

Genel Oturum 4 sunuları

ANTİBİYOTİKLE İLİŞKİLİ İSHAL

Yöneten: **Murat AKOVA**

- Antibiyotikle ilişkili ishalde epidemiyoloji ve risk faktörleri

Murat AKOVA

- Antibiyotikle ilişkili ishal: Tanı ve tedavi

Recep ÖZTÜRK

- Probiyotikler

Meral GÜLTEKİN

ANTİBİYOTİKLE İLİŞKİLİ İSHALDE EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Murat AKOVA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları, Sıhhiye, ANKARA

ÖZET

Antibiyotikle ilişkili ishal (Aİİ), başta penisilin ve sefalosporin türevleri olmak üzere, klindamisin, makrolid türevleri ve klindamisin tarafından oluşturulur. Clostridium difficile olguların en fazla % 20'sinden sorumlu olmakla birlikte, klinik tablo diğer nedenlere kıyasla daha ağırdır. Günümüzde Aİİ, uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucu ortaya çıkan yan etkiler içinde önemli bir yer tutmaktadır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik diarezi, C.difficile, kolit

SUMMARY

Epidemiology and Risk Factors in Antibiotic Associated Diarrhea

Antibiotic associated diarrhea (AAD) is mainly caused by penicillin- and cephalosporin-derivatives, clindamycin and macrolides. Clostridium difficile is responsible in only up to 20 % of all cases, although the clinical picture caused by this agent is more severe. Currently, AAD holds an important portion among the side effect caused by inappropriate antimicrobial use.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, C.difficile, colitis

Antibiyotikle ilişkili ishal (Aİİ) tanımı, başka bir nedenle açıklanmayan ve antibiyotik kullanımı sonrasında gelişen diyare için kullanılır⁽²⁾. Farklı antibiyotikler değişen sıklıkta ishale yol açabilirler. En sık yol açanlar içinde oral beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar ve sefiksim (% 10-15), ampisilin ve klindamisin (% 5-10) başta gelirken, oral sefalosporinler, kinolonlar, makrolid türevleri ve tetrasiklinler % 2-5 arasında değişen oranlarda ishale neden olurlar⁽⁵⁾. Parenteral yoldan kullanılan antibiyotikler içinde enterohepatik dolaşıma geçenler oral yoldan kullanılan antibiyotikler kadar ishale yol açarlar⁽⁵⁾. Hastalığın spektrumu ciddi kolit tablosundan, günde birkaç defa şekilsiz dışkı yapma şeklinde tanımlanabilecek basit ishale kadar farklı biçimlerde oluşabilir.

Etkenler

Antibiyotikle ilişkili ishal olgularının sadece % 15-25 kadarı *Clostridium difficile* tarafından oluşturulurken, aynı bakteri kolitle seyreden olguların hemen tamamından sorumludur⁽²⁾. Antibiyotik ishalinden sorumlu diğer mikroorganizmalar arasında *Salmonella*, *Clostridium perfringens* tip A, *Staphylococcus aureus* ve bir görüşe göre de *Candida albicans* gelmektedir. *Clostridium difficile* ve diğer etkenler arasındaki farklılıklar tablo 1'de özetlenmiştir.

Clostridium perfringens tip A besin zehirlenmesine de yol açan bir enterotoksin sentezler. Bu genotipin dışında sadece Aİİ'e yol açan bir başka genotip de tanımlanmıştır. *Clostridium perfringens*'in hangi tipi ile gelişmiş olursa olsun, ortaya çıkan

hastalık tablosu genellikle kendi kendini sınırlayan bir tablodur ve kısa süreli olup tedavi gerektirmez.

50'li yıllarda Aİİ'nin en önemli etkeni olarak tanımlanan *S.aureus*'un bu rolü de bugün için tartışmalıdır. Bu dönemde *C.difficile* enfeksiyonunun yanlışlıkla *S.aureus* enfeksiyonu olarak adlandırılması olasılığı olabileceği gibi, *S.aureus*'a bağlı gelişen enterokolit tablosunun da yine yanlış bir tanımlamayla Aİİ olarak değerlendirilme olasılığı söz konusudur⁽²⁾.

Çoğu uzman tarafından *C.albicans* Aİİ'in etkeni olarak kabul edilmez. Ancak dışkıda 100,000 koloni/gram yoğunlukta kandida bulunması ve gelişmiş olan ishalin nistatine yanıt vermesi bu maya ile Aİİ gelişebileceği konusunda kanıt teşkil etmektedir.

Değişik türde antibiyotikler, antimikrobiyal etkileri dışında faktörler aracılığıyla ishal gelişimine neden olabilirler. Örnekler arasında, eritromisinin motilin reseptör agonisti olarak gastrik boşalma hızını artırması, klavulanik asitin ince barsak motilitesini hızlandırması, penisilinlerin nadiren de olsa segmental kolite yol açması sayılabilir.

Antibiyotik kullanımına bağlı olarak kolondaki anaerobik floranın kaybolması ve bu nedenle bir yandan azalan karbonhidrat metabolizması sonucu osmotik diyarenin ortaya çıkmasına neden olurken, diğer taraftan safra asitlerinin parçalanmasındaki azalma da bu asitlerin güçlü sekretuar etkileri nedeniyle kolon içine sıvı geçişini artırarak ishale yol açmalarına neden olur. Normal dışkı lavmanları ile hastalarda bu tür nedenlere bağlı ishallerin düzeltilebilmesi, bu tür mekanizmaların ishal etyopatogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 1: Antibiyotikle ilişkili ishale yol açan nedenler arasındaki farklılıklar⁽²⁾.

Özellik	C. difficile ishali	Diğer nedenlerle oluşan ishal
En sık neden olan antibiyotikler	Klindamisin, sefalosporinler, penisilinler	Klindamisin, sefalosporinler, amoksisilin-klavulanat
Öykü	Genellikle antibiyotik intoleransına dair öykü yok	Antibiyotik kullanımı sonrası ishal öyküsü genellikle var
Klinik bulgular		
İshal	Ciddi; kramp tarzında karın ağrısı, ateş, dışkıda lökosit	Genellikle hafif, kolit bulgusu yok
BT* veya endoskopi bulgusu	Kolit	Genellikle normal
Komplikasyonlar	Hipoalbuminemi, toksik megakolon, tedavi sonrası relaps görülebilir	Dehidrasyon dışında komplikasyon pek görülmez
Dışkıda C. difficile toksini	Pozitif	Negatif
Epidemiyolojik bulgular	Hastane içinde epidemiler görülebilir veya endemik olarak bulunabilir	Genellikle sporadik
Tedavi		
Sorumlu antibiyotiklerin kesilmesi	Düzelebilir, ancak genellikle sürer	Genellikle düzelir
Antiperistaltik ilaçlar	Kontrendike	Genellikle yararlı
Oral metronidazol veya vankomisi	Süatle yanıt verir	Gereksiz

* Bilgisayarlı tomografi

Clostridium difficile infeksiyonuna bağlı ishal

Clostridium difficile Gram-pozitif, spor oluşturan, anaerobik bir çomaktır. Bu bakteri ile gelişen ishali klinik spektrumu hafif ve orta şiddette basit bir diyareiden, ciddi ve yaşamı tehdit eden psödomembranöz enterokolit ve megakolon gelişimi, hatta kolon perforasyonuna varabilen ciddiyette bir hastalık tablosuna kadar değişir⁽¹⁾. Psödomembranöz enterokoliti olan hastaların % 95'inden fazlasının dışkısında *C.difficile* toksin B bulunurken, bu oran Aİİ'i olan hastalarda sadece % 15-25 sıklığındadır. Tablo 2'de değişik yaş ve hasta gruplarında *C.difficile*'nin dışkıdan izole edilme ve dışkıda toksin gösterilme sıklığı belirtilmiştir. Son 20 yıl içinde *C.difficile* nozokomiyal ishali

Tablo 2: Değişik yaş ve hasta gruplarında dışkıdan *C. difficile* izolasyonu ve toksin gösterilme sıklığı⁽¹⁾.

Hasta ve/veya yaş grubu	İzolasyon sıklığı (%)	Toksin pozitifliği (%)
Psödomembranöz kolitli hastalar	95-100	95-100
Aİİ* olan hastalar	15-25	10-25
Önceden antibiyotik kullanmış, ancak ishali olmayan hastalar	10-20	5-10
Hastanede yatanlar	10-25	2-8
Sağlıklı erişkinler	<3	<0.5
Sağlıklı yenidoğanlar	5-70	5-63

*Aİİ: Antibiyotikle ilişkili ishal

en önemli nedeni haline gelmiş ve klonal yayılım göstererek hastanelerde büyük epidemilere yol açmıştır. Hastane dışında gelişen Aİİ olgularında % 9'a varan sıklıkta *C.difficile*'nin etken olabileceği bildirilmiştir⁽¹⁾. Ancak bu durumda gelişen ishale *C.difficile* sıklığının sistematik olarak incelenmemiş olması nedeniyle gerçek etken olma sıklığı bilinmemekte, verilen rakamlar ancak bazı gözlem ve tahminlere dayanmaktadır.

Risk faktörleri

Günümüze kadar parenteral verilen vankomisin ve aminoglikozidler dışında hemen hemen tüm antibiyotiklerin Aİİ'e yol açabildiği gösterilmiştir^(1,2-4). Hastalığa en sık yol açan antibiyotiklerin başında, normal intestinal floranın tahrip edilmesine neden olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin özellikle

oral yoldan kullanılan formları gelmektedir. Antibiyotik kombinasyonları veya uzun süreli antibiyotik kullanımı hastalık gelişme sıklığını artırmaktadır. Değişik çalışmalarda gösterilen risk faktörleri arasında >65 yaş, yoğun bakımda yatma, laksatif kullanımı, anti-ülser ilaç kullanımı, uzun süreli hastanede yatma, lavman yapılması, gastrointestinal invaziv işlemler, gastrointestinal cerrahi ve enteral beslenme sayılabilir^(1,3). Bu faktörlerin çoğu hastalarda normal intestinal floranın bozulması sonucu, yoğun bakımda veya hastanede uzun süreli yatışın ise *C.difficile* ile karşılaşma sıklığı ve yoğunluğunu artırması sonucu ishale yol açtığı varsayılmaktadır. Çalışmalarda antineoplastik tedavi tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilememiş olsa da, çok sayıda olgu sunumunda kanser ilaçlarının özellikle de metotreksat ve paklitakselin *C.difficile* infeksiyonuna neden olabildiği bildirilmiştir.

C.difficile infeksiyonunun hastanede yatış süresini erişkin hastalarda ortalama 8 gün, buna karşın geriatrik hastalarda 36 güne kadar uzatabildiği bildirilmiştir. Hastalığa bağlı mortalite aktif psödomembranöz koliti olan hastalarda % 0.6 civarında iken, toksik megakolon veya kolon perforasyonu nedeniyle cerrahi gerektiren hastalarda % 35-50 arasında değişmektedir⁽¹⁾.

Sonuç olarak Aİİ, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve çoğu kere de uygunsuz biçimde kullanıldığı günümüzde gerek hastane dışında, gerekse hastanede yatan hastalarda önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Barbut F, Petit JC: Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections, Clin Microbiol Infect 2001;7:405.
2. Bartlett JG: Antibiotic-associated diarrhea, N Engl J Med 2002;346:334.
3. Bignardi GE: Risk factors for Clostridium difficile infection, J Hospital Infect 1998;40:1.
4. Stoddart B, Wilcox MH: Clostridium difficile, Curr Opin Infect Dis 2002;15:513.
5. Wistrom J, Norby SR, Myhre EB et al: Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study, J Antimicrob Chemother 2001;47:43.