

AKUT İNFEKSİYÖZ İSHALLERİN AMPİRİK TEDAVİSİNDE İLK SEÇENEK OLARAK KİNOLONLAR

Recep ÖZTÜRK

Quinolones as the first choice drug in the empiric treatment of acute infectious diarrhea.

İshal başta infeksiyon hastalıkları olmak üzere değişik nedenlere bağlı olarak oluşan, yaş ve beslenme faktörlerine göre değişmek üzere sıklık olarak günde 3-4 kezden ve miktar olarak 300 gramdan fazla normal dışı, sulu dışkılama olayı olup, artmış sıvı ve elektrolit kaybına neden olan bir sendromdur. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle infeksiyöz ishaller önemli bir sağlık sorunudur ve çocuk ölümlerinin önemli nedenlerindedir. Dünyada bir yılda 3-5 milyarı aşan sürgün olgusu meydana gelmekte ve çoğunluğunu çocukların oluşturduğu 5-10 milyon kişi ishale bağlı komplikasyonlar sonucu ölmektedir. İshaller 5 yaş altı çocuklarda bütün ölümlerin % 25 kadarının nedenidir (12,17,24,25,53,56).

Ülkemizde de 1-5 yaş grubundaki ölümlerin pnömoniden sonra ikinci nedeni ishallerdir. Genel olarak olay akut ishal (<15 gün) ve kronik ishal (>15 gün) olarak ele alınır. Akut ishallerde etyoloji tablo 1'de, gelişmekte olan ülkelerde sık rastlanan etkenler tablo 2'de, İstanbul'da sık rastlanan etkenler tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akut infeksiyöz ishallerde etyoloji (12, 17, 21, 24, 25,27,28,33,36,53,60).

BAKTERİLER

- İnvazif : Salmonella, Shigella, Campylobacter, EIEC, Y.enterocolitica,
S.aures (enterokolit), P.shigelloides, E.tarda, Tropherema whippleii
Toksikjenik : ETEC, EHEC, Vibrio, B.cereus, C.perfringens C.difficile
S.aureus (enterotoksin), Aeromonas

VİRÜSLER

- Rotavirus, Adenovirus (tip 40 ve 41), Norwalk virüs, Enterovirüsler, Calicivirus,
Astrovirüs, Torovirüs

PROTOZOONLAR

- E.histolytica, G.intestinalis, Cryptosporidium, Cyclospora, Isospora belli, Sarcocystis
hominis, Blastocystis hominis, Balantidium coli, Dientamoeba fragilis, Microsporidia,
(Enterocytozoon, Encephalitozoon)

HELMİNTLER

- T.trichiura, H.nana, T.saginata, T.solium, S.stercoralis, T.spiralis, S.mansoni,
Capillaria philipiensis.

MANTAR

- C.albicans

Tablo 2. Gelişmekte olan ülkelerde akut ishal etkenleri
(17,24,25,34,35).

Etken	%
Shigella	10
Campylobacter	12.5
Salmonella	3-10
V.cholerae	7.5
ETEC	15
EPEC	2.5
Rotavirüs	20
Cryptosporidium	5-10
Bilinmeyen	20-30

Tablo 3. İstanbul'da akut ishal etkenleri* (40-42,44,50,67).

Etken	%
Shigella	10.3
Campylobacter	2.7
Salmonella	3.6
EPEC (0-15 yaş)	5.35
Aeromonas	2.8
Diğer bakteriler (Vibrio, Yersinia...)	<1
Giardia, E.histolytica, T.trichiura	2
Cryptosporidium	2
C.difficile toksin A (ELISA) (Antibiyotik, antineoplastik kullanan, hastanede yatanlar....)	30

* Akut ishallerde bakteriyel etken üreyenler arasında oranlama yapıldığında Shigella %43.5, Salmonella %15.5, S.typhi %0.7, Aeromonas %11.4, Campylobacter %10, EPEC (0-15 yaş grubunda) %10 olarak bulunmuştur.

TEDAVİ

Akut ishallerin çoğu (~%90) antimikrobik madde verilmesine gerek kalmaksızın iyileşir.

Günümüzde bütün akut infeksiyöz ishallerin tedavisi: rehidratasyon, uygun beslenme ve indikasyon varsa antimikrobik madde kullanılması ile yapılır.

Akut ishallerde bir olguda öncelikle kaybedilen su ve elektrolitler hasta alabildiği takdirde oral rehidratasyonla sağlanır, gereğinde parenteral sıvı tedavisine başvurulur. Hastanın uygun gıdalarla beslenmesi en önemli desteği sağlar.

Günümüzde akılcı olmayan antibiyotik kullanım alanlarından biri olan akut gastroenteritlerde olguların %10'dan daha azına antimikrobik madde verme gereksinimi olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Difenoksilat ve loperamid gibi antimotiliter ajanların kullanımı tartışmalıdır; özellikle ateşli veya kanlı ishallerde bu tip ilaçlar kullanılmamalıdır. Loperamid, seyahat ishallerinin kısa süreli tedavi rejimlerinde kullanılmaktadır. Somatostatin ve onun sentetik analogları olan oktreotid ve vapreotid barsak sekresyonlarını inhibe eder ve özellikle AIDS'lilerde *Cryptosporidium* ve diğer bilinmeyen etyolojili ishallerde kullanılmaktadır. Bizmut subsalisilat turist ishallerinde ve çocuk ishallerinde oral rehidratasyonla birlikte kullanılmaktadır (17,24,25,27,28,34,52).

Rehidratasyon ve uygun beslenmenin çoğu ishal olgusunda genellikle yeterli olduğunu hatırlatarak akut ishallerde antimikrobik madde kullanım politikasını belirtmek gerekir.

Akut bakteriyel ishallerde antimikrobik tedavi

Yaşlara göre etkenler, etkenlerin in-vitro direnç durumu, hangi durumlarda antimikrobik madde verilmesinin gerekli olduğu her olgu için ayrı ayrı değerlendirilip karara varılmalıdır (55,56). Özellikle İstanbul ve diğer illerde yapılan çalışmalar dikkate alındığında ülkemizde de akut infeksiyöz ishallerde olguların ancak %5-10 kadarında antimikrobik madde kullanımının uygun olduğu görülmektedir (3,7,9,13,26,37-51,58,59,62,67).

Ampirik olarak ne başlanmalı sorusu aşağıda özetlenen bazı temel sorulara cevaba göre planlanır.

Etyolojiye yaklaşım

İyi bir öykü

1. Anamnez:

- İshal akut mu, kronik mi?

- Devamlı mı? (ülseratif kolit, regional enterit, barsak fistülleri, aşırı laksatif kullanımı), zaman zaman mı? (fonksiyonel barsak hastalıkları, malabsorpsiyon sendromları, allerji, divertikülitler).

- İshal, kabız dönemleri var mı? (kolon kanseri, kolon divertikülleri, fonksiyonel barsak hastalıkları).

- Hastanın yaşı nedir? Ergenlik ve erişkin devrede kronik ishal (ülseratif kolit, regional enterit, barsak tüberkülozu), orta ve ileri yaşlarda kronik ishal (kolon CA, divertikülit, mide hastalıkları...).

- Hastanın seyahat öyküsü? Seyahat edilen bölgede endemik olan infeksiyöz ishal etkenleri dikkate alınır.

- Yenilen besinin türü (kremalı pasta, dondurma, sütlaç, mayonezli patates salatası: *S.aureus*; piriç pilavı, makarna: *B.cereus*; et ve et ürünleri: *C.perfringens*; endemik alanlarda su ile bulaş: *V.cholerae*, ETEC; iyi pişirilmemiş et-kümes hayvanı: *Campylobacter*; iyi pişirilmemiş deniz ürünleri *V.parahaemolyticus*, Norwalk virus etkenlerini düşündürür).

- Antibiyotik kullanım öyküsü: *C.difficile*; immun süprese hasta: CMV, MAC, *Cryptosporidium* etkenlerini düşündürür.

- Kreşler, huzur evleri, mental özürlü kurumları infeksiyöz ishal etkenlerinin bulaşması için yüksek riskli yerlerdir; buralarda kalanlar ve bunların ev temashlarında bu durum dikkate alınır.

Ayrıca hastanın kilo kaybı, ishalle beraber bulunan diğer bulgular, hastanın kullandığı ilaçlar araştırılır.

- Ateş *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, EHEC, EİEC, *V.parahaemolyticus*' u akla getirir.

Dışkı özellikleri: Kan, müküs var mı? İnce barsak tipi (sıklıkça az, miktarca bol sulu dışkılama) veya kalın barsak tipi ishal (dizanteri tablosu-kramplı karın ağrısı, kanlı, müküslü, tenezmli, sık sık az dışkılama) invazif etkenlerle kolonun tutulduğunu gösterir. Kronik kanlı dışkı: kolon CA, amipli dizanteri, ülseratif kolit, Crohn hastalığı; yarı şekilli, kötü kokulu, yağlı dışkı: malabsorpsiyon sendromları; fazla miktarda müküs içeren dışkı: fonksiyonel barsak hastalıklarını düşündürür.

- İshalin süresi: 10 günden uzun süren ishaller parazit (*E.histolytica*, *G.intestinalis*, *Cryptosporidium*) ve *Mycobacterium* infeksiyonlarını düşündürür.

2. Sistemik muayene: Bulantı, kusma, ateş (invazif bakteri varlığını düşündürür), dehidratasyon, hipovolemik şok gibi klinik bulgular araştırılır. Klinik bulgulara göre olası patojenler tahmin edilir (53).

2. Basit mikroskopik incelemeler:

A. Makroskopi: Kıvam, müküs, kan (dışkıda az miktarda müküs irritabl barsak hastalığında, fazla miktarda müküs, invazif bakteri ishallerinde görülür; dışkıda kan varlığı öncelikle kolon mukozasının inflamatuvar hastalıklarını düşündürür; ayrıca iskemik barsak hastalığı, divertikülit, radyasyon koliti ve diğerleri ayırıcı tanımda dikkate alınır).

B. Mikroskopik inceleme: Serum fizyolojik, lugol, metilen mavisi, Gram boyama: Parazit yumurtası, kist, trofozoit, lökosit (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, EİEC, *Yersinia*, *Clostridium difficile*, inflamatuvar barsak hastalıkları, radyasyon koliti, iskemik kolit olgularında dışkıda lökosit artar); Gram boyama *Campylobacter* ve *S.aureus* kolitini tanımda yararlıdır.

Antimikrobik maddelerin etkili olduğu ishaller tablo 4'de, ishalde antimikrobik kullanım endikasyonları tablo 5'de gösterilmiştir. Önerilen antimikrobiklere direncin yaygın olduğu bölgelerde gereğinde alternatif olarak önerilen ajanlar tercih edilmelidir.

Tablo 4. Antimikrobik maddelerin etkili olduğu akut infeksiyöz ishaller (34).

Şigelloz

Kolera

Seyahat ishali (en sık neden ETEC)

C.jejuni ishali (tedaviye erken başlanırsa)

C.difficile ishali

Tifo (sistemik bir hastalık olan tifo seyrinde bazen akut ishal görülür)

Tablo 5. Akut infeksiyöz ishallerde antimikrobik tedavi (4,7,14,15,17,33).

Patojen	Klinik hastalık	Tedavi
<i>Shigella</i>	Dizanteri	Kotrimoksazol 160/800 mg x2; 5 gün, bölgede direnç yüksekse siprofloksasin 500 mg x2; 5 gün
<i>Salmonella</i>	Gastroenterit Bakteriyemi veya bakteriyemi riski yüksekse	Tedavi gereksiz Ampisilin 1 g, po x3-4; 14 gün Kotrimoksazol 160/800 mgx2; 10 gün, 3.kuşak sefalosporin, siprofloksasin 500 mgx2; 5 gün
<i>Campylobacter</i>	Dizanteri	Eritromisin stearat 250 mgx4, po; 5-10 gün; siprofloksasin 500 mgx2; 5-7 gün
<i>Clostridium difficile</i>	Sulu ishal Kolit Yalancı zarlı kolit	Kolestramin 4 g, pox3; 7 gün Metronidazol 250 mg, pox3; 7 gün Vankomisin 125-150 mg, pox4, 7 gün
ETEC	Sulu ishal	Kotrimoksazol, 160/800 mgx2; 5 gün siprofloksasin 500 mgx2; 5 gün norfloksasin 400 mg, pox2; 5 gün
<i>Vibrio cholerae</i>	Aşırı sulu ishal	Doksisisiklin 300 mg pox1, veya tetrasiklin (500 mg, pox4; 3 gün veya kotrimoksazol (160/800 mg) x2; 3 gün veya kinolonlar (siprofloksasin 250 mgx2; 3 gün)
<i>Giardia intestinalis</i>	Sulu ishal	Metronidazol 250 mg, pox3, 7 gün furazolidon 100 mgx4, 7 gün kinakrin 100 mg, pox3; 7 gün
<i>Entamoeba histolytica</i>	Aseptomatik taşıyıcılık Kolit	Metronidazol 750 mg, pox3; 10 gün Diloksanid furoat 500 mg, pox3; 10 gün diiodohidroksiklin 650 mg, pox3; 20 gün

Olası etkenler tahmin edildiğinde ampirik tedavide kullanılması gereken antimikrobikler hakkında karar vermede en önemli husus o etkenin bölgedeki direnç durumunun bilinmesidir.

Shigella (1,6,9,13,37,38,39,49,50,51,58,59,63)

En dirençli tip *S.dysenteriae* tip 1'dir. Günümüzde çoğul direnç (ampisilin, kotrimoksazol, tetrasiklin...) gösteren *Shigella* kökenleri genellikle kinolonlara hassastır. Direnç paternleri coğrafya alanlarında farklıdır. Ülkemizde *Shigella* kökenlerinde kotrimoksazol direnci yaklaşık %50 civarındadır. *Shigella* türlerinde

kinolon direnci genellikle %5'den düşüktür. Bununla birlikte Çin'de salgın yapan bir kökenin yayılışına bağlı %50 kinolon dirençli *Shigella* kökenleri bildirilmiştir (63). Ülkemizde *Shigella* kökenleri genellikle kinolonlara duyarlıdır (3,7,38,39,58,59). Son 2 yıldır laboratuvarımızda kinolonlara dirençli 1-2 *Shigella* kökeni izole edilmektedir.

Shigella'larda antimikrobiklere karşı direnç gelişimi artmaktadır, uygun tedavi ancak bölge direnç paternini dikkate alarak yapılabilir.

Ampisilin ve kotrimoksazol direnci yaygınsa, kampilobaktere de etkili olacağından erişkinlerde kinolonlar tercih edilir (3-5 gün) (14,15,19). Hafif ve orta derece seyirli hastalara tek doz kinolon yeterlidir (8).

Direnç (ampisilin, kotrimoksazol...) yaygın olduğu bölgelerde, çocuklar için nalidiksik asit (>3 ay, 55 mg/kg/gün, 4 eşit dozda, po, 5 gün); amdinisilin veya furazolidon da bir seçenektir.

V.cholerae

Direnç plazmid aracılıklıdır. Plazmidler sabit olarak taşınmaz, bu nedenle direnç paternleri dalgalanmalar gösterir. (*V.cholerae* O1 direnç paternleri: 1991-1993: tetrasiklin %4-53, kotrimoksazol: %13-85, doksisisiklin: %0-0, siprofloksasin: %0-0) (56).

Norfloksasin, kotrimoksazol ve plaseboya göre kolerada ishali kısaltmada daha etkili bulunmuştur. Norfloksasin O1 ve non O1 *V.cholerae* kökenlerine çok iyi etkilidir (36).

Çoğul dirençli (ampisilin, kotrimoksazol, tetrasiklin) *V.cholerae* eltor kökenleri değişik yerlerden ve ülkemizden de bildirilmiştir (24,27,36,50).

ETEC

Seyahat ishali epizodlarının % 50'den fazlasının nedenidir. ETEC kökenlerinde antimikrobiklere karşı direnç artmaktadır (6). ETEC seyahat ishallerinde ve *Shigella* izolatlarında norfloksasin (400 mgx2; 3 gün), siprofloksasin (500 mgx2; 5gün) ishal süresini 1-3 gün kadar azaltır (52, 65).

Kinolonlar turistlere profilaksi için verilince kontrole göre % 68-92 koruma sağlamaktadır (rutinde önerilmiyor) (16).

Campylobacter jejuni

Yüksek ateşli, kanlı ishali, dışkılama sayısı günde 8'den fazla, semptomları düzelmeyenler ve 1 haftadan uzun sürenlerde antimikrobik tedavi yararlıdır (2).

Eritromisinle erken tedavi yararlıdır ve ilk tercihtir. Genelde eritromisine karşı direnç %5'den azdır. Bu durum ülkemiz için de geçerlidir. Kinolonlar 2. seçenek ajanlardır (3,54,57).

C.jejuni kökenlerinde kinolon direnci genelde %5'den azdır ama giderek artmaktadır. *C.coli*'de direnç değişkendir ve %80'e kadar çıkabilmektedir (30,54,61).

Kinolon tedavisi sırasında *Campylobacter* kökenlerinde direnç gelişimi olduğu dikkate alınmalıdır (22,23).

Günümüzde kinolonlara karşı % 30'ları aşan direnç vardır (İspanya %57): Bu direnç artışının nedeni florokinolonların (enrofloksasin) veterinerlikte kullanımının artışı sonucudur (11,22).

Salmonella typhi

Sistemik bir hastalık olan tifo seyrinde bazı olgularda akut ishal gelişebildiğinden ayırıcı tanıda bu hastalık akılda tutulmalıdır. *S.typhi*'de son yıllarda kloramfenikol direnci yanında diğer antimikrobiklere karşı da direnç gelişimi bildirmektedir (24,25,27,43,55).

Tablo 6. *S.typhi*'de direnç durumu (%) (56).

Yıl	AMP	CHL	SXT	CIP	CRO
1989	1	1	1	-	-
1990	8	8	8	-	-
1991	26	26.4	26.4	-	-
1992	41	41	41	0	0
1993	38	39	38	0	0

AMP: ampisilin, CHL: kloramfenikol, SXT: kotrimoksazol,
CIP: siprofloksasin, CRO: seftriakson

S.typhi'de plazmid aracılıklı direnç gelişimi 1970'lerde başlamıştır (18). Ülkemizde de kloramfenikole direnç gelişimi bildirilmiştir (43). Kloramfenikol direnci ilaca geçirgenliğin azalışı/kayboluşu veya R faktörü aracılıklı kloramfenikol asetil transferaz enziminin salgılanması ile olur (34).

Tifoda siprofloksasin %92, ofloksasin %96 iyileşme sağlamaktadır, ateş 5. günde düşmektedir.

Kronik Salmonella taşıyıcılığı: Norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin 4 hafta verilince olguların %83-93'ünde kronik *S.typhi* taşıyıcılığı eradike olmaktadır.

Tifo dışı Salmonella

Tifo dışı *Salmonella* gastroenteritinde antimikrobik madde kullanılması klinik nüksü artırır, taşıyıcılığı uzatır. Bu nedenle normal durumlarda tifo dışı *Salmonella* gastroenteritlerinde antimikrobik madde kullanılmaz.

Şu durumlarda tifo dışı *Salmonella* infeksiyonlarında antibiyotik verilebilir: Yenidoğan *Salmonella* enteritleri (çocuklarda, tifo dışı *Salmonella* bakteriyemisinde menenjit çok sıktır); aterosklerozlu, 50 yaşından büyük olanlar; kardiyovasküler sistemde anatomik anomali veya protezi olanlar (damar infeksiyonlarını önlemek için); AIDS'li veya organ transplantı yapılanlar; eklem ve kemik protezliler; hemoglobino patililerdeki tifo dışı *Salmonella* gastroenteritleri. Bunların tedavisinde direnç paternine göre siprofloksasin, kotrimoksazol, amoksisilin kullanılabilir (17,24,34).

Salmonella'larda kinolon direncinin arttığı akılda tutulmalıdır (İngiltere'de 3 yıl önce siprofloksasine karşı direnç %2 idi, günümüzde %39.6'ya ulaşmıştır (20).

S.typhimurium ve *S.hadar*, *S.enteritidis*'ten daha dirençli bulunmaktadır. *Salmonella*'larda çoğul ilaç direnci durumunda erişkinde kinolon, çocukta seftriakson uygun seçenektir.

Aeromonas

Ülkemizdeki akut ishal olgularında 3.-4. sırada bildirilen bu bakteri kökenlerinin hemen hepsi ampisiline dirençlidir. Akut ishallerde kullanılmakta olan diğer antimikrobik maddelere karşı yüksek oranda direnç gelişimi henüz gözlenmemiştir. Bu bakterinin tedavisinde antimikrobikler rutin olarak önerilmemektedir (17,24,40,47).

Dünyada ve ülkemizdeki verilerin ışığında olayı değerlendirdiğimizde, akut infeksiyöz ishallerde ampirik olarak antimikrobik madde verilmesi gerektiğinde ko-trimoksazol ve kinolonların kullanılabilceği görülmektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Ülkemizde enterik patojenlerin antimikrobik maddelere direnç durumu.

İli	Yıl	Bakteri	Direnç oranları (%)			Araştırmacı
			Ampisilin	Ko-trimoksazol	Kinolon	
İstanbul	1993	Shigella	41	39	0	Sümerkan ve Sehmen (58)
İstanbul	1993	Shigella	17	2		Nazlıcan ve ark. (37)
		Salmonella	9	3		Nazlıcan ve ark. (37)
İstanbul	1995	Shigella	48	48	0	Öztürk ve ark. (40,50)
		Salmonella	61	41	0	Öztürk ve ark. (40,50)
		Aeromonas	97	10	0	Öztürk ve ark. (40,50)
		C.jejuni ¹			8	Öztürk ve ark. (40,50)
		EPEC	57	34	0	Öztürk ve ark. (40,50)
İstanbul	1995	Shigella	54			Temizkan ve ark. (62)
İstanbul	1996	S.flexneri	92	64	0	Öngen ve ark. (38)
		S.sonnei	28	60	0	Öngen ve ark. (38)
Ankara	1981	Shigella	30	7	1 ²	Ceyhan ve ark. (13)
	1987	Shigella	43	53	23 ²	Ceyhan ve ark. (13)
Ankara	1990	Shigella	38.8		0	Özsan ve ark. (39)
Ankara	1994	Shigella	33	21	4-7	Öztürk ve ark. (51)
Ankara	1994	Shigella	26	56		Aysev ve ark. (4)
Ankara	1995	Campylobacter		90.8	<1	Arıkan Akan ve ark. (3)
İzmir	1994	Salmonella (B)		55	0	Baran ve ark. (7)
		Salmonella (D)		21	0	Baran ve ark. (7)
		Shigella		32	0	Baran ve ark. (7)
Samsun	1993	Salmonella (B)	100	20	0	Günaydın ve ark. (26)
Kayseri	1994	Shigella	41	39	0	Sümerkan ve ark. (59)
Sivas	1993	Shigella	42.3	28.8	0	Bakır ve ark. (5)

¹ - Bu kökenlerde eritromisine direnç yok.

² - Nalidiksik aside direnç.

Kotrimoksazol

Sulfonamidlere karşı direnç gerek toplum gerekse hastane kökenlerinde artmaktadır. Direnç gelişimi plazmid veya kromozom aracılığıdır. Antimikrobiğe karşı hücre geçirgenliğinin azalması, bakterinin drogu bağlama kapasitesinin azalması veya dihidrofolat redüktaz enzim sentezinde artma veya yapısında olan değişimler direncin nedenleri arasındadır. Kotrimoksazol ve diğer sulfonamidlere karşı plazmid kaynaklı direnç son yıllarda artmıştır. İsviçre, ABD ve İngiltere'de son yıllarda *Shigella* suşlarının yarısından fazlasının sulfonamidlerde dirençli olduğu bildirilmektedir (29,31).

Shigella kökenlerinde 1983-1984'de %4-17, 1985'de %7-21 ve günümüzde %50'i aşan bir kotrimoksazol direnci söz konusudur. Örnek olarak Hollanda'da izole edilen *S.sonnei* izolatlarının yarısı kotrimoksazole karşı dirençlidir (64). Ayrıca bu kökenlerin çoğu ampisilin, tetrasiklin, kloramfenikol ve streptomisine karşı da çoğul direnç göstermektedir (32).

Sulfonamid direnci integron denen kasetlerle aktarılmaktadır. Bu nedenle sulfonamid direncinin genetik determinantları halen çok sık olduğundan, kotrimoksazol kullanımına ara vermekle direnç azalmayacaktır (32).

Kotrimoksazol ile etkisiz bir *S.dysenteriae* tedavisinin hemolitik üremik sendrom riskini artırdığı bildirilmiştir (10).

Kinolonlar

Son yıllarda toplumdaki kazanılan infeksiyon etkenlerinde (*E.coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *N.gonorrhoeae*) florokinolonlara karşı direnç gelişimi bildirilmektedir (1).

Bazı bölgelerden dirençli kökenler bildirilmesine rağmen genel olarak akut ishal yapan bütün bakteri suşları in-vitro olarak kinolonlara duyarlıdır.

Pek çok olguda kinolonlar ishal süresini kısaltır ve dışkıdan patojenleri eradike eder. Kinolonlar, diğer antimikrobiklere dirençli şigelozu tedavi etmek yanında, *C.jejuni*'nin dışkıyla yayılmasını azaltıp, hastalık süresini kısaltır. Şigelozda 5 günlük kinolon (ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin) oldukça etkili bulunmuştur.

S.dysenteriae tip 1 ile oluşan hariç tek doz 750 mg siprofloksasin şigelozda etkili olabilmektedir.

Salmonella ve *Campylobacter* ishallerinde siprofloksasin veya ofloksasin, semptomları azaltabilir; ama *Salmonella* taşıyıcılığı riski artar ve dirençli *C.jejuni* suşları belirebilir (23).

Y.enterocolitica, *Aeromonas* ve *P.shigelloides* ishallerinde kinolonlar mikroorganizmayı dışkıdan eradike eder ama hastalığı kısalttıkları henüz gösterilmemiştir.

Bunula birlikte son yıllarda hızla gelişen direnç bu çok etkili ilacı hızla etkisiz ajanlar grubuna sokabilir.

SONUÇLAR

Ülkemizde ishal etkeni bakterilerdeki direnç durumu hemen her bölgede yüksektir. İstanbul'da *Shigella* kökenlerinin %30-%50'si kotrimoksazole direnç göstermektedir; ampisilin direnci %40-60'a ulaşmıştır. *Shigella*'larda henüz kinolon direnci yüksek

oranda bildirilmemiştir. *Shigella*'larda olduğu gibi tifo dışı *Salmonella* kökenlerinde çoğul direnç yaygın olup ampisilin ve ko-trimoksazol direnci %30-60 oranlarında seyretmektedir. Ülkemizin değişik bölgelerinden benzeri yüksek direnç oranları bildirilmektedir. *Campylobacter*'lerde giderek artan sıklıkta kinolon direnci dikkat çekmektedir (1,3,13,26,43,49,50,51,58).

Bunları dikkate alarak akut infeksiyöz ishallerde ampirik antimikrobik seçiminde şu hususları akılda tutmak gerekmektedir:

Ülkemizde akut ishale neden olan *Shigella* ve diğer bakteri kökenlerinde kotrimoksazole karşı yaygın ve yüksek oranda direnç gelişimi mevcuttur.

C.jejuni sıklık olarak 2. veya 3. sıradadır ve bu suşların ko-trimoksazole genel olarak dirençli olduğu görülmektedir.

Hafif ve orta ağırlıktaki şigeloz olgularında tek doz kinolon etkilidir.

Kotrimoksazol ile etkisiz bir *S.dysenteriae* tip 1 ve *E.coli* 017 tedavisi hemolitik üremik sendrom riskini arttırmaktadır (10).

Sonuç olarak, direnç yüksekliği kotrimoksazol gibi yaygın ve yüksek duruma ulaşmadığı takdirde, antimikrobik madde tedavisi gerektiren akut ishallerde ampirik tedavide kotrimoksazol yerine kinolonlar birinci tercih olarak kullanılabilir.

Altını tekrar çizerek hatırlatmak yerinde olur, akut infeksiyöz ishallerin %90'dan fazlasında her hangi bir antimikrobik madde kullanılmasına gerek yoktur; sıvı tedavisi ve uygun beslenme yeterlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Acar JF, Golstein FW: Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1): S67 (1997).
- 2- Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW, Reller LB: Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter* enteritis, *Lancet* 1: 131 (1982).
- 3- Arıkan Akan Ö, Haşçelik G, Akyön Y, Yurdakök K: *Campylobacter* türlerinin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılığı, *Mikrobiyol Bült* 28: 122 (1995).
- 4- Aysev AD, Uysal G, Kuyucu N, Doğru U: Çocuklarda *Shigella* infeksiyonları, *Pediatric Yönelişler* 1: 172 (1994).
- 5- Bakır M, Bakıcı MZ, Dökmetaş İ, Toksoy HB: Sivas bölgesinde *Shigella* serotipleri ve antibiyotiklere direnç durumları, *İnfeksiyon Derg* 7: 321 (1993).
- 6- Bandres JC, Mahewson JJ, Ericsson CD, Dupont HL: Trimethoprim/sulfamethoxazole remains active against enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Shigella* species in Guadalajara, Mexico, *Am J Med Sci* 303: 289 (1992).
- 7- Baran N, Er H, Çelik C, Türker M: Dışkı örneklerinden izole edilen patojenler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 8: 109 (1994).
- 8- Bennish ML, Salam MA, Khan WA, Khan AM: Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy: A randomized, blinded trial, *Ann Intern Med* 117: 727 (1992).
- 9- Berkman E: Ankara'da izole edilen *Shigella*'ların epidemiyolojisi, serotipleri ve antibiyotiklere dirençlilikleri, *Türk Hij Deney Tec Biyol Derg* 48: 171 (1991).
- 10- Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM: *Escherichia coli* 0157: H7 and the hemolytic-uremic syndrome, *N Engl J Med* 333: 364 (1995).
- 11- Charvalos E, Tselentis Y, Hamzehpour MM, Kohler T, Pechere JC: Evidence for an efflux pump in multidrug-resistant *Campylobacter jejuni*, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2019 (1995).

- 12- Caprioli A, Pezzella C, Morelli R, Giammanco A, Arista S, Crotti D, Facchini M, Guglielmetti P, Piersimoni C, Luzzi I: Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. The Italian Study Group on Gastrointestinal Infections, *Pediatr Infect Dis J* 15: 876 (1996).
- 13- Ceyhan M, Dilmen U, Korten V, Mert A: Shigella diarrhoea and treatment, *Lancet* 2: 45 (1988).
- 14- Dupont HL, Corrado ML, Sabbaj J: Use of norfloxacin in the treatment of acute diarrheal disease, *Am J Med* 26(6B): 79 (1987).
- 15- DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, Du Pont MW: Five versus three days of ofloxacin therapy for traveler's diarrhea: a placebo-controlled study, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 87 (1992).
- 16- DuPont HL, Ericsson CD: Prevention and treatment of traveler's diarrhea, *N Engl J Med* 328: 1821 (1993).
- 17- Eastwood GL, Avunduk C: *Manual of Gastroenterology*, 2.baskı, s.176, Little, Brown and Co, Boston (1994).
- 18- Editorial: Drug resistance in salmonellas, *Lancet* 1: 1391 (1982).
- 19- Ericsson CD, Johnson PC, Dupont HL, Morgan Dr, Bitsura JA, de la Cabada FJ: Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled, randomized trial, *Ann Intern Med* 106: 216 (1987).
- 20- Frost JA, Kellcher A, Rowe B: Increasing ciprofloxacin resistance in salmonellosis in England and Wales 1991-1994, *J Antimicrob Chemother* 37: 85 (1996).
- 21- Genta RM: Diarrhea in helminthic infections, *CID* 16 (Suppl 2): S122 (1993).
- 22- Gomez-Garces JL, Cogollos R, Alos JL: Susceptibilities of fluoroquinolone-resistant strains of *Campylobacter jejuni* to 11 oral antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 542 (1995).
- 23- Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, Segreti J, Hines D, Petrak R, Nelson JA, Mayer KW, Landau W, Parkhurst GW, et al: Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults, *Arch Intern Med* 150: 541 (1990).
- 24- Guerrant RL: Inflammatory enteritides, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (ed): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı 1.cilt" kitabında s.987, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).
- 25- Guerrant RL, Bobak DA: Nausea, vomiting and noninflammatory diarrhea, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı, 1.cilt" kitabında s.965, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).
- 26- Günaydın M, Leblebicioğlu H, Piriñçiler M, Saniç A: Gaita örneklerinden izole edilen *Salmonella* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 7: 52 (1993).
- 27- Hamer DH: IDCP guidelines: Infectious diarrhea: part I, *Infect Dis Clin Pract* 6: 68 (1997).
- 28- Hammer DH: IDCP guidelines: Infectious diarrhea: part II and food poisoning, *Infect Dis Clin Pract* 6: 141 (1997).
- 29- Hamilton-Miller JM: Mechanisms and distribution of bacterial resistance to diaminyopyrimidines and sulphonamides, *J Antimicrob Chemother* 5 (Suppl B):61 (1979).
- 30- Huang MB, Baker CN, Banerjee S, Tenover FC: Accuracy of the E test for determining antimicrobial susceptibilities of staphylococci, enterococci, *Campylobacter jejuni*, and gram-negative bacteria resistant to antimicrobial agents, *J Clin Microbiol* 30: 3243 (1992).
- 31- Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, Skold O: Trimethoprim and sulfamide resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 279 (1995).
- 32- Huovinen P: Increases in rates of resistance to trimethoprim, *CID* 24 (Suppl 1): S63 (1997).

- 33- Koopmans MP, Goosen ES, Lima AA, McAuliffe IT, Nataro JP, Barrett LJ, Glass RI, Guerrant RL: Association of torovirus with acute and persistent diarrhea in children, *Pediatr Infect Dis J* 16: 504 (1997).
- 34- Krejs GL: Diarrhea, "Bennett JC, Plum F (eds): *Cecil Textbook of Medicine*, 20.baskı" kitabında s.689, WB Saunders Co, Philadelphia (1996).
- 35- Mims Ca, Playfair JHL, Roitt IM, Wakelin D, Williams R: *Medical Microbiology*, s.25.1, Mosby Co, London (1993).
- 36- Morris JG Jr, Tenney JH, Drusano GL: In vitro susceptibility of pathogenic *Vibrio* species to norfloxacin and six other antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 442 (1985).
- 37- Nazlıcan Ö, Sönmezoğlu M, Mutlu B, Mutlu A: Gaita örneklerinden izole edilen patojenler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 7: 58 (1993).
- 38- Öngen B, Kaygusuz A, Kansak N, Ordu A, Töreci K: Antibiotic resistance in *Shigella* in Istanbul, *10th Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Abstract Book s.211, Antalya (1996).
- 39- Özsan M, Aksoycan N, Özsan S, Cengiz AT: Çocuk diyarelerinde *Shigella*'lar ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, *Ege Tıp Derg* 29: 672 (1990).
- 40- Öztürk R, Başaran G, Engin A, Akbal H, Vural S, Palaz F, Aydın Ö, Mumcu S: Antimicrobial resistance patterns of the pathogenic bacteria isolated from stool cultures of patients with acute diarrhea in Istanbul, Turkey, "Berkarda B (ed): *International Proceedings Division*, s.341", Monduzzi Editore Spa, Bologna (1996).
- 41- Öztürk R, Eroğlu C, Çaçkurlu H, Civanoğlu D, Pala Ö: İstanbul'da akut sürgünlü çocuklarda *Cryptosporidium* sıklığı, *Klinik Derg* 7: 103 (1994).
- 42- Öztürk R, Eroğlu C, Ergin S, Midilli K, Aygün G, Okyay K: 0-5 yaş grubu çocuk ishallerinde Rotavirus ve Adenovirus sıklığının ELİSA ve lateks aglütinasyonu yöntemleriyle araştırılması, *5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.102, İstanbul (1995).
- 43- Öztürk R, Mert A, Eroğlu C, Tabak F, Dumankar A, Aktuğlu Y: Kloramfenikole dirençli bir tifo olgusu, *ANKEM Derg* 10: 385 (1996).
- 44- Öztürk R, Midilli K, Okyay K, Eroğlu C, Aygün G, Kenani Y, Sarsan A: Çocuk ve erişkin yaş grubu sürgün olgularında *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* sıklığının araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 24: 42 (1994).
- 45- Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Eroğlu C, Aygün G, Okyay K: İshalli olgularda ELISA yöntemiyle *Clostridium difficile* toksin A aranması, *5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.101, İstanbul (1995).
- 46- Öztürk R, Midilli K, Aygün G, Akbal H, Köksal S, Engin A, Aşirdizer S, Mumcu S, Ayar E, Aydın Ö, Şengün H: The prevalence of enteric pathogens in Istanbul, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 151 (1997).
- 47- Öztürk R, Midilli K, Okyay K, Eroğlu C, Aygün G, Kenani Y, Çaçkurlu H, Samastı M: The prevalence and antimicrobial susceptibility of *Aeromonas* species isolated from patients with diarrhea, "FEMS Symposium: Multiple-resistant Enteric Bacilli and Their Infections", Programme and Abstracts s.51, İstanbul (1994).
- 48- Öztürk R, Midilli K, Okyay K, Eroğlu C, Aygün G, Er E: An investigation on the frequency of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in child and adult age groups with diarrhea in Istanbul, Turkey "FEMS Symposium: Multiple-resistant Enteric Bacilli and Their Infections" Programme and Abstracts s.52, İstanbul (1994).
- 49- Öztürk R, Okyay K, Eroğlu C, Midilli K, Aygün G, Kenani Y, Samastı M: Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* and *Shigella* strains isolated from fecal cultures in Istanbul, Turkey, "FEMS Symposium: Multiple-resistant Enteric Bacilli and Their Infections" Programme and Abstracts s.39, İstanbul (1994).

- 50- Öztürk R, Ulusakarya A, Eroğlu C, Aygün G: 1994 yılında akut sürgünlü olgulardan izole edilen mikroorganizmaların antimikrobik maddelere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 9: 133 (1995).
- 51- Öztürk S, Aksaray S, Nahmoudkhan S, Balaban N: Shigella'larda antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 8: 110 (1994).
- 52- Petrucelli BP, Murph GS, Sanchez JL, Wallz S, De Fraites R, Gelnett J, Haberberger RL, Echeverria P, Taylor DN: Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide, *J Infect Dis* 165: 557 (1992).
- 53- Reese RE, Hruska JF: Gastrointestinal and intraabdominal infections, "Reese R, Betts RF (ed): *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s.380, Little, Brown and Co, Boston (1996).
- 54- Reina J, Borrel N, Serra A: Emergence of resistance to erythromycin and fluoroquinolones in thermo-tolerant *Campylobacter* strains isolated from feces 1987-1991, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 1163 (1992).
- 55- Ryder RW, Blake PA, Murlin AC, Carter GP, Pollard RA, Merson MH, Allen SD, Brenner DJ: Increase in antibiotic resistance among isolates of *Salmonella* in the United States, 1967-1975, *J Infect Dis* 142: 485 (1980).
- 56- Sack RB, Rahman M, Yunus M, Khan EH: Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease, *CID* 24(Suppl 1): S102 (1992).
- 57- Sjogren E, Kaijser B, Werner M: Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in Sweden: a 10 year follow-up report, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2847 (1992).
- 58- Sümerkan B, Sehmen E: Shigella izolatlarının antimikrobiyalduyarlılıkları, *ANKEM Derg* 7: 73 (1993).
- 59- Sümerkan B, İnan M, Çağlayangil A, Aygen B, Dođanay M: Klinik örneklerden izole edilen *Salmonella*'ların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *Mikrobiyol Bült* 28: 21 (1994).
- 60- Tauxe RV, Hughes JM: Food-borne disease, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (ed): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 4. baskı" kitabında s.1012, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).
- 61- Taylor DN, Blaser MJ, Echeverria P, Pitarangsi C, Badhidatta L, Wang WL: Erythromycin-resistant *Campylobacter* infections in Thailand, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 438 (1987).
- 62- Temizkan T, Adatepe N, Şengöz G, Nazlıcan Ö, Yıldız F, Yavuz T, Korkmaz Yetişkul F: Çeşitli Shigella suşlarının ampicilin, kloramfenikol ve sefotaksim duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması, *ANKEM Derg* 9: 135 (1995).
- 63- Turgnidge J: Epidemiology of quinolone resistance. Eastern hemisphere, *Drugs* 49 (Suppl 2): 43 (1995).
- 64- Voogd CE, Schot CS, van Leeuwen WJ, van Klingerden B: Monitoring of antibiotic resistance in shigellae isolated in The Netherlands 1984-1989, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 164 (1992).
- 65- Wistrom J, Jertborn M, Hedstorm SA, Alestig K, Englund G, Jellheden B, Norrby SR: Short-term self-treatment of travellers' diarrhoea with norfloxacin : a placebo-controlled study, *J Antimicrob Chemother* 23: 905 (1989).
- 66- Wretling B, Stromberg A, Ostlund L, Sjogren E, Kaijser B: Rapid emergence of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni* in patients treated with norfloxacin, *Scand J Infect Dis* 24: 685 (1992).
- 67- Yücel A, Öztürk R, Çaşkurlu H, Midilli K, Okyay K, Kenani Y, Eroğlu C, Sarsan A, Ergin S, Kaya Ş: İstanbul'da sürgün olgularında etken olarak bulunduğumuz parazitler ve *Candida*'lar, *T Parazit Derg* 17: 96 (1993).