

Akut İshallerde Probiyotik Antibiyotik Çinko Ve Antiemetik Kullanımı

Doç. Dr. Murat Derbent
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Akut ishaller özellikle ilk 3 yıl içindeki çocuklarda çok yaygın bir sağlık problemidir. Gelişmiş toplumlarda genellikle hafif olgular görülürken, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha ağır olguların görülmesiyle birlikte mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Gelişmiş ülkelerde *Rotavirus* ağır vakaların çoğundan sorumludur.

En kısa zamanda sıvı açığının kapatılması tedavinin ana prensibidir. Ancak sıvı tedavisine ek bazı uygulamalar son yıllarda daha çok tartışılmaya başlanmıştır. Bu yazıda; sıvı açığının kapatılmasına yönelik ana tedaviye ek olarak verilen probiyotikler, çinko, antibiyotikler ve antiemetiklerin kullanımı ile ilgili son yıllardaki görüş ve öneriler özet olarak verilecektir.

Probiyotik ve Prebiyotikler

Probiyotiklerin akut ishal tedavisindeki olumlu etkileri pek çok çalışmayla gösterilmiştir. Peruda beslenme yetersizliği gösteren 6-24 aylık çocuklarda yapılan bir çalışmada *Lactobacillus* GG'nin kullanımı ile ishal sıklığında azalma ve ishal süresinin kısaldığı belirlenmiştir. Plasebo kontrollü olan 18 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde standart oral sıvı tedavisi (ORS) ile birlikte probiyotik verildiğinde ishal süresinin ortalama 1 gün kısaldığı gösterilmiştir.

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) ve *European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)* tarafından 2008 yılında ishal tanı ve tedavisi için yayınlanan bir kılavuzda; ORS ile birlikte *Lactobacillus* GG ve *Saccharomyces boulardii*'nin akut ishal tedavisinde kullanımı tavsiye edilmektedir. Ancak pek çok preparat için etkinliğin henüz kanıtlanmadığı vurgulanmaktadır. Uluslararası önemli bir çocuk hastanesinin (*Cincinnati Children's Hospital Medical Center*) 2 ay-5 yaşındaki çocuklar için, ishal tedavisinde önerdiği kanıta dayalı kılavuzunda ORS'ye ek olarak probiyotiklerin kullanımı önerilmektedir.

Bu bilgiler ışığında akut ishallerde standart ORS tedavisi yanında bir probiyotik önerilebilir. Ancak etkinliğin, hastalığın erken döneminde başlanması ile yakın ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Damar yolu ile sıvı desteğinin gerektiği gecikmiş olgularda etkinlik önemli oranda azalmaktadır.

Antibiyotik ile ilişkili ishallerde *Saccharomyces boulardii* ve *Lactobacillus* GG, persistan ishallerde ise *Lactobacillus* GG'nin kullanımı etkin bulunmuştur. Kronik ve tekrarlayan ishallerde de akut ishallerde etkinliği gösterilmiş probiyotiklerin kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir. Akut ishalin önlenmesinde ise önerilen suşlar *Lactobacillus* GG ve *Bifidobacterium bifidum* ile *Streptococcus thermophilus* tur.

Genellikle güvenli kullanılabileceği belirtilmekle beraber probiyotiklerin bazı yan etkiler de bildirilmiştir. Sindirim sistemi ile ilgili; ishal, gaz ve dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler hafif yan etkiler arasında sayılabilir. İmmün yetmezliği veya kardiyak anomalisi olan çocuklarda bakteriyemi ve endokardit çok nadir olarak bildirilen ağır yan etkilerdir. Probiyotiklerin immün yetmezliği olan yenidoğanlarda kullanımı güvenli değildir.

Anne sütü ilk 6 ay için en ideal ürün olup, probiyotik veya prebiyotiklere gereksinim yoktur. Probiyotiklerle zenginleştirilmiş formüller bağışıklık sistemi bozuk olmayan 4-5 ay üstündeki çocuklara tavsiye edilebilir.

Probiyotiklerin yararlı etkilerinin suşa özgül ve doza bağımlı olduğu unutulmamalıdır. Kanıtlanmış olumlu etkilerinin iyi bilinmesine rağmen, hangi tür/türlerin en etkili olduğunun ve en iyi fayda sağlayan dozun henüz tam olarak bilinmemesi nedeniyle, probiyotiklerin tedavi kılavuzlarında yer alabilmesi için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Prebiyotikler, probiyotik mikroorganizmaların gelişmesini ve üremesini artıran frukto- ve galakto-oligosakkaridler ve inülin gibi maddelerdir. Prebiyotiklerin akut ishal tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Bu konuda yapılan çalışma sayısı çok az olmakla birlikte ishalin süresi ve sıklığı ile ilgili olumlu bir sonuç bildirilmemiştir.

Çinko

WHO ve UNICEF sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerdeki akut ishal tedavisinde ağızdan çinko verilmesini önermektedir. Oral çinko tedavisinin ishalin süresini ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Çinko tedavisi, ishal süresinde ve sonrasında olmak üzere 10-14 gün, <6 ay çocuklarda 10 mg/gün, >6 ay çocuklarda 20 mg/gün olarak verilebilir.

Ancak Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde kullanımı hakkında kanıtlanmış bir yararının gösterilmediği, çinko tedavisinin özellikle malnütrisyonu olan çocuklar için uygun olduğu belirtilmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, öncesinde sağlıklı malnütrisyonu olmayan çocuklarda günde 15-30 mg olarak verilen çinkonun ishalin süresi ve şiddetini etkilemediği gösterilmiştir.

Antibiyotikler

Antibiyotik kullanımında seçici davranılmalı, yalnızca bazı özel etkenler veya özel durumlarda kullanılmalıdır. Bazı bakteriyel nedenli ishallerde kullanımı kontrendikedir. Örneğin tifo dışındaki *Salmonella* infeksiyonlarında antibiyotik kullanımı taşıyıcılığı ve hastalık tekrarlarını artırmaktadır. Shiga toksini üreten *E. coli* (STEC, enterohemorajik *E. coli*)'ye bağlı ishallerde antibiyotik kullanımının hemolitik üremik sendrom gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir.

Shigella gastroenteritlerinde; kültürle kanıtlanmışsa veya klinik şüphe varsa antibiyotik kullanılmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinler, azitromicin, nalidiksik asid ve fluoroquinolonlar seçilebilir. Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX) ve ampicilin bu antibiyotiklere olan yaygın direnç nedeniyle son yıllarda önerilmemektedir. Ancak antibiyogramda hassasiyet belirlenmişse kullanılabilir.

Tifo dışında *Salmonella* gastroenteritinde, öncesinde tümüyle sağlıklı çocuklarda antibiyotik kullanılmamalıdır çünkü taşıyıcılığı artırır. Bakteriyemi ve barsak dışı enfeksiyon için riskli olan; immün yetmezlik, yenidoğanlar, 3 ayın altındaki çocuklar, inflamatuvar barsak hastalıkları olanlar, anatomik veya fonksiyonel aspleni, kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi alan çocuklarda antibiyotik tedavisi verilmelidir. Ampicilin, gentamisin veya TMP-SMX kullanılabilir.

Vibrio cholerae toksininin neden olduğu ishallerde ilk seçenek doxycycline olmalıdır. 9 yaş altındaki çocuklarda alternatif tedavi TMP-SMX'dir. *Campylobacter* nedenli gastroenteritlerde özellikle dizanterik formda olanlarda antibiyotik kullanılmalıdır. Eritromisin veya azitromisin tedavide ilk seçenek olarak kullanılabilir.

Yersinia etkenli ishallerde bakteriyemi veya barsak dışı enfeksiyon varsa antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Böyle bir durumda gentamisin veya sefotaksim seçilebilir. Nadir ishal etkenlerinden non-cholera *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas shigelloides*'te genellikle antibiyotik tedavisi gerekli değildir.

Antibiyotiklerle ilişkili ishaller sıklıkla *Clostridium difficile* nedeniyledir. Antibiyotiğin kesilmesi ile çok çabuk klinik yanıt alınabilir. Ancak orta şiddette veya ağır vakalarda ilk seçenek oral metranidazol olmalıdır. Oral vankomisin tedavisi dirençli türlerle olan enfeksiyonlar için saklanmalıdır.

Parazitlerden *Cryptosporidium* ve *Giardia* ishalin sık görülen etkenlerindendir. *Cryptosporidium*'da nitazoxanide 3 günlük bir tedavi olarak kullanılabilir. *Giardiasis* için kullanılabilecek ilaçlar; metranidazol, tinidazol veya nitazoxanide olabilir. 3 günlük nitazoxanide ağızdan süspansiyon formunun kullanımı metranidazol kadar etkili bulunmuştur. Diğer intestinal çok sayıda parazite de etkili olması kullanım avantajını artırmaktadır. Asemptomatik taşıyıcıların tedavisi önerilmemektedir.

Nitazoxanide geniş spektrumlu bir ilaçtır. *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *C. Difficile*, *Blastocystis hominis* gibi geniş bir patojen grubunda etkilidir. Rotavirüslerle ve diğer barsak parazitlerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Önemli bir yan etkisi görülmemiştir. Ancak ishal tedavisinde rutin olarak kullanılmamalıdır.

Entamoeba histolytica'nın neden olduğu enfeksiyonda barsak dışı tutulum da varsa metranidazol veya tinidazol kullanılabilir. Tedavi daha sonra iodoquinol, paramomycin veya diloxanide gibi barsak içi amebisidlere karşı olan ilaçları da kapsamalıdır. Böylece yayılım, bulaştırmacılık ve daha yaygın hastalık riski azaltılmış olacaktır.

Antiemetikler, Motiliteyi Azaltan İlaçlar

Bazı klinik yararlarının görülmesine rağmen, çocuklarda ishal ile ilişkili kusmanın tedavisi için antiemetiklerin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Çoğu çocuk ishal tedavisinde antiemetiklere ihtiyaç duymaz. Doğru ve özenli yapılan bir oral rehidratasyon tedavisi genellikle yeterli olmaktadır.

Loperamid bir opioid resptör agonistidir ve çocuklarda ishal tedavisinde kullanılmamalıdır. Letarji ve ölümlerle sonuçlanan yan etkiler bildirilmiştir. *Metoclopramide* bir dopamin antagonistidir, bilinen dozlardaki kullanımında sedasyon ve ekstrapiramidal belirtiler sık görülmektedir.

Antiemetiklerin yan etkileri, damar içi sıvı kullanım gereksinimleri ve hastaneye yatış oranlarına olan etkileri açısından yapılan bir meta-analizde; *ondansetron*, *domperidone*, *trimethobenzamide*, *metoclopramide*, *dexamethasone* ve *promethazine* ile yapılan araştırmalar değerlendirilmiştir. *Ondansetron* tedavisinin inatçı kusma riskini, IV tedavi kullanma ve hastaneye yatış oranını azalttığı belirlenmiştir.

Ondansetron bir serotonin antagonisti olup daha etkili ve yan etkisi daha düşük bir antiemetiktir. İnatçı bir kusma oral sıvı tedavisini engellediğinde *ondansetron* tedaviye eklenebilir. Doz olarak; 8 kg'dan 15 kg'a kadar çocuklarda 2 mg, 15-30 kg aralığındaki çocuklarda 4 mg, 30 kg'ın üstündeki çocuklarda ise 8 mg dozda verilebilir.

Kaynaklar

1. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD003048.
2. Boran P, Tokuc G, Vagas E, Oktem S, Gokduman MK. Impact of zinc supplementation in children with acute diarrhoea in Turkey. Arch Dis Child 2006; 91: 296–299.
3. Bhutta AZ. Acute gastroenteritis in children. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Edition. Saunders, ElsevierInc. Philadelphia. 2007, pp.1605-1618.
4. Branski D, Wilschanski M. Probiotics in gastrointestinal disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Edition. Saunders, Elsevier Inc. Philadelphia. 2007, pp.1618-1620.
5. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based clinical care guideline for acute gastroenteritis in children aged 2 months through 5 years. Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2006.

6. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 112-115.
7. Coşkun T. Pro-, Pre ve Sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2006; 49: 128-148.
8. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 858-865.
9. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ.* 2007; 334: 35-40.
10. Freedman SB, Sivabalasundaram V, Bohn V, Powell EC, Johnson DW, Boutis K. The Treatment of Pediatric Gastroenteritis: A Comparative Analysis of Pediatric Emergency Physicians' Practice Patterns. *Acad Emerg Med.* 2010; 18: 38-45.
11. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H; ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 619-21.
12. LoVecchio A, Giannattasio A, Duggan C, De Masi S, Ortisi MT, Parola L, Guarino A. Evaluation of the quality of guidelines for acute gastroenteritis in children with the AGREE instrument. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 183-189.
13. Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of lactobacillus GG in infantile diarrhea. *J Pediatr* 2009; 155: 129-32.
14. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, et al. A placebo controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in under nourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
15. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 417-419.
16. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-684.

17. Weizman Z. Probiotics therapy in acute childhood diarrhoea. *Lancet*. 2010; 376: 233.