

# Klindamisin ile İlişkili Diyare ve *Saccharomyces boulardii*

Hakan Erdem<sup>1</sup>, Zülfikar Polat<sup>2</sup>, Selim Kılıç<sup>3</sup>, Alaaddin Pahsa<sup>4</sup>

**Özet:** Klindamisin sıkça diyare oluşturan antibiyotiklerden birisidir. Oral kullanımı esnasında %20-50 civarında diyare gözleendiği bildirilmektedir. *Saccharomyces boulardii* ise farklı etyolojilere bağlı ishallerin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan nonpatojen bir mantardır. Biz çalışmamızda oral klindamisin tedavisi ile oluşan antibiyotikle ilişkili diyareyi ve bunun önlenmesinde *S. boulardii*'nin etkinliğini araştırdık. Fizik muayene ile kriptik tonsillit saptanan 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Yirmi beş hastadan oluşan birinci gruba günde 4 kez 300 mg oral klindamisin ve 20 hastalık ikinci gruba ise yine aynı dozda klindamisin ve günde bir kez *S. boulardii* tableti 10 gün süreli verildi. Birinci grupta diyare oluşma oranı %60, ikinci grupta ise %65 idi. Bu haliyle *S. boulardii* uygulamasının bir üstünlüğü gösterilemedi.

**Anahtar Sözcükler:** Klindamisin, diyare, *Saccharomyces boulardii*.

**Summary:** *Clindamycin-associated diarrhea and Saccharomyces boulardii*. Clindamycin is a frequent causative agent of diarrhea. It is reported that 20-50% of diarrhea brings up during oral usage. *Saccharomyces boulardii* is a non-pathogenic yeast used for the treatment of diarrhea in various forms. We investigated the diarrhea seen after oral clindamycin administration and the efficacy of *Saccharomyces boulardii* for the prevention of this diarrheal illness. We included in 45 patients who were diagnosed as cryptic tonsillitis on physical examination. The first group involving 25 patients were given oral clindamycin qd while the second group comprising 20 patients were given clindamycin at the same dosages plus *S. boulardii* pills for 10 days. The rate of diarrhea formation was 60% in the first and 65% in the second groups. We could not show the efficacy of *S. boulardii* administration.

**Key Words:** Clindamycin, diarrhea, *Saccharomyces boulardii*.

## Giriş

Klindamisin, sıkça diyare oluşturan antibiyotiklerden birisidir. Oral kullanımı esnasında %20-50 civarında diyare gözleendiği bildirilmektedir. Antibiyotik kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkisi diyare ve *Clostridium difficile*'ye toksinleri ile oluşan psödomembranöz enterokolit (PMK)'tir (1). *Saccharomyces boulardii* ise farklı etyolojilere bağlı ishallerin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan nonpatojen bir mantardır (2). *S. boulardii*'nin, antibiyotik kullanımının oluşturduğu intestinal sorunları ve *C. difficile*'ye bağlı toksisiteyi de önlediği bildirilmektedir (3). Biz çalışmamızda oral klindamisin tedavisi ile oluşan antibiyotikle ilişkili diyareyi ve bunun önlenmesinde *S. boulardii*'nin etkinliğini araştırdık.

## Yöntemler

Çalışmamıza antibiyoterapi indikasyonu olan hastalar dahil edilmiştir. Fizik muayene ile farinks hiperemik, ödemli, tonsilleri hipertrofik ve kript formasyonu bulunan hastalar kriptik tonsillit olarak tanınmış ve çalışmamıza alınmışlardır. Hastaların yazılı olarak izinleri alınmıştır. Araştırmamız Şubat-Haziran 2002 döneminde gerçekleştirilmiş ve çalışmaya 45 hasta kabul edilmiştir. Bunlardan

25'ine günde 4 kez 300 mg oral klindamisin, 20'sine ise yine aynı dozda klindamisin ve günde bir kez *S. boulardii* (Reflor® 250 mg kapsül, Sanofi Doğu İlaç AŞ) preparatı verilmiştir. Tedavi süresi 10 gün ile sınırlandırılmıştır. Diyare saptanan hastalara mikroskopik dışkı incelemesi yapılmış ve etken saptananlar çalışmadan çıkarılmıştır. Etken saptanmayanlarda diyarenin ortaya çıktığı gün kaydedilmiş, dışkı örneklerinden toksin A (Card test, Pasteur, Fransa) çalışılmış ve klindamisin tedavisi sona erdirilmiştir. Her iki tedavi grubunda ishal ortaya çıkma oranlarının karşılaştırılmasında  $\chi^2$  testi, tedavi grupları arasında ishalin ortaya çıktığı gün ortalamasının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

## Sonuçlar

Klindamisin ve *S. boulardii* verilen 20 hastanın 13'ünde (%65) ishal gözlenirken, sadece klindamisin verilen 25 vakanın 15 (%60) tanesinde ishal oluşmuştur. Bu haliyle *S. boulardii* uygulamasının bir üstünlüğü gösterilememiştir ( $p=0.73$ ). Dışkı incelemelerinde vakaların tamamında sadece direkt mikroskopi ile küme yapan ve kümeleşmeye eğilimli maya hücreleri görülmüştür. Vakaların üçünde ise incelemede her sahada ortalama 2-3 lökosit ve eser miktarda eritrosit saptanmıştır. Toplam hastaların %13.3'ünde ( $n=6$ ) ve klindamisinle ilişkili diyarelerin %21.4'ünde *C. difficile* toksin A saptanmıştır. Bunlardan dördü klindamisin ve *S. boulardii* verilen hastalar olup, ikisi sadece klindamisin alan hastalardır. Tedavi sırasında diyarenin ortaya çıktığı gün incelendiğinde, klindamisin grubu için ortalama  $2.9 \pm 0.6$  gün, klindamisin-*S. boulardii* grubu için  $3.8 \pm 1.5$  olarak bulunmuştur. Günlere göre diyare oluşma oranları

- (1) Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Sivas
- (2) Asker Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, Sivas
- (3) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Etlik-Ankara
- (4) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Etlik-Ankara

**Tablo 1. Klindamisin Tedavisi Verilen Hastalarda Diyare Ortaya Çıkan Günlerin Dağılımı**

Diyarenin Oluştığı Günler	Klindamisin Grubu	Klindamisin ve <i>S. boulandii</i> Grubu
2. gün	3 (%20)	3 (%23)
3. gün	10 (%66.7)	3 (%23)
4. gün	2 (%13.3)	4 (%30.7)
5. gün		1 (%7.6)
6. gün		1 (%7.6)
7. gün		1 (%7.6)
Toplam (n=28)	15	13

Tablo 1’de gösterilmektedir ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.12).

### İrdeleme

Antibiyotikle ilişkili diyareler başlıca üç klinik formda görülmektedir: Antibiyotiğe bağlı basit diyare, antibiyotiğe bağlı kolit ve PMK. Antibiyotiğe bağlı basit diyare dehidratasyona ve toksik belirtilere yol açmayan sulu bir ishaldir. Antibiyotiğe bağlı kolit ise hastayı halsiz bırakan sarı-yeşilimsi, bazen müküslü bol ve sık dışkılama ile karakterizedir. Dışkıda bol lökosit ve eritrosit görülebilir. PMK’de ise oldukça ciddi bir tablo hakimdir. Kolonoskopik olarak gözlenen sarı gri renkte plaklar kolonu kaplamıştır. Fülminan kolite kadar ilerleyebilir (4). Oral klindamisin tedavisinin ardından %20-50 vakada diyare görüldüğü, yine tüm vakaların %0.1-10’unda PMK oluştuğu bildirilmektedir (1). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %62.2’sinde diyare gözlenmiş ve vakalarımızın tümünde ishal basit diyare tarzında olmuştur. Diyare gelişmesinin hemen ardından antibiyoterapiyi durdurmamız vakalarımızda antibiyotiğe bağlı kolit ve PMK gelişmeyişinin esas nedeni gibi görünmektedir. Ancak üç vakada dışkı incelenmesinde lökosit ve eritrosit görülmesi kontrolsüz antibiyotik kullanımı sonucu basit diyarenin kolite ilerleme olasılığının çok da düşük olmayacağı düşünülmektedir.

*C. difficile* Gram-negatif anaerob bir basildir. Hospitalize hastalarda 1980’li yıllardan beri *C. difficile*’ye bağlı ishal salgınları sıkça bildirilmiştir (5). Toksikjenik suşlar, antibiyotikle ilişkili diyarenin %20-25’inden; PMK’nin ise hemen tamamından sorumlu tutulmaktadır (6-9). Patojenik suşların toksin A ve B olmak üzere iki protein ekzotoksin ürettikleri bilinmektedir (10). Toksin A belirgin intestinal inflamasyon ve sıvı sekresyonu oluşturan, mukozal hasarı indükleyen 308 kDa ağırlığında bir sitotoksin ve enterotoksindir. Toksin B’nin de ishale katkısından söz edilmektedir (10,11). Bizim çalışmamızda klindamisin ile ilişkili ishallerin %21.4’ünde, tüm klindamisin verilen hastaların %13.3’ünde *C. difficile* toksin A saptanmıştır. Geri kalan 22 diyare vakasının etkeni bilinmemektedir.

Gastrointestinal floradan kaynaklanan veya ekzojen mikroorganizmalara bağlı diyarelerde *S. boulandii*’nin olası bazı etki mekanizmalarından bahsedilmektedir (12). Deneysel çalışmalara dayalı oluşturulmuş bu hipotezlerde, bakteriyel toksin üretiminin ya da etkisinin inhibe edildiği ileri sürülmektedir. Mantarın toksin nötralizan etkisi intraselüler adenilat siklaz düzeylerini etkileyen bir protein sentezine bağlanmaktadır. İleri sürülen başka bir mekanizma ise toksinin mantara selektif bağlanması olabilir (13). *S. bo-*

*ulardii*’nin antidiyareik özellikleri yaygın olarak bilinmekle birlikte, preparat empirik zeminde önerilmekte ve koruyucu mekanizmaları da tam olarak bilinmemektedir. Bu durum doğal olarak farklı yorumlar yapılmasına neden olmaktadır (14,15) *C. difficile*’ye bağlı hastalıkların seyirinde en sık kul-

lanılan ilaçlar 10 gün süreyle verilen metronidazol ve vankomisinidir. Hafif seyirli hastalıkların tedavisinde eşdeğer etkinlik gösterdikleri bildirilmektedir (16-18). Teikoplaninin de vankomisinle benzer etki gösterdiği bildirilmektedir (19). Yine yapılan çalışmalarda *S. boulandii* uygulamasının antibiyotik verilen hastalarda ishal sıklığını azalttığı ve metronidazol ya da vankomisin ile kombine verildiğinde *C. difficile* infeksiyonuna bağlı relapsları azalttığı bildirilmektedir (20). Bizim çalışmamızda, oldukça potent bir ishal sebebi olan klindamisin ile eşzamanlı verilen *S. boulandii* kapsüllerinin etkin olmadığı görülmektedir. Antibiyotik kesilmesi ile tüm diyareler geçmiş ve antibiyoterapi indikasyonu olan hastamız olmamıştır. Sonuçlarımız antibiyotiklerle ilişkili diyarelerin önlenmesinde tedavinin kesilmesinin ne kadar dramatik olumlu etki yaptığının somut göstergesidir. Bunun dışında, *Saccharomyces cerevisiae* gibi başka mantarların da benzer enterik sorunların çözümünde kullanılabileceği, özellikle etki mekanizmaları açısından kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulduğu öne sürülmektedir (15,21).

### Kaynaklar

1. Çoçka F, Linkozamidler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 264-6
2. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996; 275:870-6
3. Borneman J, Hartin RJ. PCR primers that amplify fungal rRNA genes from environmental samples. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66(10):4356-60
4. Doğanç L. Antibiyotiğe bağlı diyare ve psödomembranöz kolit. In: Eraksoy H, Yenen OŞ, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2000*. İstanbul:Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2000: 183-9
5. Barbut F, Decré D, Burghoffer B, et al. Antimicrobial susceptibilities and serogroups of clinical strains of *Clostridium difficile* isolated in France in 1991 and 1997. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(11):2607-11
6. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298:531-4
7. George WL, Rolfe RD, Finegold SM. *Clostridium difficile* and its cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated pseudomembranous colitis and miscellaneous conditions. *J Clin Microbiol* 1982; 15:1049-53
8. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:257-62
9. Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolated from various patient

- populations. *Gastroenterology* 1981; 81:5-9
10. Pothoulakis C. Pathogenesis of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1041-7
  11. Dove CH, Wang SZ, Price SB, et al. Molecular characterization of the Clostridium difficile toxin A gene. *Infect Immun* 1990; 58:480-8
  12. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996; 4:430-5
  13. Brand, o RL, Castro IM, Bambirra EA, et al. Intracellular signal triggered by cholera toxin in Saccharomyces boulardii and Saccharomyces cerevisiae. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64(2):564-8
  14. Chia JKS, Chan SM, Goldstein H. Baker's yeast as adjunctive therapy for relapses of Clostridium difficile diarrhea. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1581
  15. Schellenberg D, Bonington A, Champion CM, Lancaster R, Webb S, Main J. Treatment of Clostridium difficile diarrhoea with brewers yeast. *Lancet* 1994; 343:171
  16. Teasley, DG, Olson MM, Gebhard RL, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium difficile-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983; i:1043-6
  17. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüendi M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; 22:813-8
  18. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Clin Microbiol* 1995; 36:673-9
  19. DeLalla, F, Nicolin R, Rinaldi E, et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and Clostridium difficile-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2192-6
  20. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. *JAMA* 1994; 271:1913-8
  21. McCullough MJ, Clemons KV, McCusker JH, Stevens DA. Species identification and virulence attributes of Saccharomyces boulardii. *J Clin Microbiol* 1998; 36(9):2613-7