

# BARSAK, KAN VE DOKU PARAZİTLERİ TEDAVİSİNE YENİ YAKLAŞIMLAR

Fadile YILDIZ ZEYREK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA  
fadilezeyrek@hotmail.com

## ÖZET

*Paraziter hastalıklar bütün dünyada insan sağlığı ve refahı için giderek artan bir tehdit oluşturmaya ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Oysa çoğu paraziter hastalık için mevcut tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. İlaç direnci, yeni ilaç gelişimi ve potansiyel aşı çalışmalarından daha hızla yayılmaktadır. Alternatif antiparaziterlere acil ihtiyaç olmasına rağmen, yeni ilaç gelişimi yetersizdir. Son 25 yılda çok az antiparaziter molekül piyasada yerini almıştır.*

**Anahtar sözcükler:** antiparaziterler, paraziter hastalıklar, yeni antiparaziterler

## SUMMARY

### New Approaches for the Treatment of Intestinal, Blood and Tissue Parasitosis

*Parasitic diseases pose an increasing threat to human health and welfare over all of the world. It remains a major public health problem affecting hundreds of millions of people, particularly in tropical developing countries. However, the available therapeutic tools for the treatment of most parasitic diseases are extremely limited. Drug resistance is spreading faster than ever, new drugs are not being developed quickly enough and potential vaccines have so far not fulfilled expectations in field trials. Although alternative antiparasitic drugs are urgently needed, the response to this crisis is inadequate. Few new antiparasitic molecules were marketed during the last 25 years.*

**Keywords:** antiparasitic drugs, new antiparasitic molecules, parasitic diseases

Parazitler, insanda yerleştikleri organ ya da sistemlere göre farklı hastalıklara yol açarlar. Tablo 1’de yerleştikleri sistemlere göre parazitlerin sınıflandırılması verilmiştir. Paraziter hastalıklar morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindedir ve küreselleşen dünyada insan sağlığı ve mutluluğu için artan bir tehdit olarak ortaya çıkmaktadır. WHO, dünyada 3.5 milyar insanın paraziter infeksiyonlardan etkilendiğini tahmin etmektedir. Leishmaniasis ve tripanosomiasis dünyanın hem tropikal hem de subtropikal bölgelerinde milyonlarca insanı etkilemeye devam etmektedir. Son 25 yılda sıtma geri dönmüş ve insanların sağlık ve ekonomik refahı için en büyük tehditlerden birini oluşturmuştur. Her yıl 500 milyon yeni sıtma olgusu ortaya çıkmakta, yaklaşık 2-5 milyon insan ölmektedir<sup>(3)</sup>. Toprakla bulaşan helmintlerin insanların en yaygın kronik infeksiyonları olmaya devam ettiği, iki milyardan fazla insanın bu patojenler-

le infekte olduğu tahmin edilmektedir. Amebiasis her yıl 700 bin kişinin ölümü ile sonuçlanan çeşitli hastalık tablolarıyla 48 milyon insanı etkilemektedir. Tüm dünyada en yaygın halk sağlığı problemi olmasına karşın, çeşitli nedenlerle en ihmal edilen hastalıklar olan paraziter hastalıkların, insan sağlığına verdiği zararın yanında, infekte kişilere ve özellikle endemik bölgelerde devlete verdiği ekonomik kayıplar da inanılmaz boyutlara ulaşmaktadır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, paraziter hastalıkların kontrol altına alınmasının ve kontrolde en temel faktör olan hastaların etkin ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesinin ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Ancak birçok paraziter hastalığın tedavisi için mevcut ilaçlar oldukça sınırlıdır (Tablo 2). Çoğu bu yüzyılın başında geliştirilmiştir ve birçoğunun önemli etkileri vardır. Mevcut ilaçların birçoğuna karşı direnç gelişmesi de hastalığın sürekliliğine

Tablo 1. Barsak, kan ve doku parazitleri.

	Barsak parazitleri	Kan ve doku parazitleri
Protozoonlar	Entamoeba histolytica Entamoeba coli Iodamoeba bustchlii Endolimax nana Giardia intestinalis Dientamoeba fragilis Trichomonas hominis Chilomastix mesnili Balantidium coli Cryptosporidium parvum Isospora belli Sarcocystis spp. Cylospora cayetanensis Microsporidium spp. Blastocystis hominis	Acanthamoeba castellani Naegleria fowleri Trichomonas vaginalis Trichomonas cruzi Trichomonas tenax Leishmania spp. Toxoplasma gondii Plasmodium vivax Plasmodium falciparum Plasmodium ovale Plasmodium malariae Babesia spp. Pneumocystis jiroveci Trypanosoma spp.
Helmitler	Ascaris lumbricoides Enterobius vermicularis Necator americanus Ancylostoma duodenale Strongyloides stercoralis Trichuris trichuria Taenia saginata Taenia solium Diphyllobothrium latum Hymenolepis nana Hymenolepis diminuta Dipylidium caninum	Toxocara canis Toxocara cati Trichinella spiralis Cysticercus Echinococcus granulosus Echinococcus multilocularis Schistosoma mansoni Schistosoma haematobium Schistosoma japonicum Filarial nematodlar Clonorchis sinensis Fasciola hepatica Fasciola gigantica Ancylostoma spp. Gnathostoma spinigerum

ve ölümlere neden olmasına yol açmaktadır<sup>(2)</sup>. Bu patojenler için etkili bir aşının olmaması, kemoterapiyi oldukça önemli kılmaktadır. Her yıl milyonlarca kişiyi etkileyen bu hastalıkların tedavisi ve kontrolü için yeni antiparazitlere ve bu ilaçların gelişimi için yeni bilimsel bilgi, görüş, yorum ve fikirlere acilen ihtiyaç vardır. Antiparaziter ilaç tasarımı ve üretimi için ticari teşvikler, başlıca bu infeksiyonların endemik olduğu birkaç gelişmekte olan ülke ile sınırlıdır. Bu ülkeler de, ilaç keşfi ve geliştirilmesi için gerekli olan finansal desteği sağlamakta yetersiz kalmaktadırlar. Bir başka deyişle, parazitler önemli hastalıklara sebep olmalarına rağmen, bu hastalıklar en yaygın olarak bu ilaçların üretimini destekleyecek parası olmayan, gelişmekte olan ülkeler de bulunmaktadır. Geniş ölçüde yapılan çalışmaların devam etmesine rağmen, son 5 yılda etkili olduğu kabul edilen antiparaziter ilaç miktarı, bir elin parmaklarını geçmemektedir<sup>(10,11,13,14,21)</sup>.

Son 25 yılda yaklaşık 1300 yeni ilaç geliştiri-

lmıştır ancak bunlardan sadece 4 tanesi antiparaziter ilaç olarak piyasaya sunulmuştur. Bunun yanında eskiden beri bilinen bazı ilaçların başka hastalıklara etkili olduğu bulunmuş, yeni endikasyonlar eklenerek piyasaya sürülmüştür. Şimdi son 20 yılda yeni bulunan ilaçları ve yeni endikasyonları olan bazı mevcut ilaçları gözden geçirelim.

### Amfoterisin B

Poliyen makrolid grubu önemli bir anti-fungal ajandır. 1956 yılında keşfedilmiştir. Uzun yıllardır antileishmanial etkisi bilinmesine rağmen, ancak son zamanlarda antimonlara direnç gelişimi ve lipidlerle geliştirilen formülleri nedeniyle visseral leishmaniasis (VL) tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bunun yanında kutanöz leishmaniasis (KL), mukokutanöz leishmaniasis ve *Naegleria fowleri* infeksiyonlarında da kullanılmaktadır. Mantarlara benzer bir etki mekanizması ile muhtemelen parazit membranındaki ergosterol prekürsörü episterole bağlanarak membran bütünlüğünü

Tablo 2. Çeşitli parazit hastalıklarına karşı günümüze dek yaygın kullanılan ilaçlar.

Parazit hastalığı	İlaç
<b>Antiprotozoal ilaçlar</b>	
Malaria	Klorokin, Primetamin-sulfadoksin (Fansidar), Meflokin , Kinin, Primakin
Leishmaniasis	Meglumin antimonat, Sodyum stiboglukonat
Amebiasis	Metronidazol ya da ornidazol, Diloksanid, İdokuinol
Blastocystosis hominis	Metronidazol, trimethoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)
Cryptosporidiasis	Azitromisin
Cyclosporidiasis	Trimethoprim - sulfametoksazol, Azitromisin
Isosporidiasis	Trimethoprim - sulfametoksazol, Azitromisin
Pneumocystis	Trimethoprim - sulfametoksazol, Pentamidine, Klindamisin + primakin
Toxoplasmosis	Primetamin + sulfadiazin, Primetamin + klindamisin
Trypanosomiasis	Nifurtimoks ya da suramin, Pentamidin
Giardiasis	Metronidazol, Ornidazol
Trichomoniasis	Metronidazol, Ornidazol
<b>Antihelmintik ilaçlar</b>	
Taeniasis	Prazikuantel, Niklosamid, Albendazol
Schistosomiasis	Prazikuantel, Niklosamid, Albendazol
Hymenolepiasis	Niklosamid
Fasciola hepatica	Albendazol, Triklabendazol
Toxocariasis	Albendazol, Mebendazol, Dietilkarbamazin
Filariasis	Dietilkarbamazin, İvermektin
Ascariasis	Mebendazol, Pirantel pamoat, Albendazol
Enterobiasis	Pirivinyum pamoat, Mebendazol, Pirantel pamoat, Albendazol
Kancalı kurt	Mebendazol, Pirantel pamoat, Albendazol
Trichuriasis	Albendazol, Mebendazol
Trichinosis	Tiabendazol (enkiste forma etkili değil)

bozar, porlar, kanallar oluşturur ve ozmotik permeabiliteyi bozarak hücre ölümüne yol açar. GİS'den emilimi göz ardı edilemeyecek düzeyde olup, mukoza ve deriden emilimi yoktur. Plazma lipoproteinlerine bağlanır, seröz kavitelere ve plasentaya geçebilir. Böbrekten atılımı yavaş, BOS'a geçişi azdır. Lipozomal amfoterisin B retiküloendotelial sistem tarafından daha iyi alınmakta, klasik amfoterisin B'ye göre böbrekte daha az toksisite göstermektedir. Eliminasyon yarı ömrü dokularda yüksek oranda birikimi nedeniyle 15 gün kadar sürmekte ve idrar ve feçes yoluyla olmaktadır. Nefrotoksik olup, ateş, titreme, kas ağrıları, nadiren bronkopazm ya da anafeksiye yol açabilir<sup>(9,10,19)</sup>.

### Artemisin

Çinlilerin ateşli hastalıklarda binlerce yıldır kullandıkları *Artemisia annua* bitkisinden elde edilen doğal bir ilaçtır. Özellikle çoklu ilaç direnci olan *P.falciparum* sıtması başta olmak üzere tüm *Plasmodium* türleri, *N.fowleri*, *S.japonicum*, *S.mansoni* ve *Clonorchis sinensis* infeksiyonlarında etkili olduğu bulunmuştur. Artemisin ve türevleri (artesanate, artemether, artemotil,

dihidroartemisin) sıtma tedavisinde 1-3 günde semptomlarda gerileme ve parazit sayısında hızlı bir düşüşe yol açarlar. Parazit sayısını her aseksüel siklusda yaklaşık 10,000 kat azaltır, bu da diğer kullanılan antimalaryallerden (yaklaşık her siklusda 100-1000 kat azaltırlar) çok daha fazladır. Gametosit ve hipnozoitlere etkili değildir. Tek olarak kullanıldığında rekrudesens oranı, verilen ilaç dozuna, tedavi süresine ve hastalığın şiddetine bağlı olarak yüksektir; şu ana kadar direnç bildirilmemiştir. Diğer sıtma ilaçlarından farklı olarak parazitin genç ve sonraki formlarının gelişmesini engeller. Artemisinin etken kısmı endoperoksidaz halkası olup, mekanizması tam anlaşılamamıştır. Serbest radikalleri ve demir moleküllerini değişikliğe uğratarak, parazitin proteinlerini alkillediği ya da hücre zarını etkilediği düşünülmektedir. Suda çözünürlüğü çok azdır, bu yüzden oral alımı önerilmez. Artemisin ve türevlerinin eliminasyonu oldukça hızlıdır. İnsanlarda herhangi önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır. Yüksek doz hayvanlar için nörotoksik olabilmektedir. Preklinik çalışmalar artemisin ve türevlerinin teratojenik ve mutajenik aktivitesinin olmadığını

nı göstermiştir. Gebelikte kullanımıyla ilgili çok az çalışma olmasına rağmen, sıtmanın bebeğe vereceği zarar düşünülerek şiddetli ve ilaç direnci olan bölgede komplikasyonsuz malaria tedavisinde 2. ve 3. trimesterde kullanılabilir. Yeterli bilgi olmaması nedeniyle ilk trimesterde kullanımı önerilmemektedir<sup>(3,18,19,20)</sup>.

### Atovakuon (Atovaquone)

Atovakuon naftalin sınıfından bir kimyasal bileşiktir. Bir naptokinon olan bu antiparaziter ajan aynı zamanda bir ubikinon analogudur. Naptokinonların antimikrobiyal etkileri uzun yıllardır bilinmesine rağmen FDA atovakuonun klinik çalışmalarda kullanılmasını yaklaşık 10 yıl kadar önce onaylamıştır. Atovakuon bir antimalarial ajan olarak geliştirilmiş olmasına rağmen AIDS'li hastalarda *Pneumocystis jiroveci* ve *Toxoplasma gondii* gibi fırsatçı infeksiyonlarda da kullanılmaktadır. Atovakuon yalnız başına verildiğinde antimalarial aktivitesi zayıftır ve *P.falciparum* hastalarının yaklaşık üçte birinde rekredensens görülmektedir. Proguanil ile kombine edildiğinde, klorokine ve meflokinle dirençli suşlar da dahil olmak üzere *P.falciparum*'a karşı oldukça etkili bulunmuştur. Bu kombinasyonun diğer *Plasmodium* türlerine etkisi konusunda çok az sayıda çalışma vardır. Ancak parazitin eritrositik dönemine oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle *P.vivax* infeksiyonlarında relapsları önlemek için aynı zamanda primakin verilmelidir. TMP-SMX alerjisi olanlarda *Pneumocystis pnömonisi* (PCP) ve toxoplasmosis tedavisinde; azitromisin ile kombine edilerek babesiosis tedavilerinde kullanılmaktadır. Az sayıda yapılan çalışmalarda Kala-azarda tek başına ya da flukonazol ile beraber kullanıldığında orta düzeyde etki bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda şizontisidal aktivesinin çok iyi olması nedeniyle, *Plasmodium* türlerini pree-ritrositik evrede öldürebildiği gösterilmiştir. Bu durum göz önüne alınarak endemik bölgelerde iyi bir profilaktik ajan olabileceği düşünülmüştür.

Etkisini sitokrom bc1 kompleksini etkileyerek oluşturduğu düşünülmektedir. Metabolik enzimlerin bağlı olduğu mitokondriyal elektron transport zincirini inhibisyona uğratarak, parazitin nükleik asit ve ATP sentezini engellemekte-

dir. GIS'den emilimi yavaştır. Yüksek lipofilik özelliği nedeniyle biyoyararlanımı diyet ile değişiklik göstermektedir. Yağlı yiyeceklerle alındığında emilimi oldukça fazla artmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 60 saattir. Plazma proteinlerine % 99.9 bağlanma özelliğine sahiptir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık ve öksürük gibi yan etkiler görülebilir. Proguanil ile kombinasyonunun çok iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Atovakuon tek başına ya da proguanil ile kombinasyonu ratlarda teratojenik değildir. Proguanil gebelikte güvenli olmasına rağmen, atovakuonun ya da kombinasyonunun gebelerde/emziren kadınlarda ne kadar güvenle kullanılabileceği konusunda yeterli bilgi yoktur<sup>(3,9,19)</sup>.

### Meflokin

Kimyasal olarak kinin analogu olan kinolinmetananolün türevi bir antimalaryal ilaçtır. 1960'lı yıllarda sentezlenmiş, 1980'li yıllarda çoklu ilaç direnci gösteren *P.falciparum* tedavisinde kullanılmaya başlanmış, 1990'lı yıllarda hızlı bir direnç gelişimi gözlenmiştir. Klorokine dirençli *P.falciparum* sıtmasının hem tedavisinde hem de profilaksisinde kullanılabilir. Pahalı olması nedeniyle, sadece çoklu ilaç direnci varlığında ya da sulfaprimetamin kombinasyonlarının etkili olmadığı durumlarda meflokin önerilmelidir. *Plasmodium* türlerine karşı şizontisidal etki gösterir. Hepatik evreye ve gametositlere etkisi yoktur. *P.vivax* infeksiyonlarında relapsları önlemediği unutulmamalıdır. Meflokin lokal iritan özelliğe olduğundan parenteral preparatı yoktur. Oral alındığında emilimi yiyeceklerle % 40 oranında artmaktadır. Plazma pik seviyelerine 6-24 saatte ulaşmaktadır. Meflokin plazmaya geçer, süte geçişi minimaldir. Eliminasyonu başlıca safra ve feçes ile olmaktadır. En önemli yan etkisi nöropsikiyatrik istenmeyen reaksiyonlardır. Mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkisi görülmemiştir<sup>(3,19,20)</sup>.

### Nitazoksanid (NTZ)

Son 25 yılda doğrudan insanlarda kullanılmak üzere geliştirilen ilk anti-paraziter ajandır. 1990'lı yıllarda antiprotozoal etkisi kanıtlanmıştır. NTZ şu ana kadar cryptosporidiosis'e etkili olduğu kesinleşmiş ilk ilaçtır. Esas olarak

bir nitroiazolil-salikyamiddir. *C.parvum*, yanında metronidazole dirençli *G.intestinalis*, *T.vaginalis* suşları üzerine de etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan az sayıdaki çalışmalarda da, *Microsporidium* spp., *B.hominis*, *B.coli*, *A.duodenale*, *S.stercoralis*, *E.vermicularis*, *T.saginata*, *H.nana* ve *E.multilocularis* gibi parazitlerin yanında, *Clostridium difficile* ve *Helicobacter pylori* gibi bakterilere karşı da etkili olduğu bildirilmiştir. Hepatit C tedavisinde peg interferon alfa2a ve ribavirin ile kombinasyonu Faz I çalışmaları devam etmektedir. Antiprotozoal aktivitesinin, anaerobik enerji metabolizması için esas olan piruvat ferrodoksin oksidoreduktaz (PFOR) enzimine bağımlı elektron transfer reaksiyonunda yaptığı karışıklıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Oral alımı takiben 1-4 saatte maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Yiyecekler ile birlikte alındığında emilimi artar, yarılanma ömrü yaklaşık 6 dakikadır. Metaboliti tizoksanid plazma proteinlerine % 99'dan daha fazla bağlanır. Atılımı idrar, safra ve feçes yolu ile olur. Kullanımı sırasında önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır<sup>(7,12,16)</sup>.

### Miltefosin

Bir hücre membran lipid analogu ve alkilfosfokolin olan miltefosin (heksadekilfosfokolin), orijinal olarak kanser hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. İn-vitro çalışmalar *L.infantum* ve *L.donovani*'ye karşı güçlü etkisini göstermiştir. Hindistan'da yapılan Faz III klinik çalışmalar ile hem çocuklarda hem de yetişkinlerde VL'de antileishmanial aktivitesi kanıtlanmıştır. WHO, 2002 yılında leishmaniasis tedavisinde miltefosin kullanımını onaylamıştır. Kala-azar tedavisinde kullanılan tek oral ilaçtır. Edelfosin ve ilmofosin gibi analogları, promastigot ve amastigotlara karşı miltefosinden daha etkili bulunmuştur. Ancak bunların klinik çalışmaları hâlâ devam etmektedir. *L.brasiliensis* ve *L.major*'un etken olduğu eski ve yenedünya kutanöz ve mukokutanöz leishmaniasis için yapılan bazı çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilmiş, ancak halen çalışmalar devam etmektedir. *Cryptococcus neoformans*, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Trichomonas*, *P.falciparum*, *E.histolytica* ve *Trypanosoma* türlerine karşı da in-vitro etkinliği gösterilmiştir. Antileishmanial aktivitesi tam

olarak anlaşılammıştır. Hücre sinyal iletimi ile etkileşim ve fosfolipidlerin inhibisyonu ve sterol biyosentezine yol açar. Aynı zamanda hücre apoptozunu indükler. Miltefosin *L.donovani* promastigotlarını toksik mekanizmayla direk öldürmez. Oral alımdan sonra emilimi ve dağılımı çok iyidir. Yarılanma ömrü uzun olup, yaklaşık 8 gün civarındadır. İnsanlardaki farmakokinetiği ile ilgili veriler çok azdır. Ratlarda böbrek, karaciğer, akciğer, dalak ve adrenal bezler gibi organlar tarafından ilacın hızla alındığı ve buralarda biriktiği, fosfolipazlarca yavaş bir şekilde metabolize edildikleri gösterilmiştir. Yan etki olarak kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem şikâyetleri dışında, karaciğer enzimlerinde yükselme ve renal toksisite görülmüştür. Teratojenik etkilerinin olması hamilelerdeki kullanımını sınırlamaktadır<sup>(1,3,8,15)</sup>.

### İvermektin

*Streptomyces avermectinius*'un fermentasyon ürününden elde edilen geniş spektrumlu bir makrosiklik lakton olan ivermektin B<sub>1a</sub> ve B<sub>1b</sub> karışımlarından oluşan yarı sentetik bir bileşiktir. Yapısal olarak makrolid antibiyotikler ve makrosiklik poliyenlere benzemekle birlikte antibakteriyel ve antifungal etkileri yoktur. Ticari ürün bilgisinde sadece strongyloidiasis (ilk seçenek) ve onchocerciasis tedavisinde kullanıldığı belirtilmesine rağmen, oldukça geniş bir spektrumu vardır. *Ancylostoma braziliense*, *A.caninum*, *Mansonella streptocerca*, *Gnathostoma spinigerum*, *A.lumbricoides* ve *T.trichiura* gibi nematodların tedavisinde kullanılır. Ayrıca *Mansonella ozzardi*, lenfatik filariasis (ilk seçenek) (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*), *Loa loa* ve *Baylisascaris procyonis* tarafından oluşturulan parazit hastalıklarının tedavisinde de kullanılır. Aynı zamanda pediculosis ve/veya uyuz gibi ektoparazitik infeksiyonların ağız yoluyla tedavisinde alternatif bir ilaçtır. Omurgasızların kas ve sinir liflerindeki glutamat-aracılı klorid kanallarına seçici ve yüksek afiniteyle bağlanır. Bu bağlanma hücre membranının klorid iyonlarına olan geçirgenliğini artırır ve böylece hücrede hiperpolarizasyon yaparak, parazitte paralizi ve ölüme yol açar. Bu bileşikler ayrıca gamma-aminobutirik asit (GABA) gibi ligand aracılı klorid kanalları ile etkileşerek merkez sinir site-



minde GABA-aracılı nörosinaptik iletimi bozabilir. İnsanlarda sadece oral yoldan kullanılır. GİS'den emilimi hızlıdır. Yağlı yiyeceklerle alındığında emiliminin arttığı bildirilmiştir. Plazmada alımdan yaklaşık 4-5 saat sonra pik yapar. İlacın % 93'ü plazma proteinlerine bağlanır ve karaciğerde farklı metabolitlerine çevrilir. Büyük çoğunluğu dışkı ile, çok az bir kısmı ise idrarla atılır. Yarılanma ömrü 16-24 saattir. Genelde iyi tolere edilir. İnsanlarda gözlenen toksisitelerin çoğu mikrofilyalara bağlı gelişen Mazzotti-benzeri reaksiyonlardır<sup>(3,5,9,10)</sup>.

### **Triklabendazol**

Veteriner hekimlikte kullanılan dar spektrumlu benzimidazol grubu antihelmintik olan bu ilaç, insanlarda ilk kez 1986'da kullanılmıştır. Hem insan hem hayvanlardaki *Fasciola hepatica* ve *F.gigantica*'ya karşı spesifik etki gösterir. Diğer fasciolidlerle karşılaştırıldığında parazitin hem olgunlaşmamış hem de erişkin formlarına, dolaşısıyla akut-subakut ve kronik dönemde etkili olmasıyla sıra dışıdır. Kolaylıkla parazitin tegumentine penetre olmakta ve hızlı bir biçimde parazitin hareketini inhibe ederek, mikrotübüler yapı ve işlevlerini bozmaktadır. Bunun yanında ilaç parazit tübülüne kolşisinin bağlanmasını inhibe ederek, dinlenme halindeki membran potansiyelini azaltarak, olgun ve olgunlaşmamış parazitin proteolitik enzimler salgılamasını engellemektedir. Oral alımdan sonra GİS'den hızla emilir. Karaciğerde metabolitlerine dönüşür. Tek doz alımdan sonra 2-4 saat içerisinde plazmada pik yapar. Metabolitlerinin % 99'undan fazlası plazma albuminine bağlanır. Kullanımı sırasında ilaca bağlı olmayan, parazitin kendisinden kaynaklanan GİS şikayetleri, terleme, ateş, ürtiker, kaşıntı, dispne, öksürük, bilier kolik, boyun kas ağrıları gibi semptomlar görülebilir<sup>(3,6,10)</sup>.

### **KAYNAKLAR**

1. Agrawal VK, Singh BZ: Miltefosine: First oral drug for treatment of visceral leishmaniasis, Med J Armed Forces India 2006;62:66-7.
2. Artis D: New weapons in the war on worms: Identification of putative mechanisms of immune-mediated expulsion of gastrointestinal nematodes, Int J Parasitol 2006;36(6):723-33.
3. Fairlamb AH, Ridley RG, Vial HJ: Drugs against parasitic diseases: R&D methodologies and issues discoveries and drug development. UNDP / World Bank / WHO. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) 2003.
4. Fox LM, Saravolatz LD: Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent, Clin Infect Dis 2005;40(8):1173-80.
5. Goihman-Yahr M: Antihelminthic and antiparasitic drugs: Unapproved uses or indications, Clin Dermatol 2000;18(1):113-7.
6. <http://www.drugs.com/cons/triclabendazole.html>
7. [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21498\\_Alinia\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21498_Alinia_lbl.pdf)
8. <http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news68/miltefosine-zentaris.htm>.
9. Kayser O, Olbrich C, Croft SL, Kiderlen AF: Formulation and biopharmaceutical issues in the development of drug delivery systems for antiparasitic drugs, Parasitol Res 2003;90(Suppl 2):S63-70.
10. Korkmaz M, Zeyrek FY, Ok ÜZ, Kuman AK: Antihelmintik tedavi (II). Sestod ve trematod hastalıklarında tedavi, "Akisü Ç, Korkmaz M (eds): Tıbbi Parazitolojide Tedavi, 1. baskı" kitabında s.305-28, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:20, İzmir (2005).
11. Masihi KN: Concepts of immunostimulation to increase antiparasitic drug action, Parasitol Res 2003;90(Suppl 2):S97-104.
12. MedlinePlus Drug Information: Nitazoxanide. U.S. National Library of Medicine (2006). Retrieved on 2007-10-11. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a603017.html>
13. OCP-JPC Expert Advisory Committee: Report of the Nineteenth Session, June 1998.
14. Parasitic infections: Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):142-55 (Blackwell Munksgaard). <http://www.interscience.wiley.com/journal/118820736/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
15. Prasad R, Kumar R, Jaiswal BP, Singh UK: Miltefosine: an oral drug for visceral leishmaniasis, Indian J Paediatr 2004;71(2):143-4.
16. Romark Pharmaceuticals: Alinia (nitazoxanide) tablets and for oral suspension prescribing information, Romark Pharmacebiol, Tampa FL (2005).
17. Sachs J: Helping the world's poorest, The Economist 1999; 14:17-20.

18. Savioli L, Renganathan E, Montresor A, Davis A, Behbehani K: Control of schistosomiasis – a global picture, *Parasitol Today* 1997;13(11):444-8.
19. WHO: The use of antimalarial drugs, Report of an informal consultation, WHO, Geneva, 13-17 November (2001) [http://www.who.int/malaria/cmc\\_upload/0/000/014/923/ use\\_of\\_ antimala-](http://www.who.int/malaria/cmc_upload/0/000/014/923/use_of_antimala-)  
[rials.pdf](#).
20. WHO: Guidelines for the Treatment of Malaria (2006) <http://www.who.int/mediacentre/events/2005/act/en/index.html>.
21. World Health Statistics. Annual 1996. WHO, Geneva (1998).