

Antiamibik İlaçlar ve Amip Tedavisi

Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI, Dr. Bülent SİVRİ, Dr. Burhan KAYHAN

Özet: Amibiyazis paraziter intestinal enfeksiyonlar içerisinde potansiyel olarak en önemlisidir ve şiddetli amibik dizanteri, karaciğer apsesi ve bazı sistemik komplikasyonlarla mortal seyredebilecek bir hastalıktır. Antiamibik etkisi olan çok sayıda ilaç bulunmasına rağmen yan etki ve toksisiteleri nedeniyle klinik kullanımları kısıtlanmaktadır. Hem doku hemde luminal formlara etkili olan metranidazol ve diğer 5-nitroimidazoller halen günümüzde en çok tercih edilen ilaçlardır. Emetin trofozoidler üzerinde bilene en etkili ajandır fakat toksisitesi ciddi bir sorundur. Kist formların tedavisi için diloksanid furoat, iyodokinol ve paromomisin en önemli ajanlardır.

Anahtar Kelimeler: Amibiyazis, Antiamibik ilaçlar, Metranidazol, Emetin

Amibiyazis, Entamoeba Histolytica isimli protozoa tarafından oluşturulan paraziter bir intestinal enfeksiyondur. Hastalık tüm Dünyada yaygındır fakat özellikle sanitasyon ve hijyenik şartların iyi olmadığı, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. Bulaşma yolu fekal-oraldır. Enfeksiyonun klinik spektrumu, asemptomatik taşıyıcı formdan, fulminant kolitise kadar değişebilmektedir. Kolon mukozasından portal dolaşıma giren amip, hepatik ve diğer ekstrakolonik formları oluşturabilir. Amibiyazisin çeşitli şekilleri, uygun tedavi edilmediği takdirde kronikleşerek yıllarca sürer ve duruma göre fatal seyredebilir. Bu nedenle amibiyazis tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojik özelliklerinin ve yan etkilerinin iyi bilinmesi tedavide önemlidir. Bu yazıda antiamibik ilaçların özellikleri ve çeşitli klinik formların tedavisi gözden geçirilecektir.

Summary: ANTIAMEBIC DRUGS AND TREATMENT OF AMEBIASIS

Amebiasis is potentially the most serious of the pathogenic intestinal protozoa and can cause death from severe amebic dysentery, amebic liver abscess or rarer systemic complications. Although the availability of different drugs in the amebiasis therapy, side effects and toxicity limits their usefulness in clinical practice. Metranidazole and other 5-nitroimidazole drugs are highly effective against both luminal and tissue forms of protozoa and have been used most widely. Emetin has been known being the most effective drug against to *E. histolytica* trophozoites. Diloxanide furoate, iodoquinol and paromomycin are commonly used in the therapy of luminal form.

Key Words: Amebiasis, Antiamebic drugs, Metranidazole, Emetin

Günümüzde kullanılan antiamibik ilaçlar kimyasal yapılarına göre 7 gruba ayrılırlar:

1. Metranidazol ve diğer 5-nitroimidazoller,
2. Emetin ve dihidroemetin,
3. Halojenli 8-hidroksikinolinler,
4. Diloksanid furoat,
5. Klorokin fosfat.
6. Antibiyotikler,
7. Organik arsenik bileşikler

Bu ilaçlar antiamibik etkilerini gösterdikleri yerlere göre üçe ayrılırlar:

1. Doku amibisidleri; Sadece doku içinde (barsak duvarı, karaciğer ve diğer dokular) yerleşmiş amipleri öldürürler, lümendekilere etkisizdirler.

- Emetin ve dihidroemetin,

- Klorokin (hepatik amibisid),

2. Luminal amibisidler; Esas olarak barsak lümenindeki amiplere ve bazılarını ilave olarak kistlere etkilidirler.

Tablo I: Metranidazol tedavisinin yan etkileri.²**Majör yan etkiler (nadir)**

Konvülsiyon, ensefalopati
Serebellar disfonksiyon, ataksi
Periferik nöropati
Alkolle birlikte disulfiram benzeri etki
Warfarin etkisinin artırılması
Psödomembranoz kolitis
Pankreatitis

Minör yan etkiler

Hafif gastrointestinal şikayetler
Reversible nötropeni
Ağızda metalik tat
Koyu renk idrar
Makülopapüler döküntü, ürtiker
Üretral, vajinal yanma
Jinekomasti

- Halojenli hidroksikinolinler,
- Diloksanid furoat,
- Antibiyotikler (Paramomisin, tetrasiklin),

3. Hem doku hem luminal amibisidler.

- Metranidazol ve diğer 5-nitroimidazoller,

METRANİDAZOL

Başta amip olmak üzere çeşitli protozoalar (Giardia, Trichomonas) ve anaerob bakteriler üzerinde etkilidir. Etkisini hücre içi H_2 üretimini azaltıp, intrasellüler NADH ve NADPH havuzunu boşaltmak suretiyle oluşturur. Oral olarak alındığında, hızla ve tama yakın absorbe edilir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 8 saattir ve tüm vücut sıvı komponentlerine yayılır. Dokulara penetrasyonu oldukça iyidir. Vücut sekresyonlarında ve serebrospinal sıvıda terapötik konsantrasyonlarda bulunur(1). Metranidazol karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri esas olarak üriner (%60-80), daha az olarakda feçes (%6-15) yolu ile atılırlar(2). Veriler sınırlı olmakla beraber belirgin karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalar bu hasta grubunda en az %50 doz azaltılmasını önermektedir(3). Metranidazol amibiyazis tedavisinde 3x750 mg oral olarak 10 gün süreyle önerilir. Gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri nedeniyle oral tolere edemeyen hastalara ve genel durumu iyi olmayan ciddi enfeksiyonlarda başlangıçta i.v. olarak uygulanabilir. İntravenöz infüzyonun 20'-60' arasında olması önerilmektedir.

Tablo II: Amip taşıyıcılarının tedavisinde kullanılan rejimler.

İlaç	Doz ve süre	Etkinlik (%)
1. Diloksanid furoat	3x500 mg, 10 gün	87-96
2. Paramomisin	3x500 mg, 5-10 gün	85-90
3. İyodokinol	3x650 mg, 20 gün	80-85
4. Tetrasiklin+	4x250 mg, 10 gün	95
İyodokinol	3x650 mg, 20 gün	
5. Metranidazol	3x750 mg, 10 gün	90

Günlük maksimum doz 4gr dır. Ciddi enfeksiyonlarda tedavi süresi 4 haftaya kadar uzayabilir(2). Metranidazol oral olarak kullanıldığında sık olarak iştahsızlık, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi gastrointestinal yan etkilere yol açmakta ve bu nedenle bazı hastalar tedaviyi bırakmaktadır. Metranidazol tedavisine bağlı yan etkiler Tablo I'de gösterilmiştir. Metranidazolun deney hayvanlarında karsinojenik etki oluşturmaması ve insan vücudu sıvılarındaki terapötik konsantrasyonlarda bakterilerde mutajenik etki oluşturmaması nedeniyle güvenilirliği uzun inceleme ve tartışmalara yol açmıştır. İnsanda karsinojenik etki oluşturduğunu gösteren direk bir kanıt yoktur(4).

Diğer 5-NİTROİMDAZOLLER

Bunların başlıcaları ornidazol, tinidazol, sekni-dazol, nimorazol ve nitrimidazin'dir. Etki mekanizmaları ve kullanım alanları genellikle metranidazol ile aynıdır.

Ornidazol ve tinidazol invazif vakalarda güçlü etkinlik gösterirler. Oral olarak tam ve hızlı absorbe edilir, kanda aynı dozdaki metranidazole göre daha yüksek düzeylere ulaşırlar. Ornidazol 2x500 mg, tinidazol 2x1 gm dozunda uygulanır. Yan etkileri metranidazol ile aynıdır fakat daha az görülmektedir(4).

Seknidazol en uzun etki süreli nitroimidazol türevidir. Tek doz ile elde edilen konsantrasyonu 72 saat terapötik düzey sağlar. Oral 1x2 gm dozunda kullanılır. Bulantı, epigastrik ağrı, baş dönmesi ve glossit gibi yan etkileri vardır.

EMETİN ve DİHİDROEMETİN

Emetin ipekadan elde edilen bir alkaloiddir. Etkisini ökaryotik hücrelerde protein sentezini ir-

Tablo III: Intestinal amibi-yazis tedavisinde kullanılan rejimler.

İlaç	Doz ve süre	Etk. (%)
1. Metranidazol +	3x750 mg, 10 gün	>90
Diloksanid veya paromomisin	3x500 mg, 10 gün	
2. Emetin+	1mg/kg/gün, 5-10 gün	90
Diloksanid veya paromomisin	3x500 mg, 10 gün	

reversible olarak inhibe ederek gösterir. Amip, bu ilacı diğer hücrelere göre daha hızlı tutar ve bu nedenle ilacın etkisi kısmen selektifdir. Emetin trofozoidleri öldüren en güçlü ilaçtır. Kistler üzerindeki etkinliği ise zayıftır ve kolonik amibi-yazisde tek başına kullanılmaz. Birikici bir ilaçtır ve özellikle karaciğerde toplanarak amibik apselerde yüksek etkinlik sağlar. Oral olarak kullanıldığında şiddetli gastrointestinal irritasyona yol açar bu nedenle derin i.m. enjeksiyonla kullanılır. Günde bir kez 1mg/kg dozunda uygulanır. Günlük maksimum dozu 65 mg'dır. Tedavi 5-10 gün sürer ve ikinci bir tedavi kürü için 28 gün ara verilmelidir(4).

Emetin toksisitesi fazla bir ilaçtır ve önemli yan etkileri vardır. Enjeksiyon yerinde %90 ağrı vardır. Lokal reaksiyon; kaşıntı, hassasiyet, sertleşme ve kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Bu etkiler nadiren şiddetlidir ve genellikle son enjeksiyondan bir hafta sonra kaybolurlar. Nadiren steril apse gelişebilir.

Emetin özellikle kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem üzerinde ciddi yan etkiler oluşturabilir. Terapötik dozlarda hastaların %12'sinde taşikardi, %35 hipotansiyon, %35 dispne ve %15 oranında prekordial ağrı olduğu bildirilmiştir. Aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve nadiren ani ölüm görülebilmektedir. EKG de sık olarak QT intervalinde uzama, T negatifliği ve ST depresyonu oluşur. EKG değişiklikleri tedavi kesildikten 1-2 hafta sonra düzelir. Kalp kası ve çizgili kaslar üzerinde direk toksik etkisi vardır. Özellikle boyun ve ekstremitelerde ağrı, güçsüzlük ve kramplara yol açabilir. Barsak düz kasları üzerindeki direk etkisiyle peristaltizmi artırır ve %50 hastada ishal yapar. Sentral etkisiyle %30 hastada bulantı ve kusmaya neden olur. Tedavi süresince gastrointestinal yan etkileri azalabilir (5-6).

Tablo IV: Karaciğer abselerinde önerilen medikal rejimler.

İlaç	Doz ve süre	Etk. (%)
1. Metranidazol +	3x750 mg, 10 gün	>95
Diloksanid veya antibiyotik	3x500 mg, 10 gün	
2. Emetin+	1mg/kg/gün, 5-10 gün	90
Diloksanid veya antibiyotik	3x500 mg, 10 gün	
3. Klorokin	2x500 mg, 2 gün	60
	2x250 mg, 14-20 gün	

Emetin, kardiyak rezervi yeterli olmayan hastalarda, yaşlı ve düşkün hastalarda, çocuklarda, gebe kadınlarda ve emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Dihidroemetin, emetin kadar etkilidir ve daha az toksiktir. Vücuttan eliminasyonu daha hızlıdır ve az birikicidir. 1-1.5 mg/kg dozunda 10 gün süreyle kullanılır. Yan etkileri benzerdir ve tedavi süresince EKG izlemi yapılmalıdır.

HALOJENLİ 8-HİDROKSİKİNOLİNLER

Bu ilaçlar barsaklardan çok az absorbe edilirler ve sadece barsak lümenindeki serbest amiplere ve özellikle kistlere karşı etkilidirler. Barsak çeperinde veya doku içinde yerleşmiş amiplere karşı etkisizdirler. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Esas olarak asemptomatik taşıyıcılarda kistlerin eradikasyonu için kullanılırlar. Invazif intestinal ve hepatik amibi-yazis tedavisinde doku amibisidi ilaçlarla kombine edilirler. Bu gruptan kliokinol özellikle Japonya'da subakut myelo-optik nöropati yaptığı için kullanımdan kaldırılmıştır. İyodokinol ise, erişkinde oral 3x650 mg dozunda 20 gün süreyle kullanılmaktadır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, diare, karın ağrısı, ateş ve kaşıntı yapabilir. Hafif iyodizm oluşturabilir ve 1 ay süreyle troid fonksiyon testlerinin sonucunu etkileyebilirler. İyot intoleransı olan kişilerde kontrendikedir. Yüksek dozda ve uzun süre kullanılırsa optik sinir atrofiksi ve görme kaybı yapabileceği bildirilmektedir(4,5,7).

DİLOKSANİD FUROAT

Diloksanid bir dikloroasetanilid türevidir. E. Histolytica'ya karşı in vitro direk toksik etkilidir, fakat amibisidal etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Asemptomatik taşıyıcılarda tek başına tercih edilecek tedavidir.

Ekstraintestinal amibiyazis tedavisinde etkisizdir ve doku amibisidi ilaçlarla kombine edilir. Aseptomatik vakaların %90-95'inde eradikasyon sağladığı bildirilmiştir. Diloksanid oral olarak 3x500mg/gün, 10 gün süreyle kullanılır. Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Hafif bulantı, kusma, gaz, kaşıntı ve ürtikere yol açabilir. Hamilelerde ve 2 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir(8).

KLOROKİN FOSFAT

Sıtma tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. DNA polimeraz üzerinde etkilidir ve protozoanın DNA yapısını bozar. İnce barsaklardan hızla ve tama yakın absorbe olur ve karaciğerde oldukça yüksek konsantrasyonda birikir. Bu farmakolojik özelliği nedeniyle hepatik amibiyazis tedavisinde kullanılır, intestinal amibiyazisde etkisi çok azdır. Oral olarak ilk 2 gün 2x500mg daha sonra 2x250 mg dozunda 14-21 gün süreyle kullanılır. Bulantı, kusma, abdominal kramp, diyare, görme bozuklukları, kan diskrazisi ve deri döküntüsü gibi yan etkileri görülebilir(1).

ANTİBİYOTİKLER

Çok sayıda antibiyotiğin, intestinal amibiazis tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Bugün özellikle paromomisin ve tetrasiklin lüminal amibisid olarak diğer ilaçlarla birlikte intestinal amibiyazis tedavisinde kullanılmaktadır. Antibiyotikler barsak lümeninde E. Histolytica'nın sembioz halinde yaşadığı mikroorganizmaları yok ederek indirek amibisid etki gösterirler. Paromomisinin ilaveten direk amibisid etkiside vardır. Taşıyıcıların tedavisinde tek başına kullanılabılırler. Tetrasiklin 4x250 mg dozunda 10 gün, paromomisin ise 3x750 mg 7 gün kullanılır. Bulantı, kusma, diyare ve süperenfeksiyon gibi yan etkileri vardır (4).

ORGANİK ARSENİK BİLEŞİKLERİ

Bu grupta en çok karbarson ve glikobiarsol luminal etkili amibisid olarak kullanılmaktadır. Ekstraintestinal amibiyazis tedavisinde kullanılmazlar. Karbarson oral 2x250 mg 10 gün, glikobiarsol 3x500 mg 7 gün süreyle kullanılır. Bulantı, kusma, diare, dermatit, hepatik toksisite gibi yan etkileri vardır (5).

AMİBİYAZİS TEDAVİSİ

Amibiyazis tedavisi klinik şekillerine göre farklılık göstermektedir.

1. Semptomsuz barsak enfeksiyonu (taşıyıcı): Taşıyıcıların tedavisi tartışmalı olmakla birlikte bu hastaların invazif hastalık için düşük risk taşımaları ve hastalığı yayabilme potansiyellerinin olması nedeniyle genel olarak tedavi verilmesi kabul edilmektedir. Tedavide seçilebilecek ajanlar ve etkinlikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

2. İntestinal amibiyazis: Hem non-dizanterik hemde dizanterik barsak amibiyazisinde tedavide mutlaka öncelikle bir nitroimidazol kullanılmalıdır. Enfeksiyonun ekarte edilebilmesi için luminal amibisit etkisi olan diğer bir ilaç kombine edilmelidir. İntestinal amibiyazis için seçilebilecek tedavi rejimleri Tablo III' de gösterilmiştir.

3. Karaciğer apsesi: Doku üzerine etkili amibisitler ile luminal amibisitler kombine edilir. Ap-selerin iğne ile aspirasyonu tecrübeli ellerde başarıyla uygulanan, güvenilir bir yöntemdir. Özellikle büyük apselerde daha rahat uygulamakta ve yararlı olmaktadır. Kullanılabilecek medikal rejimler Tablo IV'de gösterilmiştir(9).

ANTİAMİBİK İLAÇLARA MUSTAHZAR ÖRNEKLERİ

Metranidazol

- Metrajil tb. 250 mg
- Flagyl tb. 500 mg
- Flagyl inf. 500 mg/100ml

Ornidazol

- Biteral tb. 250 mg
- Biteral amp. 500mg

Seknidazol

- Flagentyl tb. 500 mg

Nitrimidazin

- Naksojen tb.

Emetin

- Emetin Hidroklorur amp. 40 mg, 50 mg
- Dehydroemetine amp. 20 mg, 60 mg

İyodokinol

- Direxiode tb. 250 mg

- Yodoxin tb. 210 mg, 650 mg

Diloksanid Furoat

- Furamide tb. 500 mg

Klorokin Fosfat

- Resochin tb. 250 mg
- Resochin amp. 150 mg

Tetrasiklin

- Tetra kapsül 250 mg
- Tetralet kapsül 500 mg
- Devasiklin kapsül 250 mg

Paramomisin

- Gabromisina fık. 500 mg

KAYNAKLAR

1. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8 th ed., Macmillan, New York, 1990; 999-1007.
2. Gerald L. Mandell, Gordon Douglas and John E. Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3 th ed., New York, 1990; 303-407.
3. Lau AH et al. Pharmacokinetics of metranidazole in patients with alcoholic liver disease. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 1662-4.
4. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, 6'ıncı baskı, Ankara, 1991; 872-892.
5. J. Edward Berk MD. Bockus Gastroenterology. 4 th ed., Philedelphia, 1985; 4270, 4334.
6. Yang W and Dubick M. Mechanisim of emetin cardiotoxicity, Pharmacol Ther. 1980; 10: 15-16.
7. Oakley GP Jr. The neurotoxicity of halogenated hydroxyquinolines, JAMA. 1973; 225: 395-397.
8. Wolfe MS. Nondysenteric intestinal amebiasis. Treatment with diloxanide furoate. JAMA, 1973; 224: 1601-1604.
9. Gerald L. Mandell, Gordon Douglas and John E. Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3 th ed., New York, 1990; 2045.