ANKEM Derg 3 (No 3): 352-357 (1989).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Nedret UZEL

Antibiotic usage in gastrointestinal infections.

Gastrointestinal sistemde virus, bakteri, protozoonlarla oluşan infeksiyonun klinik belirtisi genellikle ishaldir. Çoğu kez diğer gastrointestinal belirtiler ishale eşlik eder. Çocuklarda viruslar -rotavirus- % 50 oranında en sık ishal nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde enterotoksijenik *E.coli* ve *Shigella*'lar da etiyolojide önemli yer tutar.

İshalde, özellikle akut ishalde temel tedavi etiyoloji dikkate alınmaksızın sıvı ve elektrolit kaybının yerine konmasıdır. Antibiyotikler en az etkili ve en az önemli olan tedavi yöntemidir. Ancak belirli durumlarda ve bazı enterik patojenlerle oluşan ishallerde kullanılır.

İnsan vücudunun birçok yüzeyi normal veya endojen flora olarak tanımlanan mikroorganizmalarla kolonizedir. Organizmada en büyük mikroorganizma topluluğu kolondadır. 400'den fazla değişik cins ve türden oluşan mikroorganizmalar kolon içeriğinin bir gramında 10^{11} sayıdadır (9). Büyük çoğunluğunu anaerobik bakteriler oluşturur. İntestinal floranın en belirgin özelliği stabilitesidir. Ancak aşırı stress durumları örneğin antibiyotik uygulaması floranın stabilitesini bozar. Normalde anaerobik floranın aerobik floraya oranı 1000/1 dir. Antibiyotik kullanımı en fazla anaerobik florayı etkiler (2, 3); *Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacillus* gibi anaerobları elimine eder veya sayısını azaltır. *Clostridium*'ların ise sayısını arttırabilir. Sonuçta *C.difficile* bir sorun yaratabilir. Koliform bakterilerde bir değişiklik olmamakla birlikte Grup D ve diğer streptokoklar artar. Ayrıca *Klebsiella, Pseudomonas* ve *Candida* gibi yeni mikroorganizmalar ortaya çıkar, süperinfeksiyon riski yükselir.

Hayvan deneylerinde antibiyotik verilen farelerde *Salmonella enteritidis* % 50 infeksiyöz dozunun (ID 50) azaldığı gösterilmiştir. Antibiyotik verilmeyen farelerde 1 milyon bakteri infeksiyon oluştururken, antibiyotik verilenlerde 10 bakteri yeterli olmaktadır (1).

Bütünlüğü bozulmamış floranın en önemli işlevi intestinal kanalın patojen bakterilerle kolonizasyonunu engellemesidir (10). Barsak flora-

İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul.

sı bu işlevini nonendojen mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe eden volatil yağ asitleri gibi maddelerin yapımını sağlayarak, besinler için ve mikroorganizmaların mevcut doku ataşman yerleri için nonendojen mikroorganizmalarla yarışa girerek yürütür.

Bu bilgi ve bulgular hekim olarak antibiyotik tedavisi endikasyonu koyarken çok dikkatli olmamız gerektiğine işaret etmektedir.

Gastrointestinal sistemin, *Shigella, V.cholerae* ve protozoon infeksiyonlarında antimikrobik tedavi endikasyonu vardır.

SHIGELLA

Shigella'lar barsak mukozasında enflamasyon oluşturarak dizanterik tipte ishale neden olur. Antibiyotik tedavisi ile *Shigella* itrahı ve ishal süresi kısalır. Antibiyotik seçimi yakın zamandaki duyarlılığa göre yapılmalıdır. Resistans transfer faktör multipl dirençten sorumludur. Ampisiline duyarlı *Shigella* infeksiyonunda ampisilin 50-100 mg/kg/24 s PO veya parenteral 5-7 gün uygulanır. Amoksisilin daha iyi absorbe olmakla birlikte daha az etkilidir. Ampisiline direnç varsa TMP (5-10 mg/kg) - SMZ (50-80 mg/kg) verilebilir. Multipl direnç durumunda nalidiksik asit (55 mg/kg/24 s) kullanılabilir. Norfloksasin ve siprofloksasin gibi kuinolon antibiyotiklerin etkili olduğuna ilişkin araştırmalar bildirilmektedir. Uzun süreli *Shigella* taşıyıcılığı nadirdir. Bu durumda laktulos (sentetik laktoz türevi) ile *Shigella* itrahı azalabilir. Laktulosun barsakta metabolize olması sonucu kısa zincirli yağ asitleri yapımı artar ve dışkı pH'sı düşer. Her iki durum da *Shigella*'ların çoğalmasını inhibe eder (4, 5, 6).

V.CHOLERAE

Vibrio cholerae'nin 01 serotipleri koleraya neden olur. Kolera 3-4 saat içinde ağır dehidratasyona ve ölüme neden olabilir. Akut koleranın tedavisi sıvı ve elektrolit balansının düzenlenmesine ve intravasküler volümün idamesine dayanır. İzotonik konsantrasyonda elektrolitleri içeren intravenöz solüsyonlarla veya oral sıvılarla dolaşım desteklenmelidir. Kolerada antibiyotik tedavisi de önemlidir. Oral tetrasiklin 50mg/kg/24 s, 6 saatte bir, 2-3 gün verilir. Tetrasiklinler ishal dışkı sayısını azaltır, ishal süresini ve dışkıda *Vibrio* itrah süresini kısaltır. Tetrasikline direnç nadirdir (Tanzanya epidemisi). Doksisiklin (6mg/kg) tek doz, furozolidon (5 mg/kg/24 s, 6 saatte bir, 3 gün), eritromisin (30 mg/kg/24 s, 8 saatte bir, 3 gün) klinik tabloya tetrasiklin kadar etkilidir. Fakat itrah süresine az etkilidir. Ev halkı temaslarında kemoprofilaksi önerilir. Tetrasiklin 2 dozda 2 gün veya doksisiklin (6mg/kg) tek doz verilebilir. Kolerada kloramfenikol ve TMP-SMZ de etkili olabilir (4, 6, 8).

ESCHERICHIA COLI

Beş tip *E.coli* gastrointestinal infesiyona neden olabilir.Bunlar enteropatojenik (EPEC), enterotoksijenik (ETEC), enteroinvazif (EIEC), enterohemorajik (EHEC), enteroadheran (EAEC) *E.coli*'lerdir. Bu organizmalar birçok antibiyotiğe duyarlıdır. Ancak bazı *E.coli* ishallerinde antibiyotik kullanılabilir. Yenidoğan ve süt çocuklarında ağır EPEC ishallerinde barsaktan absorbe olmayan antibiyotikler, örneğin neomisin 100 mg/kg/24 s, 3 dozda PO 3-5 gün verilebilir. % 75 başarılıdır. Tedavi kesildikten sonra % 20 relaps olabilir.

Çocuklarda ETEC'e bağlı ishalde antibiyotik tedavisi yeterince değerlendirilmemiştir. Turist ishallerinde (% 60 oranında ETEC'e bağlı) TMP-SMZ veya TMP tek başına erken verilirse etkili olabilir. Çocuklarda ETEC'ye bağlı ishallerde klinik tablonun ağırlığına göre benzer anlayışla TMP-SMZ verilebilir. EIEC enteriti *Shigella* enteriti gibi tedavi edilebilir. EAEC enteritinde oral neomisin kullanılabilir. Doğal olarak antibiyotik seçimi için patojen *E.coli* tiplerinin belirlenebilmesi gerekir. Rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında patojen *E.coli* ayırımı yapılmamaktadır (4, 5, 6).

SALMONELLA

Tifo dışı salmonelloz *S.typhi* dışındaki *Salmonella*'larla olan infeksiyondur. *Salmonella*'ların 2000'den fazla serotip ve variyantı potansiyel olarak patojenik olmakla birlikte insanda 6-10'u *Salmonella* gastroenteritine neden olur. *Salmonella* infeksiyonlarında 5 klinik sendrom görülür: gastroenterit (% 75); bakteriyemi-gastrointestinal tutulma ile birlikte veya değil (% 10); tifo veya enterik ateş, tüm *S.typhi* suşları ile diğer *Salmonella* infeksiyonlarının % 8'inde; lokalize infeksiyon (kemik, eklem, meninksler) (% 5); ve kronik taşıyıcılık-erişkinlerde (% 5). Oral rehidratasyon tedavinin en önemli yönüdür. *Salmonella* gastroenteriti tedavisinde antibiyotikler klinik iyileşmeyi sağlamamaktadır. Ayrıca antibiyotik tedavisi *Salmonella*'ların intestinal taşıyıcılık insidansını ve süresini arttırmaktadır. *Salmonella* gastroenteritinde antibiyotik tedavisi sadece hastalığın yayılma veya metastaz yapma olasığı yüksek olan risk gruplarında endikedir. Bunlar 3 aydan küçük bebekler, ağır ve uzayan vakalar, lenfoproliferatif hastalıklar, immunosüpresyon durumları, hemolitik anemilerdir. Sepsis, tifo veya metastatik infeksiyonda sistemik antibiyotik tedavisi gereklidir.

Tedavide ampisilin (200-300 mg/kg/24 s) veya amoksisilin (100mg/kg/24 s) veya kloramfenikol (50-100 mg/kg/24 s) veya TMP (10mg/kg/24 s) + SMZ (100 mg/kg/24 s) kullanılabilir.

In vitro duyarlılık testi antibiyotik seçiminde yol göstericidir. In vitro bazı antibiyotikler *Salmonella*'lara karşı mükemmel bakterisidal aktivite gösterir, fakat in vivo etkili değildir. Aminoglikozidler, polimiksinler, tetrasiklinler in vitro duyarlı olsa bile kullanılmamalıdır. *Salmonella*'lar ampisilin ve kloramfenikole dirençli ise 3. jenerasyon sefalosporinler kullanılabilir. Erişkinlerde kuinolon antibiyotikler de önerilmektedir.

Tifoda ilk tercih edilen antibiyotik kloramfenikoldur. Relaps riski yüksektir, kronik taşıyıcılığı önlemez. Ampisiline yanıt yavaştır, tedavi yetersizlikleri sıktır. Fakat ampisiline iyi yanıt verenlerde relaps ve taşıyıcılık riski daha azdır. Tifoda amoksisilin ve TMP - SMZ de etkilidir. Kloramfenikole dirençli *S.typhi* dünyanın birçok yerinden ve Orta Doğu'dan da bildirilmektedir. Kloramfenikole dirençli olanların çoğu ampisilin, amoksisilin ve TMP - SMZ'ye duyarlıdır. Ampisiline dirençli olanlar da kloramfenikol ve TMP - SMZ'ye duyarlıdır. Kronik biliyer taşıyıcılarda yüksek doz ampisilin ile 4-6 haftalık tedavi etkin olabilir (4, 5, 6).

CAMPYLOBACTER

C.jejuni önemli bir ishal nedenidir. Komplikasyonsuz kampilobakter ishalinde yalnız supportif tedavi yeterlidir. Eritromisin (40mg/kg/24s, PO 7 gün) tedavisi hastalığın ev, okul, kreş vb. de yayılmasını azaltabilir. Antibiyotik tedavisi bakteri itrahını azaltmakla birlikte ishal süresine çok etkili olmaz.

YERSINIA

Y.enterocolitica önemli bir intestinal patojendir. Basit bir ishalden invazif ileit ve kolite kadar değişen klinik spektrum gösterir. Bu bakteri birçok antibiyotiğe, kloramfenikol, gentamisin, tetrasiklin, TMP -SMZ'-ye duyarlıdır. Antibiyotik tedavisinin gastrointestinal infeksiyonun seyrine etkisi belirgin değildir. Genellikle tanı geç konur ve hasta spontan iyileşir (5, 6, 8).

DİĞER BAKTERİLER

Aeromonas intestinal infeksiyon yapabilir. Antibiyotik tedavisinin etkinliği belirlenmemiştir. Ko-trimoksazol, tetrasiklin, kloramfenikole duyarlıdır (4).

Vibrio parahaemolyticus ve diğer vibriyolar deniz ürünleri ile bulaşarak ishal yapabilir. Antibiyotiklere (tetrasikline) duyarlıdırlar. Fakat gastrointestinal infeksiyonda antibiyotik etkinliği iyi belirlenmemiştir (4).

PROTOZOONLAR

Protozoonlar içinde *Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica, Balantidium coli* ve *Cryptosporidium* gastrointestinal infeksiyon yapar (7).

Giardia intestinalis:

Giardia genellikle akut veya subakut diyare nedenidir. Vakaların bir bölümünde yağlı dışkı ile karakterize malabsorpsiyon gelişir. Laboratuvar olarak kanıtlanmış giyardiyaz semptomatik ise tedavi edilir. Endemik bölgelerde asemptomatik giyardiyazın tedavisine gerek yoktur. Nonendemik bölgelerde asemptomatik vakalar da tedavi edilir.

Tedavide kuinakrin 7 mg/kg/gün, 7 gün veya metronidazol 25mg/kg/gün, 5-10 gün ya da furazolidon 5-8 mg/kg/gün, 7 gün verilir. Tinidazol 1-1.5 g tek doz etkili olduğu bildirilmektedir.

Entamoeba histolytica:

Asemptomatik infeksiyon (% 90) çok sıktır. Semptomatik amöbyaz persistan hafif ishalden fulminant dizanteriye kadar değişen klinik tablo gösterir. İnfekte kişilerin sadece küçük bir bölümünde invazif amöbyaz gelişir. Semptomatik veya asemptomatik amip infeksiyonu tedavi edilir. Asemptomatik taşıyıcılarda luminal amebisid etkisi olan diloksanit furoat 10 mg/kg/24 s, PO 10 gün kullanılır. İntestinal veya ekstra intestinal invazif amöbyazda doku amebisidi olarak metronidazol 50 mg/kg/24 s, 10 gün PO verildikten sonra 10 gün diloksanit de kullanılmalıdır. Metronidazol alamayanlarda dehidroemetin 1 mg/kg/gün, SC-İM, 10 gün uygulanır.

Cryptosporidium:

İlk defa immunosüpresif hastalarda su gibi ishale neden olduğu saptanan *Cryptosporidium* gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ishallerinin % 4-15'inden sorumludur. Bugün için etkin bir tedavisi yoktur.

İSHALDEN KORUNMA İLKELERİ

Anne sütü ile beslenme ishal gelişmesini önleyen en iyi ve etkili korunma yöntemidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde:

- Patojenlerle temas azalır
- Bebeğin immünolojik yanıtını arttırır
- Pasif immünizasyon sağlar
- Beslenme durumunu olumlu etkiler
- Barsağı koruyarak uygun barsak florasının devamını sağlayan faktörler içerir
- İshalli çocukta dehidratasyonu önler
- Anne sütü ile beslenen bebeklerde genellikle ağır ishal gelişmez.

İnfeksiyöz ishaller fekal-oral yolla bulaşır. Korunmada bu zincirin kırılması çok önemlidir. Temiz içme ve kullanma suyunun kısıtlı, kanalizasyon sisteminin yetersiz veya hiç olmaması, barsak infeksiyonlarını arttıran faktörler olmakla birlikte bazı önlemlerle enterik patojenlerin bulaşması engellenebilir.

- Besinleri hazırlamadan önce, tuvaletten çıktıktan sonra, çocuğun bezini değiştirdikten sonra, çocuğu beslemeden önce ellerin sabun ve bol su ile yıkanması,
- İçme sularının, süt formüllerine ilave edilecek suların kaynatılması,
- Çiğ yenecek meyva ve sebzelerin iyi yıkanması,
- Biberon, bardak, tabak, kaşık gibi yiyecek kaplarının temiz yıkanması, içinde süt ve yiyecek artıklarının kalmaması,
- Besinlerin açıkta bırakılmaması, sıcakta bekletilmemesi, sineklerden ve haşarattan korunması,

gibi önlemlerin ailelere, özellikle annelere öğretilmesi ile ishalli hastalıkların sıklığında azalma sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1- Bohnhoff M, Miller C P: Enhanced susceptibility to Salmonella infection in streptomycin treated mice, *J Infect Dis 111:* 117 (1962).

2- Finegold S M, Mathisen G E, George W L: Changes in human intestinal flora related to the administration of antimicrobial agents "D J Hentges (ed): *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*" kitabında s. 335, Academic Press, New York (1983).

3- Finegold S M, Sutter V L, Mathisen G E: Normal indigenous intestinal flora "D J Hentges (ed): *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*" kitabında s. 3, Academic Press, New York (1983).

4- Gorbach S H: Bacterial diarrhoea and its treatment, *Lancet 2:* 1378 (1987).

5- Kaplan S L, Feigin R D: Bacterial infections "R E Behrman, V C Vaughan (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 13. baskı" kitabında s.598, W B Saunders Co, Philadelphia (1987).

6- Krugman S, Katz S L: *Infectious Disease of Children*, 8. baskı, s. 78, C V Mosby Co, St.Louis (1985).

7- Mahmoud A A F, Kaplan B S: Parasitic infections "R E Behrman, V C Vaughan (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 13. baskı" kitabında, s. 724, W B Saunders Co, Philadelphia (1987).

8- Merson M H: Cholera "R E Behrman, V C Vaughan (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 13. baskı" kitabında, s. 606, W B Saunders Co, Philadelphia (1987).

9- Moone W E C, Holdeman L V: Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians, *Appl Microbiol 27:* 961 (1974).

10- Van der Waaij J, Berghuis de Vries J M, Lekkerkerk van der Wees J E C: Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice, *J Hyg (Lond) 69:* 405 (1971).