

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLARDA ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHAL  
SIKLIĞI**

**Dr. Emel ÖZTÜRK**

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2016**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLARDA ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İŐHAL**  
**SIKLIĞI**

**Dr. Emel ÖZTÜRK**

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Doç. Dr. UĞur BİLGE**

**ESKİŞEHİR**  
**2016**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Emel ÖZTÜRK'e ait “ Çocuklarda Antibiyotik İlişkili İshal Sıklığı” adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Uğur BİLGE  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Murat ÜNALACAK  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, deneyim ve bilgileriyle beni yetiştiren, tezimi hazırlamamda bana destek olan danışman hocam Sayın Doç. Dr.Uğur BİLGE' ye, meslek ahlakıyla her zaman örnek alacağım sevgili hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU' na, tezimin her aşamasında bana destek olan, yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ' ye, uzmanlık eğitimimin ilk gününde beni güler yüzüyle karşılayan hocam Sayın Prof. Dr. Murat ÜNALACAK' a teşekkür ederim. Tez hazırlama sürecimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Nurgül ŞİMŞEK' e teşekkür ederim.



## ÖZET

**Öztürk, E. Çocuklarda Antibiyotik İlişkili İshal Sıklığı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.** Antibiyotik ilişkili ishal (Aİİ), antibiyotiklerin intestinal mikrobiyatayı tahrib etmesi sonucunda oluşan bir yan etkidir. Antibiyotik kullanımını takiben 6-8 hafta içerisinde gelişebilmektedir. Sıklığı farklı çalışmalara göre % 11-40 arasında bildirilmiştir. Aİİ, hastanın yaşam kalitesini bozan, tedavi maliyetini arttıran, tedavinin başarısını etkileyebilen bir durumdur. Çalışmamızda amacımız Aİİ sıklığını saptamak ve risk faktörlerini incelemektir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniklerine başvuran, oral antibiyotik reçete edilen 673 hasta, 6 hafta süre ile takip edilmiştir. Çalışmamızda, 673 hastadan 144 ünde Aİİ geliştiği gözlenmiş, Aİİ sıklığı %17 olarak bulunmuştur. Aİİ olgularının medyan yaşları 43.5 ay (4-204 ay) idi. Aİİ tanısı alan 114 hastadan, 88'i Amoksisilin + Klavulanik asit (A+K), 13'ü sefiksim, 11'i klaritromisin, 2'si azitromisin kullanıyordu. Antibiyotikler karşılaştırıldıklarında; A+K kullanan 526 hastadan 88'inde (%16.7), sefiksim kullanan 62 hastanın 13'ünde (%20.9), klaritromisin kullanan 61 hastanın 11'inde (%18), azitromisin kullanan 12 hastanın 2'sinde (%20.9) Aİİ geliştiği saptanmıştır. Antibiyotik grupları arasında Aİİ sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ( $p>0.05$ ) Aİİ sıklığı yaş gruplarına göre incelendiğinde; ilk sırada 1-12 aylık 51 hastadan 19'unda (%37.3), ikinci sırada 13-24 aylık 79 hastadan 20'sinde (%25.3) Aİİ geliştiği dikkat çekmektedir. Antibiyotik tedavisi başlangıcından itibaren 1-38. günler arasında Aİİ gelişebildiği gözlemlenmiştir. Medyan 3. gün olarak saptandı. Aİİ gelişen 114 hastada ishal 1-6 gün süreyle devam etmiştir, medyan 2 gün olarak hesaplanmıştır. Aİİ gelişen 114 hastadan 32'si (%28) ishal nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvurmuştur, bu hastaların tamamı tedavi almıştır, herhangi bir komplikasyon gelişmeden sorunsuz iyileşmişlerdir. Sonuç olarak antibiyotik reçete edilirken Aİİ konusunda hastalar bilgilendirilmeli, Aİİ geliştiğinde bir sağlık kurumuna başvurmaları önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, ishal, çocuk, antibiyotik ilişkili ishal

## ABSTRACT

**Ozturk, E. Frequency of Antibiotic Associated Diarrhea in Children. Osmangazi University School of Medicine, Eskisehir, Department of Family Medicine, Thesis Medicine, Eskisehir, 2016.** Antibiotic associated diarrhea (AAD) is an adverse effect which occurs as a result of destruction of the intestinal microbiota by using antibiotics. It can be seen in 6-8 weeks following the use of antibiotics. Incidence of AAI has been reported between 11% - 40% based on different studies. AAD impairs the patient's quality of life, increase the cost of treatment and may affect the success of treatment. Aim of this study is to determine the incidence of AAD and to examine its risk factors. A total of 673 patients who admitted to Pediatric clinics of Osmangazi University School of Medicine, Eskisehir and prescribed oral antibiotics were followed up for 6 weeks. AAD developed in 144 of 673 patients and incidence of ADD was 17%. Median age of ADD cases were 43.5 months (4 – 204 months). In this study antibiotic drugs associated diarrhea were Amoxicillin + clavulanic acid (A + C, 88 patients), cefixime (13 patients), clarithromycin (11 patients), and azithromycin (2 patients). When antibiotics were compared, ADD has been occurred in 88 of 526 patients who received A + C; 13 of 62 patients who received cefixime; 11 of 61 patients who were administered clarithromycine and 2 of 12 patients who use azithromycine. We found no significant difference between antibiotic groups for incidence of ADD ( $p > 0.05$ ). When we evaluated incidence of ADD based on age groups, ADD has been observed in 19 (37.3%) of 51 patients who are 1- 12 months(age) and in 20 of 79 patients who are 13 - 24 months(age). Occurence of ADD has been observed in 1 – 38 days after initiation of antibiotics therapy and median day was 3. day of treatment. Duration of diarrhea was 1 – 6 days in 114 patients with ADD and median was 2 days. Of 114 patients with ADD, 32 (28%) were admitted to a health care provider due to diarrhea; all of them had treatment for diarrhea and got well without complications. In conclusion, patients and families or care providers should be informed in ADD when prescription of antibiotics is necessary. If ADD occurs, admission to a health care center is recommended.

Key words: Antibiotics, Diarrhea, Child, Antibiotics associated diarrhea

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları	4
2.1.1. Bakteri Hücre Duvar Sentezini İnhibe Ederek ve Otolitik Enzimlerini Aktive Ederek Etki Gösteren Antibiyotikler	5
2.1.2. Sitoplazma Membran Permeabilitesini Arttırarak Etki Gösteren Antibiyotikler	5
2.1.3. Bakteri Ribozomlarında Protein Sentezini İnhibe Ederek Etki Gösteren Antibiyotikler	5
2.1.4. DNA ve RNA Sentezini (Nükleik Asit Sentezini) Bozarak Etki Gösteren Antibiyotikler	6
2.1.5. Antimetabolit Etkiye Sahip Antibiyotikler	6
2.2. Antibiyotiklerin Yan Etkileri	6
2.3. Betalaktam Antibiyotikler	7
2.3.1. Penisilinler	7

	Sayfa
2.3.2. Betalaktamaz İnhibitörleri	9
2.3.3. Sefalosporinler	9
2.3.4. Karbapenemler	12
2.3.5. Makrolidler	12
2.3.6. Linkozamidler	13
2.3.7. Tetrasiklinler	13
2.3.8. Aminoglikozidler	15
2.3.9. Glikopeptidler	16
2.3.10. Polipeptid yapılı antibiyotikler	16
2.3.11. Florokinolonlar	16
2.3.12. Sülfonamidler	17
2.4. Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı	17
2.4.1. Emilim	18
2.4.2. Dağılım	18
2.4.3. Metabolizma	18
2.4.4. Atılım	19
2.5. Antibiyotik İlişkili İshal	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Verilerin istatiksel analizi	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	44
EKLER	

EK 1: Veri Toplama Formu

EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AAD	Antibiotic associated diarrhea
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
Aİİ	Antibiyotik İlişkili İshal
A. Sinüzit	Akut sinüzit
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
A+K	Amoksisilin Klavulanik asit
B. antracis	Bacillus antracis
B. burgdorferi	Borrelia burgdorferi
B. fragilis	Bacteroides fragilis
C. difficile	Clostridium difficile
C. diphtheriae	Clostridium diphtheriae
C. perfringens	Clostridium perfringens
C. tetani	Clostridium tetani
CYP3A4	Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
E. coli	Escherichia coli
EIA	Enzim Immunosay
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
G6PDH	Glikoz 6 fosfat dehidrojenaz
H. influenzae	Haemophilus influenzae
H. pylori	Helicobacter pylori
H2	Histamin 2 reseptörü
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
Kg	Kilogram
L. monocytogenes	Listeria monocytogenes
M. catarhalis	Moraxella catarhalis
Mg	Miligram
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. jirovecii	Pneumocystis jirovecii

P. mirabilis	Proteus mirabilis
PMK	Psödomembranöz Kolit
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
S. pyogenes	Streptococcus pyogenes
TMP+SMX	Trimetoprim Sulfametoksazol
T. pallidum	Treponema pallidum



**ŞEKİLLER**

	Sayfa
4.1. Hastaların Tanılarına Göre Dağılımı	30
4.2. Antibiyotik İlişkili İshal Sıklığı	32
4.3. Antibiyotik Çeşitlerine Göre Aİİ Sıklığı	32
4.4. Aİİ Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	34
4.5. Yaş Gruplarına Göre Aİİ Sıklığı	36



**TABLULAR**

	Sayfa
2.1. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması	4
2.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması	6
2.3. Sefalosporinler	10
4.1. Hastaların Yaş Grubuna Göre Dağılımı	29
4.2. Hastaların Tanılarına Göre Dağılımı	30
4.3. Hastaların Kullandıkları Antibiyotik Çeşitlerine Göre Dağılımı	31
4.4. Antibiyotik Çeşitlerine Göre Aİİ Sıklığının Değerlendirilmesi	33
4.5. Tanılara Göre Aİİ Sıklığı	33
4.6. Aİİ Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	34
4.7. Aİİ Olgularının Yaş (Ay Olarak) Gruplarına Göre Dağılımı	35

## 1. GİRİŞ

Dünya ilaç sektörünün mali büyüklüğünün 500 milyar doların üzerinde olduğu bildirilmektedir ve antibiyotikler bu bütçe içerisinde önemli yer tutmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde tüketim sıralamasında antibiyotikler 5. sıradayken, Türkiye’de antibiyotikler (%16,3) birinci sırada yer almaktadır (2, 3). Ülkemizde yıllık kişi başına ilaç tüketiminin %21’ini antibiyotikler oluşturmaktadır (4, 5). Antibiyotikler, çocuk hastalıkları rutin pratiğinde, en sık kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Antibiyotik tercih edilen reçetelerde en sık yer alan hastalıklardan olan otit, sinüzit, tonsillit çocuklarda yetişkinlere göre daha fazla görülmektedir ve bu nedenle antibiyotiklerin en çok kullanıldığı dönem çocukluk yaş grubudur (6).

Yan etki sıklığı ve hastalığın ciddiyeti ilaç seçiminde belirleyici olmakla birlikte, tedavi için zorunlu olan durumlarda hafif komplikasyonlar kar-zarar dengesi göz önüne alınarak antibiyotik tercihi yapılabilmektedir. Antibiyotikler ile ilişkili en sık yan etkiler gastrointestinal sistem ilişkili olup, bunların arasında ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı en sık olanlardır. Çocuklarda antibiyotik ilişkili ishal sıklığının %11-40 olduğu gösterilmiştir (7). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının, dar spektrumlu antibiyotiklere göre daha fazla risk oluşturduğu, en yüksek riskin ise klindamisin, sefalosporin ve florokinolon kullanımı sırasında gözlemlendiği gösterilmiştir (8). Ancak hangi antibiyotiklerin yüksek riskli olduğu ya da mikrobiyota üzerine en belirgin olumsuz etkisinin olduğu ile ilgili bir uzlaşma bulunmamaktadır (9). Antibiyotik ilişkili ishale, antibiyotik kullanımı sonrası bazı enteropatojenlerin üremesinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle *Clostridium difficile* (*C. difficile*) antibiyotik ilişkili ishal olgularında en sık gösterilen etken olmuştur (10). *C. difficile* ishali daha çok erişkinlerde ve hastanede yatan immunokompromize hastalarda görülmekle birlikte, çocuklarda da görülebilmektedir (11). *C. difficile* toksinlere bağlı olarak hafif ishalden psödomembranöz enterokolite kadar değişen spektrumda enfeksiyona neden olabilmektedir. *C. difficile* tüm antibiyotik ilişkili ishallerin %10-20’sini oluşturmaktadır ve antibiyotik tedavisinden sekiz hafta sonrasına kadar görülebilmektedir (12).

Antibiyotikler normal kolon mukozasının bütünlüğünü bozmakta, karbonhidrat metabolizmasını etkilemekte, kolondaki antimikrobiyal aktivite sonucunda osmotik ishal ve ya patojenik bakterilere bağlı ishal tablosunun gelişmesine yol açmaktadır (13). Karbohidratların metabolizmasının yavaşlaması ise kısa zincirli yağ asitlerinin azalması ile sonuçlanmakta ve barsak lümeninde absorbe edilemeyen karbohidratların birikmesine neden olmaktadır (14). Bunun yanında normal mikrobiyotanın sağlamış olduğu koruyucu bariyer zarar görmekte ve barsak sistemi dirençli mikororganizmalar için duyarlı hale gelmektedir. Barsak lümenindeki *Bacteriodes* ve *Bifidobacteria* suşlarının ve sayılarının azalması, fakültatif anaerobların (*Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*) artması ile sonuçlanmaktadır.

Antibiyotik ilişkili ishal, konakçının yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi yanında, hastanede yatan olgularda tedavi maliyetini ve hastanede yatış süresini de olumsuz yönde etkilemektedir. Ayaktan tedavi alan ya da hastanede yatan olgularda antibiyotik ilişkili ishal gelişmesi durumunda antibiyotik tedavisinin genellikle sonlandırılmakta ya da değiştirilmekte, bu durumda tedavinin başarısını etkilemekte ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır. Hastanede özellikle yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli yatışların nozokomiyal enfeksiyon riskinde artışa neden olduğu ve mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (15). Ayaktan tedavi edilen olgularda ise tedavi sırasında ortaya çıkan ishal durumunda eğer hastanın semptomları da gerilediyse, aile tarafından antibiyotik tedavisi kesilmektedir. Eğer olgu bu nedenle tekrar hekime getirilirse hekimin daha geniş spektrumlu antibiyotik ya da parenteral ilaç kullanması ile sonuçlanabilmektedir.

Ülkemizde çocuklarda antibiyotik ilişkili ishal sıklığı ile ilgili geniş çalışmalar bulunmamaktadır ancak ülkemizde antibiyotikler çocukluk çağının en sık kullanılan ilaç grubudur. Bu çalışmada, 0-18 yaş arası çocuklarda farklı gruplarda antibiyotik kullanımı sonrası dönemde antibiyotik ilişkili ishal sıklığının belirlenmesi ve ishal gelişimi için risk faktörlerinin tanımlanması planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Antibiyotik kelimesi; Yunanca anti (karşı) ve bios (yaşam) kelimelerinden türetilmiştir, “yaşam karşıtı” anlamına gelmektedir. Fakat anlamına tezat olarak antibiyotikler yüz yılı aşkın süredir milyonlarca insanın hayatının kurtarılmasında baş rol oynamışlardır (16, 17). Antibiyotik kelimesinin sözlüklerdeki diğer bir karşılığı da “Bitkilerde, özellikle küf mantarlarında bulunan ya da yapay olarak üretilen, bakteri ve diğer mikroorganizmaların gelişimini durduran ya da onları yok eden maddelerin ortak adıdır”. “Antibiosis” kelimesi ise “Mikroorganizmalar arasındaki karşıtlık” anlamına gelir (18). Bu kavram Pasteur tarafından 1871’de tanımlanmıştır (16). Kemoterapötik ilaçlar hakkındaki gelişmeler 19. yüzyılın ikinci yarısına dayanır. Alman bakteriyolog Paul Ehrlich’in 1907 yılında seçici toksik etki kavramını bir ilacın doğrudan ve seçici olarak mikroorganizma üzerine etkisi olarak tanımlamıştır. Bu sayede modern kemoterapinin temelleri atılmıştır (16). Gerhard Domagk 1935 te sülfonamidleri keşfederek, 1938 yılında Nobel ödülünü kazanmıştır (17).

Antibiyotik çağı 1929’da Sir Alexander Fleming’in penisilini bulması ile başlamıştır (19). Florey, Chain ve Abraham 1940 yılında penisilini izole ederek farelerde oluşturulan streptokok enfeksiyonlardaki yüksek etkinliğini deneysel olarak kanıtlamışlardır. Penisilin 1942 de tedavide kullanılmaya başlanmıştır (17). Profesör Giuseppe Brotzu 1945 yılında *Cephalosporium acremonium* adlı mantar kültürünün *Salmonella typhi* ve *Brucella melitensis* gibi bakterilerin inhibisyonuna yol açtığını saptamıştır (20). II. Dünya Savaşı’nın sonlarına doğru kloramfenikol ve klortetrasiklin bulunmuştur (20). Antibiyotik kavramı 1956’da “mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ve diğer bazı mikroorganizmaların üremelerini durduran veya onları öldüren kimya maddeleri” olarak tanımlanmıştır (19). Geçen yıllar içerisinde bir çok yeni antibiyotik çeşidi keşfedilmiştir. Antibiyotikler enfeksiyon hastalıkları tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile bakteriyel enfeksiyonların mortalitesi dramatik olarak azalmıştır (16). 1969 yılında ABD Kongresinde William H. Stewart “Enfeksiyon hastalıklarını mağlup ettik ve enfeksiyon hastalıkları kitabını kapatabiliriz” açıklamasını yapmıştır.

Antimikrobiyal ilaç tercihinde etki mekanizması (farmakodinamik) ve ilacın vücuttaki hareketi (farmakokinetik) ciddi önem taşır (20). Farmakokinetik özellikler antibiyotiğin emilim, biyoyararlanım, dağılım, proteine bağlanma oranı, metabolizma ve eliminasyonunu kapsar. Farmakodinamik özellikler ise antibiyotiğin etki-zaman ilişkisini gösterir. Etki alanındaki konsantrasyonu ile antimikrobiyal etki veya istenmeyen etki arasındaki ilişkinin belirli bir zaman diliminde incelemesi anlamına gelir (20, 21). Uygun antibiyotik seçilirken tüm özellikler ile birlikte antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi tedavi başarısı açısından son derece önem taşır (22).

### 2.1. Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları

Antibiyotikler; kanıtlanmış enfeksiyon varlığında, enfeksiyonların ampirik tedavisinde ve profilaksi amaçlı kullanılabilirler (23,24). Antibiyotikler hedef hücreye etkilerine göre bakterisid (öldürücü) ve bakteriyostatik (bakterilerin üremesini engelleyen) olarak ikiye ayrılır (16) (Tablo 2.1). Bir antibiyotiğin antimikrobik spektrumuna göre geniş ve dar spektrumlu olarak ikiye ayrılırlar. Dar spektrumlu antibiyotikler, bir veya birkaç bakteri türüne etkili olan antibiyotiklerdir. Örneğin izoniazid sadece mikobakterilere karşı etkilidir. Geniş spektrumlu antibiyotikler, fazla sayıda bakteri ve mikroorganizma türlerine etkili antibiyotiklerdir. Örnek olarak tetrasiklinler, kloramfenikol, imipenem verilebilir. Bu tür antibiyotiklerin kullanımı özellikle hastalık etkeninin saptanmasının zor olduğu durumlarda fayda sağlayabilir. Fakat bu antibiyotiklerin aşırı kullanılması da birçok bakteri türünde gereksiz yere antibiyotik direnci gelişmesine yol açabilir (16).

**Tablo 2.1.** Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Bakterisid Antibiyotikler		Bakteriyostatik Antibiyotikler	
Penisilinler	Sefalosporinler	Tetrasiklinler	Kloramfenikol
Aminoglikozidler	Rifampisin	Eritromisin	Klindamisin
Vankomisin	Polimiksinler	Sülfonamidler	Mikonazol
Fluorokinolonlar	Teikoplanin	Etambutol	

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre beş gruba ayrılır.

### **2.1.1.Bakteri Hücre Duvar Sentezini İnhibe Ederek ve Otolitik Enzimlerini Aktive Ederek Etki Gösteren Antibiyotikler**

Bakteri hücreleri, sitoplazma membranının dış yüzeyini örten peptidoglikan yapıda bir hücre duvarına sahiptir. Hücre duvarının görevi, sitoplazma içindeki yüksek osmotik basınca karşı hücrenin bütünlüğünü korumaktır. Eğer hücre duvarı zarar görecektse hücre şişer ve parçalanır. Bazı antibiyotikler hücre duvar sentezini bozarak etki gösterir. Gelişmekte ve üremekte olan bakterilerde bu antibiyotikler bakterisid etki gösterir. Bu tip ilaçlar gelişimini tamamlamış bakterilerde hücre duvar sentezi tamamlanmış olduğundan dolayı etkisizdir (16).

### **2.1.2.Sitoplazma Membran Permeabilitesini Arttırarak Etki Gösteren Antibiyotikler**

Sitoplazma membranı osmotik dengeyi düzenleyen bir bariyerdir. Bazı antiseptikler ve sitoplazma membranına etki eden antibiyotikler, fonksiyonel önemi bulunan aminoasitler, nükleotidler, potasyum gibi küçük moleküllü bileşiklerin hücre dışına sızmasına neden olurlar. Bu mekanizma ile bakterisid etki gösterirler. Bakterinin gelişimi veya üreme durumundan etkilenmezler, gelişimini tamamlamış bakterilerde de bakterisid etki gösterirler (16).

### **2.1.3. Bakteri Ribozomlarında Protein Sentezini İnhibe Ederek Etki Gösteren Antibiyotikler**

Bakteri ribozomu 50S ve 30S iki alt birimden meydana gelir. Bazı antibiyotikler bu alt birimlere bağlanarak protein sentezini inhibe ederler (16).

### 2.1.4. DNA ve RNA Sentezini (Nükleik Asit Sentezini) Bozarak Etki Gösteren Antibiyotikler

Rifampisin, DNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek transkripsiyonu bozar. Kinolonlar, topoizomeraz II veya IV enzimlerini inhibe ederek DNA yapısını bozarlar. Memelilerde bulunan topoizomeraz enzimleri farklı yapıda olduğu için bu antibiyotiklerden etkilenmezler (16).

### 2.1.5. Antimetabolit Etkiye Sahip Antibiyotikler

Bakteri metabolizması için gerekli bazı metabolitlerin sentezini engelleyerek etki gösteren antibiyotiklerdir (16).

**Tablo 2.2.** Antibiyotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

Bakteri Hücre Duvar Sentezini İnhibe Ederek ve Otolitik Enzimlerini Aktive Ederek Etki Gösteren Antibiyotikler	Penisilin, Vankomisin, Sefalosporin, Teikoplanin Monobaktamlar, Ristosetin, Karbapenemler, Sikloserin Basitrasin
Sitoplazma Membran Permeabilitesini Arttırarak Etki Gösteren Antibiyotikler	Polimiksinler, Amfoterisin B, Gramisidin, Nistatin Ketokonazol ve diğer imidazoller Flukonazol ve diğer triazoller
Bakteri Ribozomlarında Protein Sentezini İnhibe Ederek Etki Gösteren Antibiyotikler	Aminoglikozidler (30S), Tetrasiklinler (30S) Eritromisin (50 S), Klindamisin (50S) Kloramfenikol (50S)
Nükleik Asit Sentezini Bozarak Etki Gösteren Antibiyotikler	Kinolonlar, Rifampisin Mitomisin, Aktinomisin Doksorubisin, Daunorubisin
Antimetabolit Etkiye Sahip Antibiyotikler	Sülfonamidler, Sulfonlar, İzoniazid, PAS, Etambutol Trimetoprim

## 2.2. Antibiyotiklerin Yan Etkileri

Dünya Sağlık Örgütü, ilaç yan etkisini; “Bir maddenin ilaç amacına uygun biçimde, profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı dozlarda ortaya çıkan hedeflenmemiş ve zararlı etkileri” olarak tanımlamıştır. İlaç yan etkisi, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumuna (FDA) göre; bir ilacın kullanımı ile ortaya çıkan, ilaca bağlı

olduğu düşünülün düşünülmesin, her türlü yan etki, toksik etki, aşırı duyarlık reaksiyonu veya beklenen farmakolojik etkilerinin belirgin bir biçimde yok olması olarak açıklanmıştır (24, 25).

Antibiyotik kullanımındaki artış ile birlikte ilaçlara bağlı yan etki görülme sıklığı da artmaktadır. Tüm antibiyotiklerin potansiyel olarak yan etki oluşturma riski vardır. Anafilaksi, anjioödem, ürtiker, bulantı kusma, karın ağrısı, ishal, fotosensitivite, tremor, diş ve kemiklerde birikme sonucu oluşan renk değişikliği, iskelet gelişiminde duraklama, ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, psödomembranoz enterokolit, hipokalemi, tromboflebit, ateş, titreme, diabetes insipidus bu yan etkilere örnek gösterilebilir (20-22, 25).

### **2.3. Betalaktam Antibiyotikler**

Yapısında betalaktam halkası içeren antibiyotiklerdir. Kendi aralarında beş gruba ayrılırlar:

#### **2.3.1. Penisilinler**

Sitoplazmik membran üzerinde yerleşmiş penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak hücre duvarı oluşumunu engellerler. Güçlü bakterisidal etki gösterirler. Alerjik durumlar dışında düşük toksisiteye sahiptirler. Klinik pratikte en sık tercih edilen antibiyotiklerdir. Duyarlı bakterilerin sorumlu olduğu üst ve alt sonumun yolu enfeksiyonlarında, erişkinlerde kronik bronşitin akut alevlenmelerinde, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, menenjit, infektif endokardit, gastro intestinal enfeksiyonlarda, idrar yolu enfeksiyonlarında, gonore ve sfiliz enfeksiyonlarında ve osteomyelitte kullanılırlar. Romatizmal ateş geçirmiş hastalarda nüksleri önlemek amacıyla, infektif endokardit profilaksisinde ve splenektomili hastalarda pnömokok profilaksisinde önerilirler (16). Penisilinler toksik etkisi en düşük olan ilaçlardandır fakat alerjik yan etkileri görece olarak fazladır. Bir penisilin türüne alerji geliştiğinde diğer türlere de çapraz alerji reaksiyonu gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Akut anafilaksi, tip I reaksiyona bağlı gelişen, en nadir görülen fakat en korkulan yan etkidir. Penisilinlere bağlı görülen alerjik reaksiyonların %80-98'inde tip II ve III

reaksiyonun sorumlu olduğu, ilk 72 saatte ortaya çıkan, ciltte morbiliform döküntülerle seyreden bir klinik tablo izlenir. Serum hastalığı ve ilaca bağı ateş penisilinlere yan etkisi olarak ortaya çıkabilen klinik tablolardır. Yüksek dozda verildiklerinde, hiperkalemi yapıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Sodyum yüklenmesine bağı olarak da kalp yetmezliğı ve ödem varlığında hastalık bulgularını arttırabilirler. Oral yoldan yüksek dozda kullanıldıklarında bulantı, kusma, ishal yapabilirler. Özellikle ampilisin barsaklardan emilimi az olduğundan ishale neden olabilir. Özellikle geniş spektrumlu penisilinlerle uzun süren tedavilerde barsak mikrobiyotasının bozulmasından dolayı süper enfeksiyona yol açabilirler (16).

Doğal penisilinler grubunda penisilin G ve penisilin V yer almaktadır. Penisilin G, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. diptheriae*, *B. antracis*, *T. pallidum*, *B. burgdorferi* etkenlerinin meydana getirdiğı enfeksiyonlarda tercih edilebilir. Penisilin V, gram pozitif koklar ve bazı anaerobik bakterilere karşı etkilidir. Antistafilokokal penisilinler betalaktamaz enzimlerine dayanıklı penisilinlerdir. Metisilin, oksasilin, nafsilin bu gruba örnektir (16).

Geniş spektrumlu penisilinler grubunda ampisilin ve amoksisilin en önemli ilaçlardır. Barsaktan emilimi kısıtlı kapasite gösteren transporter aracılığıyla aktif transportla yapılır, bu nedenle fazla miktarda alındığında emilimi tam olmayacağından kalın barsaktan geçen miktar artar, ishale neden olabilirler (16).

Ampisilin Grup A streptokok, pnömokok, meningokok ve Clostridium suşlarına karşı penisilin G'ye göre daha düşük etkinliğe sahiptir fakat enterokok, viridans streptokok ve *L. monocytogenes*'e karşı etkisi yüksektir. *H. influenzae*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. mirabilis* gibi gram negatif bakterilerin beta laktamaz salgılamayan suşlarında da etki göstermektedir. *H. influenzae*'nin neden olduğu kronik bronşitlerin akut alevlenmelerinde, otitis media enfeksiyonlarında kullanılır. Ampisilin sık görülen bir yan etki olarak infeksiyöz mononükleozlu olgularda, kronik lenfatik lösemi, böbrek yetmezliğı, hiperürisemi, allopurinol kullanımı gibi durumlarda ciltte makülopapüller döküntüye yol açabilir (16).

Amoksisilin, ampisiline göre barsaklardan absorpsiyonu daha fazladır. Etkinliği ampisiline benzerdir. Yan etkileri değerlendirildiğinde ampisiline benzer cilt döküntüsü yapabilir. Barsaktan emilimi fazla olduğundan, ampisilin kullananlara göre ishal daha nadir gelişir (16).

Antipsödomonal penisilin grubunda karbenisilin, tikarsilin, mezlosilin, piperasilin, azlosilin yer alır. Sadece parenteral kullanılırlar. Etki spektrumlarına *P. aeruginosa*, bazı *Proteus* türleri, *Enterobacter* türleri ve *B. fragilis* dahildir (16).

### 2.3.2. Betalaktamaz İnhibitörleri

Penisilinlere karşı gelişen direncin baş rolünde betalaktamaz enzimleri yer alır. Bu direnci engellemek amacıyla geliştirilmiş başlıca betalaktamaz inhibitörleri; klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır. Amoksisilin + klavulanik asit (A+K) kombinasyonları; otit, sinüzit ve diğer tüm üst solunum yolu enfeksiyonlarında, akciğer enfeksiyonlarında en sık tercih edilen ilaçlardır. Yumuşak doku enfeksiyonlarında, intra abdominal enfeksiyonlarda, gonokokal üretrit ve kemik enfeksiyonlarında da kullanılırlar. Kombinasyonlar iğerisindeki amoksisilin oranları farklı olabilir, ilaç dozu amoksisilin oranına göre önerilir. Klavulanik asit özellikle yaşlılarda ve erkek hastalarda kolestatik sarılığa neden olabilir. Ampisilin + sulbaktam kombinasyonları, etki spektrumu olarak amoksisilin + klavulanik asit kombinasyonlarına benzerler. Tikarsilin + klavulonat kombinasyonu özellikle bektalaktamaz sentezleyen *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bacteroides* türlerinde önerilir. Piperasilin-tazobaktam kombinasyonu etki spektrumu tüm inhibitör kombinasyonlara göre en geniş olandır. Nazokomiyal pnömoni, intra abdominal enfeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, polimikrobial diğer enfeksiyonlar ve febril nötropeni tedavisinde tercih edilir (16).

### 2.3.3. Sefalosporinler

Sefalosporinler, hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki oluşturular. Betalaktamaz enzimlerinin çoğuna karşı dayanıklıdırlar.

Sefalosporinlerin kullanan hastalarda en sık görülen yan etki alerjik reaksiyondur, makülopapüller cilt döküntüleri, ürtiker ve eozinofili şeklinde klinik tablo verebilir. Penisilinlere karşı hızlı gelişen gürültülü alerjik reaksiyonlar varlığında, çapraz reaksiyon olabileceğinden, sefalosporin kullanımından kaçınılmalıdır. İki haftadan uzun süre yüksek doz sefalosporin kullanımlarında, hepatoselüler hasar, interstisyel nefrit, lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Bilinen böbrek bozukluğu varlığında, ileri yaşlı hastalarda, furasemid ile birlikte kullanımı gibi durumlarda nefrotoksik etkileri artar. Karaciğer fonksiyon testlerinde artmış değerlere neden olabilirler.

Seftriakson kullanımına bağlı olarak kolelitiazis gelişebilmektedir. Oral kullanılan sefalosporinler gastrik yan etki olarak bulantı ve kusmaya neden olabilirler.

Barsaklarda mikrobiyotanın bozulmasına bağlı olarak ishale neden olabilirler. İshal gelişmesi, bulantı ve kusma ya göre daha siktir. İshale en sık neden olan sefalosporinler 3. kuşak grupta yer alan seftriakson ve sefooperazondur. Yine sefalosporinlerin barsak mikrobiyotasındaki etkisine bağlı olarak K vitamini eksikliği gelişebilir, protrombin zamanı uzayabilir. Moksalaktam buna ilave olarak trombosit fonksiyon bozukluğuna da yol açabilir. *Pseudomonas*, *Candida*, enterokoklara bağlı süper enfeksiyonlar 3.kuşak sefalosporin tedavisi sırasında gelişebilir. *C. difficile*'ye bağlı psödomemranöz enterokolit özellikle 2. ve 3. kuşak sefalosporin kullananlarda daha sık görülebilir (16).

**Tablo 2.3.** Sefalosporinler

1.Kuşak Sefalosporinler	Sefaleksim (O), Sefalotin (P), Sefadroksil (O) Sefazolin (P), Sefaloglisin (O), Sefasetril (P), Sefradin (O + P) , Sefapirin (P)
2. Kuşak Sefalosporinler	Sefaklor (O), Sefprozil (O), Sefuroksim (O+P), Seftibuten (O) Lorakarbef (O), Sefoksitin (P), Sefamandol (P), Sefotetan (P), Sefonisid (P), Sefmetazol (P), Sefotiam (P), Sefetamet (O+P)
3. Kuşak Sefalosporinler	Seftazidim (P), Sefoperazon (P), Sefotaksim (P), Seftizoksim (P), Seftriakson (P), Sefodizim (P), Sefiksim (O), Sefditoren Pivoksil (O), Sefdinir (O), Sefpodoksim Paroksetil (O)
4. Kuşak Sefalosporinler	Sefepim (P), Sefpirom (P)
5.Kuşak Sefalosporinler	Seftarolin Fosamil (P), Seftobiproil medokaril (P)

Birinci kuşak sefalosporinler oral formları sıklıkla duyarlı bakterilerin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, cilt ve

yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılırlar. Parenteral kullanılanlar ise özellikle cerrahi profilaksizde önerilirler (16).

İkinci kuşak sefalosporinler üst solunum yolu enfeksiyonlarında, hastane kaynaklı olmayan alt solunum yolu enfeksiyonlarında, KOAH hastalarında gelişen bakteriyel alevlenmelerde önerilirler. Sefuroksim aksetil, hastane dışı pnömokok, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* pnömonilerinde kullanılabilecek en iyi 2. Kuşak sefalosporindir. Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında, çocuklardaki menenjit olgularında, toplum kaynaklı pnömoni, süpüratif kemik ve eklem enfeksiyonları gibi durumlarda kullanılabilir (16).

Üçüncü kuşak sefalosporinler hastane kaynaklı dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları tedavisinde kullanılırlar. Enterobakter, *B. fragilis* ve Klebsiella, gonokok enfeksiyonları tedavisinde önerilirler. Sefiksime, *S. pyogenes*, pnömokok, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* ve enterik gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonlarında ve tifo tedavisinde de önerilir. Sefdinir, üst solunum yolu enfeksiyonlarında, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmelerinde, toplum kaynaklı pnömonilerde, komplikasyonsuz cilt enfeksiyonlarında önerilir. Sefotaksim ve seftriaksonun beyin omurilik sıvısına geçişi yüksek miktardadır, menenjit tedavisinde tercih edilirler. Hastaneye yatış gerektiren toplum kaynaklı pnömonilerde kullanılırlar. Seftriakson gonokok enfeksiyonlarının standart ilacı olarak kabul görmüştür. Diğer sefalosporinlerle karşılaştırıldığında daha sık ishal yapar (16).

Dördüncü kuşak sefalosporinler, dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu hastane kaynaklı üriner enfeksiyonlar, alt solunum yolu enfeksiyonları, cilt, yumuşak doku, kemik enfeksiyonları ve diğer dirençli ciddi enfeksiyonlar da kullanılırlar (16).

Beşinci kuşak sefalosporinler parenteral yoldan kullanılırlar. Penisiline dirençli pnömokok, metisiline dirençli stafilokok ve enterokok enfeksiyonlarında tercih edilirler (16).

### 2.3.4. Karbapenemler

İmipenem, meropenem, doripenem, ertapenem bu grupta yer alır. Betalaktam antibiyotikler arasında imipenem ve meropenem en geniş spektruma sahiptir. Betalaktamazlara ileri derecede dayanıklıdır, penisilinlere ve sefalosporinlere dirençli bakteri enfeksiyonlarında tercih edilir. Gram pozitif koklar, gram negatif aerobik basiller, *B. fragilis* ve *Clostridium* gibi anaeroblar ve *Nocardia* etki spektrumundaki bakteri türlerindedir. Duyarlı enterokoklarda bakteriyostatik etkilidir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda, alt solunum yolları enfeksiyonları, komplikasyonlu ve komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonları, kemik, eklem, cilt enfeksiyonları ve septisemilerde kullanılır. İmipenemin yan etkileri; injeksiyon yerindeki lokal reaksiyonlar, flebit, tromboflebit, ciltte döküntü, hipotansiyon, baş dönmesidir. Hızlı verilen infüzyonlarda bulantı, kusmaya neden olabilir. Nadiren konvülsiyonlara neden olabilir (16).

### 2.3.5. Makrolidler

Ribozomların 50S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Bakteriyostatik etki gösterirler. Etki spektrumları penisin G ile benzerdir, en güçlü etkinlikleri gram pozitif kok ve basillere karşıdır. Gram negatif kokların neden olduğu enfeksiyonlarda da kullanılırlar. Karaciğerde CYP3A4 enzimi ile metabolize edilirler, bu enzimle metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşim gösterirler. Ürtiker, cilt döküntüleri, ilaç ateşi, eozinofili gibi alerjik yan etkiler oluşturabilirler. Oral kullanımda bulantı, kusma ve ishale neden olabilirler (16).

Eritromisin, başta *S. pyogenes*, pnömokok olmak üzere gram pozitif kokların neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılır. Gram pozitif basillerden *C. diphtheriae*, *B. anthracis*, *C. tetani*, *C. perfringens* ve *L. monocytogenes* eritromisine duyarlıdır. Gram negatif bakterilerden Neisseriaların çoğu duyarlı iken, bazı *Bordetella*, *Brusella*, *Yersinia*, orofaringeal *Bacteriodes* türlerinin de duyarlı olduğu saptanmıştır. *H. influenzae*'nin duyarlılığı azdır. Bakteriler dışında, sfiliz etkeni olan *Treponema pallidum*, rekürren ateş nedeni olan *Borrelia recurrentis*, *Borrelia*

*burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Rickettsia* türlerinin neden olduğu klinik tabloların tedavilerinde tercih edilebilir. Eritromisinin ilk tercih olduğu klinik durumlar; aktif difteri enfeksiyonu, difteri taşıyıcılığı ve profilaksisi, boğmaca profilaksisi, klamidy pnömonisi ve gebelikteki pelvik klamidy enfeksiyonlarıdır. Eritromisin gastrik boşalmayı hızlandırır. Eritromisin nedenli bir süperenfeksiyon olan enterokolit nadir görülür. Klaritromisin etki spektrumu eritromisin gibidir. Farklı olarak peptik ülserli hastalarda *H. pylori* eradikasyon tedavisinde kullanılır. Eritromisine göre gastrointestinal yan etkileri daha azdır. Azitromisin, eritromisin benzeri endikasyonlarda kullanılır. Legionella pnömonisinde ilk seçenektir. Eritromisinden farklı olarak *H. influenzae*'ya da etkilidir. Diğerlerinden farklı olarak karaciğerdeki CYPA4 enzimiyle metabolize olmaz (16).

### 2.3.6. Linkozamidler

Bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanırlar. Protein sentezini inhibe ederek, bakteriyostatik etki gösterirler. Dirençli hastane enfeksiyonlarında kullanılabilirler. Özellikle gram pozitif kokların neden olduğu, metisiline duyarlı veya dirençli, vankomisin ve teikoplanine dirençli enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların sorumlu olduğu pnömoni, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, vankomisin dirençli enterokok, çoklu ilaç direnci gösteren pnömokok enfeksiyonları tedavilerinde kullanımları önerilir. Uzun süre kullanımlarında bile direnç gelişimi oldukça nadirdir. En sık bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler görülür. Sempatomimetik veya serotonerjik ilaçlarla etkileşim gösterebilirler. Uzun süreli tedavilerde nörotoksik etkiler ve kemik iliğinde süpresyon gelişebilir. (16).

### 2.3.7. Tetrasiklinler

Bakteri ribozomlarının 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. En geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Gram negatif basillerden *Brucella*, *Vibrio cholera*, *Hemophilus ducrei* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların

tedavilerinde ilk seçenektir. Bakteriler dışında riketsialar, klamidyalar, spiroketler, mikoplazmalar, leptospiralar, *Entamoeba histolytica* ve bazı Plasmodium türlerinin tedavisinde de kullanılabilirler. Oral ve parenteral olarak uygulanabilirler. Merhem, göz damlası ve ovül gibi lokal formları da mevcuttur. Doksisisiklin en çok tercih edilen tetrasiklidir. Gastro intestinal yan etkileri diğer terasiklinlere göre da az görülür. Gram negatif anaeroblardan özellikle Bacteroides türleri ve gram pozitif anaeroblardan *Propionibacterium acnes* doksisisikline duyarlıdır. Tetrasiklinlerde çapraz direnç gelişmesi söz konusudur (16). enfeksiyonBulantı, kusma, anoreksi, ishal gibi gastro intestinal yan etkiler görülebilir. Birkaç günlük kullanımlarında bile intestinal mikrobiyotada değişim meydana getirebilirler. *C. difficile* ya da stafikokların artışına bağlı psödomembranöz enterokolit gelişebilir. Gaytada kan, mukus, mukoza parçaları, bol lösitlerin izlendiği bir süperenfeksiyon tablosu oluşabilir. Candida septisemisi, stomatit, anal pruritus, vulvovajinit gibi süperenfeksiyonlara da neden olabilirler. Tetrasiklinler kalsiyumla ve diğer metal bileşikleriyle şelasyon yaparlar. Gelişmekte olan dişlere ve kemiklere çökerek renk bozukluğuna yol açarlar. Diş minelerinde ve dentin tabakalarında hipoplaziye neden olabilirler. Bu nedenle gebelerde, emzirenlerde ve 12 yaş altı çocuklarda kullanılmaları kontrendikedir. Ağızdan alınan antiasitler, antiemetikler ve demir preparatları gibi ilaçlarla birbirlerini inaktive ederler. Bu nedenle süt ve süt ürünleri tetrasiklinlerle beraber alınmamalıdır. Bozulan intestinal flora nedeniyle K vitamini sentezinin azalması, kalsiyumlarla şelat oluşturmaları gibi nedenlerle kan pıhtılaşması bozulur, oral antikoagülanları etkisi artabilir. Karaciğerden metabolize oldukları için, bilinen karaciğer yetmezliği olanlarda ya da hepatotoksik ilaç kullananlarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilirler. Nefrotoksik ilaçlarla kullanımlarında nefrotoksik etkilerini arttırabilirler. Tırnaklarda onikoliz ve diskolorasyona yolaçabilirler. Sarışınlarda daha belirgin olmak üzere aşırı esmerleşme, dermatit, tırnaklarda pigmentasyon, onikoliz gibi yan etkiler görülebilir. Alerjik yan etkileri lokal kullanımlarında daha sık izlenir. Anafilaksi oluşturmaları çok nadirdir. Brusella ve borielloz tedavisinde kullanıldıklarında, açığa çıkan bakteri endotoksinlerine bağlı Herxheimer tipi anafilaktoid reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. İntravenöz yolla verildiğinde tromboflebite neden olabilirler. İntramuskuler kullanımlarında enjeksiyon yerinde lokal yan etkiler görülebilir.

Psödötümör serebri sendromu görülebilir, geçici bir durumdur. Bunların dışında çeşitli nörotoksik yan etkileri olduğu bildirilmiştir. (16).

### 2.3.8. Aminoglikozidler

Bakteri ribozomlarının 50S alt ünitelerine bağlanırlar (streptomisin 30S alt birimine bağlanır), hızlı bakterisidal etki gösterirler. Post antibiyotik etkileri uzundur, günde tek doz kullanılabilmelerine olanak sağlar. Spektrumları dardır.

Gram negatif aerobik basillerden *Enterobacteriaceae* türleri (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Serratia* türleri), *P.aeruginosa*, *Brucella* türleri, *H. influenzae*, *Yersinia tularensis*, *Yersinia pestis* enfeksiyonlarında kullanılırlar. Penisilinlerle ve vankomisin ile sinerjistik etkileşme gösterirler, bu nedenle polimikrobial enfeksiyonların tedavi kombinasyonlarında yer alırlar. Gentamisin, ciddi enfeksiyonların kombine tedavilerinde yer alır. Duyarlı bakterilerin neden olduğu menenjit olgularında intratekal uygulanabilir. Göz damlası, cilt merhemi gibi lokal uygulama preparatları da mevcuttur. Streptomisin, ilk bulunan aminoglikozid türüdür. Tüberküloz, brusella, veba, tularemi enfeksiyonlarında kullanılır. Ototoksik etkisi belirgindir, nefrotoksik etkisi diğer aminoglikozidleri göre azdır. Tobramisin, aminoglikozid grubunda Psödomonas aeruginosa'ya en etkili ilaçtır. Amikasin, en geniş spektrumlu aminoglikoziddir. Diğer aminoglikozidlere direnç saptandığında kullanılabilir. İşitme fonksiyonunu bozucu etkisi belirgindir. Neomisin, nefrotoksik ve ototoksik etkisi en fazla olan aminoglikoziddir. Bu nedenle parenteral kullanılmaz. Lokal olarak cilt, göz ve burun için kullanılabilir. Oral alım ile barsak antiseptiği olarak kolon operasyonları öncesinde tercih edilebilir (16).

Aminoglikozidlerin terapötik aralığı dardır. Ototoksik, nörotoksik ve nefrotoksik etkileri belirgindir. Ciltte döküntü, ateş, eozinofili gibi alerjik yan etkiler özellikler streptomisin kullanımında ortaya çıkabilir. Oral kullanımda en sık yan etki ishaldir. Psödomembranöz kolit gelişimi olabilir. Uzun süreli neomisin kullanımlarında geri dönüşlü spru benzeri bir klinik tablo oluşabilir. Nadiren hematolojik yan etkiler görülebilir (16).

### 2.3.9. Glikopeptidler

Vankomisin, bakteri hücre duvarı sentezini bloke ederek bakterisid etki gösterir. Antibakteriyel etki spektrumu dardır, gram pozitif koklar ve *Clostridium*'lar üzerine etkilidir. Genellikle parenteral kullanılırlar. *C. difficile* veya stafilokokların sorumlu oldukları enterokolitlerde oral olarak kullanılırlar. Nörotoksik yan etkileri görülebilir (16).

Teikoplanin, stafilokok, streptokok, enterokokların neden olduğu osteomyelitler, septik artritler, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, açık kırıklar, protez enfeksiyonları, yanık enfeksiyonları gibi enfeksiyonlarda parenteral olarak kullanılır. Kaşıntı, ürtiker, brankospazm, injeksiyon yerinde lokal reaksiyon, flebit, karaciğer enzimlerinde geçici yükselişler gibi yan etkilere neden olabilir (16).

### 2.3.10. Polipeptid yapılı antibiyotikler

Bakteri hücrelerinde sitoplazma membran permeabilitesini artırarak bakterisid etki gösterirler. Hücreye selektif etki göstermediklerinden sistemik kullanımlarında toksik etki meydana getirebilirler. Polimiksin B, hızlı ve güçlü bakterisid etkinliğe sahiptir. Spektrumu oldukça dardır. Cilt merhemi, göz merhemi, kulak damlası gibi lokal formları da mevcuttur. Kolistin (Polimiksin E), etki spektrumu polimiksin B'ye benzer. Nötropenik hastalarda, lokal etkinliği nedeniyle nistatin ile beraber kolon sterilizasyonunda kullanılır (16).

### 2.3.11. Florokinolonlar

Geniş spektrumlu ve hızlı bakterisid etkili antibiyotiklerdir. DNA sentezini inhibe ederler. Farklı mekanizmalarla direnç gelişimleri mümkün olsa da halen toplam rezistans sıklığı düşüktür. Karaciğerde metabolize edilirler, ilaç etkileşimi açısından dikkatli olmak gerekir. Oral, parenteral ya da göz ve kulak damlası şeklinde lokal kullanılan preparatları da mevcuttur. Genitoüriner sistem, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, kronik osteomyelit, diyabetik ayak enfeksiyonları

durumlarında tercih edilebilirler. Veba, tularemi, üst solunum yolu enfeksiyonları, toplum kaynaklı pnömoniler, meningokok profilaksisi ve portör tedavisinde tercih edilebilirler. Siprofloksain en çok kullanılan fluorokinolondur. En sık iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ağızda metalik tat gibi gastro intestinal yan etkileri görülür. Oral ve vajinal Candida enfeksiyonlarına yol açabilirler. Ciltte döküntü, baş dönmesi, tremor görülebilen diğer yan etkilerdendir. Kondrotoksik etkileri mevcuttur. Artropati, tendinit, tendon yırtılması gibi durumlara neden olabilirler. Gebelerde ve emzirenlerde kullanımı konrendikedir. Pedyatrik hasta grubunda kullanımları önerilmez (16).

### 2.3.12. Sülfonamidler

Folik asit metabolizmasını inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler. Trimetoprim ile kombinasyonları bakterisid etkilidir. Kombinasyonlara direnç gelişimi tekli kullanımlarına göre daha seyrek. Yanık tedavisinde gümüş sülfadiazin ve marfanil lokal olarak kullanılabilir. Ülseratif kolit tedavisinde sülfasalazin antiinflamatuvar özelliğinden dolayı tercih edilebilir. Sülfametoksazol ve trimetoprim kombinasyonu olan ko-trimoksazol, genitoüriner sistem enfeksiyonları, sinüzit, bronşit, otit, *Nocardia* enfeksiyonlarının tedavilerinde kullanılır. AIDS hastalarında *P. jirovecii* pnömonisinde önemli bir seçenektir. Alerjik yan etkiler görülebilir. İdrar yollarında ilaç çökebileceğinden bol su içilmesi tavsiye edilmelidir. Gastro intestinal yan etkilere neden olabilirler. G6PDH eksikliğinde hemolize yol açabilirler. Nadiren kemik iliği depresyonu görülebilir. Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi yapabilirler. Doğuma yakın alımlarda yenidoğanda kernikterusa yolaçabilirler. Stevens Johnson sendromuna neden olabilirler. nörotoksik ve hepatotoksik yan etkileri görülebilir. Gebelerde, emzirenlerde, bir yaş altı bebeklerde kullanımları önerilmez (16).

### 2.4. Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı

Çocuklarda antibiyotik tedavisine karar verirken, hastanın muayene bulguları dikkatle incelenmeli, hastanın ailesinin sosyokültürel ve ekonomik yapısı da dikkate

alınmalıdır (26). Yaş, ilaç seçimini etkileyen en önemli faktörlerdendir. Yaş grubuna göre değişen ağırlık ve vücut yüzölçümü antibiyotiklerin dağılım hacimlerinde farklılık yaratır. Bu nedenle çocuklarda antibiyotik dozu kiloya veya metrekareye göre hesaplanır. Farmakokinetik farklılıklar en belirgin olarak yenidoğan ve süt çocuğu döneminde görülür (27). Çocuklarda antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiğindeki farklılıklar dört başlıkta incelenebilir:

#### **2.4.1. Emilim**

Çocuklarda motilite ve peristaltizm artmış, mide boşalma süresi uzamıştır. Mide yüzeyinin emilim kapasitesi erişkine oranla azdır (27). İntramuskuler uygulamalarda absorpsiyon düzensiz olabilir. Topikal uygulamalarda emilim fazladır, sistemik toksik etkiler beklenenden gürültülü olabilir (27, 28).

#### **2.4.2. Dağılım**

Vücuttaki yağ dokusu ve su miktarı oranı yetişkinlere göre fazladır. Plazma proteinlerinin düzeyi erişkinden düşüktür. Bu aktif ilaç oranı ve dağılım hacminin artmasına neden olur. Yenidoğanda görülen hiperbilirubinemi özellikle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarının dağılımını değiştirebilir. Yenidoğan döneminde ve bebeklerde, vücut ağırlığının kilogramı başına düşen, kalp debisi ve kan akım hızı erişkinlerden yüksektir. Kan beyin bariyeri de tam olarak fonksiyonunu yerine getirememektedir (27).

#### **2.4.3. Metabolizma**

Çocuk yaş grubunda, özellikle yenidoğanda ve bebeklerde eliminasyon mekanizmaları yeterli olgunluğa erişmemiştir. İlaçları metabolize eden enzimlerin yeterli hızda çalışmaması kolayca sistemik toksisiteye yol açabilir. İlaç metabolizmasının yavaş oluşu terapötik indeksi dar olan ilaçlar için çok önemli tehlike arz eder. Annenin gebelik boyunca karaciğer enzimlerini indükleyici ilaç

kullanmış olması yenidoğanda ilaç metabolizmasını hızlandırıcı etkiye neden olabilir (21, 26, 28).

#### 2.4.4. Atılım

Yenidoğanda ve bebeklerde böbrek fonksiyonları tam gelişmemiştir. İlaçların itrahi daha yavaş olur. Karaciğerde metabolize olan antibiyotiklerin atılım oranları erişkinlere göre daha yavaştır (23, 28).

Çocuklarda, enfeksiyon durumunda, iştahsızlık, bulantı, kusmalar görülebilir. Bunların neticesinde beslenme bozulabilir. Dehidratasyon açısından dikkatli olmak gerekir. Erişkinlerde çeşitli enfeksiyonların tedavilerinde tercih edilen antibiyotikler (gelişen eklem kırırdağına hasar yapıcı etkileri sebebiyle siprofloksasin, kalıcı diş boyanmasına neden olduğu için tetrasiklin) çocuklarda kullanılmamalıdır. Diğer çocukluk dönemlerinde kullanılabilen bazı ilaçlar (sürekli kan düzeyi izlenemediği durumlarda Grey Sendromuna neden olabildiği için kloramfenikol, sarılık riskini artırması sebebiyle seftriakson) yenidoğanlarda verilmez (20). Ayaktan tedavi yapılması mümkün olan hafif, orta dereceli enfeksiyonlarda oral antibiyotikler tercih edilmelidir. Oral antibiyotik kullanımına uyumlu çocuklarda, anneler diğer ilaçlarla ve yiyeceklerle etkileşimi konusunda bilgilendirilmelidir (23, 25). Oral antibiyotikler süspansiyon ve tablet formlarındadır. Süt çocukları ve küçük çocuklar için süspansiyon formda ilaçların kullanılması daha kolaydır. Okula giden çocuklarda tek veya iki dozda kullanılabilen antibiyotikleri tercih etmek tedaviye uyumu kolaylaştırır (26). Parenteral tedavi oral antibiyotik alamayan, gastrointestinal sistemden emilimi bozulmuş veya olmayan hastalarda tercih edilebilir. Kısa sürede ilacın yüksek serum düzeyine ulaşması gereken ciddi enfeksiyonların tedavisi de genellikle parenteral olarak planlanır (21, 25).

Antibiyotik tedavisine yanıt klinik duruma ve kullanılan antibiyotiğe göre farklılık gösterebilir. Tedaviye yanıt klinik, mikrobiyolojik, laboratuvar ve radyolojik olarak değerlendirilebilir (25). Antibiyotik tedavisine olumlu yanıt alınamadıysa hasta tekrar muayene edilmeli ve yeni bulgulara göre tedaviye karar verilmelidir.

Yeni bir değerlendirme yapmadan, sadece tedaviye yanıt alınmadığı için yeni antibiyotiklerle tedaviyi değiştirmek sık yapılan önemli bir hatadır. Tedavide başarısızlığa neden olabilecek farmakolojik faktörler, konakçı özellikleri, ilaç yan etkileri, tanısı konmamış farklı bir enfeksiyonun varlığı, tedavi sırasında verilen antibiyotiğe direnç gelişmesi, gibi nedenler gözden geçirilmelidir (25, 29). Hastayı ve yakınlarını, hastalık açısından bilgilendirmek, hangi antibiyotiğin reçete edildiğini, ne kadar süre ve ne şekilde kullanacağını anlatmak, hangi tip yan etkilerin ortaya çıkabileceğini, ne zaman doktora başvurması gerektiğini açıklamak, hastada güven duygusu oluşturarak, tedaviye uyumunu arttıracaktır (30).

## 2.5. Antibiyotik İlişkili İshal

Antibiyotik kullanımını takiben gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan ishaller antibiyotik ilişkili ishal olarak adlandırılır. (31, 32). Antibiyotikler normal kolon mukozasının bütünlüğünü bozarak, karbonhidrat metabolizmasını etkilemekte, kolondaki antimikrobiyal aktivite sonucunda osmotik ishal ve ya patojenik bakterilere bağlı ishal tablosunun gelişmesine yol açmaktadır (13). Antibiyotik ilişkili ishal, antibiyotik tedavisi sırasında olabileceği gibi, tedavinin sonlandırılmasından 2-3 hafta sonrasında da ortaya çıkabilmektedir (33). Bazı çalışmalarda bu sürenin antibiyotik tedavisinden sekiz hafta sonrasına kadar uzayabildiği saptanmıştır(12). Kramp tarzında karın ağrısı, sulu ishal, kolit, psödomembranöz enterkolit gibi ciddi klinik tablolara yol açabilir, ölümlerle sonuçlanan olgular da bildirilmiştir.

Antibiyotik ilişkili ishal, konakçının yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Hastanede yatan olgularda tedavi maliyetini arttırmakta ve hastanede yatış süresini de uzatmaktadır. Hastanede özellikle yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli yatışların nozokomiyal enfeksiyon riskinde artışa neden olduğu ve mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (21).

Klinik olarak asemptomatik taşıyıcılıktan ölümlerle sonlanabilen psödomembranöz enterokolit tablolarına kadar çok geniş bir yelpazesi olan

*C.difficile*, antibiyotikle ilişkili ishallerde ve nozokomiyal ishallerde en sık rastlanan etken olarak karşımıza çıkmaktadır (34, 35, 36). *C.difficile* antibiyotik ile ilişkili ishal olgularının %15-25'inden sorumlu tutulmaktadır (37, 38). Bazı çalışmalara göre *C. difficile* oranının %10-20 olduğu bildirilmiştir (12). Antibiyotik kullanıp ishal gelişmeyenlerde *C.difficile* kolonizasyon oranı % 5-15, hastanede yatanlarda % 10-25 olarak saptanmıştır (39).

*C.difficile*, yenidoğanların % 60-70'inin barsak mikrobiyotasında bulunur; sekizinci aydan sonra bu oran azalır, 2-3 yaşına doğru sağlıklı erişkinlerdeki % 3-5 oranlarına geriler (39, 40). Asemptomatik taşıyıcı olan yenidoğan ve infantlarda barsaklarındaki yüksek miktarda toksin A ve B olmasına rağmen erişkinlerdeki gibi hastalık oluşmaması da tam açıklanamamış bir çelişkidir. Yenidoğanın barsak hücrelerinin, toksin etkisine duyarlı olmadığı, toksin için gerekli reseptörlerin bulunmadığı öne sürülmüştür (41). Reseptörler yaşla beraber, normal barsak mikrobiyotasının gelişmesine paralel olarak artar. Koruyucu mekanizmanın ne zaman kaybolduğu ve kolonizasyon direncinin ne zaman yerleştiği bir netlik kazanmamıştır. Anne sütü veya formül mama ile beslenmenin bu duruma etkisi konusunda açıklanmış bir kanıt yoktur (41, 42).

Antibiyotik ilişkili ishal gelişmesinde 3 ana risk faktörü tanımlanmıştır. Antibiyotik maruziyeti, ileri yaş ve hastanede yatma öyküsü (43). Hastalığa en sık yol açan özellikler oral yoldan alınan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Antibiyotik kombinasyonları veya uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi faktörler hastalık gelişme sıklığını artırmaktadır. Değişik çalışmalarda saptanan risk faktörleri arasında yoğun bakımda yatma, laksatif kullanımı, anti-ülser ilaç kullanımı, uzun süreli hastanede yatma, lavman yapılması, gastrointestinal invaziv işlemler, gastrointestinal cerrahi ve enteral beslenme, proton-pompa inhibitörleri ve H2 antagonistleriyle tedavi, inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointestinal hastalıklar sayılabilir (44, 45, 46).

Antibiyotik ilişkili ishal, sıklığı bölgesel olarak ve antibiyotik gruplarına göre farklılıklar gösterebilmektedir. Aminopenisilinler, sefalosporinler ve klindamisin

antibiyotik ilişkili ishal tablosuna en sık yolaçan antibiyotik grupları oldukları bildirilmiştir (10). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının, dar spektrumlu antibiyotiklere göre daha fazla risk oluşturduğu, en yüksek riskin ise klindamisin, sefalosporin ve florokinolon kullanımı sırasında gözlemlendiği gösterilmiştir (8). Ancak hangi antibiyotiklerin yüksek riskli olduğu ya da mikrobiyota üzerine en belirgin olumsuz etkisinin olduğu ile ilgili bir uzlaşma bulunmamaktadır (9). Çocuklarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında, antibiyotik ilişkili ishal sıklığının %11-40 olduğu bildirilmiştir (7).

Semptomatik olgularda enfeksiyon bulgularından 6 hafta öncesine kadar gidebilen antibiyotik kullanımı öyküsü mevcuttur. Antibiyotik kullanımından genellikle 4-9 gün sonra başlayan, sulu veya mukoid, yeşil renkli, kötü kokulu ishal tablosu ve kramp tarzında karın ağrısından oluşan bir klinik tablo gözlemlenir. Olguların %30-50'sinde gaitada lökosit saptanır, bazen gaitada kan görülebilir. Yüksek ateş, aşırı karın hassasiyeti, lökositoz gibi bulgular koliti düşündürür (41). Hafif ishallerde sistemik semptomlara genellikle rastlanmaz. (47).

*C.difficile* ile ilişkili hastalık tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak konur. *C.difficile* ile ilişkili hastalıktan şüphelenilen olgularda, ishal (36 saatten uzun süredir devam eden, en az altı kez sulu gaita veya  $\geq 48$  saat en az 8 kez şekilsiz gaita), gastrointestinal endoskopide görülen psödomembranlar, gaita örneklerinde toksin A veya B'nin gösterilmesi ve başka bir sebeple açıklanamayan ishal varlığı tanıya yardımcıdır. Toksik *C.difficile*'nin kültürde üretilmesi ise kesin tanı kriteridir. Hemen hemen tüm hastalarda son sekiz hafta içinde antimikrobiyal veya antineoplastik ajan kullanımı öyküsü mevcuttur. Tetkik edilecek gaita örneği taze olmalıdır (48). Laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler; toksin A-B varlığı (Enzim immunoassay) (EIA), kültür, hücrel sitotoksikite testi, lateks aglütinasyon testi, floresan antikor yöntemi, moleküler yöntemlerdir (49).

*C. difficile*, başlıca aşağıdaki beş klinik formdan biri ile seyredebilir:

- [1] Asemptomatik taşıyıcılık,
- [2] Psödomembransız kolit,
- [3] Psödomembranlı kolit (PMK),

[4] Toksik megakolon,

[5] Fulminan kolit (50).

Sağlıklı yenidoğanların yaklaşık yarısı, erişkinlerin %1'den azı asemptomatik *C. difficile* taşıyıcısıdır. Yakın zamanda antibiyotik ilaç kullananlarda bu oran %25'e kadar çıkmaktadır. Asemptomatik taşıyıcılar, diğer hastalar için sessiz kaynaklardır. Gaitadaki taşıyıcılık süresinin ne kadar sürdüğü tam olarak bilinmemekle birlikte, 3-6 hafta kadar olduğu tahmin edilmektedir. Klinik tablonun ortaya çıktığı durumlarda semptomlar genellikle kolonizasyondan hemen sonra başlar. Kolonizasyon antibiyotik tedavisi sırasında veya antibiyotik tedavisi kesildikten hemen sonraki haftada gelişebilir. Kolonizasyondan sonra inkübasyon döneminin de ne kadar sürdüğü kesin bilinmemektedir, antibiyotik tedavisi başladıktan sonra ilk 4-7 günlük süre olarak kabul edilir. İshal tedavinin ilk gününde veya tedaviyi takiben 10 haftalık periyotta gelişebilir. Bazı çalışmalarda, hastaların 1/3'ünde antibiyotik tedavisi kesildikten sonra ishal başladığı bildirilmiştir (42, 49).

Basit *C.difficile* ishali, *C. difficile*'nin en sık oluşturduğu klinik tablodur, proktokolit ile uyumlu, kısa süreli, kendini sınırlayan bir ishal tablosu gelişebilir. Fakat günde 20 ve daha fazla dışkılamayla kolera benzeri bir tabloya da neden olabilir. Gaitada gizli kan ve mukus görülebilir. Makroskobik olarak kan görülmesi nadirdir (42).

Psödomembransız *C. difficile* koliti, bulantı, kusma, anoreksi, hipoalbuminemi, kolonda gizli kanama ve dehidratasyon meydana gelebilir. Bazı hastalarda şiddetli ishal, kramp tarzında karın ağrısı ve distansiyon görülebilir. Gaita çok sulu, mukoid, yeşil renkli ve kötü kokuludur. Fizik muayenede alt kadranda hafif hassasiyet olabilir. Nadiren ekstra intestinal bulgular (septik artrit, bakteremi veya splenik apse) gelişebilir. Sigmoidoskopide normal kolon mukozası ya da hafif ödem ve rektumda hiperemi izlenebilir. Bazen non-spesifik eritematöz kolit (diffüz veya yama tarzında tutulum) gözlenebilir. Belirgin kolit veya psödomembran formasyonu oluşmaz. Hastaların çoğunda antibiyotik kesildiğinde ishal de sonlanır (42, 49).

Psödomembranöz enterokolit, ishal, karında duyarlılık ve sistemik bulgularla karakterizedir, semptomları psödomembransız kolite benzer fakat daha şiddetlidir. Barsaklarda beyazımsı sarı renkli plaklar izlenir. Plaklar; fibrin, mukus, nekrotik mukozal hücreler ve nötrofillerden oluşur. Psödomembranöz enterokolitli hastaların çoğunda rektosigmoid bölge tutulur. Ancak %10 olguda proksimal kolon tutulumu olabilir ve sigmoidoskopide saptanamaz. Gaita mukuslu, sulu ve pis kokuludur. Kan görülebilir. *C.difficile* enfeksiyonlarının %3-5'inde şiddetli psödomembranöz enterokolit gelişebilir. Mortalite oranı %65 gibi yüksek oranlardadır. Şiddetli formların komplikasyonları, dehidratasyon, hipoalbuminemi, elektrolit bozukluğu, toksik megakolon, barsak perforasyonudur. Ölümler bildirilmiştir. Mortalite ve morbiditeyi önlemek için agresif terapötik girişim gereklidir (42, 49).

Fulminan kolit, *C. difficile* enfeksiyonu olan hastaların %3'ünde fulminan kolit gelişir. Karın ağrısı, ishal ve distansiyon, yüksek ateş, titreme, taşikardi, letarji ve belirgin lökositozun görülebildiği bir klinik tablo oluşur. Genel olarak ishal tablosu mevcuttur fakat enfeksiyonun gaita pasajını engellemesiyle gelişen paralitik ileus olguları da bildirilmiştir. Yakın zamanda antibiyotik tedavisi almış başka türlü açıklanamayan ateşi, lökositozu ve karın ağrısı gibi semptomları olan hastalarda, ishal görülme bile, *C.difficile* enfeksiyonundan şüphe edilmelidir. Lökomoid reaksiyon, şok, böbrek yetmezliği, hipoalbuminemi nedeniyle anazarka tarzı ödem gelişebilir. Bu klinik tablolar *C.difficile* enfeksiyonuna spesifik değildir, enterik patojenlerin neden olduğu ishal, intraabdominal sepsis, iskemik kolit, idiyopatik inflamatuvar barsak hastalıkları, laksatif kullanımı ve parenteral nütrisyon gibi pek çok hastalık benzer klinik semptomlara yol açabilir (42, 47).

Antibiyotikle ilişkili ishalin tedavisinde ana yaklaşım, neden olan ilacın kesilmesidir. Psödomembranöz kolit olduğu kanıtlanmış olgularda semptomlar ve kolonik patolojik özellikler tedavinin kesilmesiyle birlikte bir-iki hafta içinde genellikle düzelmektedir. Vankomisin 7-10 günlük tedavide (günde 4 kez 125-500 mg dozunda oral olarak verildiğinde) *C.difficile*'nin tüm suşlarına karşı oldukça etkilidir. Semptomların oldukça hızlı iyileşmesini ve gaitadaki *C.difficile* toksininin kaybolmasını sağlar. Tüm semptomatik ve asemptomatik taşıyıcılar vankomisinle

tedavi edildikten sonra *C. difficile* ile ilişkili hastalığın sıklığında azalma olduğu gözlenmiştir (51, 52). Metronidazol, *C.difficile*'ye karşı oldukça etkilidir, fakat barsakta düşük düzeylere ulaşması kolit tedavisi için kullanımını kısıtlamaktadır. Oral metronidazol, 7-14 gün boyunca (günde 4 kez 250 veya 500 mg dozunda) *C. difficile* ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (42, 51, 52). Oral tedaviyi tolere edemeyen hastalarda intravenöz olarak uygulanabilir. İntravenöz verildiğinde kolon lümeninde etkin konsantrasyonlarda ulaşabilir. Metronidazolün oral kullanımıyla sistemik yan etkiler oluşabilir. Vankomisin ve metronidazolün *C. difficile* ile ilişkili hastalık için aynı derecede etkili olduğu saptanmıştır. Fakat bu iki antibiyotığın karşılaştırılabilir etkinliği ve metronidazolün düşük maliyetinden dolayı *C. difficile* ile ilişkili hastalığın başlangıcında metronidazol tedavisi tercih edilebilir. Vankomisin, daha ciddi olgular, gebeler ve metronidazolü tolere edemeyen hastalar için kullanılmaktadır (42, 52).

Diğer tedavi seçenekleri olan basitrasin, teikoplanin ve fusidik asitin, metronidazol veya vankomisinle karşılaştırıldığında daha az etkilidir, ek avantajları yoktur. Bazı çalışmalarda teikoplanin tedavisi (2x100 mg dozda, 10 günlük) vankomisin tedavisi kadar etkili bulunmuştur (42, 52). Antiperistaltik ajanlar tek başına veya spesifik tedavi ile birlikte kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar ishali azaltarak metronidazolün absorpsiyonunu artırır ve metronidazol tedavisinin başarısızlığına neden olabilirler (48). Kolestraminin, *C.difficile* toksinini bağlayıcı etkisiyle tedavide başarı sağlayacağı düşünülmektedir (51).

*C.difficile* ishalinin ilk epizodu başarıyla tedavi edildikten sonra, hastaların %15-25'inde relaps gelişebildiği saptanmıştır. Relaps, genellikle vankomisin veya metronidazol tedavisinden sonraki ortalama üç haftalık periyotta, ishalin ve diğer semptomların tekrar görülmesiyle ortaya çıkar. Relapsların çoğu 10 günlük antibiyotik tedavisine yanıt verir. Fakat hastalarda %3-5 oranında 6'dan fazla relaps olabilmektedir. Multiple semptomatik relapsların görülmesi net olarak açıklanamamıştır. Bu hastalarda *C.difficile* toksinlerine karşı zayıf immün yanıt olduğuna dair ve *C.difficile* antikorlarının bazı yaşlı kişilerde azaldığını gösteren kanıtlar ortaya konmuştur. Relapslar genellikle metronidazol veya vankomisine

duyarlıdır, bu nedenle antibiyotik direnci ile ilişkilendirilmemişlerdir. Relapsın çevreden bulaşan reenfeksiyondan mı yoksa hastanın kendi barsak florasında kalan endojen mikroorganizmalar yüzünden mi olduğu açık değildir (37). Diğer yandan metronidazol veya vankomisin ile tedavi mikroflorayı bozup *C.difficile* ile reenfeksiyona eğilimi artırıyor olabilir(42).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 15.04.2015-30.01.2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, oral antibiyotik reçete edilen hastalarda, antibiyotik ilişkili ishal sıklığı araştırılmıştır. Prospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamızın amaç ve planını içeren bir rapor ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulup, 17.03..2015 tarih ve 21 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamız iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada; oral antibiyotik reçete edilen hastaların aileleri ile yüzyüze görüşülmüştür. Kendilerine antibiyotik ilişkili ishal konusunda bilgi verilmiştir. Üzerinde hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, hastalık tanısı, kullanılan antibiyotiğin adı, antibiyotik kullanım süresinin sorgulandığı ve Bristol Stool gayta skorlamasını içeren bir anket formu ailelere teslim edilmiştir. Bristol Stool skorlamasında sulu ve yumuşak kıvamlı olarak değerlendirilen gaytası olan (6 ya da 7 puan alan), günde 3 ve daha fazla sulu ve yumuşak kıvamda dışkılaması olan hastalar ishal olarak kabul edilmektedir.

Antibiyotik tedavisi bitiminde hastalar kontrol görüşmesi için polikliniğe davet edilmiştir. İkinci aşamada; antibiyotik kullanımından itibaren 6 haftalık bir periyotta hastalar takip edilmiş, aileleri ile telefon görüşmeleri yapılmıştır. Bu süre içerisinde başka bir antibiyotik kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. İshal olup olmadıkları, ishal oldu ise ne zaman başladığı, kaç gün sürdüğü, herhangi bir sağlık kurumuna başvurup vurmadiğı, tedavi alıp almadığı sorgulanmıştır.

Çalışmamız pediyatrik hasta grubunda (18 yaş altı) yapıldığından, hastaların ailelerinden aydınlatılmış onam alınmıştır. Görüşmelerde reçete edilen antibiyotiği kullanmadıklarını saptanan hastalar ve sonradan takiplerinde telefonla ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. İshale neden olabilecek kronik gastrointestinal sistem hastalığı tanısı almış hastalar (Crohn, ülseratif kolit, çölyak gibi inflamatuvar barsak hastalıkları) ve başlangıçta ishal nedeniyle hastaneye başvuran hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen veriler, hastaların cinsiyetleri, yaşları (ay olarak), tanıları (ICD kodlarına göre), kullanılan antibiyotik grubu, antibiyotik kullanım süresi, ek antibiyotik kullanımı olup olmadığı, ek antibiyotik çeşidi, ishal olup olmadığı, ishalin antibiyotik kullanımından itibaren kaçınıcı gün başladığı, ishalin kaç gün sürdüğü, ishal nedeniyle hastanın herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurup vurmadığı, ishal tedavisi alıp almadığı kategorine göre gruplandırılmıştır.

Çalışmaya 673 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, kullandıkları antibiyotik çeşitleri ile antibiyotik ilişkili ishal sıklığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. İshal gelişen hastalarda, herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurma ve tedavi alma sıklığı araştırılmıştır.

### **3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için IBM SPSS-21.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde frekans analizi yapıldı. Gruplar arasında farklılıkların belirlenmesinde ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerine başvuran ve oral antibiyotik tedavisi başlanması sonrasında 6 hafta süre ile takip edilen 673 hasta dahil edildi. Çalışma grubundaki 673 hastanın, 344'ü erkek (%51), 329'u kız (%49) idi ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya dahil edilen 673 hastanın yaşları 4-204 ay arasında değişmekte idi, medyan yaş 66 ay olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastaların yaş grupları ayrıntılı olarak incelendiğinde; 1-12 ay arasında 51 (%7.7), 13-24 ay arasında 79 (%11.7), 25-36 ay arasında 87 (%12.9), 37-48 ay arasında 87 (12.9), 49-60 ay arasında 70 (%10.4), 61-72 ay arasında 70 (%10.4), 73-84 ay arasında 59 (%8.8), 85-96 ay arası 37 (%5.5), 97-108 ay arasında 26 (%3.9), 109-120 ay arasında 9 (%1.3), 121-132 ay arasında 18 (%2.7), 133-144 ay arasında 13 (%1.9), 145-156 ay arasında 13 (%1.9), 157-168 ay arasında 20 (%3), 169-180 ay arasında 7 (%1), 181-192 ay arasında 10 (%1.5), 193-204 ay arasında 17 (%2.5) hasta olduğu belirlenmiştir.

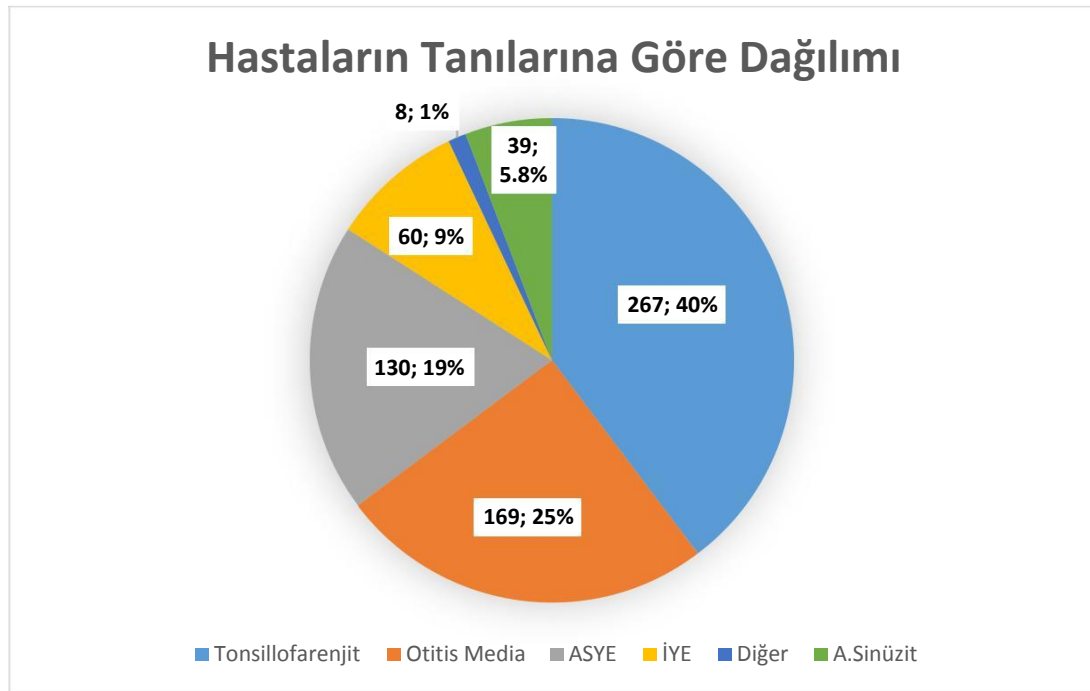
**Tablo 4.1.** Hastaların Yaş Grubuna Göre Dağılımı

Yaş (ay)	Hasta Sayısı	%
0-12	51	7.7
13-24	79	11.7
25-36	87	12.9
37-48	87	12.9
49-60	70	10.4
61-72	70	10.4
73-84	59	8.8
85-96	37	5.5
97-108	26	3.9
109-120	9	1.3
121-132	18	2.7
133-144	13	1.9
145-156	13	1.9
157-168	20	3
168-180	7	1
181-192	10	1.5
193-204	17	2.5

Hastaların oral antibiyotik tedavisi başlanmadan önce aldıkları tanılarına bakıldığında, 267 olguda tonsillofarenjit, 169 olguda akut otitis media, 140 olguda alt solunum yolu enfeksiyonu, 60 olguda idrar yolu enfeksiyonu, 39 olguda akut sinüzit ve 8 hastada da diğer enfeksiyonlar tanımlanmıştı.

**Tablo 4.2.** Hastaların Tanılarına Göre Dağılımı

Tanı	Hasta Sayısı	%
Tonsillofarenjit	267	39.7
Akut Otitis Media	169	25.1
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	130	19.3
İdrar Yolu Enfeksiyonu	60	8.9
Akut Sinüzit	39	5.8
Diğer	8	1.2



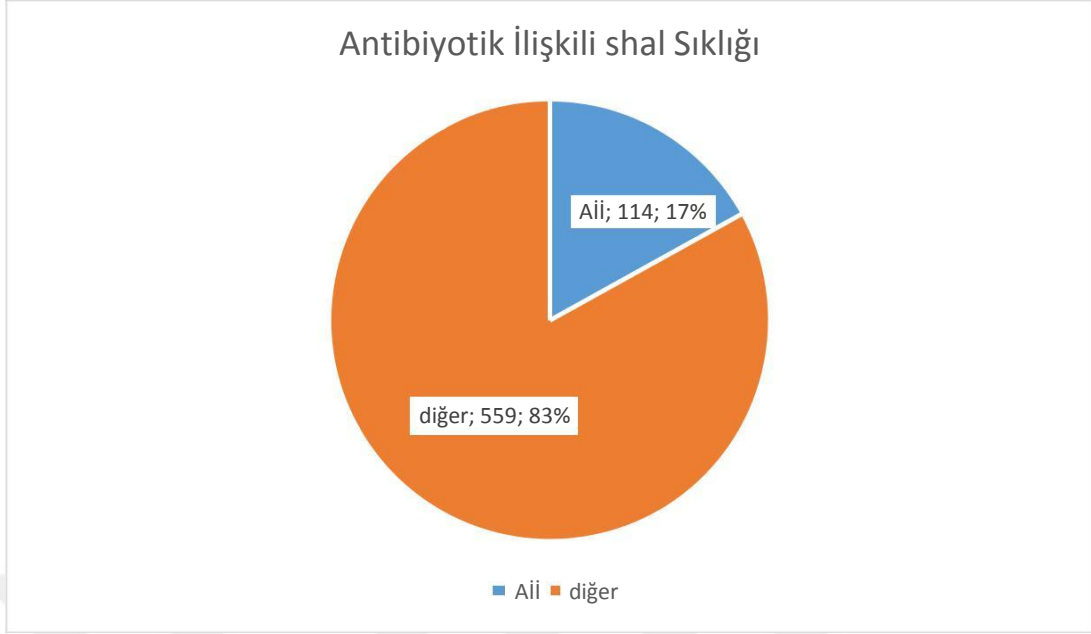
**Şekil 4.1.** Hastaların Tanılarına Göre Dağılımı

Hastalar kullandıkları antibiyotik gruplarına göre değerlendirildiklerinde; amoksisilin + klavulanik asit (A+K) kullanan 526 (%78.3) olgu, sefiksim kullanan 62 olgu (%9.2), klaritromisin kullanan 61 olgu (%9.1), azitromisin kullanan 12 olgu (%1.8), amoksisilin kullanan 4 olgu (%0.6), sefdinir kullanan 3 olgu (%0.4), penisilin kullanan 2 olgu (%0.3), klindamisin kullanan 1 olgu (%0.1), trimetoprim sulfametoksazol (TMP+SMX) kullanan 1 olgu (%0.1), ampisilin sulbaktam kullanan 1 olgu (%0.1) saptanmıştır.

**Tablo 4.3.** Hastaların Kullandıkları Antibiyotik Çeşitlerine Göre Dağılımı

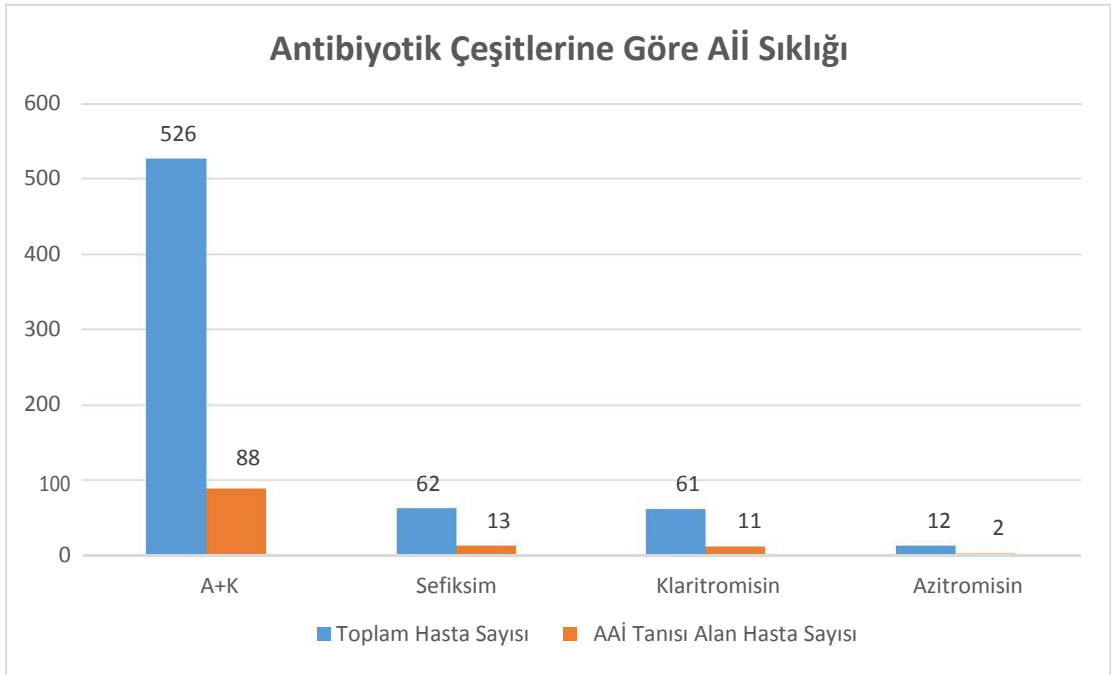
Antibiyotik	Hasta Sayısı	%
A + K	526	78,3
Sefiksim	62	9,2
Klaritromisin	61	9,1
Azitromisin	12	1,8
Amoksisilin	4	0,6
Sefdinir	3	0,4
Penisilin	2	0,3
Klindamisin	1	0,1
TMP + SMX	1	0,1
Ampisilin-sulbaktam	1	0,1

Çalışmaya dahil edilen 673 hastanın 6 haftalık izleminde 114'ünde antibiyotik ilişkili ishal saptandı. Antibiyotik ilişkili ishal tanısı alan 114 hastanın 67'si erkek, 47'si kız idi. Antibiyotik ilişkili ishal saptanan olguların medyan yaşları 43.5 ay (4-204 ay) idi.



**Şekil 4.2.** Antibiyotik İlişkili İshal Sıklığı

Antibiyotik ilişkili ishal (Aİİ) tanısı alan 114 hastadan, 88 ‘i Amoksisilin + Klavulanik asit (A + K), 13’ü sefiksim, 11’i klaritromisin, 2’si azitromisin kullanıyordu.



**Şekil 4.3.** Antibiyotik Çeşitlerine Göre Aİİ Sıklığı

Amoksisilin-klavulanik asit kullanan 526 hastadan 88'inde (%16.7), sefiksim kullanan 62 hastanın 13'ünde (%20.9), klaritromisin kullanan 61 hastanın 11'inde (%18), azitromisin kullanan 12 hastanın 2'sinde (%20.9) antibiyotik ilişki ishal geliştiği saptanmıştır. Antibiyotik grupları arasında antibiyotik ilişkili ishale neden olma sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ( $p>0.05$ )

**Tablo 4.4.** Antibiyotik Çeşitlerine Göre Aİİ Sıklığının Değerlendirilmesi

Antibiyotik	Toplam Hasta Sayısı	Aİİ Tanısı Alan Hasta Sayısı	%
Amoksisilin-klavulanik asit	526	88	16.7
Sefiksim	62	13	20.9
Klaritromisin	61	11	18
Azitromisin	12	2	20.9

Hastaların antibiyotik kullanımı nedeni olan tanılara göre Aİİ sıklığına bakıldığında; tonsillofarenjit tanısı alan 267 hastadan 41'inde (%15.4), akut otitis media tanısı alan 169 hastadan 30'unda (%17.8), alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 130 hastadan 24'ünde (%18.5), idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 60 hastadan 12'sinde (%20), akut sinüzit tanısı alan 39 hastadan 5'inde (%12.8), diğer enfeksiyon tanısı alan 8 hastadan 2'sinde (%25) antibiyotik ilişkili ishal geliştiği saptanmıştır.

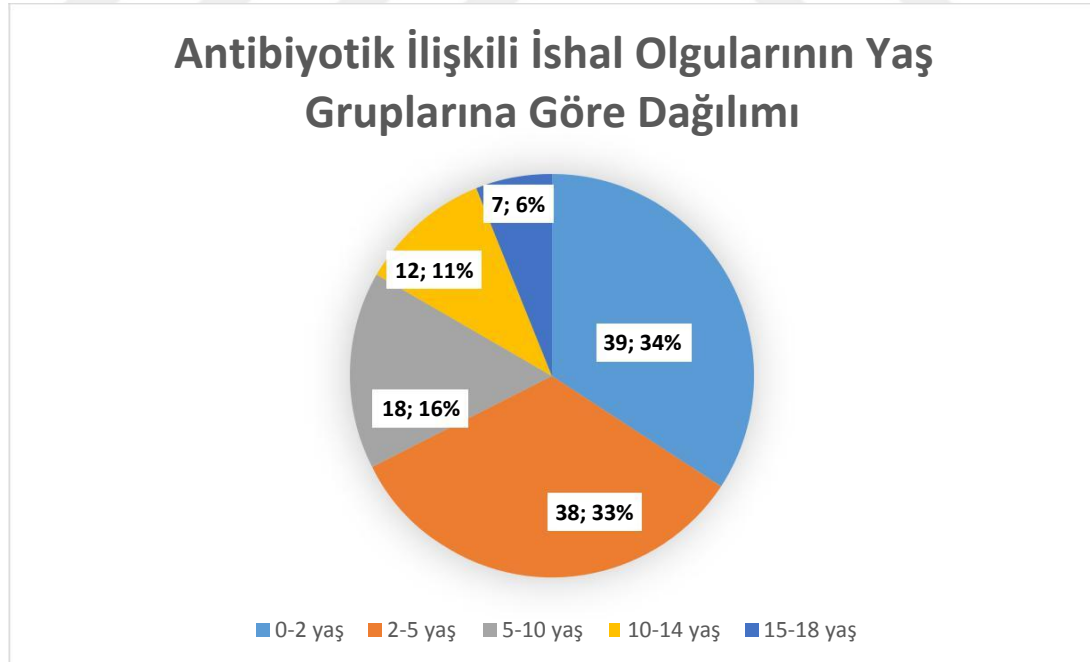
**Tablo 4.5.** Tanılara Göre Aİİ Sıklığı

Tanı	Hasta Sayısı	Aİİ Hasta Sayısı	%
İYE	60	12	20
ASYE	130	24	18.5
Otit	169	30	17.8
Tonsillofarenjit	267	41	15.4
A.Sinüzit	39	5	12.8
Diğer	8	2	25

Antibiyotik ilişkili ishal saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 0-2 yaş arasında 130 hastadan 39'unda (%30), 3-5 yaş arası 244 hastadan 38'inde (%15.6), 6-10 yaş arasında 201 hastadan 18'inde(%9), 11-14 yaş arasında 64 hastadan 12'sinde (%18.8), 15-18 yaş arasında 34 hastadan 7'sinde(%20.6) takiplerinde antibiyotik ilişkili ishal tanısı almıştır.

**Tablo 4.6.** Aİİ Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Sayısı	Aİİ Olan Hasta Sayısı	Aİİ Olan Hasta Oranı %
0-2 Yaş	130	39	30
3-5 Yaş	244	38	15.6
6-10 Yaş	201	18	9
11-14 Yaş	64	12	18.8
15-18 Yaş	34	7	20.6

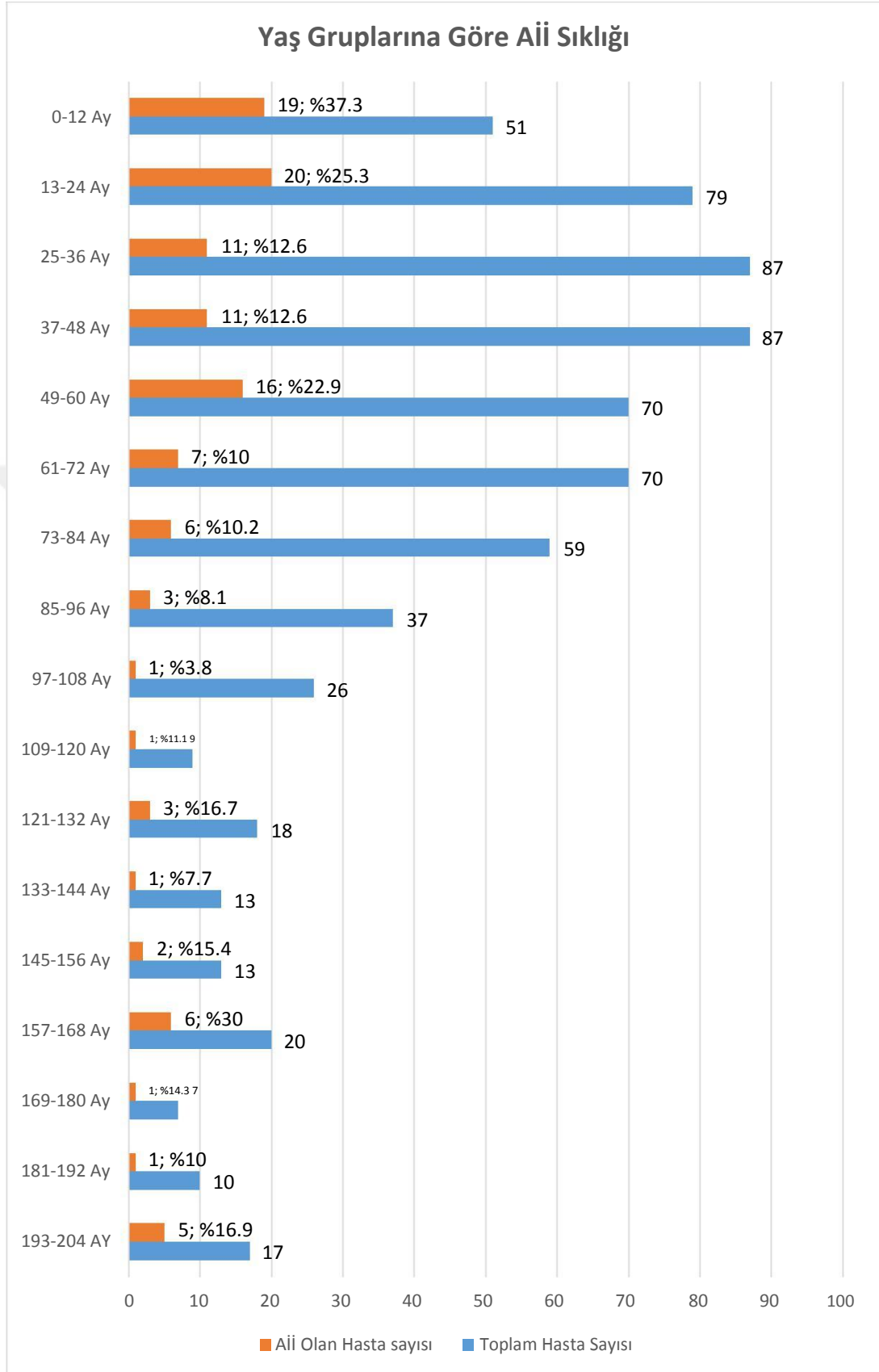


**Şekil 4.4.** Aİİ Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

**Tablo 4.7.** Aİİ Olgularının Yaş (Ay Olarak) Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş (ay)	Hasta Sayısı	Aİİ Olan Hasta Sayısı	Aİİ Sıklığı %
0-12	51	19	37.3
13-24	79	20	25.3
25-36	87	11	12.6
37-48	87	11	12.6
49-60	70	16	22.9
61-72	70	7	10
73-84	59	6	10.2
85-96	37	3	8.1
97-108	26	1	3.8
109-120	9	1	11.1
121-132	18	3	16.7
133-144	13	1	7.7
145-156	13	2	15.4
157-168	20	6	30
169-180	7	1	14.3
181-192	10	1	10
193-204	17	5	16.9

Antibiyotik ilişkili ishal gelişen hastaların yaş grupları ayrıntılı olarak incelendiğinde; 1-12 ay arasında 51 hastadan 19 (%37.3), 13-24 ay arasında 79 hastadan 20(%25.3), 25-36 ay arasında 87 hastadan 11 (%12.6), 37-48 ay arasında 87 hastadan 11 (%12.6), 49-60 ay arasında 70 hastadan 16 (%22.9), 61-72 ay arasında 70 hastadan 7 (%10), 73-84 ay arasında 59 hastadan 6 (%10.2), 85-96 ay arası 37 hastadan 3 (%8.1), 97-108 ay arasında 26 hastadan 1 (%3.8), 109-120 ay arasında 9 hastadan 1 (%11.1), 121-132 ay arasında 18 hastadan 3 (%16.7), 133-144 ay arasında 13 hastadan 1 (%7.7), 145-156 ay arasında 13 hastadan 2 (%15.4), 157-168 ay arasında 20 hastadan 6 (%30), 169-180 ay arasında 7 hastadan 1 (%14.3), 181-192 ay arasında 10 hastadan 1 (%10), 193-204 ay arasında 17 hastadan 5 (%16.9) hastada antibiyotik ilişkili ishal geliştiği saptanmıştır.



**Şekil 4.5.** Yaş Gruplarına Göre Aİİ Sıklığı

Antibiyotik tedavisi başlangıcından itibaren 1-38. günler arasında ishal gelişebildiği belirlenmiştir. Medyan 3. gün olarak saptandı. Antibiyotik ilişkili ishal gelişen 114 hastada ishal 1-6 gün süreyle devam etmiştir, medyan 2 gün olarak hesaplanmıştır. Antibiyotik ilişkili ishal gelişen 114 hastadan 32'si (%28) ishal nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvurdu. Bu hastaların 22'si erkek, 10'u kızdı. Yaşları 5-180 ay arasındaydı, medyan yaş 42.5 ay olarak belirlenmiştir. Antibiyotik ilişkili ishal nedeniyle herhangi bir sağlık kurumuna başvuran 32 hastanın tamamı ishal nedeniyle tedavi almıştır. Antibiyotik ilişkili ishal nedeniyle sağlık kurumlarına başvuran 32 hasta incelendiğinde; 26 hastanın amoksisilin + klavulanik asit kombinasyonu, 4 hastanın sefiksim, 2 hastanın klaritromisin kullandığı belirlenmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 0-18 yaş arası çocuklarda antibiyotik kullanımını takip eden dönemde, 673 hastadan 144 ünde Aİİ geliştiği gözlenmiş ve Aİİ sıklığı %17 olarak bulunmuştur. Aİİ sıklığı farklı çalışmalara göre %4.3 ve %80 oranları arasında bulunmuş, bir metaanalize göre de insidansın medyan değeri %22 olarak saptanmıştır (53). Turck ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada, 650 oral antibiyotik tedavisi alan ayaktan izlenen hastanın takibinde 71 hastada (%11) Aİİ gelişmiştir (7). Mc Farland ve arkadaşlarının metaanalizinde, ayaktan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar incelenmiş, Aİİ sıklığının %6-ile %75 5 arasında olduğu bildirilmiştir. (54) Ayaktan ve yatan hastaların beraber incelendiği çalışmalarda ise Aİİ sıklığının %17-23 arasında olduğu saptanmıştır (54). Çalışmamızda bulunan %17 rakamı literatürde bildirilen değerler ile benzerlik göstermektedir. Aİİ, antibiyotiklerin koruyucu rol oynayan mikroorganizmaları öldürerek, intestinal mikrobiyota üyesi bakterilerin sayı ve çeşitliliğinde oluşan hasar sonucunda meydana gelen bir yan etkidir (55). Çocukluk çağında antibiyotik ilişkili ishal gelişmesinde, konakçıya bağlı risk faktörleri (yaş, cinsiyet, komorbiditeler), intestinal mikrobiyotayı tahribeden faktörler (antibiyotikler, cerrahi, diğer medikasyonlar, nazogastrik tüp ile beslenme, gastrostomi), *Clostridium difficile* sporlarına artmış maruziyet (hastanede yatmak, enfeksiyonu olan oda arkadaşı) olarak gruplanabilir (56, 57). Farklı çalışmalarda gösterilen diğer risk faktörleri ise 1-4 yaş arasında olmak, komorbiditeler (kanser, IBH), son 12 haftada antibiyotik maruziyeti (özellikle çoklu antibiyotik kullanımı, sefalosporinler, penisilinler) ve hastanede yatma öyküsü olarak saptanmıştır(58-62).

Çalışmamızda da Aİİ saptanan 114 hastanın 67'si erkek (%59), 47'si kız idi (%41) ve her iki grup arasında cinsiyet yönünden farklılık saptanmadı. Mc Farland ve arkadaşlarının metanaliz çalışmasında, cinsiyet Aİİ için önemli bir faktör olmadığı, Aİİ sıklığının her iki cinsiyette de çalışmamız ile benzer şekilde eşit olduğu bildirilmiştir (54).

Aİİ konusunda en önemli risk faktörlerinden biri çocuğun yaşıdır (54). Bizim çalışmamızda, Aİİ saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 0-2 yaş arasında 130 hastadan 39'unda (%30), 3-5 yaş arası 244 hastadan 38'inde

(%15.6), 6-10 yaş arasında 201 hastadan 18'inde(%9), 11-14 yaş arasında 64 hastadan 12'sinde (%18.8), 15-18 yaş arasında 34 hastadan 7'sinde(%20.6) takiplerinde antibiyotik ilişkili ishal tanısı almıştır. Turck ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 0-2 yaş arasındaki hastaların %18'inde (61/336), 2-7 yaş arasındaki hastaların %4 ünde (9/253), 7 yaş üzerindeki hastaların %2 sinde (1/61) Aİİ geliştiği gözlenmiştir. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 0-2 yaş arasındaki hastalarda Aİİ sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (7). Doğumdan itibaren 6 aylık olana kadar anne sütünde bulunan immunoglobulinler ve doğum kanalından geçerken bebeğin kazandığı mikrobiyota bebeği korur. (63, 64) Sezeryan ile doğan ve anne sütü almayan yenidoğanlar bu iki koruyucu mekanizmadan mahrum kalmaktadır (64) Artan Aİİ sıklığı, katı gıdaya başlangıç ile sonrası gelişen mikrobiyota ile ilişkilendirilmiştir (54). Yüksek oranda asemptomatik *C. difficile* taşıyıcılığı gösteren 1 yaş altı grupta, *C. difficile* toksinlerine karşı reseptörlerin duyarsız olması gibi nedenlerle antibiyotik ilişkili ishal daha az görülmektedir. Bu grupta ishal etyolojisinden genellikle viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır (65). ABD de yapılan bir surveyans programında ise 2010-2011 yılları arasında pediatrik *C. difficile* enfeksiyonlarının %71'i ayaktan hastalardan oluşuyordu. Bunların içinde 1 yaş altı çocuklar en yüksek orana sahip olduğu (71/100000), 2-3-yaş (34/100000) arası çocukların ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda da Aİİ sıklığı en sık 0-12 ay, ardında 13-24 aylık çocuklarda bulundu. Erken çocukluk dönemindeki Aİİ oranının fazla olmasının bir diğer nedeni solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle artmış antibiyotik maruziyeti ve okullarda ya da kreşlerde bakım koşullarından kaynaklanabilir (54). Semptomatik olarak Aİİ görülme insidansı yaşı 4-5 yaşta pik yaptığı saptanmış. Bu pikin nedeni kreşe gitme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (66). Bizim çalışmamızda da 49-60 ay arasındaki 70 hastadan 16' sında (%22.9) Aİİ saptanmıştır. Ancak çalışmamızda olguların kreşe gidip gitmeme durumu değerlendirilmemiştir.

Bizim çalışmamız da Aİİ saptanan hastaların medyan yaşı 43.5 ay olarak saptanmıştır. Aİİ için ortalama yaş Shan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18 ay, Mitchell ve arkadaşlarının, yaptığı çalışmada  $25 \pm 9$  ay, Vanderhoof ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 48 ay olarak bildirilmiştir (67, 68, 69).

Bizim çalışmamızda; antibiyotik tedavisi başlangıcından itibaren 1-38. günler arasında ishal gelişebildiği gözlemlenmiştir. Medyan 3. gün olarak saptanmıştır. Aİİ olguları üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde Aİİ meydana gelme süresinin AB kullanımından itibaren 2-6 gün olduğu bildirilmiştir (54). Damrongmanee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 225 ayaktan hasta izlenmiş, ortalama  $2.3 \pm 1.1$  günde Aİİ meydana geldiği bildirilmiştir (70). Bu süre Turck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $5.3 \pm 3.5$  gün olarak bildirilmiştir (7). Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda gösterildiği gibi Aİİ genellikle antibiyotik kullanılırken meydana gelmektedir (54). Turck ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre antibiyotik kullanımı esnasında meydana gelen Aİİ oranı %85, Corea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran % 92 olarak bildirilmiştir (7, 71.). Fakat Aİİ antibiyotik maruziyetinden itibaren 8 haftalık bir periyotta ortaya çıkabildiğini kanıtlayan yayınlar mevcuttur (53,72). Turck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta takip süresi antibiyotik kullanımından 1 hafta sonrasına kadar ortalama  $15.2 \pm 2.2$  gün (5-20 gün) olarak belirtilmiştir (7). Bizim çalışmamızda hastalar 6 hafta boyunca takip edilmiştir. Dolayısı ile Aİİ sıklığı açısından çalışmalar arasındaki farklılıklar ishal gelişiminin takip edildiği süredir.

Aİİ süresi konusunda literatürdeki sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalar göre 2-9 gün arasında sürdüğü belirlenmiş (73, 74, 75). Bizim çalışmamızda Aİİ gelişen 114 hastada, ishal 1-6 gün süreyle devam etmiştir, medyan 2 gün olarak hesaplanmıştır. Damrongmanee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Aİİ süresi  $2.6 \pm 1.1$  gün, Destura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $3.9 \pm 2.3$  gün, Turck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $4 \pm 3$  gün olarak saptanmıştır (70, 76,7). Shan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu süre  $9 \pm 1$  gün olarak bildirilmiştir (67).

Çalışmamızda hastaların tanıları incelendiğinde; 267 (%39.7) olguda tonsillofarenjit, 169 (%25.1) olguda akut otitis media, 140 (%19.3) olguda alt solunum yolu enfeksiyonu, 60 (%8.9) olguda idrar yolu enfeksiyonu, 39 (%5.8) olguda akut sinüzit ve 8 (%1.2) olguda diğer enfeksiyonlar tanımlanmıştır. Turck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların genel tanıları enfeksiyon hastalıklarıydı. Tanısı tonsillofarenjit olan 310 (%48), akut otitis media ya da sinüzit olan 195 (%30), göğüs enfeksiyonu olan 130 (%16), idrar yolu enfeksiyonu olan 10 (%1.5),

deri enfeksiyonu olan 13 (%2) hasta, diğer enfeksiyonlar tanısı alan 17 hasta (%2.5) bildirilmiştir (7).

Çalışmamızda Amoksisilin-klavulanik asit kullanan 526 hastadan 88'inde (%16.7), sefiksim kullanan 62 hastanın 13'ünde (%20.9), klaritromisin kullanan 61 hastanın 11'inde (%18), azitromisin kullanan 12 hastanın 2'sinde (%20.9) antibiyotik ilişki ishal geliştiği saptanmıştır. Turck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antibiyotik gruplarına göre Aİİ sıklığı incelendiğinde; penisillins G ve V %3, penisillin A ve M (amoksisilin klavulanik asit hariç) %11, amoksisilin klavulanik asit %23, sefalosporinler %9, makrolidler %8, TMP+SMX %6, ve eritromisin-sulfafurazol %16 oranında Aİİ nedeni olduğu bildirilmiştir (7). Aİİ sıklığı çalışmaları değerlendirildiğinde ülkede sık kullanılan antibiyotik grupları da belirleyici olabilmektedir. Çalışmamızda makrolid kullanımı özellikle klairitromisin kullanımını sonrasında Aİİ sıklığı %18 düzeyinde olup, diğer çalışmalardan yüksek saptanmıştır.

Çocuklarda Aİİ tedavisinde genel yaklaşım kullanılan antibiyotiği sonlandırmak ya da antibiyotik tipini değiştirmektir. İshalin ağırlık derecesine göre oral rehidratasyon tedavisi önerilmektedir (77). *C. difficile* saptanan olgularda tedavi seçenekleri kısıtlıdır (67). Çocuklarda ilk seçenek oral metranidazol 20-40 mg/kg/gün, ya da vankomisin oral 40 mg/kg/gün önerilmektedir. 4895 yatan hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre *C. difficile* enfeksiyonu metranidazol ya da vankomisin kullanılarak %74 oranında başarıyla tedavi edilmiştir. (78) Çocuklarda tedavide metranidazol daha etkili iken, yetişkinlerde vankomisin tedavisinin daha başarılı olduğu bildirilmiştir (54). Bizim çalışmamızda Aİİ gelişen 114 hastadan 32'si (%28) ishal nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvurduğu belirlenmiştir. Bu hastaların 22'si erkek, 10'u kız idi, yaşları 5-180 ay arasındaydı, medyan yaş 42.5 ay olarak saptanmıştır. Sağlık kuruluşlarına başvuran tüm hastalar ishal nedeniyle tedavi almıştır. Hastalara aldıkları tedavi konusunda sorular yöneltildiğinde antibiyotiğin kesilmesi, farklı antibiyotik başlanması, oral yada iv rehidratasyon tedavisi, probiyotik kullanımı gibi cevaplar alınmıştır. Hastaların bir kısmı ne tedavi verildiğini bilmediklerini belirtmiştir. Hastaların tamamında Aİİ klinik tablosu kısa süre içerisinde düzelmiş ek problem saptanmamıştır.

Çalışmamız örneklem büyüklüğü ve takip süresi olarak ülkemizden yapılan en geniş çalışmadır (79-82). Aİİ sıklığı çalışmamızda diğer ülkelerde yapılan

çalışmalar ile benzer olarak bulunmuştur. Olguların büyük bölümü, antibiyotik kullanımı sırasında olmakla birlikte antibiyotik tedavisi tamamlandıktan sonra da gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Küçük yaş grubunda Aİİ sıklığının fazla olması bu yaş grubunda ailelere antibiyotik kullanımı sırasında önerilerde bulunmanın gerekliliğini vurgulamaktadır. Antibiyotik kullanımı yalnızca ishal değil kısa ve uzun dönemde disbiyozis ile sonuçlanabildiğinden antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin kullanımına bağlı disbiyozis gelişimi akılda tutulmalıdır. Antibiyotik ilişkili ishali önlenmesinde A kanıt düzeyinde yaklaşım antibiyotik tedavisi ile aynı anda ve tercihen antibiyotik tedavisi süresince probiyotik tedavisi kullanılmasıdır. Bundan daha önemlisi antibiyotiklerin akılcı kullanımı ve gerekli olmadığı başta viral enfeksiyonlar olmak üzere tüm klinik tablolarda antibiyotik kullanımından kaçınılmasıdır.

Çalışmamızda farklı sağlık kurumlarının elektronik kayıtlarına ulaşmak mümkün olmadığından tedavi seçenekleri ayrıntılı olarak gruplanamamıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aİİ antibiyotik kullanımına bağılı olarak görülen bir yan etkidir. Gastrointestinal floranın harabiyeti (antibiyotiklerle ilişkili veya ilişkisiz), yaş, immün yanıt, diyet, eşlik eden hastalıklar, enfeksiyonlar ve maligniteler tanımlanan risk faktörleri arasındadır (83).

Antibiyotik ilişkili ishal, uzun hastanede kalımla ilişkili, yüksek sağıık harcamalarına neden olan, mortalite ve diğer nazokomiyal enfeksiyonların riskini arttıran bir rahatsızlıktır. (10) Özellikle nazokomiyal *C. difficile* enfeksiyonları konusunda yapılan çalışmalar sonucunda enfeksiyon kontrol önlemlerinin arttırılması konusunda; gözetim programları, yayılımın engellenmesi, *C.difficile* sporlarına maruziyeti en aza indirmeye, akılcı antibiyotik kullanımı ve etkin tedavi gibi konulara ağırlık verilmesi önerilmiştir (84).

Aİİ çocuklarda erişkinlere göre daha hızlı semptom vermektedir. İshalin ağırlık derecesine göre oral rehidratasyon tedavisi verilmeli, çocuklarda dehidratasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda Aİİ sunucunda yatan hastaların hastanede kalım süresi uzayabilmektedir. Ayaktan hastalarda ise aileler enfeksiyonun ilerlemesine rağmen antibiyotik tedavisini yarıda kesebilmektedir, ya da ishale rağmen tedaviyi sonlandırabilmektedir (70). Aİİ konusunda aileler bilgilendirilmeli, ishal geliştiğinde bir sağıık kurumuna başvurmaları önerilmelidir.

Antibiyotik ilişkili ishal sıklığı yükselerek artmakta ve bu konudaki kayıtlar yetersiz tutulmaktadır (85, 86, 87, 88). İshal nedeniyle sağıık kurumlarına başvuran hastalarda antibiyotik kullanımı sorgulanmalıdır, Aİİ tanısına karar verildiğinde kayıtların düzgün tutulması sağııklanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Özgüneş İ. Akılcı Antibiyotik Kullanımında Hastane Pratiğinde Sorunlar. ANKEM Dergi 2005;19(Ek 2):185-189
2. Akılcı İlaç Kullanımı Çalıştayı Sonuç Raporu 29 Ocak 2007, ANKARAT. C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı
3. IMS-Health: Türkiye verileri (2007). www.imshealth.com
4. Hoşoğlu S. Birinci Basamakta Antibiyotik Kullanımı Nasıl Takip Edilmelidir ANKEM Dergi 2007;21(Ek 2): 257-260
5. Hoşoğlu S. Antibiyotik Tüketiminin Kantitatif Olarak Ölçülmesi ve Sürveyansı ANKEM Dergi 2006;20(Ek 2):184-187
6. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, Metlay JP, Soumerai SB, Sheryl L. Rifas-Shiman SL. Reducing Antibiotic Use in Children: A Randomized Trial in Practices. Pediatrics 2001;108 (1): 1-7
7. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors for of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 22-6.
8. Graul T, Cain AM, Karpa KD. Lactobacillus and bifidobacteria combinations: a strategy to reduce hospital-acquired Clostridium difficile diarrhea incidence and mortality. Med Hypotheses. 2009; 73: 194-8.
9. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of Clostridium difficile infection. BMJ. 2010; 340: c1296.
10. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. Future Microbiology 2008; 3: 563-78.
11. Gogate A, De A, Nanivadekar R, et al. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic associated diarrhoea due to Clostridium difficile in children. Indian J Med Res 2005; 122: 518-24.
12. Bartlett JG. Clinical practice: Antibiotic associated diarrhoea. N Engl J Med 2002; 346: 334-9.

13. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 702–710.
14. Binder HJ. Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Ann Rev Physiol* 2010; 72: 297–313
15. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998; 16: 292-307.
16. Kayaalp Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ed: Prof. Dr. Oğuz Kayaalp, 13. Baskı 2012, Cilt 1, s; 157-373.
17. Aktuğlu Y. Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y. Pratikte Antibiyotik Kullanımı. s;11–53. Sempozyum Dizisi Yayın No: 1. 1997.
18. Tunctan B, Buharalıoğlu K, Farmakoloji Terimleri Sozluğu. Sendrom III Tıp Terimleri Sozluğu 2005;3(2): 3-44
19. ANTİBİYOTİKLER: DÜNÜ, BUGÜNÜ VE YARINI Dr. Halis Akalın, Uludag Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
20. Chambers FH. Antimicrobial Agents. Ed: Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition, pp; 1143-1169, The McGraw-Hill Company, USA, 2001.
21. Antibiyotik Kullanımı. Enfeksiyon Kontrol Komitesi Yayını: 3. Ankara Gata Basımevi 2000
22. Cevik MA. Uygun Antibiyotik Seçiminde Farmakokinetik ve Farmakodinamik Parametrelerin Önemi. ANKEM Dergi 2007; 21(Ek 2): 266-273
23. Harvey AR, Champe CC, Mycek MJ. Chemotherapeutic Drugs.Ed: Harvey AR, Champe CC, Pharmacology. Lippincott's Illustrated Reviews.2nd edition, pp. 279-336, JB Lippincott company, USA, 1997
24. Dumankar A. Antibiyotiklerin Genel Yan Etkileri. s; 73-79, Sempozyum Dizisi Yayın No: 1. Mayıs 1997.

25. Eroğlu L. Antibiyotik Tedavisinin İstenmeyen Etkileri Nasıl İzlenmeli?  
ANKEM Dergi 2007;21(Ek 2):18-22
26. Karadayı K, Turan M, Şen M. Genel Cerrahide Profilaktik Antibiyotik Kullanımı. C.U. Tıp Fakültesi Dergisi 2002;25 (1): 38 -42.
27. Sever İ. Çocuklarda İlaç Kullanımı. s; 77-85. Ed: Eşkazan E. Akılcı İlaç Kullanımı. Sempozyum Dizisi Yayın No: 1. 1999
28. Erenmemişoğlu A. Çocuklarda Akılcı İlaç Kullanımı. Turk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Rasyonel Farmakoterapi Sempozyumları Dizisi Rasyonel Farmakoterapi Sempozyumları Dizisi-No:6
29. Ulutan F. Ampirik Antibiyotik Kullanımı ve Genel Prensipler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2004; (2): 2
30. Tamer İ. Antibiyotik Kullanımında Hekim-Hasta İlişkisi. ANKEM Dergisi 2007;21(Ek 2):226-228
31. Berrington A, Borriello SP, Brazier J, et al. National Clostridium difficile Standards Group: Report to the Department of Health. Journal of Hospital Infection 2004; 56 Suppl 1: 1-38.
32. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. Pediatrics 1999;104:e64.
33. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 43-50.
34. Lipson SM, Tortora G, Tempone A, Fedorko DP, Spitzer ED. Rapid detection of *Clostridium difficile* in stool using the VIDASR *C.difficile* Toxin A II assay. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2003;45:117-21.
35. Aygün G, Aslan M, Yaşar H, Altaş K. Antibiyotikle ilişkili ishal olgularında Clostridium difficile toksin A+B araştırılması, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 39-41.

36. Gammal AE, Scotto V, Malik S, Caseya KC, Cody R, Alcida DV, et al. Evaluation of the clinical usefulness of *C.difficile* toxin testing in hospitalized patients with diarrhea. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000; 36:169–73.
37. Barbut F, Richard A, Hamadı K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology* 2000;38(6): 2386-8
38. Heimesaat MM, Granzow K, Leidinger H, Liesenfeld O. Prevalence of *Clostridium difficile* toxins A and B and *Clostridium perfringens* enterotoxin A in stool samples of patients with antibiotic-associated diarrhea. *Infection* 2005; 33: 340-4.
39. Öztürk R. Antibiyotik ilişkili ishal: Tanı ve Tedavi. *ANKEM Derg* 2004; 18 (Ek 2): 82-6.
40. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, Philadelphia: Elsevier, 5th ed 2005; Chapter 57: 889-910
41. Ulutan F. Akut ishaller hastaya yaklaşım In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 745-65.
42. Taşova Y. İnal AS. Psödomembranöz Enterokolit. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H. *Önemli ve Sorunlu Anaerob Bakteri İnfeksiyonları*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005:169-97.
43. Bartlett JG. Narrative Review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006;145:758-64.
44. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 405-10.
45. Akova M. Antibiyotikle ilişkili ishalde epidemiyoloji ve risk faktörleri, *ANKEM Derg* 2004; 18 (Ek 2): 80-1.

46. Deneve C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009;33:(S1)524-8.
47. Bartlett JG ve Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46(S1):512–8.
48. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J. *C. difficile* associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16(8): 459-77.
49. Kıyan M. Anaerop, sporlu, Gram pozitif basiller. In: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:624-49.
50. Ardıç N. *Clostridium difficile* infeksiyonunun laboratuvar tanısında sorunlar. *Klinik Dergisi* 2004;17(3):142-5.
51. George WL. Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea. *West J Med* 1980 133 (2):115-23
52. McFarland LV. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works? *Journal of Medical Microbiology* 2005;54:101–11.
53. McFarland LV, Goh S. Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and *Clostridium difficile* Infections with Probiotics: a meta-analysis. *World J Meta-analysis* 2013; 1: 102-120 [DOI:10.13105/wjma.v1.i3.102]
54. Mc Farland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World Journal of Gastroenterology* 2016 March 21; 22(11): 3078-3104
55. McFarland LV. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60 Suppl 2: S85-S90 [PMID: 25922406 DOI: 10.1093/cid/civ054]
56. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 678-684 [PMID: 2387993]

57. Huang H, Wu S, Chen R, Xu S, Fang H, Weintraub A, Nord CE. Risk factors of *Clostridium difficile* infections among patients in a university hospital in Shanghai, China. *Anaerobe* 2014; 30: 65-69 [PMID: 25219941 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2014.08.015]
58. Sathyendran V, McAuliffe GN, Swager T, Freeman JT, Taylor SL, Roberts SA. *Clostridium difficile* as a cause of healthcare-associated diarrhoea among children in Auckland, New Zealand: clinical and molecular epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1741-1747 [PMID: 24810967 DOI: 10.1007/s10096-014-2139-2]
59. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, Helsing L, Scanlon P, Potter-Bynoe G, Gidengil CA, Lee GM. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 580-584 [PMID: 21233782 DOI: 10.1097/INF.0b013e31820bfb29]
60. Tai E, Richardson LC, Townsend J, Howard E, McDonald LC. *Clostridium difficile* infection among children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 610-612 [PMID: 21206395 DOI: 10.1097/INF.0b013e31820970d1]
61. Samady W, Bush R, Pong A, Andrews A, Fisher ES. Predictors of *Clostridium difficile* infections in hospitalized children. *J Hosp Med* 2014; 9: 94-98 [PMID: 24343932 DOI: 10.1002/jhm.2135]
62. de Blank P, Zaoutis T, Fisher B, Troxel A, Kim J, 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 [PMID: 23477996 DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.062]
63. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol* 1984; 28: 975-986 [PMID: 6513816]
64. Penders J, Vink C, Driessen C, London N, Thijs C, Stobberingh EE. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 243: 141-147 [PMID: 15668012]

65. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 2-7 [PMID: 20512057 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d29767]
66. Matsuki S, Ozaki E, Shozu M, Inoue M, Shimizu S, Yamaguchi N, Karasawa T, Yamagishi T, Nakamura S. Colonization by *Clostridium difficile* of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan. *Int Microbiol* 2005; 8: 43-48 [PMID: 15906260]
67. Shan LS, Hou P, Wang ZJ, Liu FR, Chen N, Shu LH, Zhang H, Han XH, Han XX, Cai XX, Shang YX, Vandendplas Y. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes* 2013; 4: 329-334 [PMID: 24311316]
68. Mitchell DK, Van R, Mason EH, Norris DM, Pickering LK. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 514-519 [PMID: 8783348]
69. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564-568 [PMID: 10547243]
70. Damrongmanee A, Ukarapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 513-517 [PMID: 17427529]
71. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 385-389 [PMID: 15815206]
72. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr* 2009; 46: 491-496 [PMID: 19556659]

73. McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 220-231 [PMID: 10997362]
74. Crews JD, Koo HL, Jiang ZD, Starke JR, DuPont HL. A hospitalbased study of the clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 924-928 [PMID: 25361022 DOI: 10.1097/INF.0000000000000338]
75. Denno DM, Shaikh N, Stapp JR, Qin X, Hutter CM, Hoffman V, Mooney JC, Wood KM, Stevens HJ, Jones R, Tarr PI, Klein EJ. Diarrhea etiology in a pediatric emergency department: a case control study. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 897-904 [PMID: 22700832 DOI: 10.1093/cid/cis553]
76. Destura RV. *Bacillus clausii* in preventing antibiotic-associated diarrhea among Filipino infants and children: A multi-center, randomized, open-label clinical trial of efficacy and safety. 2008. Accessed June 3, 2013. Available from:URL:  
[http://en.sanofi.comimg/content/study/ENTER\\_L\\_01125\\_summary.pdf](http://en.sanofi.comimg/content/study/ENTER_L_01125_summary.pdf)
77. Pai S, Aliyu SH, Enoch DA, Karas JA. Five years experience of *Clostridium difficile* infection in children at a UK tertiary hospital: proposed criteria for diagnosis and management. *PLoS One* 2012; 7: e51728 [PMID: 23300561 DOI: 10.1371/journal.pone.0051728]
78. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. *Pediatrics* 2008; 122: 1266-1270 [PMID: 19047244 DOI: 10.1532/peds.2008-0469]
79. Yilmaz M, Bilir YA, Aygün G, Erzin Y, Ozturk R, Celik AF. Prospective observational study on antibiotic-associated bloody diarrhea: report of 21 cases with a long-term follow-up from Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;24(6):688-94. doi: 10.1097/MEG.0b013e328352721a. PubMed PMID: 2243379

80. Duman DG, Bor S, Ozütemiz O, Sahin T, Oğuz D, Iştan F, Vural T, Sandkci M, Işksal F, Simşek I, Soytürk M, Arslan S, Sivri B, Soykan I, Temizkan A, Beşşk F, Kaymakoglu S, Kalayc C. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec;17(12):1357-61. PubMed PMID: 16292090.
81. Yapar N, Sener A, Karaca B, Yucesoy M, Tarakci H, Cakir N, Yuce A. Antibiotic-associated diarrhea in a Turkish outpatient population: investigation of 288 cases. *J Chemother.* 2005 Feb;17(1):77-81. PubMed PMID: 15828448.
82. Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr.* 2004 Aug;50(4):234-6.
83. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; 33(S1): 542-5.
84. McFarland LV, Beneda HW, Clarridge JE, Raugi GJ. Implications of the changing face of *Clostridium difficile* disease for health care practitioners. *Am J Infect Control* 2007;35(4):237-53.
85. Wendt JM, Cohen JA, Mu Y, Dumyati GK, Dunn JR, Holzbauer SM, Winston LG, Johnston HL, Meek JI, Farley MM, Wilson LE, Phipps EC, Beldavs ZG, Gerding DN, McDonald LC, Gould CV, Lessa FC. *Clostridium difficile* infection among children across diverse US geographic locations. *Pediatrics* 2014; 133: 651-658 [PMID: 24590748 DOI: 10.1542/peds.2013-3049]
86. Sammons JS, Toltzis P. Recent trends in the epidemiology and treatment of *C. difficile* infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 116-121 [PMID: 23241874 DOI: 10.1097/MOP.obo13e32835bf6c0]
87. Zilberberg MD, Tabak YP, Sievert DM, Derby KG, Johannes RS, Sun X, McDonald LC. Using electronic health information to risk-stratify rates of

Clostridium difficile infection in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 649-655 [PMID: 21666394 DOI: 10.1086/660360]

88. Evans CT, Safdar N. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis* 2015; 60 Suppl 2: S66-S71 [PMID: 25922403 DOI: 10.1093/cid/civ140]



