

SEYAHAT İSHALİ

Filiz AKATA

Seyahate gidenleri en çok etkileyen hastalık seyahat ishalidir. Her yıl uluslararası seyahate çıkanların % 20 - % 50'sinde, tahminen 10 milyon kişide seyahat ishali gelişmektedir. Seyahat ishalinin başlangıcı genellikle seyahatin ilk haftası içinde olmaktadır, fakat seyahatin herhangi bir zamanında, hatta eve döndükten sonra bile oluşabilmekte ve genellikle kendi kendine sınırlanmaktadır. En önemli risk faktörü seyahate gidilen yerdir. Yüksek riskli yerler: Latin Amerika, Afrika, Orta Doğu ve Asya'nın gelişmekte olan ülkeleridir. Orta derecede riskli yerler: Güney Avrupa ülkelerinin çoğunu ve birkaç Karayib adasını içermektedir. Seyahat ishali yönünden düşük riskli yerler ise: Kanada, Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve bazı Karayib adalarıdır (5). Seyahat ishali hem seyahate çıkan kişi (tıbbi tedavi, iptal edilen aktiviteler ve seyahat programında değişiklik ile birlikte zarara girme), hem de seyahate gidilen ülke (turizm gelirinin kaybına sebep olması) yönünden önemli bir sosyoekonomik yük getirmektedir (11).

Çalışmaların çoğunda seyahat ishali 24 saatlik bir periyod içinde üç veya daha fazla dışkılama ile birlikte bulantı, kıvrıklık, kusma, abdominal kramplar, ateş, tenesmus veya kanlı, mukuslu dışkılama gibi barsak hastalığına ait en az bir semptomun varlığı olarak tanımlanmaktadır (3,8). Seyahat ishali olgularının çoğunda birdenbire başlamaktadır. Olguların çoğu selim seyirlidir ve bir-iki gün içinde tedavisiz düzelir. İshalin ortalama süresi üç-dört gündür. Olguların yaklaşık olarak % 10'u bir haftadan, % 2'si bir aydan ve < %1'i üç aydan daha uzun sürmektedir. Persistan ishal bu nedenle oldukça nadir olup, etyoloji ve risk faktörleri bakımından akut seyahat ishalinden oldukça farklıdır (6). Hastalanan kişilerin yaklaşık olarak % 15'inde kusma görülmekte, % 2-10'unda ise ishale ateş veya kanlı dışkı ya da her ikisi eşlik etmektedir. Seyahat ishali nadiren hayatı tehdit etmektedir (5).

Etyoloji

Seyahat ishali dışkı ile kontamine su veya yiyeceklerin ya da her ikisinin içilip, yenmesi ile kazanılmaktadır. Bakteriyel enteropatojenler seyahat ishali olgularının yaklaşık olarak % 80'ine neden olmaktadır. Sürveyans yapılan ülkelerde en sık olarak izole edilen etken enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)'dir. Son zamanlarda seyahat ishalinin etyolojisi tanımlanan enteroaggregatif *E.coli*, *Shigella* türleri, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* türleri ve *Aeromonas* türleri de etken bakteriler arasındadır (1,5,8).

Rota virüs ve Norwalk ajanı gibi virüsler ve *Entamoeba histolytica* ve *Giardia intestinalis* gibi barsak protozoonları, bakterilerden daha az sıklıkta seyahat ishaline neden olmaktadır (5,8). İshal uzun sürdüğü zaman parazitlere bağlı etyoloji olasılığı daha artmaktadır (6).

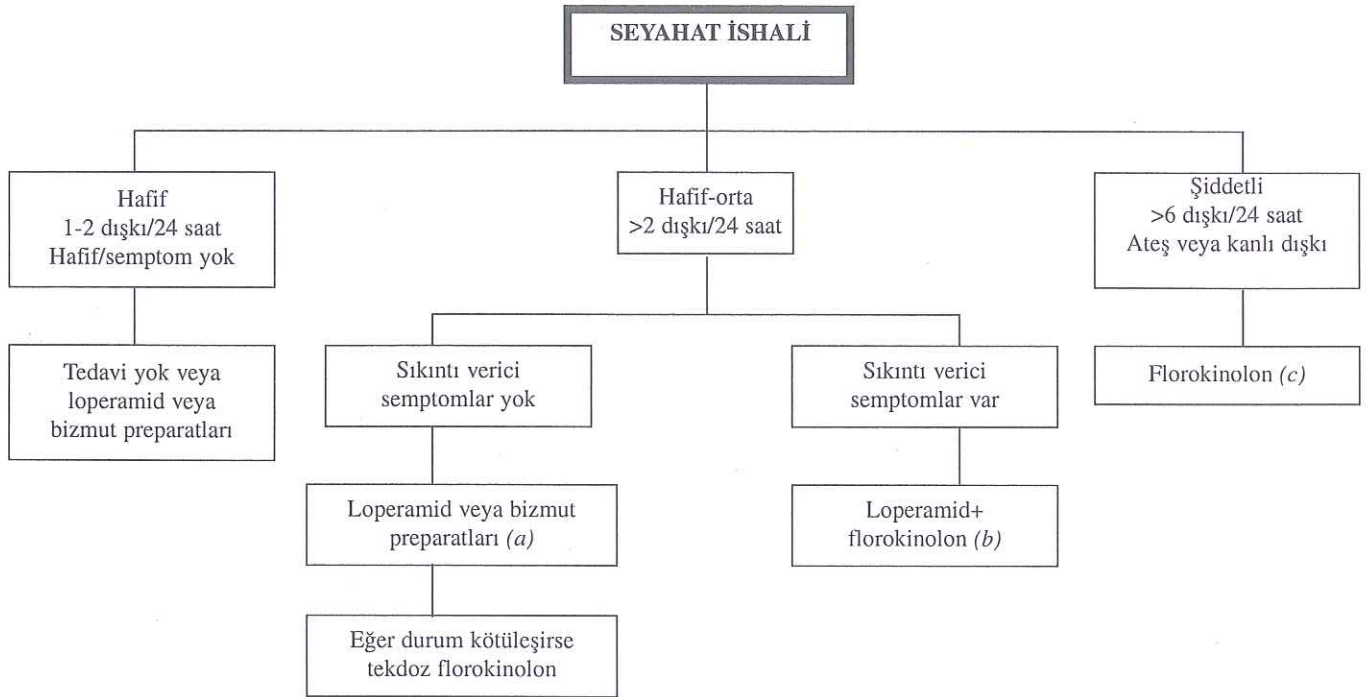
Diyet, "jet lag", yükseklik ve yorgunluk gibi seyahat ishalinin infeksiyöz olmayan nedenlerini destekleyecek hiçbir veri bulunmamaktadır. Bakteri, virüs ve parazitleri saptamaya yönelik mevcut en iyi yöntemlerin uygulanması ile bile, seyahat ishali olgularının % 20 - % 50'sinde etyoloji tanımlanamamaktadır. Fakat bu olguların büyük bir kısmının empirik antibakteriyel tedaviye yanıt vermesi bakteriyel patojenlerin hastalıktan sorumlu olduğunun indirekt göstergesidir (3,5).

Genel tedavi yaklaşımı

Seyahat ishali genellikle kendi kendine sınırlanan bir hastalıktır ve sıklıkla spesifik tedavi yapılmaksızın gerilemektedir (5). Seyahate çıkan kişiler ishalin standart tanımı ile karşılaşmalar bile hastalığı tedavi etmek için karar verebilirler. Kendi kendine tedaviye nasıl başlayacakları tavsiyesi pratik olmalıdır ve çalışma kriterleri ile zorlanmamalıdır. Seyahate çıkanlara diyet, stres, menstrüasyon ve aşırı alkol tüketiminin dışkı kıvamı ve sıklığında nispeten selim değişikliklere neden olabileceği hatırlatılmalıdır. Bu ataklar bazen üzücü olmasına rağmen, hastaların çoğu ve uzmanlar bunları seyahat ishali olarak saymazlar ve elbette antimikrobiyal tedavi düşünülmez (2).

Klasik olarak ishal tedavisinde esas objektif dehidratasyonun önlenmesi ve tedavisidir. Hastaların çoğu kaybettiklerini sıvılarla kolaylıkla yerine koyarak dehidratasyonu önleyebilmektedir (2). Bilinenin aksine seyahat ishali olan erişkinlerin çoğu için, özellikle antisekretuar/antimotilitler ajan loperamid ile tedavi görmüşse sıvı ve elektrolitlerin yerine konması büyük bir üstünlük sağlamamaktadır (4). İshal modern tedavi ile o kadar çabuk olarak gerilemektedir ki, sıkı diyet düzenlemeleri muhtemelen gereksizdir (8).

Dehidratasyonun önlenmesine ilaveten, seyahat ishalinin başarılı antimikrobiyal tedavisinin önemli amaçları; ishalin semptomlarını ve süresini azaltmak ve planlanan aktivitelerin iptal edilmesini önlemektir. Bu amaçlar bir antimikrobiyal ve loperamid kombinasyonu ile yapılan empirik kendi kendine tedavi ile en iyi şekilde başarılmaktadır. Şekil, seyahat ishalinin tedavisindeki yaklaşımı göstermektedir. İshalin sebeplerine bakılmaksızın empirik olarak hastanın kendi kendini tedavi etmesinin, seyahat ishali tedavisine değerli bir yaklaşım getirmiş olduğuna inanılmaktadır (2). Tedavi kılavuzu (Şekil) hastalığın klinik ciddiyetini izlemeyi sağlamaktadır. Hafif hastalıkta (seyahat programında değişiklik olmayan) semptomatik rahatlama loperamid, attapulgit veya bizmut subsalisilat kullanımı ile sağlanabilir. Henüz ABD'de lisansı olmayan, yeni bir intestinal kalmodulin inhibitörü olan zaldaridin (zaldaride maleate) ishali düzeltmede loperamid kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Eğer klinik tablo loperamid tedavisi ile düzelmezse hastanın bir antimikrobiyal alması önerilmektedir (2,3,8).



Şekil. Seyahat ishali tedavisine genel yaklaşım (2).

(a, turist kritik seyahatlerde tek doz florokinolonu daha erken ilave etmeyi düşünebilir; b, 24 saat sonra semptomları tekrar değerlendirme ve eğer ishal durmuşsa antibiyotik kullanımının kesilmesi; c, kritik bir seyahat veya aktivite planlanmadıkça antimotiliter ajanların maksatlı kullanımından sakınmalı ve 1-3 gün florokinolon uygulanmalı).

Spesifik bir antimikrobiyal ajanın seçimini, seyahat ishalinin bir çok nedenleri ve bazı barsak patojenlerinin bölgesel antibiyotik direnci hakkındaki bilgiler belirlemektedir. Seyahat ishali gelişen kişilerin % 40'ında hastalık hafiftir ve bir veya iki gün içinde hastalık kendi kendine sınırlanarak durmaktadır. Bu nedenle antibiyotiklerin 24 saat içinde iki ya da daha az dışkılama veya beraberinde ciddi semptomlar (abdominal kramplar ve ağrı, sistemik toksisitede olduğu gibi) olmadıkça verilmemesi önerilmektedir (2,3,8). Bazen hastalık o kadar patlayarak başlar ki, tedavinin mantıklı olarak üçüncü dışkılamadan önce başlatılması gerekmektedir (2).

Seyahat ishalinde hastanın kendi kendini tedavi etmesi, hastaların çoğu için çok etkili bir seçenek haline gelmiştir. Seyahate çıkmadan önce, yüksek riskli alanlara seyahate gidenlere üç-beş günlük tedavi için bir antibiyotik (genel olarak bir florokinolon), iki günlük kadar loperamid ve mümkünse bir termometre sağlanmalıdır. Eğer ishal gelişirse hasta klinik algoritmayı kullanarak hastalığının ciddiyetini değerlendirebilmelidir (3). Tedaviye rağmen birkaç günden daha uzun süren ishali olan kişilerin, ishali şiddetli ve dışkı kanlı olanların veya ateş ve titremesi olanların, gebe kadınların ve çocukların tanı ve tedavi amacıyla bir doktora görünmeleri önerilmektedir (2,5).

Seyahat ishallerinin küçük bir kısmı virüslere veya

parazitlere bağlıdır ve bu olgular önerilen empirik antimikrobiyal tedavi ile düzelmezler. Seyahat ishali olgularında 14 günden uzun gün süren persistan ishal de gelişmektedir. Persistan ishalin seyahat ishali olan kişilerin ~ % 3'ünde oluştuğu bildirilmektedir (6).

Antimikrobiyal ajanlar

Birtakım antibiyotiklerin seyahat ishalinin tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Günümüzde seyahat ishalinin tedavisinde en etkili antibiyotikler (Tablo) florokinolonlardır. Birçok çalışmada florokinolonların klinik semptomların azalması ile birlikte ishalin süresini üç-dört günden bir güne veya daha kısa bir süreye azalttığı gösterilmiştir. Tüm florokinolonların seyahat ishalinin tedavisinde eşit olarak etkili olduğu düşünülmektedir (2,8). Florokinolonların (norfloksasin, siprofloksasin, fleroksasin, pefloksasin, ofloksasin ve levofloksasin) oral absorpsiyonu çok iyidir. İlaç etkileşimleri nadirdir ve yan etkileri çok azdır. Bazen görülen döküntü, fotosensitivite ve gastrointestinal şikayetler seyahate giden kişiler için en önemli endişelerdir. Bu zamana kadar florokinolonlar *C.jejuni*'de kinolon direncinin artmasına rağmen, seyahat ishaline neden olan bakteriyel patojenlerin çoğuna karşı çok iyi in-vitro etkisini devam ettirmektedir (9). Gebelerde ve çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Gebelerde kullanımı kesinlikle kontrendikedir (2).

Tablo. Seyahat ishalinin tedavisinde kullanılan ilaçlar (2,3,8).

İlaç	Doz (mg)
Florokinolonlar:	
Siprofloksasin	750 TD veya 2x500/gün/POx3 gün
Ofloksasin	400 TD veya 2x200/gün/POx3 gün
Norfloksasin	800 TD veya 2x400/gün/POx3 gün
Levofloksasin	500 TD veya 500/gün/POx3 gün
Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SMZ)	2 fort tab TD (320 mg TMP/1600 mg SMZ) veya 2x1 fort tab/günx3 gün
Azitromisin	1000 TD veya 500/günx3 gün
Rifaksimin	3x200/günx3 gün
Loperamid	Başlangıçta 4 mg, her şekilsiz dışkılamadan sonra 2 mg, günde 8 mg'ı aşmamalı, < 48 saat kullanılmalı
Bizmut subsalisilat	524 mg (2x262.5 mg tab)/PO her 30 dk.da x8 doz, <48 saat kullanılmalı
Attapulgit	Başlangıçta 3 g, her şekilsiz dışkılamadan sonra veya her 2 saatte bir 3 g. Total 9 g/gün, < 48 saat kullanılmalı

TD: tek doz, PO: oral.

Seyahat ishalinin tedavisinde yıllardır seçilen ajan trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) idi. Florokinolonlardan daha ucuzdur ve çocuklarda kullanımı kontrendike değildir. Ancak TMP-SMZ direnci dünyada o kadar çok artmıştır ki, artık seyahat ishalinin empirik tedavisinde tercih edilecek bir seçenek değildir (8). Günümüzde çocuklarda seyahat ishalinin tedavisi için TMP-SMZ (eğer *Campylobacter* enfeksiyonu olasılığı varsa eritromisin ile birlikte) ve furazolidon önerilmektedir (2).

Semptomatik tedavi

Daha az ciddiyetteki seyahat ishali çeşitli antibiyotik olmayan ajanlar ile tedavi edilebilir. Çeşitli "adsorbanlar" ishalin tedavisinde kullanılmıştır. Örneğin, aktive kömürün ishal tedavisinde etkisiz olduğu bulunmuştur. Kaolin ve pektin ishalde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kaolin/pektin kombinasyonu dışkıyı daha kıvamlı hale getirmekle birlikte, krampları ve dışkılama sıklığını azalttığı veya enfeksiyöz ishalin süresini kısalttığı gösterilmemiştir. Laktobasil preparatları ve yoğurt da önerilmektedir, fakat bunların seyahat ishali tedavisinde kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur (5). Attapulgit (hidrate aliminyum silikat) hafif ishalde önerilmektedir. Ayrıca attapulgit güvenli bir preparat olduğu için gebelikte de önerilebilir (8). Çeşitli plasebo kontrollü çalışmalarda bizmut subsalisilat preparatının dışkılama sıklığını azalttığı ve hastalık süresini kısalttığı gösterilmiştir. Tedavi çoğunda 48 saate sınırlı olup, 24 saatlik bir dönemde sekizden daha fazla bir doz verilmemektedir. Bizmut ve salisilatın kontrolsüz fazla miktarlarda alınması ile ilgili olarak endişeler özellikle, salisilat intoleransı olan kişiler, böbrek yetmez-

liği olan kişiler veya başka nedenlerle salisilat kullanan kişiler için bulunmaktadır. Bizmut subsalisilatın süt çocuğu ve üç yaşından küçük çocuklarda kullanılması onaylanmamıştır. Bizmut subsalisilat bir antibiyotik kadar etkili değildir. Karşılaştırmalı çalışmalarda antisekretuar ve antimotiliter bir ajan olan loperamid, bizmut subsalisilattan anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur. Loperamid iki yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır (5,8).

Antibiyotikler ile semptomatik ajanların kombinasyonu

Seyahat ishalinin hafif şekilleri sadece semptomatik bir ajanla memnuniyet verici bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen, daha ciddi hastalık bir antibiyotik ile daha iyi tedavi edilir ve loperamid ile bir antimikrobiyal ajanın kombinasyonu daha hızlı ve daha mükemmel sonuçlar sağlamaktadır. Sadece loperamid bütünüyle çalışılmıştır ve farklı antimikrobiyal ajanlarla kombinasyonda etkili olduğu gösterilmiştir (2).

Loperamidin bir antibiyotikle kombinasyonu, her bir ajan olağan dozunda uygulanarak araştırılmıştır. İshalin ortalama süresi dışkıda kan olan kişilerde bile sadece birkaç saate inmiştir. Bu sonuç her bir ajanla tek başına tedaviye üstünlük göstermektedir. Siprofloksasin ile birlikte loperamid *Shigella* dizanterisini de tek başına siprofloksasinden daha etkili olarak tedavi etmektedir. Loperamidin şigelloz tedavisindeki emniyetine rağmen, şiddetli ishal ve dizanteri bulgularının olduğu seyahat ishali olgularında bu ilacın kullanımından sakınılması önerilmektedir. Bu hastalar için genellikle sadece bir antibiyotik önerilmektedir (2,8).

Bazı antimikrobiyal özellikleri olan diğer bir ilaç bizmut subsalisilatır. Bizmut subsalisilat TMP-SMZ ve florokinolonlardan daha az etkilidir. İlâveten, bivalan katyonlar ile florokinolonların şelasyonu nedeniyle bizmut subsalisilat ve bir florokinolonun aynı zamanda verilmesinden sakınmak gereklidir (2).

Tedavide yeni ajanlar ve gelecekte beklenenler

Son birkaç yıldır Tayland ve Güneydoğu Asya'dan kinolonlara direnç geliştiği, aynı direnç paterninin dünyanın diğer bölgelerinde de görülmeye başlandığı bildirilmektedir (2,9).

Bir rifamisin derivativesi olan rifaksimın günümüzde ishal tedavisinde değerlendirilmektedir. Oral dozunun % 0.1'inden azı absorbe olmaktadır. Seyahat ishalinin tedavisinde TMP-SMZ ve siprofloksasin ile yapılan karşılaştırmada güvenli ve etkili bir alternatif olduğu gösterilmiştir (2,7). Bir azalid olan azitromisinin *Campylobacter* türlerinin neden olduğu ishalde etkili olduğu gösterilmiş ve azitromisinin seyahat ishalinin tedavisinde florokinolonlara etkili bir alternatif olduğu saptanmıştır (2,10). Azitromisinin diğer bir avantajı da çocuk ve gebe kadınların güvenli tedavisi için uygun olmasıdır (2).

Seyahat ishalinin tedavisinde geleceğe yönelik araştırmalar; aktif ve pasif bağışıklama, semptomatik tedavi, loperamidden başka diğer ajanlarla kombinasyon tedavisi, tek doz antimikrobiyal tedavi ve doğal maddelerle alternatif tedavileri kapsamalıdır. Seyahat ishalinin tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi olası bir sonuç olup, barsak patojenlerine karşı etkili yeni ajanların araştırılması devam etmelidir (2).

Seyahat ishalinin önlenmesi

Seyahat ishali genellikle hafif seyretmesine ve kendi kendine sınırlanmasına rağmen halen etkili ve güvenli önlemlere gereksinim vardır. Seyahat ishaline neden olan tüm

patojenlerin en önemli bulaşma yolu kontamine yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi olduğu için, diyet alışkanlıkları ile ilgili önlemler ("kaynat, pişir, soy veya unut" kuralı) seyahat ishalinin önlenmesinde temel taşı olmaktadır. Veriler yiyecek ve içecek tüketimine çok titiz dikkat gösterilmesinin seyahat ishali gelişme olasılığını azaltabileceğini göstermektedir. Çözülmeden konu seyahate giden kişinin bu kesin diyetle ilgili önlemlere uymak için nasıl motive edileceğidir. Seyahate gidenlerin diyetle ilgili önlemlere uyumu zayıftır. Antibiyotikler seyahat ishalini önlemede çok etkili olmalarına rağmen, potansiyel yan etkileri nedeniyle seyahate giden sağlıklı kişilere rutin olarak profilaktik antibiyotik uygulanması önerilmemektedir (5,8,11). Test edilen antibiyotikler içinde kinolonlar tüm dünyada ilk seçenek olarak düşünülmektedir, fakat kinolona dirençli patojenler gittikçe artan sıklıkta izole edilmektedir. Avrupa ülkelerinin çoğunda lisansı olmayan bizmut subsalisilat preparatlarının sık olarak uygulanması ve sadece orta derecede korunma sağlaması nedeniyle Avrupa'da ne profilaktik, ne de tedavi amaçlı cazip bir seçenek olarak düşünülmemektedir. Seyahat ishalinin önlenmesinde başka bir yaklaşım, toksisitelerinin ve ilaç etkileşimlerinin olmayışı nedeniyle probiyotiklerdir. Şimdiye kadar seyahat ishaline karşı klinik olarak uygun, tüm dünyada korunmayı sağlayan hiçbir probiyotik tedavisi gösterilmemiştir, bu yüzden bu tip preparatların kullanımı için genel bir öneride bulunulamaz. Sonuç olarak tatmin edici hiçbir profilaktik seçenek bulunmamaktadır. Rifaksimın önemli farmakolojik ve mevcut ilaçların üzerinde güvenlik avantajları ile bir aday olabilir. Tüm dünyada antibiyotik duyarlılık paternlerini izlemeye ve absorbe olmayan antibiyotikler gibi yeni antimikrobiyal ajanların ve antibiyotik dışı tıbbi yaklaşımların araştırılmasına devam edilmelidir (11).

KAYNAKLAR

- 1- Adachi JA, Jiang Z-D, Mathewson JJ et al: Enteroaggregative *Escherichia coli* as a major etiologic agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world, *Clin Infect Dis* 32:1706 (2001).
- 2- Adachi JA, Ostrosky-Zeichner L, DuPont HL, Ericsson CD: Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea, *Clin Infect Dis* 31:1079 (2000).
- 3- Caeiro J-P, DuPont HL: Management of travellers' diarrhoea, *Drugs* 56:73 (1998).
- 4- Caeiro J-P, DuPont HL, Albrecht H, Ericsson CD: Oral rehydration therapy plus loperamide alone in the treatment of traveler's diarrhea, *Clin Infect Dis* 28:1286 (1999).
- 5- Centers for Disease Control and Prevention: *Health Information for the International Traveler 2001-2002*, s. 168, US Department of Health and Human Service, Atlanta (2001). <http://www.cdc.gov/travel/yellowbook.pdf>
- 6- DuPont HL, Capsuto EG: Persistent diarrhea in travelers, *Clin Infect Dis* 22:124 (1996).
- 7- DuPont HL, Jiang Z-D, Ericsson CD et al: Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial, *Clin Infect Dis* 33:1807 (2001).
- 8- Ericsson CD: Travelers' diarrhea, *Infect Dis Clin North Am* 12:285 (1998).
- 9- Hoge CW, Gambel JM, Srijan A, Pitarangsi C, Echeverria P: Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years, *Clin Infect Dis* 26:341 (1998).
- 10- Kuschner R, Trofa AF, Thomas RJ et al: Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent, *Clin Infect Dis* 21:536 (1995).
- 11- Rendi-Wagner P, Kollaritsch H: Drug prophylaxis for travelers' diarrhea, *Clin Infect Dis* 34:628 (2002).