

Akut İntestinal Amebiyaz Tedavisinde Tek Doz Seknidazol ile 10 Günlük Metronidazolün Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Oğuz Karabay¹, Ahmet Gödekmerdan²

Özet:Bu çalışmada, akut intestinal amebiyazlı 44 olguda tek doz 2 gr seknidazol ile 10 gün süreyle verilen metronidazolün etkileri karşılaştırılmıştır. Olgular rastgele tedavi gruplarına ayrılarak, birinci, üçüncü, 14. ve 21. günlerde hem klinik olarak değerlendirilmiş, hem de dışkı mikroskopilerinde *Entamoeba histolytica*'nın trofozoit veya kist şekilleri aranmıştır. Çalışmanın sonucunda seknidazol grubunda hem klinik hem de parazitolojik olarak kür saptanmışken, metronidazol grubunda bir olguda (%4) çalışma süresi sonunda dışkı mikroskopisinde amip kisti saptanmıştır. Seknidazol grubundaki olguların uyum düzeyi metronidazole göre daha iyi bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuçlarımız akut amebiyazda tek doz seknidazolün 10 gün uygulanan metronidazol kadar etkin olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar Sözcükler: Amebiyaz, seknidazol, metronidazol, kolit.

Summary: Comparison of therapeutic efficacies of the single dose seknidazole versus 10-day metronidazole in acute amebiasis. This study was carried out on 44 patients with acute intestinal amebiasis to compare the efficacy of treatment with a single dose of 2 g seknidazole and 10-day course metronidazole per day. Patients were allocated at random into one or other treatment group and returned for clinical assessment and microscopic examination of stools for the presence of trophozoites or cysts of *Entamoeba histolytica* on days 1, 3, 14, and 21. At the end of follow-up period anyone of 23 patients in the seknidazole group and 1 (4 %) of the 21 patients in the metronidazole group were classified as "parasitological" failure. In the seknidazole group compliance is better than metronidazole group ($p<0.05$). It is concluded that single dose seknidazol is as effective as 10-day metronidazole in treatment of acute amebic infections.

Key Words: Amebiasis, seknidazole, metronidazole, colitis.

Giriş

Amebiyaz, *Entamoeba histolytica* tarafından meydana getirilen ve dünya nüfusunun yaklaşık olarak %10'unu etkilediği tahmin edilen paraziter bir hastalıktır (1). İnfeksiyonun prevalansı sanitasyon koşullarıyla yakından ilgili olduğu için, gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. Amip kistlerinin bulaşmasında en önemli kaynak kist içeren dışkı ile kontamine olmuş su ve yiyeceklerdir (2). Amebiyaz sıklığı, tropikal ve subtropikal bölgelerde ve özellikle sıcak ve yağışlı mevsimlerde artmaktadır (3). *E.histolytica* ile infekte olanların % 90'ında ya asemptomatik intestinal amebiyaz ya da nondizanterik ishal gelişmektedir. Amebiyazın kuluçka süresi bazen dört güne kadar inebilirse de ortalama üç hafta ile dört ay arasındadır. Akut intestinal amebiyazda kanlı dışkılama, karında kramp tarzında ağrı, tenezm gibi belirtiler gözlenmektedir (2).

Amebiyaz tedavisinde asemptomatik kist taşıyıcılarında iyodokinol, paromomisin veya diloksanid furoat kullanılmaktadır. Amebik kolit tedavisinde ise oral veya intravenöz metronidazol, tinidazol veya omidazol kullanılmaktadır (4). Son yıllarda kullanıma giren seknidazol, eliminasyon yarı

ömürü en uzun olan 5-nitroimidazol türevi olup (5,6) amebiyaz, giardiyaz ve trikomoniyazda metronidazol kadar etkin bulunmuştur; aynı zamanda amebiyaz tedavisinde tek doz olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (5,7-10). Bu çalışmada, tek doz seknidazolün amebiyaz tedavisindeki etkinliğinin 10 günlük metronidazol tedavisi ile karşılaştırılması ve her iki ilaca karşı hasta uyumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

15 Temmuz-15 Kasım 1998 tarihleri arasında Mareşal Çakmak Asker Hastanesi'ne akut dizanteriform ishali olan, karın ağrısı ve tenezm gibi şikayetlerle başvuran, aynı zamanda dışkı mikroskopilerinde *Entamoeba histolytica* kist ve/veya trofozoit şekli saptanan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Son on gün içinde ishal nedeniyle tedavi gören olgular, yapılan dışkı kültüründe patojen bakteri üreyen hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya katılan tüm olguların yazılı onayları ve hastane etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olguların kimlik bilgileri, şikayetleri, muayene ve laboratuvar bulguları standard bir forma kaydedilmiştir. Buradaki veriler DBase III plus (Ver.1.0, 1986) adlı bilgisayar programına aktarılmıştır.

Çalışmaya alınan olgular rastgele örneklem yöntemiyle iki tedavi grubundan birine dahil edilmişlerdir (11). Seknidazol grubundaki olgulara tek dozda 2 gr tablet verilirken diğer grup-

(1) Mareşal Çakmak Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Erzurum

(2) Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Elazığ

Tablo 1. Olguların Tedavi Gruplarına Göre Takip Günlerindeki Direkt Dışkı Mikroskopisi Sonuçları

Takip Günleri	Seknidazol (n=23)				Metronidazol (n=21)			
	Dışkıda Amip		Dışkıda Amip		Dışkıda Amip		Dışkıda Amip	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1. gün	23	(100)	-	-	21	(100)	-	-
3. gün	-	-	22*	(96)	-	-	21	(100)
14. gün	-	-	23	(100)	-	-	20*	(95)
21. gün	-	-	23	(100)	1	(5)	20	(95)

*Bir olgu belirtilen tarihte kontrole gelmemiştir.

taki olgulara 10 gün süreyle, günde üç kez 750 mg metronidazol verilmiştir. Olgulardan birinci, üçüncü, 14. ve 21. günlerde dışkı örnekleri alınarak direkt mikroskopileri yapılmıştır.

Dışkı mikroskopisi için çalışılacak örnekler 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırılmış ve dışkıdan % 0.85'li tuzlu suyla natif preparatın yanı sıra Lugol solüsyonuyla lam-lamel arası preparat ve trikrom boyalı preparat hazırlanarak 100x, 400x ve 1000x büyütmelede *Entamoeba histolytica* kisti ve/veya trofozoit şekli aranmıştır (12).

Olguların takip edildikleri zaman diliminde tedaviye olan uyumları incelenmiş ve aşağıdaki kriterlerden birini içeren olgular tedaviye uyumsuz olarak nitelendirilmiştir. Bunlar, olgunun ilacı belirtilen doz ve sürede kullanmaması, kontrollere gelmemesi, doktorun bilgisi dışında ilaca ara vermesidir.

İstatistiksel karşılaştırmalar için Student'in t testi ve χ^2 testleri kullanılmıştır.

Sonuçlar

Dört aylık araştırma süresi boyunca Mareşal Çakmak Asker Hastanesi'ne dizanteriform ishal yakınmasıyla başvuran ve dışkı mikroskopilerinde amip saptanan 44 olgunun 40'ı (%91) erkek, 4'ü (%9) kadındı. Olguların yaş ortalaması 22.2 ± 8.2 (20-22-64) idi.

Olgular rastgele örneklem yöntemiyle seknidazol veya metronidazol grubuna ayrılmıştır. Dağılım sonunda 23 olgu seknidazol grubunda, 21 olgu metronidazol grubunda yer almıştır. Olguların tedavi gruplarına göre dağılımı ve takip günlerindeki dışkı direkt mikroskopi sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1'de görüldüğü gibi tedavi verilmesi ile birlikte seknidazol grubundaki olguların tamamının kontrol dışkı mikroskopilerinde parazitolojik olarak kür sağlanmışken,

metronidazol grubundaki bir olguda 21. gündeki dışkı mikroskopisinde amip kisti görülmüştür.

İlaç kullanımına bağlı olarak olguların semptom ve bulgularındaki düzelme süreleri her iki grup arasında değerlendirilmiştir. Olguların tedavi gruplarına göre semptom ve bulgularındaki düzelme süreleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Olguların izlem günlerinde tedaviye olan uyumları değerlendirilmiş ve seknidazol grubunda bir olguda (%4) uyumsuzluk saptanmışken metronidazol grubunda dört olguda (%19) uyumsuzluk saptanmıştır. Seknidazol grubundaki bir olgu ikinci kontrole gelmediği için uyumsuz olarak değerlendirilmiştir. Metronidazol grubunda ise dört olgu uyumsuz bulunmuştur. Bu olguların üçü ilaçları sırasıyla altıncı, yedinci ve dokuzuncu günlerde kestikleri için; kalan bir olgu ise üçüncü kontrole gelmediği için uyumsuz kabul edilmiştir ($p<0.05$).

İrdeleme

Amebiyaz dünyada en çok ölüme neden olan paraziter infeksiyonlar sıralamasında şistozomiyaz ve sıtmadan sonra üçüncü sırada gelmektedir. Amebiyazın bu kadar yaygın olmasında en önemli faktörlerden birisi etkenle karşılaşanların %90'ının asemptomatik olması ve hastalığın kontamine olmuş sularla yayılmasıdır (1,4).

Amebiyaz tedavisinde kullanılan ilaçlardan ilk olarak kullanılanlar, luminal ajanlar olarak da isimlendirilen iyodokinol, diloksanid furoat ve paromomisinidir. İnvazif amebiyaz tedavisinde 5-nitroimidazol türevleri olan metronidazol, ornidazol, tinidazol ve seknidazolün kullanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanmıştır (4,5,13). Son yıllarda tek doz seknidazolün amebik kolit tedavisinde 10 günlük metronidazol kadar etkin olduğu bildirilmektedir (6-9). Bu çalışmada amebik kolitte seknidazolün etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Olgulardaki cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek cinsiyetin ve genç popülasyonun yoğun olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum çalışmanın askeri hastanede yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Her iki tedavi grubundaki olgularda tedaviyle birlikte semptomların devam süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan 23 olguya tek doz 2 gr seknidazol verilmiş ve olguların birinci, üçüncü, yedinci, 14. ve 21. günlerde yapılan dışkı mikroskopilerinde parazitolojik olarak kür sağlanmıştır. Diğer grupta 21 olguya 10 gün süreyle günde üç kez 750 mg

Tablo 2. Olguların Tedavi Gruplarına Göre Semptom Düzelleme Süreleri*

Şikayetler	Seknidazol	Metronidazol	p
Karın ağrısı	2 gün	3 gün	>0.05
İshal	1 gün	2 gün	>0.05
Distansiyon	2 gün	1 gün	>0.05
Tenezm	1 gün	1 gün	>0.05
Kanlı ishal	1 gün	1 gün	>0.05
Ateş	1 gün	1 gün	>0.05

*Ortalama gün olarak

metronidazol verilmiş olup üçüncü, yedinci ve 14. günlerde dışkı mikroskopisinde parazit saptanmamışken 21. günde bir olguda dışkı mikroskopisinde amip kisti görülmüş ve bu durum reinfeksiyon olarak yorumlanmıştır.

Seknidazolün etkinliğine yönelik olarak Soedin ve arkadaşları (10) tarafından yapılan bir çalışmada, akut intestinal amebiyazlı 80 olgudan oluşan bir çalışma grubunun yarısına 2 gr seknidazol tek doz halinde verilirken; diğer yarısına beş gün boyunca tetrasiklin ve kliokinol verilmiştir. Tetrasiklin grubundaki 40 olgudan yedisinde (%18) parazitolojik relaps saptanırken seknidazol grubundaki olguların tamamında parazitolojik kür sağlandığı bildirilmiştir. Latonio (9) Filipinler'de yaptığı çalışmada 50 olguya 2 gr seknidazol uygulamış ve tedavi sonrasında olguların ikisinde (%4) amebiyazın tekrarladığı saptanmış ve seknidazolün amebik kolit tedavisinde kullanılabilir bir ilaç olduğu belirtilmiştir. Bu bağlamda, çalışmamızda elde edilen sonuçlar yazarların bulgularıyla uyumludur.

Çalışmaya aldığımız olguların tedaviye olan uyumları değerlendirildiğinde seknidazol grubundaki olguların birinde (%4) uyumsuzluk saptanmışken, metronidazol kullanan olguların dördünde (%19) tedaviye uyumsuzluk gözlenmiştir. Her iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Antibiyotiklerle yapılan tedavinin başarısında en önemli faktörlerden birisi de hasta uyumudur. Kullanılan ilacın dozu ve süresi hasta uyumunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir (14). Birinci jenerasyon nitroimidazoller bağırsak amebiyazı tedavisinde günlerce kullanımı gerektirmekte ve birçok olgu tedaviyi yarıda kesmekte, bu da tedavi başarısızlığı ile sonuçlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü intolerans riskini azaltmak amacıyla amebiyaz tedavisinde mümkün olan en etkili ve en kısa süreli tedavi şemasını önermektedir (15). Bu çalışmada seknidazol grubundaki uyumun metronidazole göre daha iyi olması seknidazolün tek doz kullanımına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular seknidazolün akut intestinal amebiyaz tedavisinde metronidazol kadar etkin bir ilaç olduğunu; aynı zamanda seknidazolün tek doz kullanımı nedeniyle hasta uyumunu olumlu yönde etkilediğini düşündürmüştür.

Kaynaklar

1. Walsh A. JA. Estimating the burden of illness in the tropics. *In:*

- Warren KS, Mahmoud AAF, eds. *Tropical and Geographic Medicine*. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1990: 185-96
2. Wittner M, Tanowitz HB. Intestinal parasites in returned travellers. *Med Clin North Am* 1992;76: 1433-7
3. Ak M, Kırığı D. Amoebosis. *In:* Özcel MA, ed. *GAP (Güneydoğu Anadolu Projesi) ve Parazit Hastalıkları*. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No.11, 1993:71-88
4. Read LS. Amebiasis and infection with free-living amebas. *In:* Fauci SA, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson DJ, Martin BJ, Kasper LD, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw Hill, 1998: 11176-80
5. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1994: 940-55
6. Sanford JP, Gilbert DN, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 26th ed. Dallas, Texas: Antimicrobial Therapy, Inc, 1996: 83
7. Gracenea M, Gomez MS, Fernandes J, Feliu C. Secnidazole vs paromomycin: comparative anti protozoan treatment in captive primates. *J Med Primatol* 1998; 27: 38-43
8. Cesari J, Condat M, Gendron Y, Saint-Andre P, Thomas J, Charmot G. Treatment of amebiasis with short-term secnidazole therapy. *Med Trop (Mars)* 1982; 42: 527-30
9. Latonio AA. Efficacy of a single dose of secnidazole in the treatment of acute and chronic amebiasis. *J Trop Med Hyg* 1988; 91: 202-4
10. Soedin K, Syukran OK, Fadillah AA, Sidabrin P. Comparison between the efficacy of a single dose of secnidazole with a 5-day course of tetracycline and clioquinol in the treatment of acute intestinal amoebiasis. *Pharmatherapeutica* 1985; 4: 251-4
11. Şenocak M. *Biyoistatistik*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. Yayın No. 214/4053, 1997: 33-42
12. Garcia LS, Bruckner DA. *Diagnostic Medical Parasitology*. Third ed. Washington, DC: ASM Press, 1997:626-31
13. Anonymous. Essential drugs: protozoan intestinal infections. *WHO Drug Information* 1986; 2 (4): 200-5
14. Aldons PM. A comparison of clarithromycin with ampicillin in the treatment of outpatients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl A): 101-8
15. Martin LA, Mareno LP. Single-dose secnidazole versus two-day therapy with tinidazole in the treatment of intestinal amoebiasis. *In:* Katz N, Willis AT, eds. *Proceedings of the Symposium on Secnidazole: a New Approach in 5-Nitroimidazole Therapy* (1989, Jerusalem), 1989: 56-62