

BARSAK PROTOZOONLARINA KARŞI KULLANILAN YENİ İLAÇLAR

Yakut AKYÖN YILMAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
yakyon@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Protozoonların bazıları insanlarda en sık rastlanan enfeksiyon hastalıklardan bazıları oluşturmaktadır. Bu hastalıklar tüm dünyada insanlarda morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Vektör kontrolü, sanitasyon koşullarının standardizasyonu, iyi beslenme sağlanması, ama en önemlisi hasta bireylerin tedavisi bu hastalıkların kontrol altına alınmasını sağlayacaktır. Protozoon hastalıklarının tedavi etmek için halen kullanımında olan bir çok ilaç 50 yıldır kullanılmaktadır. Bu derlemede barsak protozoonlarına karşı kullanılmakta olan ve in vitro, in vivo ve klinik olarak denenmekte olan ilaçlardan sözedilecektir.

Anahtar sözcükler: barsak protozoonları, *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, tedavi, yeni ilaçlar

SUMMARY

New Drugs Against Intestinal Protozoa

Parasitic protozoa cause some of the most prevalent infectious diseases of humans and produce extensive morbidity and mortality around the world. To control these diseases; vector control, standardization of sanitation, good nutrition should be provided and the most effective way is to treat the patients. The drugs in use for the treatment of protozoal diseases are being used for more than 50 years. The drugs against intestinal protozoa that are already in use and the new ones that are being tested in vitro, in vivo and clinically will be reviewed.

Keywords: *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, intestinal protozoa, new drugs, treatment

Dünyada özellikle az gelişmiş ve/veya gelişmekte olan ülkelerin sorunlarından biri olan protozoonların neden olduğu hastalıklar, 500 milyon kişiyi etkilemekte ve morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. İnsan sağlığına verdiği zararın yanısıra endemik bölgelerdeki ülkelerde ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Bu hastalıkların kontrol altına alınabilmesi; vektör kontrolü, beslenme, sanitasyon, halk sağlığı koşullarının iyileştirilmesi ve parazitli hastaların tedavisi ile mümkündür. Hematüri, anemi, gelişme geriliği; böbrek, karaciğer ve dalak yetmezliği gibi klinik belirtilerle hastalık oluşturabilen barsak protozoonları dünyada yaklaşık 450 milyon kişiyi etkilemektedir^(1,13). Günümüzde protozoaya karşı kullanılan ilaçlar elli yıl öncesinde bulunmuş ilaçlardır. Bu ilaçların genel özellikleri: i) ilaçların bileşenleri karbon, oksijen ve azot gibi az sayıda elementten oluşmaktadır. Kükürt gibi diğer elementler ilaç

ta özgül yapılar olarak yer alırlar; ii) arsenik gibi inorganik bileşikler ise çok az bulunurlar; iii) benzen veya azotun yer aldığı yuvarlak yapı yaygındır; iv) metil, hidroksil ve amin grubu sık, buna karşın sülfidril radikali bulunmaz. Protozoonlara karşı kullanılan ilaçların ulaşılabilirliği, maliyeti, direnç gelişmesi gibi nedenlere bağlı olarak varolan ilaçların kullanımı kısıtlanmıştır. Protozoaya karşı yeni ilaçlar geliştirilmesi çok büyük gereksinimdir.

Genom çalışmaları, kimyasal yöntemlerdeki, biyoinformatik araçlardaki gelişmeler hem parazitleri daha iyi tanımamızı sağlamış hem de yeni ilaç geliştirilme çalışmalarına ivme kazandırmıştır^(6,13). Bu derlemede, barsak protozoonları olan *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* türleri, *Cyclospora cayetenensis*, *Isospora belli*, *Dientamoeba fragilis* ve *Blastocystis hominis*'e karşı kullanılan ve geliştirilen yeni ilaçlardan sözedilecektir.

GIYARDİYAZIS (*Giardia lamblia*)

G.lamblia tüm dünyada yaygın olarak bulunan ince barsakları infekte eden, turist diyaresinden ve zayıf sanitasyonu olan bölgelerde çocukluk diyarelerinden sorumlu kamçılı bir protozoondur. Kontamine sular, gıdalar ve insandan insana geçiş bulaş yoludur. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre her yıl tahminen 280 milyon kişi *G.lamblia* ile infekte olmaktadır. Çocuklarda saptanma insidansı çok yüksektir; bu da ciddi gelişme geriliğine neden olmaktadır^(16,18).

5-Nitroimidazol bileşenleri

Metronidazol 1955 yılında bulunmuş ve 1961 yılında giyardiiazis tedavisinde kullanılabilceği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Metronidazol 50 yıldır *G.lamblia* infeksiyonlarında kullanılmaktadır ve hâlâ giyardiiazis tedavisinde ilk seçenek ilaçtır. Metronidazol öncü ilaçtır çünkü inaktiftir. Nitro grubu antimikrobiyal aktivite için gereklidir. İlaç anaerobik koşullarda aktif hale gelir. Metronidazol trofozoit içine girer, protozoon nitro gruba elektron vererek indirgenmesini sağlar ve ilaç aktif hale gelir. Aktif hale gelen ilaç önemli fonksiyonel biyomoleküllere hasar verir, ayrıca oluşan toksik radikaller de hücrel oluşumlara zarar verir ve hücre ölümüne neden olur⁽¹⁵⁾. Yan etkileri, hayvanlarda gösterilen teratojenik etkileri ve bazı olgularda gelişen direnç metronidazolün dezavantajlarıdır.

Tinidazol, seknidazol, ornidazol giyardiiazis tedavisinde kullanılan diğer nitroimidazol bileşenleridir. Serum yarı ömürlerinin metronidazolden daha uzun olması tek doz tedavilerde kullanılabilmelerini sağlar. Hepsinin yan etkileri benzerdir. Tinidazol özellikle metronidazol tedavisi başarısız olmuş olgularda da kullanılabilir⁽⁷⁾.

Kinakrin

Atebrin veya mepakrin olarak da bilinen kinakrin bir akrinin türevidir. İlk olarak sıtma tedavisinde 1930'larda kullanılmış, 1937 yılında ise giyardiiazis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Nükleik asit sentezi inhibisyonu yaptığı düşünülmektedir. İlaç barsaklardan emilmektedir. İn vitro çalışmalar kistlerin canlılığını

azalttığı gösterilmiştir. Ciddi psikiyatrik yan etkileri olabilmektedir⁽⁷⁾.

Furazolidon

Nitrofuran türevidir. Anti-giyardiyal aktivitesi 1960'ta bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Furozolidon, giyardiiazis tedavisinde metronidazol ve kinakrinden daha az etkindir, ancak avantajı sıvı formülasyonunun çocukların ve bebeklerin tedavisinde kullanılabilmesidir. Etkisini DNA gibi önemli hücrel elemanlar üzerinde hasara yol açarak gösterir⁽⁷⁾.

Paramomisin

Paramomisin 1956 yılında *Streptomyces rimosus* kültürlerinden izole edilmiş geniş spektrumlu bir aminoglikozid grubu antibiyotiktir. *G.lamblia*'ya karşı aktivitesi nitroimidazollere, kinakrin ve furozolidona göre daha düşüktür. Giyardiyal siRNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etkisini göstermektedir⁽¹¹⁾. Barsaklarda yüksek yoğunluklara ulaşır, bu özellikle barsaklarda sınırlı olan parazitler için idealdir. Sistemik olarak çok az emilir, yan etkilerin az olması bu özelliğine bağlanabilir.

Benzimidazoller

Benzimidazoller antihelmintik ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Mebendazol ve albendazol *G.lamblia* için hem in vitro hem de klinik olarak test edilmişlerdir. Mebendazol ve albendazolün *Giardia* beta-tubulin hücre iskeleti üzerine etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Mebendazol ve albendazol, üreme trofozoit morfolojisi, yapışma ve canlılık üzerine anti-giyardiyal etkilerini göstermektedir. Hayvan deneylerinde teratojenik etkisi olmasına rağmen insanlarda böyle bir bulgu yoktur⁽⁷⁾.

Proton pompa inhibitörleri, benzimidazol türevleridir. Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol'ün *G.lamblia* ve *E.histolytica*'ya karşı in vitro aktivitesi çalışıldığında hem *G.lamblia* hem de *E.histolytica*'ya karşı en etkin PPI'ün pantoprazol olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

Nitazoksanid

Nitazoksanid, yeni geliştirilmiş geniş spektrumlu 5-nitrotiyazolil türevidir. Bir çok infeksiyöz ajan üzerine etkilidir, 1990 yılında

antiparaziter etkisi gösterilmiştir. Nitazoksanid ve türevi tizoksanid *Giardia*'ya karşı hem albendazol hem de metronidazolden daha etkilidir⁽⁷⁾. *Giardia* trofozoitleri üzerine; hücre morfolojisinde yapısal değişiklikler, şişme, sitoplazma içinde geniş boşluklar oluşturma ve plazma zarı üzerinde bozulmalara neden olarak etkisini göstermektedir. Ayrıca *Giardia* kistleri üzerine kist duvarını bozarak kist canlılığını etkilemektedir. Özellikle metronidazol ve albendazol dirençli *G.lambliia* infeksiyonlarında tedavi için önerilen seçenektir⁽⁷⁾. Hayvan deneylerine dayanarak teratojenik risk açısından B kategorisinde yer almaktadır.

Deneme aşamasında olan ilaçlar

Basitrasin-çinko

Basitrasin-çinko, *Bacillus subtilis* tarafından oluşturulan basitrasin ve stabilite kazanması için eklenen çinkodan oluşmuştur. İn vitro çalışmalarda *G.lambliia*'ya karşı etkin bulunmuştur. On yaş üzeri çocuklarda yapılan bir çalışmada oldukça etkin olduğu gösterilmiştir⁽³⁾.

Klorokin

Sentetik 4-aminokinolindir. Sıtma tedavisinde kullanılır. *Giardia*'nın yapışmasını engelleyerek kolonize olamamasına neden olur. Çalışmalar giyardiyazis tedavisinde etkin olduğunu göstermektedir. Ancak in vivo daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır⁽⁷⁾.

DL-propranolol

DL-propranolol beta-adrenerjik bir antagonisttir. Etkisini, büyük bir olasılıkla, membranı dondurarak protozoonun üremesini ve hareketi bozarak göstermektedir⁽⁷⁾. Çalışmalar büyük ölçekli olmadığı için henüz anti-giyardiyal ajan demek için erkendir.

Propolis

Arının oluşturduğu zatk oluşumdur. İn vitro olarak parazitin üremesini durdurmaktadır, ancak geniş çaplı in vivo ve hasta çalışmalarına gereksinim vardır⁽⁷⁾.

Ozonlanmış ayçiçek yağı

Ozonla *Giardia* kistlerinin inaktive edildiği

gösterilmiştir. Ozonlanmış ayçiçek yağı ve ornidazol ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda ornidazole üstün bulunmamıştır. Klinik deneyim çok kısıtlıdır⁽⁷⁾.

Özellikle Güney Amerika ülkelerinde yerel halkın kullandığı bitkilerin anti-giyardiyal etkileri çeşitli çalışmalarda araştırılmaktadır⁽⁴⁾. Bu ekstraktların ilaç haline gelmeleri uzun yıllar alacaktır, ancak daha az yan etkili tedaviler için umut vaat etmektedir.

AMEBİYAZİS (*Entamoeba histolytica*)

E.histolytica özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde saptanan fekal-oral yolla bulaşan diyare ve/veya dizanteri etkenidir. *E.histolytica* barsak mukozasından penetre olabilir ve vücudun diğer organlarına göç edebilir. Dünyada 400 milyon kişi infektidir. Her yıl 50 milyon yeni olgu olduğu ve yaklaşık 100 bin kişinin bu parazit yüzünden yaşamını yitirdiği DSÖ'nün bildirimlerinde yer almaktadır⁽¹⁸⁾. Gerçek amebiyazis etkeni, patojen olan tür *E.histolytica*'dır, ancak *Entamoeba dispar* ile klasik boyama yöntemleri ile ayırt etmek olası değildir. Doğru tanı moleküler yöntemlerin uygulanması veya antijen tespiti ile mümkündür. Laboratuvarımızda amip ön tanılı hasta örneklerinde yapılan moleküler çalışma sonucunda prevelansın % 7.2 olduğu tespit edilmiştir. Amebiyazis tedavisi infeksiyonun kliniğine ve yerleşim yerine göre etkili ilaçların ve/veya ilaç kombinasyonların seçilmesi ile mümkündür.

Amebiyazis tedavisinde kullanılan ilaçlar etkilerine göre üçe ayrılırlar. Doku amebisidleri: metronidazol, tinidazol, ornidazol, emetin/dihidroemetin, klorokin; lüminal amibisidler: dikloroasetamidler, iyodokinol, paramomisin, eritromisin; hem doku hem de lümende etkili amibisidler: metronidazol ve diğer 5-nitroimidazoller⁽²⁾.

Emetin/dihidroemetin

Emetin, Güney Amerika'da yetişen *Cephalis ipecacuanhae* bitkisinden elde edilmektedir. Dehidroemetin ise emetin sentetik bir türevidir. Parazitte ve konakta ribozomun mRNA üzerinde hareketini engelleyerek protein sentezini inhibe etmektedir. Özellikle dokudaki *E.histolytica*'ya ve yalnızca trofozoitlere etkilidir⁽⁹⁾.

Diklorosetamidler

Özellikle bağırsak lümenindeki *E.histolytica* kistlerine etkilidir. Bu nedenle kist taşıyıcılarında kullanılabilir. Etki mekanizması bilinmemektedir. Türkiye’de bulunmamaktadır⁽⁹⁾.

İyodokinol

Halojenlenmiş 8-hidroksikinolin türevidir⁽⁹⁾. Parazitin enzimlerini inhibe ederek, yaşamsal faaliyetini durdurur. Türkiye’de bulunmamaktadır.

Amibiyazis tedavisi için de çeşitli bitkisel ürünlerin etkinliğinin denenmesi için çalışmalar yapılmaktadır⁽⁵⁾.

KRİTOSPORİDİYAZİS (*Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium hominis*)

C.parvum ve *C.hominis* tüm dünyada yaygındır. Bağışıklık sistemi sağlam kişilerde kendiliğinden iyileşen, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ise ciddi ve inatçı diyarelere neden olan hücre içi protozoonudur⁽¹⁶⁾. Tüm çalışmalara karşı kriptosporidiazis tedavisi için tam etkin bir ilaç yoktur⁽⁸⁾. Paramomisin tedavisi çok etkin bulunmamıştır⁽¹⁶⁾. Günümüzde nitozoksanid *C.parvum* ve *C.hominis* infeksiyonlarında araştırılması “United States Food & Drug Administration” (FDA) tarafından kabul görmüş ve umut vaat eden tek ilaçtır⁽¹⁶⁾.

SİKLOSPORİYAZİS (*Cyclospora cayetenensis*)

Fekal oral yolla bulaşan bağışıklık sistemi sağlam ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde diyare etkenidir. Trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMX) ile etkin olarak tedavi edilir⁽²⁾.

Ko-trimoksazol

Trimetoprim ve sulfometoksazol kombinasyonudur. Folik asit sentezinde iki farklı basamağı inhibe etmektedirler. Folik asit yokluğunda parazitin nükleik asit sentezi engellenmekte ve parazit ölmektedir⁽⁹⁾.

İZOSPORİYAZİS (*Isospora belli*)

Siklosporiyazis gibi fekal oral yolla bulaşan, bağışıklık sistemi sağlam kişilerde kendiliğinden iyileşen ve bağışıklık sistemi baskılanmış

kişilerde diyare etkenidir. TMP-SMX ile tedavi edilir. AIDS’li kişilerde tedavi için yüksek doz TMP-SMX kullanılır. Siprofloksasin, primetamin, nitozoksanid kullanılacak diğer seçeneklerdir⁽¹⁰⁾.

DİENTAMOBİYAZİS (*Dientamoeba fragilis*)

D.fragilis diyareye neden olabilen ve huzursuz barsak sendromuyla ilişkili olduğu düşünülen bir trikomonaddır. İyodokinol ilk seçenek tedavidir⁽¹⁰⁾. Metronidazol, paramomisin ve tetrasiklinlerde tedavide kullanılmıştır⁽¹⁷⁾. İyodokinol ve paramomisin Türkiye’de bulunmadığı için özellikle çocukların tedavisinde metronidazol ilk seçenek ilaç haline gelmektedir. Ornidazolün tek doz olarak kullanıldığında başarılı olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾.

BLASTOSİSTOZİS (*Blastocystis hominis*)

B.hominis patojen olup olmadığı hâlâ tartışılan bir protozoonudur. Bu protozoonun da huzursuz barsak sendromuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnatçı diyarelerde saptandığında tedavi edildiğinde barsak bulgularının kaybolduğu bildirilmektedir. Nitozoksanid, metronidazol, iyodokinol tedavi seçenekleridir⁽¹⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Akısü Ç. Antiparaziter ilaçlar ve biyokimyasal hedefler, “Akısü Ç, Korkmaz M (eds). Tıbbi Parazitolojide Tedavi” kitabında s.1-24, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No.20, İzmir (2005).
2. Aksoy Ü, Özkoç S. Barsak ve genital protozoon hastalıklarında tedavi, “Akısü Ç, Korkmaz M (eds). Tıbbi Parazitolojide Tedavi” kitabında s.33-50, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No.20, İzmir (2005).
3. Andrews BJ, Panitescu D, Jipa GH, Vasile-Bugarin AC, Vasiliu RP, Ronnevig Jr. Chemotherapy for giardiasis: a randomized clinical trial of bacitracin, bacitracin zinc, and a combination of bacitracin neomycin, *Am J Trop Med Hyg* 1995;52(4):318-21. PMID:7741168
4. Brandelli CLC, Giordani RB, De Carli GA, Tasca T. Indigenous traditional medicine: in vitro anti-giardial activity of plants used in the treatment of diarrhea, *Parasitol Res* 2009;104(6):1345-9.

- <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-009-1330-3>
PMid:19153765
5. Calzada F, Yépez-Mulia L, Aguilar A. In vitro susceptibility of *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* to plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders, *J Ethnopharma* 2006;108(3):367-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2006.05.025>
PMid:16846708
 6. Cowman AF, Crabb BS. Functional genomics: identifying drug targets for parasitic diseases, *Trends Parasitol* 2003;19(11):538-43.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2003.09.006>
PMid:14580967
 7. Escobedo AA, Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review, *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(12):1885-1902.
<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.8.12.1885>
PMid:17696791
 8. Fritzler JM, Zhu G. Novel anti-Cryptosporidium activity of known drugs identified by high-throughput screening against parasite fatty acyl-CoA binding protein (ACBP), *J Antimicrob Chemother* 2012;67(3):609-17.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr516>
PMid:22167242
 9. Gülmez D, Ergüven S. Antiparaziter ilaçlar, "Akova M, Akan H (eds). Febril Nötropeni" kitabında s.872-73, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2010).
 10. 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
 11. Katiyar SK, Visvesvara G, Edling TD. Comparison of the ribosomal RNA sequences from a mitochondrial protozoa: implications for processing, mRNA binding and paramomycine susceptibility, *Gene* 1995;152(1):27-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/0378-1119\(94\)00677-K](http://dx.doi.org/10.1016/0378-1119(94)00677-K)
 12. Kurt Ö, Girginkardeşler N, Balcıoğlu IC, Ozbilgin A, Ok UZ. A comparison of metronidazole and single-dose ornidazole for the treatment of dientamoebiasis, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(6):601-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02002.x>
PMid:18397330
 13. Monzote L, Siddiq A. Drug development to protozoan diseases, *Open Med Chem J* 2011;5:1-3.
<http://dx.doi.org/10.2174/1874104501105010001>
PMid:21629506 PMCid:3103878
 14. Pérez-Villanueva J, Romo-Mancillas A, Hernández-Campos A, Yépez-Mulia L, Hernández-Luis F, Castillo R. Antiprotozoal activity of proton-pump inhibitors, *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21(24):7351-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.028>
 15. Raether W, Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity, *Parasitol Res* 2003;90(Suppl 1):S19-39.
PMid:12811546
 16. Rossignol JF. Cryptosporidium and Giardia: treatment options and prospects for new drugs, *Exp Parasitol* 2010;124(1):45-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2009.07.005>
PMid:19632225
 17. Stark D, Barratt J, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis J. A review of the clinical presentation of dientamoebiasis, *Am J Trop Med Hyg* 2010;82(4):614-9.
<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0478>
PMid:20348509 PMCid:2844584
 18. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa, *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):150-64.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.1.150-164.2001>
PMid:11148007 PMCid:88967
 19. Webster BH. Furazolidone in the treatment of giardiasis, *Am J Dis* 1960;5:618-22.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02290195>
PMid:13843329