

Çocuk Yaş Grubunda Antibiyotiğe Bağlı İshallerde Saccharomyces Boulardii'nin Profilaktik Etkisi

THE PROPHYLACTIC EFFECT OF SACCHAROMYCES BOULARDII FOR ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARRHEA AT PEDIATRIC AGE GROUP

Dr.Ömer ERDEVE*, Dr.Ülkü TIRAŞ**, Dr.M.Orhun ÇAMURDAN**,
Dr.Gülten TANYER***, Dr.Yıldız DALLAR****

* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

** Uz., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

*** Prof., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

**** Doç., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, ANKARA

Özet

Giriş: Antibiyotiğe bağlı ishal yol açan olay antibiyotiklerin barsaktaki bakteri florasını bozmasıdır. Clostridium difficile'nin yol açtığı ishalin özelliği toksinlerin aracılık ettiği inflamatuvar bir reaksiyon olmasıdır. Saccharomyces boulardii bir tür fındık (lychee meyvesi) kabuğundan izole edilen non-patojenik bir mayadır ve probiyotik olarak kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır.

Amaç: Çocukluk çağında Saccharomyces boulardii etkinliğinin belirlenmesine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, Saccharomyces boulardii'nin sulbaktam-ampisilin ve azitromisin gibi sık kullanılan iki antibiyotikte çocukluk yaş grubunda antibiyotiklerin sebep olduğu ishal üzerine etkinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyel ve Metod: Prospektif, kontrollü çalışma ile 466 olgu antibiyotiğe bağlı ishal, probiyotiklerin ishali engellemesi ve Clostridium difficile toksin A yönünden araştırıldı.

Bulgular: Sadece antibiyotik kullanan hastaların %18.9'unda ishal gözlenirken, antibiyotiğin yanısıra probiyotik kullanan olguların %5.7'sinde ishal gelişti (p<0,05). Clostridium difficile toksin A pozitifliği tespit edilen tüm olgular sulbaktam-ampisilin kullanan hastalardı. Sadece sulbaktam-ampisilin kullanan hastalarda ishal gelişme oranı %25.6 iken sulbaktam-ampisilin yanısıra probiyotik olarak Saccharomyces boulardii kullanan hastalarda ishal oranı %5.9 idi (p<0,05). Probiyotik kullanımının ishal gelişme riskini dört kat azalttığı gözlemlendi (p<0,05). Yaş grupları değerlendirildiğinde sulbaktam-ampisiline bağlı ishallerin 1-5 yaşlarında anlamlı olarak sıklığı ve Saccharomyces boulardii'nin ishali önlemede etkisinin 1-12 yaş grubunda anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0,05).

Sonuç: Antibiyotiğe bağlı ishal özellikle pediatrik yaş grubunda sık karşılaşılan bir klinik tablodur. Saccharomyces boulardii özellikle sulbaktam-ampisilin kullanan hastalarda antibiyotiğe bağlı ishalin önlenmesinde ümit verici bir biyoterapik ajandır.

Anahtar Kelimeler: Saccharomyces boulardii,
Antibiyotiğe bağlı ishal,
Probiyotik, Clostridium difficile

T Klin Pediatri 2002, 11:121-125

Summary

Introduction: The process resulting in antibiotic associated diarrhea is the alteration of enteric flora due to bacteria. The characteristic of Clostridium difficile associated diarrhea is toxin mediated inflammatory reaction. Saccharomyces boulardii is a yeast, isolated from cover of a kind of hazelnut (lychee fruit) and its usage became widespread recently.

Objective: There is no enough study about Saccharomyces boulardii activity at pediatric ages. We aimed to define Saccharomyces boulardii activity on two common antibiotic, azithromycin and sulbactam-ampiciline, and associated diarrhea at pediatric age group.

Material and Method: Prospectively, controlled 466 cases were investigated for antibiotic associated diarrhea, probiotic's activity on diarrhea and Clostridium difficile toxin A.

Results: The 18,9% of cases only with antibiotic usage developed diarrhea whereas rate was 5,7% for probiotic using group (p<0,05). All of the Clostridium difficile toxin A defined cases were from sulbactam-ampiciline using group. The rate of diarrhea for sulbactam-ampiciline using group was 25,6%, while it was 5,9% for group used Saccharomyces boulardii as probiotic beside sulbactam-ampiciline (p<0,05). It was observed that probiotic usage decreases diarrhea rate four times (p<0,05). When age groups considered, the rate of sulbactam-ampiciline associated diarrhea increased at 1-5 ages and Saccharomyces boulardii effect on preventing diarrhea was significant at 1-12 ages (p<0,05).

Conclusion: Antibiotic associated diarrhea is a common clinical problem at pediatric age group. Saccharomyces boulardii is a hope giving probiotic especially for sulbactam-ampiciline associated diarrhea.

Key Words: Saccharomyces boulardii,
Antibiotic associated diarrhea,
Probiotic, Clostridium difficile

T Klin J Pediatr 2002, 11:121-125

Normal barsak florasının patojenik türlere karşı antagonistik etkisi olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (1). Gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizma sayısı insan vücudundaki hücrelerin 10 katından daha fazladır (2). Barsak florasındaki normal ekolojik dengenin bozulmasında en sık rastlanan etken antibiyotik kullanımıdır. Antibiyotikler iki şekilde ishale neden olurlar;

1.Barsak florasındaki bariyer etkisinden sorumlu mikrobiyal suşların ve epitel üzerindeki adherans bölgelerin zarar görmesine bağlı olarak mikrobiyal floranın fizyolojik fonksiyonlarında yetersizlik ve kötüleşme

2.Barsak florasında hakim mikroorganizmaların zarar görmesine bağlı olarak normalde baskılandığı düşünülen endojen ve ekzojen patolojik türlerin potansiyel olarak çoğalması (3).

Antibiyotiğe bağlı ishal(ABİ) etkeni olabilecek mikroorganizmalar içerisinde en çok üzerinde durulan Clostridium difficile'dir (C.difficile). Yapılan çalışmalarda antibiyotiğe bağlı ishallerin yaklaşık %26-50'sinde C.difficile etken olarak saptanmıştır (4). C.difficile; sporlu, gram pozitif, anaerobik, hareketli bir basildir ve insanlarda asemptomatik kolonizasyondan ciddi diyare, pseudomembranöz kolit, toksik megakolon, kolon perforasyonu ve ölüme kadar değişebilen gastrointestinal hastalıklara neden olur (5).

C.difficile'nin yol açtığı ishalin özelliği toksinlerin aracılık ettiği inflamatuvar bir reaksiyon olmasıdır. Hastalığın oluşumu C.difficile'nin kolonizasyonun artmasına ve virulans faktörlerinin konakla etkileşmesine bağlıdır (6).

Sacharomyces boulardii (S.boulardii) ilk kez Endonezya'da bir tür fındık (lychee meyvesi) kabuğundan izole edilen non-patojenik bir mayadır. Oral olarak alınan S.boulardii sindirilmeden gastrointestinal kanalda ilerler. Barsaklardan emilmez ve dışkıdan elde edilebilir, kalıcı bir kolonizasyon söz konusu değildir. S.boulardi, oral tedavinin kesilmesinden 1 hafta sonra dışkıda saptanamaz (4).

Çocukluk çağında antibiyotiğe bağlı ishallerde S.boulardii koruyucu etkinliğinin belirlenmesine

yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada; S.boulardii'nin sulbaktam-ampisilin ve azitromisin gibi iki sık kullanılan antibiyotikte pediatrik yaş grubunda ishal üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyel ve Metod

Bu çalışmada Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun izniyle (18.12.2000, Karar no:30) prospektif, kontrollü bir yöntem kullanılarak Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Polikliniklerine, Aralık 2000-Nisan 2001 aralığında başvurmuş ve sinüzit, otit ve pnömoni tanlarına yönelik azitromisin veya sulbaktam-ampisilin başlanmış olan 1-15 yaş grubundaki toplam 653 hasta incelendi. Tanısına yönelik hekim tarafından azitromisin veya sulbaktam ampisilin başlanan hastalara sırasıyla probiyotik başlandı ve takibe alındı. Polikliniklere başvurmadan bir hafta öncesinde ishali olan, immün yetmezliği, eski veya devam eden kemoterapisi olan, radyasyon tedavisi alan, vankomisin, metronidazol veya antifungal ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 466 hasta ile tamamladı ve olgular kullandıkları ilaca göre dört gruba ayrıldı. Birinci grup sadece sulbaktam-ampisilin kullanan 117 hasta, 2.grup sulbaktam-ampisilin ve S.boulardii kullanan 117 hasta, 3.grup sadece azitromisin kullanan 105 hasta,4.grup ise azitromisin ve S.boulardii kullanan 127 hastadan oluşuyordu.

Antibiyotikler oral formda, sulbaktam-ampisilin 30-50 mg/kg /gün 10 gün, azitromisin 10 mg/kg/gün üç gün ve S.boulardii 250 µgr günde tek doz antibiyotik alındığı sürece kullanıldı (7,8). Hastalara ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri anlatılarak gerekli izin alındı ve çalışmaya alınan hastalara sulu gayta yönünden ayrıntılı bilgi verildi. Hastalardan günde ikiden fazla ishal geliştiğinde polikliniğimize başvurmaları, yan etkiler tespit edilmese tedavinin başlamasını takip eden 10.günde kontrole gelmeleri bildirildi. Kontrol tarihinden bir gün önce telefonla aranarak randevu hatırlatıldı. Kontrole gelen hastalar tanı ve tedavi sonucu açısından görülen hekim tarafından değerlendirildikten sonra, tedavi sırasında veya kontrole günde üç kez veya daha fazla şekilde sulu

Tablo 1. Saccharomyces boulardi kullanımının her iki antibiyotikte ishal gelişimi üzerine etkisi

Kullanılan antibiyotik	İshal gelişimi	S.boulardii kullanan	S.boulardii kullanmayan	Toplam	P değeri
AZİTROMİSİN	İshal gelişen	7 (%5,5)	12 (%11,4)	19 (%8,2)	> 0,05
	İshal gelişmeyen	120 (%94,5)	93 (%88,6)	213 (%91,8)	
SULBAKTAM - AMPİSİLİN	İshal gelişen	7 (%5,7)	30 (%25,6)	37 (%15,8)	< 0,05
	İshal gelişmeyen	110 (%94,3)	87 (%74,4)	197 (%84,2)	

gayta gelişimi yönünden sorgulandı. İshali olan hastalardan taze gaytadan gayta mikroskopisi, gayta kültürü ve C.difficile toxin A çalışıldı. C.difficile toxin A için enzim immünassey(EIA) kiti kullanıldı.

Elde edilen sonuçlar SPSS 10.0 For Windows istatistik programının yardımı ile ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 466 hasta (197 sinüzit, 186 otit, 83 pnömoni) tedavi protokollerine göre dört ana grup altında incelendi ve yorumlandı. Hastaların 234'ü (%50,3) sulbaktam-ampisilin, 232'si (%49,7) azitromisin kullandı. Sulbaktam-ampisilin kullananlarda; 124 (%52,8) erkek,110 (%47,2) kız hasta, azitromisin kullananlarda ise; 123 (%53) erkek, 109 (%47) kız hasta şeklinde bir dağılım tespit edildi. Sulbaktam-ampisilin kullanan hastalarda ortalama yaş 6,2±3,8 yıl, azitromisin kullananlarda ise 6,1±5,9 yıl olarak tespit edildi. Cinsiyet dağılımı ve ortalama yaşlar göze alındığında gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Tüm hastalar esas alındığında 466 vakanın 244'ü (%52,4) antibiyotiğe ek olarak probiyotik kullanırken, 222 (%47,6) hastaya sadece antibiyotik verildi. Sadece antibiyotik kullanan 222 hastanın 42'sinde (%18,9) ishal gözlenirken, antibiyotiğin yanısıra probiyotik kullanan 244 hastanın 14'ünde (%5,7) antibiyotiğe bağlı ishal tespit edildi (p<0,05). Tedavi anında veya kontrolde ishali devam eden 21 hasta gaita mikroskopisi, gaita kültürü ve C.difficile toxin A yönünden değerlendirildi. Bu hastaların sekizi (%38,1) azitromisin, 13'ü (%61,9) sulbaktam-ampisilin kullanan hasta-

lardı ve beşinde (%23,8) C.difficile toxin A müspet olarak tespit edildi (p>0,05). Beş hasta da sulbaktam-ampisilin kullanan gruptandı ve üçünün gayta mikroskopisinde eritrosit hücreleri mevcuttu, probiyotik kullanan bir hastanın gaitasında maya hücreleri mevcuttu. Gaita kültürlerinde müspet bulgu elde edilmedi. İshal tablosu olan hastalarından ikisinde ikinci dereceden dehidratasyon mevcuttu. Tüm hastalar ağızdan sıvı tedavisi ile ayaktan takip edilirken, ikinci derece dehidratasyonu olan iki hastaya oral metronidazol başlandı ve herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Tedavi sırasında ishal gelişmiş olan hastalar her iki antibiyotik gruplarında ayrı ayrı incelendi. Azitromisin kullanan 232 hastanın 105'i (%45,3) sadece antibiyotik, 127'si (%54,7) ise antibiyotik ve probiyotik kullanıyordu. İkiyüz otuz iki hastanın 19'unda (%8,2) ishal saptandı. Sadece azitromisin alan 12 (11,4%) ve azitromisin ile birlikte probiyotik kullanan yedi (%5,5) hastada ishal gözlemlendi. Azitromisin kullanan hastalarda S.boulardi kullanımının ishal gelişimi üzerinde etkisi saptanmadı (p>0,05) (Tablo 1).

Sulbaktam-ampisilin kullanan 234 hastanın; 117'si (50%) sadece antibiyotik kullanırken, 117 (50%) hasta ise aynı zamanda probiyotik kullanıyordu. Sadece sulbaktam-ampisilin kullananlarda ishal 30 (%25,6), sulbaktam-ampisilin yanısıra probiyotik olarak S.boulardi kullananlarda ise yedi (%5,9) olguda tespit edildi (p<0,05) (Tablo 1). İshal gelişen hastaların yedisi (%18,9) sulbaktam-ampisilinle S.boulardi kullanırken, 30'u (%81,1) sadece sulbaktam-ampisilin kullanıyordu (p<0,01).

Antibiyotiğe bağlı ishal gelişen hastaların %62,5'i erkek,%37,5'i ise kızdı. Hasta cinsiyetinin ishal gelişimi üzerine anlamlı etkisi yoktu

($p>0,05$). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımında; olguların 229'u (%49) 1-5 yaş, 194'ü (%41,8) 6-11 yaş, 43'ü (%9,2) 12-15 yaş grubunda idi. İshal gelişen hastaların yaş dağılımına bakıldığında 40 (%71,4) olgu 1-5 yaş, 10 (%17,9) olgu 6-11 yaş ve altı (%10,7) olgu da 12-15 yaş grubundaydı. Antibiyotikler ayrı ayrı değerlendirildiğinde azitromisin kullanan grupta hasta yaşının ishal gelişimi üzerine anlamlı etkisi yoktu ($p>0,05$). Sulbaktam-ampisilin kullanan hastalarda ise yaş grupları esas alındığında 1-5 yaş grubunda ishal oranı diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti [1-5 yaş; 26 (%23,9), 6-11 yaş; 7 (%7), 12-15 yaş; 4(%15,4) olgu] ($p<0,05$).

İshal gelişen hastalarda probiyotik kullanımı değerlendirildiğinde; ishal gelişmiş olan 56 olgunun 14'ünün (%25) S.boulardii kullandığı, 42 (%75) olgunun ise kullanmadığı belirlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Probiyotik kullanımının ishal üzerine etkisi yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, S.boulardii kullananlarda ve kullanmayanlarda ishal oranı sırasıyla; 1-5 yaş grubunda %9(9) ve %24 (31) ($p<0,01$), altı-onbir yaş grubunda %1,7 (2) ve %10,5 (8) ($p<0,01$) şeklinde idi. Oniki-onbeş yaş grubunda ise altı hastada ishal gelişmişti ve bu hastalarda probiyotik kullanımı yoktu. S.boulardii kullanımının anlamlı olduğu sulbaktam-ampisilin alan hastalarda, 1-5 yaş grubunda ishal oranını S.boulardii kullanımıyla %32,3 ten %11,4'e, 6-11 yaş grubunda %14,3 ten %1,7'ye gerilediği görüldü ($p<0,05$). Oniki-onbeş yaş grubunda ise anlamlı bir düşüş yoktu.

Tartışma

Probiyotikler in vivo patojenlere karşı antagonistik etkiye sahip mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin tedavi amacıyla kullanılabilmesi için sayılarının yeterli olması, stabil kalabilmeleri, verildiklerinde ve sindirim süresince yaşıyor olabilmeleri, intestinal ekosistemde canlılıklarını koruyabilmeleri, zararsız olmaları ve konak defans üzerinde olumlu etki göstermeleri gerekir (9).

Antibiyotiğe bağlı ishalin önlenmesinde S.boulardii'nin etkinliğini içeren geniş serili üç çalışma mevcuttur. Adams ve arkadaşları antibiyotikle S.boulardii alan hastalarda ABİ oranı %4,5

iken bu oranın S.boulardii almayanlarda %17,5 olduğunu bildirmişlerdir (10). Surawicz S. bouldiinin etkinliğini %56,7 ve McFarland ise %51 olarak tespit etmişlerdir (11,12). Çalışmamızda ise antibiyotik kullananlarda ABİ oranı %18,9 iken antibiyotiğin yanısıra S.boulardii kullananlarda bu oran %5,7 olarak tespit edildi. Çalışmamızda yer alan hastaların antibiyotiğe bağlı ishallerin %71,4 ile en yüksek 6 yaş altındaki çocuklarda idi. Antibiyotiğe bağlı ishal sıklığının 6 yaş altında ve 50 yaş üzerinde arttığı literatürde yer alan bir bilgidir (13).

Sulbaktam-ampisiline bağlı ishal oranı %25,6 olarak tespit edildi. Sulbaktam-ampisilin yanısıra S.boulardii kullanımı ile ishal oranının %5,9'a gerilediği görüldü ($p<0,05$). Ayrıca, sulbaktam-ampisilin kullanımının 1-5 yaş grubunda, diğer yaş gruplarından daha fazla ishale neden olduğu saptandı ($p<0,05$). Ampisilin/amoksisilin, sefalosporinler ve klindamisinle birlikte ABİ olgularının %25-50'sinden sorumlu olan üç grup antibiyotik içinde yer alır (14). Zwiener ve arkadaşları tarafından çocukluk çağında görülen pseudomembranoz kolitlerde ampisilin ve amoksisilin etyolojide önemli rol oynadığı bildirilmiştir (15). Ampisilin ve beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonu erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda daha sık ishale neden olurlar. Bu çalışmada elde edilen sonuç da; sulbaktam-ampisilin en önemli ABİ etkeni olması ve altı yaş altının literatürde yer alan risk faktörlerinden olması ile uyumluydu (13,14,16).

Azitromisinin pediatrik yaş grubunda gastrointestinal yan etki olarak ishal oranı çalışmamızda %8,2 olarak tespit edildi. Treadway ve Pontani'nin yapmış olduğu pediatrik yaş grubunu içeren 2655 sayılılık geniş bir seride yine azitromisin yan etki oranı %8,7 olarak tespit edilmiş ve bunda %5,3lük oranın ishal olduğu bildirilmiştir (8). Hopkins ise çocukları içeren çalışmasında ishal oranını %5,6 olarak bildirmiştir (17).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, S.boulardii nin ishal oranını %18,9 dan %5,7 e gerilediği gözlemlendi ($p<0,05$). Özellikle sulbaktam-ampisilin kullanan 12 yaş altı hastalarda S.boulardii'nin antibiyotiğe bağlı ishali engellemede etkisi belirgindi

($p < 0,05$). *C.difficile* toksin A'ya maruz kalan sıçanlarda *S.boulardii* verildiğinde ileumdaki fırçamsı kenarın korunmuş olduğu, plasebo grubunda ise yaygın hasar olduğu bildirilmiştir. Castaglido ve arkadaşlarının çalışmalarıyla bu koruyucu etkinin *S.boulardii*'nin oluşturduğu bir proteaza bağlı olduğu gösterilmiştir (18). Söz konusu proteazın direkt olarak *C.difficile* toksin A yıkımına neden olduğunu ve toksinin intestinal fırçamsı kenardaki reseptör bölgesine bağlanmasıyla yarıştığını saptanmıştır (19). Antibiyotiğe bağlı ishallerde en sık etken olan *C.difficile* nin laboratuvar tanısında kültürde üretilmesi veya sitotoksininin tespit edilmesi gerekir (20). İshal ile başvuran hastalarımızın %23,8 inde *C.difficile* toxin A tespit edildi. Ancak *C.difficile*'nin beş adet toksini vardır ve enzim immünassay (EIA) tekniğinin duyarlılığı %52-99 arasında değişmektedir (21). *C.difficile* tespiti için altın standart toksin B için doku kültürü incelemesidir (22). Ancak bu test pahalıdır ve tarafımızdan kullanılmamıştır.

ABİ, özellikle pediatrik yaş grubunda antibiyotik kullanan hastalarda sık karşılaşılan bir klinik tablodur. Pediatrik yaş grubunda ABİ ve probiyotik kullanımı ile geniş serili çalışma olmadığından bu çalışma bir ilki teşkil etmiştir. *S.boulardi* özellikle sulbaktam-ampisilin kullanan çocuklarda ABİ'nin önlenmesinde ümit verici bir biyoterapötik ajandır.

KAYNAKLAR

- Freter R. In vivo and in vitro antagonism of intestinal bacteria against *Shigella flexneri*. II-Inhibitory mechanism. *J Infect Dis* 1962;110:38-46.
- Luckey TD, Floch MH. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr* 1972;25:1291-5.
- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998;16:292-307.
- Söyletir G, Eskitürk A, Kılıç G, Korten V, Tözün N. *Clostridium difficile* acquisition rate and its role in nosocomial diarrhoea at a university hospital in Turkey. *Eur J Epidemiol* 1996;12:391-4.
- McFarland LV, Stamm WE. Review of *Clostridium difficile*-associated diseases. *Am J Infect Cont* 1986;14:99-109.
- Borriello SP. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 (Suppl): 13-9.
- Rolfe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrhoeas. *J Infect* 1996;32:1-10.
- Treadway G, Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: world wide experience. *J Antimic Chemot* 1996;37:143-149.
- McFarland LV, Elmer GW. Biotherapeutic agents: Past, present and future. *Microecology Ther* 1995; 23:46-73.
- Adam J, Barret A, Barret Bellet C, et al. Essais cliniques controles en double insu de l'ultra-levure lyophilisee. Etude multicentrique par 25 medecins de 388 cas. *Gazette Medicale Francaise* 1977;84:2072-8.
- Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, et al. Prevention of antibiotik associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: A prospective study. *Gastroenterology* 1989;96:981-8
- Mc Farland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. Prevention of beta lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *The Am J of Gastroenterol* 1995;439-48.
- Mc Farland LV. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect control* 1995;23:295-305.
- McCarty JM, Philips A, Wisanen R. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12 (Suppl):122-7.
- Zwiener RJ, Belknap WM, Quan R. Severe pseudomembranous enterocolitis in a child: case report and literature review. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:876-82.
- Abdel-Rahman SM, Kearns GL. The beta-lactamase inhibitors: Clinical pharmacology and rational application to combination antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1185-94.
- Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med* 1991;91: (suppl 3A).
- Castaglido I, La Mont JT, Nikulasson ST, et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996;64:5225-32.
- Dias RS, Bambirra EA, Silva ME, Nicoli JR. Protective effect *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats. *Braz J Med Biol Res* 1995;28:323-5.
- Mulazimoglu L. Antibiotic-associated diarrhea. *Klinik Derg.* 1996;9:13-4.
- Jacobs J, Rudensky B, Dresner J, et al. Comparison of four laboratory tests for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1996;15:561-6.
- Surawicz CM, Mc Farland LV. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion* 1999;60:91-100.

Geliş Tarihi: 06.09.2001

Yazışma Adresi: Dr.Ömer ERDEVE

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Kliniği 06550

Ulucanlar, ANKARA

omererdeve@yahoo.com