

Güncel Bilgiler Işığında *Clostridium Difficile* Enfeksiyonu Update of *Clostridium Difficile* Infection

¹Fatma Yılmaz Karadağ, ²Özgür Günel, ¹H. Şener Barut

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji
AD/İstanbul

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji AD/Tokat

Yazımacı Otör:

Yrd. Doç. Dr. Özgür Günel

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD.

60100 Tokat, Türkiye

Tel: +90 356 212 9500-1283

GSM: +90 5052543167

Fax: +90 356 2133179

E mail: ozgurgop@yahoo.com

Özet

Clostridium difficile zorunlu anaerop, gram pozitif sporlu bir bakteri olup, hastane kaynaklı ishal, antibiyotik ilişkili ishal ve psödömembranöz kolitin en önemli sebeplerinden biridir. *C.difficile* ile ilişkili ishal gelişmesinde en önemli risk faktörü geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımıdır. Tanısında direkt mikroskopi, kültür yöntemleri, ELİSA ve PCR yöntemleri kullanılabilir. Antibiyotik tedavi seçenekleri ise hala sınırlıdır. Bu yazımızda *C. difficile* enfeksiyonu güncel bilgiler ışığında irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Clostridium difficile*, kolit, antibiyotik kullanımı

Abstract

Clostridium difficile is compulsory anaerobic and gram positive spore-forming bacteria. It's one of the most important reasons of hospital acquired diarrhea, antibiotic-associated diarrhea and pseudomembraneus colitis. The most important risk factor for the development of diarrhea associated with *C. difficile* is broad spectrum and long-term antibiotic use. For its diagnosis, direct microscopy, culture methods, ELISA and PCR methods may be used. Antibiotic treatment options are stil limited. In this paper, *C. difficile* infection is discussed in the light of current knowledge.

Key words: *Clostridium difficile*, colitis, antibiotic use

Giriş

Zorunlu anaerop, gram pozitif, sporlu bir bakteri olan *Clostridium difficile*, hastane kaynaklı ishal etiyojisinde en sık rol oynayan patojen olup antibiyotik ilişkili ishal ve psödomembranöz kolitin en önemli sebeplerinden biridir (1,2).

Epidemiyoloji

C. difficile ilk kez 1935 yılında tanımlanmasına rağmen ilk olarak 1978 yılında klindamisinle ilişkili kolite neden olduğu bildirilmiştir (3). 1989-2002 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde dört farklı hastanede klindamisin dirençli *C.difficile* bağlı salgın bildirim yapılmıştır (4). 2003 yılında Kanada (Quebec Salgını) ve Amerika'da; 2005 yılında İngiltere ve Hollanda başta olmak üzere çeşitli ülkelerde klinik şiddeti ve mortalite oranı yüksek, aşırı miktarda toksin üreten ve florokinolonlara dirençli *C.difficile* suşu (027/NAP1/BI)'nin neden olduğu salgınlar bildirilmiştir (5,6).

2000 yılından itibaren özellikle 65 yaş üstü hastalarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların insidansında ve şiddetinde dramatik olarak artış olduğu bildirilmektedir (7). ABD'de 1996-2003 yılları arasında hastane kaynaklı *C.difficile* ilişkili ishal oranlarının yüz binde 31'den 61'e kadar yükseldiği bildirilmiştir (8). ABD'de 1999-2004 yılları arasında *C.difficile* ilişkili enfeksiyon (CDİ) mortalite oranında 4 kat artış olduğu gösterilmiştir (9). 2008 yılında 34 farklı Avrupa ülkesinin katıldığı çalışmada *C.difficile* ilişkili ishal gelişme insidansının ülkeler arasında büyük varyasyonlar gösterdiği ve ağırlıklı ortalama insidans değerinin hastane başına 10,000 hasta yatış gününde 4,1 olduğu belirtilmiştir (10).

Türkiye'de CDİ, halen bir sorun olup olmadığı konusunda yeterli bilgi yoktur. Çünkü

çok merkezli iyi planlanmış bir çalışma henüz yapılmamıştır. Ergen ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada hastane kökenli ishallerin % 43'de etken olarak *C.difficile*'yi saptarken, CDI insidansını 1000 hasta gününde 0.6 olarak bildirmişlerdir (11). Cerrahpaşa Üniversitesinde 16 aylık periyotta nozokomiyal ishalleri 226 hastanın incelenmesinde *C. difficile* toksin A veya B oranını %5,5 olarak saptanmıştır (12).

Bulaş Yolları, Risk Faktörleri ve Patogenez

C.difficile, fekal-oral yolla veya bakteri sporlarıyla kontamine olmuş yüzeylerle temas ile bulaşmaktadır. Hastane kökenli CDİ'de en önemli bulaş yolları; elektronik rektal termometrelerin kullanılması, *C.difficile* ile enfekte hastalarla ya da taşıyıcı sağlık personeli ile temastır (13). Son yıllarda toplum kaynaklı CDİ'lerin gelişmesinde etkenin gıda yoluyla alınmasının etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (14-16). İskoçya'da yapılan çalışmada 40 adet hazır salata örneğinde PCR yöntemi ile *C.difficile* araştırılmış ve % 7.5 pozitiflik saptanmış (14). Evcil hayvanlarda antibiyotik kullanımı sonucu CDİ gelişebileceği gösterilmiştir. *C.difficile* sporu hayvanların kas yapılarında uzun süre canlı kalabilmektedir. Bundan dolayı et gibi hayvansal ürünlerin az pişmiş ya da çiğ olarak yenmesi ile de bulaş olabileceği vurgulanmaktadır (15,16).

C.difficile ile ilişkili ishal gelişmesinde en önemli risk faktörü geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımudur. İleri yaş, altta yatan hastalığın ciddiyeti, immunosüpresyon durumu, nazogastrik tüp varlığı, anti-ülser tedavi, uzun süreli hastanede kalmak ve gastrointestinal sisteme invazif girişimler diğer risk faktörleri arasındadır (7,17). *C.difficile* enfeksiyonlarına neden olan belli başlı antibiyotikler klindamisin, florokinolonlar, geniş spektrumlu penisilinler, beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefalosporinlerdir. Makrolid, sulfonamid ve trimetoprim gibi antibiyotikler de postantibiyotik kolit'e sebep olabilir. Ülkemizde yapılan

çalışmalarda en sık beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları kullanan hastalarda *C.difficile* ilişkili ishal geliştiği bildirilmiştir (18-20).

C.difficile'nin hastalık oluşturması için öncelikle kolon florasının antibiyotikler, immünsüpresif veya antineoplazmik ajanlarla baskılanması gerekir. Bu bakteri fekal-oral yolla vücuda girer, barsak florasında çoğalır. Kolon florasında çoğalan sporlu form vejetatif forma dönüşür. Vejetatif form toksin A (enterotoksin) ve toksin B (sitotoksin) olmak üzere iki farklı toksin salgılar. Toksin A, kolon mukozasında bulunan reseptörlere tutunmayı sağlar ve mukoza hasarı ve inflamasyona sebep olan IL-8, IL-1, TNF α ve substance P gibi mediyatörlerin salınımını uyarır (21). *C.difficile*'ye virulans özelliği veren toksin B, toksin A'dan 10 kat daha fazla toksiktir ve direkt kolon mukozasında zarara yol açmaktadır (22).

Klinik

C.difficile enfeksiyonları asemptomatik taşıyıcılık, antibiyotik ilişkili ishal, pseudomembranöz kolit ve fulminant kolit olmak üzere çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Toksin A'ya karşı oluşan antikör düzeyi, kolon mukozasındaki toksin reseptörü sayısı, kolonizasyon direnci ve bakterinin ürettiği toksin miktarı gibi virulans faktörlerin varlığı klinik tablonun ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Asemptomatik taşıyıcılarda toksin A'ya karşı yüksek seviyede IgG saptanmıştır. Bu antikörlerin varlığının CDİ'nin klinik bulgularının ortaya çıkması ve relaps gelişmesini engellediği gösterilmiştir (23). Yenidoğanların %50'den fazlası asemptomatik taşıyıcıdır çünkü kolon mukozasında yeteri kadar reseptör henüz gelişmemiştir. Hastane personeline ise asemptomatik taşıyıcılık oranı %20'dir (24).

Klasik olarak klinik bulgular antibiyotik tedavisine başlar başlamaz ya da tedavinin 5-10. günlerinde veya tedavi kesildikten aylar (ortalama 2-3 ay) sonra ortaya çıkabilmektedir. Hafif-orta

kliniği olan hastalardaki ishal günde üç veya daha fazla sayıda, sulu, mukusludur ve kan bulunmaz. Sistemik bulgular genellikle yoktur ve sıklıkla kendini sınırlamaktadır. Gaita mikroskopisinde nadir lökosit gözlenmektedir. Psödomembranöz kolit gelişen olgularda ise klinik tablo ciddi olup dışkılama sayısında belirgin artış, yüksek ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, lökositoz (beyaz küre sayısı $>15.000/\text{mm}^3$) ve dışkı incelemesinde bol lökosit ve eritrosit gözlenmektedir. Fulminan kolit olgularında ileus, toksik megakolon ya da barsak perforasyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hastada ateş, letarji, akut karın bulguları, dışkılama sayısında azalma ve lökositoz gözlenmektedir. Komplikasyonların tanısında mutlaka kolonoskopi ya da sigmoidoskopi yapılmalı ve biyopsi örneği alınmalıdır. Fulminant kolit gelişen hastalarda mortalite oldukça yüksektir, erken tanı ve kolektomi hayat kurtarıcıdır.

Tedavi bitiminden hemen sonra ya da haftalar içinde aynı veya farklı suş ile hastalığın tekrarlamasına relaps veya rekürren enfeksiyon denir. 65 yaş üstü, immünsüpresif, altta ciddi hastalık öyküsü bulunan ve uzun süreli antibiyotik kullanımı olan hastalarda rekürren enfeksiyon gelişme riski yüksektir (25). Bu hastalarda klinik bulgular bir öncekine göre daha ağır seyredebilir. CDİ geçiren hastaların % 15-30'inde bir kez, daha önce atak gelişen hastaların ise %45-65'de tekrarlayan sayıda atak gelişme olasılığı vardır (26).

Tanı

CDİ ister hastane kaynaklı isterse toplum kaynaklı olsun mutlaka dışkının mikroskopik incelemesi yapılmalıdır. Dışkıda lökosit ve eritrosit görülmesi hastalığın şiddeti hakkında bilgi verebilir. Dışkı oda ısısında bekletilirse iki saat içinde toksin yıkımı meydana gelmektedir. Bundan dolayı dışkı örneğinin buz üzerinde laboratuvara transportu yapılmalı ve hemen çalışma imkanı yoksa $+4^{\circ}\text{C}$ 'de buzdolabında saklanmalıdır.

CDİ'nin tanısında altın standart hücre kültüründe toksin tayinidir. Ancak testin yapılması üç günden uzun sürmektedir ve yoğun laboratuvar çalışması gerekmektedir. Özgüllük ve duyarlılığı yüksek olan anaerobik kültür için seçici besiyerine ihtiyaç vardır (sikloserin-sefoksitin-fruktoz agar). Kültür yöntemi zaman alıcı ve zahmetli olmasından dolayı sadece epidemiyolojik çalışmalarda uygulanabilmektedir. Günümüzde rutin olarak laboratuvarların çoğunda duyarlılığı diğer testlere göre düşük olmakla birlikte yapılması kolay, hızlı ve hazır ticari kiti bulunan ELISA yöntemi ile toksin A ve B bakılmaktadır. Bu yöntemin duyarlılığı %66-93, özgüllüğü ise %89-99 arasında bildirilmektedir (27). Şüpheli dışkı örneklerinde iki aşamalı ELISA ile Glutamat Dehidrogenaz antijeni (GDH) saptanması da diğer hızlı tanı yöntemlerinden biridir. GDH testi negatif ise ek test yapmaya gerek yoktur ancak test pozitif ise mutlaka ELISA ile toksin araştırılmalıdır. Bu testin duyarlılığı %58-68, özgüllüğü %94-98 olup negatif prediktif değeri ise %99,2'dir (7). Ayrıca polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ile toksin üretiminden sorumlu gen tayini yapılabilir. PCR, hızlı tanı yöntemlerinden biri olmasına rağmen oldukça pahalıdır. .

Tedavi

CDİ olgularında tedavide ilk basamak dehidratasyon durumunu belirlemek ve semptomatik tedaviye başlamaktır. Mutlaka antibiyotik tedavisi kesilmeli ve antidiyaretik ajan kullanımından kaçınılmalıdır (28). Hastane kaynaklı CDİ'nde ise temas izolasyon önlemleri alınmalıdır. Asemptomatik taşıyıcılar asla tedavi edilmemelidir.

CDİ'nde başlangıç antibiyotik tedavisinin seçimi hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Primer enfeksiyonun ciddi ve fulminant seyirinde, ilk atak ve tekrarlayan CDİ (≥ 3 atak) enfeksiyonlarında farklı tedavi rejimleri uygulanmaktadır (7,28,29). Hafif ve orta şiddette klinik bulguları olan hastalara metronidazol (10-14 gün,3x500 mgr yada 4x250 mgr) ve ciddi

olgularda ise vankomisin oral yolla verilmesi (10-14 gün,3x 125 mgr) önerilmektedir (7). Primer enfeksiyonda ileus tablosu gibi komplikasyon varsa oral 4x500 mgr vankomisine ek olarak intravenöz 3x500 mgr metronidazol verilmesi önerilmektedir (7). Vankomisin ile metronidazol tedavisinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada ciddi enfeksiyonların tedavisinde vankomisinin, metronidazole göre daha etkin olduğu (*p*:0.002) ancak rekürrens enfeksiyonları önlemede ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (30). İlk gelişen atakta başlangıçta hangi tedavi uygulandıysa aynı tedavinin uygulanması önerilmektedir (30). Fakat birinci ataktan sonraki ataklarda metronidazol kullanılması önerilmemektedir. Çünkü kümülatif metronidazol dozu periferik nöropatiye yol açmaktadır. Son yıllarda fidaksomisin ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Fidaksomisin bakterisit etkili, geniş spektrumlu, %92'den fazla feçesle atılan, gebelik kategorisi B olarak FDA onayı bulunan ancak Türkiye'de henüz onayı alınmamış bir ilaçtır. İlk atak gelişen olguların tedavisinde vankomisin (4x125mgr,oral) ve fidaksomisin (2x200mgr oral, 10 gün) etkinliğini karşılaştırılan bir çalışmada fidaksomisin alan olgularda rekürrens gelişmesinin vankomisin alan olgulara göre anlamı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (31). Başka bir çalışmada ise fidaksomisinin vankomisin kadar güvenilir ve etkili olduğu belirtilmiştir (32). İkinci atak geçiren hastaların tedavisinde vankomisin dozunun azaltılmasını takiben pulse doz uygulaması önerilmektedir (Vankomisin, oral 4x125 mgr 7-14 gün => 2x125 mgr 7 gün => 1x125 mgr 7 gün => gün aşırı 125 mgr 7 gün => 3 günde bir 125 mgr 14 gün) (7). Alternatif olarak tek başına da 2x200 mgr oral fidaksomisin 10 gün süre ile verilebilir. Üçüncü ve sonraki ataklarda ise çok sayıda alternatif tedaviler ile ilgili literatürde çalışmalar vardır. Vankomisin + rifaksimin kombinasyonu, vankomisin, fidaksomine ek olarak probiyotik eklenmesi, nitazoksanid (2x500mgr,10 gün), monoklonal antikor veya fekal transplantasyon gibi alternatif tedaviler önerilmektedir (33,34,35,36).

Kaynaklar

1. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:758-64.
2. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic associated diarrhea. *Arc Intern Med.* 2002;162: 2177-84.
3. Elliott B., Chang BJ, Golledge CL, Riley TV. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Inn Med Journal.* 2007;37:561-68.
4. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, Rood JI, DeGirolami P, Baltch AL, Rafferty ME, Pear SM, Gerding DN. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med.* 1999;341:1645-51.
5. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(Suppl 6):2-18.
6. Pépin J, Valiquette L, Alary ME et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ.* 2004;171:466-72.
7. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:431-55.
8. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB.. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:409-15.
9. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related Mortality Rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1417-19.
10. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377:63-73
11. Ergen EK, Akalin H, Yilmaz E et al. Nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile* associated diarrhea in a Turkish University Hospital. *Med Mal Infect.* 2009;39:382-7.
12. Aygun G, Yilmaz M, Yasar H et al. Parasites in nosocomial diarrhoea: are they underestimated? *J Hosp Infect.* 2005 ;60(3):283-5.
13. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(Suppl 5):2-20.
14. Bakri MM, Brown DJ, Butcher JP et al. *Clostridium difficile* in Ready-to-Eat Salads, Scotland. *Emerging Infectious Diseases.* 2009; 15:817-18
15. Rupnik M. Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease?. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:457-9.
16. Gould LH, Limbago B. *Clostridium difficile* in food and domestic animals: a new foodborne pathogen? *Clin Infect Dis.* 2010;51:577-82.
17. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect.* 1998;40:1-15.
18. Ercis S, Ergin A, Hascelik G. Six years evaluation of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Mikrobiyol Bul.* 2004;38:45-50.
19. Altindis M, Usluer S, Ciftci H, Tunc N, Cetinkaya Z, Aktepe OC. Investigation of the presence of *Clostridium difficile* in antibiotic associated diarrhea patients by culture and toxin detection methods. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41:29-37.
20. Deniz U, Ülger N, Aksu B, Karavuş M, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesinde Yatan İshalli Hastalardan İzole Edilen *Clostridium difficile* Kökenlerinde Toksin Genlerinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45:1-10.
21. Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, Kelly ML, Cockayne A, Minton NP . The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature.* 2010;467:711-3.

22. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. *Nature*. 2009;458:1176-9.
23. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342:390-7.
24. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis*. 2007;45:992-8.
25. Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2386-8.
26. Maroo S, Lamont JT. Recurrent *Clostridium difficile*. *Gastroenterology*. 2006;130:1311-6.
27. Alfa MJ, Swan B, VanDekerkhove B, Pang P, Harding GK. The diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: comparison of Triage *C. difficile* panel, EIA for Tox A/B and cytotoxin assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;43:257-63.
28. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:598-605.
29. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R et al. Comparative Effectiveness of *Clostridium difficile* Treatments A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2011;155:839-847.
30. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect*. 2009;58:403-10.
31. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012 ;12:281-9.
32. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach S. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012;55 (Suppl 2):154-61.
33. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea Episodes by Serial Therapy with Vancomycin and Rifaximin. *Clin Infect Dis*. 2007;44:846-8.
34. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:878-88.
35. Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins . *N Engl J Med*. 2010;362:197-205.
36. Kleger A, Schnell J, Essig A et al. Fecal Transplant in Refractory *Clostridium difficile* Colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:108-15.