

Akut Gastroenteritlerin Tedavisinde Probiyotiklerin Rolü

The Role of Probiotics in the Treatment of Acute Gastroenteritis

Öz

Akut gastroenteritler çocukluk çağında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Mortaliteyi azaltmada koruyucu önlem olarak en önemli faktör anne sütü alımıdır. Bağırsak mikrobiyotası patojenlere karşı savunmada oldukça önemlidir. Bağırsak mukozasını örten sağlıklı bir mukus tabakası varlığı inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkları önlemede önemli bir rol üstlenmektedir. Probiyotiklerin müsin ekspresyonunu düzenleyerek ve müsin tabakasını etkileyerek bağırsak immün sistemini dolaylı olarak etkiledikleri gösterilmiştir. Özellikle antibiyotik ilişkili ishallerde ve viral gastroenteritlerin seyrinde bağırsak mukozası üzerine yararlı etkileri olduğu gösterildikten sonra invazif gastroenterit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve nekrotizan enterokolit dahil birçok gastrointestinal durumla ilişkilendirilmektedirler. Probiyotiklerin enfeksiyon seyri sırasında intestinal hasarı önleyici ya da koruyucu potansiyel etkileri gösterilmiş olmasına rağmen özellikle immün yetersizlik hastalarında olası septisemi riski konusunda bazı çekinceler mevcuttur. Bu nedenle riskli gruplarda septisemi mekanizmasını araştırarak in vitro ve in vivo çalışmaların yapılması gereklidir.

Abstract

Acute gastroenteritis can cause significant morbidity and mortality in childhood. Breastfeeding is the most important factor as a preventive strategy in reducing mortality. Gut microbiota is very important to defense with the pathogens. A healthy mucus layer on the gut mucosa plays an important role in preventing inflammatory and infectious diseases. Probiotics have been demonstrated to regulate mucin expression and influencing the properties of the mucus layer and indirectly regulate the gut immune system. After having demonstrated the favorable effects of probiotics on the gut mucosa especially during viral gastroenteritis and antibiotic related gastroenteritis, they are associated with many gastrointestinal conditions including invasive gastroenteritis, inflammatory bowel diseases and necrotizing enterocolitis. Although the potential of probiotics to prevent or reverse intestinal damage during infection was demonstrated, there are some conflict about the possible septicemia risk especially in immunocompromise patients. Therefore, a combination of in vitro and in vivo mo-

Yrd. Doç. Dr.

Bilge ALDEMİR KOCABAŞ

Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim
Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim
Dalı

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Dr. Aysun YAHŞİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim
Dalı / Cebeci-Ankara

Tel/phone: +90 242 249 65 20

mail: bkocabas@akdeniz.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Probiyotik, enfeksiyöz, diyare,
anne sütü.

Keywords:

Probiotic, infectious, diarr-
hea, breast milk..

Geliş Tarihi - Received

03/09/2017

Kabul Tarihi - Accepted

15/10/2017

dels is essential to investigate the mechanisms of septicemia in risky groups.

Akut Gastroenteritlerde

Epidemiyoloji ve Patogenez

Akut gastroenteritler sırasında gelişen sıvı ve elektrolit kayıpları günümüzde çocuklarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yerini korumaktadır. Çocukluk çağı mortalite nedenlerine bakıldığında, akut gastroenterite bağlı mortalite %18 olarak bildirilmektedir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda yılda 700 milyondan fazla ishal atağı gelişmektedir (1). Dünya genelinde son yıllarda mortalite oranlarında belirgin azalma kaydedilirken gastroenterit insidansı değişmemektedir. Mortalitedeki düşüşün temel nedeni sağlık hizmetlerindeki gelişmeler, oral rehidrasyon sıvıları kullanımının yaygınlaşması ve temelde anne sütü ile beslenmenin öneminin anlaşılması olmasına bağlanabilirse de yaş, etnik köken, sağlık bakımları ve sanitasyon koşullarına göre mortalite oranlarında bölgeler arası farklılıklar görülebilmektedir. İshale bağlı ölümler Amerika, Avrupa ve batı Pasifik bölgelerinde %4 oranında görülürken Afrika, Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz ülkelerinde %12'leri bulmaktadır. Mortalite oranlarındaki azalmanın bir diğer nedeni olarak özellikle Birleşik Devletler'de 2006 yılında rotavirus aşısının rutin kullanıma girmesi ile rotavirusa bağlı hastaneye yatış oranlarının %72'den %33'e gerilemesi gösterilebilir (1-4).

Gelişmiş ülkelerde bakteriyel ishaller tüm ishallerin %10-20'sinden sorumlu iken, gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel etkenlerin sıklığı artmaktadır (2). Bakteriyel gastroenterit gelişiminde en önemli risk faktörleri çevresel hijyenin kötü olması ve enteropatojenlere artmış maruziyettir. Diğer risk faktörlerini ise, erken yaş grubu, altta yatan immün yetersizlik, kızamık ve sıtma gibi enfeksiyonlar, malnütrisyon ve özellikle ilk 6 ayda anne sütü almama gibi nedenler oluşturmaktadır. Anne sütü içerdiği sekretuar antikorlar ve sitokinler ile ishale karşı koruyucu etki gösterir (1-4).

İshaller devam süresine göre akut, uzamış ve kronik ishal; patogeneziğine göre inflamatuvar, non-inflamatuvar, ozmotik ya da sekretuar ishal; içeriğine göre de sulu ve dizanterik ishal olarak farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır (1-4). İshal süresi 7 günden daha kısa sürede kendini sınırlıyorsa "akut ishal", 7-14 gün arasında devam ediyor ise "uzamış ishal", 14 günden uzun ise "persistan ishal", 30 günden daha fazla devam ediyor ya da relaps-

lar şeklinde devam ediyor ise "kronik ishal" olarak adlandırılır (2). Süreye göre yapılan bu sınıflandırma bize etken patojen hakkında fikir verebilmektedir. Akut ishaller birçok bakteriyel ya da viral etkenler ile oluşabilirken uzamış ya da persistan ishaller genellikle *Giardia* ya da *Cryptosporidium* gibi bazı parazitler ve enteroagregan *Escherichia coli* (EAEC) ve enteropatojen *E. coli* (EPEC) gibi bakteriyel etkenler ile görülebilmektedir. Kronik ishaller ise enfeksiyöz ishal olarak başlayabileceği gibi sıklıkla postenfeksiyöz bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır (malabsorbsiyon, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi). İnflamatuvar ishaller gaitada çok sayıda lökosit bulunması ya da inflamasyon göstergesi olan laktoferrin pozitifliği durumunda tanımlanır (1). İnflamatuvar ishaller *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* gibi bağırsak duvarına invazyon yapan bakteriler neden olur. Ozmotik ishaller küçük çocuklarda önemlidir. Dünya genelinde küçük çocuklarda en sık ishal nedeni rotavirus olup intestinal lümen karbonhidrat geçişi ve malabsorbsiyona neden olabilir. Sulu ishaller genellikle büyük hacimde, ateşli ya da ateşsiz seyredebilir ve kusma, karın ağrısı sıklıkla eşlik eder. Sulu ishaller birçok viral, bakteriyel, paraziter etkenler ile gelişebilir. Dizanterik ishaller ise ateş, kramp şeklinde karın ağrısı ve tenezm, sıklıkla kan ve bazen mukus içerir. Dizanterik ishaller invazyon yapan bakteriler, Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC), enteroinvazif *E. coli* (EIEC), *Yersinia*, *Clostridium* ve *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides*, *Balantidium coli* gibi parazitler neden olmaktadır. Dizanterik ishallerin tanınması hem tanısal değerlendirme hem de tedavi gerektirir. *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, sitomegalovirus (CMV), *Mycobacterium* gibi alışılmamış patojenlerin saptanması da altta yatan bağışıklığı baskılayan hastalık açısından değerlendirme gerektirmektedir (1-4).

Epidemiyolojik olarak da ishaller 5 sınıfta incelenebilir: (1) Kurumsal ishaller, (2) Antimikrobiyal ilişkili ishaller, (3) İmmün baskılı konakta gelişen ishaller, (4) Seyahat ilişkili ishaller ve (5) Besin ya da su aracılı ishaller (1).

Kreşler, bakımevleri gibi kurumlarda kazanılan ishaller bulaştırıcılığı yüksek patojenler ile kişisel ya da eşya aracılı temas veya kontamine besinlerin oral yolla alınması sonucu oluşur. Rotavirus, *Shigella* ve *Giardia* en sık bildirilen etkenler iken laboratuvar olanakları arttıkça *Cryptosporidium*, astrovirus, enterik adenovirus, calicivirus, hepatit A, sapovirus, *E. coli* 0157:H7 ve *Salmonella* gibi etkenler de saptanabilir (1-5). Sıkı hijyen önlem-

leri, kohortlama ve akılcı antimikrobiyal ilaç kullanımı enfeksiyonun kontrolünde önemlidir (5). Gastrointestinal fonksiyonlar ve immün sistem arasındaki denge üzerinde intestinal floranın büyük rolü bulunmaktadır. Antimikrobiyal ajanlar ise enterik florada farklılaşmaya neden olarak bu dengeyi değiştirmektedir. Bu değişiklik gerek gastrointestinal motilitede bozulma gerekse *Clostridium difficile* ya da *Candida albicans* gibi fırsatçı patojenlere karşı duyarlılığı artırma şeklinde olmaktadır. Antimikrobiyal tedavi alan çocuklarda diyare sıklığı %11-40 arasındadır (2). İshal şiddeti ise kendini sınırlayan hafif formdan psödomembranöz kolit, toksik megakolon ve ölüme kadar değişmektedir. Klinik bulguların şiddeti de antibiyotik türü, dozu ve de konak immün sistemi üzerine etkilerine göre değişiklik göstermektedir. Antibiyotik ilişkili kolitlerde sorumlu tutulan primer patojen *C. difficile* olup nozokomiyal antibiyotik ilişkili diyarelerde %15-25 oranında etkindir.4 Antimikrobiyal tedavi yönetim programlarının kalitesi, antimikrobiyal tedavi süresinin kısa tutulması, sefalosporin ve klindamisin gibi ilaçların kullanımının sınırlandırılması *C. difficile* ilişkili ishallerin önlenmesinde önemli yaklaşımlardır (1-4). İmmün yetersizlikli hastalarda enterik enfeksiyonlar önemli bir sorun olup genellikle fırsatçı patojenler etken olarak karşımıza çıkar. *Salmonella* ve *Listeria* enfeksiyonları dissemine hayatı tehdit edici seyredebileceği gibi CMV şiddetli kolit tablosuna, *Cryptosporidium* ve *Microsporidium* persistan daireye yol açabilmektedir. Rotavirus ve *Giardia* enfeksiyonları persistan ishal ve malabsorbsiyon ile sonuçlanabilmektedir (1-4).

Seyahat eden kişilerin yarısı varıştan sonraki ilk hafta içerisinde ishal deneyimi yaşamaktadırlar. Bu ishallerin %80-90 kadarından bakteriler sorumludur (5). En sık etken ETEC olup *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Salmonella* türleri, EAEC, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Vibrio* türleri de etken olabilmektedir. Ayrıca parazitlerden en sık *Giardia* ve *Cryptosporidium*, virüslardan ise en sık rotavirus, norovirus ve calicivirus bildirilmektedir. Besin ve su aracılı ishallerde laboratuvar ile doğrulanmış olgularda en sık bildirilen etkenler *Campylobacter*, *Listeria*, *Salmonella*, *Shigella*, STEC, *Vibrio*, *Yersinia*, *Cryptosporidium* ve *Cyclospora* türleridir. Virüslardan norovirus ve hepatit A virusu su ile geçebilen etkenlerdendir (1-6).

İnsan vücudu doğal birtakım korunma mekanizmaları sayesinde ishal gelişimine karşı dirençlidir. Normal mikrobiyotayı oluşturan ve gastrointestinal kanalın büyük bir kısmında yer alan bakterilerin büyük çoğunluğu *Bacteroides*, *Clostridia*, *Peptostreptococcus* ve *Peptococcus* gibi

anaerob, çok az bir kısmı ise *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ve enterokoklar gibi aerobik bakterilerdir. Bu bakterilerin, patojen bakterilerin kolonizasyonunu engellemede önemli bir rolü vardır (1-6). Normal floranın bozulması durumunda da patojen mikroorganizmalar kolaylıkla ishal gelişimine neden olabilmektedir. Gastrik asidite, mukozal münis üretimi, gastrointestinal sekresyonlarda antibakteriyel etkili birtakım enzim ve safra tuzlarının bulunması, sekretuar IgA ve intestinal peristaltizm doğal dirençten sorumlu diğer faktörlerdir. Konağın immün sistemi ve gastrointestinal sistemin sağlıklı çalışmasını engelleyen hastalık ya da ilaç kullanımı, virulansı yüksek mikroorganizmanın vücuda alınması, altta yatan kronik hastalık ya da malnütrisyonun bulunması ve kötü hijyen koşulları gibi durumlarda sağlıklı işleyen koruyucu mekanizmalar yetersiz kalarak ishal gelişimi önlenememektedir (1-5). Akut bakteriyel ishallerde hastalık şiddeti mikroorganizmanın toksin üretip üretmemesi (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*), invazif olup olmaması ve gıdalarda replike olup olmaması ile ilişkilidir. Bakteriyel enteropatojenler farklı virulans faktörleri ile farklı mekanizmalar üzerinden etki gösterirler. Bazı bakteriler toksin üreterek inflamatuvar olmayan, bazı bakterilerde direkt intestinal mukoza invazyonu ile inflamatuvar ishalleri neden olmaktadır. İnflamatuvar ishallerde dışkıda eritrosit, lökosit, sıvı, protein ve mukozal hücreler saptanmaktadır (1-6).

Tanı

Enfeksiyöz ishallerde epidemiyoloji, klinik tablo, konağın durumu, laboratuvar testleri ve organizmanın virulans faktörlerinin bilinmesi hem tanı hem de tedavinin yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Enteropatojenlerin majör virulans faktörleri; adherens, epitel hücre invazyonu ve toksin üretimidir. Hem konağa hem de mikrobiyolojik etkene ait faktörler klinik tabloyu belirlemektedir. Gastroenteritlerde temel tanı yöntemleri mikroskopi ve kültür iken günümüzde akut ishal tanısında hızlı ve kültür dışı tanı yöntemlerine de sıklıkla başvurulmaktadır (1-3). Örneğin bazı patojenlerin kültürde gösterilmesinden çok toksinlerinin saptanması tanı için daha değerli olmaktadır. STEC ve EHEC gibi toksinlerin ya da *C. difficile* ishallerinde toksin A ve B'nin saptanması önemlidir. Mültipleks ve kantitatif PCR, floresan in situ hibridizasyon ve gen analizi gibi moleküler tanı yöntemleri de giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlamıştır. Ayrıca serotip tayini, pulsed-field jel elektroforezi gibi yöntemler de epidemiyolojik veriler açısından değer taşımaktadır (1-4).

İshal ile gelen her hastada gaitanın öncelikle makros-

kopik olarak değerlendirilmesi tanıda çok değerlidir. Gaita içeriğinin sulu olması, kan ve mukus içermemesi genellikle enterotoksin, virus ve parazit aracılı enfeksiyon olasılığını düşündürürken, kan ve mukus içermesi sitotoksin üreten bir bakteri ya da mukoza hasarı yapan enteroinvazif etkenler yönünde yol gösterici olmaktadır. Gaitanın yüzeyinde kan bulunması *E. histolytica* enfeksiyonlarında, çizgi şeklinde kan bulunması bazı STEC enfeksiyonlarında görülebilen durumlardır. Kötü kokulu gaita *Salmonella*, *Giardia*, *Cryptosporidium* ve *Strongyloides* türleri için, az miktarda koku ise kolera toksin ya da ETEC gibi bir enterotoksin ya da viral bir enteropatojen ile oluşan ishal için ipuçları olabilir. Dışkıda yoğun kan bulunması durumunda hayatı tehdit eden invajinasyon, apandisit, toksik megakolon gibi ayırıcı tanılar mutlaka düşünülmelidir. Çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalıkları da akut kanlı ishal şeklinde ortaya çıkabilir ve bu hastalarda *Salmonella* enfeksiyonlarının sıklığı da artmış olduğundan kanlı ishal ile gelen ve tedaviye yanıt alınamayan vakalarda inflamatuvar bağırsak hastalıkları yönünden değerlendirme yapılmalıdır. Kanlı ishali olan bir çocukta antibiyotik kullanım öyküsü mevcut ve özellikle sistemik toksisite belirtileri, abdominal distansiyon ve dışkıda makroskopik kan bulunması durumunda psödomembranöz enterokolit tanınmalı ve acil tedavi edilmelidir (1-7).

Akut bakteriyel ishal şüphesinde dışkıının mutlaka mikroskopi ve kültür incelemesi gereklidir. Mikroskopide her sahada 5 ve üzerinde lökosit görülmesi durumunda *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, invazif *E. coli*, *C. difficile*, *Y. enterocolitica*, *V. parahaemolyticus*, *Aeromonas* ve *Plesiomonas* gibi invazif etkenler düşünülür. Taze dışkı örneği en geç 30 dakika içinde laboratuvara gönderilmelidir. İshal yapan bakteriyel patojenlerin bazıları (*Salmonella*, *Shigella*) mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak tespit edilebilir, identifikasyon için dışkı örnekleri öncelikle kanlı agar gibi seçici olmayan besi yerlerine ve Endo, MacConkey gibi seçici besi yerlerine ekilmelidir. Ayrıca dışkı kültürü endikasyonu varsa örnek *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Shigella* türlerini tespit edecek daha seçici besi yerlerine de ekilmelidir. İshal yapan bakteriyel patojenlerin bazıları ise özelleşmiş besi yeri veya üretme koşullarına gerek duyarlar (*V. cholerae*, *Y. enterocolitica*, *C. difficile*, *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp.) ve bu mikroorganizmalardan şüphelenildiğinde laboratuvar bu etkenler açısından uyarılmalıdır.

Fekal laktoferrin ve fekal calprotectin intestinal inflamasyon ile ilişkili yeni belirteçler olup inflamatuvar ishallerde laktoferrin calprotectin, fekal lökosit ya da giz-

li kan gibi incelemelere göre daha duyarlıdır. Fekal calprotectin bakteriyel ishallerin viral etkenlere bağlı ishallerden ayırımında kullanılabilen belirteçlerdendir (1-7).

Bir hastada yüksek riskli bir bölgeye seyahat öyküsü yok, gaita kültürü diğer enteropatojenler için negatif, ishal 1 haftadan daha uzun süredir devam etmiyor ya da hastada immün süpresyon yok ise gaitanın parazit incelemesi rutin olarak gerekli değildir. Rotavirus gibi bazı viral etkenlerin saptanmasında lateks aglütinasyon testi gibi hızlı tanısal testler ve multiplaks PCR gibi moleküler testler de kullanılabilir (1-3).

Tedavi

Gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde temel yaklaşım; sıvı ve elektrolit tedavisi, beslenmenin sürdürülmesi, anti-diyareik ilaçlarla özgül olmayan tedavi ve antimikrobiyal ilaçlarla etkene özgü tedavilerdir. İshale bağlı ölümler genellikle sıvı ve elektrolit kaybına bağlı olduğundan bu kayıpların yerine konması tedavinin esasını oluşturur. İshali olan hastaların semptomlarına yönelik çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Bunlar etki şekillerine göre bağırsak hareketlerini azaltanlar, bağırsak sekresyonunu azaltanlar, toksinleri ve suyu emenler ve bağırsak mikroflorasını değiştirenler olarak sınıflandırılmaktadır (1-7). Bağırsak hareketlerini azaltan ilaçların kullanımı invazif ve sitotoksin üreten bakterilerin bağırsak mukozası ile daha uzun süre temas etmesine olanak sağlayarak klinik tablonun ağırlaşmasına neden olabilirler. Ayrıca kendiliğinden iyileşen gastrointestinal enfeksiyonlarda bu ilaçların kullanılmasının maliyeti arttırma ve hastaları ilaçların yan etkisine maruz bırakma gibi sakıncaları da bulunmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda akut ishal etiolojisinde başlıca etkenler viruslar olduğundan tedavide rutin antimikrobiyal ilaçların kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca ayaktan başvuran hastalarda ishal etiolojisinde bakteriyel etkenlerden şüphe edilse bile antimikrobiyal tedavi her zaman gerekli değildir çünkü bu ishallerin çoğu kendisini sınırlayıcıdır. Ancak altta yatan hastalığı olan, immün baskılı hastalarda ve prematürelde, ayrıca bağırsak duvarına invazyon ile seyreden etkenlerin oluşturduğu ishallerde tedavi verilmesi gerekir. Septisemi olasılığı olan ya da doğrulanmış hastalarda, 6 aydan küçük, malnütre ya da immün baskılı hastada *Salmonella* ishallerinde, *C. difficile* ilişkili psödomembranöz enterokolit tablosunda, giardiyazis, dizanterik şigeloz, dizanterik amebiyazis ve kolera tedavisinde antimikrobiyal ilaçların kullanımı önerilmektedir. Gastrointestinal enfeksiyonlarda antimikrobiyal tedavinin başlıca amacı hastalık süresini kısaltmak ve dışkı ile etke-

nin çevreye yayılımını engellemektir. *Salmonella* suşlarının neden olduğu gastrointestinal enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. *Salmonella* taşıyıcılarında antibiyotik kullanımı ile bakteriyemi gelişmesi, etkenin dışkı ile atılım süresinin uzaması ve antibiyotik direnci gelişmesi gibi olumsuz etkilerin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle belirli koşullar dışında rutin antimikrobiyal kullanımı önerilmemektedir. Bu koşulları taşıyan hastalar olan 3 ay ve altındaki bebeklere, orak hücreli anemi gibi hemoglobinopati, lösemi, lenfoma, immün yetersizlik, inflamatuvar bağırsak hastalığı, malnütrisyon, doğuştan kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı ve üremi gibi bozuklukları olan hastalara antibiyotik tedavisinin verilmesi önerilmektedir. Tifo, bakteriyemi ve lokalize enfeksiyon gelişen hastalara da antibiyotik tedavisi verilmelidir. Dışkı kültüründe *Campylobacter jejuni* üreyen her hastanın antibiyotikle tedavi edilmesi gerekli değildir. Yüksek ateş, kanlı ve şiddetli ishali olan hastalara antibiyotik verilmelidir. *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonlarında genellikle antibiyotik tedavisi gereksizdir. Ancak sepsis, bağırsak dışı fokal enfeksiyon veya immün yetersizlikli kişide enterokolit varsa tedavi edilebilir. *C. difficile*'ye bağlı antibiyotik kullanımı ile ilişkili gastrointestinal enfeksiyonlarda mümkünse neden olan antibiyotik kesilmelidir. Kullanılan antibiyotik kesilemiyor veya hastalık orta-ciddi düzeydeyse metronidazol veya oral vankomisin tedavide kullanılır. Tedavi edilmesi önerilen intestinal parazitler enfeksiyonlar; *E. histolytica*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Microsporidia*, *Strongyloides* ishalleridir (1-7).

Gastrointestinal enfeksiyonlarda çinko, probiyotikler ve anti-sekretuar ilaçların kullanımı adı geçen tedavi ajanlarıdır (1,2). Çinko gastrointestinal bütünlük ve fonksiyonların korunmasında önemli bir eser elementtir. Epitel bütünlüğünün ve doku onarımının sağlanması ve immün fonksiyonlarda rol alır. Çinko eksikliği gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklarda sık görülmektedir. Akut ishaller sırasında intestinal çinko kayıpları da artarak eksikliği olan çocuklarda ishal tablosunun daha ağır seyretmesine neden olmaktadır. Birçok çalışma ve meta-analize göre çinko takviyesinin yapılması respiratuvar ve gastrointestinal hastalıkların insidansını azaltmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde akut ishallerde çinko desteği ile birlikte oral rehidratasyon sıvılarının kullanımı ishal süresi ve şiddetini azaltmaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ishali tüm çocuklara 6 ay altında olan çocuklar için 10 mg/gün, daha büyük çocuklarda 20 mg/gün 10-14 gün süre ile çinko takviyesini önermektedir. Son yapılan bir meta analizde çinko eksikliği ve malnütrisyonun sık görüldü-

ğü bölgelerde özellikle 6 aydan küçük çocuklarda çinko desteği ile ishale bağlı morbidite ve mortalite oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerdeki ishallerde çinko ilavesinin ishal üzerine etkisini bilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (1-7)

Racecadotril gibi anti-sekretuar ilaçlar anti-diyaretik etkilerini gastrointestinal sistemdeki endojen enkefalinleri inhibe ederek bağırsağa su ve elektrolit sekresyonunu azaltırlar. Son yapılan bir meta analize göre dehidratasyon, etken patojen ya da yaş gibi faktörlerden bağımsız olarak ishal süresi, gaita sayısı ve miktarını azalttığı gösterilmiştir.1-3,8 Bizmut türevleri de anti-diyaretik olarak kullanılan ilaçlardır. Bunların etki mekanizması tam olarak bilinmese de anti-sekretuar ve antimikrobiyal oldukları düşünülmektedir. Ancak salisilat toksisitesi gibi yan etkiler nedeniyle çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. Loperamid bir opioid reseptör antagonisti olup intestinal motiliteyi azaltarak semptomatik rahatlama sağlayabilir ancak çocuklarda kullanımı sakıncalıdır (1-4).

Korunma

Akut ishallerden korunmada en temel yaklaşım sosyoekonomik koşulların ve hijyen şartlarının düzenlenmesidir. Ayrıca kişisel hijyen ve el dezenfeksiyonuna özen gösterilmesi, kontamine olma ihtimali olan su ve besinlerden uzak durulması gibi önlemler kişisel korunmada önemli olabilmektedir. Toplum sağlığı çalışmalarına özen gösterilmesi, gerekli eğitimlerin düzenlenmesi önemlidir. Anne sütü çocukları ishal başta olmak üzere pek çok hastalığa karşı koruyucu özellikte olan mükemmel bir besin kaynağıdır. Gelişmekte olan ülkelerde anne sütü almayan bebeklerde ishale bağlı morbidite ve mortalite oranlarının belirgin yüksek olduğu görülmektedir. Anne sütünün koruyucu etkisi diyare insidansı, prevalansı, hospitalizasyon oranları ve ishale bağlı mortalite üzerine belirgin olarak yansımaktadır. Bu nedenle ishalden korunmada WHO ilk 2 yaşta anne sütü ile beslenmeyi teşvik etmektedir. Bakteriyel ishallerden (kolera, tifo) aşı ile korunma yalnızca epidemilerde ve endemik bölgelere seyahat durumlarında uygulanmaktadır. Halen ishaller için aşı geliştirme çalışmaları da devam etmektedir. Rotavirus aşısının rutin kullanıma girdiği ülkelerde ishale bağlı hastaneye yatış, yatış süreleri ve maliyet üzerine olumlu sonuçlar olduğu kaydedilmektedir (1-5).

Akut Gastroenteritlerde Probiyotik Kullanımı

Son yıllarda probiyotiklerin bağırsak mukozasındaki trofik ve immün etkilerinin olumlu etkilerinin anlaşılma-

ya başlanması ile akut gastroenteritlerin tedavisindeki yeri önem kazanmaya başlamıştır. Prebiyotik ve probiyotik kullanımının akut ishallerde etkinliği konusunda araştırmalar devam etmekle birlikte özellikle bakteriyel ishallerde, antibiyotik kullanımına bağlı flora baskılanımlarında ve psödomembranöz enterokolit tedavisinde etkin olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (1-4,9,10). *Saccharomyces boulardii* gibi probiyotikler bağırsakların mikrobiyotasını patojen bakterilerin aleyhine olacak şekilde değiştirerek faydalı etkiler gösterebilir. Probiyotiklerin müsin ekspresyonunu düzenleyerek ve müsin tabakasını etkileyerek bağırsak immün sistemini dolaylı olarak etkiledikleri gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde güvenli olmalarına karşın bağırsıklığı baskılanmış hastalarda ya da yoğun bakım hastalarında septisemi riski bulunmaktadır (1-4,8-11).

Probiyotikler canlı, patojen olmayan mikroorganizmalar olup ishal, irritabl bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlamıştır (12-19). Probiyotik olarak en çok kullanılan suşlar laktik asit oluşturan bakteriler olan laktobasillus, bifidobakter ve streptokoklar ile patojenik olmayan *Saccharomyces boulardii* gibi mayalardır. Bu ajanlar enterik patojenlere karşı kolonik mikroflorayı değiştirmek suretiyle ishale karşı koruyucu ve tedavi edici özellik göstermektedir. Ancak probiyotiklerin enteropatojen karşıtı etkilerini tam olarak hangi mekanizma üzerinden gerçekleştirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Olası mekanizmalar olan; intestinal mukoza bölgeleri ya da substratlara bağlanmada patojenler ile yarışmak, intestinal lümen pH'sını düşürmek, bakteriyosin üretimi, mukus üretimini tetiklemek, intestinal bağırsıklığı sağlayan genlerin up-regülasyonunu sağlamak, mukozal hücre büyümesi ve farklılaşmasında trofik etki gösteren kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırmak suretiyle etki gösterdikleri düşünülmektedir (1-4,12-19). Yapılan çalışmalarda özellikle bebek ve küçük çocuklarda akut sulu ishallerin tedavisinde (özellikle rotavirus ishalleri) seçilmiş probiyotik suşlarının orta dereceli klinik yarar sağladığı görülmüştür. *Lactobacillus* GG ve *Saccharomyces boulardii* yararının olduğu gösterilen iki probiyotiktir. 14,18,20 Ancak çocuklarda akut ishallerde probiyotiklerin faydaları orta düzeyde, suş bağımlı, doz bağımlıdır ($> 10^{10} - 10^{11}$ CFU) (1-4,10,21). Özellikle viral gastroenteritlere bağlı sulu ishallerde ve hastalığın erken fazında başlanırsa etkili olmaktadır. Ayrıca bu etkiler gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda daha belirgindir. İnvazif bakteriyel ishallerde bu etkilerin kanıt düzeyi düşüktür. *Lactobacillus* GG, *Saccha-*

romyces boulardii ve *Lactobacillus reuteri*'nin çocukluk çağı akut viral ishallerinde en belirgin etkisi ishal süresi üzerindedir. Bu ajanların kullanımının plasebo gruba göre ishal süresini kısalttığı gösterilmiştir (1-4,18,20,21).

Çocuklarda antibiyotik ilişkili ishallerin önlenmesinde probiyotiklerin koruyucu etkilerinin olduğu öne sürülmektedir. Antibiyotik ile eş zamanlı başlanan oral probiyotiklerin plasebo gruba göre antibiyotik ilişkili ishal riskini azalttığı gösteren çalışmalar mevcuttur (9,12,13). *C. difficile* ishallerinde probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle *S. boulardii*'nin toksin A'nın bağlanmasını engellediği, ayrıca *C. difficile*'nin gereksinim duyduğu monosakkaritleri tüketerek mikroorganizmanın üremesini önlediği bildirilmektedir (1-4,9,12,13). Hayvan deneylerinde *S. boulardii*'nin *C. difficile* ilişkili akut hastalıktan ölümü engellediği gösterilmiştir. Bu etkisini *C. difficile* adezyonunu önleyerek ve pro-inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu inhibe ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (1-4,12,22). Ancak çocuklar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının birbirinden farklı olması ve kritik hastada probiyotik ilişkili septisemi riskinin oluşturduğu çekinceler nedeniyle *C. difficile* ilişkili ishallerin tedavisinde probiyotiklerin rutin kullanımını destekleyecek daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (1-4,9-11).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ülseratif kolitli hastalarda probiyotik kullanımının remisyonda kalma süresini azalttığı ancak aktif hastalık sırasında remisyona sağlamada etkin olmadığı gösterilmiştir (15,17,23). Probiyotik etkisinin en belirgin olarak görüldüğü durum cerrahi sonrası gelişen poş enfeksiyonları olmuştur (1-3,15). Ülseratif kolitli hastalarda yapılan cerrahilerin majör komplikasyonu "poşitis" dir. Poşitis, cerrahi poşta kronik inflamatuvar süreç olup kanlı ishal, karın ağrısı ve düşük dereceli ateş şeklinde bulgu verir. Ülseratif kolitli hastaların %30-40'ında görülmektedir. Probiyotiklerin profilaktik kullanımının poşitis sıklığını azalttığı ve antibiyotik tedavisi sonrası rekürren poşitis gelişimini önlediği gösterilmiştir. Ancak çocuklarda ülseratif kolit tedavisi ve önlenmesinde probiyotik önerisi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmaktadır (1-3,15,17,23). Crohn hastalığı tedavisinde probiyotik kullanımı ise tartışmalıdır. Probiyotik kullanımının Crohn hastalığı atakları ve remisyona süreleri üzerine etkisi gösterilememiştir (1-3,18,23). İrritabl bağırsak sendromunda birçok farklı ve kombine probiyotik suşu çalışılmış ancak bunlardan sadece Bifidobacterium infantis suşunun semptomların hafiflemesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Ancak rutin kul-

lanımı için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (1,3,15,19,24). Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde probiyotik kullanımının nekrotizan enterokolit gelişimini önlediği yönünde çalışmalar mevcut olsa da öneri için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (1-4, 9,15,25).

Kaynaklar

1. Bhutta ZA. Acute gastroenteritis in children. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 1605-21.
2. Ochoa TJ, Zambruni M, Chea-Woo E. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 598-632.
3. Lopman BA, Bresee JS. Viral gastroenteritis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Edinburgh: Saunders Elsevier, 2012: 377-88.
4. Bobak DA, Guerrant RL. Nausea, Vomiting, and Noninflammatory Diarrhea. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1253-62.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Surveillance for Foodborne Disease Outbreaks, United States, 2012, Annual Report*. CDC 2014; 1-14.
6. Denno DM, Stapp JR, Boster DR, et al. Etiology of diarrhea in pediatric outpatient settings. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 142-48.
7. O'Ryan M, Prado V, Pickering L. Millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 125-36.
8. Leher P, Chéron G, Calatayud GA, et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 707-13.
9. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-31.
10. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2017; 31. doi: 10.1007/s12602-017-9322-6.
11. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy*. *Pediatrics* 2005; 115: 178-81.
12. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD006095.
13. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD003048.
14. Szymański H1, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 247-53.
15. Floch MH. Recommendations for probiotic use in humans--a 2014 update. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014; 7: 999-1007.
16. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD007443.
17. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-33.
18. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833-39.
19. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005; 147: 197-201.
20. Dinleyici EC; PROBAGE Study Group, Vandenplas Y. *Lactobacillus reuteri DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children*. *Acta Paediatr* 2014; 103: 300-305.
21. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician* 2017; 96: 170-78.
22. Xu HB, Jiang RH, Sheng HB. Meta-analysis of the effects of *Bifidobacterium* preparations for the prevention and treatment of pediatric antibiotic-associated diarrhea in China. *Complement Ther Med* 2017; 33: 105-113.
23. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 389-400.
24. Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr* 2017. doi: 10.1007/s00431-017-2972-2.
25. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122: 693-700.