

# Antibiyotiğe bağlı ishallerde probiyotiğin önemi

## The importance of probiotics in antibiotic associated diarrhea

Murat DUMAN, Aykut ÇAĞLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir

### ÖZ

Antibiyotikler çocuklarda en sık reçete edilen ilaçlardır ve buna bağlı antibiyotik ilişkili ishal (Aİİ) sık olarak gözlenmektedir. Antibiyotik tedavisi gastrointestinal sistem florasında kolonizasyon direncini bozarak, çoğunlukla ishal olmak üzere farklı semptomlara neden olmaktadır. Özellikle penisilin, sefalosporin, klindamisin gibi anaerobik etkinliği olan antibiyotikler, sıklıkla ishale neden olmaktadır. Semptomlar hafif, kendi kendini sınırlayan ishalden, özellikle *Clostridium difficile* ilişkili ishal gibi ağır klinik bulgulara kadar değişmektedir. Antibiyotik ilişkili ishal antibiyotik tedavi uyumsuzluğunun önemli bir nedendir. Probiyotikler, antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında, immun regülatuar ve antibakteriyel etki ile intestinal sistemdeki mikrobiyal dengeyi iyileştirerek, intestinal mikroekolojiyi düzeltir ve devamını sağlar. Probiyotik çalışmalarına artan bir ilgi vardır ve Aİİ'nin önlenmesinde ve tedavisinde probiyotiklerin etkinliği ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. Çalışmaların kalitesi, probiyotik cinsi, dozu ve süresindeki heterojeniteye rağmen, elde edilen kanıtlar Aİİ önlenmesinde probiyotiklerin koruyucu etkili olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, hangi probiyotiğin, hangi antibiyotik kullanımında ve hangi hastada daha etkili olduğunu saptamak için daha fazla klinik çalışmaya gereksinim vardır. Çocuklarda *C. difficile* enfeksiyonunun önlenmesinde probiyotiklerin etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Probiyotiklerin *C. difficile* enfeksiyonunun tedavisindeki yeriyile ilişkili erişkinlerde sınırlı veri varken çocuklarda bu konuyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Probiyotik, antibiyotik ilişkili ishal, çocuk

### ABSTRACT

Antibiotics are the most frequently prescribed drugs in children and antibiotic-associated diarrhea (AAD) is frequently observed in this population. Antibiotic treatment cause different symptoms mostly diarrhea. by impairing resistance of colonization in gastrointestinal flora. In particular, antibiotics with anaerobic activity, such as penicillin, cephalosporin, clindamycin frequently cause diarrhea. Symptoms range from mild clinical findings such as self-limiting diarrhea, to severe particularly *Clostridium difficile* associated diarrhea. Antibiotic-associated diarrhea is an important reason for the noncompliance with antibiotic treatment. Probiotics maintain and restore intestinal microecology by improving microbial balance in the intestinal tract with their antibacterial and immune regulatory effects during or after antibiotic treatment. There is growing interest in studies on probiotics and evidence of the effectiveness of probiotics in the prevention and treatment of AAD is also increasing. Despite heterogeneities concerning probiotic strain, dose, duration of use, and the qualities of the studies performed, the evidence obtained supports the protective effect of probiotics in preventing AAD. Nevertheless, further studies are needed to determine which probiotics have the greatest efficacy and for which patients receiving which specific antibiotics. There are limited data regarding the effectiveness of probiotics in the prevention of *C. difficile* infection in children. There are limited data about the place of probiotics in the treatment of *C. difficile* infection in adults, and adequate number of studies have not been performed in children about this issue.

**Key words:** Probiotics, antibiotic-associated diarrhea, children

**Alındığı tarih:** 16.08.2016

**Kabul tarihi:** 17.10.2016

**Yazışma adresi:** Prof. Dr. Murat Duman, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir

**e-mail:** mduman@deu.edu.tr

## GİRİŞ

Antibiyotikler çocukluk çağında en sık reçete edilen ilaçlardır <sup>(1-3)</sup>. Bu antibiyotiklerin büyük bir kısmının da gereksiz yere kullanılması, bakteriyel direnç gelişimi ve ayrıca farklı yan etkilerin oluşmasına yol açmaktadır <sup>(2)</sup>. Antibiyotik kullanımı, gastrointestinal sistemde normal flora kolonizasyonunu bozarak, birçok klinik bulguyla birlikte karın ağrısı ve ishal gelişimine neden olmaktadır <sup>(1)</sup>. Antibiyotik alımından sonra başlayan ve başka bir etiyolojik neden bulunmayan ishaller antibiyotik ilişkili ishal (Aİİ) olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütüne göre ishal, 24 saat içinde 3 ya da daha fazla gelişen sulu dışkılama olarak tanımlanır. Buna rağmen, pediatrik yaş grubu çalışmalarında Aİİ tanımı farklılık göstermektedir. Sıklığı 1 ile 3 arasında, 24 ile 48 saat içinde olan sulu dışkılamalar da Aİİ tanımlaması içine dahil edilmiştir <sup>(1)</sup>. İshal, antibiyotik alımından sonra, 2 aya kadar olan süre içinde gelişebilir <sup>(4)</sup>. Çocuklarda ishale en sık neden olan antibiyotikler, ampisilin, amoksisilin klavulonat, sefalosporinler, klaritromisin ve florokinolon gruplarıdır <sup>(5,6)</sup>. Klinik bulgular basit ishalden kolit, toksik megakolon gibi çok ağır tablolara kadar birçok şekilde karşımıza çıkabilmektedir <sup>(7)</sup>.

Probiyotikler uygun dozda kullanıldıklarında konakçı sağlığında yararlı etkiler sağlayan mikrobiyal hücre preparatları veya mikrobiyal hücre komponentleri olarak tanımlanırlar. Etkilerini patojenik bakterilerin mukoza epiteline bağlanmalarını ve çoğalmalarını engelleyerek, bağırsak bariyer fonksiyonlarını iyileştirerek, immun sistemi düzenleyerek gösterirler <sup>(27)</sup>. Probiyotiklerin proflaktik veya tedavi amaçla kullanıldığı pek çok klinik durumla ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Akut enfeksiyöz ve antibiyotik ilişkili ishal, atopik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, iritabil bağırsak sendromu, kabızlık, nekrotizan enterokolit, ekstraintestinal infeksiyonlar, kanser bu çalışma alanlarının en önemlileridir <sup>(8)</sup>. Antibiyotik ilişkili ishal de hem proflaktik amaçlı hem de tedavi amaçlı olarak yapılan çalışmalarda kullanılan probiyotiklerin cinsi, dozu, uygulama süresi, uygulama yolu çoğunlukla farklılık göster-

mektedir <sup>(4)</sup>. Bu derlemede probiyotiklerin Aİİ'lerin önlenmesi ve tedavisindeki yerinden söz edilecektir.

## Epidemiyoloji

Toplumda Aİİ sıklığı %5 ile %62 arasında değişmektedir. Antibiyotik kullanımının başlangıcından 2 aya kadar olan sürede gelişebilir <sup>(4)</sup>. Antibiyotik ilişkili ishal insidansı hastanın yaşı, sağlık durumu, hastanede yatıp yatmadığı ve kullanılan antibiyotik cinsi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterir <sup>(7)</sup>. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan çocuklarda ishal gelişme sıklığı ise %11 ile %40 arasında değişmektedir <sup>(4,6)</sup>. Pediatrik yaş grubunda küçük yaş, erişkinlerde ise 65 yaş üstünde olmak risk faktörü olsa da genel olarak bakıldığında çocuk ve erişkinlerde Aİİ gelişme sıklığı benzerlik göstermektedir <sup>(6,9,10)</sup>. Yapılan çalışmalarda, hastanede yatan çocuklarda Aİİ gelişme sıklığı %33 gibi yüksek değerler rapor edilirken, ayaktan tedavi alan çocuklarda Aİİ gelişme sıklığı %6-11 arasında bildirilmektedir <sup>(6,10)</sup>. Daha ağır bir tablo olan antibiyotik ilişkili kolit genellikle *C. difficile* ile ilişkilidir ve sıklığı %5-10 arasında, pseudomembranöz kolitin sıklığı ise %0,1-1 arasında bildirilmektedir <sup>(11)</sup>. Ülkemizde Karaaslan ve ark. <sup>(12)</sup> tarafından yapılan çalışmada, CDİİ insidansının 4-9/1000 olarak rapor edilmiştir.

## Patofizyoloji

İnsan vücudu, birçok mikroorganizmanın bulunduğu kompleks bir toplulukla kolonizedir. Bu topluluğa mikrobiyota denir. İnsan vücudunda bulunan her bölgenin kendine ait mikrobiyotası bulunmaktadır. Gastrointestinal sistem, bu mikrobiyotalar içinde yaklaşık 400 tür bakteri ve 1014 mikroorganizma ile en yoğun kolonize olan bölgedir <sup>(13-15)</sup>.

Antibiyotik kullanımı ile intestinal mikrobiyota içindeki kolonizasyon dengesi bozulmakta ve ishal ortaya çıkmaktadır. Antibiyotik ilişkili ishal oluşmasında iki önemli mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki kolonizasyon direncinin bozulması sonucu patojen mikroorganizmaların çoğalmasındır <sup>(7,15)</sup>. Mikrobiyota içinde kommensal olarak bulunan bazı bakteriler tarafından birçok bakteriyosin salgı-

lanmaktadır. Bu bakteriyosinler *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *C. botulinum*, *C. perfringens* and *C. difficile* gibi patojen bakteriler üzerinde bakteriyosidal etki göstererek invazyonlarına engel olmaktadır<sup>(15)</sup>. Dolayısı ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı yararlı bakterilerin azalmasına ve patojen bakterilerin çoğalmasına neden olarak ishal gelişimine neden olmaktadır. İntestinal emilimi iyi olmayan ya da enterohepatik sirkülasyonu yüksek olan klindamisin, sefiksim, seftriakson gibi antibiyotiklerde bu etki daha belirgindir<sup>(7)</sup>. Bir diğer önemli mekanizma ise mikrobiyota içerisinde devam eden metabolik aktivitenin bozulmasıdır. Normal bir mikrobiyota içerisinde karbonhidratların fermantasyonu sonucu oluşan bütirat, asetat ve propionik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri patojen bakteriler üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir<sup>(16)</sup>. Kısa zincirli yağ asitleri gibi diğer metabolizma ürünleri olan laktat ve organik asitler, pH üzerinde düşürücü etki göstererek, bazı patojen bakterilerin çoğalmasına engel olmaktadır<sup>(16)</sup>. Antibiyotik kullanımı ile kısa zincirli yağ asitlerinin azalması ve fermente edilmemiş karbonhidratların birikimi sonucu ozmotik ishal oluşur<sup>(7)</sup>.

### **Klinik bulgular ve risk faktörleri**

Antibiyotik ilişkili ishal, basit ishal tablosundan *C. difficile* ilişkili çok ağır klinik tablolara kadar birçok şekilde ortaya çıkabilir. En sık görülen tablo, *C. difficile* ilişkili olsun ya da olmasın, basit ishaldir<sup>(11)</sup>. İshal antibiyotik kullanımı sırasında ya da antibiyotik kesildikten sonrada 2 ila 8 hafta sonra gelişebilir. İshal süresi genellikle 1 ila 7 gün arasında değişmektedir<sup>(7)</sup>. Çocuklar üzerinde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, ishalin antibiyotik tedavi başlangıcından sonra ortalama 5 gün (1-15) içinde başladığı, süresinin ise ortalama 4 gün (2-17) sürdüğü bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Eğer hastada bol sulu bir ishale kramp tarzında karın ağrısı eşlik ediyor ise kolit düşünülmelidir. Antibiyotik ilişkili kolit tablosunda sıklıkla görülen bulgular: Ateş, bulantı, iştahsızlık ve halsizliktir<sup>(7,17)</sup>. Bu durumda sıklıkla lökositoz, akut faz reaktanlarında artış ve hipoalbuminemi tabloya eşlik eder<sup>(7,11)</sup>. Gaitada lökosit ve eritrosit görülebilmesine

rağmen, hematokezya beklenen bir bulgu değildir<sup>(11,17,18)</sup>. Sigmoidoskopide nonspesifik diffüz ya da yama tarzında inflamasyon bulguları görülür fakat pseudomembran görülmez<sup>(7,17)</sup>. Bu hastalar, paralitik ileus ve toksik megakolon gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır<sup>(18)</sup>. Bu nedenle acilen tedavi başlanarak klinik tablonun daha da kötüleşmesinin önüne geçilmelidir<sup>(17,18)</sup>.

Pseudomembranoz enterokolit (PEK) ise çok daha dramatik bir tablodur. Büyük çoğunluğun da etken *C. difficile*'dir<sup>(7)</sup>. Clostridium difficile ilk olarak 1978'de ishal etkeni olarak tanımlanmıştır ve günümüzde hastane kaynaklı kolitin en sık nedeni olarak gösterilmektedir<sup>(19,20)</sup>. Her antibiyotik ile ilişkili olabilmesine rağmen, en sık penisilin, ampicilin, sefalosprinler, klindamisin ve daha az olarak trimetoprim sulfometoksazol ve metranidazol ile ilişkilidir<sup>(21)</sup>. Kim ve ark.<sup>(22)</sup> tarafından yapılan çalışmada, tekli antibiyotik kullanımından daha çok 3'ten fazla antibiyotik kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. En sık görülen tipik bulgular bol sulu ishal, kramp tarzında karın ağrısı, lökositoz olmasına rağmen, ender olarak ishal olmadan toksik megakolon, akut batın veya akut apandisit gibi atipik tablolar ile prezante olabilmektedir<sup>(21)</sup>. Tedaviye yanıt vermeyen ya da ağır klinik bulguları olan hastalarda komplikasyon görülme olasılığı artmaktadır. Pseudomembranoz enterokolitte görülen komplikasyonlar: Akut böbrek yetmezliği, hipokalemi, hipoproteinemi ve daha az sıklıkla toksik megakolon ve şoktur<sup>(21)</sup>. Tedaviye rağmen, kötüleşen ve ciddi karın ağrısı, organ yetmezliği, kolon duvarında seroza altı hava, BT'de kötüleşme ya da peritonit bulguları olan hastalarda cerrahi konsültasyonu istenmelidir<sup>(23)</sup>.

Yapılan pediatrik çalışmalarda, Aİİ gelişiminde en önemli risk faktörü olarak küçük yaş ve amoksisilin klavulanat kullanımı olduğu bildirilmiştir<sup>(6,10)</sup>. Erişkinlerde *C. difficile* enfeksiyonları için risk faktörleri net bir şekilde ortaya koyulmuş olmasına rağmen, çocuklarda yeterli çalışma yoktur. Ülkemizde yapılan tek merkezli bir çalışmada ise, alta yatan kronik bir hastalık olması, pediatrik yoğun bakım ve hematoloji/onkoloji servisi yatışı CDİİ için risk faktö-

rü olarak belirlenmiştir <sup>(12)</sup>. Erişkin yaş grubunda daha çok sefalosporin ve aminoglikozid ve florokino- lon grubu antibiyotik kullanımı risk faktörü bildiril- miştir <sup>(24)</sup>. Tablo 1’de *C. difficile* ilişkili enfeksiyon için risk faktörleri verilmiştir <sup>(25)</sup>.

**Tablo 1. Çocuklarda *C. difficile* ilişkili enfeksiyon risk faktör- leri <sup>(25)</sup>.**

---

Küçük yaş (1-4 yaş)
Uzun süreli hastane yatışı
Gastrostomi veya jejunostomi tüpü ile beslenme
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Kök hücre ya da solid organ nakli
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Neoplastik hastalık
İmmun yetmezlik ve HIV
Kistik fibrozis
Fungal enfeksiyonlar
Viral gastroenterit

---

### Probiyotiklerin antibiyotik ilişkili ishaldeki yeri

Konağın gastrointestinal mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyecek yeterli mikroorganizmayı içeren besin ya da ağızdan alınan preperatlara probiyotik denir <sup>(8)</sup>. En sık kullanılan ve laktik asit üreten probi- yotik bakteri türleri *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria*’dır. Yine patojen olmayan *Escherichia coli* Nissle 1917 de hala kullanılmaktadır. En sık kullanılan probiyotik maya ise *Saccharomyces boulardii*’dir <sup>(26)</sup>. Tablo 2’de probiyotik olarak kulla- nılan mikroorganizmalar gösterilmiştir <sup>(27)</sup>.

**Tablo 2. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar <sup>(27)</sup>.**

---

Bakteriler
• <i>Bifidobacterium lactis</i>
• <i>Bifidobacterium breve</i>
• <i>Lactobacillus GG</i>
• <i>Lactobacillus reuteri</i>
• <i>Lactobacillus acidophilus</i>
• <i>Lactobacillus bulgaricus</i>
• <i>Streptococcus thermophilus</i>
• <i>Enterococcus</i>
• <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
Mantar
• <i>Saccharomyces boulardii</i>

---

Probiyotikler birçok farklı mekanizma ile mikro- biyota üzerinde etki göstermektedir. En çok kullanı- lan probiyotik türlerinden olan *Lactobacillus* ve

*Bifidobacterium* gibi probiyotikler laktik asit salgıla- yarak intestinal pH’ı düşürür ve bakteriyel koloniza- yona engel olurlar <sup>(8,28)</sup>. Yine probiyotikler tarafından üretilen bakteriyosinler patojen bakterilerin çoğalma- sını engelleyerek kolonizasyon rezistansını arttırırlar <sup>(15,28)</sup>. Bir diğer mekanizma da probiyotiklerin immu- nomodülasyon etkisidir. Probiyotik ürünler intestinal sistemde fagositik sistemi, lenfositleri ve makrofajla- rı aktive ederler. Aynı zamanda IgA sekresyonunu arttırırlar <sup>(28)</sup>.

Probiyotiklerin Aİİ’nin hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, özellikle laktik asit üre- ten bakteriler tek veya kombine olarak, farklı dozlar- da ve sürelerde kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunlu- ğu ishal gelişiminin önlenmesi üzerine yapılmıştır.

### Antibiyotik ilişkili ishal gelişiminin önlenmesinde probiyotik kullanımı

Birçok probiyotik türü olması, farklı formlarda ve farklı içerikte olması nedeni ile yapılan klinik çalış- malarda, hangi türün kullanıldığı önem kazanmakta- dır. Antibiyotik ilişkili ishalde probiyotiklerin etkinli- ğinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında, farklı kombinasyonlarda ve farklı hasta gruplarında yapıldığı görülmektedir. Tüm bu çalışmaların sonuç- larının değerlendirildiği üç büyük meta - analiz çalış- ması 2011, 2012 ve 2015 yıllarında yayınlanmıştır <sup>(4,29,30)</sup>. 2011 yılında yayınlanan Cochrane metaanalizi- zinde, 16 çalışmada 1516 hasta ve 1425 kontrol grubu olmak üzere toplam 2941 hasta çocuk de ğer- lendirilmiştir <sup>(4)</sup>. Bu hastalarda üst ve alt hava yolu enfeksiyonları, otitis media, gastroenterit, cilt enfek- siyonları, menenjit, septisemi gibi nedenlerle ayaktan ya da hastaneye yatırılarak antibiyotik kullanıldığı saptanmıştır. Bu çocukların cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışmalarda, çoğunlukla hastalara amoksisilin, sefalosporinler, makrolidler, amoksisilin-klavulonat, aminoglikozid gibi antibiyotiklerin tek ya da kombine olarak oral yolla verildiği, üç çalışmada ise bazı hastalara intra- venöz ve intramüsküler yolla verildiği ve tüm çalış- malarda antibiyotik kullanım süresinin 3 ila 30 gün

arasında değiştiği bildirilmiştir. Toplam altı (4 plasebo kontrollü, 1-formula kontrollü, 1-tedavisiz kontrollü) çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde probiyotiklerin antibiyotik ilişkili ishal insidansını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Altı plasebo-kontrollü, iki tedavisiz-kontrollü ve bir diosmektit-kontrollü çalışma da ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, bu çalışmaların yedisinde istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da probiyotiklerin etkili olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, antibiyotik ilişkili ishal insidansı probiyotik alan grupta %9, kontrol grubunda ise %18 bulunmuş ve probiyotiklerin Aİİ'nin önlenmesinde etkin olduğu sonucu çıkarılmıştır (2874 hasta, RR 0,52; %95 CI, 0,38-0,72). Önemli sonuçlardan biri de probiyotik minimal efektif dozun 5 milyar CFU/gün olarak saptanmasıdır. Bulantı-kusma, konstipasyon, tat almada bozukluk, iştah azalması gibi bazı hafif yan etkiler bildirilmiş olsa da hasta ve kontrol grupları arasında yan etki görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçların kanıt değeri düşük olmakla beraber, probiyotikler genel olarak iyi tolere edilmişlerdir ve hiçbir çalışmada ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Beş çalışmanın sonuçlarına göre, probiyotik kullanımının ortalama ishal süresini yaklaşık 18 saat kadar azalttığı ve bu sonucun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, probiyotik suşlarının, dozlarının, kullanım sürelerinin ve çalışmaların kanıt düzeylerinin heterojen olmasına rağmen, genel olarak probiyotiklerin özellikle 5 milyar CFU/gün ve üzerindeki dozlarda Aİİ'ni önlemede etkili olduğu görülmüştür. Özellikle yüksek doz (>5 milyar CFU/gün) kullanılan çalışmalarda çıkan sonuç, bir Aİİ önlenmesi için 7 hastaya probiyotik verilmesidir <sup>(4)</sup>.

Tüm yaş gruplarını içine alan ve 2012 yılında yayınlanan diğer bir derlemede, 82 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş, bunlardan 63 çalışmada antibiyotikle birlikte probiyotik başlandığında, ishal gelişiminin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı saptanmıştır (11811 hasta; RR 0,58; %95 CI, 0,50-0,68). Bu çalışmada ise

1 hastada ishal gelişiminin önlenmesi için 13 hastaya probiyotik başlanması gerektiği sonucu bulunmuştur. Çalışmaların büyük kısmında *Lactobacillus* suşu tek başına ya da kombine olarak kullanılmıştır. Ek olarak *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* ve *Bacillus* suşlarının da kullanıldığı görülmüştür. Bu göreceli etkinliğin suş bağımlı olabileceği düşünülmüş, ancak kullanılan probiyotikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Değerlendirilen çalışmalarda, ciddi bir yan etki görülmediği belirtilse de bu konudaki çalışmaların ve verilerin yeterli olmadığı bildirilmiştir. Yaş grupları, antibiyotik kullanım süresi ve klinik endikasyon açısından da anlamlı fark saptanmayan bu analiz sonucunda özellikle hangi suşun ve hangi dozun daha etkili olduğu konusunda daha ayrıntılı çalışmalara duyulan gereklilik üzerinde durulmuştur <sup>(29)</sup>. Son olarak 2015 yılında yayınlanan bir meta analizde, 3938 pediatrik yaş grubundan hastada, probiyotik kullanımının Aİİ'ni önlemedeki rolü değerlendirilmiştir. Probiyotik alan grupta Aİİ insidansı %8 iken, kontrol grubunda %19 olarak saptanmıştır (RR 0,46; %95 CI 0,35-0,61). Bir hastada ishal gelişimini önlemek için 10 hastanın tedavi edilmesi gerektiği ve orta düzeyde önleyici etki için *Lactobacillus rhamnosus* ya da *Saccharomyces boulardii* suşlarından 5-40 milyar ünite/gün verilmesi gerektiği ortaya koyulmuştur <sup>(30)</sup>.

Sonuç olarak, sağlıklı çocuklarda Aİİ'ni önlemek için antibiyotikle birlikte başlangıçtan itibaren probiyotik kullanımı önerilse de, immunsuprese ve santral venöz kateteri olan çocuklarda ayrıntılı çalışmalar olmadığı için probiyotik kullanımından kaçınılmalıdır <sup>(4,8,30)</sup>. Kullanılacak probiyotik dozunun yüksek tutulması etkinlik açısından önemlidir.

### **Clostridium difficile ilişkili ishalin önlenmesinde probiyotik kullanımını**

*Clostridium difficile* ilişkili ishal basit ishalden PEK ve ölüm gibi çok ağır klinik tablolara kadar birçok şekilde karşımıza çıkabilmekte ve yüksek tedavi maliyeti gerektirmektedir. *C. difficile* ilişkili ishalle ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğu erişkin



hasta grubunu içermektedir. Bu çalışmalardaki probiyotik cinsi, dozu ve süreside birbirinden oldukça farklıdır. Bu konuda yapılan çocuk ve erişkin çalışmaların birlikte değerlendirildiği, 2013 yılında yapılan Cochrane metaanalizinde, 23 çalışma ve 4213 hasta değerlendirildiğinde probiyotiklerin *C. difficile* ilişkili ishal (CDİİ) riskini %64 oranında azatlığı gösterilmiştir. *Clostridium difficile* ilişkili ishal insidansı probiyotik kullanan grupta %2,0 iken plasebo ya da tedavisiz kontrol grubunda ise %5,4 (RR 0.36, 95% CI 0.26-0.51) olarak bulunmuştur<sup>(31)</sup>. Hastanede yatış süresi üzerine etkisinde, yeteri kadar veri olmaması nedeni ile istatikselsel olarak anlamlı bir azalma gösterilememiştir. Bu bulgularla antibiyotiğe bağlı *C. difficile* ilişkili ishal insidansı %5 olan toplumlarda antibiyotikle birlikte probiyotik verildiğinde her 1000 kişide 33 CDİİ önlenmiş olacaktır. Ancak öngörülen CDİİ insidansı çoğu toplum için oldukça yüksektir. Günümüzdeki verilerle CDİİ'in önlenmesinde probiyotik kullanımı orta derecede kanıt düzeyine sahiptir ve kullanımı ancak kısa süreli immunsupresyonu ve ağır klinik bulguları olmayan seçilmiş erişkin olgularla sınırlandırılmalıdır. Çocukluk yaş grubunda *C. difficile* ilişkili ishalin önlenmesinde probiyotik kullanımını önermek için veriler yetersizdir ve Amerikan Pediatri Akademisi, son önerilerinde probiyotiklerin rutin kullanımını önermemektedir<sup>(31)</sup>.

### **Antibiyotik ilişkili ishal ve *Clostridium difficile* ilişkili ishal tedavisinde probiyotik kullanımı**

Antibiyotik ilişkili ishal gelişen hastalarda düşünülmesi gereken ilk yol antibiyotiğin kesilmesi ya da alternatif bir ilacın seçilmesidir. Antibiyotik ilişkili ishallerin birçoğu antibiyotiğin kesilmesinden sonra genellikle bir hafta içerisinde sonlanmaktadır<sup>(7)</sup>. Çocukluk yaş grubunda antibiyotik ilişkili ishallerin tedavisinde probiyotik kullanımı ile ilişkili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

*Clostridium difficile* ilişkili ishal tedavisinde de ilk basamak sorumlu olan antibiyotiğim kesilmesi ve orta-ağır klinik bulguları olan hastalarda uygun tedavinin zaman kaybetmeden başlanmasıdır. Tedavide,

hafif, orta ve ilk rekürens olan olgularda metranidazol, ağır, komplike ve birden fazla rekürens olan olgularda ise oral vankomisin kullanımı önerilmektedir. Spesifik antibiyotik tedavisi ile birlikte probiyotiklerin kullanılmasını destekleyen yeterli veri olmaması, immunsuprese ve kateteri olan kritik hastalarda sepsis bildirilmesi nedeni ile rutin kullanımı önerilmemektedir<sup>(32-34)</sup>. Buna rağmen bazı çalışmalarda, *Saccharomyces boulardii* ve yüksek doz vankomisin birlikte kullanıldığında rekürens CDİİ sıklığının azaldığı bildirilmiştir<sup>(35)</sup>.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, antibiyotik tedavisi ile birlikte yüksek dozlarda probiyotik başlandığında antibiyotik ilişkili ishal gelişimini anlamlı oranda azaltmaktadır. *Clostridium difficile* ilişkili ishal gelişiminin önlenmesinde probiyotiklerin etkinliğini gösteren veriler orta derecede kanıt düzeyine sahiptir. Probiyotiklerin etkileri çoğunlukla tür ve doz ile ilişkilidir. Bu nedenle spesifik durumlarda hangi tür probiyotiğin, hangi dozda ve sürede kullanılacağı ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

### **KAYNAKLAR**

1. Johnston BC, Supina AL, and Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006;175:377-383. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051603>
2. Clavenna A, and Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:749-755. <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0679-7>
3. Rossignoli A, Clavenna A, and Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:1099-106. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0376-3>
4. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, and Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004827. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004827.pub3>
5. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-339. <https://doi.org/10.1056/NEJMc011603>
6. Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:22-26. <https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00004>
7. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology,

- trends and treatment. *Future Microbiol* 2008;3:563-578.  
<https://doi.org/10.2217/17460913.3.5.563>
8. Thomas DW, and Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010;126:1217-1231.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2010-2548>
  9. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249-1257.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61218-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61218-0)
  10. Damrongmanee A, and Ukarapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai* 2007;90:513-517.
  11. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998;16:292-307.  
<https://doi.org/10.1159/000016879>
  12. Karaaslan A, Soysal A, Yakut N, Akkoc G, Demir SO, Atici S, et al. Hospital acquired Clostridium difficile infection in pediatric wards: a retrospective case-control study. *Springerplus* 2016;5:1329.  
<https://doi.org/10.1186/s40064-016-3013-8>
  13. Antunes LC, Han J, Ferreira RB, Lolic P, Borchers CH, and Finlay BB. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1494-503.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01664-10>
  14. Madsen KL. The use of probiotics in gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15:817-822.  
<https://doi.org/10.1155/2001/690741>
  15. Lawley TD, and Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology* 2013;138:1-11.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x>
  16. Gantois I, Ducatelle R, Pasmans F, Haesebrouck F, Hautefort I, Thompson A, et al. Butyrate specifically down-regulates salmonella pathogenicity island 1 gene expression. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:946-949.  
<https://doi.org/10.1128/AEM.72.1.946-949.2006>
  17. Kelly CP, Pothoulakis C, and LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-262.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199401273300406>
  18. Sunenshine RH, and McDonald LC. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* 2006;73:187-197.  
<https://doi.org/10.3949/ccjm.73.2.187>
  19. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, and Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-534.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM197803092981003>
  20. Khanna S, and Pardi DS. Clostridium difficile infection: new insights into management. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1106-1117.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.016>
  21. Surawicz CM, and McFarland LV. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion* 1999;60:91-100.  
<https://doi.org/10.1159/000007633>
  22. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, Prasad P, Asti L, Zoltanski J, et al. Risk factors and outcomes associated with severe clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:134-138.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182352e2c>
  23. Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML, Bartlett JG, and Lillemoie KD. Pseudomembranous colitis: a surgical disease? *Surgery* 1994;116:491-496.
  24. de Blank P, Zaoutis T, Fisher B, Troxel A, Kim J, and Aplenc R. Trends in Clostridium difficile infection and risk factors for hospital acquisition of Clostridium difficile among children with cancer. *J Pediatr* 2013;163:699-705 e1.
  25. Pant C, Deshpande A, Altaf MA, Minocha A, and Sferra TJ. Clostridium difficile infection in children: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin* 2013;29:967-984.  
<https://doi.org/10.1185/03007995.2013.803058>
  26. Balakrishnan M, and Floch MH. Probiotics, probiotics and digestive health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:580-585.  
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328359684f>
  27. Duman M. Akut ishallerin önlenmesi ve tedavisinde probiyotikler. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences* 2012;8:27-33.
  28. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:449-458.  
<https://doi.org/10.2146/ajhp090168>
  29. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959-1969.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.3507>
  30. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, and Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD004827.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd004827.pub4>
  31. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD006095.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd006095.pub3>
  32. Schutze GE, and Willoughby RE. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics* 2013;131:196-200.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2012-2992>
  33. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-455.  
<https://doi.org/10.1086/651706>
  34. Enache-Angoulvant A, and Hennequin C. Invasive Saccharomyces infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005;41:1559-1568.  
<https://doi.org/10.1086/497832>
  35. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-1017.  
<https://doi.org/10.1086/318130>