

Antiprotozoal İlaçlar ve Toksisite

✉ Hakan Oğuztürk¹, ✉ Nazlı Görmeli Kurt¹, ✉ Semih Korkut², ✉ Afşin Emre Kayıpmaz¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Ankara

²Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara

Özet

Paraziter hastalıklar sağlık, sosyal ve ekonomik bir etkiye sahiptir ve dünyanın tüm bölgelerinde özel bir sorundur. Bu makale insanlarda önemli protozoon enfeksiyonlarının tedavisi ve ilaç toksisitelerini gözden geçirmektedir.

Bu kısa incelemenin bilim insanlarını ilaç toksisiteleri için gerekli ek bilgileri edinmeye teşvik edeceğini umuyoruz.

Anahtar kelimeler: protozoa, antiprotozoal ilaç, toksisite

Abstract

Antiprotozoal Drugs and Toxicity

Parasitic diseases have a health, social and economic impact and are a particular problem in all of regions of the world. This article reviews the treatment and drug toxicities of the major protozoan infections in humans.

We hope this brief review will stimulate scientists to acquire additional information necessary for drug toxicities.

Key words: protozoa, antiprotozoal drug, toxicity

Antiprotozoal İlaçlar

Parazit dünyasının önemli bileşenlerinden olan Protozoalar, tek hücreli canlılardır. Bu canlılara ait hastalıklar, günümüzde de özellikle sağlık koşulları, hijyenik alışkanlıklar ve vektörlerin kontrolleri yetersiz olan, tropikal-subtropikal bölgeler başta olmak üzere tüm ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

En önemli protozoal hastalıklar, Malaria (sıtma), Amebiasis, Leishmaniasis, Trypanosomiasis, Trichomoniasis ve Giardiasis'dir. Protozoal enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlardan daha zor tedavi edilir ve antiprotozoal ilaçlar daha toksiktir. Bu nedenle günümüzde, bu enfeksiyonlara yönelik tedavilerin çoğu toksisiteleri ile sınırlıdır¹⁻⁴.

Metronidazol

Bir 5-nitroimidazol türevidir (2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol). Metranidazol, antiprotozoal ve antibakteriyel aktiviteyi olan sentetik bir maddedir. Etki mekanizması tam

olarak açıklanmamasına rağmen, iyonize edilmemiş metronidazol, zorunlu anaerobik organizmalar tarafından kolayca alınır ve daha sonra düşük redoks potansiyeli olan elektron taşıma proteinleri ile aktif, ara ürüne indirgenir. Azaltılmış metronidazol, DNA sarmalının kopmasına neden olur, böylelikle DNA sentezini ve bakteriyel hücre büyümesini önler. Direnç gelişimi çok nadirdir^{1-3,5}.

Oral çok iyi emilir. Dokulara iyi dağılır. Karaciğerde metabolize olur. Bu kimyasal maddeye maruz kalma semptomları sinir veya kılıf yapısal değişiklikleri, titreme, ateş, sarılık ve diğer karaciğerde etkilenmeyi içerebilir. Konvülsif nöbetlere, uyuşukluk, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, nahoş metalik tat, eritematöz döküntü, kaşıntı, baş dönmesi, senkop, ataksi, tromboflebit, stomatit, geri dönüşümlü trombositopeniye sebep olabilir. Elektrokardiyografik incelemede T dalgasının düzleşmesi görülebilir. Ayrıca sinirlilik, depresyon, uykusuzluk, burun tıkanıklığı, dizüri, sistit, poliüri, idrar kaçırma, pelvik basınç hissi, disparoni, libido azalması, proktit ve eklem ağrılarına neden olabilir. Ciltte kızarıklık ve uyuşukluğa neden olabilir. Diğer maruz kalma semptomları arasında kırıklık, geçici döküntüler, gast-

Corresponding Author: Hakan Oğuztürk **e-mail:** oguzturk@hotmail.com

Received: 27.01.2020 • **Accepted:** 03.03.2020

Cite this article as: Oğuzturk H, Görmeli Kurt N, Korkut S, Kayıpmaz AE. Antiprotozoal ilaçlar ve toksisite. Eurasian J Tox. 2020;2(2):31-34

rointestinal rahatsızlıklar ve periferik nöropati bulunur. Bu bileşiğe maruz kalan hamile kadınlar prematüre, bebekleri doğurabilir. Bu bileşik yutulduğunda, solunduğunda veya cilt emiliminde zararlıdır. Tahrişe neden olabilir. Alkolle beraber alınırsa disülfiram benzeri etki yapar. Metronidazolün geniş kullanımına rağmen, sadece nadir görülen hepatotoksikite vakaları bildirilmiştir ve büyük vaka serilerinde akut karaciğer yetmezliği ve ilaca bağlı karaciğer hasarı nedenleri arasında metronidazol listelenmemiştir. Parenteral veya aşırı dozda verilen yüksek dozlarda metronidazol serum aminotransferaz seviyelerinde yükselmelere neden olabilir, ancak bunlar genellikle kendi kendini sınırlar ve minimal semptomatiktir.

Amebiyazisde 3x500-750 mg/gün 10 gün, Çocuklarda 50 mg/kg/gün 3 bölünmüş dozda 10 gün verilir. Giardiazisde tedavi dozu erişkinlere; 3x250 mg/gün, çocuklara; 5 mg/kg/gün 10 gün şeklindedir.

Fenobarbital, metranidazolun metabolizmasını artırarak, yarı ömür ve plazma konsantrasyonlarında bir azalmaya yol açarak mikrozomal karaciğer enzimlerini uyarabilir. Metronidazolün diğer nörotoksik ilaçlar ile birlikte kullanılması nörotoksikite potansiyelini artırabilir. LD50 = 500 mg / kg / gün (ratlarda oral olarak) dir.

Toksik maruziyeti olan hastalarda havayolunu açıklığını koruyup koma, nöbet, hipotansiyon, anafilaksi ye yönelik tedaviler akılda tutulmalıdır. Gastroenterit kaynaklı sıvı kayıpları intravenöz kristaloidlerle karşılanıp eş zamanlı aktif kömür uygulama protokolu devreye sokulmalıdır. Zorlu diürezin rolü belirsizdir. Hemodiyaliz, belki de böbrek fonksiyon bozukluğu ve yüksek düzeyde toksik ajan alan hastalar dışında genellikle uygulanmaz^{5,6}.

Ornidazol

Ornidazol (1-kloro-3-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il) propan-2-ol 1 ve 2 pozisyonlarındaki hidrojenin sırasıyla 3-kloro-2-hidroksipropil ve metil grupları ile değiştirildiği 5 nitroimidazol olan bir C-nitro bileşiktir. Duyarlı protozoal enfeksiyonların tedavisinde ve anaerobik bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Antiprotozoal, antiinfektif, antibakteriyel, antitrikonmonal olarak kullanılabilir. Oral iyi emilir ve vücut içinde iyi yayılır. Yan etki olarak baş ağrısı, iştahsızlık ve baş dönmesi olur.

Tedavi dozu 2x500mg/gün 5-10 gündür. 1 yaşından küçüklerde erişkin dozun 1/4'ü, 1-6 yaş erişkin dozun 1/2' si, 7-12 yaş erişkin dozun 3/4'ü verilir, Ratlarda LD50 değeri oral alımlarda 1780 mg / kg dir⁵⁻⁸.

Antimon Bileşikleri

Laymaniasis (leishmaniasis) sağaltımında dünyada ve ülkemizde en yaygın kullanılan ilaçlar beş değerli antimon bile-

şiklerinden meglumin antimonat ve sodyum stiboglukonatır. Ağır metal yapısındaki bu bileşikler retiküloendotelial sistem hücrelerinde yoğunlaşmakta, Leishmania amastigotlarında glikolitik enzimleri, yağ asidi oksidasyonunu, DNA ve RNA sentezini inhibe ettikleri düşünülmektedir. Halen kullanılmakta olan bupreparatlarından Glucantim®'in (meglumin antimonat) 85 mg/ml, Pentostam®'in (sodyum stiboglukonat) ise 100 mg/ml antimon bileşiği içeren 5 ml'lik ampul formları vardır. Oluşabilecek yan etkileri nedeniyle bu ilacın mutlaka hastane koşullarında uygulanması gerekmektedir.

Bu bileşiklerin en sık görülen yan etkileri; karın arısı, bulantı, kusma, halsizlik, başağrısı, karaciğer enzimlerinde artış, nefrotoksikite, miyalji, artralji ve pankreas enzim düzeylerinde yükselmedir. Miyokarditi, pankreatitli, böbrek yetmezlikli ve hepatitli hastalarda kullanımlarının kontrendike olduğu bildirilmiştir.

Kinin

Çinkona alkaloidi olan kinin (4-N- (7-klorokinolin-4-il) -1 -N 1-N-dietilpentan-1,4-diamin), Plasmodium'ların eritrositik safhalarına karşı oldukça etkilidir. İlacın etkinlik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, eritrosit içindeki parazitlerin hemoglobin içeren sindirim vezikülleri düzeyinde etki gösterdiği sanılmaktadır. Kinin kardiyak sodyum ve potasyum kanallarını inhibe eder. Sodyum kanal blokajı ile negatif inotropiye, potasyum kanallarının blokajı ile de repolarizasyondaki gecikmeye sebep olur. Bunların dışında iştah kaybı, görme keskinliğinde azalma ve vertigo görülebilir.

Tedavi edici dozlarda, sıklıkla "çinkonizm" görülür. Yaygın özellikleri bulantı, kusma, iştahsızlık, azalma, çinlama ve baş ağrısıdır. Taşikardi genellikle vardır. Letal dozu 8 gramdır. Deliryum, koma ve nöbetler genellikle ciddi zehirlenmelerde görülür ve miyokard depresyonu ile birlikte olabilir.

Tanıda idrar ince tabaka kromatografi kullanılır. İmmunoassay teknikler en güvenilir tekniklerdir. Plazma kinin konsantrasyonu 10 µg/mL nin üzerindeki düzeylerde geçici körlük görülürken 15 µg/mL üzerinde kalıcı görme hasarı, disritmi ve ölüm meydana gelir.

Orogastrik lavaj, aktif kömür (1 g/kg), kardiyak monitörizasyon ve sıvı desteği yapılmalıdır.

Geniş QRS kompleks veya kalp bloğu gelişmesi halinde pH 7.45-7.50 oluncaya kadar hipertonic sodyum bikarbonat verilmelidir. Torsades de pointes gelişirse, magnezyum uygulaması, potasyum desteği verilmelidir.

Sodyum ve/veya potasyum kanallarını bloke edici antiaritmikler kullanılmamalıdır. Serum glukozu dekstroz infüzyonu ile desteklenmelidir. Tekrarlayan doz aktif kömür kininin yarı ömrünü belirgin olarak azaltır. Aktif kömür (0.5-1.0 g) ağızdan, her 2-4 saat ara ile toksikite devam ettiği sürece verilmelidir. Hemoperfüzyon, hemodiyaliz ve exchange transfüzyonu rutin olarak önerilmemektedir.

Klorokin, Hidroksiklorokin

4-aminokinolon türevi olan klorokin sıtma sağaltımında kullanılan ana ilaçlardan biridir. Klorokin, aseksüel eritrositik Plasmodium türlerinin besin vakuolünde yüksek seviyelerde birikerek hemin polimerizasyonunu bloke etmektedir. Plasmodium'lar hemoglobinin heme ve globüline ayrılmasıyla ortaya çıkan konak hücrenin globülünini sindirerek kendi besininin büyük bir bölümünü karşılar. Klorokin, zayıf baz yapısındadır ve parazitin asidik yapıdaki besin vakuolünde birikir. Membranda protonlanmasıyla vakuol dışına çıkamayıp birikmeye başlar. Böylece parazitin eritrosit içindeki hemoglobini sindirmesiyle doğal olarak ortaya çıkan ve normal şartlarda yağ yıkıma uğratılan ya da etkisiz hale getirilerek pigment (hemozoin) halini alan toksik hem bileşenleri yıkılamaz ve paraziti etkileyerek öldürür. Kandaki terapötik ilaç düzeyine alımını takiben 2-3 saat içinde ulairken, karacier ve böbrekler yoluyla vücuttan yava atılır. Vücuttaki yarılanma ömrü dört gündür. 5 gr ve üstü alımlar veya serum konsantrasyonu 5 µg/mL'yi aşınca görülür. Etkileri kinine benzer, ancak «çinkonizm» gibi diğer özellikler sık görülmez.

Akut hidroksiklorokin zehirlenmesi klorokin zehirlenmesine benzer bulgular ortaya çıkar. Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi depresyonu görülebilir.

Klorokin zehirlenmesinde vazodilatasyon ve miyokard depresyonu için epinefrin ve sedasyon için diazepam kullanılır. Erken entübasyon için dikkatli olunmalıdır.

Orogastrik lavaj ve aktif kömür verilmelidir. Serum potasyum düzeyi sıkı takip edilmeli gerekirse destek tedavisi verilmelidir. Klorokin ve hidroksiklorokin proteine yüksek oranda bağlandığı için atılımı artırma yöntemleri etkili değildir⁹⁻¹¹.

Halofantrin

Zehirlenmelerinde bulantı kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları, çarpıntı, hipotansiyon, senkop, QT uzaması, ventrikül fibrilasyonu ve torsades de pointes görülebilir. Birinci derece kalp bloğu sık rastlana bulgudur, aritmiler daha çok aşırı doz durumlarında beklenir.

Çok az hastada nöbet, hafif karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir.

Halofantrin aşırı doz alımında mide lavajı ve destek tedavisi yapılır. QT uzaması ve aritmiler açısından dikkatli olunmalıdır. QT uzaması ve torsades de pointes tedavisi için zehirlenme tedavisi ile aynıdır^{11,14}.

Meflokin

Dirençli *P. falciparum* türlerine karşı etkili, kinolin meta-nol türevi bir sıtma ilacıdır. Eritrositer şizontlara etkili olan meflokin, eksoeritrositik safhaya ve gametositlere etkisizdir.

Gastrointestinal sistemden iyi absorbe edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. En sık görülen etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Aşırı doz Ssmptomları konfüzyon, ajitasyon, ataksi, sersemlik hissi, konuşmada güçlük, yüksek frekanslı duyma kaybı, bulantı, yorgunluk, halsizlik, depresyon, oryantasyon bozukluğu ve parestezidir. Hafif hipotansiyon, seyrek ventriküler erken vuru ile birlikte taşikardi, karaciğer fonksiyon testlerinde çok az yükselme ve protrombin zamanında uzama da bildirilmiştir. Tedavide aktif kömür verilir¹¹⁻¹³.

Primakin

8-aminokinolon türevleri tüm Plasmodium türlerine karşı gametositidal aktiviteye sahip olan ilaçlardır. Bu grupta yer alan primakin, *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale*'nin karaciğerdeki hipnozoit formları üzerine de etkilidir. Yapılan araştırmalarda primakinin hem mitokondrial elektron transport zincirine, hem de pirimidin sentezine karşı etkili olduğu rapor edilmiştir. Oral alındığında gastrointestinal sistemden hızla emilir ve metabolize olarak idrar yoluyla atılır. Primakin, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzim eksikliği olanlarda kontrendikedir. Yüksek dozlarda methemoglobinemi ve hemoliz meydana gelebilir. Primakin aşırı dozunda bulantı, halüsinasyonlar, sarılık, hepatit görülebilir.

Tedavide aktif kömür verilir. Methemoglobineminin geri döndürülmesi için Metilen mavisi kullanılır.

Proguanil, Primetamin, Sulfadoksin, Dapson ve Atovakuon

Proguanilin profilaksi sırasında yan etkileri bulantı, diyare ve ağız ülserleridir. Ancak zehirlenmeleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Tek başına primetaminin aşırı doz alımı nadirdir. Bulantı, kusma, nöbet, görme kaybı gelişebilir. Primetamin, sulfadoksin ile nadiren yaşamı tehdit eden eritema multiforme meydana gelebilir. Kronik yüksek doz kullanımında folik asid replasmanı gerektirecek boyutta megaloblastik anemi gelişebilir. Proguanil ve primetamin aşırı dozları sonrası folik asid replasmanı (erişkinde 50 mg, çocuklarda 1 mg/kg) verilmelidir. Destek tedavi yapılır. Ciddi methemoglobinemi metilen mavisi (1 mg/kg) ile tedavi edilmelidir.

Atovakuon gastrointestinal yakınmalar, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, makülopapüler döküntü, nadiren eritema mutiformeye yol açabilir. Yüksek doz alımında semptomsuz vaka bildirimini olmuştur.

Dapson ve sulfonamidlerin nötropeni, trombositopeni, eozinofilik pnömoni, aplastik anemi, nöropati ve hepatit gibi idiyosinkratik reaksiyonlara yol açtığı bilinmektedir. Dapson bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem bulgularına neden olur. Aşırı dozda dapson alımında methemoglobinemi görülebilir. Hemoliz erken veya geç dönemde

görülebilir. Aşırı doz alınımında hepatit ve nöropati bildirilmiştir. Tekrarlayan doz aktif kömür (0.5-1 g/kg, 2-4 saat ara ile) dapsonun atılımını hızlandırır. Simetidin dapsonun toksik metabolitine dönüşmesini engellemede kullanılabilir^{1-4,15}.

Artemisinin

Biyoyararlanımı kısıtlı ve yarı ömrü çok kısa olduğu için uzun süreli kullanımı gerekmektedir. Genellikle artemisininler meflokin ile birlikte kullanılır. Artemisininin etkinliği ve toksisitesi özellikle hem varlığında trioksan moleküler çekirdeğin hücre içi serbest radikal oluşturma yeteneğine bağlıdır. Hayvanlarda, uzun süre, yüksek doz ve parenteral uygulama sonrası beyin sapı çekirdeklerinde hasar meydana gelir.

Yan etkilerinin insanlarda çok düşük insidanda olduğu görülmüştür. Az sıklıkta görülen yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare ve baş dönmesidir. Santral sinir sistemine ait nadir bildirilerde tedavi dozlarında santral sinir sistemi depresyonu, nöbetler, aşırı ilaç alımlarında serebellar semptomlar bildirilmiştir. Asemptomatik QT uzaması ve QRS değişikliği bildirilmiştir.

Aşırı doz alımlarda destek tedavi verilmelidir. Hastalar kardiyovasküler ve santral sinir sistemine yönelik gözlem altına alınmalıdır^{1-6,15}.

Kaynaklar

- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ed. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5 th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000.
- Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M, ed. İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. Unatın Tıp Parazitolojisi. 5 inci baskı, İstanbul: Doyuran Matbaası, 1995.
- Özcel MA, Altıntaş N, ed. Parazit Hastalıklarında Tanı. Türkiye Parazitoloji Derneği yayını, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1997.
- Kuman HA, Altıntaş N, ed. Protozoon Hastalıkları, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1996
- Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 6th ed.Vol 1: Federal Republic of Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2003 to Present, p. V. 3 185
- Currance, P.L. Clements, B. Bronstein, A.C. (Eds).; Emergency Care For Hazardous Materials Exposure. 3Rd edition, Elsevier Mosby, St. Louis, MO 2005, p. 160
- Briggs, G.G, R.K. Freeman, S.J. Yaffe. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Drugs in Pregnancy and Lactation. 4th ed. Baltimore, MD:Williams & Wilkins 1994. p. 70
- Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th ed., 2006
- Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 31 st edn. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy, 2001.
- Moellering RC Jr : Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), 5th ed,Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000
- Tekin D. ve Suskan E. Çocukluk çağında zehirlenmeler genel yaklaşım. Klinik Pediatri 2005
- Walker K, Perkins M, Dray A. Kinins and kinin receptors in the nervous system. 1995 Jan;26(1):1-16; discussion 17-26.
- Hellgren U, Rombo L. Neurologic side effects of mefloquine. Implications for prevention and self administration. 1989 Dec 27;86(52):4592.
- Lightbown ID, Lambert JP, Edwards G, Coker SJ. Potentiation of halofantrine-induced QTc prolongation by mefloquine: correlation with blood concentrations of halofantrine. 2001 Jan;132(1):197-204.
- Girginkardelşer N: Bağıışıklık sağlam bireylerde protozoon enfeksiyonlarının sağaltımındaki yenilikler, 13. Parazitoloji Kongresi, Bildiri Kitabı s.52- 7, Konya (2003).