

# Antibiyotiğe bağlı diare ile gelen olguların değerlendirilmesi

Dr. Aydın ÇİFTÇİ<sup>1</sup>, Dr. Salih CESUR<sup>1</sup>, Dr. Kemal AKIN<sup>2</sup>, Dr. Tuncay H. SÖZEN<sup>1</sup>, Dr. Ali ÖZDEN<sup>3</sup>  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>3</sup>, Ankara

## ÖZET

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) hastanede yatan erişkin hastalarda dışkıdan en sık izole edilen gastrointestinal patojendir. Hastane dışındaki ve bakımevlerindeki hastalar için de problem haline gelmiştir. *C. difficile*'ye bağlı olarak gelişen diare (psödömembranöz kolit) en sık tanımlanan hastane kaynaklı diare nedenidir. Psödömembranöz kolit (PMK) gelişmesi için en iyi bilinen risk faktörü antibiyotik kullanımıdır (1-3).

Bu çalışmada kliniğimizde antibiyotiğe bağlı diare tanısıyla yatan 70 hastanın anamnez, klinik ve laboratuvar bulgularını tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotiğe bağlı diare, *clostridium difficile*, psödömembranöz kolit.

## SUMMARY

*Clostridium difficile* is the most frequent nosocomial gastrointestinal pathogen isolated from hospitalized adults, and it has become a problem for outpatients and extended care facilities. *Clostridium difficile*-associated diarrhea (Pseudomembranous colitis) remains the foremost identified infectious cause of nosocomial diarrhea. The most important known risk factor is antibiotic exposure. In this study; 70 of inpatients diagnosis with antibiotic-associated diarrhea were discussed with respect to anamnestic, clinical and laboratories findings.

**Keywords:** Antibiotic-associated diarrhea, *clostridium difficile*, pseudomembranous colitis.

Antibiyotik kullanımı sonucu diare olgularının sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotiğe bağlı diarede, antibiyotik kullanımından genellikle 4-9 (2-20) gün sonra başlayan çok sulu veya mukoid, yeşil renkli, kötü kokulu dışkılama vardır. Kramp tarzında karın ağrısı buna eşlik eder, dışkı bazen kanlı olabilir, mikroskopide olguların %30 - 50'sinde dışkıda lökosit vardır. Yüksek ateş, aşırı karın hassasiyeti, lökositöz bulguların masum bir ishalden çok koliti düşündürür. Bazı hastalarda toksik megakolon, kolon perforasyonu veya peritonit gelişebilir. Protein kaybına bağlı hipotalbuminemi gelişebilir ve o da anazarkaya gidebilen ödeme yol açabilir. Antibiyotiğe bağlı diarelerin %15-25'inde etken *C. difficile*'dir, bun-

ların bir kısmında infeksiyon kendini sınırlayan diare şeklinde seyrederken, bir kısmında PMK olarak adlandırılan daha ağır bir tablo şeklinde seyreder. Yaş ve kullanılan antibiyotiğe göre PMK gelişme sıklığı değişir. PMK endoskopik bir tanıdır, kolonda 1-5 mm çapında sarı-beyaz plakların oluşturduğu psödömembranlar vardır. PMK'lerin %99'undan *C. difficile* sorumludur. İlk tanımlandığı dönemlerde klindamisine bağlı kolit olarak bilinen *C. difficile* koliti özellikle kolon florasına etkisi fazla olan antibiyotiklerin (linkozamidler, sefalosporinler, ampicilin, amoksisilin gibi.) ve bazı antineoplastik ilaçların (metotreksat vb.) kullanımından sonra ortaya çıkmaktadır (1-3).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Mart 1996 – Haziran 1999 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatırılarak izlenen antibiyotik kullanımını sonrası diare gelişen 70 olguda yapıldı. Olguların hepsinin anamnezinde yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü vardı.

Hastaların dışkıları makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi, dışkı kültürleri yapıldı. Ayrıca 60 hastanın dışkısı C.difficile için Cycloserine-Cefoxitin-Fructose Agar (CCFA) anaerobik besiyerine ekildi. Dışkı kültüründe üreme saptanan hastaların dışkıda Clostridium difficile toksin- A lateks yöntemiyle (C. difficile toxin A test, OXOID) bakıldı.

## BULGULAR

Hastaların 70'inin 45'inde (%64) dışkı makroskopik olarak kanlı idi. Hastaların hepsinin (%100) dışkı mikroskopisinde bol eritrosit ve 3-4 lökosit vardı. Hastaların dışkı mikroskopisinde parazit ve parazit yumurtasına rastlanmadı. Eozin Metilen Blue (EMB) besiyerine yapılan dışkı kültürlerinde patojen mikroorganizma üremedi. En sık neden olan antibiyotik 60 olgunun (%85) kullandığı ampisilin-sulbaktam'ın oral preparatları idi. Kullanılan diğer antibiyotikler: 2 olgu (%2.8) ampisilin oral, 2 olgu (%2.8) amoksisilin- klavulanik asit oral, 1 olgu (%1.4) azitromisin oral, 1 olgu (%1.4) metronidazol oral, 1 olgu (%1.4) bakampisilin oral, 2 olgu (%2.8) adını hatırlayamadığı oral, 1 olgunun (%1.4) da adını hatırlayamadığı parenteral antibiyotik kullanıldığı öğrenildi. Olgularda kanlı diare antibiyotik sonrası en erken 6 olguda (%8.5) 2. gün sonu, en geç ise 1olguda (%1.4) 13 gün sonra başlamakla birlikte 49 olguda (%70) 2-5. günlerde, 68 olgu da (%97.2) ise ilk 10 gün başladığı tespit edildi.

Çalışmamızda antibiyotiğe bağlı ishali olan 70 hastanın 60'ında CCFA anaerob besiyerine dışkı kültürü yapıldı. Kültürde üreme saptanan suşlarda lateks yöntemiyle toksin-A araştırıldı. Kültürde üreme 60 kültürün 13'ünde (%21.6) saptandı, kültürde üreme saptanan suşların 3'ünde de (%5) toksin pozitifliği saptandı. Olguların yansında (35 olgu) sıvı-elektrolit tedavisine yeterli yanıt alınamadığından antibiyotik tedavisi başlandı. Metronidazol 24 olguda, ornidazol 8 olguda, vankomisin 3 olguda kullanıldı, diğer olgular sıvı-elektrolit replasmanı ile düzeldi.

## TARTIŞMA

C. difficile nozokomiyal diare etkenleri arasında önemli bir yere sahip olup, olguların %22-45'inden sorumludur. Barsak florasının antibiyotikle baskılandığı hallerde infeksiyon riski yüksektir. Antibiyotiklerin diare oluşturma sıklığı sırasıyla klindamisin, ampisilin, sefalosporin, amoksisilin, kloramfenikol, tetrasiklin ve metronidazol (nadiren) şeklindedir. Önceden en sık linkozamidlere bağlı olarak görülmekte iken son yıllarda -laktam antibiyotikler ilk sıradadır, bunun da nedeni , -laktam antibiyotiklerin oldukça sık kullanılmasıdır. Hastanede yatma

C. difficile kolonizasyonu için bir risk faktörüdür, mikroorganizmanın hastanede kazanılma oranı %7-30 arasında değişmektedir, bu hastaların yaklaşık %70'inde diare gelişmektedir. İnfeksiyon sıklıkla orta ve ileri yaşlardaki düşkün hastalarda görülmektedir (1-3)

C. difficile'ye bağlı gelişen hastalıklar genellikle antibiyotik kullanımını takiben gelişen hafif diare-den non spesifik kolit, PMK, toksik megakolon, kolon perforasyonu, artrit ve septisemiye içeren geniş bir yelpazeye sahiptir (4, 5).

C. difficile'ye bağlı diarede hastane ortamı, hastane personeli ve diğer hastalar potansiyel infeksiyon kaynağıdır fakat C. difficile'nin kazanılması ve diare gelişmesi muhtemelen çeşitli konak faktörlerinden etkilenmektedir. C. difficile sporları hastane ortamında yatak, yastık, endoskopi aletleri ve hastane personelinin ellerinde aylarca kalmakta ve hastadan hastaya kolayca bulaşabilmektedir. Hastanede yatan hastalar arasında semptomsuz 2 haftadan daha uzun süreyle C. difficile taşıyıcılığı oranı %20'den fazla olmasına rağmen bu hastalar antibiyotiğe maruz kalsalar da C. difficile'ye bağlı diare gelişmemektedir (6).

Yapılan çalışmalarda C. difficile bağlı PMK tanısında lateks aglutinasyon yönteminin sensitivitesi 52.4-87.8 arasında bildirilmektedir (6, 7). Lateks aglutinasyon testi pozitifliğinde dışkıda muhtemelen C.difficile mevcuttur ve testin tanı değeri kültür pozitifliğine yakındır (4). PMK'da en hızlı tanı yöntemi endoskopik incelemedir. Tanı laboratuvar yöntemleriyle desteklenmelidir, bunun için C. difficile'nin dışkıdan izolasyonu yapılmalı ve toksin üretimi gösterilmelidir. C. difficile esas olarak toksine bağlı olarak diareye neden olur, nadiren invazyon yapar, invazyon

genellikle bebeklerde ve nötropenik hastalarda olmaktadır (1,3,4). *C. difficile*, asemptomatik taşıyıcılıktan çok ağır kolite dek değişen hastalık tablosuna neden olabilir (1, 3-6).

Antibiyotiğe bağlı diare özellikle klindamisin kullanımını sonucu daha yüksek oranda gelişmektedir. Ancak, çalışmamızda kliniğimizde yatırılarak izlenen 70 olgunun 60'ında (%85) ampisilin-sulbaktam preparatlarının kullanımını sonucu diare geliştiğini tespit edildi. Klindamisine bağlı diareli olguların görülmemesinin nedeni bu antibiyotiğin eskiden olduğu kadar sık kullanılmaması olabilir. Hastalarımızın hiçbirinde klindamisin kullanımı yoktu. Yamazhan ve arkadaşlarının antibiyotiğe bağlı diareli 46 olguyu değerlendirdiği çalışmalarında da en sık neden olan antibiyotik 30 olguda (%65.2) ampisilin-sulbaktam, 8 olguda (%17.3) ampisilin, 6 olguda amoksisilin-klavulanik asit, 1 olguda (%2.17) azitromisin, 1 olguda (%2.17) sefuroksim aksetil olarak bildirilmiştir. Diare 46 hastanın 37'sinde (%80.3) antibiyotik kullanımının 3. günü ortaya çıkmıştır. Olguların

31'inde (%67.3) dışkıda kan ve mukus saptanmazken, 15'inde (%32.6) kan ve mukus saptanmıştır. Hiçbir hastada PMK bildirilmemiştir (7). Bizim toplam 70 olgumuzun sadece 3'ünde (%4.28) klinik ve laboratuvar bulgularıyla PMK tanısı konmuştur.

Çalışmamız sonucunda antibiyotiğe bağlı diareli olgularda toksin üreten *C.difficile* sıklığının sanıldığından fazla olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, antibiyotiğe bağlı diare ile gelen her olguda PMK düşünülüp hemen antibiyotik tedavisine başlanmaktansa, öncelikle sıvı-elektrolit dengesi sağlanması uygun olacaktır. Sıvı-elektrolit tedavisine yanıt vermeyen ve/veya toksin üreten *C.difficile*'nin gösterildiği olgularda antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Sonuç olarak, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygun endikasyonlar olmadan gereksiz kullanımından kaçınılmasının antibiyotiğe bağlı ishal gelişimini önlemede en önde gelen faktör olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Akut Bakteriyel İshaller. İnfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, 1996; s:605-618.
2. Mc Farland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320:204.
3. Fekely R. Antibiotic-associated colitis. In :Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Disease, 4th ed. New York: Churchill-Livingstone 1995;978-987.
4. Fekely R, Mc Farland LV, Surawicz CM, et al. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in prospective, randomized double-blinded trial. *Clinical Infection*, 1997;24:324-33.
5. Mc Farland LV, Surawicz CM, Rubin M, et al. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999;20:43-50.
6. Shim JK, Johnson S, Samore MH, et al. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *The Lancet*, February 1998, Vol 351:634-636.
7. Yamazhan T, Arda B, Tunçel M, Ulusoy S. Antibiyotik kullanımına bağlı ishal olgularının değerlendirilmesi. X. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana, Kongre Program Kitabı;2001 s:286.