

ANTIHELMİNTİK İLAÇLARIN BİYOKİMYASAL ETKİ YOLLARI

Dr. Cemil ÇELİK *

Antihelmintik ilaçlardan çok azının moleküler düzeyde etki mekanizmaları aydınlatılmıştır. Büyük çoğunluğunun çok yönlü (multiple) etkiye sahip oldukları veya etki biçimlerinin biyokimyasal yanının bilinmediği kabul edilmektedir. Oysa değişik parazitlerde antihelmintik bileşiklere karşı görülen farklı tepkilerin antihelmintiklerin farmakokinetik davranışlarından ziyade biyokimyasal etki biçimlerinden kaynaklanabileceği sanılmaktadır^{1,2}.

Son onbeş yirmi yıl içerisinde antihelmintikler alanında oldukça ileri gelişmeler kaydedilmiş olup, birçok yeni kimyasal maddenin paraziter helmintlere karşı metabolik etki biçimlerini araştıran denemeler yoğunluk kazanmıştır. Bu araştırmalarda parazitlerin biyokimyasal metabolizmaları ile ilgili yeni bilgilerin etkin olduğu görülmektedir.

Paraziter helmintler hayat döngülerinin farklı evrelerini (serbest yaşam formu, ara formlar ve erişkin parazit) değişik fiziko-kimyasal ortam şartlarında geçiren canlılardır. Parazitin bir yaşam formundan diğerine geçişi metabolik yönden değişimlere neden olmaktadır. Örneğin nematodlarda ve digenea'larda serbest yaşam döneminde (miracidia ve cercaria) metabolizma aerobik yönde çalışmakta iken konak canlılarda (erişkin formda) metabolizma anaerobik yöne kaymaktadır. (glikolizis sonunda sadece organik asitler oluşur. Sitrik asit döngüsü ile oksidasyon oluşmaz³. Ancak bugünkü boyutları ile memeliler (konak canlılar) ile paraziter helmintler arasındaki tüm metabolik benzerlik ve farklılıkların bilinmediği de ayrı bir gerçektir. Etkin yeni antihelmintiklerin geliştirilmesinde paraziter yaşamın değişik evrelerindeki (serbest yaşam formu, ara formlar ve erişkin paraziter formlar) biyokimyasal metabolik farklılıkların aydınlatılması daha gerçekçi yaklaşımlara zemin teşkil etmektedir^{1,3}.

* Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

Bu derleme çalışması ile moleküler düzeyde biyokimyasal etki mekanizmaları araştırılmış olan bazı antihelmintik bileşiklerin etki biçimleri sergilenmeye gayret edilmiştir. Bu bileşiklerden en çok biyokimyasal etkileri araştırılanlar benzimidazoller, praziquantel ve salsilanilidlerdir^{1,3,4,5,6,7,8}.

Antimon Bileşikleri(stilophen,Stilolaptate,antimon potasyum tartarat)

Antimon içeren parazitikajanların,helminlerde fosfofuruktokinaz'ı inhibe etkileri bildirmektedir^{1,8}.Antimon potasyum tartarat'ın Schistosomalarda(erişkin ve genç formlarda) fosfofuruktokinaz'ı inhibe ettiği görülmüştür⁹.Oysa genç formlar erişkin parazitlere göre bu bileşiklere karşı tedavide çok daha fazla direnç göstermektedirler¹⁰.

Antimon bileşiklerinin paraziter helminlerde hem bileşiklerini parçaladıkları bildirilmiştir. Schistosomalarda antimon içeren ilaçların kesin olarak öldürücü etki mekanizmasının bu gün için bilinmediği, konunun yeni araştırmaları beklediği bildirilmiştir⁸.

Avermektinler

Avermektinlerin4-aminobütrik asit metabolizmasını interfere ettiği sanılmaktadır^{1,11}.4-aminobütrik asit beyinde glutamik asitin dekarboksilasyonu ile oluşan bir ara metabolit olup nörotransmitter bir maddedir¹².

Bephenyum(bephenium hydroxynaphthoat)

Asetilkoline benzer etki gösterir. Omurgalılar bephenyum iyonlarına karşı oldukça duyarlıdırlar¹.

Benzimidazoller

Çok geniş etki spektrumuna sahiptirler.Erişkin ve larval Sestod'lara karşı kullanıldıkları gibi nematod ve yumurtalarına karşı da kullanılmaktadırlar¹³.Benzimidazollerin helminlerde biyokimyasal etkisi thiabendazol ile ilk olarak Haemonchus contortus'da denenmiş ve bu maddenin parazitin fumarat redüktaz enzimini inhibe ettiği görülmüştür¹⁴. Bundan sonra yapılan araştırmalarda thiabendazol ve diğer benzimidazollerin paraziter helminlerde süksinat dehidro-

genaz ve fumarat redüktaz'ı inhibe ettikleri gösterilmiştir^{15,16}. Ayrıca thiabendazol ve cambendazol'un *H. diminuta* ve *F. hepatica*'da fumarat redüktaz'ı inhibe ettiği saptanmıştır¹.

Mebendazol ve diğer benzimidazoller ile yapılan in vitro ve in vivo araştırmalar bu bileşiklerin parazitlerde mikro tubuler yapıları bozduğu ortaya çıkarılmıştır¹⁷.

Benzimidazollerden mebendazolün, nematod ve sestodlar'a glikoz girişini (uptake) inhibe ettiği görülmüş⁵, daha sonra aynı konuda yapılan araştırmalarda thiabendazol ve cambendazol'un da aynı etkiye sahip oldukları anlaşılmıştır¹⁷.

Benzimidazollerin parazitlerde diğer bir biyokimyasal etki yanının asetilkolin esteraz üzerinde olduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılan bir araştırmada *Nippostrongylus brasiliensis*'te benzimidazollerin asetilkolin esterazı inhibe ettiği gözlenmiştir¹⁸.

Benzimidazoller ile yapılan son araştırmalardan birinde mebendazol ve flubendazol'un *E. granulosus* hidatik kistlerinde germinal membranın yapısını bozduğu ve doğurganlık mekanizmasını engellediği saptanmıştır¹⁹. *Trichella spiralis* (kaslarda larval formda) ile yapılan araştırmada mebendazol ve thiabendazol'un bu parazit üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sadece thiabendazol'un fumarat redüktaz'ı inhibe ettiği görülmüştür. Bu araştırma in vivo koşullarda mebendazol ve thiabendazol'un parazitte serbest glikoz düzeyini düşürdüğü tesbit olunmuştur. İn vitro deneylerde ise sadece mebendazol aynı etkiyi göstermiştir. Ayrıca in vivo ve in vitro deneylerde her iki benzimidazolün parazit larvalarının glikojen ve protein içeriklerinde bir değişikliğe neden olmadıkları gözlenmiştir¹⁷.

Son yıllarda benzimidazollere karşı nematodlarda hızlı bir direnç artışının görüldüğü bilinmektedir. Bu durumun ileride tarımsal bir problem oluşturabileceği hakkında endişeler bulunmaktadır^{1,2}.

Bunamidin(bunamidine)

H. nana ve *H. diminuta* ile yapılan araştırmalarda bunamidinlerin primer etkilerini Sestod tegumentleri üzerinde gösterdikleri ve bu yapıları bozdukları anlaşılmıştır. Memeli

mukoz membranları için oldukça iritan bir etki gösteren bunamidin H. nana'da yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında glikoz girişini engellemektedir. H. diminuta da fumarat redüktaz'ı inhibe ettiği bildirilen bunamidinin Sestod tegumentlerine olan etkisinin moleküler yönü hala tartışmalı bir konudur^{4,20}.

Praziquantel

Praziquantelin parazitlerde moleküler etki mekanizması daha çok S.mansoni ile yapılan araştırmalarla aydınlatılmıştır²¹.Praziquantel S. mansoni'de tegument membranının seçici geçirgenliğini bozar ve iki değerli katyonların (özellikle Ca^{+2} 'un) hızla içeri girmesine neden olur.Bunun sonucunda Schistosoma'ların hızla paralize oldukları belirtilmektedir.Bu etkinin yanında praziquantel'in karbonhidrat metabolizmasını etkilediği, glikoz girişini engelleyip laktat sekresyonunu artırdığı görülmüştür²².

Son yapılan bir araştırmada praziquantel'in S. mansoni'de karbonhidrat metabolizmasına etkisi detaylı olarak araştırılmıştır. Bu araştırmada parazitler in vitro deney koşullarında değişik konsantrasyonlarda praziquantel ile inkübasyona alınmıştır. Radyoaktif glikozun kullanıldığı deneylerde parazitin oluşturduğu son ürünler analiz edilmiştir. Bu deneylerde praziquantel'in inkübasyon ortamındaki konsantrasyonundaki artışın parazitin glikolizis reaksiyonlarının hızını düşürdüğü buna karşılık Krebs siklusu aktivitesinde ise yükselmeye neden olduğu görülmüştür. Bununla birlikte mitokondriyal CO_2 oluşması ile laktat(son ürün) arasında bir ilişki kurulamamıştır.Bu araştırma sonuçlarına göre praziquantel'in sadece dış membran üzerinde etkisini göstermekle kalmayıp aynı zamanda mitokondriyal membranları da etkilediği gözlenmiştir.Krebs döngüsü aktivitesindeki değişikliğin Ca^{+2} konsantrasyonundaki değişiklikten kaynaklandığı bildirilmiştir²³.

C^{14} -ile yapılan araştırmalarda H. diminuta da glikoz girişinin praziquantel ile engellendiği ve buna bağlı olarak da total asidik metabolitlerin özellikle laktatın sekresyonunun arttığı gözlenmiştir²⁴.

Praziquantelin moleküler etki mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir^{4,23}.

Salisilanilidler(niclosamide, resonantel, closantel)

Çok yönlü etkili oldukları bilinmektedir. Moleküler düzeyde etkilerini oksidatif fosforilasyonu engelliyerek gösterirler (uncouplers). Fumaratın süksinat'a indirgendiği basamak ile eşleşmiş ADP'nin fosforilasyonunu I. basamakta (site I) engelledikleri sanılmaktadır¹.

İn vivo ve in vitro salisilanilidlerin *F. hepatica* ve *H. diminuta*'da etkisi incelenmiş ve her iki parazitte de ATP düzeyini düşürdüğü görülmüştür. Yine bazı salisilanilidlerin *F. hepaticada* süksinat dehidrogenazı inhibisyona uğrattığı saptanmıştır⁴.

Salisilanilidler memeli mitokondriyasında oksidatif fosforilasyonun engelleyicisidir¹. Salisilanilidlerin antiparaziter etkilerinin biyokimyasal yönü bütünüyle aydınlatılmamıştır.

P-Resanilin

Asetil kolin benzeri etkili olduğu bildirilmiştir¹.

Siyanın Boyaları(cyanin dyes)

Siyanın boyaalarının bir çok parazit türünde oksijen girişini inhibe ettikleri ve oksidatif fosforilasyona engel oldukları görülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin *T. vulpis*'de glikoz girişini engellediği ve aldolaz aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir¹.

Dietilkarbamazin(Dietilkarbamazin asit sitrat)

Sinir sistemi üzerindeki etkili oldukları bildirilmektedir. *A. lumbricoides* kaslarından hazırlanan preparatlarda dietilkarbamazinin aşırı kas kontraksiyonlarına neden olduğu görülmüş ancak bunun biyokimyasal yönden izahı yapılamamıştır¹.

Hycanthon

Schistosomalarda asetil kolin reseptörlerini bloke etmektedir. Bu parazitlerde asetilkolin esteraz'ı ve monoamin oksidazı inhibe ettiği bildirilmiştir^{1,8}.

Levamisol

Yüksek konsantrasyonları nematodlarda ve trematodlarda fumarat redüktaz'ı inhibe etmektedir. Aynı etkiyi sestodlarda göstermediği bildirilmiştir. Nematod kaslarında hızlı kontraksiyonlara neden olduğu, memeli ve nematodlarda gangliyonik uyarıcılara benzer etki yaptığı belirtilmiştir. Levamisolün memelilerde immun sistemi uyardığı da vurgulanmıştır¹.

Niridazol

Bir antihelmintik olan niridazol *S.mansonii*'de fosforilaz fosfatazı inhibe ederek glikojenin hızla kullanılıp tükenmesine neden olmaktadır. Glikojen metabolizmasında görev yapan ikinci bir enzim olan glikojen fosforilaz ise bu durumda aktif kaldığından Schistosomalar glikojen rezervlerini hızla katabolize etmekte ve tüketmektedir. Niridazol'un memeli fosforilaz fosfatazını da inhibe ettiği bilinmekte ancak bunun boyutunun çok düşük düzeyde olduğu anlaşılmış bulunmaktadır¹.

Organik Fosforlu Bileşikler(haloxon, trichlorhon, diclorovos, naphtalophos, crufomate)

Bu bileşiklerin hepsinin asetilkolin esteraz inhibitörleri olduğu bilinmektedir. Helmintlerde bulunan asetilkolin esteraz'ın organik fosforlu bileşiklerin inhibisyonuna memelilerdeki on kat daha fazla duyarlı oldukları görülmüştür. Ayrıca memelilerdeki inhibisyonun geriye dönüşümlü olmasına karşın helmintlerinki geriye dönüşümlü değildir. Kuşlar ve insekt'ler de asetilkolin esterazın, memelilerdeki çok daha fazla organik fosfor bileşiklerine duyarlı oldukları belirtilmiştir¹.

Tetrahydropyrimidinler(pyrantel, morantel)

Pyrantel ve analogu olan morantel *A.Lumbricoides* kaslarının kontraksiyonuna ve depolarizasyonuna neden olmaktadır. *A.lumbricoides* kaslarında pyrantelin asetilkolinden yüz kat daha yüksek bir kontraksiyon yapıcı etkisinin bulunduğu kanıtlanmıştır. Morantelin ayrıca fumarat redüktazı da inhibe ettiği belirtilmiştir¹.

Piperazinler(piperazin hidrat)

Klorit iyonlarına permeabiliteyi artırır ve *A.lumbricoides*

kaslarında hiperpolarizasyona neden olur.Bu etkinin geriye dönüşümlü olduğu belirtilmiştir.Piperazin bileşikleri nematodlarda nörotransmitter inhibitörlere benzer bir etki sergilerler¹.

Thiosinamid(1-allylthiourea)

S.mansoni'nin vitelluslarında(vitellaria) fenolaz enzimini inhibe etmektedir¹.

Özellikle 1970'li yıllardan sonra helmintlerin biyokimyasaları ilgi ile incelenmeğe başlanmıştır.Bu araştırmalarda parazitlerle(larval ve erişkin) memeliler arasında metabolik benzerlik ve farklılıkların aydınlatılması amaçlanmaktadır. Bu yol ile elde edilecek bilgilerin daha etkin antiparaziter ilaçların geliştirilmesine zemin hazırlayacağı kabul edilmektedir.Böylece mevcut ve yeni geliştirilecek antiparaziter ilaçların helmintlerde hangi biyokimyasal yollar üzerinde etkin olduğu da daha iyi anlaşılacağı olacaktır.Giriş kısmında sunduğumuz bilgilerden anlaşılacağı gibi antihelmintik bileşiklerin biyokimyasal yünden paraziter helmintler üzerinde etki biçimleri tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır.

Ayrıca son yıllarda antihelmintik bileşiklerden bazılarında karşı parazitlerde direnç görülmeye başlanmıştır^{1,25}. Ancak bu direnç oluşumunun moleküler düzeyde açıklaması bugünkü bilgiler ile tam olarak ortaya konulmuş değildir²⁵.

Paraziter kemoterapide ideal kimyasal ajanların geliştirilmesinde parazitlerin(larva ve erişkin) moleküler metabolizmalar üzerindeki etki biçimlerinin çok yönlü araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1- Barrett,J., Biochemistry of Parasitic Helminths, The Scientific and Medical Division, London: Macmillan Publishers Ltd., 283-286,1981.
- 2- Brander,G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J ., Veterinary applied pharmacology and therapeutics, Fourth edition, Part III,Antihelmintics, London: Baillere Tindall Ltd, 470-503,1982.
- 3- Barrett,J. Developmental aspects of metabolism in parasites,Int.J. Parasitol,17,105-110,1987.

- 4- Arme, C., Pappas, W.P., Biology of the Eucestoda, In "Chemotherapy and the effects of chemotherapeutic agents" G.C. Coles, ed., 581-611, London-New York: Academic Press, 581-611, 1983.
- 5- Van den Bossche, H., The molecular basis of antihelminthic action., in "Biochemistry of parasites and host-parasite relationships" (H. van den Bossche, ed), Amsterdam: Elsevier/North Holland Biochemical Press, 553-572, 1976.
- 6- Van den Bossche, H., Chemotherapy of parasitic infections, Nature (London), 273, 626-630, 1978.
- 7- Van den Bossche, H. Preculiar targets in anthelmintic chemotherapy, Biochem Pharm., 29, 1981-1990, 1980.
- 8- Coles, G.C., Recent advances in Shistosoma Biochemistry, Parasitology, 89, 618-623, 1984.
- 9- Woolhous, N.M. Biochemical and pharmacological effects in relation to the mode of action of antischistosomal drugs, Biochemical Pharmacology 28, 2413-18, 1989.
- 10- Coles, G.C., Chappell, L.H. Schistosoma mansoni: effect of antimony on immature and adult worms., Experimental Parasitology, 47, 59-63, 1979.
- 11- Cupp, E.W., Bernardo, M.J. and et al. The effects of ivermectin on transmission of Onchocerca volvulus, Science, 231, 740-742, 1986.
- 12- Devlin, M.T., Textbook of Biochemistry with clinical correlations, New York: John Wiley and Sons Inc 462, 1986.
- 13- Coles, G.C., Briscoe, M.G. Benzimidazoles and Fluke eggs., Vet. Rec. 103, 360-361, 1978.
- 14- Prichard, R.K. Mode of the anthelmintic thiabendazole in Haemonchus contortus., Nature, 228, 684, 1970.
- 15- Prichard, R.K. The fumarate reductase reaction of Haemonchus contortus and the mode of action of some anthelmintics, International Journal for Parasitology, 3, 409-417, 1973.
- 16- Radriguez, C., Crioda, F.C., Fornelio, A. et al. Comparative study of the succinate dehydrogenase-fumarate reductase complex in the genus Trichinella., Parasitology, 91, 577-583, 1985.
- 17- Fornelio, C.A., Ceaberio, R.F., Gonzalez, J.A. The mode of action of some benzimidazole drugy on Trichinella spiralis, Parasitology, 95, 61-70, 1987.
- 18- Watts, S.D., Rapson E.B., Atkins, A.M. et al. Inhibition of acetylcholinesterase secretion from Nippostrongylus brasiliensis by benzimidazole anthelmintics, 1982.
- 19- Vanparijs, O. Chemotherapy of Experimental Echinococcus granulosus in mice, Annal. Trop. Med. and Parasit., 80(6), 601-605, 1986.
- 20- Chatfield, R.C., Yeary, R.A. The effects of bunamidine HCL on H. Diminuta in vitro, Vet. Parasit., 5, 177-193, 1979.
- 21- Andrews, P. Praziquantel: mechanisms of anti-Schistosomial activity, Pharmac. Ther., 29, 129-156, 1985.
- 22- Andrews, P., Harder, A., Thomas, H. Chlorpromazine, ather amphiphilic cationic drugs and praziquantel: affects on carbohydrate metabolism of Schistosoma mansoni, Parasitol. Res., 73, 245-249, 1987.

-
- 23- B.E.P. Van cordt, The energy metabolism of the blood fluke *Schistosoma mansoni*(ph.D.Thesis), Lab. of Vet. Biochemistry, State University of Utrecht, The Netherlands, 91-96,1987.
 - 24- Thomas, H., Andrews, P., Praziquantel, an new cestocide, *Pestic.Sci.*, 8,556-560,1977.
 - 25- Tielens,A.G.M. Van den Heuvel, Van den Berg, S.M., The (an) Aerobic energy metabolism of parasitic helminths,*Molecular Physiology*, 8,359-369,1985.