

S. S. Y. B. Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

POLİVALAN BİR ANTELMİNTİK “DİTHİAZANİNE” İLE YAPTIĞIMIZ ARAŞTIRMALAR

Dr. Fahamet Yalçınkaya*

I. Dithiazanine’in antelmintik etkisine dair literatür bilgisi :

Seneler evvel antelmintik ilâçlar arasına piperazin ve tuzlarının dahil edilmesi, ascariasis ve oxyuriasis’e karşı başarılı bir adım olmuştur. Strongyloidiasis ve Trichuriasis gibi bazı Nematod hastalıklarına ise müessir bir antelmintik bulunmaması, polivalansı yaygın yeni bir maddenin aranması ihtiyacını doğurmuştur.

Bu ihtiyaçla ortaya çıkarılan Dithiazanine, bir çok otörler tarafından, aranan bütün vasıfları haiz mükemmel bir madde değilse de polivalansı ihmal edilemeyecek bir antelmintik olarak gösterilmektedir.

İlâç suda az eriyen mavi bir toz olup kimyevi formülü 3-3 diéthylthiadycarbocyanine iodide’dir. Müessir maddesini mideyi geçtikten sonra bırakır. Sindirim kanalından imtisası azdır, gaita ile itrah edilir. Gaita maviye boyanır, idrar boyanmaz.

Günlük dozlar vücut ağırlığının her kilosu için 40 mgr. dır. Kâhil için iki üç defada azami doz 600 mgr. dır. Parazitin türüne göre tedavi süresi değişir.

Tali tesir olarak bulantı, kusma bazan diare bildirilmiştir. Çok kere tedaviyi durdurmayı icabettirecek kadar şiddetli değildir.

İlâcın üç defada yemeklerden sonra verilmesi bulantıya mani olabilir. İlâcın verilmesi kolay olup, hususi bir rejimi, perhiz ve müshili icabettirmez.

Muhtelif memleketlerde bu antelmintik ile 1957 den beri gerek tecrübe hayvanlarında gerek insanda yapılmış bir çok çalışmalar

* S. S. Y. B. Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Ens. Parazitoloji Uzmanı. Mezkûr enstitüde 20.2.1964 tarihli ilmi toplantıda tebliğ edilmiştir.

vardır. Mc Cowen ve çalışma arkadaşlarına (12) göre dithiazanin'in antelmintik tesiri ağızdan verilmek suretiyle, farelerdeki oxyurlere, köpeklerdeki askarit, kancalı kurt ve Trichuris'lere, kedilerdeki askarit ve kancalı kurtlara karşı çok yüksek olmuştur.

Frye ve çalışma arkadaşlarına göre de (4) bu ilâc ağızdan verilen çok tesirli bir trichuricide'dir. (Araştırmacılar trichuriasise'e musap 16 hastayı günde 600 mgr. (3 defa 200 mgr.) ile ve 5 gün tedaviye tabi tutmuş ve % 87,5 nisbetinde şifa sağlamışlar, 17 şahsı ise günde 400 mgr. (2 defa 200 mgr.) ile aynı süre tedavi etmiş ve % 71 netice almışlardır. (Kontrollar 7 gün, 1 ay ve 3 ay sonra yapılmıştır.). Ayrıca tahammülsüzlük tesbit etmedikleri gibi, idrar muayenesi, hemogram ve karaciğer fonksiyon muayenelerinde bozukluğa rastlamamışlardır.

Meksikalı çiftçilerde ayaktan 3 gün 300 mgr. ve 4 gün 200 mgr. dithiazanine tatbik eden Wagner ve çalışma arkadaşları (13) trichuriasis, strongyloidiasis, ascariasis ve enterobiasis de müsbet sonuçlar almış, kancalı kurta karşı ise alamamışlardır.

Tropik bölgelerde din müesseselerine tevdi edilmiş çocuklar üzerinde araştırma yapan Brumpt ve Ho-Thi-Sang (1) da ilâcı ancylostomlara karşı tamamen tesirsiz bulmuş, Strongyloides stercoralis'e karşı ise 21 günlük uzun bir tedavi ile, bu parazite karşı denenmiş bütün vermifüjlerden üstün bir faaliyet tesbit etmişlerdir. Trichocephal'lere, oxyurlere de tesirli, ascariadise'a karşı ise piperazinden daha düşük değerde bulmuşlardır.

Aynı araştırmacılar (9) başka bir çalışmalarında 18 Strongyloidiasis'liyi 21 gün müddetle günde 600 mgr. (3 defada) dithiazanin ile tedavide mutlak 6 muvaffakiyetsizlik tesbit etmişlerdir. Yazarlar diğer otörlerin Amaral ve arkadaşlarının % 100, Stott ve Jopling'in % 96, Swartwelder ve arkadaşlarının % 92 Loyd'un % 89 netice aldıklarını ve arada kendi bulgularıyla çok fark olduğunu kaydetmekte ve sebep olarak da çeşitli suşların gayri musavi hassasiyeti ve tedaviden sonra larvaların aranması tekniği farklarını göstermektedirler.

Doby ve Roulliau'nun (3) çalışma neticeleri de evvelki otörlerde olduğu gibi Amerikan araştırmacıları kadar yüksek şifa nisbeti

göstermemektedir. Yalnız oxyur'lere karşı diğer otörler gibi memnuniyet elde etmişlerdir.

Jeffery ve çalışma arkadaşları (11) *Trichuris trichura* ve kancalı kurtlar üzerinde, dithiazanine ve terachlore ethylene'ni ayrı ayrı ve müşterek olarak denemiştir. Tetrachlore ethylenenin ilâvesi, dithiazanine'in kancalı kurta karşı tesirini biraz arttırmış fakat *trichuris trichiura*'ya karşı hiç farketmemiştir.

Borneo'da Sarawak'ta yapılan bir çalışmada (2) dithiazanine iodide, *trichuris trichiura*'ya ve *A. lumbricoides*'e karşı tesirli *A. duodenale*'ye karşı ise tesirsizdir.

İlâcın tali tesirleri hemen bütün araştırmacılar da oldukça yüksek bulunmuştur (8). Dithiazanine çeşitli *Helminthe*'leri taşıyan hastalara karşı kitle tedavisi şeklinde de tatbik edilmiştir. Colombia'da yapılmış bir kitle tedavisinde (7) parazit yumurtaları tedaviden evvel ve tedaviden 4 - 6 gün sonra olmak üzere Stoll'un yumurta sayma tekniğine göre sayılmıştır. Bu çalışmada tedaviden sonra *trichuris trichiura* yumurtaları % 66,9, *A. lumbricoides* % 81,6, *S. stercoralis* % 93,3 *N. americanus* % 41,4 vak'ada menfi bulunmuş tedavi edilen 273 hastanın % 43,5 inde tahammülsüzlük semptomları görülmüştür.

Dithiazanine'in farede *Trichinella spiralis* üzerindeki tesiri de denenmiştir (10). Ağızdan infekte edilen fareye infeksiyondan hemen sonra dithiazanine iodide kgr. başına 2 ve 4 mgr. miktarında verildiği zaman tesirli bulunmuş, infeksiyonun 7. 14. ve 21. günlerinde verildiği zaman ise üç gün müddetle larva sayısında bir azalma kaydedilmemiştir.

Dithiazanine iodide ile memleketimizde de yapılmış bazı araştırmalar vardır (5,6) Bunlardan biri (5) Hisar civarında Necati bey ilkokulunda 150 çocuk üzerinde yapılmış olup bu 150 çocuğun ancak 43 ü tedavi sonuna kadar takip edilebilmiştir. ilâcın günlük dozları 3 defaya bölünerek ve 5 gün müddetle verilmiştir. *A. lumbricoides*'li çocukların % 66 sında tesir tam olmuş ve % 33 ünde ise dışındaki yumurta adedi Stoll metodu ile sayılamayacak kadar azalmıştır. *Trichuris trichura*'lı çocukların % 90 ında tesir tam olmuş ve % 10 unda ise yumurta adedi çok azalmıştır.

Diğer bir çalışmada (6) dithiazanin ve piperazin'in, kitle tedavisi bakımından müessiriyet ve tatbik kabiliyetleri araştırılmıştır. Dithiazanin'in 100 mgr. lık drajeleri yemeklerden sonra ve günlük doz olarak 3 defa 200 mgr. ve 4 gün müddetle verilmiştir. Tedaviyi müteakip yapılan kontrollerde *E. vermicularis* % 100, *T. trichiura* % 29,1, *A. lumbricoides* % 84,6, *H. nana* % 89,3, *T. saginata* % 75, *Trichostrongylus* spp. % 60 menfi bulunmuştur.

II. Yaptığımız deneyler ve alınan sonuçlar

Muhtelif barsak helminthe'leri taşıyan 50 şahıs üzerinde dithiazanin tedavisi tatbik ettik. 50 Helminthiasis'li şahıstan ancak 39 unun tedavi neticelerini kat'i olarak alabildik. Bu itibarla aldığımız tedavin sonuçlarını 39 hastaya göre bildirmeyi uygun görüyoruz. 39 hastamızın 21 i erkek ve erkek çocuk, 18 i kadın ve kız çocuktur. Hastalarımızın kopro - parazitolojik muayenelerini konsantrasyon metodlarından doymuş tuzlu su ile yaptık.

Tedavi ettiğimiz 39 hastanın 18 inde bir tür, 14 ünde 2 tür, 5 inde 3 tür ve 2 sinde 4 tür Helminthe bulunmakta idi. Helminthe türlerinin yayılışı da şu tarzda idi :

21	vak'ada	<i>T. trichiura</i>
19	»	<i>A. lumbricoides</i>
14	»	<i>E. vermicularis</i>
9	»	<i>Trichostrongylus</i> spp.
2	»	<i>H. nana</i>
2	»	<i>N. americanus</i>
2	»	<i>S. stercoralis</i>

Hastalarımızın tedavisinde esas maddesi dithiazanin olan, Mustafa Nevzat Pısk laboratuvarının, Multipar isimli ilâcını kullandık. İlâç 100 mgr. lık drajeler halinde ve büyük teneke kutular içinde deneylerimizde kullanılmak üzere hususi olarak firma tarafından gönderildi. Kâhillerde günlük doz olan 600 mgr. (6 draje) 3 defaya bölerek verildi ve tedavi süresi Helminthe'in türüne göre tâyin edildi.

Tedavi sonuçlarımız ilâcın bitiminden 10 gün sonra başlamak üzere, bir kaç hafta veya bir kaç ay müddetle mükerrer kopro - parazitolojik muayenelerle kontrol edildi. Strongyloidiasis stercoralis vak'amızda ise kopro - kültür yapıldı.

21 *T. trichiura* vak'asına günde 600 mgr. 3 defaya bölünerek 5 gün müddetle tatbik edildi. Aylarca yapılan mükerrer kontrol muayenelerine göre ancak 3 vak'ada kat'i şifa temin edilebildi (% 14.2). Menfi sonuç alınan 3 *Trichuriasis*'liye ikinci tedavi türü tatbik edildi, netice yine menfi kaldı.

İlâç, 19 *A. lumbricoides* vak'asına aynı günlük miktar ve aynı müddetle verildi, 6 vak'ada kat'i şifa elde edildi (% 36.3). Diğer 13 vak'anın birinde 2 kür kullanıldı netice yine menfi oldu. Kontrol muayenelerinde parazit yumurtasının görüldüğü 7 vak'ada yüksek sayıda (30 - 60) tane Askarit düşmüş fakat gaita yumurta bakımından yine müsbet kaldığından barsakların parazitlerden tamamen temizlenmediğine hükmedilmiştir.

14 *E. vermicularis* vak'asında dithiazanine aynı doz ve müddetle kullanıldı ve 10 vak'ada kat'i şifa elde edildi (% 71.4). Kontrol muayeneleri gaitada yumurta aramak şeklinde yapıldığı için, ayrıca hastaların ifadelerine başvuruldu. Şifa olarak kaydettiğimiz şahıslar, tedaviden sonra klinik semptomların kalmadığını ve parazite rastlamadıklarını bildirdiler.

9 *Trichostrongylus* spp. vak'asında da ilâç aynı doz ve müddetle kullanılmış ancak bir vak'ada ikinci kürden sonra kat'i şifa elde edilebilmiştir (% 11.1). Diğer sekiz şahsın birinde sonuç ikinci kürden sonra da menfi kalmıştır.

2. *H. nana* ve 2 *N. americanus* vak'asında da ilâç aynı doz ve müddetle tatbik edilmiş sonuç her iki parazit için de menfi olmuştur (% 100 menfi).

Nihayet 2 *S. stercoralis* vak'asının birinde günde 600 mgr. ilâç 14 gün müddetle kullanılmış ve mükerrer gaita muayenesi ve kopro - kültür ile yapılan kontrollerde larvalara tesadüf edilmemiş ve şifa olarak kaydedilmiştir (% 50). Diğerinde ise aynı miktar ilâç 21 gün müddetle verildiği halde gaitanın kontrol muayenelerinde larvalara rastlanmıştır. Bu vak'ada larvalar gaitanın konsantrasyon muayenesinde bile görüldüğü için evvelki vak'ada olduğu gibi kopro kültüre lüzum kalmamıştır.

Dithiazanine ile tedavi ettiğimiz hastaların bir kaçında mide bulantısı şeklinde hafif tahammülsüzlük belirtisi olmuş fakat tedaviyi durdurmaya icab ettirmemiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

39 Helminthiasis'li üzerinde kullandığımız dithiazanine deneylerimize göre yalnız E. vermicularis'e karşı oldukça yüksek bir şifa nisbeti göstermiştir (% 71.4). Literatüre göre S. stercoralis için en uygun bir antelmintiktir. Nitekim bizde iki Strongyloidose vak'amıza dayanarak kullanmaya değer buluyoruz.

Keza T. trichiura ve Trichostrongylus spp. gibi elimizde müessir bir ilâcı bulunmayan Helminthe'lere karşı da tesir nisbeti düşük olmasına rağmen denenebilir. Fakat yüksek tedavi değerinde ve spesifik ilâçları bulunan A. lumbricoides, N. americanus, H. nana'ya karşı dithiazanine kullanmayı uygun bulmuyoruz. Özet olarak diyebilirizki bizim deneylerimizin sonuçları da, Amerikan araştırmacılarının aldıkları mükemmel sonuçları elde edememiş olan Fransız otörlerinin (1, 3, 9). Görüşünü teyid etmektedir.

ÖZET

21 i erkek ve erkek çocuk, 18 i kadın ve kız çocuk olan 39 hasta üzerinde dithiazanine iodide (multipar) tatbik edildi.

21 T. trichiura vak'asında % 14.2 şifa elde edildi.

19 A. lumbricoides vak'asında % 36.3 şifa elde edildi.

14 E. vermicularis vak'asında % 71.4 şifa elde edildi.

9 Trichostrongylus spp vak'asında % 11.1 şifa elde edildi.

2 H. nana ve 2 N. americanus vak'asında menfi, 2 S. stercoralis'li hastanın birinde müsbet diğerinde menfi sonuç alındı.

Tedavi sonuçlarımız Amerikan araştırmacılarının elde ettikleri mükemmel sonuçtan çok uzaktır ve Fransız otörlerinin görüşlerini tekit etmektedir.

RÉSUMÉ

Nos Essais par «La Dithiazanine» Nouveau
Anthélmintique Polyvalent

Nos essais par la Dithiazanine iodide (Multipar) ont été effectuée chez trente - neuf malades non hospitalisés (21 hommes et garçons, 18 femmes et filles).

Nous avons noté 14.2 % de guérisons chez 21 cas de Trichiurose, 36.3 % de guérisons chez 19 d'Ascariidiose, 71.4 % de guérisons chez 14 cas d'Oxyurose, 11.1 % de guérisons chez 9 cas de Trichostrongylose. Dans l'un de deux cas de Strongyloides stercoralis, nous avons pu assuré une amélioration et dans l'autre un échec. Nous n'avons pas pu obtenir un résultat satisfaisant chez 2 cas d'Hymenolepis nana et chez 2 cas de Necator americanus.

Nos essais confirment les essais des auteurs Français pas Américains.

LİTERATÜR

- 1 — Brumpt, L. C., Ho-Thi-Sang : La dithiazanine nouveau vermifuge polyvalent actif contre les strongyloides, les trichocéphales et les oxyures. La presse médicale 8. 1959.
- 2 — Ding, L. K., Sultive, J. : The use of dithiazanine iodide in the treatment of multiple Helminthiasis in Sarawak, Borneo. The. Amer. J. trop. Med. and Hyg. 9. 5. 1960.
- 3 — Doby, J. M. et. Roulliau J. : Activité de l'iodure de dithiazanine dans la Trichocéphalose. Bult. soc. path. exot. 5. 832-845. 1962.
- 4 — Fryc, W. W. et Al : An effective trichuricide suitable for oral administration. The. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 6. 5. 1957.
- 5 — Gökay, F. Kurtpınar, H. : Geniş spektrumlu antelmintik bir ilaç «Dithiazanine» halk sağlığı hizmetinde. Sağlık dergisi, cilt XXXIV, 11-12 1960.
- 6 — Gökay, F. Özcel, M. A. Tokgöz, M. ve Akdülger, M. : Dithiazanine ve piperazine'in kitle tedavilerindeki müessiriyet ve tatbik kabiliyetleri üzerinde bir araştırma Ege. Ü. T. F. M. 2. 1. 1963.
- 7 — Guerrero, L. Holguin, J. Botero, D. : The use of dithiazanine as a mass treatment for intestinal helminthiasis. The. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 9. 1. 1960.
- 8 — Hammond, J. B. Mc Cowen, M. C. : The treatment of enterobiasis with new formulations of dithiazanine iodide. The. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 9. 5. 1960.
- 9 — Ho - Thi - Sang, Brumpt, L. Lapierre, J. : Traitement de la strongyloidose par la dithiazanine en cure prolongée. Nécessité d'associer toutes les techniques efficaces pour le controle des résultats. Bull. Sec. Path. Exot. 5. 1961.
- 10 — Ivey, M. H. Defeo, T. C. : The effect of dithiazanine, given at various intervals after infection, on Trichinella spiralis in Mice. The. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 12. 1. 1963.
- 11 — Jeffery, G. M. Young, M. D. and Wyman, B. F. : The therapeutic and prophylactic effects of dithiazanine and tetrachlorethylene against worm infections in mental patients. The. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 11. 4. 1962.
- 12 — Mc Cowen, M. C. et Al : The anthelmintic effect of dithiazanine in experimental animals. The. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 6. 5. 1957.
- 13 — Wagner, E.D. Lemon, F.R. and Burnett, H.S. : The use of dithiazanine in the treatment of helminthiasis in Mexican farm laborers. The. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 7. 6. 1958.

(Mecmuaya geldiği tarih : 10. Haziran. 1964).