

# Nozokomiyal Diyare

Dr. Bilgin ARDA\*

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

Nozokomiyal diyareler sık görülen hastane enfeksiyonları arasında yer almaktadır. Nozokomiyal diyare, hastanede üç gün veya daha uzun süre kalan olgularda gelişen yumuşak veya sıvı kıvamlı dışkılama olarak tanımlanır. Nozokomiyal diyareler enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

Nozokomiyal diyareler, hastanede yatan olgularda önemli bir morbidite nedenidir. Hastanede kalış süresini uzatarak maliyeti ve diğer nozokomiyal enfeksiyonlarla karşılaşma riskini arttırır. Özellikle nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu riskini arttırdığı iyi bilinmektedir. Limas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nozokomiyal diyareli olguların %33'ünde ikinci bir hastane enfeksiyonu tabloya eklenirken, bu oran nozokomiyal diyaresi olmayan grupta %7 olarak saptanmıştır (1,2).

Nozokomiyal diyare ile mortalite ilişkisini araştıran çalışmalarda, nozokomiyal diyarenin mortalite oranlarını anlamlı şekilde arttırdığı bildirilmiştir (3-5).

## EPİDEMİYOLOJİ

Toplum kökenli diyarelerle nozokomiyal diyareler arasında epidemiyolojik bazı farklılıklar vardır. Toplum kökenli diyareler, çocuklarda (%1.9-5) yetişkinlerden (%1-2) daha sık görülürken, nozokomiyal diyareler erişkin yaş grubunda daha sıktır. Nozokomiyal diyare prevalansı, çocuklarda %4.5-5 iken, yetişkinlerde %8-21 arasında değişmektedir. Salgın durumunda bu oran %38'lere kadar çıkmaktadır. Özellikle 70 yaşın üzerindeki hastalarda görülme sıklığı artmakta ve mortalite oranları yükselmektedir. Ayrıca, yenidoğan ile beş yaş arası çocuklarda da daha büyük yaş grubundaki çocuklara göre yüksek oranlarda nozokomiyal diyareye rastlanmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyöz diyare tanısında, hastane ve toplum kökenli enfeksiyonların ayırımı önem kazanmaktadır. Hastaneye yatış sırasında belirti ve bulgu göstermeyen veya kuluçka döneminde bulunmayan ve yatıştan en erken üç gün sonra gelişen diyareler nozokomiyal diyare olarak tanımlanır. Toplum kökenli diyareler bazen nozokomiyal diyarelere kaynak oluşturabilir. İnkübasyon döneminde olan toplum kökenli diyareler, hastaneye yatıştan sonra hastane kaynaklı salgınları başlatabilir. Toplum kökenli rotavirüs salgınlarını takiben hastane salgınlarının bildirildiği çalışmalar mevcuttur (6).

Nozokomiyal enfeksiyöz gastroenteritlerin bulaş yolu, hastadan hastaya doğrudan veya sağlık personelinin elleri, kontamine çevre ve tıbbi araçlarla olabilmektedir.

## RİSK FAKTÖRLERİ

### 1. İlaç Kullanımı

Gastrointestinal flora, nozokomiyal diyareye yol açabilecek birçok patojenin kolonizasyonu önleyebilmektedir. Oral veya parenteral antibiyotik kullanımı, gastrointestinal florayı bozarak dirençli kökenlerin kolonizasyonu ile nozokomiyal diyarelere yol açabilmektedir. Özellikle sefalosporin, penisilin ve klindamisin gibi antianerobik 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, sefiksım gibi antibiyotiklerin nozokomiyal diyareye neden olma olasılıkları daha yüksektir. 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 (7,8). Antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen nozokomiyal diyareler her zaman *Clostridium difficile* infeksiyonunu göstermez, daha nadir olmakla birlikte *Staphylococcus aureus*, çoklu dirençli *Salmonella* türleri ve kandidalarda etken olabilir (6,9).

Antiasitler, H<sub>2</sub>-reseptör blokerleri, antikolinergik ilaçlar gastrik savunma mekanizmalarını bozarak nozokomiyal diyare riskini arttırmaktadır. Ayrıca laksatifler, enteral beslenme sıvıları, antineoplastik ilaçlar da nozokomiyal diyare sıklığını arttırabilmektedir (6,10).

### 2. Yaş

Nozokomiyal diyare gelişme riski, yenidoğanlarda ve ileri yaş grubunda artmaktadır. *C. difficile* infeksiyonları için ileri yaş, rotavirüs infeksiyonlarında ise erken çocukluk dönemi riskli gruba oluşturmaktadır.

### 3. Hastanede Kalış Süresi

Hastanede kalış süresinin uzaması ile nozokomiyal diyare gelişme riski arasındaki ilişki konusunda çelişkili bildirimler vardır. Çocuk yaş grubunda, Ford-Jones ve arkadaşları hastanede kalış süresi ile nozokomiyal diyare arasında yakın bir ilişkinin varlığını bildirirken, Zaidi ve arka-

daşları hastanede yatış süresinin nozokomiyal diyare gelişimini etkilemediğini belirtmişlerdir (5,11). Ancak 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 (6,12,13).

### 4. Gastrointestinal Uygulamalar

Bağırsak cerrahisi ve nazogastrik tüp takılması dışındaki işlemler *C. difficile*'ye bağlı diyare ile ilişkili bulunmuş, ancak bu ilişkinin antibiyotik ilişkili diyare riski için daha az olduğu saptanmıştır. Nazogastrik tüp, gastrostomi, jejunostomi tüpleri, endoskopi, baryumlu lavman kullanımı, enteral beslenme gibi gastrointestinal girişimlerin nozokomiyal diyare riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (5,6,8,14).

### İNFEKSİYÖZ NOZOKOMİYAL DİYARELER

Nozokomiyal diyare ile nozokomiyal infeksiyöz gastroenterit arasındaki fark önemlidir. Nozokomiyal infeksiyöz diyare, nozokomiyal diyarelerin bir kısmını oluşturmaktadır. Nozokomiyal diyareler genel olarak değerlendirildiğinde nozokomiyal infeksiyonlar arasında birinci ya da ikinci sıklıkta görülmektedir. Ancak standart tanı kriterlerinin kullanılmaması, birçok hastanede etkeni saptayacak laboratuvar koşulların yetersizliği infeksiyöz nozokomiyal diyarelerin gerçek insidansının saptanmasını güçleştirmektedir. "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"ın geliştirdiği nozokomiyal infeksiyonların sürveyansı ve bildirimlerinde kullanılan standart olgu tanımları bu açıdan faydalıdır (Tablo 1) (15).

"National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS)" verilerine göre, 1990-1994 yılları arasında hastaneden taburcu olan her 1000 nozokomiyal infeksiyonlu hastanın 2.27'sinde infeksiyöz nozokomiyal diyare saptanmıştır. Bu verilere göre infeksiyöz nozokomiyal diyarelerin %64'ü 60 yaşın üzerindeki olgularda saptanmıştır. NNIS verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde infeksiyöz nozokomiyal diyare etkenleri arasında ilk sırayı 1980-1984 yılları arasında *Salmonella* spp. alırken, 1990'lı yıllardan itibaren yetişkinlerde *C. difficile*, çocuklarda ise rotavirüsler ön plana geçmiştir. İnfeksiyöz nozokomiyal diyare etkenlerinin çeşitli hasta gruplarındaki dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir (6,10).

**Tablo 1. Nozokomiyal Gastroenterit Tanı Kriterleri (CDC).**

Tanım: Nozokomiyal gastroenterit tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az bir kriterin varlığı gereklidir.	
Kriter 1	Akut başlangıçlı 12 saatten uzun süren diyare ± kusma veya 38°C'den yüksek ateş + noninfeksiyöz olası etken bulunmaması (tanı testleri, tedavi uygulamaları, kronik hastalığın akut alevlenmesi, psikolojik stres gibi)
Kriter 2	Başka bir nedenle açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı veya baş ağrısı semptom ve bulgularından en az ikisinin varlığı ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dışkı veya rektal sürüntü kültüründe enterik patojenin saptanması</li> <li>• Rutin veya elektron mikroskopi ile enterik patojenin saptanması</li> <li>• Kan veya dışkıda enterik patojene ait antijen veya antikor saptanması</li> <li>• Doku kültürlerinde enterik patojene ait sitopatik değişikliklerin saptanması</li> <li>• Serolojik olarak enteropatojene yönelik tek bir antikor pozitifliği (IgM) veya iki serum örneğinde dört kat titre artışı (IgG)</li> </ul>

**Tablo 2. İnfeksiyöz Nozokomiyal Diyare Etkenlerinin Çeşitli Hasta Gruplarındaki Dağılımı.**

Etken	Hematolojik malignite (%)	Erişkin yaş grubu (%)	İmmünsüprese HIV (%)	Çocuk yaş grubu (%)	Toplum (%)
<b>Bakteri</b>					
<i>Clostridium difficile</i>	15	21-52	6-7	1-5	0
<i>Salmonella</i> spp.	0	3-11.8	0	4	22
<i>Shigella</i> spp.	0	1	5-10	0	0
EPEC	0	0	0	0	0
<b>Viral</b>					
Rotavirüs	12	0	0	13-45	48
Sitomegalovirüs	0	0	12-45	0	0
Adenovirüs	15	0	0	7-8	22
Koronavirüs	0	0	0	2	0
Koksakivirüs	5	0	0	0	0
Calicivirüs	0	0	0	16	7
Astrovirüs	0	0	0	14	13
Diğer	0	0	0	15	
<b>Parazit</b>					
<i>Cryptosporidium</i>	0	0	12-26	1-11	0
<i>Microsporidia</i>	0	0	8-33	0	0
<b>Fungal</b>					
<i>Candida</i> spp.	0	0	6-53	0	0

EPEC: Enteropatojenik *Escherichia coli*.

İnfeksiyöz nozokomiyal diyarelerin görülme sıklığı, klinikler arasında farklılıklar göstermektedir. Kliniklere göre, 1000 hasta günü başına düşen infeksiyöz nozokomiyal diyare sıklığı cerrahi kliniklerinde 3.21, iç hastalıkları kliniklerinde 2.82, çocuk hastalıkları kliniklerinde 2.04 iken, kadın doğum kliniklerinde 0.14 ile en düşük orana sahiptir. Çocuk kliniklerinde etken olarak sıklıkla rotavirüsler saptanırken, genel cerrahi ve iç hastalıkları kliniklerinde en sık *C. difficile* izole edilmiştir (16).

### C. difficile İnfeksiyonları

*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 nozokomiyal 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 dışkıсында *C. difficile* izole edilmektedir (2,17,18).

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.

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

*C. difficile* beş ayrı toksik faktöre sahiptir. Bunlardan ikisi majör toksinler olan A ve B toksindir. 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 neden olur (19,20).

İnfeksiyonun temel predispozan faktörü antibiyotik kullanımudur. 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, malnütrisyon, anestezi ve başta batın operasyonları olmak üzere cerrahi girişimler, lavman, gastrotomi, nazogastrik tüp, kemoterapi, steroidler, antiperistaltik ilaçlar, *C. difficile* ile infekte hasta ile aynı odada kalma predispozan faktörler arasındadır (13,19-21).

*C. difficile* infeksiyonları asemptomatik taşıyıcılık, basit diyare ve bazen psödomembranöz kolite kadar ilerleyen klinik tabloları içerir. Hastanede yatan olgularda antibiyotik kullanımına bağlı diyarelerin büyük çoğunluğu *C. difficile*'ye bağlıdır. Antibiyotiğe bağlı diyareler antibiyotik kullanımından birkaç gün sonra oluşabileceği gibi, antibiyotik tedavisinin sonlanmasından altısekiz hafta sonra da görülebilmektedir. *C. difficile* infeksiyonlarında en sık görülen semptom, karın ağrısı ve hafif ateşin eşlik edebildiği, sıklıkla kan ve mukus içeren diyaredir. Bazı ağır olgular ishal olmaksızın akut batın tablosu, toksik megakolon, kolon perforasyonu ve peritonit ile seyredebilir. Tanı konmamış ve tedavi edilmemiş ileri yaştaki olgularda mortalite %10-20 olarak bildirilmiştir. İyileşen olgular genellikle taşıyıcı olur ve relaps oranları %10-20 arasındadır (19).

*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. 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 bir yöntemdir. Bu nedenle birçok merkez hızlı sonuç veren ve ucuz olan enzim immünosay 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 (19,22,23).

*C. difficile* infeksiyonlarının tedavisinde "American College of Gastroenterology"nin önerileri şu şekildedir (24):

- 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 kökenler ile infekte veya ciddi *C. difficile* infeksiyonlu hastalar için rezerv tutulmalıdır.

Metronidazol ve vankomisinin etkinlikleri eşittir. 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 (25). Wenisch ve arkadaşları *C. difficile*'ye bağlı diyare tedavisinde, metronidazol, vankomisin, teikoplanin, fusidik asit etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, antibiyotiklerde etkinlik ve relaps oranları arasında fark saptamışlardır (26).

Mc Farland ve arkadaşlarının *C. difficile*'ye bağlı diyaresi olan hastalarda, *Saccharomyces boulardii*'nin etkinlik 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 (27).

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.

Antibiyotik tedavisi kesilen olguların %23'ünde iki-üç gün içinde ishalin gerilediği bildirilmiştir. Tedavi edilen olguların %10-20'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 eşittir. Multipl semptomatik relapslarda vankomisin, rifampisin kombinasyonu yedi-on gün süreyle kullanılabilir.

Ciddi semptomlarla 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).

### **Salmonella İnfeksiyonları**

*Salmonella*'lar 1980'li yıllarda nozokomiyal diyarelerin en sık nedeni iken, günümüzde *C. difficile*'den sonra ikinci sıklıkta bildirilen etkidir. *Salmonella*'ya bağlı nozokomiyal diyarelerin yaklaşık %50'si yenidoğan ve çocuk kliniklerinde görülürken, diğer yarısı cerrahi ve dahiliye kliniklerinde görülmektedir (6,16).

Hastane dışındaki sağlıklı kişiler arasında *Salmonella*'nın kişiden kişiye geçişi nadirdir. Ancak hastane ortamında özellikle yenidoğan, yaşlı ve debilitiesi bulunan hasta grubunda sağlık personelinin elleri aracılığıyla bulaş olabilmektedir. Ancak infeksiyon için yüksek düzeyde basil alınması gerektiğinden klinik oluşmayabilir. *Salmonella*'ya bağlı nozokomiyal diyare açısından yenidoğan grubu, yaşlılık, debilite, malignite ve edinsel immünyetmezlik risk grubunu oluşturur (6,16).

*Salmonella*'ya bağlı nozokomiyal diyarelerde bulaş, çocuk yaş grubunda özellikle yenidoğanlarda kişiden kişiye temas yoluyla olmaktadır. Bulaş yolu sıklık sırasına göre doğum sırasında anneden bebeğe, hastane ortamında personelin elleri aracılığıyla ve daha nadir olarak da gıda ve medikasyon yoluyla olabilmektedir. Doğum odasındaki kontamine tıbbi gereçler, bebek mamlarının hazırlanmasında kullanılan kontamine sular, kontamine mamlar ve çevresel kontaminasyon epidemilere yol açabilmektedir. Yetişkin yaş grubunda, kontamine yiyecekler, daha nadir



olarak da taşıyıcı sağlık personeli ve kontamine tıbbi gereçler kaynak oluşturabilmektedir (6,16).

İnkübasyon periyodu, alınan mikroorganizmanın miktarına bağlı olarak 6-72 saat arasında değişmektedir. Klinik bulgular, bulantı, kusma, ateş, abdominal ağrı ve sulu, mukuslu diyaredir. Yenidoğanlarda sepsis, menenjit, apse ve osteomyelit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bazı olgular taşıyıcı olur ve birkaç yıl dışkı kültür pozitiflikleri sürebilir. Akut gastroenteritli bir olguda, dışkı kültüründe *Salmonella* izolasyonu tanı için yeterlidir.

Antibiyotik tedavisinin *Salmonella*'nın bağirsaktan atılımını uzattığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle hafif, komplike olmayan olgularda antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Ancak yenidoğan, immünsüpresyon, debilite ve malignite gibi risk grubundaki hastalarda tedavi gerekebilir. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), florokinolonlar, seftriakson en etkili tedavi seçenekleridir (6,16).

### ***Escherichia coli* İnfeksiyonları**

NNIS verilerine göre enteropatojenik *E. coli* (EPEC) nadir görülen nozokomiyal diyare etkenidir. *E. coli* kökenlerine bağlı nozokomiyal diyare gelişme riskinin yüksek olduğu hasta grubu, yenidoğanlar ve küçük çocuklardır. Yenidoğan, infeksiyonu doğum sırasında veya hastanede yatış sırasında alabilir. Hastanedeki bulaşta sağlık personelinin elleri önemli rol oynar. Epidemiler sırasında yenidoğan farengeal kolonizasyonu sık olarak meydana gelir ve bu durum salgının devamında rol oynayabilir (18,28).

*E. coli* O157:H7, hemorajik kolite ve bazen hemolitik üremik sendroma neden olabilen gıda kaynaklı bir infeksiyon etkenidir. *E. coli* O157:H7'ye bağlı nozokomiyal salgınlar bildirilmiştir. Bulaş kişiden kişiye direkt temas, kontamine çevre veya gıdalar yoluyla olabilmektedir. Salgınlarda hem sağlık personeli hem de hastalar risk altındadır (18).

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) bulaşı genellikle su ve gıda kaynaklı olup, direkt temas yoluyla yayılımı son derece nadirdir. Korunma ve kontrol önlemlerinde hijyenik koşulların düzeltilmesi önemlidir (28).

### ***Shigella* İnfeksiyonları**

*Shigella* türleri nozokomiyal diyare etkeni olarak nadiren karşımıza çıkmaktadır. Daha çok ba-

kıma muhtaç mental retarde kişiler ile kalabalık ve hijyen koşulları kötü birimler risk altındadır. NNIS'nin 1986-1989 verilerine göre nozokomiyal diyareli 3363 olgunun yalnızca birinde şigeloz bildirilmiştir.

İnfeksiyon kaynağı genellikle şigelozlu olgular veya taşıyıcılarıdır. Nozokomiyal bulaş, mikroorganizmayı taşıyan kişilerin hazırladığı gıdalar yoluyla olabileceği gibi direkt temas yoluyla da olabilmektedir. Mikroorganizmanın dış koşullara uzun süre dayanıklı olmaması nedeniyle indirekt bulaş nadirdir.

Şigelozun inkübasyon periyodu bir-altı gün arasında değişmektedir. Olguların %50'sinde ateş görülür. İshal kanlı, mukuslu karakterdedir. Şigeloz, diğer enterik infeksiyonlara göre daha toksik ve şiddetli bir kliniğe sahiptir. Yenidoğanlarda bağırsak perforasyonu, sepsis gelişme olasılıkları ve mortalite oranları yüksektir.

Şigelozda mutlaka antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. Tedavi, hastalığın süresini ve dışkıda bakteri atılım zamanını kısaltmaktadır. Tedavide TMP-SMZ ve florokinolonlar uygun seçeneklerdir (10,16).

### **Viral Nozokomiyal Diyareler**

Nozokomiyal infeksiyöz diyarelerin viral nedenleri arasında rotavirüslerin önemli bir yeri vardır. Bunun dışında daha nadir olarak adenovirüs, hepatit A virüsü, astrovirüs ve torovirüs de nozokomiyal diyarelere neden olabilmektedir.

### **Rotavirüs İnfeksiyonları**

Rotavirüsler, çocuklarda hem toplum kökenli hem de hastane kökenli diyarelerin en sık saptanan nedenlerindedir. Toplum kökenli rotavirüs infeksiyonları kış ve baharda artan, yazın azalan tarzda mevsimsel özellik gösterir. Nozokomiyal rotavirüs infeksiyonları, toplum kökenli epidemiler sırasında artmaktadır. Ancak hastane kaynaklı suşlarla toplum kaynaklı suşlar farklı olabilmektedir.

Çocukluk yaş grubunda nozokomiyal diyarelerin yaklaşık yarısından rotavirüsler sorumludur. Erişkin yaş grubunda ise altta yatan önemli hastalığı olanlarda ve ileri yaş grubunda etken olabilmektedir. NNIS'nin 1986-1989 verilerine göre rotavirüsler, çocuk kliniklerinde %75, erişkin onkoloji kliniklerinde %4, erişkin genel cerrahi servislerinde %2, diğer erişkin yaş grubunda ise %1'in altında nozokomiyal diyare etkeni olarak bildirilmiştir.

Rotavirüsler çok infeksiyözdür ve hastalardan duyarlı kişilere direkt temas yoluyla bulaşabilirler. İnfeksiyonun pik yaptığı kış aylarında damlacık yoluyla bulaş da önem kazanmaktadır. Nozokomiyal diyarelerin ana kaynağı rotavirüs infeksiyonlu hastalardır. Hastanede yayılım, hastalar arası bulaş ve hastane personelinin elleri aracılığıyla olmaktadır.

Rotavirüs infeksiyonlarında, ateş, bulantı, kusma ve diyare klinik tabloyu oluşturur. Dehidratasyon nadiren gelişir. Diyare genellikle sulu kıvamdadır. Ateş ve kusma genellikle iki-üç günle sınırlı kalırken, diyare dört-beş gün sürmektedir. İmmünsüprese olgularda diyare aylarca sürebilmektedir.

Rotavirüs diyarelerinde, dışkıda lökosit ve laktoferrin düzeyleri artmaz. Tanı dışkıda rotavirüs antijenlerinin ELISA veya lateks aglutinasyon testleriyle gösterilmesi esasına dayanır. Lateks aglutinasyon testi, ELISA'dan daha az duyarlıdır. Poliakrilamid jel elektroforez köken tanımlanmasında yardımcıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışma amaçlı kullanılmaktadır.

Tedavinin temeli, diyare ve kusma ile kaybedilen sıvı elektrolit kaybının yerine konmasıdır. Motilite önleyici ilaçların, antisekretuar ajanların ve absorbanların tedavide yeri yoktur (16,18,28).

### Adenovirüs İnfeksiyonları

Adenovirüs 40, 41 ve daha az olarak da 31 serogrupları, özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda önemli ishal nedenlerindedir. Rotavirüs infeksiyonlarından farklı olarak mevsimsel özellik göstermezler. Bulaş kişiden kişiye temas yoluyla olmaktadır. Hafif seyirli bir klinik tablosu vardır. Olguların yarısından fazlasında bulunan kusma ve ateş iki gün içinde gerilemekte, sulu ishal bir hafta kadar sürmektedir. Özellikle hafif seyirli olgular, nozokomiyal diyare yayılımında önemli rol oynamaktadır. Çocuk kliniklerinin yanı sıra kemik iliği transplantasyon ünitelerinde de nozokomiyal diyareye neden olduğu bildirilmiştir (10).

### Astrovirüs İnfeksiyonları

Astrovirüsler, iki yaşın altındaki çocuklarda önemli nozokomiyal diyare etkenlerinden biridir. Klinik tablo hafif seyirlidir ve diğer diyarele-

re göre daha az dehidratasyona neden olur. Nozokomiyal diyare etkeni olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerden bildirilmiştir (18,29).

### Torovirüs İnfeksiyonları

Torovirüs, çocuklarda nozokomiyal diyareye neden olan viral etkenlerdendir. Rotavirüs ve astrovirüsle karşılaştırıldığında, daha çok immünsüprese çocuklarda görülen, bulantının daha az olduğu, kanlı dışkılama ile seyreden diyareye neden olmaktadır (18).

### Protozoal Nozokomiyal Diyareler

İmmünsüprese hastalarda ve yaşlılarda gelişen nozokomiyal diyarelerde protozoalar etken olabilmektedir. *Cryptosporidium parvum*, AIDS'li hastalarda en sık görülen protozoal etkidir. Düşük miktarlarda inokulum miktarı infeksiyon için yeterlidir. Bulaş, fekal-oral kontaminasyon yoluyla ve kontamine çevreden indirekt olarak olabilmektedir. Kontamine su, yetersiz el yıkama ve nazogastrik beslenme tüplerinden kaynaklanan nozokomiyal salgınlar bildirilmiştir.

Kriptosporidiyoz, immünsüprese hastalarda abdominal ağrının eşlik edebildiği bol miktarda ve uzun süreli ishal, hafif ateş, bulantı, kusma ve halsizlikle karakterizedir. Tanıda, dışkının modifiye asidorezistan veya safranin-metilen mavisi boyalı preparatlarının mikroskopik incelemesi, immünfloresan antikor testi ve ELISA testi kullanılır.

Kriptosporidiyoz, kendi kendini sınırlandıran bir tablo olduğu için genellikle özgün tedavi gerektirmez. Sıvı ve beslenme desteği, tedavinin temelini oluşturur. Antidiyareik ajanlar bazı hastalarda semptomatik tedavi amacıyla kullanılabilir. Etkene yönelik tedavide, paromomisin önerilen ilaç olmakla birlikte tam olarak infeksiyon eradikasyonu sağlanamamaktadır.

Diğer protozoal etkenlerden *Giardia lamblia* ve *Entamoeba histolytica*'ya bağlı nozokomiyal bulaşlarla ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur (10,18).

### NONİNFEKSİYÖZ NOZOKOMİYAL DİYARELER

Bütün nozokomiyal diyareler infeksiyöz değildir. İyatrojenik diyarenin en yaygın nedeni enteral beslenmedir. Hiperosmolar beslenme sıvı-

ları osmotik diyarelere neden olabilir. Hepatik ansefalopati ve konstipasyon tedavisinde kullanılan laktuloz içeren laksatifler, bağırsak lavajında kullanılan sıvılar ve magnezyum içeren anti-asitler osmotik diyareye yol açan diğer nedenlerdir.

Antibiyotikler, infeksiyöz etyoloji olmaksızın diyareye neden olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotikler, normal bağırsak florasını değiştirerek karbonhidrat ve safra asitlerinin metabolizmasını yavaşlatır. Eritromisin, motilin reseptörlerini ve gastrik boşalma zamanını etkiler. Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, klavulanik asitin bağırsak motilitesini arttırdığı gösterilmiştir. Neomisin, bağırsak epitelinde morfolojik değişikliklere neden olarak malabsorbsiyona yol açar. Penisilinler nadir olarak segmental kolite neden olabilir. Antiasitler, sisaprit ve kemoterapötik ajanlar nozokomiyal diyareye neden olabilen diğer ilaçlardır. Antibiyotiklere bağlı noninfeksiyöz diyareler ile *C. difficile*'ye bağlı infeksiyöz diyareler arasındaki farklar Tablo 3'te özetlenmiştir (18).

### NOZOKOMİYAL DİYARELİ HASTAYA YAKLAŞIM

Hastanede yatış süresinin uzaması nozokomiyal diyare riskini arttırmaktadır. Nozokomiyal diyareli olguya yaklaşımda ilk basamak tanının doğrulanması olmalıdır. Özellikle diyarenin diğer nedenleri elimine edilmelidir. Bu amaçla dışkıının direkt ve Gram boyalı mikroskopik incelemeleri, bakteriyolojik kültür, parazitolojik ve serolojik incelemeleri yapılmalıdır. Antibiyotik kullanım öyküsü varsa dışkıda *C. difficile* toksini araştırılmalıdır.

Diyareler dışkıda lökosit olup olmamasına göre inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. İnfeksiyöz olan ve olmayan diyarelerin özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Dışkıda lökosit varlığı ile karakterize inflamatuvar ishaller *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Camphylobacter* spp. gibi invaziv bakteriyel etkenlere bağlı olabileceği gibi, EHEC ve *C. difficile* gibi sitotoksinlere bağlı doku hasarı oluşturan etkenlere bağlı olarak da meydana gelebilir. İnflamatuvar olmayan diyareler, virüsler veya enterotoksin üreten bakterilere bağlı olarak oluşabilir. "Infectious Diseases Society of

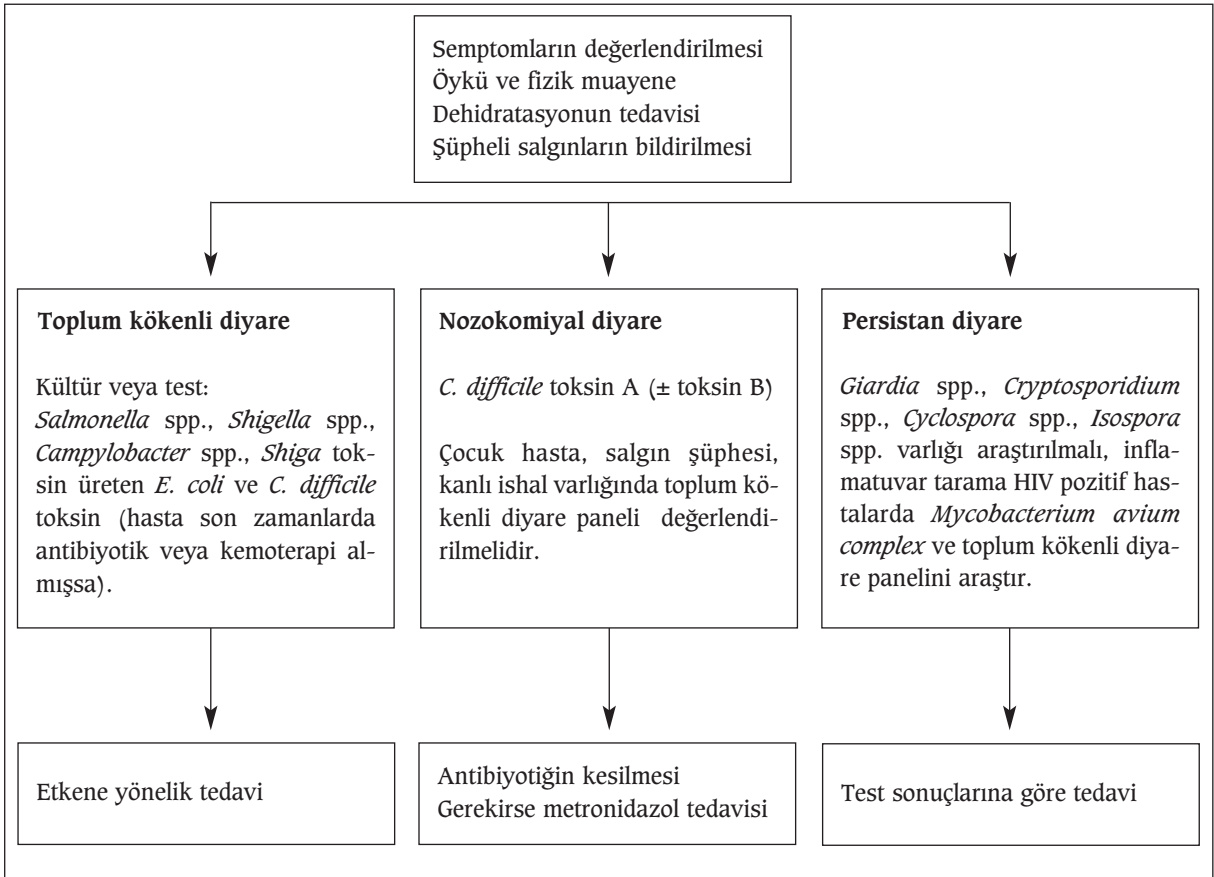
**Tablo 3. Antibiyotiklere Bağlı İnfeksiyöz ve Noninfeksiyöz Diyareler Arasındaki Farklar.**

Özellikler	İnfeksiyöz ( <i>C. difficile</i> )	Noninfeksiyöz
Antibiyotikler	Klindamisin, sefalosporinler, penisilinler	Klindamisin, sefalosporinler, amoksisilin-klavulanik asit
Öykü	Antibiyotik intoleransı öyküsü yok	Antibiyotik kullanımı sonrası diyare öyküsü var
Diyare	Orta veya şiddetli derecede ateş, kramp, dışkıda lökosit	Kolit bulguları yok
Tomografi, endoskopi	Kolit	Kolit bulguları yok
Komplikasyonlar	Hipoalbuminemi, toksik megakolon, relaps	Dehidratasyon
<i>C. difficile</i> toksin	Pozitif	Negatif
Epidemiyoloji	Epidemik veya endemik	Sporadik
Tedavi		
Antibiyotiklerin kesilmesi	Faydalı olabilir fakat sıklıkla tekrarlar	Genellikle faydalıdır
Antiperistaltik ilaç	Kontrendike	Faydalı
Oral metronidazol veya vankomisin	Endike	Kontrendike



**Tablo 4. İnfeksiyöz Olan ve Olmayan Diyarelerin Özellikleri.**

Özellik	İnfeksiyöz diyare	İnfeksiyöz olmayan diyare
Dışkıda lökosit varlığı	+	-
Dışkıda eritrosit varlığı	+	Nadir
Mukus	+	Nadir
Dışkı karakteri	Sıvı	Sulu
Hacim	Normal	Artmış
Abdominal ağrı	Ciddi	Yok veya hafif
Ateş	+	Normal
Etyoloji	<i>C. difficile</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. İnvaziv <i>E. coli</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Yersinia</i> spp.	<i>Vibrio cholerae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Viral etkenler Gıda zehirlenmeleri Enteropatojenik <i>E. coli</i> <i>Clostridium perfringens</i> spp. <i>Bacillus cereus</i> <i>Giardia</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp.

**Şekil 1. Diyare Tanı ve İzlemi (IDSA Önerileri).**

America (IDSA)"nın diyare yaklaşımı önerileri Şekil 1'de gösterilmiştir (18).

### KORUNMA ve KONTROL

Nozokomiyal infeksiyöz diyare etkenlerinin bulaşı, infekte kişilerle direkt temas veya kontamine yiyecek, su, tıbbi aletler ve çevresel yüzeylerle indirekt temas sonucu olabilmektedir. Sağlık personelinin yetersiz el yıkaması, aletlerin yetersiz sterilizasyonu veya dezenfeksiyonu nozokomiyal geçişi arttırmaktadır. Hastaya temas öncesi ve sonrası ellerin yıkanması, eldiven, maske, önlük kullanımı gibi genel korunma ve kontrol önlemlerinin uygulanması enterik patojenlerin bulaş riskini azaltmaktadır. Akılcı antibiyotik kullanımı antibiyotiklerle ilişkili diyarelerin sıklığını azaltmada önemlidir. Yapılan çalışmalarda klindamisin kullanımının sınırlandırılması ile nozokomiyal diyare sıklığının azaldığı gösterilmiştir. *C. difficile* ile infekte hastalarda izolasyon önerilmektedir. "Society for Health Care Epidemiology of America (SHEA)"nın sağlık personeli için infeksiyon kontrol önerileri Tablo 5'te gösterilmiştir (18).

### SONUÇ

- Nozokomiyal diyare, hastanede üç gün veya daha uzun süre kalan olgularda gelişen yumuşak veya sıvı kıvamlı dışkılama olarak tanımlanır.
- Nozokomiyal diyarelerin en önemli nedeni *C. difficile*'dir.
- *C. difficile* infeksiyonlarının tanısında uygun klinik bulgular ve *C. difficile* toksin A ( $\pm$  toksin B) varlığının gösterilmesi gerekir.
- Rotavirüs çocuklarda toplum kökenli ve nozokomiyal diyarelerin en sık görülen nedenidir.
- Hastanede yatan immünsüpre hastalarda protozoalar ve diğer fırsatçı patojenler mutlaka düşünülmelidir.
- Nozokomiyal diyarelerde sıvı ve elektrolit replasmanı tedavinin temelini oluşturur.
- *C. difficile*, EHEC, *Shigella* spp. gibi etkenlere bağlı nozokomiyal diyarelerde, dışkı inkontinansı varlığında standart korunma önlemleriyle birlikte temas izolasyonu uygulanmalıdır.

**Tablo 5. Sağlık Personeli için Patojenlerin Yayılımını Önlemeye Yönelik İnfeksiyon Kontrol Önerileri (SHEA).**

Öneri	Derece
<i>Salmonella typhi</i> ile çalışan laboratuvar personelinin aşılması (yayınlanmış uzlaşma raporlarına göre)	II
Kusma ve diyare ile seyreden ( $\pm$ bulantı, abdominal ağrı, ateş gibi diğer semptomlar) akut gastroenteritli sağlık personelinin hastalarla, çevreyle ve gıdalarla temasının önlenmesi (çözümlememiş konu)	IB
Enterik infeksiyonlu gıda çalışanları ve hasta bakımı ile ilgili sağlık personelinin iş kısıtlaması, lokal ve genel sağlık otoritelerine danışılması	IB
Ciddi hastalık riski taşıyan hastaların bakımıyla ilgilenen sağlık çalışanlarında gastrointestinal hastalık etkenlerinin belirlenmesi	IB
Enterik patojenle infekte personelin semptomları düzeldikten sonra işe dönüşüne izin verilmesi (lokal düzenlemeler görev dışında bırakmayı gerektirmedikçe)	II
Gastrointestinal hastalık sonrası işe başlayan sağlık personelinin özellikle el yıkama ve hijyenik kurallara uymasının sağlanması	IB
<i>Salmonella</i> dışındaki enterik patojenler için rutin izlem kültürleri ve incelemelerinin yapılması önerilmez (lokal düzenlemeler gerektirmedikçe)	IB
Asemptomatik sağlık personelinde rutin dışkı kültürlerinin yapılması gerekmez (genel ve lokal düzenlemeler gerektirmedikçe)	IB

I: Bütün hastanelerde mutlaka uygulanması önerilmektedir. IA: Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. IB: İspatlayıcı bilimsel çalışmalar olmamakla birlikte etkinliği gözlenmiş ve bu konuda deneyimli kişilerce bu önerilerin rasyonel olduğuna dair fikir birliğine varılmıştır. II: Birçok hastane için uygulanması teklif edilmektedir. Öneriler klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenebilir. Tüm hastanelerde olmamakla birlikte bazılarında güvenilir çalışmalarla uygulanabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Lima NL, Guerrant RL, Kaiser DL, et al. A retrospective cohort study of nosocomial diarrhea as a risk factor for nosocomial infection. *J Infect Dis* 1990;161:948-52.
2. Thielman NM. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:1111-26.
3. Erikson S, Aronson B. Medical implications of nosocomial infection with *Clostridium difficile*. *Scand J Infect Dis* 1989;21:733-4.
4. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, et al. Infectious gastroenteritis in bone marrow transplant recipients. *N Engl J Med* 1982;306:1009-12.
5. Zaidi M, Ponce de Leon S, Ortiz RM, et al. Hospital acquired diarrhea in adults: A prospective case-controlled study in Mexico. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:349-55.
6. Mc Farland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:563-77.
7. 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.
8. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, et al. Risk factors for *C. difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:283-90.
9. Thomson JW, Jabobs RF. Advers effects of newer cephalosporins. An update. *Drug Safety* 1993;9:132-42.
10. Mamıkoğlu L. Nozokomiyal gastrointestinal sistem infeksiyonları. Dođanay M, Ünal S (editörler). *Hastane İnfeksiyonları*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:557-79.
11. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R. The incidence of viral-associated diarrhea after admission to pediatric hospital. *Am J Epidemiol* 1990;131:711-8.
12. Thibault A, Miller MA, Gaese C. Risk factors for the development of *C. difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:345-8.
13. Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000;31:717-22.
14. Yılmaz GR, Çevik MA, Ünal S. *Saccharomyces boulardii*. *Flora* 2000;5:3-28.
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN (ed). *Infection Control and Applied Epidemiology: Principle and Practice*. St. Louis: Mosby, 1996:A-1-20.
16. Dupont HL, Ribner BS. Infectious gastroenteritis. In: Bennett JV, Brachman PS (eds). *Hospital Infections*. 4<sup>th</sup> ed. 1998:537-49.
17. Samore MH, DeGirolami PC, Tluccko A, et al. *C. difficile* colonization and diarrhea at tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994;18:181-7.
18. Alcantara CS. Nosocomial diarrhea. *Hospital Physician Infectious Diseases Board Review Manual* 2002:3-12.
19. Özinel MA. Hastane infeksiyonu etkeni olarak *Clostridium difficile*. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001;5:251-4.
20. Borriello SPB. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl C):13-9.
21. Brazier JS. The epidemiology and typing of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl C):47-57.
22. Fekery R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.
23. 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.
24. 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.
25. La Mont JT. Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Up To Date* 2003;11:3. <http://www.uptodate.com>
26. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundle M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-8.
27. Mc Farland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standart antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-8.
28. Özbakkalođlu B, Borand H. Nozokomiyal gastroenteritler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2003;7:27-34.
29. Dennehy PH, Nelson SM, Spangenberg S, et al. A prospective case control study of the role of Astrovirus in acute diarrhea among hospitalized young children. *J Infect Dis* 2001;184:10-5.

**YAZIŞMA ADRESİ**

Yrd. Doç. Dr. Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

35100, Bornova - İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 05.04.2004 Kabul Tarihi: 12.04.2004