

Akut Diyarelerin Ciprofloxacin (Ciflosin) İle Tedavisi

Dr. Halis ŞİMŞEK, Dr. Hasan TELATAR

Özet: Yeni bir fluoroquinolone olan ciprofloxacin, etkin, ve geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır. Plasebo kontrolü olmayan bir çalışmada, günde dörtten fazla dışkılaması olan akut diareli hastalara günde iki defa 500 mg oral ciprofloxacin verildi. Beş hastada *E. Coli* ve iki hastada da salmonella olmak üzere yedi hastada dışkıda mikroorganizma üretildi. Tedaviye yanıt 27 hastada çok iyi 3 hastada ise iyi olarak değerlendirildi. Sadece bir hastada muhtemelen giardiazise bağlı bir rekürrens görüldü. Bir hastada bulantı ve diğer bir hastada da karın ağrısı dikkati çekti. Başka bir yan etki ve kan biyokimyası bozukluğuna rastlanmadı. Bu çalışma ciprofloxacin in akut diare tedavisinde etkin bir ilaç olduğunu desteklemekle beraber kesin bir sonuca ulaşabilmek için randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diyare ciprofloxacin

Akut diyarelerin tedavisinde ampirik olarak antibiyotik verilmemesinin bir çok nedeni vardır. Aerobik ve anaerobik bakteriler, parazitler ve viruslar gibi çok sayıda mikroorganizma diyareye neden olabilmekle birlikte elimizde bunların tümüne etki edebilecek bir antimikrobial ajan bulunmamaktadır. İlâveten antibiyotiklerin birçoğu normal flora üzerine etki ederek buradaki balansı bozabilmektedir (1). Antibiyotik tedavisi rezistan suşların ortaya çıkmasına neden olabilmekte veya salmonella infeksiyonlarında olduğu gibi mikroorganizmanın atılım süresini uzatabilmektedir (2). Birçok patojenin yol açtığı

Summary: TREATMENT OF ACUTE DIARRHEA WITH CIPROFLOXACIN (CIFLOSIN)

Ciprofloxacin, a new fluoroquinolone, is a potent, broad-spectrum antibacterial agent. In an open labelled study, 30 adult patients with acute diarrhea (more than four watery stool per day) received 500 mg of ciprofloxacin twice daily. Seven patients had positive stool culture (five with *E. Coli*, and two with salmonella species). The response to therapy was excellent in 27 patients and good in 3. Relapse occurred in only one patient most likely due to giardiasis. One patient had a complaint of nausea, and one abdominal pain. No other side effect and any abnormalities in blood tests were seen. This study supports that ciprofloxacin is an effective agent in the treatment of acute diarrhea, but further double-blind, placebo-controlled studies are necessary for certain conclusion.

Key words: Diarrhea ciprofloxacin

diyarede, antibiyotik tedavisi diyarenin süresine ve oluşturduğu semptomlara etkili olamayabilmektedir. Bu nedenle genellikle destekleyici tedavi uygulanıp dehidratasyon düzeltilmektedir. Gaita örnekleri tanısal amaçla tetkik edilmekte ve ancak etyolojik ajan saptandıktan sonra antimikrobiyal tedavi gündeme gelmektedir.

Akut bakteriyel diyarelerin antimikrobial tedavisinin kolera, shigellosis, ve clostridium difficile kolitinde etkili olduğu bilinmektedir (3). Yersiniosis ve campylobacteriosis in tedavisinde antibiyotik kullanımının etkinliği tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir (4).

Yeni bir kinolon derivativesi olan ciprofloxacin in antibakteriyel spektrumu sadece enterobacteri-

Tablo I: Tedaviye alınan hastaların özellikleri.

Hasta sayısı	30
Cinsiyet (E/K)	10/20
Ortalama yaş (yıl)	36
Yaş aralığı (yıl)	18-65
Diare süresi ortalama (gün)	2.3
Diare aralığı (gün)	1-7
Üretilen etken organizma	7
E. coli	5
Salmonella	2

ceaları değil campylobacter jejuni, yersinia enterocolita, ve vibrio cholera'yı da içermektedir (5-7). Ciprofloxacin enterik aeromonas hydrophilia enfeksiyonunun tedavisinde de başarı ile kullanılmaktadır (8).

Tedavi dozlarında ciprofloxacin anaerobik bakteri florasını etkilememektedir. Ciprofloxacin hızlı bir bakterisidal etkiye sahip olup, etki mekanizması nedeni ile bu ajana karşı rezistan suşların gelişmesi ihtimali çok düşüktür(9,10).

Bu çalışma akut diyarelerin tedavisinde ciprofloxacin tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini saptamak amacıyla yapıldı.

HASTALAR ve METODLAR

Temmuz 1990, Aralık 1990 tarihleri arasında Hacettepe Hastanesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji Ünitesine akut diare nedeniyle başvuran 10 erkek 20 kadın toplam 30 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 18 yaşın üzerinde olup yaş ortalaması 36, yaş dağılımı 18-65 yaş arasında idi. Kliniğe başvuran hastalar içinde son 24 saatte 4 veya üzerinde yada son 8 saat içinde 3 veya üzerinde şekilsiz dışkılaması olanlar akut diyare kabul edilerek çalışmaya alındılar. Kinolon grubundan (nalidixic asit, norfloxacin, rosoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin) herhangi bir ilaca karşı alerjisi olanlar, gebeler, süt emziren anneler, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ileri derecede bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Bu çalışma açık, randomize olmayan bir araştırma olarak planlandı. Araştırmacı ve hastalar hangi

ilacı aldıklarını bilmekteydiler. Akut diyaresi olan hastaların tam kan sayımı (hemoglobin, beyaz küre, trombosit, periferik yayma), ESR, tam idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, gaitada parazit, gaita yayması, ve kültürü, ateşi varsa kan kültürü alındıktan sonra bir engel yoksa ciprofloxacin (Ciflosin) oral yoldan günde iki kez 500 mg olarak başlandı ve beş gün süre ile devam edildi. Gaita yaymasında bol eritrosit bulunan hastalara rektosigmoidoskopi yapıldı. Bu tetkikler tedavinin üçüncü günü ve beş günlük tedavi tamamlandıktan sonra tekrarlandı. Hastalar tedavi başlamadan önce ve tedavi başladıktan sonrada 3,5,8,16, ve 21. günlerde değerlendirilerek kontrol edildi tedaviden sonra ilacın yan etkilerinin varlığı araştırıldı.

İnfeksiyonla ilgili sistemik bulgulara ve klinik tabloda düzelme ve tedaviden sonra kültür sonuçlarının negatifleşmesi ciprofloxacinin tedavi etkinliği ile ilgili kriterler olarak kabul edildi ve tedaviye verilen yanıt aşağıda belirtildiği gibi değerlendirildi. Mükemmel; enfeksiyona bağlı tüm semptom ve belirtilerin kaybolması ve tedavi sonrasında kültür sonuçlarının negatifleşmesi (eğer tedavi öncesinde pozitif ise). İyi; enfeksiyona bağlı belirti ve semptomlarda klinik açıdan kısmi bir iyileşme görülmesi ve tedavi sonrasında kültür (eğer tedavi öncesinde pozitif ise) sonuçlarının steril olması. Başarısız; enfeksiyon belirti ve semptomlarında iyileşme olarak değerlendirilemeyecek bir azalma ve tedavi sonrasında kültür (eğer tedavi öncesinde pozitif ise) sonucunun tedavi öncesinde saptanan bakteri için pozitif olmaya devam etmesi.

SONUÇLAR

Tedavi başlanan hastaların yedisinde dışkı kültüründe bakteri üredi. Etken mikroorganizmalar beş hastada E. coli ikisinde ise salmonella idi (Tablo 1). Tedavi sonrasında bu hastaların tümünde kültür negatifleşti. Bir hastada bulantıdan diğerinde ise karın ağrısından ciprofloxacin in sorumlu olabileceği düşünüldü ancak hastaların hiçbirinde ilacı sonlandırmayı gerektirecek önemli bir klinik veya laboratuvar anormallik saptanmadı.

Daha önce saptanan kriterlerine göre tedaviye yanıt 27 hastada mükemmel üç hastada ise iyi olarak değerlendirildi. Bir ay sonra diarezi nükseden bir hastada dışkı incelemesinde giardia saptandı ve metranidazol ile tedaviye yanıt alındı.

TARTIŞMA

Akut bakteriyel diareler genellikle sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi ile kendiliğinden düzelir. Hastaların çoğu antibiyotik tedavisine gerek olmaksızın iyileşir, veya bakteriyolojik olarak tanı konulduğunda semptomları geçmiş olduğundan tedaviye gerek kalmaz.

Bu çalışmada gaita kültürü pozitif olan yedi hastanın sadece ikisinde salmonella üretildi kalan hastalarda ise etken olarak *E. coli* bulundu (Tablo 1). Akut enfeksiyöz diareli hastaların tedavisinde ciprofloxacın in etkinliğinin plasebo-dan üstün ve trimethoprim-sülfamethoxazole (baktrim) eşit olduğu gösterildi (11). Ancak bahsedilen çalışmada etken mikroorganizmaların çoğunluğu enteropatojenik *E. coli* ve shigella olup sadece dört hastada salmonella üretildiğinden ciprofloxacın in salmonella üzerine etkisi konusunda kesin bir sonuca ulaşamadı. Hastaneye yatırılan hastalar ciprofloxacın veya plasebo ile tedavi edildiğinde; bakteriyel enterik patojen üretilen hastalardan ciprofloxacın alanlarda diare süresinin kısaldığı (1.5 vs. 2.9 gün), ve ateşin daha kısa sürdüğü (1.3 vs. 3.1 gün) saptandı (12). Ciprofloxacın 19 hastanın tümünde campylobacteri eradike etti. Salmonella üretilen 16 hastanın tümünde kültür negatifleşti ancak 4 hastada relaps görüldü (12). Ciprofloxacın ile tedaviden sonra relapsların önlenemediği ileri sürülmektedir (13). Salmonella salgınlarının tedavisinde kullanımı ise tartışılmalıdır (14,15).

KAYNAKLAR

1. Nord CE, Kager L, Heimdahl A. Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infections. *Am J Med.* 1984; 76; (suppl 5A); 99-116.
2. Biyan JP, Rocha H, Scheld WM. problems in salmonellosis: Rational clinical trials with newer beta-lactamase agents and quinolones. *Rev Infect Dis.* 1986;8; 189-207.
3. Joiner KA, Gorbach KL. Indication for antimicrobial

Ciprofloxacın gaita kültüründe salmonella üretilen az sayıda akut diareli hastada (16,17), ve salmonella bakteriemisinde (18) başarı ile kullanıldı. Gelişmekte olan ülkelerde kloramfenikol ve baktrime karşı rezistan olan salmonella suşlarının gelişmesi ciprofloxacın in enterik ateş tedavisindeki önemini artırdığı ileri sürülmektedir (19), ancak piyasaya yeni sürülen ilaçlara karşı daha dikkatli davranılmasını önererek buna karşı çıkanlarda vardır (20).

Özellikle shigelloziste tek doz ciprofloxacın uygulaması ile gaitada yeterli konsantrasyon oluşmakta ve tedavide başarılı olunmaktadır (21).

Ciprofloxacın, trimethoprim-sülfamethoxazole, (Baktrim) ve plasebo akut diareli 202 hastaya verildi (22). Plasebo ile karşılaştırıldığında ciprofloxacın alan hastalarda diare süresinde kısalma (2.4 vs. 3.4), kür olan veya iyileşen hastaların sayısında artma olduğu ancak trimethoprim-sülfamethoxazole ile plasebo arasında benzer önemli bir farklılığın bulunmadığı saptandı (22). İzole edilen bakterilerin çoğunluğunu campylobacter, shigella, ve salmonella oluşturmakta olup hastaların ancak %34 ünde kültürde üreme pozitifliği.

Sunulan çalışma açık, plasebo kontrolsüz bir araştırma olup, kontrol grubu bulunmamaktadır. Kültür pozitif hastaların oranı %23 olup *E. coli* en sık rastlanılan mikroorganizmadır. Ampirik antibiyotik tedavisi akut diareli olan her hastaya verilmemelidir. Klinik bulguları ağır olan hastalarda invaziv patojen varlığını destekleyen klinik bulgular varsa (ateş, gaitada polimorfonükleer lökosit varlığı gibi) gerekli tetkik ve kültürler yapıldıktan sonra ciprofloxacın başlanması gerekebilir. Ancak bu konuda kesin bir karara varabilmek için kontrollü çift kör çalışmaların yapılması gerekmektedir.

- therapy of gastrointestinal disorders In: Weinstein L, Fields BN, eds. *Seminars in infectious disease: Vol 3.* New York: Thieme/Stratton, 1980; 153-192.
4. Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of campylobacter enteritis. *Lancet* 1982; 1: 131-137.
5. O'tlane MD, Flemingham D, Ridgway GL, Gruneberg RN, The comparative in vitro activity of twelve 4-quinolone antimicrobials against enteric pathogens. *Drug Exp Clin Res.* 1985; 11: 253-257.

6. Chin NX, Neu HC. Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and aerobic bacteria. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1984; 25:314-326.
7. Petrucci BP, Murphy GS, Sanchez JL, Walz S, DeFrait R, Gelnett J, Haberberger RL, Echeverria P, Taylor DN. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. *J Infect Dis.* 1992; 165: 557-560.
8. Nathwani D, Laing RB, Harvey G, Smith C. Treatment of symptomatic enteric aeromonas hydrophilia infection with ciprofloxacin. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 653-654.
9. Smith JT. Chemistry and mode of action of 4-quinolone agents. *Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie* 1984; 35: 493-508.
10. Hooper DC, Wolfso JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *New Eng J Med.* 1991; 324: 6; 384-394.
11. Ericsson CD, Johnson PC, Du Pont HL, Bitsura JS, de la Cabada FJ. Ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea. *Am J Med.* 1987; 82 (suppl 4A); 329-332.
12. Pichler HET, Dırdıl G, Stikler K, Wolf D. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea. *Am J Med* 1987; 27: 329-332.
13. Panighari H, Cartmill TDI. Relapse of salmonella infection after ciprofloxacin. *J Hosp Infect.* 1992; 20:58.
14. Galloway A. Use of ciprofloxacin in the management of salmonella outbreaks. *J Hosp Infect.* 1991; 19: 293-293.
15. Cruickshank JG. Food handlers and food poisoning. *Br Med J* 1990; 300: 207-208.
16. Ramirez CA, Bran LJ, Mejia CR, Garcia JF. Open prospective study of the clinical efficacy of ciprofloxacin. *Anti Micr Agent Chema.* 1985; 28: 128-132.
17. Willock LJ, Thompson C, Emmanuel FXS, Bligh J, Jones ME, Scot AC, Ronald T, Hanson M. Hospital outbreaks of salmonella enteritidis infection treated with ciprofloxacin (letter). *Lancet* 1990; 335: 1404-1405.
18. Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, Lee B, Sande MA. Ciprofloxacin for salmonella bacteremia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) *Ann Int Med.* 1989; 110: 1027-1028.
19. Panigrahi D, Roy P, Sehgal R. Ciprofloxacin for typhoid fever (letter). *Lancet* 1991; 338:1601.
20. Kumar PD. Ciprofloxacin for typhoid fever (letter). *Lancet* 1991; 338-1143.
21. Williams HBS, Richards J. Single-dose ciprofloxacin for shigellosis (letter). *Lancet*; 335; 1343-1344.
22. Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, Hines D, Petrak R, Nelson JF, Mayer WK, Landau W, Levin S. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arc Int Med.* 1990; 150: 541-546.