

## YENİ ANTİPARAZİTER İLAÇLAR: DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE DURUM. NELER YAPMALIYIZ ?

Ülgen Zeki OK

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, MANİSA  
okulgen@yahoo.com

### ÖZET

Bazı parazitler infeksiyonların sağaltımında seçilecek ilaçlar, yeni ilaçların geliştirilmesi ve bazı ilaçlara karşı gelişen direnç sonucunda değişebilmektedir. Doğru sağaltım uygulanabilmesi için öncelikle doğru tanı konmalıdır. Parazitolojik incelemelerde Türkiye'de ve dünyada, gerek yanlış negatif, gerekse yanlış pozitif sonuçlara sıklıkla rastlanmaktadır.

Türkiye'de dışkıının parazitolojik incelemesinde sıklıkla sadece serum fizyolojik ve bazen de Lugol solüsyonu kullanılarak tek bir inceleme yapılmaktadır ve bu nedenle parazitlerin önemli bölümüne tanı konamamaktadır. Türkiye'de konan *Entamoeba histolytica* tanılarının çok büyük bölümü ise yanlış pozitif tanılardır. Ayrıca, sık görülmesine ve insanlarda ölümcül olabilmesine karşın, kistik ekinokokkoz gibi infeksiyonlara yeterince önem verilmemektedir.

Türkiye'de ve diğer ülkelerde ticari olarak bulunan ilaçlar arasında farklar olabilir. Diloksanid furoat, paromomisin, diiodohidroksikinolin gibi bağırsak antiseptikleri; saf pirimetamin ve sülfadiazin gibi toksoplazmozda kullanılan ilaçlar ile yeni geliştirilen ve birçok parazitler infeksiyona karşı etkili olduğu bildirilen nitazoksanid Türkiye'de ticari olarak mevcut değildir. Bu ilaçların Türkiye'de satılabilmesi konusunda ilgili firmaların ve Sağlık Bakanlığı'nın girişimlerde bulunması yararlı olacaktır. Türkiye'de öncelik taşıyan infeksiyonlara karşı kontrol programlarının oluşturulması için bu infeksiyonların belirlenmesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** epidemiyoloji, parazit, tanı, tedavi

### SUMMARY

#### New Antiparasitic Drugs: The Situation in Turkey and in the World. What Should we do?

The drug of choice in some parasitic infections may change in times due to coming out of new antiparasitic drugs and developing of resistance. The proper therapy may only be possible after a proper diagnosis. Both false negative and false positive results are frequent in parasitologic examinations in the world and in Turkey.

In Turkey, the routine parasitological examination of stool samples is frequently consisted of only direct wet mount preparation of a single sample, with the use of saline and sometimes Lugol solution; therefore, most of the parasitic infections can not be diagnosed. Most of the diagnoses for *Entamoeba histolytica* infections are false positives, in Turkey. Besides, enough importance is not given to some infections, such as cystic echinococcosis, although they are frequent and may be fatal in humans.

There may be some differences in the drugs commercially available in Turkey and in other countries. Intestinal antiseptics such as diloxanide furoate, paromomycin, diiodohydroxyquinoline; pure pyrimethamine and sulfadiazine used in toxoplasmosis, and the new drug reported to be effective in many parasitic infection, nitazoxanide, are not available in Turkey. It will be beneficial, if the related companies and Ministry of Health attempt to make these drugs available in Turkey. The infections having priority should also be determined to develop control programs against them.

**Keywords:** epidemiology, diagnosis, parasite, therapy

Bazı parazitler infeksiyonların sağaltımında seçilecek ilaçlar; yeni ilaçların geliştirilmesi, bazı ilaçlara karşı gelişen direnç ve ortaya çıkan yan etkiler sonucunda değişebilmektedir. Başta *falciparum* sıtması olmak üzere leishmaniasis ve trypanosomiasis gibi ölümcül tropikal hastalıklar

larda etkili ve ucuz yeni ilaçlara gereksinim vardır<sup>(1)</sup>. Direnç durumu ülkeden ülkeye, hatta bir ülkenin bölgelerine göre değişebilmektedir.

Herhangi bir parazitler infeksiyonunun görülme sıklığı ve dolayısıyla önemi de ülkeden ülkeye çok önemli farklılıklar gösterebilmektedir.

Doğru sağaltım uygulanabilmesi için öncelikle doğru tanı konmalıdır. Sık görülmesine karşın nadiren tanı konan infeksiyonların yanında, nadir görülmesine karşın sıklıkla yanlış pozitif tanı alan infeksiyonlar olabilir. Yanlış pozitif veya yanlış negatif tanı sıklığında ülkeden ülkeye ve/veya infeksiyondan infeksiyona önemli değişiklikler gözlenebilir. Parazitolojik incelemelerde Türkiye’de ve dünyada, gerek yanlış negatif, gerekse yanlış pozitif sonuçlara sıklıkla rastlanmaktadır.

Yanlış negatif tanuların en önemli nedenleri; gerekli olan yöntemlerin uygulanmaması, eksik uygulanması ya da değerlendirmenin yeterince deneyimli olmayan personel tarafından gerçekleştirilmesidir. Örneğin dışkı örneklerinin parazitolojik incelemesinde rutin olarak farklı günlerde alınmış üç dışkı örneğinin incelenmesi ve her dışkı örneğine mutlaka formol – etil asetat gibi bir yoğunlaştırma yöntemi ve trikrom gibi bir kalıcı boyama yöntemi uygulanması gereklidir. Oysa, Türkiye’de sıklıkla sadece serum fizyolojik ve bazen de Lugol solüsyonu kullanılarak tek bir inceleme yapılmaktadır ve bu nedenle parazitlerin önemli bölümüne tanı konamamaktadır. *Dientamoeba fragilis* gibi ancak trikrom boyasıyla hazırlanmış preparatların çok deneyimli bir göz tarafından incelenmesiyle tanı konabilen ve hiç de nadir olmayan bir infeksiyon için bu oran % 99’a kadar çıkabilir. Bu infeksiyon dünyada da az tanınmakta ve gereken önem verilmemektedir.

Yanlış pozitif tanuların en önemli nedeniyse yeterince deneyimli olmayan personeldir. Özellikle dışkı örnekleri yalnızca serum fizyolojikle sulandırılıp, deneyimsiz personel tarafından incelendiğinde, bebeklerin ve küçük çocukların dışkılarında sık görülen yalancı ayak çıkan lökositler, *Entamoeba histolytica* tanısı almakta ve gereksiz ilaç tedavilerine ve gerçek hastalığın anlaşılmasına yol açmaktadır. Türkiye’de konan *E.histolytica* tanularının çok büyük bölümü ne yazık ki yanlış pozitif tanılardır<sup>(8)</sup>.

İnfeksiyonun medyatik olup olmaması da infeksiyona verilen önemi, var olan infeksiyonların saptanma oranını ve dolayısıyla tedavi uygulama sıklığını etkileyebilir. Türkiye’de tedavisinin neredeyse bulunmaması nedeniyle medyatik olan kuduz infeksiyonu sonucu son

yıllarda, yılda bir veya iki insan yaşamını yitirmektedir. Kuduz gibi, köpeklerden insana bulaşan kistik ekinokokkoz infeksiyonunu Manisa ilindeki ilköğretim çağı çocuklarında örneklem çıkarak ultasonla araştırdığımızda, her 675 çocuktan birinde kistik ekinokokkoz saptadık<sup>(9)</sup>. Manisa’da koyun yetiştiriciliğinin Türkiye ortalamasının altında olmasını ve infeksiyonun yaşla birlikte artmasını göz önüne alarak, Türkiye’de yaklaşık her 200-250 kişiden birinde kistik ekinokokkoz infeksiyonu bulunduğunu tahmin ediyoruz. Bu kadar sık görülmesine ve insanlarda ölümcül olabilmesine karşın, medyatik olmayan bu infeksiyona yeterince önem verilmemektedir.

Erken evrede tanı konduğunda bazen sadece albendazol ile bile tedavi edilebilen bu infeksiyona, bazı olgularda ancak anafilaksi gibi ölümcül komplikasyonlar ortaya çıktıktan sonra tanı konabilmektedir. Günümüzde Türkiye’deki sokak köpekleri, insidansı çok düşük olan kuduz karşı aşılırken, kulakları küpeli biçimde, prevalansı çok yüksek olan kistik ekinokokkozu yaymayı sürdürmektedirler. Çıkarılan yasalar köpekleri korurken, insanların infekte olmalarını engelleyememektedir. Oysa gelişmiş ülkelerde olduğu gibi hayvanseverlerin bu hayvanlara sahip olmaları özendirilmelidir.

Paraziter infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların hangileri olacağını etkileyen önemli faktör, o ülkede hangi ilaçların ticari olarak var olduğu ve/veya devlet eliyle dağıtıldığıdır. Türkiye’de ve diğer ülkelerde ticari olarak bulunan ilaçlar arasında farklar olabilir.

Paraziter infeksiyonların tedavisinde Türkiye ve dünyada en önemli fark *E.histolytica* infeksiyonunda görülmektedir. Dünyada özellikle kronik kist taşıyıcılarının sağaltımında kullanılan diloksanid furoat, paromomisin, diiodo-hidroksikinolin gibi bağırsak antiseptiklerinin hiçbiri Türkiye’de ticari olarak mevcut değildir. Bu nedenle Türkiye’de *E.histolytica* kist taşıyıcılarında metronidazolün yanında erişkinlerde tetrasiklin kullanımı önerilmektedir<sup>(6)</sup>. Tedavi öncesinde dışkı örneklerinde antijen aranmasıyla *E.histolytica* - *Entamoeba dispar* ayrımı yapılması uygundur.

*E.histolytica*’nın yanında *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, *D.fragilis* gibi parazitlerle

rin sağaltımında kullanılan 5-nitroimidazol grubu ilaçlar içinse tam tersi geçerlidir. ABD’de bu gruptan sadece metronidazol satılmaktadır; Türkiye’de metronidazolün dıŐında ornidazol, seknidazol ve tinidazol gibi etken maddeler de ticari olarak mevcuttur. ABD’de metronidazole direnç durumlarında zorunlu olarak doz ve/veya tedavi süresi artımına gidilmekte; giardiasis ve dientamoebiasis gibi infeksiyonlarda tek doz ilaç sağaltımı uygulanmamaktadır. Oysa lkemizde tek doz ornidazol giardiasis<sup>(10)</sup>; tek doz seknidazol ise dientamoebiasis<sup>(2)</sup> sağaltımında etkili bulunmuŐtur; bu ilaçlar tercihen akŐam yemeğinden sonra kullanılmalıdır.

Hamilelikte, özellikle de ilk üç ayında 5-nitroimidazollerin kullanımı sakıncalı olduğundan patojen barsak protozoon infeksiyonlarında bağırsaktan emilmeyen paromomisin tercih edilir<sup>(4)</sup>; ancak bu ilaç Türkiye’de ticari olarak satılmamaktadır.

Son yıllarda patojen olduğu ve irritabl kolon sendromu ile iliŐkili olabileceği görüŐü ağırlık kazanmıŐ olan *Blastocystis* infeksiyonunun sağaltımında en sık kullanılan 5-nitroimidazollerin etkilerinin deđiŐik çalıŐmalarda farklı bulunması, bu ilaçlara karşı suŐlar arasında direnç farklılığı olabileceğini düŐündürmektedir. Nitekim BengladeŐ ve Singapur’dan elde edilen suŐlar arasında metronidazole karşı önemli derecede in vitro direnç farklılığı saptanmıŐtur<sup>(3)</sup>. 5-nitroimidazol grubu ilaçların bazı olgularda etkisiz bulunmasının ardından, trimetoprim-slfametoksazoln *B.hominis*’e karşı etkinliği araŐtırılmıŐ; ilaç, semptomatik 53 olgunun 50’sinde (% 94.3) organizmanın eradikasyonunda etkili bulunmuŐ; belirtiler olguların 39’unda (% 73.6) kaybolurken, 10’unda (% 18.9) azalmıŐtur<sup>(7)</sup>.

*Giardia* ve *Cryptosporidium* infeksiyonlarının yanında birçok helmint infeksiyonuna karşı da etkin olduğu bildirilen nitazoksanid<sup>(1)</sup> son yıllarda paraziter infeksiyon sağaltımında önemli yeniliklerden biridir; ancak Türkiye’de ticari olarak bulunmamaktadır. Kan ve doku protozoonlarından *Toxoplasma* infeksiyonunun sağaltımında kullanılan pirimetamin ve sülfadiazin de Türkiye’de saf olarak bulunmadığından tedavi genellikle spiramisin ve/veya trimetoprim - sülfametoksazol ile yapılmaktadır.

*Leishmania* infeksiyonlarının sağaltımında kullanılan 5 değerli antimion bileŐikleri ise yerel sağlık birimlerinden sağlanmaktadır.

Türkiye’de görülen *vivax* sıtmasının ilaçları da Sıtma SavaŐ Birimi tarafından sağlanmaktadır. Özellikle son zamanlarda yurt dıŐında bulunmuŐ kiŐilerde sıtma saptandığında, *falciparum* sıtmasının ayırımı yapılmalı; *falciparum* sıtması tanısı alanlar mutlaka olası komplikasyonlar göz önüne alınarak hastaneye yatırılmalıdır. Acil durumlarda baŐka ilaç bulunamazsa kalp moniterizasyonu ile IV yolla antiaritmik kinidin hayat kurtarıcı olabilir.

*Taenia saginata* sağaltımında kullanılan prazikuantel Türkiye’de bulunmasa da, niklozamid bu infeksiyonda yüksek düzeyde etkilidir.

Fascioliasis sağaltımında kullanılan triklabendazol ise Türkiye’de henüz ruhsatlandırılmamıŐtur. Hastalar ilacı üretici firmaya baŐvurarak veya ruhsat alınan ülkelerden eczacılar odası aracılığıyla sağlamaya çalıŐmaktadır<sup>(5)</sup>.

Türkiye’de görünen diğer infeksiyonlarda dünya ve Türkiye’deki tedavi uygulamaları arasında önemli bir fark yoktur.

Gerek dünyada, gerekse Türkiye’de özellikle Őehirlerde paraziter infeksiyonların insidansında belirgin düŐmeler söz konusudur. Türkiye’nin özellikle batı kesimlerinde geohelminit türleri neredeyse ortadan kalkmıŐtur. *Giardia* ve benzeri infeksiyonların insidansı da giderek azalmaktadır.

“Neler yapılmalı?” sorusunu yanıtarken, ilk olarak, Türkiye’de öncelik taşıyan infeksiyonlara karşı kontrol programlarının oluşturulması için bu infeksiyonların belirlenmesi gerektiğini söyleyebiliriz. İkinci olarak, Türkiye’de bulunmayan paromomisin gibi barsak antiseptiklerinin; pirimetamin ve sülfadiazin gibi antibiyotiklerin; triklabendazol, nitozoksanid gibi yeni ilaçların Türkiye’de satılabilmesi konusunda ilgili firmaların ve Sağlık Bakanlığı’nın girişimlerde bulunması yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bobak DA. Use of nitazoxanide for gastrointestinal tract infections: treatment of protozoan parasitic infection and beyond, *Curr Infect Dis Rep*

- 2006;8(2):91-5.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11908-006-0003-y>  
PMid:16524544
2. Girginkardeşler N, Coşkun Ş, Balcıoğlu İC, Ertan P, Ok ÜZ. Dientamoeba fragilis, a neglected cause of diarrhea, successfully treated with secnidazole, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(2):110-3.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00504.x>  
PMid:12588330
  3. Haresh K, Suresh K, Khairul Anus A, Saminathan S. Isolate resistance of Blastocystis hominis to metronidazole, *Trop Med Int Health* 1999;4(4):274-7.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3156.1999.00398.x>  
PMid:10357863
  4. Hill DR. Giardia lamblia, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. baskı" kitabında s.2888-94, Churchill Livingstone Inc, Philadelphia (2000).
  5. Korkmaz M, Zeyrek FY, Kuman HA, Ok ÜZ. Antihelmintik tedavi (II). Sestod ve trematod hastalıklarında tedavi, "Akisü Ç, Korkmaz M (eds). Tıbbi Parazitolojide Tedavi" kitabında s. 305-28, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 20, İzmir (2005).
  6. Ok ÜZ. Tedavi yaklaşımları, *Aktüel Tıp Derg* 2003;8(4):54-7.
  7. Ok ÜZ, Girginkardeşler N, Balcıoğlu C, Ertan P, Pırıldar T, Kilimcioğlu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole in Blastocystis hominis infection, *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3245-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01529.x>  
PMid:10566723
  8. Ok ÜZ, Korkmaz M, Özbilgin A ve ark. Atlas, "Korkmaz M, Ok ÜZ (eds). Parazitolojide Laboratuvar" kitabında s. 145-98, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 23, İzmir (2011).
  9. Ok ÜZ, Özkol M, Kilimcioğlu AA et al. A province-based study using sampling method to investigate the prevalence of cystic echinococcosis among primary school children in Manisa, Turkey, *Acta Trop* 2007;103(2):116-22.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2007.05.013>  
PMid:17603988
  10. Özbilgin A, Ertan P, Yereli K et al. Giardiasis treatment in Turkish children with a single dose of ornidazole, *Scand J Infect Dis* 2002;34(12):918-20.  
<http://dx.doi.org/10.1080/0036554021000026962>
  11. Pink R, Hudson A, Mouriès MA, Bendig M. Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery, *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(9):727-40.  
<http://dx.doi.org/10.1038/nrd1824>  
PMid:16138106

*Genel Oturum 3 sunuları*

**HEPATİT C TEDAVİSİNDE SON DURUM**

Yönetenler: **Yılmaz ÇAKALOĞLU, Fehmi TABAK**

- Akut hepatit C infeksiyonu  
**Fehmi TABAK**
- Kronik C hepatiti tedavisi' 2012  
"Direk etkili antiviral ajanlarla sağlananlar"  
**Yılmaz ÇAKALOĞLU**
- Hepatit C infeksiyonu tedavisinde konakla ilgili faktörler, IL28B polimorfizmi  
**Galip ERSÖZ**
- HCV infeksiyonlarının tedavi başarısında viral faktörlerin önemi  
**Hakan ABACIOĞLU**