

Endoparaziter İlaçlar ve Toksikite

Endoparasitary Drugs and Toxicity

Semih Korkut¹ ORCID No: 0000-0002-5409-3586, **Nazlı Görmeli Kurt²** ORCID No: 0000-0002-5409-3586, **Hakan Oğuztürk²** ORCID No: 0000-0002-9800-1428, **Afşin Emre Kayıpmaz²** ORCID No: 0000-0002-3308-5843, **Bülent Güngörer²** ORCID No: 0000-0002-9856-7181

¹Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye.

²Ankara Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi/Received: 15.08.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 17.01.2021

Yazışma Adresi/Address for

Correspondence:

Hakan Oğuztürk

Ankara Şehir Hastanesi

Acil Tıp Kliniği, Ankara.

e-posta: oguzturk@hotmail.com

Anahtar Sözcükler:

Endoparazitler ilaçlar

Toksik etki

Yasal doz

Key Words:

Endoparasiter drugs

Legal dose

Toxic effect

ÖZ

Paraziter hastalıklar, dünya çapında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olarak insanlara ağır bedeller ödetmektedir. Bu derleme, insanlarda majör protozoan ve helmint enfeksiyonlarının tedavisi ve ilaç toksisitelerini gözden geçirmektedir. Umarız bu inceleme, bilim insanlarını ilaç toksisiteleri için gerekli ek bilgileri edinmeleri için teşvik edecektir.

ABSTRACT

Parasitic diseases cause substantial morbidity and mortality worldwide, taking the heaviest toll among the world's people. This article reviews the treatment and drug toxicities of the major protozoan and helminth infections in humans. We hope this brief review will stimulate scientists to acquire additional information necessary for drug toxicities.

Endoparaziter İlaçlar

Helmintler zoolojik olarak nematodlar, sestodlar, trematodlar ve filaryalar gibi alt gruplara ayrılırlar. Antihelmintik ilaçlar, gastrointestinal kanal lümeninde, kan ve lenf damarları içinde veya bazı dokularda yerleşen bu helmintleri parçalayarak veya enfekte bireyin vücudundan dışarı atılmasını sağlayarak etki gösterirler. Ağır helmintiyazislerde ciddi anemilere ve bazen de ölüme neden olabilir. Helminthisis=helminti öldürerek, Helmintifüj= helminti felç edip bağırsak çeperinden ayrılmasını sağlayarak etki gösterirler. Mide-bağırsak kanalından emilimin olmaması, sistemik etki göstermeden yüksek konsantrasyonda helmint ile etkileşiminin gerçekleşmesi temel amaçtır (1-3). Etkiledikleri parazit çeşidine göre iç parazitlere (endoparazitler) etkiyen ilaçlar başlıca üç grup altında toplanır: Yuvarlak kurtlara etkiyenler (Antinematodal), yassı kurtlara etkiyenler (Antisestod) ve kelebeklere etkiyenler (Antitrematodal).

Niklosamid

Parazitlerin Sestodlar alt grubunda yer alan *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana* tedavilerinde çiğnenerek alınma şeklinde kullanılan bir ilaçtır.

Kimyasal adı 5-Chloro-N-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamide Bayluscid olup molekül ağırlığı 327.117 g/mol'dur. Benzamidlerin bir üyesi olup, Klorsalisilamid türevi olan niklosamid barsaklardan az emilen dar spektrumlu bir antihelmintiktir. Barsak dışındaki dokulara yerleşen tenyalar üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Sestodların skolekslerini veya proksimal segmentlerini öldürerek etkili olur. Etkisini sestodların mitokondrilerindeki oksidatif fosforilasyonu inhibe ederek ve adenosin trifosfat etkinliğini stimüle ederek gösterir (1,2). Antiviral ajan olarak kullanıma dair de literatürde veriler mevcuttur (4).

İlacın etken maddesine alerji gelişebilir. İlacın çiğneme tableti genellikle bir müşhil ilacı ile verilir. Bunun sebebi tenyaların kolayca vücuttan atılımını sağlamaktır. İlaç anne karnındaki bebeğe zarar verebilir. Özellikle gebeliğin ilk 3 ayında bu ilacın kullanılmaması gereklidir. İshal, iştah kaybı, karın krampları, kusma gibi sorunlar sık görülürken anal kaşıntı, sersemlik, uyuşukluk, isilik, tat problemleri nadir olarak görülür.

Alerjik reaksiyonlar (örn. ciltte kızarıklık, şiddetli kaşıntı ve ciltte döküntü) ve anafilaktik şok gelişme riski olabilir. Ratlarda oral LD₅₀ değerinin 2500 mg/kg intra-peritoneal LD₅₀ değerinin 250 mg/kg olduğu bildirilmiştir (1-3,5-10).

Semptomatik ve şikayete yönelik tedavi ön plandadır.

Prazikuantel

Kimyasal adı 2-(cyclohexanecarbonyl)-3,6,7,11b-tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-a] isoquinolin-4-one moleküler ağırlığı 312.413 g/mol'dur. Prazinoizokinolin türevi olan prazikuantel, sitoplazmik membranın kalsiyum permeabilitesini değiştirerek parazitte spastik paralizi oluşturur. Yine hücre membran permeabilitesinin bozulmasına bağlı olarak alanin miktarını azaltır ve parazitin glukoz metabolizmasına zarar verdiği bildirilmiştir. Tüm *Schistosoma* türlerine ve sestodların erişkin ve larvalarına karşı etkilidir. Ayrıca, birçok trematod enfeksiyonunun sağaltımında kullanılır. 15-20 mg/kg tek doz normal kullanım dozudur.

Greylfurt ya da greylfurt içerikli meyve suları ile birlikte alınmamalıdır. Baş ağrısı, baş dönmesi, mide ağrısı, bulantı, yorgunluk, halsizlik, eklem/kas ağrısı, Karın ağrısı, iştahsızlık, kusma ve terleme oluşabilir. Bu yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir ve parazit enfeksiyonun ve/veya ölen parazitlerin belirtileri olabilir. Bu ilacı kullanan birçok insanda ciddi yan etkileri olmaz. Nadir görülen ancak çok ciddi yan etkiler kanlı ishal, ateş, düzensiz/yaş kalp atışı, nöbetler de hastaneye başvuruyu gerektirir (7,9).

Prazikuantel, sitokrom P450 sistemi yoluyla karaciğer tarafından yoğun bir şekilde metabolize edilir ve metabolizmasının toksik bir ara ürünü nedeniyle karaciğerde hasara neden olabilir. Prazikuantelin plazma seviyeleri indükleyicilerden (rifampin ilaç seviyelerini azaltır) ve P450 aktivitesi inhibitörlerinden etkilenir (simetidin, ketakonazol ve eritromisin ilaç seviyelerini azaltabilir).

Prazikuantelin tedavi sırasında serum aminotransferaz yükselmelerine neden olduğu bildirilmiştir. Ancak kullanımdan sonra klinik olarak belirgin karaciğer hasarı çok nadir görülür. Prazikuantel klinik olarak belirgin karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmemiştir. Çin'den yapılan geniş bir retrospektif araştırmada, tedavi gören 25.000 hastanın 2'sinde sarılık geliştiği rapor edilmiştir. Tavşanlarda LD₅₀ değerinin oral 1050 mg/kg olduğu bildirilmiştir (4,7-10,12).

Semptomatik ve şikayete yönelik tedavi ön plandadır.

Pirantel Pamoat

Bu ajanın (4-[(3-carboxy-2-hydroxynaphthalen-1-yl)methyl]-3hydroxynaphthalene-2-carboxylicacid;1-methyl-2-[(E)-2-thiophen-2-ylethenyl]-5,6-dihydro-4H pyrimidine)'in moleküler ağırlığı 594.682 g/mol'dur. Pamoat tuzu şeklinde yuvarlak kurtlar, kancalı kurtlar, kıl kurtları ve

diğer helmintlerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılır. Vermisid ve ovisid etki göstermez. Nematod grubu helmint tedavisinde en çok tercih edilen iki ilaçtan birisi pirantel pamoattır (diğeri ise mebendazoldür).

Pirantel pamoat, helmintlerin çizgili kaslarında nikotinik kolinerjik reseptörleri aktive eder, antikolinesteraz etkinliği ile depolarizasyon yapar ve nöromüsküler blokaj gerçekleştirerek etki gösterir. Sonuçta oluşan nikotinik aktivasyon parazitin spastik paralizisine neden olur. Piperazin ile kombine kullanılmaz, birbirlerinin etkilerini antagonize ederler.

Bazı ilaçlarla birlikte kullanma, prazikuantelin vücuttan atılımını ve bu da prazikuantelin çalışma şeklini etkileyebilir. Örnekler arasında azol antifungalleri (örneğin, itrakonazol, ketokonazol), klorokin, simetidin, deksametazon, makrolid antibiyotikler (eritromisin gibi), rifamisinler (rifampin gibi), fenitoin, fenobarbital, primidon) sayılabilir.

Pirantel pamoat tek doz halinde kullanılması, etkinliğinin yüksekliği ve yan etkilerinin az olması diğer antihelmintik ilaçlara göre avantajdır (1-3).

Bu bileşiğe maruz kalma belirtileri arasında anoreksi, bulantı, kusma, gastralji, karın krampları, ishal, tenesmus ve SGOT'un geçici yükselmesi gibi gastrointestinal ve hepatik reaksiyonlar bulunur. Diğer semptomlar arasında merkezi sinir sistemi reaksiyonları, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, uykusuzluk ve deri döküntüleri sayılabilir. Ateş de görülebilir. Bu bileşiğin ayrışması için ısıtıldığında, bu bileşiğin toksik sülfür oksit ve azot oksit dumanını çıkarır.

Pirantel pamoatın toksisitesi düşüktür. Ratlarda LD₅₀ değerinin oral alımda 24000 mg/kg intraperitoneal alımda 535 mg/kg olduğu bildirilmiştir (7-10).

Benzimidazol türevi antihelmintikler

Bu grup, tiyabendazol analogları ile benzimidazol karbamat yapısında olan bileşiklerden oluşur.

Benzimidazol grubunun ana bileşiği tiyabendazoldür. Bu bileşiğin yapısal değişimi ile hem protozoal ve hem de helmint enfeksiyonlarını kontrol altına almak amacıyla birçok benzimidazol türevi (mebendazol, albendazol, albendazol sulfoksit, flubendazol ve triklabendazol) sentezlenmiştir. Bu gruptaki ilaçlar helmintlerin örtü ve intestinal hücrelerinde sitoplazmik mikrotübülleri yok ederler, asetilkolinesteraz salgılanmasını ve glikoz uptake'ini inhibe ederek glikojen boşalması yaparlar (1-3,11-14).

Mebendazol

Mebendazol (methyl N-(6-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate) geniş spektrumludur. Bu ilaç helmintlerin glikoz kullanımını irreversibl engelleyerek glikojen metabolizmasının bozulmasına ve tübüllerin parçalanmasına neden olur. Sonuçta helmintler yedek glikojenlerini kullanarak tükenirler. Bu nedenle mebendazol uygulamasından 2-3 gün sonra helmintler vücut dışına atılmaya başlar, Başta kancalı kurtlar olmak üzere pekçok helminte etkilidir. *Ascaris*, *Enterobius*, *Trichostrongylus* tedavisinde tercih edilir.

Oral absorpsiyonu düşük bu nedenle sistemik toksisitesi önemszenmeyecek düzeydedir. Plasentaya geçer. Mebendazolün gastrointestinal sistemden emilimi az olduğu için albendazole göre kan konsantrasyonu daha düşüktür.

Tipik dozlarda verildiğinde mebendazol, serum enzim yükselmeleri ile ilişkilendirilmemiştir. Ancak tedavi süresi genellikle kısadır ve enzim yükselmeleri için izleme nadiren bildirilmiştir. Yüksek doz terapisi ile serum aminotransferaz seviyelerinde (normalden 2 ila 10 kat) yükselmeler olabilir, ancak genellikle iyi tolere edilir. Mebendazolden kaynaklanan, özellikle tekrar tekrar veya daha yüksek dozlarda verildiğinde, akut karaciğer hasarı konusunda nadir raporlar olmuştur. Başlangıcı genellikle tedaviye başlama veya yeniden başlama günleri içinde ateş ve halsizlik ile birlikte. Serum enzim yükselmeleri paterni tipik olarak hepatosellülerdir ve sarılık nadirdir. Anormallikler genellikle tedavisinin durdurulması ile hızlı bir şekilde giderilir. Aşırı duyarlılık belirtileri (döküntü, ateş ve eozinofili) tipiktir ve karaciğer biyopsisinde granülom bulguları verebilir.

Bu bileşiğe maruz kalma belirtileri baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal rahatsızlıklar, kaşıntı, uyuşukluk, karaciğer fonksiyon testindeki anormallikler, eozinofili, düşük hemoglobin konsantrasyonları, lökopeni, hematüri ve döküntüler, öksürük, ateş, glomerülörefere, mide bulantısı ve kusma. Ayrıca alerjik reaksiyonlara, alopesiye ve tersinir nötropeniye neden olabilir. İntoksikasyon durumunda hastayı kusturmaya çalışmamak gereklidir. Akut toksisiteye ait yapılan çalışmalarda LD₅₀ değerinin ratlarda oral 714 mg/kg köpeklerde 1280 mg/kg olduğu bildirilmiştir (7-10, 13, 14).

Albendazol

Albendazol (methyl N-(6-propylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate) daha fazla lipofiliktir bu nedenle gastrointestinal kanaldan daha fazla emilir, dolayısı ile duyarlı sistemik helmintiyazisinde endikedir.

Ascaris, *Enterobius*, *Trichuris* ve kancalı kurt, *Echinococcus Granulosus*'un yaptığı kistik hidatid hastalığında ve *Echinococcus Multilocularis*'in karaciğerde, yaptığı alveoler hidatid hastalığında en tercih edilen ilaçtır. Sistiserkozis'in tedavisinde tercih edilen iki ilaçtan birisi albendazoldür (diğeri prazikuantel = özellikle trematodlara etkilidir). Albendazol sülfoksid metaboliti antinemaodal etki gösterir. Nadiren lökopeni, alopesi, serum transaminazlarında artmaya neden olur. Teratojeniktir. Bu ilacı kullanırken grefurt yemekten veya grefurt suyu içmekten kaçınılmalıdır. Grefurt bu ilaçla yan etki olasılığını artırabilmektedir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı veya geçici saç dökülmesi oluşabilir. Bu ilacın ciddi yan etkileri yoktur. Bununla birlikte, aşağıdakileri içeren ciddi bir alerjik reaksiyon belirtisi geliştirse derhal tıbbi yardım alınmalıdır. Döküntü, kaşıntı, şişlik (özellikle yüz, dil, boğazda), şiddetli baş dönmesi, solunum zorluğu. Geçmeyen şiddetli baş ağrısı, görme değişiklikleri, gözlerde sararma, cilt, karın ağrısı, koyu idrar, aşırı yorgunluk, kolay morarma, kanama, enfeksiyon benzeri belirtiler (kaybolmayan boğaz ağrısı, ateş, üşüme), böbrek problemlerinin belirtileri (idrar miktarındaki değişiklik gibi), kafa karışıklığı, gibi durumlarda hastaneye başvuru gerekmektedir.

Albendazol tedavisi, birkaç haftadan fazla bu ilaç ile tedavi gören hastaların %50'sine kadar serum aminotransferaz seviyelerinde geçici ve asemptomatik yükselmeler ile ilişkilendirilmiştir. Bu anormallikler tedavinin kesilmesiyle hızla iyileşir. Albendazol ayrıca klinik olarak belirgin karaciğer hasarı durumları ile de ilişkilendirilmiştir. Hasarlanmanın başlangıcı birkaç gün ile 2 ay değişik sürelerde gerçekleşebilir. Ayrıca hasar, kısa bir albedenazol küründen (1-3 gün) sonra 1-2 haftada da ortaya çıkabilir. Serum enzim yükselmeleri paterni tipik olarak hepatosellüler veya karışıktır. Alerjik özellikler (döküntü, ateş, eozinofili) mevcut olabilir, ancak belirgin değildir. Vakaların çoğu hafiftir ve ilaç kesildikten sonra iyileşme belirgin bir şekilde hızlı olur.

İnsanlarda (kadın) oral TDLo (toksik etkiye yol açan en düşük doz) değerinin 256 mg/kg/16gün olup aplastik anemi oluşturduğu ratlarda da LD₅₀ değerinin oral 2400 mg/kg olduğu bildirilmiştir (4,5).

Tiyabendazol

Tiyabendazol (4-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,3-thiazole) beyaz veya krem renginde, kokusuz, tatsız bir tozudur. Suda çözünmez fakat kolaylıkla stabil süspansiyon haline getirilebilir. Sindirim kanalından hızla emilerek bütün vücut dokularına yayılır. Verilmesini takriben 4-7 saat içinde en yüksek kan yoğunluğuna ulaşır ve 48 saat içinde %90'ı idrarla, % l'i dışkı ile atılır. Tiyabendazol parazitlerdeki fumarat redüktaz enzimini inhibe ederek enerji metabolizmalarının bozulmasına yol açar. Tiyabendazol Strongyloidea, Ascaroidea ve Trichinelloidea familyalarına ait parazitlere karşı güçlü etkisi olan bir bileşiktir. Antihelmintik etkisi yanında antiinflamatuvar etkisi de vardır. Suda hiç çözünmez o helmintlere özgü bir mitokondriyel enzim olan fumarat redüktazı inhibe ederek etki yapar. Bazı türlerde sitoplazmik mikrotübülleri yok eder. Tübülün polimerizasyonunu inhibe ederler. Lökopeni, kristalüri, ciltte döküntü, ksantopsi, bradikardi, baş ağrısına neden olur. Nadiren şok, anjiyoödem, konvülsiyon ve agranülositoz yapar. Karaciğer fonksiyonları bozuk kişilerde dikkatli kullanılmalı, gebelerde kullanılmamalıdır. Tiyabendazole tedavisi, hastaların %36'sına kadar serum aminotransferaz yükselmeleri ile ilişkilidir. Ancak genellikle sadece kısa bir süre için verilir ve tek doz uygulamasından sonra serum enzim düzeyleri üzerindeki etkileri sistematik olarak değerlendirilmemiştir (4-6). Önemli olarak, tiyabendazol tedavisi, uzamış ve şiddetli olabilen klinik olarak belirgin karaciğer hasarı ile de ilişkilendirilmiştir. Hasarlanma başlangıcı genellikle 1 ila 5 günlük tedavi süresinin bitmesinden sonra 1 ila 2 hafta arasındadır. Serum enzim yükselmeleri paterni tipik olarak kolestatiktir. Otoantikorlar genellikle negatif olup ateş, eklem ağrıları ve döküntüler nadirdir. Bildirilen birkaç vaka, sarılık başlamadan önce ortaya çıkan parotis genişlemesi ve hassasiyet, gözlerde kuruluk ve ağız kuruluğu ile işaretlenmiş sicca kompleksi ile ilişkilidir. Kolestatik yaralanma, küçük safra kanallarında hasar ve uzun sarılık ve / veya kaşıntı ve alkalik fosfataz artışı ile ilişkili olabilir.

İnsanda oral TDLo değerinin oral 47619 ug/kg/1gün, ratlarda LD50 değerinin oral 2080 mg/kg olduğu bildirilmiştir (4-5).

Şuuru yerinde olmayan hastalar için entübasyon yapılmalıdır. Kasılmalar varlığında diazem kullanılabilir. Tedavide aktif kömür kullanımı göz önünde bulundurulmalı ve hasta kusturulmamalıdır.

Piperazin Hekzahidrat

Piperazin (1,4-Diazacyclohexane Piperazin) askaris ve oksiyurlarda nöromüsküler kavşakta iyon kanallarını bozarak kas membranını hiperpolarize eder ve impuls aşırımını bloke eder. Bu etki sonucu helmint kasındaki kavşaklarda asetilkolinin kasıcı etkisi azalır ve gevşek felç oluşumu ile canlı olarak dışarı atılır. Sitrat, fosfat, tartarat tuzları oral yoldan kullanılır, ince bağırsaktan hızlı ve tam olarak absorbe olur. Vücutta kısmen biyotransformasyona uğrar, kısmen de değişmeden renal yoldan elimine olur. Epilepsi hastaları (epilepsi nöbetlerini tetikler), karaciğer ve renal problemleri olanlar kullanılmamalıdır. Dozdan bağımsız olarak abdominal ağrı, ataksi, bulanık görme, bulantı-kusma, katarakt, vertigo gibi yan etkileri görülebilir.

Piperazin, antiparaziter bir ilaç olarak tanınmakla birlikte, piperazin grubunu içeren çeşitli moleküllerin psikoaktif etkilerinin bilinmesi yeni değildir. Bu etkileri nedeni ile piperazinden türetilen bazı moleküller depresyon ve psikoz tedavisinde kullanılmaktadır. Piperazin türevleri, psikiyatrik hastalıklar dışındaki klinik tablolar için de ilaç olarak geliştirilmiştir. Bunlar arasında, allerji, vertigo, bulantı-kusma, ağrı, lösemi, demans, angina pektoris ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar sayılabilir (1-4,11-14).

Piperazin türevleri arasında santral sinir sistemini uyararak amfetamin benzeri etki oluşturanlar bulunmaktadır. Bunlar tedavide kullanılan moleküller değildir ve son yıllarda yaygın bir şekilde kötüye kullanıldıkları bildirilmektedir. Yan etkiler kötüye kullanılan bireysel formüle veya kullanılan ilaçların kombinasyonuna göre değişmekle birlikte, en yaygın piperazin etkileri şunlardır:

Baş ağrısı, mide ağrıları, iştah kaybı, titremeler, duygusal karışıklık, sinirlilik, uykusuzluk, yorgunluk, baş dönmesi, düzensiz kalp ritimleri, kusma, panik ataklar, kaygı, ışık ve gürültüye aşırı duyarlılık, grand mal nöbetleri. Çocukta 75mg/kg oral alımı takiben uykuya meyil bulantı ve kusma geliştiği bildirilmiştir. İnsanda LD₅₀ değerinin oral alımla 5 g/kg olduğu bildirilmiştir. Doz aşımı belirtileri kas yorgunluğu, nöbet ve nefes almada zorluk içerir. Başka bir yayında da hamilelik sırasındaki nematod tedavisine ilişkin bir incelemede, piperazine maruziyetine bağlı konjenital malformasyonları olan iki bebekten söz edilmektedir. Bebeklerden birinde iki taraflı tavşan dudak, yarı plak ve anoftalmi mevcuttu, ancak piperazin maruziyeti 12. ve 14. haftalarda gerçekleşmiştir.

Toksik maruziyetten şüpheleniyorsa şikayetler varlığında gerekirse havayolu açıklığı sağlanır. Oksijen tedavisi

maske ile 10 ila 15 L/dk'da verilir. Akciğer ödemi açısından izlenir ve gerekirse tedavi edilir. Şok olup olmadığını kontrol edilir ve gerekirse tedaviye ivedilikle başlanır. Nöbetler tahmin edilir ve gerekirse tedavi edilir. Emetik kullanılmamalıdır (9-11).

Levamisol

Levamisol ((6S)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazol [2,1-b] [1,3] thiazole). Tetramizol hidroklorürün levo izomeridir. Toksikitesi azdır. Ascaris ve Trichostrongylus'da pirantel gibi spastik felç oluşturur. Fumarat redüktaz enzimini inhibe etmesi de antihelmintik etki eder. İmmunostimulan etkisi de vardır. Bazı viral (rekurrent herpes

enfeksiyonu) ve kronik bakteriyel hastalıklarda (lepra) immunostimulan olarak kullanılır. Makrofaj kemotaksisi ve T-lenfosit fonksiyonunu artırarak immün cevabı geri kazandırdığı düşünülerek romatizmal rahatsızlıklarda deneysel olarak denenen bu antihelmintik ilacın paradoksal olarak, dermatit, lökopeni ve trombositopeni ve bulantı ve kusma yan etkileri olarak rapor edilmiştir. Aşırı doza maruz kalınmışsa, bayılma veya nefes almakta zorlanma gibi ciddi semptomlar varsa semptomatik tedavi amaçlı takibi önerilmektedir.

İnsanda (kadın) TDLo değeri oral alımda 180 mg/kg/36 gün olup ratlarda LD50 değeri oral 26 mg/kg alımla gerçekleşmektedir (7-10,14,15).

Yazarlık Katkısı: Fikir/Hipotez: HO, SK AEK, Veri toplama/Veri işleme: NGK, AEK, BG, Makalenin hazırlanması: HO, AEK Makalenin Kontrolü: SK, NGK, BG

Etik Kurul Onayı: Gerekli değildir.

Hasta Onayı: Gerekli değildir.

Hakem Değerlendirmesi: İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

References

1. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5 th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000;1736-1760.
2. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M, ed. İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. Unatın Tıp Parazitolojisi. 5. baskı, İstanbul: Doyuran Matbaası, 1995; 205-218.
3. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res* 2013; 74(1): 86-100.
4. Jimin Xu, Pei-Yong Shi, Hongmin Li , Jia Zhou. Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential. *ACS Infect Dis* 2020; 6: 909-915.
5. Currance, P.L. Clements, B. Bronstein, A.C. (Eds).; Emergency Care For Hazardous Materials Exposure. 3Rd edition, Elsevier Mosby, St. Louis, MO 2005; 60-72.
6. Briggs G.G, R.K. Freeman, S.J.Yaffe. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Drug in Pregnancy and Lactation. 4Th ed. Baltimore, MD: Williams&Wilkins 1994; 70-78.
7. Vibhavari Sail, M. KyleHadden. Chapter Eighteen-Notch Pathway Modulators as Anticancer Chemotherapeutics Annual Reports in Medicinal Chemistry 2012; 47: 267-280.
8. Rahul K. Thakur; Shivani P. Patel. Mebendazole. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing 2020;269-278
9. Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J: Prazikuantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 659.
10. Sung-Tae Hong Albendazole and Prazikuantel: Review and Safety Monitoring in Korea *Infect Chemother*. 2018;50: 1-10.
11. Yurttaş L, Abu Mohsen U, Ozkan Y, Cobanoglu S, Levent S, Kaplancikli ZA. Synthesis and biological evaluation of some dibenzofuran-piperazine derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016; 31: 1177-1183.
12. Canton C, Ceballos L, Domínguez MP, Moreno L, Fiel C, Bernat G, Fariás C, Lanusse C, Alvarez L. Pharmacoparasitological evaluation of the rico-bendazole plus levamisole nematocidal combination in cattle. *J Vet Pharmacol Ther* 2018; 41: 83-91.
13. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th ed. 2006; 172-187.
14. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 31 st ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy 2001; 1939-2007.
15. Lelièvre B, Suply B, Schmitt F, Marcorelles P, Drevin G, Maillart CR. A fatal case after an intravenous injection of levamisole *Forensic Sci Med Pathol* . 2021; 17(1): 130-135.