

İntestinal Amebiyaz Tedavisinde Metronidazol ve Ornidazol Kullanımı

İsmail Göçmen, Ferhan Karademir, Arif Bahar, Ayhan Kılıç, Ziya Mete

Özet: Kliniğimizde intestinal amebiyaz tanısı konan 32 çocuğa iki gruba ayrılarak metronidazol (30 mg/kg/gün) ve ornidazol (30 mg/kg/gün) tedavisi uygulandı. Deneye sadece *Entamoeba histolytica* trofozoitleri ve/veya kistleri üç feçes örneğinde pozitif çıkan hastalar alındı. Metronidazol uygulanan 16 olgunun 15'inde (% 93.8); ornidazol uygulanan 16 olgunun hepsinde (% 100) 10 günlük tedavi sonunda tam iyileşme sağlandı. İyileşme kıstasları tedavi tamamlandıktan sonra en az üç negatif feçes örneği alınmasıydı. Semptom ve bulguların kaybolma süresi ornidazol alan grupta istatistiki olarak daha kısaydı ($p < 0.05$). Her iki grupta da önemli yan etki görülmüdü.

Anahtar Sözcükler: Amebiyaz, metronidazol, ornidazol

Summary: Use of metronidazole and ornidazole in the treatment of intestinal amebiasis. 32 cases of intestinal amebiasis, diagnosed and followed by our clinic, were divided into two groups and treated with either metronidazole (30 mg/kg/day) or ornidazole (30 mg/kg/day). Only those patients with positive fecal specimens for *Entamoeba histolytica* cysts or trophozoites in three examinations were included in the study. Complete cure was achieved in 15 of the 16 patients taking metronidazole (93.8%) and in all of the patients treated by ornidazole (100%). The criterion for complete cure was taken as passage of three negative stools after cessation of therapy. The period required for the symptoms and signs of amebiasis to resolve was shorter in the ornidazole group ($p < 0.05$). No significant adverse effects were observed in either study groups.

Key Words: Amebiasis, metronidazole, ornidazole

Giriş

Sarcodina sınıfından bir protozoon olan *Entamoeba histolytica*'nın etken olduğu amebiyaz, sosyoekonomik ve hijyenik koşulların bozuk olduğu bölgelerde başta olmak üzere bütün dünyada yaygın bir hastalıktır. Prevalansı % 5-81 arasındadır. Tahminlere göre yılda 50 milyon kişi hastalanmakta, bunun 70-100 bini ölmektedir. Amebiyaz şistozomiyaz ve sitnadan sonra en çok ölüme neden olan üçüncü paraziter hastalıktır (1,2). İnfeksiyon kistler aracılığıyla fekal-oral yolla yayılır (3).

E. histolytica hem kist hem de trofozit formu olan bir protozoonudur. Alışılmış trofozoitler 10-20 µm çapındadır; 3-5 µm çapında bir nükleolusu, granüller bir endoplazması vardır. Psödopodları vasıtasıyla hareket eder. Trofozoitler insanların, köpeklerin, kedilerin, domuzların ve balıkların kalınbarsağında yaşar (4-6). *E. histolytica*'nın barsakta ve kültürde iyi çoğalabilmesi için bakterilerin varlığı gereklidir (7). Bu işlem için en uygun bakteri *Escherichia coli*'dir. Ayrıca invazif amebiyaz için kolesterol ve demir gereklidir (8).

Barsak mukozasına yerleşen *E. histolytica* çoğalarak mukozaya ve submukozaya yayılır ve lokal iltihap yapmadan ülserasyona yol açar. Ülserlerin çevresi ödemli ve hiperemiktir. Yumuşak kenarlı olan bu ülserler en sık çekum, transvers ve sigmoid kolonda görülür (9). Nadiren perforate olarak peritonite yol açabilirler (10). Amip karaciğere ulaşırsa yine iltihapsız litik lezyonlara neden olur (11). *E. histolytica* nadiren ekstraintestinal organlara da yayılabilir.

Amebiyaz enfestasyonun en sık görülen formu asemptomatik intestinal amebiyazdır. Çeşitli çalışmalarda toplumda % 5-50 oranında asemptomatik enfestasyon bildirilmiştir (4,7,12,13). Klinik belirtiler en sık olarak barsak epitelinin lokal invazyonu ve karaciğere yayılma sonucu oluşur.

Akut amipli dizanteri birkaç günden birkaç haftaya kadar süren ishal epizodları gösterir. Kolik tarzında karın ağrıları olur; ishal sıklıkla tenezm ile birlikte; dışkı kanlı ve müküslüdür; ancak lökosit içermez. Sistemik bulgu ve belirti yoktur. İshale nadiren ateş ve titreme eşlik eder.

Tedavide diloksanit furoat metronidazol daha ağır vakalarda da dehidroemetin kullanılır (1,14,15). Ancak, metronidazolun sık yan etkileri ve alkolle uyumsuzluğu nedeniyle, tinidazol ve ornidazol dahil diğer daha az toksik nitroimidazol ilaçlar da son zamanlarda kullanıma girmiştir (16-19).

Çalışmamızda kliniğimizde yatırarak tedavi ettiğimiz intestinal amebiyaz olgularının özelliklerini ve tedavi sonuçlarını sunuyoruz.

Yöntemler

Ocak 1993-Temmuz 1994 tarihleri arasında kliniğimize intestinal amebiyaz tanısı ile yatan 32 hasta metronidazol veya ornidazol ile tedavi edildi. Hastalar tedavi gruplarına tesadüfi olarak seçildiler. Tedavi grupları yaş, cinsiyet, sosyoekonomik ve demografik özellikler bakımından birbirine yakındı. Bu deneye alınan bütün hastalarda üç farklı günde alınan feçes örneklerinde *E. histolytica* trofozoitleri ve/veya kistleri pozitifliği. Tedavinin başlangıcında ve bitiminde tam kan sayımı, idrar analizi, serum kreatinin, serum sodyum ve potasyum, ALT, AST, alkalen fosfataz, gaita kültürü, idrar kültürü testleri yapıldı. Bütün hastalar çalışma sırasında hastaneye yatırıldı. 16'şar hastaya 30/mg/kg dozda metronidazol ya da ornidazol 10 gün süreyle verildi.

Yan etkiler dikkatle izlendi ve kaydedildi. Hastalar, tekrarlanan laboratuvar testleri ve değerlendirmeler için tedavi süresince hastanede tutuldular. Bu süre içinde her gün feçes örneğinde *E. histolytica* kist veya trofozoiti olup olmadığı kontrol edildi. İyileşme kıstasları tedaviden sonra en az üç feçes örneğinin negatif çıkması ve klinik semptomların düzelmesiydi.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 32 olgunun yaşları 4 ay-14 yıl (4.6 ± 2.1 yıl) arasında değişmekteydi. Olguların 18'i kız 14'ü erkekti. Metronidazol uygulanan grupta ornidazol uygulanan grubun yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. Olguların 19 tanesi kistli ya da kistsiz trofozoit formları taşıyorlardı, 13 tanesinde sadece kist mevcuttu. Olguların tamamında ileri veya orta seviyede ishal, 18 tanesinde karın rahatsızlıkları veya kramplar, 24 tanesinde ise tenezm yakınması vardı. 32 olgunun 24'ünde ishal bol müküs içeren kanlı ve yeşil karakaterdeydi. 14 olguda ishale orta derecede ateş eşlik ediyordu.

Tablo 1. Tedavi Öncesi ve Sonrası *E.histolytica* Parazitolojik Analizi Sonuçları

	Metronidazol (n=16)		Ornidazol (n=16)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra
<i>E.histolytica</i> kist sayısı	6	0	7	0
<i>E.histolytica</i> trofozoit+kist sayısı	10	1	9	0
Negatif <i>E.histolytica</i> sayısı	0	15	0	16
İyileşme oranı		15/16 (% 93.8)		16/16 (%100)

Tablo 2. Tedavinin Yan Etkileri

	Metronidazol (n=16)	Ornidazol (n=16)
Kusma, mide bulantısı	2 (% 12)	2 (% 12)
Anoreksi	2 (% 12)	1 (% 6)
Baş ağrısı	1 (% 6)	-
Deri döküntüsü	-	-

Tedavi sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. *E.histolytica* infeksiyonu olan hastalarda metronidazol % 93.3, ornidazol % 100 iyileşme oranı sağladı. Tedavi edilen bütün hastalarda karın krampları ve gaz şikayetleri sona erdi. Diyaresi olan ve metronidazol ile tedavi edilen 16 hastadan yedisinde, ornidazol ile tedavi edilen 16 hastadan 11'inde tedaviye başlandıktan sonra 2-5 gün içinde bağırsak hareketleri normale döndü. Bütün vakalarda tedavi bitiminde dışkıının kıvamı normale döndü. İshal süresi metronidazol alan grupta ortalama 6.2±2.3 gün; ornidazol alan grupta 4.3±1.8 gündü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Yan etkiler, Tablo 2'de gösterildiği gibi en alt düzeydedir. İlaçların hiçbirisi, bu deneylerde test edilen biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmadı.

İrdeleme

Amebiyaz, her ne kadar gelişmekte olan ülkelere özgü bir hastalık kabul edilirse de dünyanın her bölgesinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya nüfusunun % 10'unun *E.histolytica* ile infekte olduğu tahmin edilmektedir (2). İnfekte hastaların en az % 90'ı asemptomatiktir. Çocuklar, hamileler ve steroid tedavisi gören hastalar gibi belli gruplar invazif hastalık açısından daha büyük risk altındadır.

E.histolytica infeksiyonunun neden olduğu dört ana barsak sendromu, asemptomatik kolonizasyon (kist pasajı), akut amip koliti, fulminan kolit ve amebomadır (2). Bunlar içinde en yaygın şekil asemptomatik kist pasajıdır.

Akut amip kolitli hastalarda karının alt kısmında ağır ve haftalarca süren kanlı ishaller olmaktadır. Bu hastaların yalnızca üçte bir kadarında amipli dizanteri ile bakteriyel dizanteri arasında ayırt edici bir bulgu olan ateş vardır. Bizim olgularımızın tamamında ishal vardı. 24 olguda ise dışkı kan içeriyordu. 14 olguda ishale orta derecede ateş eşlik ediyordu. Yine 18 olguda kramp tarzında karın ağrısı, 24 olguda tenezim mevcuttu. Bu bulgularla hastalarımızda akut amipli dizanteri düşünüldü.

Akut amipli dizanteri olguların % 1 kadarında barsak perforasyonu, ameboma ve karaciğer tutulumu rapor edilmektedir (1-3). Bizim olgularımızın hiçbirisinde bu komplikasyonlar saptanmamıştır.

Akut amipli dizanterinin tedavisi nispeten daha açıktır; fakat asemptomatik kist taşıyıcılarının tedavisi tartışmalıdır. Tedavide diloksanit furoat, metronidazol, daha ağır vakalarda da dehidro-

metin kullanılır (1,14,15). Akut barsak hastalığında ilk seçilecek ilaçlar 5-nitroimidazol türevleridir; oral veya intravenöz olarak verilebilirler. Bunlardan metronidazol ve ornidazolün farmakokineği hemen hemen benzerdir. Metronidazolün yarı ömrü 8.4 saat iken ornidazolün 14.4 saattir. Her iki ilaç da büyük oranda idrarla ekskrete edilirken ornidazol % 22.1, metronidazol % 13.9 oranda dışkıyla atılır (20). Leimer ve arkadaşları (19) ve Lasserre (17), intestinal *E.histolytica* infeksiyonu tedavisinde 3 ile 5 gün süreyle günde 1.5-2 gr dozda ornidazolün % 80-100 iyileşme oranı sağladığını bildirdiler. Tedavi edilen hastaların % 20'sindeki tek başına ya da diğer ters etkilerle birlikte baş dönmesi gözlemlendi. Singh ve Kumar (21) semptomatik intestinal amebiyaz tedavisinde kısa süreli (3 gün) metronidazol ve tinidazol tedavisini kıyasladılar ve sırasıyla % 59 ve % 93 iyileşme oranı bildirdiler. Bu iki ilacın 5 gün süreyle kullanıldığı diğer iki çalışmada da, kronik ve asemptomatik *E.histolytica* infeksiyonlarında sırasıyla % 44 ile 63 ve % 0 ile 38 iyileşme oranları sağlandı (22). Spillman ve arkadaşları (23) ve Bassily ve arkadaşları (24) yaptıkları çalışmalarda *E.histolytica* infeksiyonu olan hastalarda metronidazol % 88, tinidazol % 67, ornidazol % 94'lük iyileşme oranları bildirdiler (24). Bulgularımız onların buldukları sonuçlara yakındır.

Metronidazolün yan etkileri bulantı, kusma ve batında rahatsızlık hissidir. Alkolle birlikte alındığında disülfiramın alkolle alınmasına benzer etkiler görülür (2,3). Ornidazol alkolle geçimlidir; fakat diğer yan etkileri metronidazole benzer (2). Çalışmamızda gerek metronidazol gerekse ornidazol alan grupta önemli bir yan etki gözlemlenmedi. En sık karşılaşılan yan etki, tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen bulantı hissi ve kusmaydı. Yan etkiler açısından iki ilaç arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Bulgularımız literatürle uyumludur.

Sonuç olarak *E.histolytica* infeksiyonu ülkemiz için hâlâ önemli bir sağlık sorunudur. İntestinal amebiyaz tedavisinde hem metronidazol hem ornidazol güvenle kullanılabilir. Yan etkiler her iki ilaç için de önemsizdir.

Kaynaklar

- Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC III. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 873-5
- Sharon LR. Amebiasis. An update. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 385-93
- Strickland AD. Amebiasis. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987:2011-9
- Elsdon-Dew R. The epidemiology of amoebiasis. *Adv Parasitol* 1968; 6: 1-62
- Voelker FA. Amebiasis in goldfish. *Vet Pathol* 1977; 14: 247-55
- Wittnich C. Entamoeba histolytica infection in a German shepherd dog. *Can Vet J* 1976; 17:259-63
- Brandt A, Tamayo RP. Pathology of human amebiasis. *Hum Pathol* 1970; 1: 351-85
- Neal RA. Experimental amoebiasis and the development of antiamebic compounds. *Parasitology* 1983;86: 175-91
- Kean BH, Gilmore HR, Van Stone WW. Fatal amebiasis. Report of 148 fatal cases from the Armed Forces Institute of Pathology. *Ann Intern Med* 1956; 44:831-43.
- Kala PC, Sharma GC, Haldia KN. Fulminating amoebic colitis with multiple perforations. *Am J Proctol* 1977; 28:31-4
- Adams EB, MacLeod IN. Invasive amebiasis. II. Amebic liver abscess and its complications. *Medicine* 1977; 56: 325-34
- Juniper K Jr. Amebiasis in the United States. *Acad Med* 1971; 47: 448-61
- Spillman R, Ayala SC, De Sanchez CE. Double-blind test of metronidazole and tinidazole in the treatment of asymptomatic Entamoeba histolytica and Entamoeba hartmanni carriers. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25:549-51
- Woodruff AW, Bell S. The evaluation of amebicides. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967; 61:435
- Kanani SR, Knight R. Experiences with the use of metronidazole in the

- treatment of nondysenteric intestinal amoebiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972; 66:244
16. Roe FJC. Metronidazol: review of uses and toxicity. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3:205
 17. Lasserre A. Single-day drug treatment of amebic liver abscess. *Am J Trop Med Hyg* 1983;724-6
 18. Thaiyootz C. In vitro studies on the sensitivity of local *Entamoeba histolytica* to anti-amoebic drugs.
 19. Leimer R, Fernandez F, Lotvin BR, Percira GJM, et al. Short-term treatment of acute intestinal amoebiasis with ornidazole. *Acta Trop* 1980; 37:266
 20. Schwartz DE. Comparative pharmacokinetic studies of ornidazole and metronidazole in man. *Chemotherapy* 1976; 22:19-29
 21. Singh G, Kumar S. Short course of single daily dosage treatment with tinidazole and metronidazole in intestinal amoebiasis. A comparative study. *Curr Med Res Opin* 1977; 5:157
 22. Pehrson P, Bengtsson E. Treatment of noninvasive amoebiasis a comparison between tinidazole and metronidazole. *Ann Trop Med Parasitol* 1984; 78:505
 23. Spillman R, Ayala SC, De Sanchez CE. Double-blind test of metronidazole and tinidazole in the treatment of asymptomatic *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba hartmanni* carriers. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25: 549
 24. Bassily S, Fand Z, Michail JW, Kent DC. The treatment of *Giardia lamblia* infection with mepacrine, metronidazole and furazolidone. *J Trop Med Hyg* 1970; 73:15