

ANAEROP BAKTERİ İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ VE ORNİDAZOL*

Halit ÖZSÜT

Treatment of anaerobic bacterial infections and ornidazole.

Clostridium türlerinin oluşturduğu (tetanoz, gazlı gangren vd.) klasik anaerop bakteri infeksiyonlarının önemi, uzun yıllardan beri bilinmektedir. Spor oluşturmeyen normal flora üyesi anaeroplara önemi ise, ancak 1970'li yılların sonlarına doğru anlaşılabilmiş ve 1980 yılından itibaren yayınlarda bildirilmeye başlanmıştır. Tüm bu gelişmeler nedeniyle, anaerop bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan ajanlar son yıllarda giderek daha çok araştırılır olmuştur. Başlıca anti-anaerop ajanlar penisilin, klindamisin, kloramfenikol, sefoksitin ve 5-nitroimidazol türevleridir. Ayrıca son yıllarda imipenem ve beta-laktamaz inhibitörleri, anti-anaerop etkinliği de olan ajanlar olarak karşımıza çıkmıştır. Nitroimidazol türevlerinin ilk üyesi metronidazoldür, daha sonra sırayla ornidazol, tinidazol ve seknidazol klinik kullanıma girmiştir. Düşük molekül ağırlıklı olan nitroimidazol türevleri pek çok olumlu özellikleri nedeniyle kısa sürede klinikte hem anti-anaerop, hem de anti-protozoer ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Nitroimidazol türevleri klinikte ilk kez 1959 yılında *Trichomonas* vajinitinde kullanılmıştır. Anti-anaerop ajan olarak ise ilk kez 1962 yılında Shinn tarafından Vincent anjiniinde kullanılmıştır.

Nitroimidazol türevlerinden ornidazol (Şekil) 1970'li yılların sonunda klinik kullanıma girmiş ve 1980 yılında ülkemizde de piyasaya verilmiştir. Ornidazol oral, parenteral (İV) ve vaginal yolla uygulanabilen, düşük molekül ağırlıklı bir anti-anaerop ve anti-protozoer ajandır.

ETKİ SPEKTRUMU

Ornidazol düşük konsantrasyonlarda bakterisid bir ajandır. Nitroimidazoller bazı anaerop koklar, sporsuz Gram negatif çomaklar, *Propionibacterium* spp. ve *Actinomyces* spp.'ler dışındaki tüm anaeroplara en etkili ajanlardır (3, 6, 7, 14, 16). Nitroimidazol türevlerinden ornidazol, *B. fragilis*'e metronidazolden daha fazla, tinidazolden ise daha az etkilidir. *Propionibacterium*'un ancak % 10 kadarı ornidazole duyarlıdır. Peptostreptokoklar, etkisi değişken olmakla birlikte genellikle ornidazole duyarlıdır, çünkü serum konsantrasyonu yüksektir.

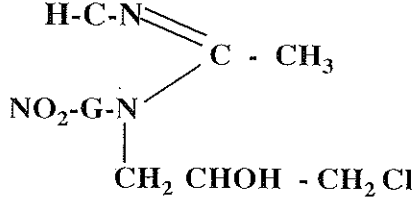
Tüm nitroimidazollerde olduğu gibi ornidazolün de vücutta asit ve hidroksi metabolitleri oluşur. Asit metabolitinin antibakteriyel etkisi biraz daha düşüktür.

Ornidazol, nitroredüktaz içeren bakteriler içinde nitro grubunu kaybederek biyolojik olarak aktif hale geçer. Bu redüksiyon sırasında ana molekülden bakteriyel DNA'yı bozan, kısa ömürlü ve yüksek toksisiteye sahip bazı ara maddeler oluşur.

Son yıllarda az sayıda da olsa nitroimidazollere dirençli bazı *Bacteroides* suşları bildirilmiştir. Direnç gelişimi nitroimidazollerin hücre içine alınımı veya nitroredüktaz enziminin aktivitesinin azalmasına bağlı olabilir (13).

* 7. Türk Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur (31 Mayıs-5 Haziran 1992, Kuşadası).

İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.



Şekil. Ornidazolün kimyasal yapısı.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Ornidazol gastrointestinal sistemden hızla emilir, 1.5 g tek-doz kullanımdan sonra yaklaşık 2 saat içinde 30 µg/ml'lik plazma konsantrasyonu sağlanır (4, 5, 9). Vaginaldan da emilir; 500 mg'lık tek doz vaginal ovül uygulamasından yaklaşık 12 saat sonra 5 µg/ml'lik plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Serum yarı ömrü 12-14 saattir. Proteine bağlanma oranı oldukça düşük olup, % 15'in altındadır. Yağda eriyebilirliği nedeniyle tüm vücut doku ve sıvılarına çok iyi bir dağılım gösterir. Beyin omurilik sıvısına geçişi çok iyidir. Tükürükteki konsantrasyonu serum düzeyine eşittir. Kemikte serum düzeyinin 1/3-1/10'u kadardır; bu düzey yeterlidir. Ornidazol karaciğerde metabolize edilir; büyük oranda idrarla, az bir kısmı dışkı ile atılır. Alınan tek doz ornidazolün % 85'inin 5 gün içinde (% 63'ü idrar, % 22'si dışkı ile) atıldığı bildirilmiştir. Ornidazol ve metabolitlerinin safra yoluyla ekskresyonu da önemli olabilir.

KLİNİK KULLANIMI

Anaerop bakteri infeksiyonları tedavi edilirken dikkat edilmesi gerekli bazı özellikler vardır (10, 11): 1- Çoğu mikst infeksiyon şeklindedir, bu nedenle infeksiyon lokalizasyonuna göre Gram negatif çomaklara ve/ya Gram pozitif koklara etkili bir ajan da anti-anaerop tedaviye eklenmelidir; 2- Drenaj gerektiren bir apse veya koleksiyon varsa, mutlaka drene edilmelidir. Drenaj hem tanı, hem de tedavi konusunda yardımcı olur; 3- İntraabdominal apseler ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi rehberliğinde perkütan olarak drene edilebilir. Bu girişime bağlı komplikasyon sıklığı oldukça düşüktür ve hasta major bir cerrahi girişimden kurtulmuş olur; 4- Debridman gerektiren durumlarda vakit kaybedilmemelidir. Debridman hem anaerop ortamı ortadan kaldırır, hem de antibiyotik tedavisini kolaylaştırır; 5- Son yıllarda hiperbarik oksijen tedavisi de, gazlı gangren, nekrotizan fasiit, anaerop osteomyelit tedavisinde başarılı sonuçlar vermektedir ve tedaviye büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Anaerop bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlar tabloda belirtilmiştir.

Ornidazolün antimikrobik etki spektrumu, anaerop infeksiyonların çoğunda yeterli klinik etkinlik sağlar. Yalnız spor oluşturmeyen bazı Gram pozitif çomaklar ve bazı aerotoleran anaerop streptokok infeksiyonlarında yetersiz kalmaktadır, aktinomikozda ise klinik yanıt alınmamaktadır. *Propionibacterium acnes* ile infeksiyon seyrek olarak görülür, bu olgularda penisilin kullanılmalıdır. Bununla birlikte *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. ve sık rastlanan anaerop kok infeksiyonlarında ornidazol etkilidir.

Beyin apsesi: Ornidazol beyin apsesi tedavisi için ideal ajanlardan biri sayılabilir. Merkez sinir sisteminin tüm dokularına ve apse kavitesine geçişi iyidir. Klinikte yeterli etkinlik sağlamaktadır. Materyal alınmadığı durumlarda, ki çoğu kez beyin apsesinde alınmayabilir, apse lokalizasyonu da etken konusunda yol gösterici olabilir. Frontal lop apselerine sıklıkla aerop streptokoklar neden olur. Odontojen kaynaklı apselerde ise genellikle mikst infeksiyonlar söz konusudur. Bu durumlarda ornidazol aeroplara etkili diğer bir ajanla kombine edilmelidir.

Tablo. Anaerop bakteri infeksiyonları.

Baş ve boyun	Beyin apsesi Jinjit Kronik sinüzit Kronik otit Odontojen ve orofaringeal boşluktaki infeksiyonlar
Solunum sistemi	Aspirasyon pnömonisi Nekrotizan pnömoni Akciğer apsesi Ampiyem (Erişkinlerde)
Gastrointestinal sistem	Peritonit İntraabdominal apse Karaciğer apsesi
Kadın genital sistemi	Tubo-ovariyen apse Salpenjit (% 30-50) Septik abortus ve endometrit Bartolin bezi apsesi Bakteriyel vajinoz
Deri ve yumuşak doku	Krepitan selülit Nekrotizan fasiit Miyonekroz (Gazlı gangren) Dekübitüs ülseri Diyabetik ayak infeksiyonu Isırık yaraları

Orofasiyal infeksiyonlar: En sık patojenler anaerop (anaerop streptokoklar, *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp.) bakterilerdir. Ornidazol sıklıkla *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides oralis*, servikofasiyal aktinomikoz ve mikroaerofilik streptokok ve Gram pozitif spor oluşturmeyen çomaklar dışındaki anaeroplara oluşan orofasiyal infeksiyonlarda etkilidir. Von Konow ve Nord (15) orofasiyal infeksiyonlarda 60 olguluk serilerinde ornidazolün iyi bir seçenek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Kronik sinüzit: En sık izole edilen bakteriler olan peptostreptokok, *Bacteroides* spp. ve genellikle mikst infeksiyon şeklinde görülen kronik sinüzitte stafilokokları ve diğer sık rastlanan aerop etkenleri kapsayacak bir ajanla kombine edilerek kullanılabilir.

Kronik otitis media: Kronik otitis mediada stafilokoklar ve Gram negatif çomaklara, anaerop bakteriler eşlik edebilir. Kulak akıntısında yüksek konsantrasyonda bulunan ornidazol kombine tedavide yer alabilir.

Akciğer apsesi: Genellikle dirençli bakteriler tarafından oluşturulduğundan, akciğer apsesinde tercih edilmemeli; ancak antibiyogramda duyarlık saptanmışsa kullanılmalıdır.

İntraabdominal infeksiyonlar: Gram negatif çomaklara etkili bir ajanla kombine edildiğinde etkilidir. Karaciğer apsesi için ideale yakın bir ajandır. Yalnız mikroaerofilik streptokok ve diğer aeroplara da sık rastlanan etkenler olduğu unutulmamalıdır. Bu infeksiyonlarda tek başına kullanıldığında bile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (2).

Obstetrik-jinekolojik ve pelvik infeksiyonlar: Etkenler anaeroplardır (peptostreptokok, *Bacteroides* spp.) ve Gram negatif çomaklardır. Bu nedenle ornidazol Gram negatif çomaklara etkili bir ajanla kombine edilerek kullanılmalıdır.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları: Doku dağılımı iyi ve *Clostridium*'lara etkili olduğundan ornidazol anaerop deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılabilir. Bu konuda yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Yalnız laboratuvarında *Clostridium perfringens*'e karşı penisilin ile sinerjik etkisi gösterilmiştir.

Cerrahi profilaksi: Ornidazol, kolon cerrahisi ve jinekolojik cerrahide profilaktik olarak kullanılabilir. Etkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (8).

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZAJI

Ornidazol oral (tok karnına, tablet), vaginal (ovül) veya İV yolla kullanılabilir. İV yolla 100 veya 200 ml % 5 dekstroza ya da izotonik NaCl ile sulandırılarak 15-30 dakikada uygulanmalıdır. Anaerop bakteri infeksiyonlarının tedavisinde başlangıçta 0.5-1 g (İV) infüzyon yapılır, daha sonra 12 saat arayla (5-10 gün süreyle) 500 mg verilir; mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye (2x500 mg) geçilmelidir. Çocuklara 12 saatte bir 10 mg/kg uygulanmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz aralığı 2 kat açılmalıdır; çünkü serum yarı ömrü 22 saattir (1, 12). Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ornidazol hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir. Bu nedenle diyaliz sonrası doz yinelenmelidir.

İSTENMEYEN ETKİLERİ

Ornidazol genel olarak iyi tolere edilen bir ajandır, istenmeyen etki görülme sıklığı % 1, istenmeyen etkileri iştahsızlık, bulantı, epigastriumda rahatsızlık hissi, abdominal kramplar ve metalik tattır. En önemli istenmeyen etkileri ise konvülsiyon, ensefalopati, geri dönüşümlü nöropati, alkolle birlikte alındığında disülfirama benzer etki şeklinde sayılabilir. Ornidazol tedavisi sırasında serum SGOT düzeylerinde yalancı düşüşler görülebilir. Hayvan çalışmalarında teratojenik olabileceği gösterildiğinden gebelikte ve anne sütüne geçtiğinden laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Bourget P, et al: Ornidazole pharmacokinetics in severe hepatic diseases, *J Pharmacol Clin* 7: 25 (1988).
- 2- Giamarellou H, Gelhoff-Volanaki M, Avlami A, Kanellakopoulou K, Daikos G K: Ornidazole as a single drug in the treatment of mixed aerobic-anaerobic infections, *J Antimicrob Chemother* 7: 569 (1981).
- 3- Goldstein E J C, Sutter V L, Finegold S M: Comparative susceptibilities of anaerobic bacteria to metronidazole, ornidazole, and SC-28538, *Antimicrob Agents Chemother* 14: 609 (1978).
- 4- Martin C, Bruguerolle B, Mallet M N, Condomines M, Sastre B, Gouin F: Pharmacokinetics and tissue penetration of a single dose of ornidazole (1.000 miligrams intravenously) for antibiotic prophylaxis in colorectal surgery, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1921 (1990).
- 5- Matheson I, Johannessen K H, Bjorkvoll B: Plasma levels after a single oral dose of 1.5 g ornidazole, *Br J Vener Dis* 53: 236 (1977).
- 6- Musial C E, Rosenblatt J E: Antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteria isolated at the Mayo Clinic during 1982 through 1987: Comparison with results from 1977 through 1981, *Mayo Clin Proc* 64: 392 (1989).
- 7- Olsson-Liljequist B, Nord C E: In vitro susceptibility of anaerobic bacteria to nitroimidazoles, *Scand J Infect Dis* 26 (Suppl): 42 (1981).
- 8- Palmu A, Renkonen O V, Aromaa U: Ornidazole and anaerobic bacteria: In vitro sensitivity and effects on wound infections after appendectomy, *J Infect Dis* 139: 586 (1979).
- 9- Schwartz D E, Jeunet F: Comparative pharmacokinetic studies of ornidazole and metronidazole in man, *Chemotherapy (Basel)* 22 : 19 (1976).
- 10- Styrt B, Gorbach S L: Recent developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of anaerobic infections (First of two parts), *N Engl J Med* 321: 240 (1989).
- 11- Styrt B, Gorbach S L: Recent developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of anaerobic infections (Second of two parts), *N Engl J Med* 321: 289 (1989).
- 12- Taburet A M, Delion F, Attali P, Thebault J J, Singlas E: Pharmacokinetics of ornidazole in patients with severe liver cirrhosis, *Clin Pharmacol Ther* 40: 359 (1986).
- 13- Tally F P, Goldin B, Sullivan N E: Nitroimidazoles: In vitro activity and efficacy in anaerobic infections, *Scand J Infect Dis* 26 (Suppl): 46 (1981).
- 14- Töreci K, Gürler N: İstanbul'da izole edilen anaerob bakterilerin antibiyotiklere ve ornidazole duyarlıkları, *ANKEM Derg* 6: 354 (1992).
- 15- Von Konow L, Nord C E: Ornidazole compared to phenoxymethylpenicillin in the treatment of orofacial infections, *J Antimicrob Chemother* 11: 207 (1983).
- 16- Wust J: Susceptibility of anaerobic bacteria to metronidazole, ornidazole, and tinidazole and routine susceptibility testing by standardized methods, *Antimicrob Agents Chemother* 11: 631 (1977).