

Nozokomiyal Diyare

Yaşar NAZLIGÜL¹, Cemil GÜL²

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği¹, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği², Ankara

Nozokomiyal diyare hastanın hastaneye yatışından 72 saat sonra başlayan, en az 2 gündür devam etmekte olan günde 2 veya daha fazla sulu dışkılama olarak tanımlanmaktadır. Küçük çocuklarda, yaşlılarda ve yoğun bakım servislerinde insidans yüksektir; 70 yaşın üstünde en yüksek insidans (% 17-31) ve en yüksek mortalite hızlarına (% 21-83) sahiptir (1).

Nozokomiyal diyarelerin en sık enfeksiyöz nedenleri Clostridium difficile, Candida ve çocuklarda Rotavirus olarak sıralanmaktadır. Toplumdan kazanılmış akut diyarelerde sık izole edilen Shigella, Salmonella, Enterohemorajik E. coli ve Campylobacter nozokomiyal diyarelerin sadece % 1'inden sorumludur (2,3). Barsak parazitleri ise, gelişmekte olan ülkelerde seyrek olarak nozokomiyal diyare etkeni olabilmektedir (4). Nozokomiyal diyarelerde standart gaita kültürü ve parazitik incelemelerin rutin olarak yapılması uygun bulunmamakta, pozitiflik oranları % 0,5 civarında olup zaman ve para israfına neden olmaktadır. Standart gaita kültürü için bazı kriterler geliştirilmiştir. Hastanın yaşı 64 üstü olmalı ve kronik böbrek yetmezliği, siroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tip 2 diabetes mellitus gibi kronik organ yetmezliği bulunmalı; nötropenik (nötrofil sayısı < 500 /mm³) olmalı veya HIV enfeksiyonu bulunmalı ya da epidemi söz konusu olmalıdır (2,5). Clostridium difficile kültürü, bu genellemenin dışındadır.

Nozokomiyal diyare ilaç ve gaitanın rektumda taşlaşması gibi enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. İlaç kullanımı, özellikle yaşlılarda nozokomiyal diyarenin sıkça rastlanılan bir nedenidir. Yedi yüzden fazla ilaç suçlanmıştır. Önemli bir bölümü Tablo 1'de gösterilmiştir. Uzun süredir hastanede yatmakta olan ve ishal gelişen

hastada, ilaç değişikliği yoksa ilaçtan ziyade mikrobik bir ajan düşünülmelidir (6-8).

Tablo 1. Sıklıkla diyare sebebi olan ilaçlar

Magnezyumlu antasidler	Kalsitonin
Laksatifler	Kolşisin
Mizoprostol	Antineoplastikler
Kolestramin	Lipid düşürücü ajanlar
Dijital	Lityum
Kinidin	Fluoxetine (Prozac)
Prokainamid	Alprozalam (Xanax)
Betablokerler	Valproik asid
ACE inhibitörleri	L-dopa
Diüretikler	Teofilin
Ticlodipin	Tiroid hormonları
Ampisilin	Nonsteroid anti-inflamatuvarlar
Sefalosporinler	Acarbose
Eritromisin	Kolinergik ajanlar

ANTİBİYOTİK DİYARESİ

Antibiyotik kullanımı sırasında gelişen ishallerin çoğunluğunda herhangi bir enfeksiyöz ajan yoktur. Gaita mikroskopisinde lökosit bulunmaz ve kültürler negatiftir. Antibiyotiğin dozu ile ilişkilidir, antibiyotiğin sonlandırılmasıyla düzelir. Kolon floradaki değişikliğin, karbonhidrat metabolizmasını değiştirmesine bağlanmaktadır. Ancak bazı antibiyotiklerin özellikli diyare yapıcı etkileri vardır. Neomisin yüksek dozlarda kullanılırsa ince barsak mukozasında hasar oluşturur, diyare ve malabsorpsiyon husule gelir (8). Eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotiklerin, gastrointestinal kanal üzerine prokinetik etkileri vardır (9).

PSÖDOMEMBRANÖZ KOLİT ve CLOSTRIDIUM DIFFICILE

C. difficile gram pozitif, anaerobik ve sporlu bir basıldır. Enfeksiyöz nozokomiyal diyarenin en önemli nedenidir. A.B.D.'inde her yıl yaklaşık 3 milyon insan C. difficile ile ilişkili diyare ve kolite yakalanmakta olup mortalite % 1 ile 2,5 arasında olmaktadır (10).

Antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile birlikte sıkça karşılaşılan psödomembranöz kolitin etkeni olarak 1950'lerden 1970'li yıllara kadar Stafilokokkus aureus suçlandı. Tedosco ve arkadaşlarının klindamisinine bağlı diyare vakalarında psödomembranöz koliti endoskopik olarak teşhis etmeleri ve gaita kültürlerinde Clostridium difficile'i izole etmeleriyle psödomembranöz kolit - C. difficile ilişkisi ortaya çıktı. Bu vakaların gaita kültürlerinde Stafilokokkus aureus üremediği de görüldü (11).

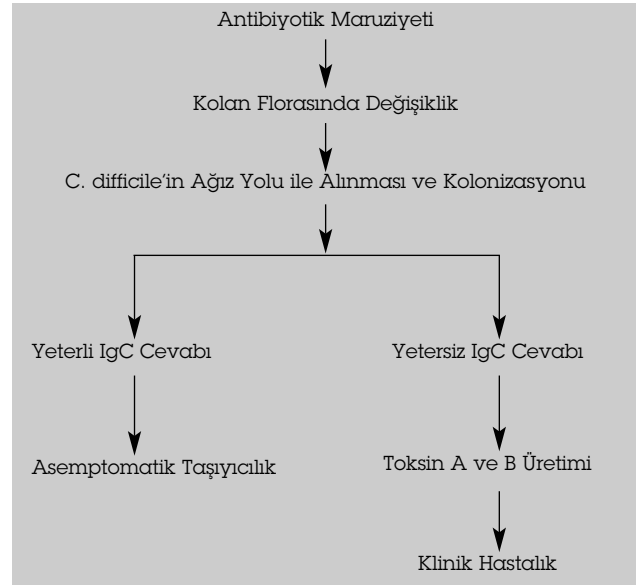
C. difficile için taşıyıcılık oranı % 3'ten azdır. Genel anlamda hastane ortamında kazanılır. Hastanın hastanede kalış süresi uzadıkça kolonize olma ihtimali artar. Hastanelerde lazımlık, telefon, çağrı butonu, ranza gibi malzemeler ile hastane personelinin ayakkabıları, el tırnakları ve yüzüklerinden üretilebilmiştir. Enfekte hasta odalarından hasta taburcu olduktan 40 gün sonra bile C. difficile üretilmiştir (12).

Patogenez

Hastalığı başlatan olay normal barsak florasının baskılanmasıdır. Genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerle husule gelir. Daha çok klindamisin, geniş spektrumlu penisilinler ve sefalosporinlerle ortaya çıkar. Aminoglikozidler, metronidazol ve vankomisin nadiren C. difficile kolitine neden olur (10).

Normal kolon florasının baskılanmasını C. difficile kolonizasyonu izler. Konağa ait faktörlere bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılık veya klinik bulgular ortaya çıkar (Şekil 1). Klinik bulgular basit antibiyotik diyaresinden fulminan seyirli kolite kadar değişir. Antibiyotik tedavisi, ilerlemiş yaş, altta yatan hastalığın şiddeti, basilin toksinine karşı yetersiz immün cevap hastalığın kliniğinde etkili majör faktörlerdir (10-14).

C. difficile toksin A (enterotoksin) ve toksin B (sitotoksin) olmak üzere iki toksin üretir. Toksin A barsaktan sıvı sekrete ettirir. Toksin B kuvvetli bir sitotoksindir. Toksin A ve B, kolon mukozasında inflamasyona neden olur; proteinden zengin, nötrofil, monosit ve dökülmüş enterosit bulduran eksuda sekrete ettirir. Her iki toksin monositlerden sitokin salınımına da yol açar. C. difficile suşlarının % 75'i



Şekil 1. Clostridium difficile enfeksiyonunun potogenezi. Kaynak 12'den uyarlanmıştır

her iki toksini de üretir. Bu toksini üretmeyen suşlarla klinik önemi olan hastalık oluşmaz. Mikroorganizma kondroitin 4-sulfataz, kollajenaz ve hiyalüronidaz gibi doku yıkıcı enzimler de üretir; ancak diyare oluşumunda bunların etkisi minimaldir (15).

Klinik Özellikler

Semptomlar, antibiyotik kullanımı sırasında herhangi bir zamanda veya antibiyotiğin sonlandırılmasından 8 hafta sonrasına kadar ortaya çıkabilir. Enfeksiyon semptomsuz taşıyıcılıktan psödomembranlı toksik megakolona kadar geniş bir spektrum oluştursa da sulu veya kanlı diyare, kramp tarzı karn ağrısı, 38° C veya üstü ateş, abdominal hassasiyet en sık görülen semptomlardır.

Laboratuvar ve Tanı

Lökositöz (15.000 hücre/mm³) ile vakaların % 50'sinde gaita mikroskopisinde lökosit görülmesi spesifik olmayan laboratuvar bulgudur. Kesin tanı için ileri tetkikler gerekir.

Doku kültüründe C. difficile sitotoksite tayini: Kırk sekiz saatte sonuç verir. Altın standart olarak kabul edilmekle (17, 18) birlikte, pahalıdır ve yaygın olarak kullanılmamaktadır. Avrupa ülkelerinde vakaların ancak % 17,3'ünde kullanıldığı tespit edilmiştir (18).

C. difficile kültürü: Toksin üretmeyen suşlar da üreyebilir. Üreme varsa C. difficile kolonilerinde toksin araştırılmalıdır. Sensitivitesi yüksektir. Sonuç kırk sekiz saatte verilebilmektedir. Bu test Avrupa'da C. difficile çalışan laboratuvarların ancak % 55'inde

kullanılırken (18), A.B.D'de çoğu laboratuvarında yoktur (19).

"Enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) ve immünoard, C. difficile kolitinin teşhisinde kliniklerde en sık tercih edilen yöntemlerdir (16-20). Gaitada C. difficile toksinlerinin araştırıldığı bu testlerle 2 saatte sonuç alınabilir. Her iki toksinin birlikte araştırılması, yalnızca negatiflikleri azaltır (20-21). Toksin aranmasında ve kültürde optimum inceleme için, dışkı diyareik (şekilsiz-sulu), taze ya da 4 °C sıcaklıkta bekletilmiş olmalıdır (21).

Glutamat dehidrogenaz, C.difficile'in toksijenik ve toksijenik olmayan suşlarının salgıladığı bir enzimdir (22). Glutamat dehidrogenaz ELISA yöntemi ile araştırılırsa, PCR ile kıyaslanabilir sonuçlar elde edilir (23).

PCR yüksek sensitivitesi ve spesifitesi ile çökiyi bir yöntem olmasına (24) karşın, pahalı olduğundan yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Psödomembranöz kolit tanısı aslında endoskopik bir tanıdır. Hafif vakalarda endoskopi pek önerilmez. Yapılırsa mukoza ödemli, eritemli ve gevrekler, erozyonlar görülebilir. Hastalık ağırlaşıkça psödomembranlar belirir. Psödomembranlar keskin sınırlı, çevreden yüksekçe ve sarı-beyaz görünümü, 2-10 mm genişliğinde plaklardır; kaldırılınca altındaki mukoza kanar. Hastalık sıklıkla sol kolonda olmakla beraber tek başına sağ kolon tutulumu da olabilir. Bazı vakalarda (% 10,7) sigmoid kolon lezyonlu olmasına rağmen rektum korunmuştur (25).

Direkt batın grafileri, toksik megakolon takibinde kullanılır.

TEDAVİ

Clostridium kolitinin tedavisinde ilk yapılacak işlem suçlu antibiyotiğin kesilmesidir. Etyopatogenezinde antibiyotiklerin bulunduğu bu hastalığın tedavisi yine antibiyotiklerle yapılmaktadır. Yaygın olarak metronidazol ve vankomisin kullanılır. Ucuz oluşu ve dirençli suşların bulunmayışı, metronidazolu ilk tercih yapmaktadır. Oral yolla günde üç kez 500 mg, 10-14 gün verilir. Metronidazol verilemediği durumlarda vankomisin yine oral yolla günde 4 x 250-500 mg 10-14 gün verilir. Hasta ağız yolu ile alamıyorsa, ya da toksik bulgular varsa metronidazol parenteral yolla verilebilir. Vankomisin parenteral yolla etkisizdir. Her iki antibiyotiğin kür oranları % 90'ın üstündedir. Tedavi kesildikten sonra nüks olabilir. Nüks hastalık, ilk enfeksiyon gibi tedavi edilir (26, 27).

C. difficile kolitin önlenmesi, tedavisi ve relapslarında probiyotik veya prebiyotik kullanımının olumlu etkileri görülmüş olsa da metronidazol veya vankomisin ile kıyaslanamazlar (27-29).

Toksik megakolon, perforasyon, sepsis gibi komplikasyonlarda hastalıklı segment cerrahi müdahaleyle rezeke edilir (30,31).

Loperamid, atropinli difenoksilat gibi barsak motilitelerini azaltan ilaçların tedavide yeri yoktur.

CANDİDA GASTROENTERİTİ

Candida albicans, AIDS gibi immün yetmezlik varlığında, hematolojik bozukluğu olanlarda, geniş spektrumlu ve çoklu antibiyotik kullananlarda özellikle yenidoğanların ve yaşlıların ince ve kalın barsaklarında aşırı üreyerek hastane ishallerine neden olur.

Sıklıkla sulu, kansız ve mukussuz ishal yapar. Nadiren invaziv enterokolit yapar ve kanlı mukuslu diyare ile kendini gösterir.

Gaitanın direkt ve gram boyalı incelemesinde maya elemanları ve psödotrofler göreceli artmıştır. Sabit dekstroz agarında yapılan kültürde koloni sayısının 100.000'den fazladır.

Nistatin 4 x 50.000-100.000 Ü/gün, 10-14 gün süreyle ağız yoluyla verilir. Geçmezse flukonazol (2 x 100mg/gün) veya ketokonazol (2x200mg/gün) 14-21 gün süreyle kullanılır. Ketokonazol flukonazoldan daha ucuz, ancak daha az etkili ve hepatotoksiktir.

ROTAVİRUS

Rotavirus, çocukluk çağında hem toplumdan hem de hastaneden kazanılmış gastroenteritlerin en sık nedenidir. Avrupa ülkelerinde pediatrik nozokomial diyarelerin % 31-87'sinden Rotavirus sorumludur (32). Fekal-oral yolla bulaşır. Sıklıkla 3-15 aylık bebeklerde hastalık yapar, 2 yaşından büyüklerde daha seyrek ortaya çıkar. Hafif ishalle hastalığı atlatan vakaların yanı sıra kusma, 38 °C üstünde ateş, dehidratasyon ve asid-baz dengesi bozuklukları ile ağır bir tablo oluşturarak ölüme neden olabilir. Tüm Rotavirus enfeksiyonlarının % 20-40 gibi önemli bir kısmı asemptomatiktir. Virüs çıkartan ve görünürde sağlıklı bu çocuklar, hastalığı etrafa yayırlar.

Teşhis, dışkıda virüs antijeninin tespit edilmesiyle konulur.

Hastalık süresi ortalama 5-7 gündür. Tedavi semptomatiktir; sıvı ve elektrolit kaybı yerine konur.

Rotavirus enfeksiyonunun azaltılmasında hijyenik tedbirler önemli, ancak enfeksiyon hızlarının düşürülmesinde tek başına yetersiz kalmaktadır. Rotavirus aşısının yaygın kullanımı ile etkili bir kontrol sağlanacağı düşünülmektedir. RIT4237, RRV aşılardan yeterli cevap oluşturamadığı Rotashield invazyona neden olduğu için terk edilmiştir. Yeni aşı "Rotarix" için güvenli ve immunojenik olduğu söylenmektedir (33). Aşı oral olarak 2 doz, 2 ay arayla uygulanmaktadır. Canlı aşı olduğundan immün yetmezlikli çocuklara yapılmaz.

KAYNAKLAR

1. Lung E. Acute diarrheal diseases, In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, Editors. Current diagnosis & treatment in gastroenterology. 2nd ed. New York. McGraw-Hill 2003; 131-50.
2. Wood M. When stool cultures from adult inpatients are appropriate. *Lancet* 2001; 357: 901-2.
3. Widdowson MA, van Doornum GJJ, van der Poel WHM, et al. Emerging group-A rotavirus and a nosocomial outbreak of diarrhoea. *Lancet* 2000; 356: 1161-2.
4. Aygun G, Yılmaz M, Yasar H, et al. Parasites in nosocomial diarrhoea: are they underestimated? *J Hosp Infect*. 2005; 60: 283-5.
5. Mathieu A, Tachet A, Pariente A. Quand faut-il faire une coproculture en cas de diarrhée nosocomiale de l'adulte? *Presse Med* 2005; 34: 81-4.
6. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Safety* 2000; 22: 53-72.
7. Piche T, Raimondi V, Schneider S, et al. Acarbose and lymphocytic colitis. *Lancet* 2000; 356: 1246.
8. Ratnaike RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 13: 245-53.
9. Kayaalp Oğuz. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 7. Baskı, cilt 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 1994.
10. Schroeder MS. Clostridium difficile-associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005; 71: 921-8.
11. Bartlett JG. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated colitis, In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal disease: pathophysiology- diagnosis-management. 5th ed. Philadelphia. W.B. Saunders 1993; 1174-89.
12. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2177-84.
13. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 653-9.
14. 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.
15. Brar HS, Surawicz CM. Pseudomembranous colitis: an update. *Can J Gastroenterol*. 2000; 14: 51-6.
16. Derce D, Barbut F, Petit JC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of nosocomial diarrhea. *Pathol Biol* 2000; 48: 733-44.
17. Staneck JL, Weckbach LS, Allen SD, et al. Multicenter evaluation of four methods for Clostridium difficile detection: immunocard C. difficile, cytotoxin assay, culture and latex agglutination. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2718-21.
18. Barbut F, Delmee M, Brazier JS, et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 989-96.
19. Fordtran JS. Colitis due to Clostridium difficile toxins: underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006; 19: 3-12.
20. Büyükbaba BÖ. Clostridium difficile enfeksiyonu ön tanımlı hastaların dışkı örneklerinde toksin A ve B'nin belirlenme sıklığı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2002; 32: 220-4.
21. Wilcox MH. Clostridium difficile infection: appendix. *J Antimicrob Chemother*. 1998; 41 (Suppl C): 71-72.
22. Lysterly DM, Barroso LA, Wilkins TD. Identification of the latex test-reactive protein of Clostridium difficile as glutamate dehydrogenase. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2639-42.
23. Zheng L, Keller SF, Lysterly DM, et al. Multicenter evaluation of a new screening test that detects Clostridium difficile in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3837-40.
24. Van den Berg RJ, Kuijper EJ, van Coppenraet LE, Claas EC. Rapid diagnosis of toxinogenic Clostridium difficile in faecal samples with internally controlled real-time PCR. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 184-6.
25. Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. Clostridium difficile associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004; 53: 673-7.
26. Modena S, Gollamudi S, Friedenberg F. Continuation of antibiotics is associated with failure of metronidazole for Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 49-54.
27. Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11 (Suppl 4): 57-64.
28. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173: 167-70.

-
29. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 442-8.
 30. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 758-64.
 31. Yağcı G, Kaymakçioğlu N, Demiriz M, Çetiner S. Fulminant pseudomembranous colitis of the left colon successfully treated by surgical resection. *Turk J Gastroenterol*.2005; 16: 174-177.
 32. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (Suppl. 1): S12-21.
 33. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (1 Suppl): S42-7.