

AKUT İNFEKSİYÖZ DİYARELERDE ANTİMİKROBİK TEDAVİ

Necla AKÇAKAYA

Antimicrobial therapy for acute bacterial diarrhea.

Gelişmekte olan dünyamızda akut diyare hala çocuk mortalite ve morbiditesinden sorumlu en önemli neden olarak görülmektedir. Yeryüzünde her yıl aşağı yukarı 3-5 milyar diyare olgusu görülmekte ve bunların 5-10 milyonu da ölümle sonuçlanmaktadır. Bu ölüm olayları daha çok 3. dünya ülkelerindeki ilk 3 yaş içindeki çocuklarda görülmektedir. Diyareden ölüm, gelişmiş ülkelerde çok düşük düzeylerde olmasına karşın geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerde oldukça yüksektir. Örneğin Batı Almanya'da diyareden ölüm oranı 100,000'de 2.3 iken bu oran Paraguay'da 100,000'de 1623, ülkemizde ise yılda 20,000 çocuk civarındadır.

Ayrıca gelişmiş ülkelerde sıkılıkla diyare etkeni olarak virusler görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel diyareler ön plana geçmektedir (6,10). Örneğin İsviçre 400 diyareli çocukta bakteriyel etken sıklığı % 14 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 45'in üzerine çıkmaktadır. Bu ülkelerde etken olarak *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholerae*, enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC) sıkılıkla görülmektedir. Ancak son senelerde dünyada *Campylobacter* ve *Yersinia* diyarelerinin arttığı da gözlenmektedir (12).

Akut infeksiyöz diyarelerin oluşumunu kolaylaştırılan faktörler olarak aşağıdakileri saymak mümkündür:

- 1) Kötü sanitasyon, beslenme bozukluğu, temiz içme suyu eksikliği, eğitim yetmezliği (el, tuvalet temizliği)
- 2) Yoğun yaşam zorluğunun olduğu şartlar (kreş, yuva, bakım evleri, huzurevleri, kışla)
- 3) Seyahat etme.

Hemen bütün ülkelerde seyahatle oluşan diyarelerde ETEC göze çarpmaktadır. Ayrıca gelişmiş ülkelere seyahat önemli bir risk oluşturmazken gelişmemiş ülkelere seyahatler büyük bir risk teşkil etmektedir. Örneğin A.B.D.'ne seyahat eden 17280 Avrupalı turistte infeksiyöz gastroenterit sıklığı % 5.3 iken, tropikal ülkelere seyahatlerde bu oran % 33.9'a yükselmektedir (11).

Akut İnfeksiyöz Diyareye Yol Açılan Etkenler

- 1) Bakteriler: a) *V.cholerae*, *Salmonella*, *E.coli*, *Shigella*, *C.difficile*, *Campylobacter*, *A. hydrophilia*
b) Besinlerdeki toksinleri ile hastalık oluşturulanlar: *S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens*
- 2) Virüsler: Rotavirüs, Norwalk ve benzeri virüsler, *Coronavirus*, *Astrovirus*, *Calicivirus*
- 3) Parazitler: *Cryptosporidium*, *G. intestinalis*, *E.histolytica*'dır.

Şimdi sırayla etken ve uygulanacak antimikrobiyal tedaviden bahsedeceğim.

V. CHOLERAЕ

2 ana serotipi (Ogawa ve Inaba) ve 2 biotipi (klasik ve Eltor) mevcuttur.

Etki mekanizması: Bakteri ince barsak mukozasına yapışır ve çoğalır. Diareye salgıladığı ısıya labil toksin neden olur. Bu toksinin 1 A ve 5 B subuniti vardır. Bu subunitler vasisıyla hücre içi CAMP yükselir. Bu da sodyumun geri emilimine mani olarak su ve tuzunbarsaktan kaybına neden olur.

Klinik bulgu: Ani aşırı sıvı kaybı, fişkiriş tarzda pirinç suyu şeklinde diyare (kan ve mukus yok), aşırı kilo kaybı ve bazen ateş olabilir.

Tedavi: Antibiyotikler (tetrasiklin, kloramfenikol, ampisilin, TMP+SMZ) fekal ekskresyonu azaltır. Hastalık süresini kısaltır, ancak dirençli tiplerin gelişimini de sağlar (3,5,8). Çocukta TMP+SMZ (18+50 mg/kg/gün, 2x1, 2 gün), erişkinde tetrasiklin (500 mgx4, 2 gün) kullanımı önerilebilir.

1970 yılında İstanbul Sağmalcılar'da yaşadığımız *V. Eltor* epidemisinde 80 olguluk bir serinin 50'sinde yapılan kültür 17'sinde pozitif sonuç vermiş, kloramfenikol ve tetrasiklin tedavisi rağmen olguların beşi kaybedilmiştir.

SALMONELLA

Salmonella infeksiyonları insanda akut gastroenterit, tifo-bakteriyemi, fokal infeksiyon veya portörlük şeklinde seyreder. *Salmonella* gastroenteriti özellikle 6 yaşından küçük çocukların larda önemli bir hastalıktır. Süt çocukluğu döneminde en sık görülür (3,5,8). Bakteriler mukozaya penetre olur ve muhtemelen koleraninkine benzeyen bir enterotoksin oluşturur.

Klinik olarak ateş, sulu diyare, bulantı hissi söz konusudur. Dışkı sulu, (bezelye ezmesi şeklinde) ve bazen kanlı dışkı görünümündedir.

Tedavi: Sistemik belirti yoksa tedavi istermez. Antibiyotik kullanımı kontrollü çalışmalarla incelenmiş, ancak ne diyarenin süresini kısalttığı ne de organizmanın atılmasını azalttığı gösterilmiştir (3). Eğer çok uzun süre mikroorganizmanın atılımı söz konusu ise antibiyotik verilebilir (kronik taşıyıcılık). Kronik enterik taşıyıcılıkta amoksisinil veya ampisilin 6 hafta parenteral verilebilir. Erişkinde kolelitiaz ve nonfonksiyonel safra kesesi varsa parenteral ampisilin (7-10 gün 6g/gün) verilerek safra kesesi çıkarılmalı ve 1 ay kadar daha ampisilin kullanarak tedavi tamamlanmalıdır (3,5,8).

Kliniğimiz bakteriyoloji laboratuvarında 1990-1991 yılları arasında dışkı kültürlerinden 24'ü *S. typhimurium* olan 31 *Salmonella* suyu üretilmiş, bu suşların ampisiline çok düşük oranda duyarlı olduğu, buna karşın aminoglikozid ve III. jenerasyon sefalosporinlere ve klavulanik asit + sulbaktama oldukça duyarlı olduğu göze çarpmıştır.

E. COLI

Bakteri normal florada da bulunduğu için barsak patojeni olarak tanısını koymak oldukça zordur. İnsanda 4 tipi gastroenterit yapar. Enteropatojen *E. coli* (EPEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC).

Çocukta ve erişkinde en sık görülen etken EPEC ve ETEC'dir. ETEC ayrıca seyahatlerde de en sık görülen etkendir (3,5,8).

EPEC küçük çocuklarda görülür. Etki mekanizması firçamsı kenarda hassardır. Klinik bulgular letarji, abdominal distansiyon, diyare, kusma ve dehidratasyondur. Dışkı pirinç suyu şeklindedir. Tedavi gerekmeyen, ancak gerekli ise TMP+SMZ verilebilir (çocuk ve erişkinde).

ETEC daha büyük çocuklarda ve seyahatlerde görülür. Etki mekanizması enterotoksin yapımıdır (kolera infantum veya nonvibrio kolera adıyla da tanınır). Klinikte; kusma, diyare, dehidratasyon (daha az belirgin) gibi bulgular görülür. Dışkı pirinç suyu şeklindedir. Tedavi çocukta gerekmeyen, gereklse TMP+SMZ verilebilir. Erişkinde de tedavi gerekmeyen veya TMP+SMZ veya tetrasiklin verilebilir.

EHEC'de etki mekanizması mukozaya invazyondur. Klinikte; ateşsiz, karin ağrısı (krampalar), sulu kanlı diyare şeklindedir. Dışkı önce sulu, sonra kanlıdır; lökosit yoktur. Tedavi vi sigellozdaki gibidir.

EIEC *Shigella*'ya benzer. Etki mekanizması intraepitelial invazyon sonucu oluşur. Klinikte hafif ateş, abdominal kramplar ve diyare mevcuttur. Dışkı; kanlı mukuslu ve lökosit mevcuttur. Tedavi sigellozdaki gibidir (3,5,8).

Seyahat edenlere profilaktik olarak TMP+SMZ veya yalnız TMP veya doksiklin verilebilir. Erişkinde % 85 etkilidir. Ancak burada kime profilaksi yapılacak meselesi ve direnç gelişimi de söz konusudur.

SHIGELLA

Hayatın ilk aylarında nadirdir (6 ayla 10 yaş arasında siktir). *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei* olarak 4 türü veya grubu ve 40'dan fazla serotipi vardır.

Shigella insanda asemptomatik salınım, enterotoksinli infeksiyona benzer diyare, basilli dizanteri veya ciddi artrit (Reiterdeki gibi) yapar (8).

Etki mukozaya invazyon veya toksin (nörotoksik, enterotoksik, sitotoksik) salgılanması ileyidir.

Şigellozda klinik belirtiler yüksek ateş, sulu diyare, halsizlik, 24 saatte beliren tenezm, dehidratasyon ve belirgin dizanteri (kanlı dışkı) ile karakterizedir. Dışkı sulu, kanlı ve mükünlüdür. Son dönemde dışkı azalır, çünkü mikroorganizma kolonik mukozaya girer, inflamasyon, hemoraji,apse formasyonu yapar. Bulaşma direkt insandan insanadır (3,5,8). 10'dan az bakteri ile infekte edebilir. Uzamış taşıncı 2 olgu yayımlanmıştır.

Tedavide antibiyotikler hem klinik hastalığı, hem de fekal ekskresyonu azaltması açısından tavsiye edilmektedir. Ampisiline direnç varsa TMP+SMZ kullanılır. Aslında şigellozda her zaman tedavi gerekmeyez, çünkü organizma hastalığı kendi sınırlayabilir ve taşıyıcılık gerçekten görülmeyen bir tablodur. Ampisiline duyarlı suşlarla olan infeksiyonlarda çocukta 50-75 mg/kg/gün, 4x1, 5 gün; erişkinde 500 mg, 4x1, 5 gün olarak ampisilin kullanılır. Ampisiline dirençli suşlarla oluşan infeksiyonda çocukta TMP+SMZ (10+50 mg, 2x1, 5 gün); erişkinde TMP+SMZ (160+800 mg, 2x1, 5 gün) veya tetrasiklin (2.5 g, oral, tek doz) verilebilir (5,6,7).

Bakteriyemi nadirdir. Çocukta semptomlar hafif ise bakteri üretilse bile antibiyotik verilmmez (3,5,8).

C. JEJUNI

Etki: Toksin salınımı ve bakterinin jejenum, ileum, kolona invazyonu söz konusudur. 1970'den beri bilinen bir etkendir.

Klinik belirtiler ateş, halsizlik, başağrısı, miyalji, bulantı, diyare (abdominal kramp), abdominal ağrı (apandisiti taklid eder şekilde), nadiren dehidratasyondur.

Dışkı sulu, kötü kokuludur; kan ve lökosit içerir. Rezervuar küçük kedi, köpek (ev hayvanları) ve çeşitli kuşlardır. İnsandan insana kontaminasyonu, süt, et, kümese hayvanı eti ile geçer.

Tedavi: Olguların % 60'ında diyare kendi kendine 1 haftadan kısa sürede geçer. İn-vitro eritmisine duyarlı bir bakteridir. Bir çalışmada eritmisinle klinik sürenin kısalmadığı fakat dışkı ile bakteri atılımının azaldığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da hastalığın 4. gününden önce verilirse hastalığın seyrinin kısalıldığı belirtilemiştir (Çocuklarda tedaviye gerek yok). *C. fetus* immun yetmezliklerde görülebilen bir etkendir ve tetrasiklin, kloramfenikol, gentamisin buna oldukça etkilidir (1,3,5,8,10).

C. PYLORIDIS

Gastritli kişilerin antrumundan elde edilmiştir. Gastrik ve peptik ülserden sorumlu tutulmaktadır. Antrum mukoza ülserlerinin % 60'ından fazlasında biopside gösterilmiştir. Sekonder gastrit hariç tutulursa (ilaca bağlı Crohn hastalığı) bu oran % 90'dan fazla olmaktadır.

Klinik olarak epigastriumda yanma, bulantı, kusma, geğirmme, batında dolgunluk hissi gibi peptik ülser belirtilerini gösterebilmektedir. Tanı biopsi ile (silver boyası) konur.

Tedavide antiasitler (H2 reseptör blokerleri) semptomları azaltır fakat mikroorganizmanın klirensini sağlamaz. Tek antibiyotiğe cevap iyi değildir. Bismut subsalisilat + antibiyotik oldukça etkilidir (3,5,8).

Y. ENTEROCOLITICA

Akut ve kronik diyare yapar. Büyük çocuk ve erişkinde mezenterik adenit yapar (bu da akut apandisiti taklid eder). Aynı cinsten *Y. pseudotuberculosis* çok daha seyrek olarak gastroenterit etkeni olur. İnfeksiyonlarında mezenterik adenite sık rastlanır (3,5,8).

Mukozaya penetre olarak ve enterotoksinle etki eder.

Klinik olarak çocukta diyare, ateş, kusma, abdominal kramplar (sağ alt kadranda) gibi semptomlar belirir. Erişkinde ise diyare, karın ağrısı az, poliartrit, artralji, eritema nodozum sık görülür.

Dışkı belirgin derecede sulu, % 25 olguda kan-müküsü olabilir. Erişkinde barsak duvarında nodularite; mukoza kalınlaşması ve aftöz ülser oluşturur. Crohn hastalığına benzer tablolardan yatar.

Tedavi gerekmez, organizma sınırlar, TMP+SMZ'in placebo-kontrollü çift kör çalışmada faydası gösterilememiştir. Tetrasiklin, aminoglikozid, TMP+SMZ, sefotaksimin etkili olduğu da belirtilmektedir (8).

C. DIFFICILE

Antibiyotik kullanımından sonra gelişen psödomembranöz enterokolite yol açar. Kolit oluşumu A ve B toksinleri nedeniyedir. Ayrıca bakteriyel invazyon olmadan mukozada nekroz ve inflamasyon yapan *C. difficile* toksini normal yeniden doğanların % 10'unda, yoğun bakıma alınan yeni doğanların % 55'inde bulunur (bu asemptomatik taşıyıcılık 1 yaşından sonra azalır).

Dışkı sulu ve kansızdır.

Tedavi: Cholestryamine (vankomisin ve *C. difficile* toksinine bağlanır) *C. difficile* ile olan hafif hastalıkta tavsiye edilir. Çok ciddi tablolarda vankomisin veya metronidazol tavsiye edilir veya basitrasin verilebilir. Hirschsprung hastalığı enterokolitinde *C. difficile* yüksek titrede gösterilmiştir (3,5,8).

A. HYDROPHILIA

İnsan ve hayvanda diyareli hastalık yapar. Lağım suları, taze su ve maden suyunda, hayvan dışkıları ve çeşitli besinlerde bulunur (yaz aylarında daha sık). Çok sık rastlanan bir diyare etkeni değildir.

Normal insanların %3'ünün dışkısında da gösterilmiştir. Tayland'da erişkin kontrol grubunda %27 oranında saptanmıştır (8). Wisconsin'de 1821 diyareli hastanın 20'sinin dışkısında gösterilmiştir (3).

Etki mekanizması veya bir enterotoksin salgılaması bilinmemektedir.

Klinik olarak hafif ateş, sulu diyare (%50 olguda diyare 10 günden fazla sürer), kolera ya benzer semptomlar görülebilir. Bu nedenle hastayı hospitalize etmek gerekebilir.

Tedavide koleraya benzer bir olguda TMP+SMZ etkili olmuştur. Genellikle hafif epizodlarla giden ve tedavi gerektirmeyen bir tablodur (3,5,8).

Besin Zehirlenmesine Yol Açıyan Bakteriler

S.AUREUS

Stafilocoksisik besin zehirlenmesi kontamine besin alımından 1-6 saat, engeç 12 saat sonra ortaya çıkar.

Etkisi enterotoksini iledir. Yalnızca tip A ve E enterik hastalık yapar. Klinikte besin alımından 6 ila 12 saat içinde bulantı, kusma, karın ağrısı ve ateşsiz diyare şeklinde belirir.

Tedavisi yoktur (1 günde kendiliğinden geçer) (3,5,8).

B.CEREUS

Daha çok A.B.D.'de ve nadiren besin zehirlenmesine yol açar. Besinlerde zaten mevcut olan bakteri 10^5 veya daha fazla sayıda olursa belirtilere yol açar (3,5,8). Etkisini enterotoksini ve emetik toksini ile gösterir.

Yalnız emetik toksin salgılanıyorsa besin alımından birkaç saat sonra klinik belirtiler bulantı, kusma, abdominal kramp şeklinde belirir. Enterotoksin salgılanıyorsa besin alımından sonraki 12 saat içinde karın ağrısı, sulu diyare şeklinde belirtiler ortaya çıkar. Kusma yoktur veya çok azdır, ateş de nadir görülür. Sporları ısıya oldukça dayanıklıdır. Tedavi gerekmez. 36 saatte kendiliğinden geçer.

C. PERFRINGENS

Nadiren antibiotik uygulamaya bağlı diyareye yol açar. Esas kısa süreli besin zehirlenmesine yol açar (3,5,8).

İnfekte besinin alımından sonra barsakta sporlaşma olur; bakterinin enterotoksik ve sitotoksik özelliği olan spor proteinleri açığa çıkar.

Klinik belirtiler besin alımından 12 saat sonra sulu diyare, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ateş şeklinde görülür. Tedavi gerekmeyez.

Son olarak ülkemize ait verileri sunmak istiyorum. Kliniğimizde son bir yılda üretilen etkenlerle diğer araştırmacıların sonuçlarına göre ülkemizde en sık rastlanan gastroenterit etkenleri *S.typhimurium*, *Salmonella*, *Shigella* ve patojen *E. coli* türleridir.

Ürettiğimiz barsak patojeni bakterilerde ampisilin, TMP+SMZ ve kloramfenikole oldukça fazla direnç saptanmaktadır. Bu bakımından tedavide antibiotik kullanmak gerekecekse aminoglikozid veya 3. jenerasyon sefalosporinlerin kullanılmasının uygun olacağı görüşündeyim.

KAYNAKLAR

1. Anters B J, Paisley J W, Laurer B A, Reller L B: Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter* enteritis, *Lancet* 1:131 (1982).
2. Bedir Ö: Sağmalçılardaki *Vibrio El Tor* enfeksiyonu salgısında çocuklarda görülen klinik belirtiler ve tedavi, *Yeni Sağlık Yolu, Açık Oturum Serisi* 1:10 (1970).
3. Bishop W P, Ulshen M H: Bacterial gastroenteritis in pediatric gastroenterology, *Pediatr Clin North Am* 69 (1988).
4. Erdarcan S, Çetin E T, Töreci K, Badur S: Diyareli çocuklarda saptanan etken mikroorganizmalar: Enteropatogen *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* ve Rotavirüsler, Serbest Bildiri Özeti s.8, XXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Girne (1984).
5. Gracey M, Burke U: Infective diarrheas, "CM Anderson, U Burke, M Gracy (eds): *Pediatric Gastroenterology*" kitabında s.248, Blackwell Sci Publ London (1987).
6. Kumate J, İstibasi A: Pediatric diarrheal diseases, A global perspective, *Pediatr Infect Dis* 5:521 (1986).
7. Kurdoğlu G, Sökücü S, Demirkol M, Badur S, Çetin E T: Çocuk işhallerinde etiyopatogenez, XXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Serbest Bildiriler Kitabı s.219-225, Türk Mikrobiyol Cem Yayımları No.10, Sivas (1986).
8. Pickering L K, Cleary T G: Gastrointestinal infection, "RD Feigin, JD Cherry. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*" kitabında s.622, WB Saunders Co, London (1987).
9. Robins B R M, Mackenjee M K R, Bodasing M N, Coovadia H M: Treatment of *Campylobacter* associated enteritis with erythromycin, *Am J Dis Child* 137:282 (1983).
10. San Joaquin V H, Marks M I: New agents in diarrhea, *Pediatr Infect Dis* 1:53 (1982).
11. Steffen R: Epidemiologic studies of travelers diarrhea, severe gastrointestinal infections and cholera, *Rev Infect Dis* 8 (Suppl 12): 122 (1986).
12. Uhnoo I, Wadell G, Svensson L: Aetiology and epidemiology of acute gastroenteritis in swedish children, *J Infect* 13:73 (1986).
13. Yeşil M, Gürel G, Özçalışkan A: Son bir yıl içinde kliniğimizde yatan akut gastroenteritli vakaların tetkiki, XV. Türk Pediatri Kurumu Tebliğ Kitabı "Pediatrik Gastroenteroloji" de s.221, Sermet Mat, İstanbul (1977).