

Çocuklarda Semptomatik İntestinal Amebiasis Tedavisinde Seknidazol ile Ornidazol'ün Karşılaştırılması

COMPARISON OF SECNIDAZOLE AND ORNIDAZOLE IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD SYMPTOMATIC INTESTINAL AMOEBIASIS

Dr.Mete F.TOPPARE, Dr.Füsun KİTAPÇI, Dr.Dursun Ali SENSES,
Doç.Dr.İ.Safa KAYA, Doç.Dr.Uğur DİLMEN, Dr.Fehmi YALÇINKAYA

Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı Tıp Merkezi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, ANKARA

ÖZET

Ortalama yaşı 24.5 ay olan 102 çocukluk çağı semptomatik intestinal amebiasis vakası oral nitroimidazol bileşikleriyle tedavi edildi. 42 çocuğa ornidazol, 60 çocuğa da seknidazol uygulandı. Gruplar yaş, ağırlık, ishal süresi ve hastalık şiddeti yönünden benzerdi. Klinik iyileşme süresi her iki grup için çok kısa (sırasıyla 2.3 ve 2.6 gün) olmasına rağmen gaitanın kontrol mikroskopik muayenesinde ornidazol grubunda %24, seknidazol grubunda %31 oranında kist çıkmaya devam etti. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($P>0.05$). İlaçlara bağlanabilecek hiç bir yan etki gözlenmedi. Uzun serum yarı ömürleri nedeniyle kullanım kolaylığı sağlayan ornidazol ve seknidazolün semptomatik intestinal amebiasis tedavisinde metronidazole iyi birer alternatif olabilecekleri sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Nitroimidazol bileşikleri, Çocukluk çağı semptomatik intestinal amebiasis

TKlin Pediatri 1993, 2:72-74

Entamoeba histolytica enfeksiyonları çevresel ve kişisel hijyenin yetersiz olduğu ülkelerde endemik olarak görülmektedir. Çevre şartlarının kötü olduğu, altyapının yetersiz olduğu ülkelerde hastalığın prevalansı %50'yi aşan oranlardadır (1,2). Suların normal klorlama işleminden sonra bile parazitini aktivitesini kaybetmemesi, kontrol altına alınmasında önemli bir engel teşkil etmektedir. Hastalığın çocuklarda erişkinlere göre daha ender olarak görüldüğü bilinmesine rağmen Meksika ve Güney Afrika'dan çocukluk çağına ait geniş seriler bildirilmektedir (3,4). Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemesiyle beraber enfeksiyonun sık olduğu kolaylıkla tahmin edilebilir. 1991-1992'yi kapsayan bir dönemde TSTV Tıp Merkezi Hastanesinde dışkıının mikroskopik incelemesiyle çocuklarda tespit edilen 1680 paraziter enfeksiyonun 352'sinde (%20.9) E. Histolytica gösterilmiştir.

Geliş Tarihi: 26.01.1993

Kabul Tarihi: 10.06.1993

Yazışma Adresi: Dr.Mete F.TOPPARE
Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı
Tıp Merkezi Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, ANKARA

72

SUMMARY

102 childhood cases (mean age 24.5 months) of symptomatic intestinal amoebiasis were treated with nitroimidazole compounds. 42 children were given ornidazole and 60 children were given secnidazole. The groups were comparable in age, weight, duration and severity of the disease. Clinical cure was fast in both groups (in 2.3 and 2.6 days respectively). However in control microscopic examination of the stools, 24% of the patients in ornidazole group and 31% of the patients in the secnidazole continued to pass on cysts. The difference between the groups was insignificant ($P>0.05$). No side effects attributable to the drugs were observed. These drugs constitute good alternative choices to metronidazole in the treatment of symptomatic intestinal amebiasis of children regarding the virtual lack of side effects and the convenience of drug use owing to long serum half lives.

Key Words: Nitroimidazole compounds, Symptomatic intestinal amoebiasis

Anatolian J Pediatr 1993, 2:72-74

Bu çalışmada hastalığın çocukluk çağındaki özellikleri araştırılarak ülkemizde bulunan ve tedavide kullanılan nispeten yeni ilaçlar olan seknidazol (1-[2-hydroxypropyl]-2-methyl-5-nitroimidazole, Flagenty®) ve ornidazol (1-[3-chloro-2 hydroxypropyl] -2-methyl-5-nitroimidazole, Bilateral®)ün güvenlik ve etkinlikleri araştırıldı.

MATERYEL VE METOD

Yaşları 4 ay-15 yaş (ortalama 24.5 ay) arasında değişen 102 semptomatik intestinal amebiasis vakası çalışmaya alındı. 12 hasta yatırılarak, 90 hasta ayakta izlendi. Hastaların şikayetleri, ishal süresi, kanlı ishal

T Klin Pediatri 1993, 2

olup olmadığı, ağırlıklarının, yetersiz beslenme (vücut ağırlığınının 10 persentilin altında olması) varlığı kaydedildi. Hastaların hepsinde en fazla 1 saatlik taze dışkıda E.histolytica trofozoit ve/veya kistleri direkt mikroskopide gösterilerek tanı konuldu. Hastalara ayran, yoğurt, açık çay, kolalı içecekler ve pirinç suyu gibi gıdalar içeren standart ishal diyeti önerildi. Çocuklar rastgele iki gruba ayrılarak seknidazol veya ornidazol verildi. 60 çocuğa günde bir kez seknidazol mg/kg dozunda (20-30 mg/kg/gün) 10 gün süreyle tok karına uygulandı. Bu doz her iki ilaç için yapımının önerdiği en uzun süreli tedaviydi. Her iki grupta da tedavinin bitmesinden 10-14 : muayenesi tekrarlandı. Yan etkiler ve klinik iyileşme süresi kaydedildi. Bağımsız gruplar için T-testi ile ornidazol ve seknidazol gruplarındaki hastaların yaşları, ağırlıkları, ishalin devam ettiği süre, ki-kare testi ile de her iki gruptaki yetersiz beslenen vakaların sayısı, ayrıca kanlı ishali olan vakaların sayısı arasında fark olup olmadığı ve tedaviden sonra alınan sonuçlar karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Hastaların başvuru şikayetleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ornidazol grubunda ortalama yaş 27+34 (SD) ay olup ortalama ağırlık 11.2 (sınırlar 4.8-25.5) kilogramdı. Sekiz çocuğun yaşa göre ağırlığı 10 persentilin altındaydı. Başvuru öncesinde ortalama 6 günlük (sınırlar 1-60 gün) bir ishal tanımlanıyordu. 42 çocuğun 11'inde gaita gross olarak kan içeriyordu. Tedaviden sonra klinik iyileşme çok hızlı oldu, ortalama 2.3 gün (sınırlar 1-5 gün) sonra ateş, karın ağrısı, ishal gibi semptomlar düzeldi, 10 çocukta (%24) gaitada kist çıkmaya devam etti. Ancak bu hastaların yalnız ikisinde gaita yumuşak olup, abdominal rahatsızlığın belirtileri vardı.

Seknidazol grubunda ortalama yaş 23*30 (SD) ay olup ortalama ağırlık 10.9 (sınırlar 4.2-21) kilogramdı. On çocuğun ağırlığı yaşa göre 10 persentilin altındaydı. Başvuru öncesinde ortalama 5 günlük (sınırlar 1-29) ishal öyküsü vardı. 14 hastada gaita gross olarak kan içeriyordu. Klinik iyileşme ortalama 2.6 gün (sınırlar 1-4 gün) sonra meydana geldi. Tedaviden sonra 19 çocukta (%31) gaitada kist çıkmaya devam etti. Bu hastaların üçünde gaita yumuşaktı ve abdominal rahatsızlık belirtileri vardı.

Tablo 1. Semptomatik intestinal amebiazis tanısı konan 102 çocukta başvuru şikayetleri

	Sayı	%
İshal (Kanlı)	96 (25)	%94 (25)
Karın ağrısı-Tenesmus	81	%79
Kusma	46	%44
Ateş	42	%41
Su kaybı	12	%12
Diğer (kilo kaybı, iştahsızlık, konvülsiyon geçirme)	24	%24

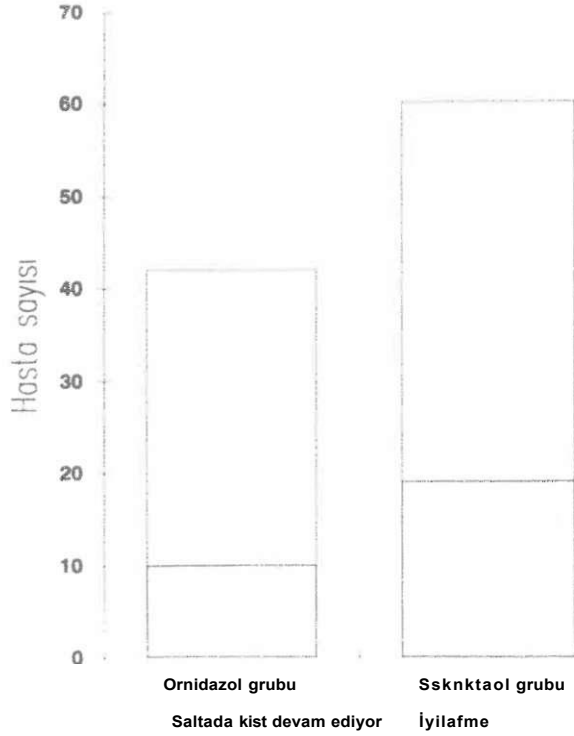
Her iki grupta da intestinal perforasyon, amip absesi veya toksik megakolon gibi komplikasyonlara rastlanmadı. İlaçlara bağlı olabilecek belirtiler olan glossit, stomatit, ürtiker, vertigo, ataksi, pareteziler gibi yan etkiler görülmedi. Yetersiz beslenen grupta klinik iyileşme süresi diğer çocuklardan farklı bulunmadı (P>0.05).

Her iki grubun klinik özellikleri ve tedaviye alınan cevap arasında fark bulunmadı (P>0.05). Ornidazol grubunda iyileşme oranı seknidazol grubuna göre bir miktar daha yüksek ise de bu istatistiksel önem sınırını aşmıyordu (P>0.05) (Şekil 1).

TARTIŞMA

ilk olarak 1875'de Lösch tarafından gösterilmiş olan E.Histolytica enfeksiyonunun klinik olarak çok geniş bir spektrum içerdiği, asemptomatik kist çıkararak hastalardan dissimine fatal amebiasise kadar değişik prezentasyonları olduğu »ktedir (5). Tanı sadece barsak enfeksiyonu formundaki vakalarda indirekt hemaglutinasyon ve ELİSA (6,7) gibi serolojik testlerin negatii sonuç vermesi nedeniyle her zaman kolay değildir. Proktosigmoidoskopi ile alınacak materyalin incelenmesi kesin tanıda çok değerli ise de metodun pratik olmaması nedeniyle kullanımı zordur. Literatürde fatalite, ameboma ve amibe bağlı striktürler %0.5-%0.8 arasında bildirilmektedir (8). Vakalarımızda bu gibi komplikasyonlara rastlanmaması, erken tanı ile komplikasyonların çok az olduğunu telkin etmektedir. Beyaz ırkta hastalığın genellikle hafif veya asemptomatik seyrettiği, komplikasyonların siyah ırka göre daha nadir olduğu da bildirilmektedir (9). Yetersiz beslenme, erken tedaviye alınan vakalarda iyileşme süresini önemli ölçüde etkilememektedir. Protozoanın izoenzim çalışmaları ile patojenik olmayan formlarının bulunabildiği bildirilmektedir (10). Diyetteki kolesterolün de E.Histolytica'nın virulansını arttırdığı (11), polimorf nüveli lökositlerin adherensi ile amibin invazif özellik kazandığı bildirilmektedir (12). Bu bilgiler klinik spektrumun genişliğini kısmen ilir.

Hastalığın tedavisinde çocukluk çağında hafif enfeksiyonlarda diloxanide furoate, daha ağır seyirli vakalarda iodoquinol, metronidazol, tetrasiklin, dehydroemetin gibi ilaçlar önerilmektedir (13). Tetrasiklinlerin çocukluk çağında kullanılmalarının sakıncaları, iodoquinol kullanımında optik atrofi (14) bildirilmesi ve temin güçlüğü, dehydroemetinin kardiotoxik olması, metronidazolün karsinojenitesl üzerinde tartışmaların devam etmesi (15) nedeniyle daha güvenli bir farmakolojik ajanın önemli üstünlükleri serum yarı ömürlerinin uzun olmasıdır. Seknidazolün serum yarı ömrü 17 saat (16), ornidazolün 11-14 saat (17) kadardır. Bu nedenle çocuklarda tablet formundaki bu ilaçların daha uzun aralıklarla verilmesi tedavide kolaylık sağlayabilir. İn vitro mutajenite deneylerinde mertnidazol diğer nitroimidazol türevlerine göre daha mutajen (18,19) olarak bildirilmektedir. Kanani ve Knight (20) metronidazolün parazitin gaitadan kaybolmasında %70-80 oranında etkili olduğunu belirtmektedirler, bu ornidazol ve seknidazolle



Şekil 1, Ornidazol ve Seknidazol tedavisinden sonra parazite-tojik remisyon oranları

kanştırılabılır bir orandır. Bu ajanların anaerobik bakteriler üzerine etkileri araştırıldığında metronidazol ile seknidazolün aynı derecede aktif, ornidazolün ise *Bacteroides fragilis* grubunu etkilemede daha aktif olduğu görülmüştür. Bu bulgular her ne kadar *E. Histolytica* tedavisinde aynı derecede geçerli olmasa da çalışmamız ornidazolün istatistikî önem sınırını geçmeyen derecede daha etkin olduğunu telkin etmektedir. Çift kör yapılmış bir çalışma ile ilaçların etkinlikleri daha iyi değerlendirilebilecektir. Metronidazolen parenteral preparatının Türkiye'de piyasa ya henüz verilmediği düşünülürse ağızdan tedavi alamayan hastalarda ornidazolün intravenöz preparatın kullanılabilmesi de avantajlı olmaktadır. Ancak seknidazol tedavisinin 3 günle sınırlı olması tedaviye uyum açısından önemli bir avantaj olabilir. Ornidazolün diğer preparatlara oranla fiyat dezavantajı da tedaviye uyumda sorun yaratabilir.

Hayatları boyunca çok yüksek dozda ornidazol verilen farelerde bazı ! mörferde artış bildirilmektedir (21). Bu nedenle parazitolojik muayene yapılmadan ilaç kullanımının uygun olmadığı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak ornidazol ve seknidazol semptomatik intestinal *E. Histolytica* enfeksiyonlarının tedavisinde önemli yan etkilerden uzak, klinik iyileşmeyi çabuk sağlayabilecek farmakolojik ajanlar olarak görülmektedir. Küçük çocuklarda kullanım kolaylığı açısından seknidazol, yatırılarak tedavi edilen vakalarda parenteral ornidazol uygun gözükmektedir. Vakaların bir kısmında gaitada kist çıkmaya devam etmektedir, bu vakaların takip edilerek çevre için sağlık sorunu olmadan önce tedavileri uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ravdin U, Jones TC. *Entamoeba histolytica*. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases, 2nd ed. New York: Wiley Medical Publication, 1985:1506-11.
2. Kanra G, Ecevit Z. Amibiyazis. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 1992;1(8):269-73.
3. Serafin-Anaya F J, Castaneda-Castanidra E, Diaz S, et al. Amebiasis intestinal en niños evaluation de diversas técnicas diagnóstica y distinto esquemas terapéutico. Arch Invest Med 1978;9(suppl1):371.
4. Scragg JN, Ruhtdge CJ and Proctor EM. Tinidazole in treatment of acute amoebic dysentery in children. Arch Dis Child 1976; 51:385.
5. Patterson M, Schoppe LE. The presentation of amoebiasis. Med Clin Nor Am 1982; 66(3):689-705.
6. Patterson M, Healy GR, Sitabot JM. Serological testing for amoebiasis. Gastroenterology 1980; 78:136-41.
7. Yang J, Kennedy MT. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of amoebiasis. J Clin Microbiol 1979;10:778-85.
8. Adams EB and McLeod IN. Invasive amoebiasis. Medicine 1977; 56(4):315-23.
9. Winner M. Amoebiasis. In: Pediatrics. Rudolph MA, ed. 17th edition. Connecticut: Appleton-Century-Crafts, 1982: 683-7.
10. Scaglia M, Gatti S, Bruna A, Cevini C, Marchi L, Sargeant PG. Autochthonous amoebiasis in institutionalized mentally-retarded patients: preliminary evaluation of isoenzyme patterns in three isolates. Ann Trop Med Parasit 1991; 85(5):509-13.
11. Bhol KC, Mukherjee RM, Banerjee M, Maitra TK, Jalan KN. Enhancement of virulence of *Entamoeba histolytica* by in vitro liver treatment. Ann Trop Med Parasit 1991; 85(3):341-4.
12. Burchard GD, Büke R. Adherence of pathogenic and non-pathogenic *Entamoeba histolytica* strains to neutrophils. Parasite Res 1992; 78:146-53.
13. Merritt RJ, Coughlin E, Thomas DW, Jariwala L, Swanson V, Sinatra FR. Spectrum of amoebiasis in children. Am J Dis Child 1982; 136:785-9.
14. Fleisher DJ, Hepler RS, Landau JVV. Blindness during diiodohydroxyquin (Diodoquin) therapy. A case report. Pediatrics 1974; 54:106 8.
15. Beard CM, Noller KC, O'Fallon WM, et al. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. N Engl J Med 1979; 301:519-22.
16. Symonds J. Secnidazole-a nitroimidazole with a prolonged serum half-life. J Antimicrob Chemother 1979; 5:484-6.
17. Turcant A, Granry JC, Cavellat M. Pharmacokinetics of ornidazole in neonates and infants after single intravenous infusion. Eur J Clin Pharmacol 1987; 32:111-3.
18. Voogd CE. On the mutagenicity of nitroimidazoles. Mutat Res 1981; 86:243-77.
19. Voogd CE, van der Stel JJ, Jacobs JJAA. The mutagenic action of nitroimidazoles IV. A comparison of the mutagenic action of several nitroimidazoles and some imidazoles. Mutat Res 1979; 66:207-21.
20. Kanani SR, Knight R. Experiences with the use of metronidazole in the treatment of nondysenteric intestinal amoebiasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1972; 66:244-9.
21. Data on file. F Hoffmann-La Roche & Co Limited Company, Baste, Switzerland.