

Nozokomiyal Patojen Olarak *Clostridium difficile*

Bilgin ARDA*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Clostridium difficile, nozokomiyal patojenler arasında önemli bir yere sahiptir. Toplam nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında dördüncü sıklıkta bildirilen *C. difficile*, nozokomiyal antibiyotik ilişkili diyarelerin en sık saptanan etkenidir^[1,2].

C. difficile, gram-pozitif, zorunlu anaerop, sporlu, toksin oluşturan ve basil morfolojisinde bir bakteridir. İlk çalışmalarda daha çok yenidoğanların gastrointestinal sistemlerinde saptanan *C. difficile*, 1970'li yılların sonlarında psödomembranöz kolit etkeni olarak tanımlanmaya kadar saprofit olarak kabul edilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması ile son yıllarda *C. difficile* ilişkili diyare (CDİD) sıklığında belirgin bir artış izlenmektedir^[3-6].

EPİDEMİYOLOJİ

Nozokomiyal diyarelerin %10-30'undan toksijenik *C. difficile* sorumludur. *C. difficile*, sağlıklı yetişkinlerin yaklaşık %1-3'ünde gastrointestinal florada bulunur. İleri yaş grubunda bu oran %15-25'e kadar çıkmaktadır. Hospitalize yetişkin hastalarda asemptomatik kolonizasyon oranları %15-25 arasında değişmektedir. Genel cerrahi ve iç hastalıkları kliniklerinde görülen nozokomiyal diyarelerin en önemli nedeni *C. difficile*'dir. Bin hasta günü başına düşen nozo-

komiyal diyare sıklığı 1-30 arasında bildirilmektedir. Hastaneye yatışta *C. difficile* ile kolonize olmayan ancak daha sonra hastane kaynaklı kolonizasyon meydana gelenlerde diyare gelişme olasılığı daha fazladır. Nozokomiyal diyareli olguların yaklaşık %20'sinin dışkılarından *C. difficile* izole edilmektedir^[6-8].

Yenidoğanlarda yapılan prevalans çalışmalarında bebeklerin %15-63'ünün ilk iki hafta içinde *C. difficile* ile kolonize oldukları belirlenmiştir. Oranlardaki farklılığın çevresel faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Gastrointestinal florası henüz oluşmamış yenidoğanların toksin salgılayan kökenlerle kolonize olmalarına rağmen asemptomatik kalmaları mukozada toksinlerin bağlanabileceği reseptörlerin bulunmaması ile açıklanmaktadır. Bebeklerdeki yüksek taşıyıcılık oranları birinci yıldan itibaren azalarak erişkinlerdeki düzeylere inmektedir^[8].

C. difficile'nin bulaşı asıl olarak hastane ortamından olmaktadır. İnfekte hastalar taburcu olduktan sonra hastane odalarında 40 güne kadar canlı kalabilmektedir. Hastanede yatış süresi iki haftaya kadar olan hastalarda *C. difficile* ile karşılaşma oranı %13 iken, dört haftadan daha uzun süre olanlarda bu oran %50'lere çıkmaktadır^[3,9,10].

Hastaneye yatan, antibiyotik kullanan hastalarda *C. difficile* ile kolonizasyon sıklığı %10-30 arasında olup, kistik fibrozis, hematolojik malignite gibi altta yatan ciddi hastalığı olanlarda sıklık daha da artmaktadır^[11].

İnfeksiyonun temel predispozan faktörü antibiyotik kullanımıdır. Profilaksi veya tedavi amacıyla bir

Clostridium difficile as a Nosocomial Pathogen

Key Words: *Clostridium difficile*, Antibiotic-associated colitis, Nosocomial infection

Anahtar Kelimeler: *Clostridium difficile*, Antibiyotik ilişkili diyare, Hastane enfeksiyonu

doz bile olsa antibiyotik kullanılması *C. difficile* enfeksiyonu gelişmesi için yeterli olabilmektedir. Hemen hemen tüm antibiyotikler CDİD'ye neden olabilmekle beraber en sık olarak klindamisin, penisilin ve sefalosporinler bildirilmektedir (Tablo 1). Antibiyotik kullanımı dışında bağırsak iskemisi, üremi, diyabet, yanık, kanser, malnütrisyon, anestezi ve başta batın operasyonları olmak üzere cerrahi girişimler, lavman, gastrotomi, nazogastrik tüp, kemoterapi, steroidler, antiperistaltik ilaçlar, *C. difficile* ile enfekte hasta ile aynı odada kalma predispozan faktörler arasındadır.^[6,11,12]

Hospitalizasyon ve antimikrobiyal tedavi CDİD'nin en önemli risk faktörleridir. Hastane ortamı ve kronik hasta bakım üniteleri *C. difficile*'nin en önemli rezervuarlarıdır. Hastanede yatan hastalarda dışkı kültürü sürveyansı ve epidemiyolojik tiplendirme çalışmaları sonucunda bu enfeksiyonların büyük çoğunluğunun ekzojen kaynaklı olduğu gösterilmiştir. *C. difficile* bulaşma riski hastanede yatış süresi ile direkt ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada üç haftadan daha uzun süreli yatışlarda olguların 1/3'ünde kültür pozitifliği saptanmış olup, bu olguların çoğunun asemptomatik olduğu bildirilmiştir.^[13]

RİSK FAKTÖRLERİ

1. İlaç Kullanımı

Gastrointestinal flora, nozokomiyal diyareye yol açabilecek birçok patojenin kolonizasyonunu önle-

yebilmektedir. Oral veya parenteral antibiyotik kullanımı, gastrointestinal florayı bozarak dirençli kökenlerin kolonizasyonu ile nozokomiyal diyarelere yol açabilmektedir. Özellikle sefalosporin, penisilin ve klindamisin gibi antianaerobik etkinliği olan antibiyotiklerin kullanımı nozokomiyal diyare sıklığını arttırmaktadır. Bu üç antibiyotik vakaların büyük bir çoğunluğundan sorumlu olmakla birlikte tüm antimikrobiyal ajanlar, kullanım yollarından (oral, parenteral, topikal) bağımsız olarak nozokomiyal diyare oluşturma potansiyeline sahiptir. Gastrointestinal absorpsiyonu kötü olan veya safra yoluyla atılan klindamisin, sefoperazon, seftriakson, sefiksim gibi antibiyotiklerin nozokomiyal diyareye neden olma olasılıkları daha yüksektir.^[14] Dar spektrumlu antibiyotikler daha az nozokomiyal diyareye neden olmaktadır. Çoklu antibiyotik kullanımı nozokomiyal diyare riskini arttırmaktadır. Ayrıca, antibiyotiklerin kullanım süresinin artması ile nozokomiyal diyare sıklığının arttığı gösterilmiştir.^[15,16]

Antiasitler, H₂ reseptör blokerleri, antikolinergik ilaçlar gastrik savunma mekanizmalarını bozarak nozokomiyal diyare riskini arttırmaktadır. Ayrıca laksatifler, enteral beslenme sıvıları, antineoplastik ilaçlar da nozokomiyal diyare sıklığını arttırabilmektedir.^[17]

2. Yaş

İleri yaş *C. difficile* enfeksiyonları için risk faktörüdür.^[6]

3. Hastanede Kalış Süresi

Yetişkin yaş grubunda, hastanede kalış süresinin uzaması ile nozokomiyal diyare gelişme sıklığının arttığını bildiren çalışmalar ön plandadır. Bu çalışmalarda, hastanede yatış süresinin artmasıyla daha fazla tıbbi tedavi, antibiyotik tedavisi, tıbbi girişim uygulamaları, sağlık personeli ve kontamine çevre temasının artması nedeniyle riskin arttığı bildirilmektedir.^[16-18]

4. Gastrointestinal Uygulamalar

Nazogastrik tüp, gastrotomi, jejunostomi tüpleri, endoskopi, baryumlu lavman kullanımı, enteral beslenme gibi gastrointestinal girişimlerin nozokomiyal diyare riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^[17,18]

PATOGENEZ

CDİD gelişiminde başlıca üç temel basamak söz konusudur.

1. Antibiyotik veya antineoplastik ilaçlarla gastrointestinal flora dengesinin bozulması,

2. Toksikjenik *C. difficile* ile karşılaşma ve kolonizasyon,

Tablo 1. CDİD'ye neden olan ajanlar

Sıklıkla ilişkili	Daha az sıklıkla ilişkili
• Sefalosporinler (özellikle ikinci ve üçüncü kuşak)	Tikarsilin/klavulanik asit
• Ampisilin/amoksisilin	Kloramfenikol
• Klindamisin	Metronidazol
• Diğer penisilinler (beta-laktamazlara dayanıklı penisilinler)	Amfoterisin B Kinolonlar Rifampin
• Eritromisin ve diğer makrolidler	5-Fluorourasil
• Tetrasiklin	Metotreksat
• Trimetoprim-sülfametoksazol	Doksorubisin Siklofosamid Aminoglikozidler Sülfonamidler

CDİD: *Clostridium difficile* ilişkili diyare.

3. Toksin A ve/veya B salınımı ve mukozal hasar, inflamasyon.

Antibiyotik kullanımı, gastrointestinal flora dengesinin bozulması, patojen mikroorganizma ile karşılaşma ve konak risk faktörleri arasındaki ilişki hastalığın gelişimini belirleyen basamaklardır. Bu faktörler arasındaki dengeye bağlı olarak klinik tablo semptomatik veya asemptomatik olabilir^[19].

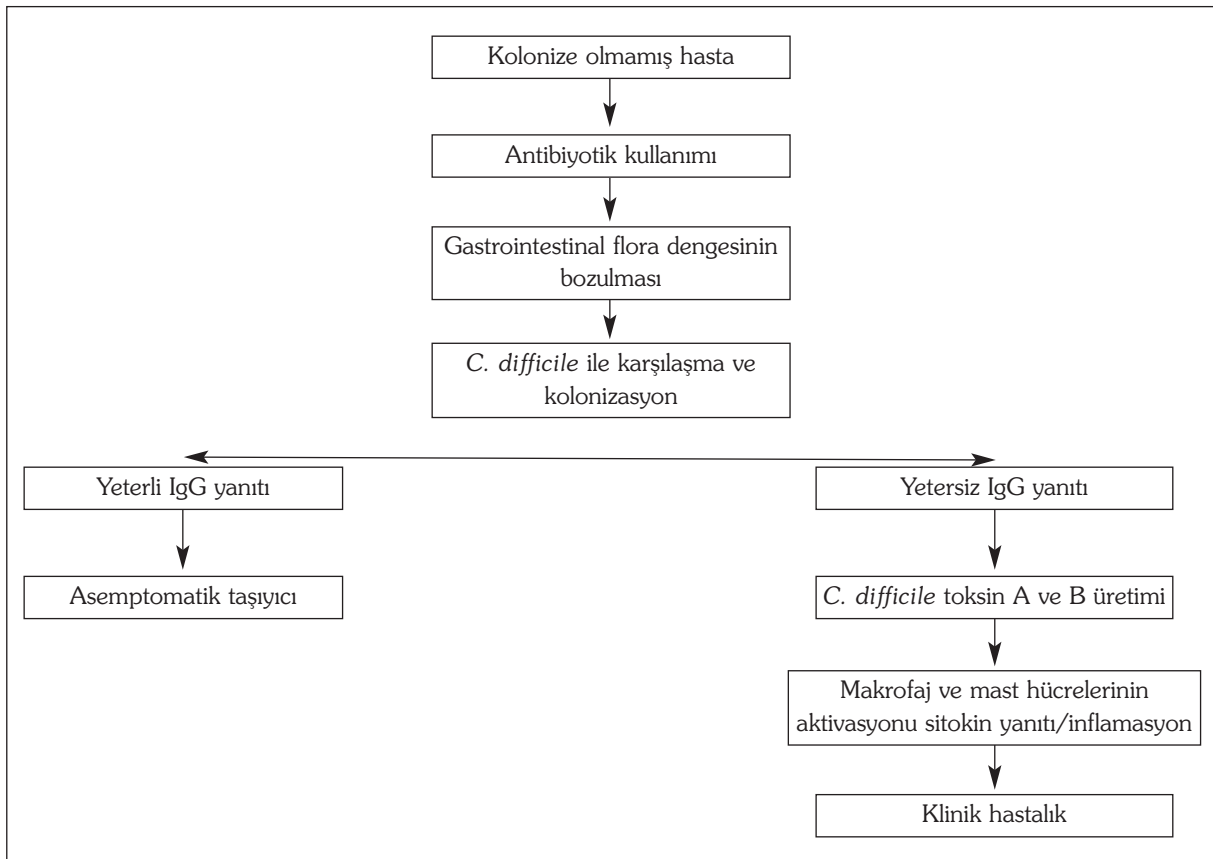
C. difficile beş ayrı toksine sahiptir. Bunlardan ikisi majör toksinler olan A ve B toksinleridir. Toksin A ve B salgılamayan kökenlerin patojen olmadığı gösterilmiştir. Toksin A enterotoksin ve sitotoksin, toksin B sitotoksin özelliğindedir. Her iki toksin sinerjistik aktivite ile kolon mukozasında inflamasyon, nekroz ve hemorajilere neden olarak diyare veya psödomembranöz enterokolit tablolarına yol açar^[8,12]. Toksin A'nın in vivo olarak mukozal hasar ve inflamasyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Nötrofil kemoatraktanıdır, makrofaj ve mast hücrelerini etkileyerek inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar. Toksin B, toksin A ile birlikte etki gösteren sitotoksindir. Toksin B daha güçlü nekrotizan aktiviteye sahiptir. Toksin A ve B farklı hücreler

septörlere bağlanmalarına rağmen benzer hücre içi aktivite gösterirler. Hücresel glikolizasyon ve hücre yapısının oluşumu üzerine etkilidirler. Epitel hücreleri arasındaki bağlantıların bozulmasına, inflamasyona, nekroza ve hemorajilere yol açarlar^[6,20].

C. difficile infeksiyonlarında, bakterinin toksinlerine karşı gelişen bağışık yanıtın düzeyi, kolonizasyon veya infeksiyon gelişiminde temel belirleyici faktördür. Yenelenen karşılaşmalarda oluşan antitoksin A IgG düzeyleri hastalık gelişimini engelleyebilmekte ancak kolonizasyon gelişimini önleyememektedir (Şekil 1)^[3,21].

KLİNİK

C. difficile infeksiyonları, asemptomatik taşıyıcılık, basit diyare ve bazen psödomembranöz kolite kadar ilerleyen klinik tablolara neden olur. Hastanede yatan olgularda antibiyotik kullanımına bağlı diyarelerin büyük çoğunluğu *C. difficile*'ye bağlıdır. Antibiyotige bağlı diyareler, antibiyotik kullanımından birkaç gün sonra oluşabileceği gibi antibiyotik tedavisinin sonlanmasından 8-10 hafta sonra da görülebilmektedir. CDİD, kısa süreli, kendi kendini sınırlayan veya günde 20'den fazla kolera benzeri ishal



Şekil 1. *Clostridium difficile* infeksiyonunun patogenezi.

şeklinde olabilir. Hastaların %95'inde sulu ishal, %5'inde kanlı ishal görülür. Olguların %30-50'sinde ateş, %50-60'ında lökositoz, %20-33'ünde karın ağrısı ve kramp diyareye eşlik edebilir. Lökosit sayısı genellikle 15.000-16.000/mm³'tür. Bulantı, kusma, anoreksi, hipoalbuminemi, gizli kolonik kanama ve dehidratasyon diğer semptom ve bulguları oluşturur. Bazı ağır olgular, ishal olmaksızın akut batın tablosu, toksik megakolon, kolon perforasyonu, peritonit ile seyredebilir. Mekanik tıkanıklık olmaksızın kolon çapının 6 cm'den daha fazla genişlediği akut dilatasyonlarda toksik megakolon düşünülmelidir. Mortalitesi oldukça yüksektir. Endoskopik incelemelerde, distal kolon, sigmoid ve rektumda kolit bulguları, psödomembranlar görülür. Bazı olgularda lezyonlar, transvers kolon ve çekumda yerleşmiştir. Bu durumda ishal yoktur, akut batın kliniği vardır, kolonoskopi ve tomografi ile tanı konulabilir^[6,18,21].

Tanı konmamış ve tedavi edilmemiş ileri yaştaki CDİD olgularında mortalite %10-20 olarak bildirilmiştir. İyileşen olgular genellikle taşıyıcı olur ve relaps oranları %10-20 arasındadır^[8].

Bağırsak dışı tutulumlar oldukça nadir olup, bakteremi (sıklıkla diğer bağırsak bakterileri ile birlikte), dalak apsesi, osteomyelit ve reaktif artrit görülebilir^[6].

TANI

C. difficile'ye bağlı infeksiyöz nozokomiyal diyarelerin tanısında; *C. difficile* test pozitifliği (kültür, toksin A ya da toksin B pozitifliği), antibiyotik kullanımına bağlı diyare varlığı ve diğer diyare nedenlerinin elenmesi temel yaklaşımı oluşturur.

CDİD tanısında özellikle son üç ayda antibiyotik kullanımının varlığı, diyarenin özellikleri, geçirilmiş cerrahi işlemler ve immünsüpresyon gibi risk faktörlerinin sorgulandığı ayrıntılı bir öykü alınmalıdır^[6,21].

CDİD tanısı klinik ve laboratuvar bulgulardan oluşan üç temel noktayı içerir:

- Klinik bulgular,

- Laboratuvar:

- Alt gastrointesinal endoskopik incelemede psödomembranların saptanması veya

- Toksin A veya B'nin dışkıda saptanması veya dışkı kültüründe toksin üreten *C. difficile* varlığının gösterilmesi,

- Diğer diyare nedenlerinin dışlanması.

Laboratuvar incelemelerinde, dışkı örneğinin hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılması önemlidir. Oda ısısında bekletilen örneklerde toksin titresi hızla azalmaktadır. Soğukta bekletmenin toksin yıkımını

azalttığı gösterilmiştir. Hücre kültürü, toksin nötralizasyon testleri çok düşük miktarlardaki toksinleri bile gösterebilmesi açısından en duyarlı yöntem olup, tanıda altın standardı oluşturur. Ancak pahalı ve zaman alıcı yöntemlerdir. Bu nedenle birçok merkez hızlı sonuç veren ve ucuz olan enzim immünassay yöntemini tercih eder. Bu testlerin duyarlılığı %63-99, özgüllüğü %75-100 arasındadır. İncelenen örnek sayısının artırılması ile hücre kültürü sonuçlarına yakın değerler elde etmek mümkündür^[8,22]. Toksin A ve B'yi birlikte saptayan enzim immünassay testleri toksin A negatif, toksin B pozitif kökenlerin belirlenmesinde önemlidir. Son yıllarda geliştirilen *C. difficile*'ye özgü glutamat dehidrogenaz enzimi (duyarlılık %97) ile birlikte toksin A ve B'yi (özgüllük %97 ve %99) saptayan kombine enzim immünassay testleri ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır^[23].

Enzim immünassay testleri, tedavi yanıtının izleminde kullanılmamalıdır. Çünkü başarıyla tedavi edilmiş olguların %25'inde pozitif test sonuçları saptanabilmektedir^[24].

C. difficile, anaerobik dışkı kültür incelemeleriyle saptanabilir. Ancak kültür yöntemi toksin üreten kökenleri saptamak için özgül değildir ve maliyeti yüksektir. Bu nedenle nozokomiyal salgın incelemeleri için yapılan tiplendirmeler dışında klinik yarar sağlamaz^[3].

Fulminan kolit gelişiminde, hızlı lökosit artışı (30.000-50.000/mm³) ve sola kayma önemli bir göstergedir. Uzun süre ağır semptomlar göstermemesine rağmen şoka ilerleyen olgularda lökoid reaksiyon saptanması erken uyarıcı bulgu olarak değerlendirilmelidir^[3].

Fulminan CDİD olgularında, sigmoidoskopi ve bilgisayarlı tomografi ile hızlı tanı konulabilir. Endoskopide psödomembranların görülmesi, *C. difficile* koliti için patognomoniktir. Klinik öykü, asit varlığı, kolon duvarının kalınlaşması veya dilatasyonun değerlendirilmesiyle kolitin ağırlığı sınıflandırılabilir. CDİD tanısında kullanılan testlerin değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir^[18].

ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK

CDİD, *C. difficile*'nin in vitro olarak duyarlı (penisilin G) veya dirençli (sefalosporinler) olduğu antibiyotiklerin kullanımı sonrasında gelişebilir. Klinik tablonun gelişimi *C. difficile*'nin kullanılan antimikrobiyale duyarlı veya dirençli olmasından çok risk faktörleri ve flora dengesinin bozulmasına bağlıdır. CDİD tedavisinde önerilen çeşitli antimikrobiyallere *C. difficile*'nin in vitro duyarlılığı Tablo 3'te gösterilmiştir^[25-28].

Tablo 2. CDİD tanısında kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Yorum
• Endoskopi	51	100	Psödomembranöz kolit için tanısız
• Kültür	89-100	84-99	Toksin üretimi doğrulanmalı
• Hücre kültüründe sitotoksin araştırılması	67-100	85-100	Klinik bulgularla birlikte CDİD tanısı
• EIA yöntemiyle toksin araştırılması	63-99	75-100	Klinik bulgularla birlikte CDİD tanısı
• Lateks test (<i>C. difficile</i> antijen)	58-92	80-96	Diğer testlerden daha az duyarlı; hızlı
• PCR	?	?	Çalışma amaçlı

CDİD: *Clostridium difficile* ilişkili diyare, EIA: Enzim immünassay, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

Tablo 3. *C. difficile*'nin tedavide kullanılabilecek antimikrobiyallere in vitro duyarlılığı

Antimikrobiyal	Sayı	MİK (µg/mL)			Kaynak
		MİK ₅₀	MİK ₉₀	Aralık	
• Rifampin	55	< 0.001	0.002	< 0.001-0.002	25
• Metronidazol	50	0.29	0.6	0.25-1.0	26
• Teikoplanin	70	0.5	0.5	0.25-1.0	27
• Vankomisin	70	1.0	2.0	1.0-2.0	27
• Fusidik asit	20	17/20 duyarlı (disk difüzyon testi, 10 mg)			28

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

Metronidazol, rifampisin dışında en etkin antimikrobiyal ajandır. Hemen hemen tüm kökenler metronidazolün 1 µg/mL'nin altındaki konsantrasyonlarında inhibe olur. Yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerine sahip, toksijenik olmayan *C. difficile* kökenleri dış ortamda nadiren saptanabilmektedir. Bunların klinik önemi bilinmemektedir^[29].

C. difficile kökenlerine karşı vankomisin, metronidazole göre daha az aktiftir (MİK₅₀: 1 µg/mL). Bazı kökenlerde MİK değerleri 8-16 µg/mL değerlerine ulaşabilir. Bununla birlikte oral vankomisin tedavisi ile dışkı konsantrasyonları 100-1000 µg/g gibi oldukça yüksek düzeylere ulaşır. Bu nedenle yüksek MİK değerlerine sahip kökenlerde direnç nedeniyle klinik başarısızlık görülmez. Ancak in vitro kinetik çalışmalar, yüksek konsantrasyonlardaki vankomisin bakteriyostatik olduğunu göstermiştir. Bu durum CDİD tedavisinde, vankomisin kullanımı sonrasında, başlangıç tedavi başarısına rağmen bakteriyel eradikasyondaki başarısızlığı açıklayabilir. Teikoplanin in vitro olarak vankomisinden daha aktiftir^[27].

Rifampisin, in vitro olarak en etkin antibiyotik olmasına rağmen kısa sürede direnç gelişir. Bu nedenle tedavide tek başına kullanılmaz daha çok kombi-

nasyon tedavilerinde düşünülür. Çeşitli antibiyotiklerle rifampisin kombinasyonunun test edildiği bir çalışmada, metronidazol ile %68, vankomisin ile %38 sinerjik etki saptanmıştır. Aynı çalışmada vankomisin ile metronidazol kombinasyonunun %68 sinerji gösterdiği bildirilmiştir^[30].

TEDAVİ

C. difficile infeksiyonlarının tedavisinde "American College of Gastroenterology"nin önerileri şu şekildedir^[31]:

- Hastanın klinik durumu olanak veriyorsa sorumlu antibiyotik kesilmeli, eğer kesilemiyorsa *C. difficile* infeksiyonu ile ilişkisi çok düşük olan bir başka antibiyotik ile değiştirilmelidir.
- Hastanın sıvı ve elektrolit dengesi düzenlenmelidir.
- Antiperistaltik ajan kullanımından kaçınılmalıdır.
- Bu önlemler yetersiz veya etkisiz ise, hastanın durumu ciddi veya risk faktörleri varsa metronidazol (4 x 250 mg PO, 10 gün) tedavisine başlanmalıdır.
- *C. difficile* ile kolonize asemptomatik hastalar tedavi edilmemelidir.
- İlk rekürrens, başlangıç tedavisinde kullanılan aynı antibiyotik ile tedavi edilmelidir.

• Mümkünse vankomisin kullanımından kaçınılmalıdır. Vankomisin; tedaviye yanıtız hastalar, intolerans, gebelik gibi metronidazol kullanamayan hastalar, metronidazole dirençli kökenlerle infekte veya ciddi *C. difficile* infeksiyonlu hastalar için rezerv tutulmalıdır.

Hafif olgularda sadece antibiyotiğin kesilmesi ve rehidratasyon ile düzelleme sağlanabilmektedir. Antibiyotik tedavisi kesilen olguların %23'ünde, iki-üç gün içinde ishali gerilediği bildirilmiştir. Antibiyotik tedavisinin kesilemediği durumlarda, ağır olgularda ve destek tedaviye rağmen düzelmeyen olgularda özgül tedavi yaklaşımı gereklidir^[6].

Randomize kontrollü çalışmalarda, CDİD tedavisinde metronidazol, vankomisin, teikoplanin ve fusidik asitin %90'ın üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 4).

Vankomisin ve metronidazol, CDİD tedavisinde en fazla klinik deneyime sahip olduğumuz antibiyotiklerdir. Günümüzde CDİD tedavisinde metronidazol ilk seçenektir. Bunun nedenleri;

- Metronidazol ile vankomisin tedavi başarısı, rekürrens oranları ve semptomların düzelleme süresi açısından benzer etkinliğe sahiptir.
- Tedavi maliyeti açısından metronidazol daha avantajlıdır.
- Vankomisine dirençli enterokok riskini artırma olasılığı nedeniyle vankomisin kullanımı sınırlandırılmıştır^[6,21,32,36].

“Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)”, metronidazol tedavisine ya-

nıtsız veya hayatı tehdit eden ciddi *C. difficile* diyarelerinin tedavisinde oral vankomisin kullanılabilceğini, diğer durumlarda metronidazolün birinci seçenek olduğunu belirtmektedir^[36].

Tedaviye yanıtız olgularda, vankomisin, oral yoldan 4 x 125 mg dozunda 10 gün süreyle kullanılır. Vankomisin kullanımı, gastrointestinal florada vankomisine dirençli enterokok seleksiyonuna neden olabilir. Bu nedenle kullanımı sınırlı tutulmalıdır^[36]. Wenisch ve arkadaşları, *C. difficile*'ye bağlı diyare tedavisinde, metronidazol, vankomisin, teikoplanin, fusidik asit etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada antibiyotikler arasında etkinlik açısından fark saptamamışlardır^[29]. Fusidik asit tedavisinde, rekürrens ve gastrointestinal yan etki oranları daha yüksek bulunmuştur. Basitrasinin klinik başarı ve *C. difficile* eradikasyon oranları, vankomisinden daha düşük olup alternatif tedavi seçenekleri arasındadır. Kolestipol gibi iyon değiştirici reçineler, düşük tedavi başarısına sahiptir ve başlangıç tedavisinde önerilmez^[29,35].

Mc Farland ve arkadaşlarının *C. difficile*'ye bağlı diyaresi olan hastalarda, *Saccoromyces boulardii*'nin etkinliğini ve relaps sıklığını araştıran randomize kontrollü çalışmalarında, vankomisin ve/veya metronidazol ile birlikte *S. boulardii*, vankomisin ve/veya metronidazol ile birlikte plaseboya göre üstün bulunmuştur^[37].

Psödomembranöz kolit gelişen hastalarda, sorumlu antibiyotiğin kesilmesi ve sıvı-elektrolit dengesinin düzeltilmesi ile hastaların az bir kısmında diyare düzelebilir. Bu nedenle bu hastaların çok büyük bir bölümü spesifik tedavi gerektirir. Ciddi semptom-

Tablo 4. CDİD tedavisinde randomize kontrollü çalışma sonuçları

Tedavi	Uygulama (oral)	Sayı	Kür (%)	Rekürrens (%)	Düzelleme zamanı (gün)	Kaynak
• Metronidazol	3 x 500 mg 10 gün	31	94	16	3.2	29
	4 x 250 mg 10 gün	42	95	5	2.4	32
• Vankomisin	3 x 500 mg 10 gün	31	94	16	3.1	29
	4 x 500 mg 10 gün	87	100	15	2.6-3.6	32, 33
	4 x 125 mg 7 gün	21	86	29	4.2	34
	4 x 125 mg 5 gün	12	75	-	< 5	35
• Teikoplanin	2 x 400 mg 10 gün	28	96	7	2.8	29
	2 x 100 mg 10 gün	26	96	8	3.4	33
• Fusidik asit	3 x 500 mg 10 gün	29	93	28	3.8	29
• Kolestipol	4 x 10 g 5 gün	14	36	-	< 5	35
• Plasebo	-- x 5 gün	14	21	-	< 5	35

CDİD: *Clostridium difficile* ilişkili diyare.

larla seyreden *C. difficile*'ye bağlı kolit gelişen olguların yaklaşık %1-3'ü yoğun bakım desteğine gereksinim duyar. Bu olguların bazılarında perforasyon, ileus, megakolon ve ciddi septisemi durumunda acil kolektomi gerekmektedir^[25].

Tedavi edilen olguların yaklaşık %20'sinde hastalık tekrarlar. Rekürrens açısından risk faktörleri; ileri yaş, düşük yaşam kalitesi, geçirilmiş antibiyotiğe bağlı ishal öyküsü, antibiyotik kullanımı, bahar aylarında başlamış olması ve böbrek hastalığıdır. Ancak hastalığın şiddeti ile rekürrens oranları arasında ilişki yoktur. Glikopeptid ve metronidazol tedavilerinde rekürrens oranları benzerdir^[38]. Rekürrensler, metronidazol tedavisi sırasında, diyarenin düzelmesine paralel olarak antibiyotiğin emilim oranlarının artması ve dışkıdaki ilaç konsantrasyonlarının azalmasına, vankomisin tedavisinde, dışkıda ulaşılan yüksek konsantrasyonların bakteriyostatik etkinlik göstermesi sonucunda bakteriyel eradikasyon sağlanamamasına veya yeni bir kökenle karşılaşılmasına bağlı olarak gelişebilir. Rekürrenslerin tedavisi konusunda standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. İlk rekürrens atağı, metronidazol tedavisi ile genellikle düzelir.

Metronidazol, vankomisin, basitrasin, probiyotikler, toksijenik olmayan *C. difficile* kökenlerinin uygulanması, sentetik bakteriyel lavman gibi birçok tedavi yaklaşımı monoterapi veya kombine olarak uygulanabilmektedir (Tablo 5)^[38].

KORUNMA

CDİD gelişmeden önce yapılması gereken en önemli uygulama, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınma, antibiyotik kullanımının kısıtlanması, mümkün olan en dar spektrumlu antibiyotiğin kullanılması gibi akılcı antibiyotik kullanım ilkelerine dikkatli bir şekilde uyulmasıdır.

Hastane infeksiyonları için geçerli olan standart korunma ve kontrol önlemleri, *C. difficile* infeksiyonları için de uygulanmalıdır. CDİD semptomları gösteren hastalar, laboratuvar tanısının kesinleşmesi beklenmeden temas izolasyonuna alınmalıdır.

İzolasyon

CDİD tanısı olan hasta, tuvalet ve banyosu olan tek kişilik özel odaya alınmalıdır. Eğer bu mümkün değilse aynı tanılı hastaların bulunduğu yarı özel odaya

Tablo 5. Rekürren *Clostridium difficile* infeksiyonlarının tedavisi

• Azalan dozlarda antibiyotik tedavisi

Vankomisin (PO)	4 x 125 mg	7 gün
	2 x 125 mg	7 gün
	1 x 125 mg	7 gün
	125 mg/2 günde bir	7 gün
	125 mg/3 günde bir	14 gün

• Anyon bağlayıcı reçine + antibiyotik tedavisi

Kolestiramin +	3 x 4 g veya 4 x 4 g	14 gün
Vankomisin	4 x 125-250 mg	14 gün

• Kombine antibiyotik tedavisi

Vankomisin +	4 x 125-250 mg	14 gün
Rifampin veya	2 x 150-300 mg	14 gün
Basitrasin	4 x 25.000 U	14 gün

• Probiyotik + antibiyotik tedavisi

<i>Saccharomyces boulardii</i> +	2 x 500 mg	4 hafta
Vankomisin	4 x 125 mg	10-14 gün
Vankomisin	4 x 125 mg	10-14 gün, sonra
Lactobacillus GG	4 x 1 g	7-14 gün

yatırılmalıdır. Ziyaretçi ve personel teması en aza indirilmeli, temas edenlerin eldiven, önlük ve el yıkama gibi temel kurallara uyması sağlanmalıdır.

Temas Önlemleri

Hasta odalarında temas izolasyonu uygulandığını gösteren uyarı kartları bulunmalıdır. Hasta odalarına girişte eldiven ve önlük giyilmeli, odadan çıkmadan önce çıkartılmalıdır. Hasta gereçleri kişiye özel olmalı, ortak kullanılması gerekenlerin uygun şekilde dezenfeksiyonu yapılmalıdır. Rektal termometre kullanılmamalıdır.

El Temizliği

Hasta ile temas öncesi ve sonrası, eldiven giymeden ve çıkarıldıktan sonra eller su ve sabunla yıkanmalıdır. Alkol bazlı el dezenfektanları, *C. difficile* sporlarına karşı etkili değildir. El yıkama işlemi sırasında uygulanan mekanik temizlik, sporların uzaklaştırılmasında yardımcıdır. Kontaminasyon riski yüksek olan işlemlerde eldiven giyilmelidir.

Temizlik/Dezenfeksiyon

Kontamine ve kontamine olma olasılığı olan tüm yüzeyler (yatak başları, sandalyeler, korkuluklar, parmaklıklar, elektrik düğmeleri, telefon, pencere ve kapı kolları, sürgü, ördek, tıbbi ekipmanlar), daha sık gerekmedikçe, günde bir kez temizlenmelidir. Çevre temizliğinde, 1/10 hipoklorid çözeltilerinin kullanılması etkindir. Sprey şeklinde uygulanan dezenfektanlar kullanılmamalıdır. Temizlik bezleri sık değiştirilmelidir. Rutin temizlik sonrası riskli temas bölgelerinin hipoklorid içeren ürünlerle temizlenmesi gerekebilir. Oda zemini, *C. difficile* bulaşında önemli bir kaynak değildir. Bu nedenle rutin temizlik uygulamaları dışında özel bir dezenfeksiyon gerekmez. Hasta odasının dezenfeksiyonu, semptomlar tam düzeldiğinde veya hasta taburcu olduğunda yapılmalıdır.

Ziyaretçiler

Hasta ziyareti en aza indirilmelidir. Özellikle çocuklar ve korunma yöntemlerine gerekli özeni gösteremeyecek olanlara ziyaret izni verilmemelidir. Ziyaretçilerin standart önlemlere uyması ve diğer hasta odalarına girmemesi sağlanmalıdır.

Hasta Nakli

Hasta naklinden önce ilgili klinikler bilgilendirilmeli, gerekli izolasyon ve temas önlemlerine uyulmalıdır.

Kontrol Önlemlerinin Sonlandırılması

Diyarenin düzelmesinden en erken 48 saat sonra temas izolasyonu sonlandırılabilir. İzolasyon süresini belirlemede *C. difficile* toksin izlemine gerek yoktur^[18,36,39,40].

ÖZET

• CDİD ve kolit, antibakteriyel tedavinin bir komplikasyonu olarak gelişir.

• Gastrointestinal sistem florası, *C. difficile* infeksiyonlarına karşı korunmada en önemli konak savunma mekanizmasıdır.

• Son üç ay içinde antibiyotik kullanma veya hastanede yatma öyküsü olanlarda gelişen diyarelerde CDİD akla gelmelidir.

• CDİD tedavisinde ilk yapılması gereken, mümkünse kullanılan antibiyotiğin kesilmesidir.

• Tedavide ilk seçilecek ajan metronidazoldür.

• Tedavide kullanılan ilaçlar oral olarak verilmelidir.

• Tedaviye klinik olarak yanıt veren olgularda, dışkı kültürü veya *C. difficile* toksini ile izlem gereksizdir.

• Gastrointestinal motilite önleyici ilaçlar kullanılmamalıdır.

• Asemptomatik taşıyıcıların tedavisinde metronidazol etkisiz, vankomisin ise geçici süre etkilidir. Bu nedenle asemptomatik taşıyıcıların tedavisi önerilmez.

• *C. difficile* infeksiyonlarından korunmada standart önlemlere uyulmalı ve temas izolasyonu uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Spencer. Clinical impact and associated costs of *Clostridium difficile*-associated disease. JAC 1998;41(Suppl C):5-12.
2. Kelly CP, Pohoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994;330:257-62.
3. Shroeder MS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Am Fam Physician 2005;5:921-8.
4. 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.
5. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Healthcare costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2002;34:346-53.
6. Thielman NM, Wilson KH. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005:1249-63.
7. Alcantara CS. Nosocomial diarrhea. Hospital Physician Infectious Diseases Board Review Manual 2002;(8):3-12
8. Özinel MA. Hastane infeksiyonu etkeni olarak *Clostridium difficile*. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001;5:251-4.

9. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: An under appreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002;235:363-72.
10. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9.
11. Brazier JS. The epidemiology and typing of *Clostridium difficile*. *JAC* 1998;41(Suppl C):47-57.
12. Borriello SPB. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *JAC* 1998;41(Suppl C):13-9.
13. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: Evidence for colonized new admissions as the source of infection. *J Infect Dis* 1992;166:561-7.
14. Thomson JW, Jabobs RF. Advers effects of newer cephalosporins. An update. *Drug Safety* 1993;9:132-42.
15. Mc Farland 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;162:678-84.
16. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, et al. Risk factors for *C. difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:283-90.
17. Mc Farland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:563-77.
18. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J. *C. difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:459-77.
19. Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26:1027-36.
20. Yilmaz GR, Çevik MA, Ünal S. *Saccharomyces boulardii*. *Flora* 2000;5(Ek 2):3-28.
21. Gerding DN, Johnson S. Antibiotic-associated colitis/diarrhea. In: Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed. London: Mosby, 2004:491-5.
22. Jacobs J, Rudensky B, Dresdner J, et al. Comparison of four laboratory tests for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:561-6.
23. Massey V, Gregson DB, Chagla AH, Storey M, John MA, Hussain Z. Clinical usefulness of components of the Triage immunoassay, enzyme immunoassay for toxins A and B, and cytotoxin B tissue culture assay for the diagnosis of *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Clin Pathol* 2003;119:45-9.
24. Wilcox MH. Gastrointestinal disorders and the critically ill. *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:475-93.
25. Bacon AE, McGrath S, Fekety R, Holloway WJ. In vitro synergy studies with *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:582-3.
26. Bannatyne R, Jackowski J. Susceptibility of *Clostridium difficile* to metronidazole, its bioactive metabolites and tinidazole. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:505.
27. Biavasco F, Manso E, Varaldo PE. In vitro activities of ramoplanin and four glycopeptide antibiotics against clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:195-7.
28. Bolton RP, Culshasw MA. Fecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986;27:1169-72.
29. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl 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.
30. Ensminger PW, Counter FT, Thomas LJ, Lubbehusen PP. Susceptibility, resistance development, and synergy of antimicrobial combinations against *Clostridium difficile*. *Curr Microbiol* 1982;7:59-62.
31. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.
32. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Lancet* 1983;ii:1043-6.
33. De Lalla F, Nicolini 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.
34. Young GP, Ward PB, Bayley N, et al. Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: Double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. *Gastroenterol* 1985;89:1038-45.
35. Mogg GA, Arabi Y, Youngs D, et al. Therapeutic trials of antibiotic associated colitis. *Scand J Infect Dis* 1980;(Suppl 22):41-5.
36. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:105-13.
37. Mc Farland 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.
38. Joyce AM, Burns DL. Recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Postgrad Med* 2002;112:53-65.
39. Ontario Best Practice manual for prevention and control of transmission of *Clostridium difficile* within health-care facilities 2004:2-9.
40. *C. difficile* control and prevention. www.cdc.gov/ncidod/hip/gastro/Clostridium_difficile

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Bilgin ARDA
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
35100 Bornova-İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 18.07.2005

Kabul Tarihi: 25.07.2005