

# Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olarak *Clostridium difficile*

Dr. Mehmet Ali ÖZİNEL\*

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

**C***lostridium difficile* bağırsak florasında bulunabilen zorunlu anaerop, sporlu, gram-pozitif basil morfolojisinde bir bakteridir. 1935 yılında tanımlanmış, uzun yıllar saprofit bir mikroorganizma olarak değerlendirilmiştir. Bakteri, pseudomembranöz kolit (PMK) ile ilişkisinin ortaya konduğu 1978 yılından sonra dikkati çekmiştir (1).

PMK olguları antibiyotik çağından önce de bilinmekteydi. İlk olgu 1893 yılında John Hopkins hastanesinden, Finney tarafından bildirilmiş ve difteritik kolit olarak adlandırılmıştı. Bu dönemde genel kabul görmemekle birlikte etkenin *Staphylococcus aureus* olduğu düşünülmekteydi (2).

*C. difficile* günümüzde antibiyotikle ilişkili enterik infeksiyon etkeni olarak önemli nozokomiyal patojenler arasındadır. "Centers for Disease Control and Prevention" verilerine göre enterik patojenler arasında *Campylobacter jejuni*'den sonra 2. sıklıkta; toplam nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında 4. sıklıkta rapor edilmektedir (1-5).

## EPİDEMİYOLOJİ

Sağlıklı erişkinlerde *C. difficile* taşıyıcılığı %1-3 oranındadır. Hastaneye yatan, antibiyotik kulla-

nan kişilerde %10-30, kistik fibrozis, hematolojik maligniteli hastalar, sık hastaneye yatış öyküsü olan özel hasta gruplarında daha yüksek oranlarda taşıyıcılık bildirilmiştir (6).

Yenidoğanlarda yapılan prevalans araştırmalarında bebeklerin %15-63'ünün ilk 2 hafta içinde kolonize oldukları belirlenmiştir. Farklı oranların çevresel faktörlerin etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Henüz bağırsak florası oluşmamış bebeklerin toksin salgılayan kökenler ile kolonize olduğu halde asemptomatik olması bağırsak mukozasında toksin reseptörlerinin bulunmaması şeklinde açıklanmaktadır. Bebeklerdeki yüksek taşıyıcılık oranları 2 yaşından sonra azalarak erişkinlerdeki düzeylere iner (2).

İleri yaş grubundaki sağlıklı erişkinlerin taşıyıcılık oranları da daha yüksek (%15-25) bulunmaktadır. Nedeni tam olarak açıklanmamış bu durumun bakteriye karşı immün yanıtın ileri yaşta azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (1,2).

*C. difficile* insan bağırsak florası dışında; çeşitli hayvanların dışkısında, toprak ve sularında bulunmaktadır. Bakterinin vejetatif şekli oksijene çok duyarlı olmakla birlikte, sporları dış ortam koşullarına ve dezenfektanlara dayanıklıdır; ortamda uzun süre canlı kalabilmektedir. PMK olgularının bulunduğu ortamda çevre yüzeylerde bol miktarda *C. difficile* sporlarının bulunduğu gösterilmiştir. Hastane personelinin ellerinden bakteri izole edilmiştir (1,7,8).

*C. difficile* infeksiyonları asemptomatik taşıyıcılık, basit diyare ve bazen pseudomembranların bulunduğu, değişen derecelerde kolit ile seyreden enterik infeksiyonları içeren geniş bir klinik spektrum sergiler. Olguların büyük çoğunluğu antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Bağırsak flora dengesinin bozulması, *C. difficile*'nin floraya hakim duruma gelmesi sonucu oluşur. Belirtiler antibiyotik kullanımı sırasında ya da tedavinin tamamlanmasından sonra ortaya çıkabilir. Bazı antibiyotikler ile kolit veya diyare arasında daha belirgin bir ilişki bulunmakla birlikte herhangi bir antimikrobiyal ilacın kullanımı bu duruma neden olabilir. Klindamisin, linkomisin, ampisilin ve sefalosporinler en sık PMK oluşturan; aminoglikozitler, eritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve florokinolonlar en az sıklıkta PMK oluşturan antimikrobiyallerdir (1,2,9,10).

İnfeksiyonun temel predispozan faktörü antibiyotik kullanımıdır. Profilaksi veya tedavi amacıyla bir doz bile olsa antibiyotik kullanılması *C. difficile* infeksiyonu gelişmesi için yeterli olabilmektedir. Bunun dışında bağırsak iskemisi, üremi, diyabet, yanık, kanser ve Hirschsprung hastalığı, malnütrisyon, anestezi ve başta batin operasyonları olmak üzere cerrahi girişimler, lavman, gastrotomi, nazogastrik tüp, kemoterapi, steroidler, antiperistaltik ilaçlar zemin hazırlayan nedenler arasında sayılmaktadır (2,6,9-12).

Antibiyotiğe bağlı ishal insidansı, kullanılan antibiyotiğe, doz ve süreye bağlı olarak değişmek üzere %0.5-39 oranındadır. Hastane dışındaki olguların büyük çoğunluğu başka nedenlere bağlı, ancak hastanede yatan olguların büyük çoğunluğu ise *C. difficile*'ye bağlıdır. Antibiyotiğe bağlı ishal olgularının %10 kadarında PMK görülür (1,8,10,11).

### **PATOGENEZ**

Her infeksiyon hastalığında etkenin virülansı ve konağın duyarlılığı dışında patogenezi etkileyen bazı faktörler vardır. Bu durum *C. difficile* için daha belirgin derecede ön plandadır. Bağırsak mikroflorası önemli bir koruyucu faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bağırsak florasının bu koruyucu etkisi kolonizasyon direnci olarak adlandırılır. *C. difficile*'nin bağırsakta çoğalması ve toksin salgılayabilmesi normal bağırsak florasındaki dengenin bozulmasına bağlıdır. Bu nedenle infeksiyon antibiyotik kullanımı ile doğrudan ilişkilidir (2,10-12).

*C. difficile* invaziv bir bakteri değildir. Nötropenik hastalarda ve çocuklarda bir dereceye kadar doku invazyonu görülebilir. İnfeksiyon patogenezinde en önemli faktör bakterinin iki majör toksinidir. A ve B toksini olarak adlandırılan ekzotoksinleri salgılamayan izolatların patojen olmadığı gösterilmiştir. Toksin A enterotoksin ve sitotoksin, toksin B sitotoksin özelliğindedir. Her iki ekzotoksin sinerjistik etki ile kolon mukoza hücrelerinin membran ve sitoplazmik mikroflamanlarını etkiler; kontraksiyon, inflamasyon, nekroz ve hemoraji oluşturur. Ağır seyreden klinik tablolarda inflamasyon derin dokulara kadar ilerleyip toksik dilatasyon ve perforasyon ortaya çıkabilir (1,2,12).

A ve B toksinler dışında bakterinin en az 3 ayrı protein daha salgıladığı, bunların sekonder etkili enterotoksinler olduğu bilinmektedir. Bunların dışında bakteri yüzeyinde antifagositik etkili bir madde bulunduğu; hiyaluronidaz, kondroitin-4-sulfataz, jelatinaz ve kollajenaz enzimlerinin de patogeneze katkısı olan sekonder faktörler arasında yer aldığı gösterilmiştir (8,12).

### **KLİNİK BELİRTİLER**

Olguların büyük çoğunluğunda semptomlar antibiyotik tedavisinin 4-9. gününde başlar. Bu süre bazen 1 gün kadar kısa, 6 hafta kadar uzun olabilir. *C. difficile* infeksiyonunda en yaygın semptom diyaredir. Karın ağrısı ve hafif ateş eşlik edebilir. Diyare genel olarak en az 2 gün süren, günde 3 veya daha fazla dışkılama olarak tanımlanır. İshal sulu, şekilsiz, mukuslu ve kanlı olabilir. Ağır olgularda dehidratasyon, elektrolit kaybı, dışkı ile protein kaybına bağlı hipoproteinemi görülür. Periferik kanda lökosit sayısı 50.000-100.000 gibi yüksek değerlerde bulunabilir.

Bazı ağır olgular ishal olmaksızın; akut batin tablosu, toksik megakolon, kolon perforasyonu, peritonit ile seyredebilir.

Endoskopide distal kolon, sigmoid ve rektumda kolit bulguları, pseudomembranöz nodüller görülür. Bazı olgularda (%5-20) lezyonlar transvers kolon ve çekumda yerleşmiştir. Bu durumda genellikle ishal yoktur, akut batin kliniği gözlenir; kolonoskopi ve tomografi yapılmazsa tanı konması zordur.

Tanı konmamış ve tedavisiz ileri yaştaki olgularda mortalite %10-20 olarak bildirilmiştir. İyileşen hastalar genellikle taşıyıcı olur ve relaps oranı %10-20 kadardır (1-3,8,11).

## LABORATUVAR TANI

*C. difficile* enfeksiyonunun tanısında yararlanılan laboratuvar yöntemi, dışkıda bakterinin ya da toksinlerinin araştırılmasıdır. Birçok araştırmacı tarafından toksin tayininin daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ancak, anaerob kültür yöntemlerinin güçlükleri ve maliyeti nedenleriyle rutin uygulamada çoğu kez dışkıda toksin B saptanmasıyla tanıya gidilmekte; kültür ve duyarlılık testlerine doğrulama ve araştırma amacıyla başvurulmaktadır.

*C. difficile* yönünden araştırılacak olan dışkı örneklerinin laboratuvara olabildiğince hızlı ulaştırılması ve taze incelenmesi önerilmektedir. Oda ısısında bekletilen dışkı örneklerinde toksin titresi hızla azalmaktadır. Soğukta bekletmenin toksin denatürasyonunu yavaşlattığı saptanmıştır. Örnekler hemen incelenmeyecek ise buzdolabında bekletilmelidir. Dışkıda *C. difficile* araştırılması endikasyonunun sınırları çok iyi tanımlanamamıştır. Genel olarak kabul gören yaklaşım; hastanede yatan ve antibiyotik kullanan ishallerde *C. difficile* araştırılması, hastane dışından gelen örneklerin ve yatan hastalardan alınmış olsa da şekilli dışkıların incelemeye alınması şeklindedir.

Dışkının mikroskopik incelemesinde lökosit ve eritrosit görülmesinin ve Gram boyalı preparatlarda *C. difficile* morfolojisinde bakteriler görülmesinin tanı değeri yoktur. Benzer şekilde direkt floresan mikroskopik inceleme de yetersizdir. Gaz-sıvı kromatografisi ile dışkıda bakterinin metabolitleri araştırılabilir. Dışkı örneğinde izokaproik asit saptanması bakterinin göstergesi olabilir; diğer metabolitler *C. difficile*'ye özgül değildir. Bu yöntem de özel ekipman gerektirmesi nedeniyle rutin uygulamaya girebilmiş bir yöntem değildir.

Dışkıda toksin araştırması için altın standart doku kültüründe sitopatik etkinin gösterilmesidir. Doku kültürüne dışkı süzütüsünün eklenmesiyle sitopatik etkisi daha güçlü olan toksin B araştırılabilir. Bu amaçla MRC-5, intestinal fibroblast, CHO, Vero, maymun böbrek, Hep2 ve HeLa gibi birçok hücre dizisi kullanılabilir. Her iki majör *C. difficile* toksinine duyarlı olması nedeniyle en çok tercih edilen vero hücreleridir. Doku kültürü ile *C. difficile* toksini araştırılması, viroloji laboratuvarı olanaklarına gereksinim gösteren, zaman alıcı ve pahalı bir yöntemdir.

Karşıt gidişli immünelektroforez ile dışkıda toksinlerin yanısıra bakterinin hücre duvar antijenleri de saptanabilmektedir. Güvenilir bir yöntem olmasına karşın klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Lateks aglütinasyon testi, özgüllük ve duyarlılığı düşük olması nedeniyle tercih edilen bir yöntem değildir.

Enzim immünassay esaslı toksin A ve B'yi saptayabilen test, hızlı sonuç alınması ve ucuz olması nedeniyle birçok merkezde rutin uygulamada tercih edilen bir yöntem olmuştur. Duyarlılığı %75-85 oranlarındadır, ancak 2-3 ayrı örneğin incelenmesi yoluyla sitotoksinite testlerine eşdeğer duyarlılık ve özgüllük elde edilebilmektedir (2,8,11,13).

## TEDAVİ

Hafif olgularda sadece antibiyotiği kesmek ve rehidratasyon yeterli olabilmektedir. Olguların %15-25'inde konservatif yaklaşım ile sonuç alınır. Antibiyotik tedavisini kesmenin mümkün olmadığı durumda, ağır olgularda ve destek tedaviye rağmen birkaç günden uzun süren ishallerde spesifik antibiyotik tedavisi gereklidir. İleri yaş grubunda ve ağır olgularda laboratuvar sonuçlarının gecikmesi halinde empirik tedaviye başlanması önerilmektedir.

Metronidazol, vankomisin ve teikoplanin eşdeğer etkinlikte antibiyotiklerdir. Antibiyotiklerin oral kullanımı tercih edilen bir uygulamadır. Başta enterokoklar olmak üzere diğer bakterilerde direnç gelişimini indüklemeye riski ve yüksek fiyatı nedeniyle zorunlu haller dışında glikopeptid kullanımından kaçınmak gereklidir. Metronidazole direnç ve yan etkilerin ortaya çıkması durumunda, çocuk ve gebelerde gastrointestinal sistemden emilmeyen glikopeptidler kullanılır.

Mortaliteyi azaltan ilaçların kullanılması semptomatik yararlarının yanısıra bağırsakta toksin birikimine neden oldukları için önerilmektedir.

Tedavi edilen olguların %10-20'sinde hastalık tekrarlar. Glikopeptid ve metronidazol tedavilerinde rekürrens oranları eşittir. Tekrarlayan olgularda diğer seçenek antibiyotik ile tedavi denemek en yaygın uygulamadır. Multipl semptomatik relapslarda vankomisin, rifampisin kombinasyonu 7-10 gün süreyle kullanılabilir.

Standart tedavi rejimlerine alternatif olarak düşünülen basitrasin daha az etkili bulunmuştur. Literatürde fusidik asitin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalara rastlanmaktadır.

İleri yaştaki, malignite, kronik akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği gibi eşlik eden hastalığı olan, hipoalbuminemi gelişen, apse ve perforasyon gibi komplikasyonların geliştiği olgularda cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

Asemptomatik taşıyıcılarda tedavi önerilmez (2,14-16).

### KORUNMA

*C. difficile* sporları ortamda uzun süre canlı kalabilmektedir. Taşıyıcı ve hastaların çevreye yaydığı bakterinin bulaşmasını önleyecek hijyenik önlemler, dezenfeksiyon ve izolasyon ilkelerine uygun davranmak *C. difficile* enfeksiyonlarının insidansını azaltan önlemlerdir. Hastane personelinin elleri en önemli vektördür. Antibiyotik reçete edilirken bağırsak florasını korumanın önemi dikkat edilmelidir (2,8,11,17).

### KAYNAKLAR

- Spencer RC. Clinical impact and associated costs of *Clostridium difficile*-associated disease. JAC 1998;41(Suppl C):5-12.
- Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Mayo Clinic Proceedings; Jul 2001.
- Bartlett JG. Antibiotic associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992;15:573-81.
- Bartlett JG. *Clostridium difficile*: Clinical considerations. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 2):243-51.
- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Eng J Med 1994;330:257-62.
- Brazier JS. The epidemiology and typing of *Clostridium difficile*. JAC 1998;41(Suppl C):47-57.
- Worsley MA. Infection control and prevention of *Clostridium difficile* infection. JAC 1998;41(Suppl C):59-66.
- Fekety R. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:978-87.
- Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolini R, de Lalla F. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:208-10.
- Spencer RC. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease. JAC 1998;41(Suppl C):21-7.
- Yılmaz GR, Çevik MA, Ünal S. *Saccharomyces boulardii*. Flora 2000;5:3-28.
- Borriello SPB. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. JAC 1998;41(Suppl C):13-19.
- Brazier JS. The diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease. JAC 1998;41(Suppl C):29-40.
- Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundi M, Hirschl A M, 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.
- Surawicz CM, McFarland LV, Elmer G, Chinn J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. Am J Gastroenterol 1989;84:1285-7.
- Wilcox MH. Treatment of *Clostridium difficile* infection. JAC 1998;41(Suppl C):41-6.
- Kim KH, Fekety R, Batts DH. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981;143:42-50.

### YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Mehmet Ali ÖZİNEL  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
İZMİR