanılan ilaç grubu Beş değerli antimon bileşikleri olan sodyum antimon glukonat (stiboglukonat, pentostam), N-metil glukamin antimoniat (meglutamin antimoniat, glucantim)'dir. Etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. *Leishmania*'da glikozom denen organelde glukoz ve yağ asidi metabolizmasını etkiledikleri düşünülmektedir. Parenteral ya da intralezyonel enjeksiyon şeklinde uygulanırlar. Dokularda ve makrofajlarda birikmekte ve tedavi sona erdikten sonra bile antiparaziter etki devam etmektedir⁽²¹⁾. Ancak uzun süreli parenteral kullanım, toksisite, endemik bölgelerdeki yüksek maliyet, özellikle Hindistan ve Sudan'da görülen dirençli olgular ve HIV'le koinfekte kişilerde tedavi başarısızlığı gibi sorunlar nedeniyle yeni ilaçlar üzerinde çalışmalar başlamıştır^(31,34).

Pentamidin

Türkiye'de bulunmayan bir aromatik diamidin bileşiğidir. Antimonlara direnç nedeniyle ikinci bir seçenek olarak sunulmuştur. Toksik etki nedeniyle fazla tercih edilmez. Etkisi poliamin biyosentezi inhibisyonu olup, mitokondriyal membran tahribatı yapar. Pentamidin direnci de son yıllarda bildirilmiştir⁽⁴²⁾.

Amfoterisin B ve lipozomal amfoterisin B

Mantarlarda membran sterollerine bağlanarak membran geçirgenliğini arttırıp, hücre ölümüne neden olan bu ilaç, parazitlerde ergosterol öncülü olan episterole bağlanarak etki yapar. Antimon bileşiklerine ve pentamidine direnç nedeniyle önem kazanmıştır. Lipozomal amfoterisin B retiküloendotelial sistem tarafın-

dan daha iyi alınmaktadır. Bu formda yan etki daha azdır. Hindistan'da tek doz lipozomal formula, visseral leishmaniasis'te başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak kutanöz leishmaniasis'te lipozomal formula tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir⁽³⁵⁾.

Paromomisin

Mitokondriyal solunumu inhibe eden ve visseral leishmaniasis için parenteral kullanılacak bir alternatiftir. Ayrıca, paramomisin sülfat (% 15) metil benzethonium klorid (% 12) kombinasyonu kutanöz leishmaniasis'te topikal tedavide kullanılmıştır. Kutanöz formlarda % 15 paramomisin % 0.5 gentamisin kombinasyonunun (WR 279396) daha etkin olduğu ileri sürülmüştür⁽³⁴⁾. Lipozomlu paramomisinin visseral ve kutanöz formlarda daha etkin olabileceğine dair çalışmalar sürmektedir⁽³⁸⁾.

Miltefosin

Kanser tedavisi için geliştirilmiş sentetik fosfolipid analogudur. Visseral leishmaniasis'te Hindistan'da 2002 yılında kullanıma girmiş tek oral ilaçtır. Özellikle HIV koinfeksiyonunda tercih edilebilir. Kutanöz leishmaniasis için de kullanılmıştır. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Fosfokinaz C'yi inhibe ederek hücre sinyal yollarını etkilediği, apoptosis benzeri hücre ölümüne yol açtığı düşünülmektedir. Gastrointestinal sistem toksisitesi, teratojenik etkisi, yüksek maliyeti ve ilaç direnci nedeniyle tercih edilmeyebilir^(31,34).

Antifungaller

Funguslarda olduğu gibi *Leishmania*'da da ergosterol en önemli steroldür. Ketokonazol ile kutanöz leishmaniasis'te başarılı sonuçlar alınmıştır⁽³⁴⁾.

Sitamakin

Primakin analogudur. Mitokondriyal elektron transport zincirine etkili olduğu düşünülmektedir. Visseral leishmaniasis'te oral kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Pirazinamid

Hücre içi *L.major*'e karşı etkili bulunmuştur⁽³⁸⁾.

Bitki ekstrelerinin kullanımı

Makrofajlarda amastigot yükünü azaltan "propolis" "*Toxus baccata*", "afidikolin", "Hipokrellin" gibi ürünlerin amastigot ve promastigotlara etkilerinin yanı sıra immün sistem üzerinde de etkili oldukları gösterilmiştir^(34,42).

Kombinasyon tedavileri

Beş değerli antimom bileşikleriyle birlikte topikal immunomodulator olan "imikimod" (aldara) etkin bulunmuştur. Bu ilacın makrofajlarca nitrik oksit yapımını stimüle ettiği ileri sürülmüştür.

Paromomisin-sodyum stiboglukonat, miltefosin-amfoterisin B veya paramomisin, flukonazol-miltefosin ve bitki orijinli immunomodulator olan "picroliv" kombinasyonlarıyla başarılı sonuçlar alınmıştır^(34,45). Bazı sitokinlerle birlikte kombinasyonlar da denenmektedir (Amfoterisin B ile IL-12, anti CD40, anti IL-10 kombinasyonlar gibi)⁽⁴²⁾.

Yeni hedefler

Leishmaniasis'te proteaz inhibitörlerinin kullanımı üzerinde de çalışılmaktadır. Örneğin amastigotlarda virulansta rol alan sistein proteazlar önemli ilaç hedefleridir^(30,40).

Antimikrobiyal peptitlerin (AMPs) de antileishmanial aktiviteleri üzerinde araştırmalar sürmektedir (Dermaseptin, Temporin gibi). Plazma membranı AMPs'lerin esas biyolojik hedefidir. AMPs'ler *Leishmania* membran yapısını ve fosfolipid kompozisyonlarını değiştirebilirler. Ancak parazite ait GP63 gibi bazı yüzey metalloproteazların, *Leishmania*'ları antimikrobiyal peptitlerin etkisinden koruduğu, bu nedenle bazı türlerin antimikrobiyal peptitlere dirençli olduğu saptanmıştır⁽¹²⁾.

TOKSOPLAZMOSİS

Dünyada ve Türkiye'de insanların çoğu hayatlarının bir döneminde *Toxoplasma gondii* ile infekte olmalarına karşın çok azı tedaviye adaydır. Toksoplazmosis gebelerde, immün yetmezlikli kişilerde ve konjenital olgularda ciddi klinik tablolara neden olmaktadır. İmmün yetmezliklilerde tedavi sonrası profilaksi devam ettirilmelidir. Özellikle CD4 hücre sayısı 100'ün altına inmiş immün yetmezliklilerde primer profilaksi

önemlidir⁽²⁾.

Toksoplazmosis tedavisinde kullanılan ilaçlar, doku kistlerinden ziyade takizoit formlarına etkilidirler. En etkili ilaç primetamin olup, dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Folinik asitle birlikte kullanılır. Primetamin sulfadiazin kombinasyonu, primetaminin fetus üzerindeki teratojenik etkisinden dolayı 18-21. gebelik haftasından itibaren uygulanabilir. Erken gebelik döneminde spiramisin tercih edilmelidir. Spiramisinin etkisinin translokasyonla ilgili olduğu düşünülmektedir⁽²⁶⁾.

Florokinolonlar

Siprofloksasinin etkisinin *Plasmodium* türlerinde olduğu gibi "apikoplast" üzerinde olduğu ve "gecikmiş ölüm etkisi" oluşturduğu *T.gondii*'de de gözlenmiştir^(5,6). Enrofloksasin'le deneysel çalışmalar yapılmış, özellikle sulfadiazinle kombine edildiğinde etkinliğin arttığı gözlenmiştir⁽⁹⁾.

Azitromisin

Protein sentez inhibisyonu yapan bu makrolid fagositoz ve kemotaksisi stimüle edici etkisinden dolayı tercih edilebilir.

Klindamisin

Plasmodium türlerindeki etkisine benzer şekilde apikoplast üzerinde geç ölüm etkisi oluşturan bir başka ajandır⁽²⁰⁾.

Atovakon

Primetamin sulfadiazin, klindamisin veya klaritromisinle kombinasyon tedavilerinde bu ilaçla daha iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir^(7,15,39). Atovakon'un absorpsiyonu zayıf olduğundan toksoplazmosiste IV uygulama için nanosüspansiyon şeklinde hazırlanmış ve deneysel çalışmalarda etkili bulunmuştur⁽⁴⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Aditya NP, Patankar S, Madhusudhan B. Assessment of in vivo antimalarial activity of rifampicin, isoniazide and ethambutol combination therapy, *Parasitol Res* 2010;106(6):1481-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-010-1789-y>
2. Akisü Ç. Ülkemizdeki kan ve doku parazitolojilerinin tedavisi, *ANKEM Derg* 2008;22(2):66-70.
3. Akisü Ç. Sıtma tedavisi, "Akisü Ç, Korkmaz M (eds). Tıbbi Parazitolojide Tedavi, 1. baskı" kitabında s. 65-86, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:20, İzmir (2005).
4. Andrews KT, Haque A, Jones MK. HDAC inhibitors in parasitic diseases, *Immunol Cell Biol* 2012;90(1):66-77. <http://dx.doi.org/10.1038/icb.2011.97> PMID:22124373
5. Anquetin G, Greiner J, Mahmoudi N et al. Design, synthesis and activity against *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp and *Mycobacterium tuberculosis* of new 6-fluoroquinolones, *Eur J Med Chem* 2006;41(12):1478-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.07.003> PMID:17000032
6. Anquetin G, Greiner J, Mahmoudi N et al. Synthesis of new fluoroquinolones and evaluation of their in vitro activity on *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium* spp, *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14(11):2773-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.03.070>
7. Araujo FG, Lin T, Remington JS. The activity of atovaquone (566C80) in murine toxoplasmosis is markedly augmented when used in combination with pyrimethamine or sulfadiazine, *J Infect Dis* 1993;167(2):494-7. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/167.2.494> PMID:8421189
8. Bagavan A, Rahuman AA, Kaushik NK. In vitro antimalarial activity of medicinal plant extracts against *Plasmodium falciparum*, *Parasitol Res* 2011;108(1):15-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-010-2034-4> PMID:20809417
9. Barbosa BF, Gomes AO, Ferro EAV. Enrofloxacin is able to control *Toxoplasma gondii* infection in both in vitro and in vivo experimental models, *Vet Parasitol* 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281151>.
10. Barton V, Fisher N, Biagini GA, Ward SA, O'Neill PM. Inhibiting *Plasmodium* cytochrome bc1:a complex issue, *Curr Opin Chem Biol* 2010;14(4): 440-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.05.005> PMID:20570550
11. Bero J, Frederich M. Antimalarial compounds isolated from plants used in traditional medicine, *J Pharm Pharmacol* 2009;61(11):1401-33. <http://dx.doi.org/10.1211/jpp.61.11.0001>

- PMid:19903367
12. Cobb SL, Denny PW. Antimicrobial peptides for leishmaniasis, *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(8): 868-75.
PMid:20721829
 13. Dahl EL, Rosenthal PJ. Multiple antibiotics exert delayed effects against the Plasmodium falciparum apicoplast, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3485-90.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00527-07>
PMid:17698630 PMCid:2043295
 14. Dahl EL, Rosenthal PJ. Apicoplast translation, transcription and genome replication: Targets for antimalarial antibiotics, *Trends Parasitol* 2008; 24(6):279-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2008.03.007>
PMid:18450512
 15. Djurkovic-Djakovic O, Nikolic T, Robert-Gangneux F, Bobic B, Nikolic A. Synergistic effects of clindamycin and atovaquone in acute murine toxoplasmosis, *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(9):2240-4.
PMid:10471572 PMCid:89454
 16. Dupouy-Camet J. New drugs for the treatment of human parasitic protozoa, *Parasitologia* 2004;46(1-2):81-4.
 17. Eastman RT, Fidock DA. Artemisinin-based combination therapies: A vital tool in efforts to eliminate malaria, *Nat Rev Microbiol* 2009;7(12):864-74.
PMid:19881520 PMCid:2901398
 18. Garcia-Estrada C, Fernandez Prada C, Fernandez-Rubio C, Rojo-Vazquez F, Balana-Fouce R. DNA topoisomerases in apicomplexan parasites: Promising targets for drug discovery, *Proc Biol Sci* 2010;277(1689):1777-87.
 19. Geary T, Jensen JB. Effects of antibiotics on Plasmodium falciparum in vitro, *Am J Trop Med Hyg* 1983;32(2):221-5.
PMid:6340539
 20. Goodman CD, Su V, McFadden GI. The effects of anti-bacterials on the malaria parasite Plasmodium falciparum, *Mol Biochem Parasitol* 2007;152(2):181-91.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molbiopara.2007.01.005>
PMid:17289168
 21. Gülmez D, Ergüven S. Antiparaziter ilaçlar, "Akova M, Akan H (eds): Febril Nötropeni" kitabında s. 872-3, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2010).
 22. Han H, Chen Y, Bi H, Yu L. In vitro antimalarial activity of ginseng extracts, *Pharm Biol* 2011;49(3):283-9.
<http://dx.doi.org/10.3109/13880209.2010.511235>
PMid:21323481
 23. Hobbs C, Duffy P. Drugs for malaria: Something old, something new, something borrowed, *F1000 Biology Reports* 2011;3(24):1-9.
 24. Jambou R, Le Bras J, Randrianarivelosoa M. Pitfalls in new artemisinin-containing antimalarial drug development, *Trends Parasitol* 2011;27(2):82-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2010.09.004>
PMid:21030307
 25. Jana S, Paliwal J. Novel molecular targets for antimalarial chemotherapy, *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(1):4-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.01.002>
PMid:17339102
 26. Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy, *Mayo Clin Proc* 2011;86(6):561-83.
<http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2011.0203>
PMid:21628620 PMCid:3104918
 27. Leder K, Weller PF. Antiparasitic agents, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology" kitabında s. 2081-97 ASM Press, Washington (2003).
 28. Liu LX, Weller PF. Drug therapy: Antiparasitic drugs, *N Engl J Med* 1996;334(18):1178-84.
PMid:8602186
 29. Mahmoudi N, Ciceron L, Franetich JF. In vitro activities of 25 quinolones and fluoroquinolones against liver and blood stage Plasmodium spp., *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(8):2636-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.8.2636-2639.2003>
PMid:12878530 PMCid:166102
 30. McKerrow JH, Rosenthal PJ, Swenerton R. Development of protease inhibitors for protozoan infections, *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(6):668-72.
<http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e328315cca9>
PMid:18978536 PMCid:2732359
 31. Moore EM, Lockwood DN. Treatment of visceral leishmaniasis, *J Glob Infect Dis* 2010;2(2):151-8.
<http://dx.doi.org/10.4103/0974-777X.62883>
PMid:20606971 PMCid:2889655
 32. Mordmüller B. New medicines for malaria, *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(1):19-22.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-010-1330-4>
PMid:20376719
 33. Özbilgin A, Topluoğlu S, Es S, Islek E, Mollahaliloğlu S, Erkoç Y. Malaria in Turkey: successful control and strategies for achieving elimination, *Acta Trop* 2011;120(1-2):15-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.06.011>
PMid:21781952
 34. Pape PL. Development of new antileishmanial drugs – current knowledge and future prospects, *J Enzyme Inhib Med Chem* 2008;23(5):708-18.

- <http://dx.doi.org/10.1080/14756360802208137>
PMid:18671165
35. Pearson RD, Weller PF, Guerrant RL. Chemotherapy of parasitic diseases, "Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds): Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens and Practice" kitabında s. 142-68, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2006).
 36. Pongratz P, Kurth F, Ngoma GM. In vitro activity of antifungal drugs against Plasmodium falciparum field isolates, *Wien Klin Wochenschr* 2011;123(1):26-30.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-011-0021-0>
PMid:21739204
 37. Rawat DS, Lumb V, Sharma YD. Histone as future drug target for malaria, *J Commun Dis* 2007;39(2): 119-28.
PMid:18338692
 38. Richard JV, Werbovetz KA. New antileishmanial candidates and lead compounds, *Curr Opin Chem Biol* 2010;14(4):447-55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.03.023>
PMid:20400358
 39. Romand S, Pudney M, Derouin F. In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone atovaquone alone or combined with pyrimethamine, sulfadiazine, clarithromycin or minocycline against *Toxoplasma gondii*, *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(11):2371-8.
PMid:8285620 PMCid:192394
 40. Romero EL, Morilla MJ. Drug delivery systems against leishmaniasis? Still an open question, *Expert Opin Drug Deliv* 2008;5(7):805-23.
<http://dx.doi.org/10.1517/17425247.5.7.805>
PMid:18590464
 41. Ruebush TK. Chloroquine-resistant Plasmodium vivax malaria in Peru, *Am J Trop Med Hyg* 2003;69(5):548-52.
PMid:14695094
 42. Santos DO, Coutinho CER, Madeira MF et al. Leishmaniasis treatment - a challenge that remains: a review, *Parasitol Res* 2008;103(1):1-10.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00436-008-0943-2>
PMid:18389282
 43. Schlitzer M. Antimalarial drugs - what is in use and what is in the pipeline, *Arch Pharm (Weinheim)* 2008;341(3):149-63.
<http://dx.doi.org/10.1002/ardp.200700184>
PMid:18297679
 44. Scholer N, Krause K, Kayser O. Atovaquone nano-suspensions show excellent therapeutic effect in a new murine model of reactivated toxoplasmosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(6):1771-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.6.1771-1779.2001>
PMid:11353624 PMCid:90544
 45. Shakya N, Sane SA, Gupta S. Antileishmanial efficacy of fluconazole and miltefosin in combination with an immunomodulator-picroliv, *Parasitol Res* 2011;108(4):793-800.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00436-010-2230-2>
PMid:21212980
 46. Sharma A. Malaria protease inhibitors: Potential new chemotherapeutic agents, *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(8):642-52.
PMid:17668366
 47. Skinner-Adams TS, Stack CM, Trenholme KR, Brown CL. Plasmodium falciparum neutral aminopeptidases: New targets for anti-malarials, *Trends Biochem Sci* 2010;35(1):53-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2009.08.004>
PMid:19796954
 48. Van Eijk AM, Terlouw DJ. Azithromycin for treating uncomplicated malaria, *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16(2):CD006688.
 49. World Health Organization, World Malaria Report: 2011 (2011).