

Amipli Dizanteri Tedavisinde Seknidazol ve Ornidazolün Karşılaştırılması

Başak Dokuzoğuz, Nurcan Baykam, Mustafa Eroğlu, Semahat Alpaut

Özet: Ülkemizde değişik indikasyonlarla yaygın kullanılan bir ajan olan ornidazol, 10 günlük şema ile amebiyaz tedavisinde de yer almaktadır. Amebiyaz tedavisinde yeni bir ajan olan seknidazolün ise tek doz tedavisi önerilmektedir. Çalışmamız, her iki ilacın önerilen tedavi sürelerinde kullanımıyla amebiyazda tedavi etkinliğini karşılaştırmak ve sonuçların pratik yararını irdelemek amacıyla planlandı. Amipli dizanteri tanısı için, dışkıının kanlı-mukuslu makroskopik görünümü ve mikroskopik incelemede *Entamoeba histolytica* trofozoitleri görülmesi koşulu arandı. Birinci gruptaki 30 hastaya seknidazol 1x2 gr PO tek doz; ikinci gruptaki 30 hastaya ornidazol 2x 500 mg PO, 10 gün süreyle uygulandı. Hastaların günlük klinik gözlemleri, dışkı mikroskopik bulguları ve ilaç yan etkilerine ait veriler hazırlanan forma işlendi. Her iki ilacın da önerilen tedavi sürelerinde klinik ve mikrobiyolojik şifa sağladığı saptandı. Ornidazol ile % 7 olguda görülen gastrik intolerans dışında ilaç yan etkisi tespit edilmedi. Klinik ve mikrobiyolojik şifanın seknidazol ile daha kısa sürede sağlanması bir avantaj olarak değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Amipli dizanteri, seknidazol, ornidazol.

Summary: Comparison of secnidazole and ornidazole in the treatment of amebic dysentery. Ornidazole is being used in various indications in our country and in the management of amebiasis as well. A single dose secnidazole is being required to the treatment of intestinal amebiasis in recent years. In our study we planned to compare the efficacy and the safety of ornidazole and secnidazole. Diagnostic procedures are based on the visualisation of the *Entamoeba histolytica* trophozoites in bloody and mucoid faecal samples by microscopic examinations. We gave a single dose secnidazole (1x2 gr) to 30 patients, and ornidazole to 30 patients in a dose of 500 mg q 12 h for ten days. We noted not only the clinical and microbiological observations of the patients but also the side-effects of both drugs. After recommended period of treatment and dosage, we concluded that both secnidazole and ornidazole showed similar success for clinical and microbiological cure. We observed few gastric intolerance (7%) with ornidazole and no side-effect with secnidazole. We agreed that a single dose secnidazole treatment may have advantages in terms of simple administration, and clinical and microbiological success.

Key Words: Amebic dysentery, secnidazole, ornidazole.

Giriş

Amebiyaz gelişmekte olan ülkelerin ve özellikle tropikal bölgelerdeki kalabalık ve sanitasyon koşulları kötü olan toplulukların hastalığı olarak bilinse de tüm dünyada bir halk sağlığı problemi olarak önemini korumaktadır. İnfeksiyon, dünya nüfusunun % 90'ında asemptomatik seyretmektedir (1,2). Ülkemizde de barsak amebiyazı hala önemli bir halk sağlığı problemi olarak gündemdedir.

Amipli dizanteri tanısı pratikte, dışkı bekletilmeden (30 dakika içinde) hazırlanan taze preparatta *Entamoeba histolytica* kist ve trofozoitlerinin görülmesiyle konur. Özellikle şüpheli durumlarda tanı amacıyla boyalı preparasyonlardan, kültür ve diğer serolojik incelemelerden yararlanılabilir. *E. histolytica*'nın hareket, sitoplazma ve nükleus yapıları gibi özellikleriyle diğer *Entamoeba*'lardan ve makrofaj, PMN lökositler, epitel hücreleri gibi diğer elemanlardan ayırt edilmesi önemlidir.

Amebiyaz tedavisinde günümüzde en sık kullanılan ilaçlar, 5- nitroimidazol grubundan ajanlardır. Bu grupta, ilk örnek olan ve üzerinde en çok çalışılan metronidazolün yanı sıra ornidazol, tinidazol ve seknidazol bulunmaktadır (3).

Yöntemler

Çalışma grubumuzu dizanteriform enterit nedeniyle başvurup, amipli dizanteri tanısı konan ve yatırılarak izlenen 60 hasta oluşturdu. Kanlı ve mukuslu ishal şikayeti olan bütün hastaların dışkıları lam-lamel arasında taze preparat hazırlanarak ışık mikroskopu ile incelendi. Psödopod hareketleri ve ameboid çıkıntılı olan, sitoplazması granüller, genellikle critrosit fagosite etmiş olan organizmalar *E. histolytica* trofozoitleri olarak değerlendirildi. Trofozoit görülmeyp sadece kist tespit edilen hastalar çalışma grubuna alınmadı. Tüm dışkı örneklerinden kültür alındı. Kültür sonucu amebiyaz yanı sıra ishal etkeni bakteri saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Randomize olarak 30 kişiye seknidazol 2 gr PO tek doz; 30 kişiye ise ornidazol 2x500 mg/gün PO 10 gün süreyle uygulandı.

Her iki grubun hastaları, tedaviye başlanmasından itibaren günlük klinik gözlemleri ve dışkı mikroskopisi kontrolü ile takip edilip ilaç yan etkilerine ait verilerle birlikte tüm bulgular hazırlanan forma işlendi. Dışkıda trofozoitin kaybolması mikrobiyolojik şifa, ishahin kesilmesi klinik şifa olarak değerlendirildi. Seknidazol uygulanan grupta üçüncü günde *E. histolytica* trofozoitlerinin devam etmesi halinde ikinci ve gereğinde üçüncü dozlar uygulandı. Çalışma grubundaki tüm hastaların tedavinin

Tablo 1. Cinslere Göre Dağılım

Hasta Sayısı (%)	Seknidazol		Ornidazol	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
	15 (50)	15 (50)	20 (67)	10 (33)

Tablo 2. Seknidazol Grubunun Mikrobiyolojik İzlemi

Günler	Trofozoit Görülen Hasta Sayısı	Trofozoit Görülmeyen Hasta Sayısı	Tedavisi Kesilen Hasta Sayısı	Mikrobiyolojik Şifa Toplam Hasta (%)
1	30	-	-	(0)
2	5	25	-	(83)
3	2*	3	-	(93)
4	1	1	-	(97)
5	1**	-	-	(97)
6	-	1	-	(100)

*İkinci doz uygulandı. **Üçüncü doz uygulandı

Tablo 3. Seknidazol Grubunun Klinik İzlemi

Günler	İshali Olan Hasta Sayısı	İshali Olmayan Hasta Sayısı	Tedavisi Kesilen Hasta	Klinik Şifa Toplam Hasta (%)
1	30	-	-	(0)
2	15	15	-	(50)
3	4*	11	-	(87)
4	4	-	-	(87)
5	4**	-	-	(87)
6	-	4	-	(100)

*İkinci doz uygulandı. **Üçüncü doz uygulandı.

Tablo 4. Ornidazol Grubunun Mikrobiyolojik İzlemi

Günler	Trofozoit Görülen Hasta Sayısı	Trofozoit Görülmeyen Hasta Sayısı	Tedavisi Kesilen Hasta Sayısı	Mikrobiyolojik Şifa Toplam Hasta (%)
1	30	-	-	(0)
2	11	19	-	(63)
3	5	6	-	(83)
4	3	2	2*	(90)
5	1	-	-	(90)
6	-	1	-	(93)

*Gastrik iritasyon nedeniyle tedavi kesilmiştir.

bitiminden sonra yedinci ve 15. günlerde klinik ve mikrobiyolojik kontrolleri planladı.

Sonuçlar

Çalışma grubumuzda 25 (% 42) erkek, 35 (% 58) kadın hasta yer aldı. İlaç gruplarına göre kadın/erkek dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Yaş ortalaması 39.2 (18-38 arasında) olarak tespit edildi.

Seknidazol grubunda tek doz tedavi ile % 93 oranında mikrobiyolojik, % 87 klinik şifa sağlandı. İki hastada üçüncü gün dışkıda *E.histolytica* trofozoitleri görüldüğü için ikinci doz (1x2) seknidazol verildi. Beşinci gün *E.histolytica* trofozoiti görülen bir hastaya üçüncü doz (1x2 gr) seknidazol uygulandı (Tablo 2 ve 3). Altıncı gün yapılan değerlendirmede tüm hasta-

larda, hem klinik hem de mikrobiyolojik şifa sağlandığı görüldü.

Ornidazol alan 2 (% 7) hastada tedavinin dördüncü gününde gastrik intolerans nedeniyle ilaç kesildi. Tedaviye devam edebilen hastalarda en geç altıncı günde klinik (% 93) ve mikrobiyolojik (% 93) şifa sağlandığı tespit edildi (Tablo 4 ve 5).

Kontrol izlemlerinde seknidazol grubundan iki hasta yedinci günde, bir hasta 15. günde; ornidazol grubundan iki hasta sadece yedinci günde kontrole geldiği için klinik ve mikrobiyolojik şifa devam ettiği halde takip sonuçları değerlendirmeye alınmadı.

İrdeleme

İnvazif amebiyaz tedavisinde 5-nitroimidazol türevleri olan metronidazol, ornidazol, tinidazol ve seknidazolün kullanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından da onaylanmıştır (4). 5-nitroimidazoller, trikomonad, amebisid ve anaerob bakterilere bakterisid etkili olan bir ilaç grubudur. Sindirim kanalından çok iyi absorbe edilirler. Karaciğerde metabolize olup % 60-80 renal yolla elimine edilirler (3). Vücutta eliminasyon yarı ömürleri metronidazol için dokuz saat, ornidazol için 11 saat, tinidazol için 12 saat, seknidazol için ise 18-20 saattir (3,5).

Birinci jenerasyon nitroimidazoller barsak amebiyaz tedavisinde günlerce kullanımı gerektirmekte ve birçok hasta tedaviyi yarıda kesip tedavide başarısızlıklara neden olmaktadır (6,7). Dünya Sağlık Örgütü, intolerans riskini ortadan kaldırmak amacıyla amebiyaz tedavisinde mümkün olan en etkili ve en kısa süreli tek doz tedavi şemasını önermektedir (6,7).

Seknidazol, yalnızca protozoon infeksiyonlarının tedavisinde önerilmekle beraber, in vitro çalışmalarda anaerob bakterilere olan etkisinin diğer 5-nitroimidazollere benzer olduğu da bildirilmektedir (3,5). Tek doz 2 gr seknidazol diğer nitroimidazollerden üç kat yüksek serum seviyesine ulaşabilmekte ve 72 saat sonra bile aktivitesi devam etmektedir. 2 gr tek doz seknidazol ile barsak amebiyazında tedavinin etkinliği gösterilmiştir (6).

Ornidazol, anaerob bakterilerin çoğuna olan etkinliği kanıtlanmış ve *Trichomonas* ve *Giardia* gibi protozoon infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan bir ajandır. Barsak amebiyazı tedavisinde 2x500 mg olarak 5-10 gün süre ile kullanılması önerilmektedir (4).

Çalışmamızda gerek ornidazol gerekse seknidazol ile saptanan yüksek mikrobiyolojik şifa oranları, her iki ilacın da amipli dizanteri tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir. Bu etkinliğin ornidazol ile altıncı günde, seknidazol ile üçüncü günde sağlanması ve klinik şifanın mikrobiyolojik şifa ile paralellik göstermesi, kısa süreli tedavi açısından seknidazol lehine bir avantaj olarak değerlendirilmiştir. Seknidazolün tek doz tedaviyle, hem hasta uyumunu kolaylaştırması, hem de tedavi süresini çok kısaltması, diğer nitroimidazollere oranla daha pratik görünmektedir.

Çalışmamızla uyumlu olarak Botero ve arkadaşları (7), intestinal amebiyazı 498 hastada tek doz seknidazol ile beşinci gün % 82 klinik şifa, % 97.4 mikrobiyolojik şifa; Soedin ve arkadaşları (8) seknidazol ile dördüncü günde % 87.6 klinik ve

Tablo 5. Ornidazol Grubunun Klinik İzlemi

Günler	İshali Olan Hasta Sayısı	İshali Olmayan Hasta Sayısı	Tedavisi Kesilen Hasta	Klinik Şifa Toplam Hasta	(%)
1	30	-	-	-	(0)
2	18	12	-	12	(40)
3	11	7	-	19	(63)
4	3	8	2*	27	(90)
5	3	8	2*	27	(90)
6	-	1	-	28	(93)

*Gastrik iritasyon nedeniyle tedavi kesilmiştir.

mikrobiyolojik şifa sağladıklarını bildirmişlerdir. Ancak seknidazol kullanılan iki hastamızda da görüldüğü gibi tek doz tedavi ile başarı sağlanamayıp ikinci ve üçüncü dozların gerekebileceği göz önüne alınmalıdır.

Her iki ilaç için de bulantı, kusma, gastralji, tat değişiklikleri, baş dönmesi, baş ağrısı gibi yan etkiler bildirilmektedir (3). Takip ettiğimiz hastalardan ornidazol grubunda iki hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek gastrik iritasyon saptandı. % 7 oranında saptadığımız intolerans, özellikle uzun süreli tedavi şemasının tamamlanamaması açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Joklik WK, Willet HP, Amos DB, Wilfert CM, eds. *Zinsser Microbiology*. 20th ed. East Norwalk, CT: Appleton and Lange,

1992;1164-70

2. Reed SL. Amebiasis: an update. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 385-93
3. Willke A. Metronidazol ve diğer 5-nitroimidazoller. In: Akalın HE, eds. *Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1994: 247-55
4. Anonymous. Essential drugs: protozoan intestinal infections. *WHO Drug Information* 1988; 2(4):200-5
5. Fyrdman AM, Lemar M, Le Roux Y, Djebbar F, et al. A review of the pharmacokinetics of secnidazole in man. In: Katz N, Willis AT, eds. *Proceedings of the Symposium on Secnidazole: a New Approach in 5-Nitroimidazole Therapy* (1989, Jerusalem), 1989:12-27
6. Martín LA, Moreno 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
7. Botero D, Martín LA, Salles JMC. Efficacy and safety of a single dose of secnidazole in the treatment of acute uncomplicated intestinal amoebiasis in Latin America: a multicentre study. In: Katz N, Willis AT, eds. *Proceedings of the Symposium on Secnidazole: a New Approach in 5-Nitroimidazole Therapy* (1989, Jerusalem), 1989:49-55
8. Soedin K, Lelo A. A single dose of secnidazole vs a 5-day regimen of the combination tetracycline/clioquinol 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), 1989:43-8