

AKUT İNFEKSİYÖZ İSHALLERİN AMPİRİK TEDAVİSİNDE İLK SEÇENEK OLARAK KOTRİMOKSAZOL

Fatma SIRMATEL

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

Akut infeksiyöz ishal halen dünyada en fazla ölüm nedeni olarak çocuklarda birinci, erişkinde ikinci sırayı almaktadır (19). Akut infeksiyöz ishallerin tanımında hastaya, ne, nerede, ne zaman ve kim soruları sorularak ve mutlaka hastanın dışkı mikroskopisi yapılarak karar verilmelidir.

Her yıl 4-6 milyon çocuğun öldüğü infeksiyöz ishaller daha çok az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (19). Gelişmiş ülkelerde çoğunlukla hayvansal kaynaklı bakteriyel toksinlere bağlı ishal görülürken, geri kalmış ülkelerde yetersiz hijyenik nedenler (enterik bakteri ve parazitler) gastroenterit nedeni olarak görülür (2). Seyahat ishali denilen %20-50 arası görülen infeksiyöz gastroenteritin etkeni florada bulunan yöreye özgü *E.coli*'dir (11). Akut gastroenteritlerin %5-10'nundan EPEC (enteropatojenik *E.coli*) sorumludur (2). Çocukluk gastroenteritlerinden %30-40 viral, %20-60 bakteriyel etkenler sorumludur (15). Son zamanlarda nozokomiyal ishallerde %45 *Clostridium difficile*, %30 *Candida*, %12 *Salmonella* sorumlu bulunmaktadır (3,19).

İnfeksiyöz ishallerin önlenmesi amacı ile kullanılan antibiyotikler floranın dengesini sağlayan anaeroplara fonksiyonunu bozar (4,18). Bazı yazarlar barsağın akut infeksiyöz gastroenteritlerini tedavi etmeden de kendi kendini sınırlayabildiğini belirtirken, kaybedilen sıvı ve elektrolitin yerine konulmasını altın standart olarak savunmaktadır (6). Özellikle seyahat ishallerinde profilaktik amaçla geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması önerilmez (2).

1932'lerden beri kullanımda olan kotrimoksazol güçlü bir bakteriyostatik antibiyotik olan sülfonamid ve zayıf etkili trimetoprimin birleştirilmesinden elde edilmiş bir kombinasyondur (5). 1960-1970 yıllarında Avrupa ve Amerika'da kotrimoksazole dirençli *Salmonella* ve *Shigella* suşları bildirilmeye başlanmış ve infeksiyöz ishallerin tedavisinde alternatif antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır (8,20). Kotrimoksazol ülkemizde yıllarca kullanılmıştır ama son 10 yılda bizde de direnç artışı gözlenmiştir (13). Kotrimoksazole karşı oluşan direnç endojen florada geçici olarak belirtilmektedir (12). Son yıllarda çıkan oldukça geniş spektrumlu antibiyotikler ve bu ilaçların bilinçsizce infeksiyöz ishallerde rutin kullanımı direnç gelişimini daha da hızlandırmıştır (12). Bu ajanın oral alımı kolay, istenmeyen etkileri az, çocuklara ve hamilelere kullanımı (hamileliğin son trimestri hariç) mümkün ucuz bir ilaç olması birçok üstün yanındır. Son yıllarda AIDS hastalığının birçok inflamatuvar ve paraziter hastalığının tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak yeniden gündeme gelmiştir (19).

Antibiyotik kullanmada ilacı antipiretik gibi algılamamalı, dar spektrumlu , ucuz, yeterli süre ve dozda kullanmaya özen göstermelidir (17). Hastane dışında edinilmiş olan infeksiyonlarda direnç gelişimini önlemek için antibiyotik seçiminde hastanın yaşı, infeksiyonun yeri ve ciddiyeti göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır. Seyahat ishallerinin tedavisinde profilaktik olarak kotrimoksazol önerilen tek ajandır (2,19).

Akut infeksiyöz ishallerin tedavisinde tüm etkenleri dirençli *Salmonella* veya *Shigella* gibi kabul etmemek gerekir. Bunların hızla birçok antibiyotiğe direnç kazanmasına hekimlerin yanlış tutumları neden olmuştur.

Kinolonlar son yıllarda nalidiksik asitten türetilen geniş spektrumlu antibiyotikler olup aerop bakterilere etkili olması ve iyi klinik sonuç vermesi gibi avantajları vardır. Bunların özellikle kısa süreli seyahat ishallerinde kullanılmaları *Salmonella* taşıyıcılığında artış ve direnç gelişimine neden olmuştur (16). Özellikle nötropenik hastaların infeksiyöz ishallerinde kinolon kullanmak ağır sepsislere neden olarak, daha az istenmeyen etki ve daha fazla efektif olan kotrimoksazolün kullanılmasına yol açmıştır (10).

Uluslararası komiteler, seyahat ishallerinde profilaktik ve terapötik olarak halen kotrimoksazolü ilk tercih edilecek ajan olarak önerirlerken, dirençli suşların artmasından dolayı, eskiden kullanılan kısa süreli kinolon tedavisini terk etmişlerdir (7,14). Kinolonların kullanımı sonucu gelişen *Clostridium* ishalleri nozokomiyal infeksiyonlarda önemli sorunlar yaratmaktadır (4). Kinolonlar pahalıdır, yaygın kullanımı sonucunda hızla direnç oluşmuş, daha etkin klinik uygulamalar dışı nedenlerden dolayı popülaritesini hızla kaybetmeye başlamıştır. Gelişmiş ve gelişmekteki ülkelerde ishal etkenleri farklıdır (9). Ülkemizde hastane kökenli patojenlerde hızla direnç geliştiği gözlenmektedir (1).

Kullanılan ilaçları reçete etmede bizim gibi az gelişmiş ülkelerde ilacın parasal yönü de önemlidir. Günümüzde pahalı antibiyotik kullanımı hem ekonomik kayba neden olmakta hem de hızla direnç gelişimine yardımcı olmaktadır. Akut infeksiyöz ishallerin tedavisinde antibiyotik kullanımında cüretkar davranmak yerine etkin olmayı tercih etmek daha isabetli karardır. İnfeksiyöz ishallerin tümüne dirençli suşlar neden olmamaktadır, fakat direnç gelişir gerçeğini unutmamalıyız.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Gür D, Hayran M, et al: Klinik olarak bazı Gram negatif ve pozitif bakterilerde antibiyotik direnç paterni: Türkiye'nin Epidemiyolojik Direnç Haritası, TÜBİTAK projesi Proje No: TAG 0753, TÜBİTAK Yayınları, Ankara (1996).
- 2- Anders T: Acute gastroenteritis etiology, *J Infect Dis* 141: 27 (1980).
- 3- Aujo V, Fang G, Guerrant RL: Nosocomial gastroenteritis infections, *Curr Opin Infect Dis* 3: 521 (1990).
- 4- Barlett JG: *Clostridium difficile*, clinical consideration, *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 2): S243 (1990).
- 5- Bushby SRM, Hitching GH: Trimethoprim; a sulphonamide potentiator, *Br J Pharmacol Chemother* 33: 72 (1968).
- 6- DuPont HL, Ericsson CD: Prevention and treatment of traveler's diarrhea, *N Engl J Med* 328: 1821 (1993).

- 7- Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ, West MS, Johnson PC, Bitsura JAM: Treatment of traveler's diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide, *JAMA* 263: 257 (1990).
- 8- Hanson HB, Walder M, Juhlin I: Susceptibility of shigellae to mecillinam, nalidixic acid, trimethoprim and five other antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 19: 271 (1981).
- 9- Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crone JK: Diarrhae in developed and developing countries magnitude special settings and etiologies, *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 1) S41 (1990).
- 10- Kaufna CA, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients, *Am J Med* 74: 599 (1983).
- 11- Mark D, Backer MD: How I manage traveler's diarrhea, *Physician Sports Med* 13: 63 (1985).
- 12- Murray BE: Resistance of Shigella, Salmonella and other selected enteric pathogens to antimicrobial agents, *Rev Infect Dis* 8: S172 (1986).
- 13- Murray BE, Ressler Er, DuPont HL: Emergence of high level trimethoprim resistance in fecal Escherichia coli during oral administration of trimethoprim and TMP-SMZ, *N Engl J Med* 306: 130 (1982).
- 14- National Institutes of Health Consensus Development Conference: Traveler's diarrhea, *Rev Infect Dis* 8 (Suppl 2): S109 (1986).
- 15- Neil R, Blacklow MD, Harry B, Greenberg MD: Viral gastroenteritis, *N Engl J Med* 325: 252 (1991).
- 16- Neill MA, Opal SM, Heclan J, Giusti R, Cassidy JE, White R, Mayer KH: Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis; experience during an outbreak in health care worker, *Ann Intern Med* 114: 195 (1991).
- 17- Özsüt H: Antibiyotik kullanım ilkeleri, *Prognoz* 1: 33 (1997).
- 18- Pavia AT, Shipman LD, Wells JG, et al: Epidemiologic evidence that prior antimicrobial exposure decreases resistance to infection by antimicrobial sensitive Salmonella, *J Infect Dis* 161: 255 (1990).
- 19- Richard L, Guerrant MD, David A, Bobak M: Bacterial and protozoal gastroenteritis, *N Engl J Med* 325: 327 (1991).
- 20- Ryder RW, Blake PA, Murlin C, et al: Increase in antibiotic resistance among isolates of Salmonella in the United States 1967-1975, *J Infect Dis* 142: 485 (1980).