

Güncel Klinik Yaklaşım Önerisi: Acil Serviste Akut İshalli Hastaya Yaklaşım

Current Clinical Management Suggestions: Emergency Department Management of a Patient with Acute Diarrhea

Caner EKEN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Antalya

ÖZET

Hekimlerin mevcut güncel bilimsel kanıtlar eşliğinde hasta bakması, hem hizmet kalitesine artıracak hem de hekimleri yasal problemlerden koruyacak bir yöntemdir. Bu makalede, acil servise akut ishal ile başvuran yetişkin hastalarda en uygun tetkik ve tedavi modalitelerini, literatür analizi yaparak güncel kanıtlar eşliğinde belirlemeyi amaçladık. Bu "Güncel Klinik Yaklaşım Önerisi" için literatür taraması yapılmadan önce ishal ile ilgili toplam altı adet klinik soru oluşturuldu. Klinik sorularla ilintili olan anahtar kelimeler belirlendikten sonra literatür taraması yapıldı. Literatür taramasında PubMed (1966'dan bu yana), Cochrane Systematical Reviews, Cochrane Central Registered of Controlled Trials veri tabanları kullanıldı. Analiz sonunda;

1. Acil servise akut ishalle başvuran hastalarda etkene bakılmaksızın antibiyotik başlanabilmesi konusunda; Tavsiye Düzeyi: B.
2. Acil servise akut ishalle başvuran hastalarda antibiyotik ile beraber loperamide kullanılabilmesi konusunda; Tavsiye Düzeyi: A.
3. İnvaziv olmadığı düşünülen ishallerde hastalarda antibiyotik olmadan loperamide kullanımı konusunda; Tavsiye Düzeyi: B.
4. Akut ishallerde "Saccharomyces boulardii" kullanımının ishal süresini kısaltması konusunda; Tavsiye Düzeyi: C.
5. Akut ishallerde kültür pozitifliği ile ilişkili olan bulgular;
 - a. Yüksek ateş: Tavsiye Düzeyi A.
 - b. Yüksek CRP düzeyleri: Tavsiye Düzeyi B.
 - c. Kanlı gaita: Tavsiye Düzeyi C.
6. Hyoscine N-Butylbromide akut ishallerde etkili midir? Tavsiye Düzeyi: C, olarak saptandı.

Anahtar sözcükler: Akut ishal; antibiyotik; Hyoscine N-Butylbromide; loperamide; Saccharomyces boulardii.

SUMMARY

Providing medical care based on the current available evidence is a practice which can improve the service quality and protect physicians from potential legal problems. In the present study, we aimed to determine the most suitable diagnostic and treatment modalities by reviewing the literature on the basis of current evidence in patients who present to the emergency department (ED) with acute diarrhea. Six clinical questions have been formulated before the literature review has been performed on this "Current Clinical Management Suggestions". A literature review was conducted after the key words related to those clinical questions had been determined. The databases used to select the relevant articles were PubMed (since 1966), Cochrane Systematical Reviews and Cochrane Central Registered of Controlled Trials. The following findings were noted after the analyses:

1. Starting antibiotic therapy in patients presenting to the ED with acute diarrhea without considering the underlying cause: Recommendation Level B,
2. Starting loperamide together with antibiotics in patients presenting to the ED with acute diarrhea: Recommendation Level A,
3. Starting loperamide without initiating antibiotics in patients with acute diarrhea thought to be non-invasive: Recommendation Level B,
4. Reducing the diarrhetic time by using "Saccharomyces Boulardii" in acute diarrhea: Recommendation Level C,
5. Findings related to the existence of a positive culture in patients with acute diarrhea:
 - a. Fever: Recommendation Level A,
 - b. High CRP levels: Recommendation Level B,
 - c. Bloody stool: Recommendation Level C,
6. Reducing the intestinal colic by using 'Hyoscine N-Butylbromide' in patients with acute diarrhea: Recommendation Level C.

Key words: Acute diarrhea; antibiotics; Hyoscine N-Butylbromide; loperamide; Saccharomyces boulardii.

Geliş tarihi (Submitted): 29.03.2011 **Kabul tarihi (Accepted):** 31.03.2011

İletişim (Correspondence): Dr. Caner Eken, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, 07059 Antalya, Turkey

e-posta (e-mail): cenkereken@akdeniz.edu.tr

Giriş

Akut gastroenterit, gastrointestinal traktın enflamasyonunu tanımlayan bir terim iken, en sık başvuru şekli ise ishaldir. Türkiye İstatistik Kurumunun verilerine göre ülkemizde 2004 yılında 127.280 adet gastroenterit ve bunlardan farklı olarak da 11.838 adet basilli dizanteri ve amebiazis vakası bildirilmiştir.^[1] Ancak bu rakam muhtemelen gerçek sayıyı yansıtmamakta olup, Amerika Birleşik devletlerinde sene-lik tahmin edilen ishal vakası 100 milyon civarındadır.^[2] Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre ise her sene tüm dünyada iki milyar ishal vakası görülmektedir.

Akut gastroenterit tüm yaş gruplarında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinde birisidir. 2004 yılında dar gelirli ülkelerde tüm yaş gruplarında ölümlerin en önemli üçüncü nedeni iken (tüm ölümlerin %6.9'u), beş yaş altı ölümlerin ise en önemli ikinci nedenidir.^[3]

İshal günde üç veya daha fazla (veya normal dışkılama alışkanlığından daha fazla) yumuşak kıvamda veya sulu dışkılama olarak tanımlanır. Akut ishal sıklıkla bakteriyel, viral ve parazitik etkenlerden kaynaklanan enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişir. Gelişmekte olan ülkelerde en sık iki patojen rotavirüs ve *Eschericia coli*'dir.

İshal ile beraber karın ağrısı, bulantı, kusma ve ateş gibi semptomlar olabilir. Sık dışkılama da hastalar için rahatsızlık vericidir. İshalin neden olduğu semptomların azalması ve süresinin kısaltılması acil servis hekimleri açısından bu hastaların yönetiminde önemli konulardan birisidir. Bu nedenle, ishallerde hastalarda spazmolitik ajanların kullanımı, hangi hastalara antibiyotik yazılacağı ve ishalinin süresinin kısaltılması gibi konular hep tartışma konusu olmuştur.

Türkiye Acil Tıp Derneği tarafından hazırlanan bu ilk Güncel Klinik Yaklaşım Önerisi (*Clinical Policy*) ile acil servise ishal nedeniyle başvuran hastaların yönetiminde kullanılan tedavi yöntemlerinin tıbbi literatür eşliğinde değerliliğinin ve etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Metodoloji

Bu "Güncel Klinik Yaklaşım Önerisi" için literatür taraması yapılmadan önce ishal ile ilgili klinik sorular oluşturulmuştur. Klinik sorularla ilintili olan anahtar kelimeler belirlendikten sonra literatür taramasına geçilmiştir. Literatür taramasında *PubMed* (1966'dan bu yana), *Cochrane Systematical Reviews*, *Cochrane Central Registered of Controlled Trials* veri tabanları kullanılmıştır.

Konu ile ilgili öncelikle meta-analiz veya sistematik derlemeler taranmış olup, yokluğunda literatürde bulunan klinik araştırmalar değerlendirilmiştir. Eski tarihli meta-analizlerde, yayın tarihinden sonra yeni klinik araştırmalar yapıp yapıp-

madığı da araştırılmıştır. Ayrıca konu ile ilgili saptanan makalelerin kaynaklar bölümü de taranarak ek araştırmaların atanmaması amaçlanmıştır.

Bu "Güncel Klinik Yaklaşım Önerisi"nde birkaç makale hariç diğer tüm makaleler 18 yaş ve üstü hastaları kapsayan araştırmalardır. Bu nedenle bu kılavuzun sonuçları yetişkin hastalar için yorumlanmalıdır. Sonuçların çocuklar için yorumlanması uygun olmayıp, bu konu ile ilgili çocuk hastaları kapsayan araştırmaların analiz edilmesi gerekmektedir.

Acil serviste spesifik etken tanımlamak mümkün olmadığı için, etkene bakılmaksızın akut ishallerde hastaları çalıştırarak makaleler değerlendirilmiştir. Spesifik etkenler için uygun tedavi modalitelerini araştıran makaleler bu analizin dışında tutulmuştur.

Çalışmaların kalitelerinin belirlenmesi için kullanılan ölçütler aşağıda belirtilmiştir. Tam metnine ulaşılabilen makaleler aşağıda belirtilen ölçütlere göre değerlendirilmiş olup, sadece özetlerine ulaşılabilen makalelerde ise bu ölçütler kullanılmamıştır.

Randomize kontrollü çalışmalar için, "*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*" kitabı referans alındı ve aşağıda belirtilen kıstaslar kullanılarak çalışma kalitesi belirlendi:

1. Randomizasyon;
 - a. "gerçekleştirildi",
 - b. "gerçekleştirilmedi",
 - c. "net değil"
2. *Concealment of allocation*;
 - a. "yeterli",
 - b. "yetersiz",
 - c. "net değil"
3. Sonuçların kör olarak değerlendirilmesi;
 - a. "gerçekleştirildi",
 - b. "gerçekleştirilmedi",
 - c. "net değil"
4. "*Intention to treat*" analizi;
 - a. "gerçekleştirildi",
 - b. "gerçekleştirilmedi",
 - c. "net değil"

"*Concealment of allocation*" terimi hastaların gruplara atanması işlemlerinin kör olarak yapılması, yani hastaların çalışma gruplarından birisine atanırken tarafsız olunması anlamına gelir.

"*Intention to treat*" ilkesi ise hastanın atandığı grupta tedaviyi bıraksa dahi sonucunun takip edilip istatistiksel analizi alınması anlamını taşımaktadır.

Bu kıstaslar değerlendirilerek çalışmalar kaliteleri açısından üçe ayrıldı:

- A- Bütün kıstasların karşılanması;
 - a) Taraf tutma ihtimali düşük çalışmalar, güvenilir çalışmalar,
- B- Bir veya daha fazla kıstasın kısmen karşılanması;
 - a) Orta derecede taraf tutma ihtimali olan çalışmalar, sonuçlar üzerinde şüphe olan çalışmalar,
- C- Bir veya daha fazla kıstasın hiç karşılanmadığı durumlar;
 - a) taraf tutma ihtimali yüksek olan çalışmalar, sonuçların güvenilir olmadığı çalışmalar.

Tavsiye düzeyleri ise aşağıdaki ölçütlere göre belirlendi:

Seviye A - Birçok randomize kontrollü çalışmadan çıkarılan sonuç,

Seviye B - Tek bir randomize çalışmadan yada birden fazla randomize olmayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar,

Seviye C - Uzman görüşü.

Tanısal çalışmalarda ise araştırmanın kalitesi *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS) skoruna göre belirlendi. QUADAS skoru yedi ve üstü çalışmalar kaliteli olarak kabul edildi.^[26]

QUADAS

1. Çalışmaya alınan hastalar testin pratikte kullanılacağı hastaları temsil ediyor mu?
 - a) Çalışmaya alınan hastalar testin pratikte kullanılacağı hastaları temsil etmelidir.
 - b) Kontrol grubu ile hasta olduğu bilinen kişileri çalışmaya dahil eden araştırmalarda bu sorunun cevabı hayır olmalıdır.
2. Çalışmaya alınma kriterleri tam olarak açıklanmış mı?
3. Referans standart (altın standart) hastalığı tanıyacak kadar iyi mi?
4. Test ile altın standart arasındaki süre hedef hastalığın değişmeyeceği kadar kısa mı?
5. Bütün örnekleme mi yoksa örneklemeden rastgele seçilmiş bir gruba mı altın standart uygulanıyor?
 - a) Burada sorgulanan altın standart yapılması kararı test sonucuna göre mi veriliyor.
 - b) Testin yapıldığı tüm hastalara altın standart uygulanıyorsa cevap evet, bir bölümüne uygulanıp, bir bölümüne uygulanmıyorsa cevap hayır olacaktır.

6. Test sonucuna bakılmaksızın tüm hastalara aynı altın standart mı uygulanıyor?
7. Altın standart araştırılan testten bağımsız mı (araştırılan test altın standardın bir parçası mı)?
8. Araştırılan test daha sonra tekrar edilebilecek şekilde ayrıntılı anlatılmış mı?
9. Altın standart daha sonra tekrar edilebilecek şekilde ayrıntılı anlatılmış mı?
10. Testin sonuçları altın standardın sonuçları bilinmeden mi yorumlanmış?
11. Altın standardın sonuçları testin sonuçları bilinmeden mi yorumlanmış?
12. Testin yorumlanmasında kullanılan hastaya ait bilgilere testin hem uygulanması hem de yorumlanması sırasında ulaşılabilir mi?
13. Yorumlanamayan, belirsiz veya arada olan test sonuçları rapor edilmiş mi?
14. Çalışmadan çıkan hastalara ait detaylar yeterince net açıklanmış mı?

Soru 1: Acil servise akut ishal ile başvuran hastalarda antibiyotik verilmeli midir?

Acil servise akut ishal ile başvuran hastalarda altın standart bir tanı yöntemi kullanılmadığı için etkeni belirlemek, net olarak viral yada bakteriyel kökenli ayırımı yapabilmek mümkün değildir. Bu nedenle bu analizde acil servise akut ishal nedeniyle başvuran etkene bakılmaksızın antibiyotik ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalar dahil edildi. "*Diarrhea*" ve "antibiotic" anahtar kelimeleri kullanılarak literatür taraması gerçekleştirildi. Konu ile ilgili altı adet çalışma bulundu. Ancak, çalışmaların bazıları çok eski tarihlerde yapılmış çalışmalar olduğu için sadece çalışma özetleri değerlendirilebildi ve bu araştırmaların kaliteleri hakkında yorum yapılamadı.

Ericsson ve ark.'nın^[4] yapmış olduğu çalışmada etkene bakılmaksızın akut turist diyaresi olan 181 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmış ve sırasıyla beş günlük ciprofloksacin, trimetaprim-sülfametazol ve placebo verilmiştir. Ortalama ishal süreleri üç grupta sırasıyla 29, 20 ve 81 saat olarak saptanmıştır. Noguero ve ark.'nın^[5] yaptığı çalışmada ise akut ishali olan 16 yaş ve üstü 117 hasta etkene bakılmaksızın çalışmaya alınmıştır. Tedavi grubuna tek doz 400 mg ofloksacin, diğer gruba ise placebo verilmiştir. Ofloksacin grubunda ishal süresi ortalama 2.56 gün iken, placebo grubunda 3.41 gün olarak saptanmıştır. Dryden ve ark.'nın^[6] yaptığı çalışmada etkene bakılmaksızın 173 akut ishali hasta alınmış. Bir gruba 500 mg ciprofloksacin beş gün, diğer gruba ise placebo verilmiş ve diyare suresi ilaç grubunda daha kısa bulunmuştur. Ancak özetinde çalışmaya ait rakamlar verilmemiştir. Taylor ve ark.'nın^[7] yaptığı diğerlerine göre daha güncel bir çalışmada ise etkene bakılmaksızın akut ishali

hastalar çalışmaya alınmıştır. Bir gruba rifaximin (n=197), diğer gruba ciprofloxacın (n=101) ve üçüncü gruba da placebo (n=101) verilmiştir. Gruplarda ishal başlama süreleri benzer bulunmuştur. Çalışma sonunda forme gaita görülme süresi rifaximin grubunda 32 saat, ciprofloxacın grubunda 28.8 saat ve placebo grubunda 65.5 saat olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan randomize olarak bahsedilmesine rağmen, randomizasyon detaylı olarak anlatılmamıştır. Ayrıca "allocation concealment" belirtilmemiştir. Ancak, analizler "intention to treat" ilkesine göre yapılmıştır. Salam ve ark.^[8] son 24 saatte turist diyaresi başlayan 83 hastaya tek doz 500 mg ciprofloxacın ve placebo vermiştir; 24 saat sonunda forme gaitası olan hasta oranı tedavi grubunda %64, placebo grubunda ise %11, 48. saatte %82 ve %42, 72. saatte ise %93 ve %79 olarak saptanmıştır. Yine Salam ve ark.^[9] tarafından yapılan ve tek doz ciprofloxacının placebo ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmanın verilerine ise ulaşılamadı.

Acil servise akut ishalle başvuran hastalarda etkene bakılmaksızın antibiyotik başlanabilmesi konusunda; Tavsiye Düzeyi: B.

Soru 2: Acil servise ishal ile başvuran hastalarda antibiyotik ile beraber loperamide kullanılabilir mi?

Loperamide bir opioid reseptör agonistidir ve μ -opioid reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Miyenterik pleksusun aktivitesini azaltarak bağırsakta longitüdünal düz kas hareketlerinin azalmasına neden olur. Bu mekanizma ile bağırsak aktivitesini azalttığı, dışkılama sayısının azalmasına ve hastaların karın ağrısı ile sık dışkılama nedeniyle ortaya çıkan rahatsızlıklarını düzeltilebileceği düşünülmektedir. "Loperamid" ve "gastroenteritis" ve "diarrhea" anahtar kelimeleri kullanılarak tarama gerçekleştirildi.

Bu sorunun cevabı ile ilgili Riddle ve ark.^[10] tarafından 2008 yılında turist diyaresi olan hastalarda antibiyotik ek olarak loperamid kullanımına ilişkin bir meta-analiz yayınlanmıştır. Bu meta-analizin hasta popülasyonunu turist diyaresi olan hastalar oluşturmuştur. Meta-analize dahil edilen çalışmalarda en çok saptanan patojen *Eschericia coli* (%28), *Shigella* (%11), *Compylobacter* ve *Salmonella* olarak saptanmıştır. Bu meta-analize dokuz çalışma dahil edilmiş olup, bunların yedi tanesi randomize, çift kör placebo kontrollü çalışmalar iken, iki tanesi değerlendiren kişinin kör olduğu çalışmalardır. Çalışmalarda kullanılan antibiyotikler azitromisin, levofloksazin, ciprofloksazin ve trimetoprim-sülfametaksazol ve rifaksimin iken, loperamid ilk gün 4 mg, daha sonraki günlerde de 2 mg olacak şekilde kullanılmıştır. 24. saatte klinik iyileşmeyi değerlendiren altı çalışma bulunmuş ve Odds oranı 2.58 (%95 CI: 1.84 ile 3.62) olarak saptanmıştır. 48. saatteki klinik iyileşmeyi değerlendiren altı çalışmanın analizinde ise OR: 2.15 (%95 CI: 1.5 ile 3.09) olarak saptanırken, 72. saatteki klinik iyileşme için OR: 1.4 (%95 GA: 0.91 ile 2.14)

olarak saptanmıştır. OR'nin 1'in üzerinde olması loperamid kullanımını destekler iken, altında olması placebo lehinedir. Yukarıda belirtilen Odds oranlarına göre 24 ve 48. saatte loperamid kullanımı klinik iyileşmede etkin iken, 72. saatte anlamlılık saptanmamıştır. Loperamid kullanan ve kullanmayan hastaların tedavinin başlaması ile sulu dışkılamasının kaybolması arasında geçen süre açısından farkı karşılaştırıldığında meta-analizde beş çalışma refere edilmiş ancak üç çalışmada semptomların başlama süresi belirtilmediği için biz iki çalışmanın sonuçlarını burada vermeyi uygun gördük. Çalışmaların birincisinde bu süre 5.2 saat (%95 GA: 4.1 ile 6.3) iken, diğerinde 23 saat (%95 GA: 21.5 ile 24.5) olarak saptanmıştır. Loperamid kullanımına bağlı en sık bildirilen yan etki konstipasyon olup, bu çok nadir olarak görülmüştür. 2008 sonrası için yapılan taramada meta-analize ek olabilecek yeni bir randomize kontrollü çalışma bulunmamıştır.

Acil servise akut ishalle başvuran hastalarda antibiyotik ile beraber loperamide kullanılabilmesi konusunda; Tavsiye Düzeyi: A

Soru 3: Acil servise akut ishal ile başvuran hastalarda antibiyotik olmadan tek başına loperamid kullanılabilir mi?

Literatürde bu soruyu araştıran toplam altı çalışma saptandı. Bu altı çalışmadan ikisinin tüm metnine ulaşılabildi.^[11,12] Diğer dört çalışmanın ikisinin özetine ulaşılabılırken,^[13,14] son iki çalışmaya ait herhangi bir veriye ulaşılamadı.^[15,16]

Kaplan ve ark.'nın^[11] yaptığı çalışmada loperamid grubuna 116 hasta, placebo grubuna ise 107 hasta alınmış, anstabil ve invaziv gastroenterit düşünülen hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Gaitanın normale dönme süresi loperamid grubunda 23.4 saat (ortanca), placebo grubunda ise 39 saat olarak saptanmış. Van Loon ve ark.'nın^[12] yaptığı daha küçük hasta sayılı bir çalışmada ise loperamid ve placebo karşılaştırılmıştır (loperamid grubu: 20 hasta ve placebo grubu: 23). Kan ve mukus içeren, ayrıca ateşi olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Üçüncü, 4. ve 5. günlerde dışkılama sayısı açısından fark yokken, ikinci günde loperamid grubunda dışkılama sayısı iki adet daha az olarak saptanmıştır. Dettmer^[13] tarafından yapılan çalışmada ise semptomların tamamen düzelmesi için geçen süre loperamid grubunda 27 saat iken, placebo grubunda 40 saat olarak saptanmıştır. Bergstram ve ark.^[14] tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise ilk günde loperamid ile placebo arasında fark bulunmaz iken, beşinci günde loperamid grubunda defekasyon sayısı daha az bulunmuştur (ortancalar: 5 ve 7, sırasıyla).

Bu çalışmalara göre antibiyotik olmadan loperamide kullanımı invaziv olmadığı düşünülen ishalleri hastalarda düşünülmelidir; Tavsiye Düzeyi: B.

Soru 4: Akut ishalde *Saccharomyces boulardii* kullanımı ishal süresini kısaltır mı?

Probiyotikler, gastroenteritli hastalarda son yıllarda oldukça sık kullanılan ilaçlardır. Probiyotikler canlı mikroorganizmalardır. İki tür probiyotik vardır; maya türleri ve bakteri türleri. *Saccharomyces boulardii* bir maya türüdür. 1920 yılında Çin'deki bir kolera salgını sırasında bazı kişilerin hastalanmadığı ve bu kişilerin özel bir çay içtiğinin fark edilmesi ile keşfedilmiştir ve daha sonra üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Saccharomyces boulardii'nin ishalli hastalarda kullanımı ile ilgili literatür taraması "*Saccharomyces boluardi*", "diarrhea", "*gastroenteritis*" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılmıştır. *Saccharomyces boluardi*'nin ishali engellemedeki etkinliğini inceleyen çalışmalar ve antibiyotiğin neden olduğu ishallerdeki etkinliğini inceleyen çalışmalar analizimize dahil edilmemiş olup, bu makalenin sonuçları metodoloji bölümünde tanımlanan hasta grupları için geçerli değildir.

Saccharomyces boulardii'nin akut gastroenteritli hastalarda kullanımı ile ilgili 2010 Mayıs ayında McFarland tarafından bir meta-analiz yayınlanmıştır.^[17] MacFarland tarafından yapılan meta-analizde *PubMed*, *Google Scholar* ve *Cochrane* kullanılarak 1976 ile 2009 yıllarını kapsayan geniş bir literatür taraması yapılmıştır. Çalışmada dil kısıtlaması olmayıp, gerektiğinde de yazarlarla bağlantıya geçilmiştir. Çalışmaya sadece randomize kontrollü çalışmalar dahil edilmiştir. Bu meta-analizin tek eksikliği literatür taramasının tek bir kişi tarafından yapılmış olmasıdır.

MacFarland tarafından akut yetişkin ishali, *Entamoeba histolytica*, *E. Coli*, *Salmonella*'ya bağlı olan veya idiyopatik olarak tanımlanmıştır. Bu makalede akut yetişkin ishalinde iki adet randomize kontrollü çalışma refere edilmiştir. Birinci çalışma Hochter ve ark. tarafından yapılan çalışmadır.^[18] Çalışma randomize çift kör plasebo kontrollü olarak tanımlanmıştır. Ancak plasebo ayrıntılı olarak tanımlanmasına rağmen randomizasyon tanımlanmamıştır. Ayrıca, çalışma hastalarının kör atanması, "*intention to treat*" analizi ve kör değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmaya son 24 saat içinde başlayan ve günde en az 3 sıvı dışkılaması olan 18 ve 65 yaş üstü hastalar alınmıştır. İlacın tetiklediği, antibiyotiklerin neden olduğu, enflamatuar bağırsak hastalıkları, kanlı diyare ve oral antimikotik kullananlar çalışmadan dışlanmışlardır. Tedavi grubuna 43, plasebo grubuna ise 49 hasta alınmıştır. Birincil sonuç olarak dışkılama sıklığında azalma ve kıvamında değişiklik (katı, yumuşak ve sıvı) alınmıştır. Ayrıca, sıklık ve kıvam numaralandırılarak birbiri ile çarpılmış ve bir skorlama yapılmıştır. Her iki grubun bazal dışkılama sıklığı benzermiş ve hem 3. günde (2.4±2.1 ve 3.0±2.8, sırasıyla) hem de 8. günde (1.3±1.1 ve 1.6±1.1, sırasıyla) dışkılama sıklığı tedavi grubunda ve plasebo grubunda benzer olarak saptanmıştır. Dışkılama sıklığının

da bir fark olmamasına rağmen, 3. gündeki hasta memnuniyeti (iyi ve çok iyi) ilaç grubunda %95.1, plasebo grubunda ise %76.1 olarak saptanmış; sekizinci gündeki hasta memnuniyetinde sırasıyla %97.4 ve %88.4 olarak saptanmıştır.

Diğer bir çalışma da Mansour-Ghanaei ve ark. tarafından yapılmıştır.^[19] Randomize bir çalışma olmasına rağmen plasebo kontrollü değildir. Bu durumda çalışma makalede çift kör olarak tanımlanmasına rağmen çift kör değildir. Ayrıca hastaların çalışma gruplarına nasıl atandığı belirtilmemiş ve "*intention to treat*" analizi yapılmamıştır. Sonuçlar kör olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmaya akut kanlı diyare, ateş, karın ağrısı ve gaita analizinde amip trofozoiti bulunan hastalar dahil edilmiştir. Gebeler, hemodiyaliz hastaları, steroid ve kemoterapi alan hastalar dışlanmışlardır. Birinci gruba (29 hasta) metronidazole 750 mg ve iodoquinol 650 mg 10 gün boyunca ve ikinci gruba da birinci gruba verilen tedaviye ek olarak *Saccharomyces boulardii* 250 mg günde 3 kez olarak verilmiştir. Toplam üç hasta uyumsuzluk nedeniyle çalışmadan dışlanmışlardır. İshalin düzelme süresini birinci grupta 48 saat, ikinci grupta ise 12 saat olarak, ateşin ise 24 saat ve 12 saat olarak belirtilmiştir ancak ishal düzelmesinin ne anlama geldiği çalışmada net olarak tanımlanmamıştır.

Turist diyaresinin önlenmesinde *Saccharomyces boulardii*'nin etkinliği ile ilgili çalışmalar olsa da, acil servise başvuran ve turist diyaresi tanısı konulan hastalarda *Saccharomyces boulardii*'nin tedavideki etkinliği ile ilgili literatürde çalışma bulunamamıştır.

Akut ishalde "Saccharomyces boulardii" kullanımının ishal süresini kısaltması konusunda; Tavsiye Düzeyi: C

Soru 5: Akut ishalli hastalarda makroskopik özellikler ve semptomlar bakteriyel ve viral ishal ayrımı yapmamızı sağlayabilir mi?

Akut gastroenteritli hastalarda genellikle kan, mukus ve yüksek ateş gibi bulgular bakteriyel nedenli ishal lehine yorumlanır ve bu hastalara hekimler tarafından antibiyotik yazma eğilimi vardır. İshalli hastaların gaita özelliklerinin ve semptomlarının bakteriyel ve viral ayrımını yapmadaki değerliliğini araştıran altı adet çalışma saptandı.

Leman ve ark.^[20] tarafından yapılan çalışmaya 52 hasta alınmış ve 11'nin kültür sonucu pozitif çıkmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinde sadece yüksek ateş (OR: 2.72) ve ateş hikayesi (OR: 3.94) bakteriyel ishali belirlemede anlamlı olarak saptanmıştır. Chan ve ark.^[21] tarafından yapılan geriye dönük çalışmada kültür sonucu pozitif olan 130 hasta çalışma grubu, kültür sonucu negatif olan 119 hasta ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Yapılan çok değişkenli analizde yüksek ateş (OR: 3.49), intravenöz sıvı gereksinimi (OR: 2.35) ve Mayıs veya Ekim ayları arasında başvurmak (OR: 3.9) an-

lamli çıkmıştır. Bu konuda yapılan en iyi çalışmalardan birisi Cadwgan ve ark.'nın^[22] yaptığı prospektif kesitsel çalışmadır. Acil servise ishal nedeniyle başvuran 104 hasta çalışmaya alınmış, 43 hastada kültür pozitif gelirken, 61 hastada non-spesifik ishal tanısı konulmuştur. Çalışmanın QUADAS skoru 12 olarak saptandı. Yapılan tek değişkenli analizde bakteriyel ve non-bakteriyel etkenli gruplarda, karın ağrısı (%90 ve %67, sırasıyla, fark: %23, %95 GA: %6 ile %38), ateş (%65 ve %41, sırasıyla, fark: %24, %95 GA: %3 ile %43) ve CRP düzeyleri (113.9 ve 38.9, sırasıyla, fark: 57, %95 GA: 47 ile 102) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Laing ve ark.'ları^[23] tarafından yapılan geriye dönük 95 hastalık bir analizde ise ateş hikayesi ve kanlı gaita, bakteriyel gastroenterit ile ilişkili bulunmuş ancak sadece özete ulaşılabildiği için rakamlara ulaşılamamıştır. Watson ve ark.^[24] tarafından yapılan ve başlığından konu ile ilgili olduğu düşünülen çalışmanın sadece özetine ulaşılabildi ancak özetinde veriler sunulmadığı için çalışma hakkında yorum yapılamadı. Chan ve ark.^[25] tarafından yapılan diğer bir çalışmada da pozitif gaita kültürü olan hastaların klinik özelliklerine bakmayı amaçlamışlar ancak çalışmaya sadece kültür pozitifliği olan hastalar alındığı için kıyaslama yapılamadı.

Akut ishallerde hastalarda kültür pozitifliği ile ilişkili olan bulgular;

Yüksek ateş: Tavsiye Düzeyi A

Yüksek CRP düzeyleri: Tavsiye Düzeyi B

Kanlı gaita: Tavsiye Düzeyi C

Soru 6: Hyoscine N-Butylbromide akut ishallerde hastalarda etkili midir?

Hyoscine N-Butylbromide (Buscopan®) antikolinergik özelliklerinden dolayı spazmolitik etkilerinin olduğu düşünülen ve akut ishallerde hastalarda intestinal kolik ağrısını gidermek için sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. "Hyoscine N-Butylbromide", "buscopan", "diarrhea" ve "gastroenterit" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan literatür taramasından Hyoscine N-Butylbromide'in ishallerde hastalarda kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunamadı.

Tavsiye Düzeyi: C

Çıkar Çatışması

Yazar çıkar çatışması olmadığını bildirmiştir.

Kaynaklar

1. http://www.tuik.gov.tr/VeriBilgi.do?tb_id=6&ust_id=1. (Erişim tarihi: 28.03.2011).
2. <http://emedicine.medscape.com/article/775277-overview>. (Erişim tarihi: 28.03.2011).
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/index.html>. (Erişim tarihi: 28.03.2011).

4. Ericsson CD, Johnson PC, Dupont HL, Morgan DR, Bitsura JA, de la Cabada FJ. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:216-20.
5. Noguerado A, Garcia-Polo I, Isasia T, Jimenez ML, Bermudez P, Pita J, et al. Early single dose therapy with ofloxacin for empirical treatment of acute gastroenteritis: a randomised, placebo-controlled double-blind clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:665-72.
6. Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1019-25.
7. Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:1060-6.
8. Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for travellers' diarrhoea. *Lancet* Date of Publication 1994;344(8936):1537-9.
9. Salam I, Katelaris PH, Leigh-Smith S, et al. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of single dose ciprofloxacin for the treatment of travellers' diarrhoea. *Gut* Date of Publication. 1994;35(Suppl 2):S30.
10. Riddle MS, Arnold S, Tribble DR. Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1007-14.
11. Kaplan MA, Prior MJ, Ash RR, McKonny KI, Helzner EC, Nelson EB. Loperamide-simethicone vs loperamide alone, simethicone alone, and placebo in the treatment of acute diarrhea with gas-related abdominal discomfort. A randomized controlled trial. *Arch Fam Med* 1999;8:243-8.
12. van Loon FP, Bennish ML, Speelman P, Butler C. Double blind trial of loperamide for treating acute watery diarrhoea in expatriates in Bangladesh. *Gut* 1989;30:492-5.
13. Dettmer A. Loperamide oxide in the treatment of acute diarrhea in adults. *Clin Ther* 1994;16:972-80.
14. Bergström T, Alestig K, Thorén K, Trollfors B. Symptomatic treatment of acute infectious diarrhoea: loperamide versus placebo in a double-blind trial. *J Infect* 1986;12:35-8.
15. Dreverman JW, Van der Poel AJ. Loperamide oxide in acute diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. The Dutch Diarrhoea Trialists Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:441-6.
16. Hughes IW. First-line treatment in acute non-dysenteric diarrhoea: clinical comparison of loperamide oxide, loperamide and placebo. UK Janssen Research Group of General Practitioners. *Br J Clin Pract* 1995;49:181-5.
17. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:2202-22.
18. Hochter W, Chase D, Hagenhoff G. *Saccharomyces Boulardii* in acute adult diarrhea. *Munch Med Wschr* 1990;132:188-192.
19. Mansour-Ghanaei F, Dehbashi N, Yazdanparast K, Shafaghi A. Efficacy of *saccharomyces boulardii* with antibiotics in acute

- amoebiasis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1832-3.
20. Leman P. Clinical and microbiological features of suspect sporadic food poisoning cases presenting to an accident and emergency department. *Commun Dis Public Health* 2001;4:209-12.
 21. Chan SS, Ng KC, Lam PK, Lyon DJ, Cheung WL, Rainer TH. Predictors of positive stool culture in adult patients with acute infectious diarrhea. *J Emerg Med* 2002;23:125-30.
 22. Cadwgan AM, Watson WA, Laing RB, MacKenzie AR, Smith CC, Douglas JG. Presenting clinical features and C-reactive protein in the prediction of a positive stool culture in patients with diarrhoea. *J Infect* 2000;41:159-61.
 23. Laing RB, Lee C, Leen CL. An audit of the clinical features and use of antimicrobials in adult diarrhoea. *J Infect* 1996;32:17-21.
 24. Watson B, Ellis M, Mandal B, Dunbar E, Whale K, Brennan J. A comparison of the clinico-pathological features with stool pathogens in patients hospitalised with the symptom of diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 1986;18:553-9.
 25. Chan SS, Ng KC, Lyon DJ, Cheung WL, Cheng AF, Rainer TH. Acute bacterial gastroenteritis: a study of adult patients with positive stool cultures treated in the emergency department. *Emerg Med J* 2003;20:335-8.
 26. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.