

Antibiyotikle İlişkili İshal Olgularında Toksikjenik *Clostridium difficile* Varlığının ve Risk Faktörlerinin Araştırılması †

Nadire Seval GÜNDEM *, Mehmet ÖZDEMİR **, Bülent BAYSAL **, Mahmut BAYKAN **

Erzincan Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Erzincan*, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Amaç: *Clostridium difficile*, enfeksiyöz nozokomiyal ishallerde en sık tanımlanan ajandır ve antibiyotik kullanımının *C. difficile* ile ilişkili ishallerde en önemli risk faktörü olduğuna inanılmaktadır. Bu çalışmada, antibiyotiğe bağlı ishal düşünülen hastalarda *C. difficile* varlığı araştırılarak risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında, hastanede yatan, son üç hafta içinde antibiyotik kullanan ve antibiyotiğe bağlı ishal gelişen 250 hastanın gaita örneğinde *C. difficile* ve toksinlerinin varlığı ticari bir enzim immünosay kiti (ImmunoCard Toxins A&B, Meridian Diagnostics, Belçika) ve anaerob kültür yöntemiyle araştırılmıştır. İzole edilen suşlar, konvansiyonel yöntemler ve API 20A paneliyle biyokimyasal özellikleri araştırılarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Toplam 250 gaita örneğinin 10'unda (%4) toksin A-B pozitif olup, hepsi anaerob koşullarda üretilmiştir. Toksin saptanmayan örneklerde üreme de olmamıştır. Toksin A-B pozitifliği 2-4 yaş grubunda ve 65 yaş üstündeki hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha sıktır ve malignite ve immün yetmezlik gibi hastalıklar saptanmıştır. Bu hastaların en sık kullandığı antibiyotiğin üçüncü kuşak sefalosporinler olduğu, bunu meropenem, amikasin, netilmisin ve tigesiklin gibi antibiyotiklerin izlediği görülmüştür.

Sonuç: Hastanede yatan, antibiyotiğe bağlı ishal gelişen hastalarda *C. difficile* ve toksinlerinin araştırılması bu enfeksiyonların erken tanı ve tedavisinin sağlanması için önemlidir. Çalışmamız bölgemizde bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışmadır ve elde ettiğimiz verilerin *C. difficile* enfeksiyonlarına yaklaşıma katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Clostridium difficile*, antibiyotik, toksin A-B

SUMMARY

Investigation of Presence of Toxigenic *Clostridium difficile* and Risk Factors in Antibiotic Associated Diarrhea Cases

Objective: *Clostridium difficile* is the most frequently associated agent in infectious nosocomial diarrhea and antibiotics are believed to be the most important risk factors. In this study, it was aimed to investigate the presence of toxigenic *C. difficile* in patients with antibiotic associated diarrhea and to determine the related risk factors.

Materials and Methods: *C. difficile* and its toxins were investigated by a commercial enzyme immunoassay kit (ImmunoCard Toxins A&B, Meridian Diagnostics, Belgium) and anaerobe culture method in a total of 250 stool samples collected from hospitalized patients who had used antibiotics within the last three weeks and developed antibiotic-associated diarrhea between March 2009-May 2010. *C. difficile* strains were identified by conventional methods and distinct biochemical characteristics using API 20A panel.

Results: Enzyme immunoassay revealed positive results for toxin A-B in 10 (4%) of 250 stool samples and these samples also yielded the bacteria in anaerobe culture. Toxin A-B positivity was more common in 2-4 year-age group and in patients over 65 years old. *C. difficile* positive patients had underlying diseases such as malignancies and immune deficiency. The most frequently used antibiotics among these patients were third generation cephalosporins, followed by meropenem, amikacin, netilmicin and tigeceycline.

Conclusion: Investigation of *C. difficile* and its toxins in hospitalized patients with antibiotic associated diarrhea is important in order to ensure early diagnosis and treatment. Our study is the first study performed about this topic in our region and we think that our data will contribute to clinicians' approach to *C. difficile* infections.

Key words: *Clostridium difficile*, antibiotic, toxin A-B

GİRİŞ

Clostridium difficile, insanlar için patojen olan ekzotoksin üreten, gram pozitif, sporlu ve zorunlu anaerob basildir. Toksin A ve toksin B üreten toksijenik suşları olduğu gibi, toksin üretmeyen non-toksijenik suşları da vardır. Toksin A potent bir enterotoksin, toksin

B ise bir sitotoksindir. Her iki toksinin de bağırsak mukozasında hasara neden olan sitotoksik enzimleri olduğu ve mukoza hücrelerindeki hasara sinerjistik etkileri kanıtlanmıştır ⁽¹⁾. *C. difficile*'nin insan bağırsak hücrelerine bağlanmasını kolaylaştıran adezin faktörü, hiyaluronidaz ve spor oluşturması ise virülanlarda rolü olan diğer faktörlerdir ⁽²⁾.

Alındığı tarih: 13.05.2012

Kabul tarihi: 28.05.2012

Yazışma adresi: Nadire Seval Gündem, Erzincan Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzincan

e-posta: drseval82@yahoo.com.tr

† Bu çalışma "4th Eurasia Congress of Infectious Diseases" Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur (01-05 Haziran 2011, Saraybosna, Bosna Hersek).

Toksin üreten *C. difficile* suşları yetişkinlerde antibiyotikle ilişkili ishal ve psödomembranöz kolitin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır ^(1,3). Uygun olmayan antibiyotik kullanımı *C. difficile* ile her yıl milyonlarca insanın enfekte olmasına yol açmaktadır ⁽⁴⁾. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri yaş ve hastanede yatma öyküsü *C. difficile* ile ilişkili enfeksiyon için üç major risk faktörü olarak belirlenmiştir ^(5,6). *C. difficile* ile ilişkili hastalıktan şüphelenilen olgularda, çeşitli kriterlerle tanımlanmış ishal (≥ 36 saat en az altı kez sulu dışkılama veya ≥ 48 saat en az sekiz kez şekilsiz gaita), gastroentestinal endoskopide görülen psödomembranlar, gaita örneklerinde toksin A veya B'nin gösterilmesi, toksijenik *C. difficile*'nin kültürde üretilmesi ve başka bir nedenle açıklanamayan ishal varlığı tanıya yardımcıdır. Hastaların çoğunda son sekiz hafta içinde antibiyotik veya antineoplastik ajan kullanımı öyküsü vardır ⁽⁷⁾. *C. difficile* enfeksiyonlarının laboratuvar tanısındaki geleneksel yaklaşım, uygun örneklerden etkenin izolasyonu ve identifikasyonu ile hastalığa yol açan toksinlerin saptanması temeline dayanır ⁽⁸⁾. Bu çalışmada Konya bölgesinde hastanede yatan antibiyotikle ilişkili ishal gelişen olgularda *C. difficile* varlığı, gaita örneklerinde toksin A-B bakarak ve anaerob kültür yöntemiyle üreterek araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na farklı kliniklerde yatan ve antibiyotiğe bağlı ishal geliştiği düşünülen hastalardan gönderilen toplam 250 gaita örneği çalışmaya alınmıştır. Her hasta için cinsiyet, yaş, tanı, kullandığı antibiyotik ve süresi sorgulanarak kaydedilmiştir. Son üç hafta içinde antibiyotik kullanma öyküsü, en az iki gün süren günde üç kez veya daha fazla sayıda sulu ya da şekilsiz dışkılama yakınması olması, antibiyotiğin kesilmesiyle semptomlarda düzelme görülmesi, yapılan tetkikler sonucunda diğer bir ishal etkeninin saptanmaması, makroskopik incelemede gaita örneklerinin yumuşak kıvamlı, sulu ya da kanlı-mukuslu olması çalışmaya alınan hastalarda ve gaita örneklerinde aranan kriterlerdir. Klinik yakınması olsa bile şekilli gaita örnekleri ve iki yaş altındaki hastalara ait örnekler çalışma dışında tutulmuştur.

Tüm örnekler, eritrosit ve lökosit varlığı ve parazit yönünden mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Örneklerde patojen mikroorganizma ve toksin araştırılmıştır. Örneklerin selenit F sıvı besiyeri, eozin metilen blue (EMB) agar, *salmonella-shigella* (SS) agarda aerob kültürü; sikloserin-sefoksitin-fruktoz agarda (CCFA)'da (*C. difficile* agar, BioMerieux, Fransa) anaerob kültürü yapılmıştır. Standart suş olarak Refik Saydam Kültür Koleksiyonu (RSKK) 06012 ve American Type Culture Collection (ATCC) 9689 *C. difficile* suşları kullanılmıştır.

CCFA'ya ekimleri yapılan örnekler hemen anaerob jara (Anaero-Jar-Oxoid) yerleştirilerek 37°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. Anaerob atmosferi sağlamak amacıyla, Microbiology Anaerocult A (Merck, Darmstadt, Germany) paketleri kullanılmıştır. Atmosferin kontrolü için resazurin emdirilmiş kâğıt şeritler (Oxoid, Hampshire, England) kullanılmış ve şerit renginin pembeden beyaza dönüşü gözlemlendiğinde işlemler geçerli kabul edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda anaerob ve normal atmosfer koşullarında üreyen mikroorganizmaların koloni morfolojileri değerlendirilmiş ve Gram yöntemiyle boyanmışlardır. Her iki ortamda aynı morfolojik yapıya sahip koloniler ürettiğinde izolatlar fakültatif anaerob bakteri olarak kabul edilmiştir. Yalnızca anaerob şartlarda üreyen kolonilerin morfolojik görünümü ve pigment oluşumu incelenmiştir. CCFA besiyerinde, 2-5mm çapında, kenarları yuvarlak, sarı-yeşilimsi ve ultraviyole (UV) ışığı altında (360 nm dalga boyunda) sarı-yeşil floresans veren kolonilerden yapılan Gram boyama sonucunda gram pozitif terminal ve subterminal sporlu basillerin görülmesi *C. difficile*'yi düşündürmüştür. API 20A (BioMerieux, Fransa) paneli kullanılarak bu izolatların biyokimyasal özellikleri araştırılmış ve koloni morfolojisi, karakteristik kötü koku, mikroskopik görünüm ve biyokimyasal özelliklerine göre suşlar tanımlanmıştır.

Gaita örneklerinde *C. difficile* toksin A-B varlığı ticari bir enzim immunoassay (ImmunoCard Toxins A&B, Meridian Diagnostics, Belçika) kitiyle araştırılmıştır. Üretici firmanın talimatlarına göre 5dk içinde mavi kontrol bandıyla birlikte test kuyularında mavi renk oluşumu pozitif olarak kabul edilmiştir.

Çalışma, fakültemizin 09.12.2009 tarihli 2009/068 no'lu etik kurul onayıyla gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1. Toksin A-B pozitif bulunan hastaların demografik özellikleri, kullandıkları antibiyotikler ve süreleri, gaitada direkt mikroskobik ve endoskobik bulgular.

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Antibiyotik	Kullanım süresi (gün)	Gaita mikroskobisi	Endoskopi
1	84	E	Sepsis	CES	14	Lökosit ve eritrosit	Fokal nekrotik odaklar ve inflamasyon
2	76	K	Malignite (KLL)	CES	14	Eritrosit	Non-spesifik kolit
3	73	E	Pnömoni	CRO	15	Eritrosit	Normal endoskopik bulgular
4	60	E	Malignite (KML)	AK/MEM	10	Bol lökosit ve eritrosit	Distal kolonda eritem, ödem inflamasyon
5	37	K	Pnömoni	NET/TGC	7	Normal gaita	-
6	13	E	İmmün yetmezlik ve pnömoni	Sefotaksim	9	Normal gaita	-
7	3	E	Meningit	CRO/oseltamivir	7	Lökosit ve eritrosit	-
8	4	E	Kombine immün yetmezlik	TMP/SXT /CRO/metronidazol/ flukonazol	11	Lökosit ve eritrosit	-
9	3	E	İmmün yetmezlik ve ALL	CRO	15	Lökosit	-
10	3.5	E	İmmün yetmezlik ve ALL	CRO	15	Nadir lökosit	-

CES:Sefaperazon/sulbaktam, CRO:Seftriakson, AK/MEM:Amikasin/Meropenem, NET/TGC:Netilmisin/Tigestiklin, TMP/SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol, KLL:Kronik lenfositik lösemi, KML:Kronik miyeloid lösemi, ALL:Akut lenfositik lösemi, -: yapılmamış

BULGULAR

Çalışmaya alınan 250 hastanın 142'si (%56.8) erkek, 108'i (%43.2) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 26.13±26.8 olarak hesaplanmıştır. Antibiyotiğe bağlı ishal geliştiği düşünülen hastalardan gönderilen toplam 250 gaita örneğinin 116'sında (%46.4) yalnızca lökosit, 40'ında (%16) yalnızca eritrosit, 24'ünde (%9.6) eritrosit ve lökosit saptanmış, 70 (%28) örnekte ise lökosit ve eritrosit görülmemiştir. Örneklerin hiçbirinde parazit etkenine rastlanmamıştır. Gaita örneklerinin 240'ında (%96) *C. difficile* toksin A-B negatif olup, bu örneklerden anaerob şartlar altında yapılan kültürlerde de *C. difficile* ürememiştir. Bu örneklerin aerob kültürlerinin 186'sında (%77.5) normal flora üremiş, 54'ünde (%22.5) ise normal floranın azaldığı saptanmıştır.

Toplam 250 gaita örneğinin 10'unda (%4) toksin A-B pozitif olarak saptanmıştır. Gaita örneğinde toksin A-B pozitif bulunan 10 hastanın sekizi (%80) erkek, ikisi (%20) kadındır. Bu hastalara ait gaita örneklerinin dördü (%40) pediatrik kliniklerden, üçü (%30) dâhili kliniklerden, üçü (%30) yoğun bakım ünitelerinden gönderilmiştir. Toksin A-B pozitifliğinin 2-4 yaş grubundaki ve 65 yaş üstündeki hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha sık olduğu görülmüş ve toksijenik *C. difficile* izole edilen hastalarda malignite ve immün yetmezlik gibi hastalıklar saptanmıştır. Sefaperazon sulbaktam ve seftriaksonun toksin A-B pozitif bulunan hastalar arasında en sık kullanılan antibiyotikler olduğu belirlenmiştir. Toksin A-B pozitif bulunan hastaların demografik özellikleri, kullandıkları antibiyotikler ve süreleri, gaitada direkt mikroskobik ve endoskobik bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Toksin A-B pozitif bulunan 10 örneğin anaerob şartlar altında CCFA'da yapılan kültürlerinden *C. difficile* izole edilmiştir.

TARTIŞMA

C. difficile, hastane kaynaklı ishallerin en önemli nedenlerinden biridir. Antibiyotik kullanımına bağlı gelişen hastalığın bulguları hafif ishalden, yaşamı tehdit eden psödomembranöz kolite kadar farklılık gösterebilir^(9,10). *C. difficile* ile ilişkili ishal ve kolitin klinik tanısı için en çok kullanılan yöntem, gaita örneklerinde toksinlerin gösterilmesidir⁽¹¹⁾. Bazı kişiler tarafından gaita kültürü ile doku kültürü sitotoksin testinin birlikte yapılması önerilse de pek çok laboratuvarında maliyet yüksekliliği ve zaman alıcı olması nedeniyle bu iki test yapılmamaktadır. Buna karşın duyarlılık kısmen düşük de olsa, özgüllüğünün yüksek olması, maliyet ve zaman uygunluğu gibi nedenlerle ELISA testleri yaygın kullanım alanı bulmuştur⁽⁴⁾. Çalışmamızda hastanede yatan, altta yatan hastalığı olan, antibiyotik kullanan ve antibiyotiğe bağlı ishal gelişen 250 hastanın gaita örneklerinde *C. difficile* toksin A-B pozitifliği ELISA yöntemiyle %4 olarak saptanmış ve anaerob kültür yöntemiyle toksijenik *C. difficile* suşları izole edilmiştir.

Aygün ve ark.⁽¹⁰⁾, antibiyotikle ilişkili ishal tanısı almış, hastanede yatmayan olguların %4.3'ünde toksin A-B pozitifliği saptarken, Güzel ve ark.'nın⁽¹²⁾ çalışmasında, hastanede yatan ve antibiyotik kullanımını sonrası ishal gelişen nötropenik grupta %24.3, nötropenik olmayan grupta %21.3 olmak üzere genelde %22.8 oranında pozitiflik bulunmuştur. Büyükbaba ve ark.⁽¹¹⁾, 1998-2000 yılları arasında

360 örnekte toksin A'yı %4.7; 2000-2002 yılları arasında 400 örnekte toksin A-B'yi %12 oranında bulmuşlardır. Ovaran ve ark. ⁽¹³⁾ yaptıkları çalışmada, antibiyotik kullanımından sonra ishal yakınması başlayan hastaların %16.2'sinde toksin A pozitifliği belirlemişler, %13.5'inin gaita örneklerinde *C. difficile* üretmişlerdir. Çalışmamızdaki oranın diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının nedeni, seçilen hasta popülasyonlarının, kullanılan kitlerin farklılığına, ishal başlar başlamaz ilgili antibiyotiğin kesilip ampirik tedavi başlanmasına, örneklerin laboratuvara ulaştırılması, saklanması ve incelenmesindeki farklılıklara bağlı olabilir. Ayrıca antibiyotik kullanım politikalarının ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin de hastaneden hastaneye değişiklik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *C. difficile* enfeksiyonlarının sıklığının ve mortalitesinin gittikçe artmakta olduğu bildirilmiş, bu durumun aşırı miktarda toksin A, toksin B ve binary toksin genleri üreten hipervirulan *C. difficile* suşlarından kaynaklandığı gösterilmiştir ⁽¹⁴⁾. Ergen ve ark. ⁽¹⁵⁾, ülkemizde yaptıkları çalışmada, antibiyotikle ilişkili ishal gelişen hastaların gaita örneklerinden izole ettikleri *C. difficile* suşlarında "in house" polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile toksin A ve toksin B varlığını göstermişler, PCR ribotipleme yöntemiyle bu suşların ribotip 002 ve ribotip 012 olduğunu belirlemişlerdir. Ürdün'de yapılan bir çalışmada ise, hastanede yatan ve antibiyotik kullanımına bağlı ishal gelişen erişkin hastaların gaita kültürlerinden izole edilen *C. difficile* suşlarında oligonükleotid sekanslama yöntemiyle toksin genleri saptanmış, ileride oluşabilecek salgınların kontrolünde bu tip araştırmaların sürdürülmesi ve izolatların özelliklerinin izlenmesinin gerekli olduğu vurgulanmıştır ⁽¹⁴⁾.

Uzun yıllar boyunca *C. difficile*'ye bağlı enfeksiyonların yalnızca yetişkinleri etkileyen bir hastalık olduğuna, çocuklar için sorun oluşturmayacağına inanılmıştır. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar daha önce belirtilenin aksine *C. difficile* ile ilişkili hastalığın çocuklarda daha sık görüldüğünü ortaya çıkarmıştır. Beş günlükten 17 yaşa kadar olan çocuklarda hastalık rapor edilmiştir ⁽¹⁶⁾. Polonya'da yapılan bir çalışmada, altı ay-sekiz yaş arası HIV ile enfekte 18 çocuğun üçünde (%16.7) toksin A ve B pozitifdir. *C. difficile*, toksin pozitif gaita örneklerinin üçünden de izole edilmiştir ⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda da malignite,

immün yetmezlik ve menenjit tanularıyla izlenen, antibiyotik tedavisi alan 10 yaş altı hastalarda toksin pozitifliğine rastlanması ve gaita kültürlerinden *C. difficile* izole edilmesi, kemoterapi uygulanan ve eşlik eden enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisi alan çocuklarda da *C. difficile* toksinine bağlı ishal gelişebileceğini düşündürmüştür. Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada da gaita örneklerinden *C. difficile* üretilen hastaların 20'sinin (%40) pediatri servisinde yatan hastalar olduğu ve bunların %45'inde malignite, %20'sinde ise kalıtsal bir defektin varlığı saptanmıştır. Kalıtsal hastalıklar ve maligniteler gibi hastanede uzun süre yatmayı gerektiren hastalıkların bulunması nedeniyle pediatri servisinin *C. difficile* yönünden daha sıkı takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır ⁽¹⁸⁾.

Yapılan çeşitli çalışmalar, *C. difficile*'ye bağlı ishallerden en sık sorumlu olan antibiyotiklerin, ülkelere ve bölgelere göre değişmekle birlikte oral beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, ampisilin, klindamisin, kinolonlar, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolid türevleri ve tetrasiklinler olduğunu göstermektedir ^(5,12,19). Deniz ve ark.'nın ⁽¹⁸⁾ çalışmasında antibiyotik kullanımıyla ilişkili ishal gelişimi incelendiğinde, beta-laktam grubu antibiyotiklerin öne çıktığı gözlenmiş, bunu florokinolonlar ve aminoglikozidler izlemiştir. Bazı klinik çalışmalar, *C. difficile* enfeksiyon oranlarıyla florokinolon kullanımı arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermiş, özellikle sefalosporinler ve makrolidler gibi antimikrobiyal sınıflarını *C. difficile* enfeksiyonlarına neden olabilecek risk faktörleri olarak belirlemişlerdir ⁽²⁰⁾.

Kanada'da Yip ve ark. ⁽²¹⁾ tarafından yapılan olgu-kontrol çalışmasında, siprofloksasin kullanımının nozokomiyal *C. difficile* ile ilişkili hastalıkta güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, özellikle *C. difficile*'nin endemik olduğu hastanelerde kinolonların dikkatli kullanılması önerilmiştir. Çalışmamızda üçüncü kuşak sefalosporinler, toksin pozitif hastalar arasında en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Ayrıca amikasin, meropenem, netilmisin ve tigesiklin gibi antibiyotiklerin intravenöz olarak tek başlarına veya gereken durumlarda çeşitli antiviral ve antifungallerle kombine şekillerinin kullanımı da *C. difficile*'ye bağlı ishal olgularında sık rastlanılmıştır. Bu bulgulara göre, *C. difficile* ile ilişkili hastalık gelişiminde, alta yatan hastalık varlığının ve buna bağlı kullanılan

geniş spektrumlu ve kombine antibiyotiklerin risk faktörü olabileceği belirlenmiştir.

Antibiyotikle ilişkili ishal olgularında tedavide genel görüş, altta yatan nedenin ortadan kaldırılıp, gerekli destek tedavinin sağlanması ve hastanın kullandığı antibiyotiklerin kesilmesidir. Buna rağmen hastanın durumu kötüleşir veya ishal düzelmezse antibiyotik tedavisi denlenmektedir⁽²²⁾. Metronidazol veya vankomisin *C. difficile* enfeksiyonlarının standart tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir. Yalnızca ağızdan alındığında etkinliğini göstermesi ve enterokoklarda vankomisine direnç gelişimine yol açması nedeniyle vankomisin tedavide ilk seçenek olmamakta, metronidazol daha çok tercih edilmektedir⁽⁹⁾. Çalışmamızda izole edilen *C. difficile* suşlarına anaerob kültür yöntemlerinde karşılaşılan zorluklar nedeniyle antibiyotik duyarlılık testleri yapılamamış fakat hastaların tedavileri ilgili klinikle görüşülerek takip edilmiş ve kayıt altına alınmıştır. Toksin A-B pozitif 10 hastanın üçünde kullandığı antibiyotikler kesilip destek tedavisi sağlanmış, 48-72 saat içerisinde semptomların gerilediği görülmüştür. Dört hasta oral metronidazol ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Oral tedaviyi tolere edemeyen iki hastaya intravenöz metronidazol tedavisi uygulanmıştır. Teikoplanin de *C. difficile* ishalinin tedavisinde kullanılan bir ajandır. Vankomisin ve metronidazolla aynı derecede etkili olduğu gözlenmiştir⁽²²⁾. Çalışmamızda kronik miyeloid lösemi tanısıyla izlenen ve febril nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyonun tedavisi için teikoplanin başlanan bir hastada, altıncı günde ilaç kesilerek amikasin ve meropenemle kombine tedaviye geçilmiş, tedavinin 10. gününde hastada ishal yakınması oluşmuş, yapılan tetkikler antibiyotikle ilişkili ishal tanısıyla uyumlu bulunmuş ve intravenöz metronidazol tedavisi uygulanmıştır.

Hastanelerde antibiyotik kullandıktan sonra ishal gelişen hastalarda *C. difficile*'nin erken tanı ve tedavisinin sağlanması için, diğer enfeksiyon etkenlerinin ekarte edilmesi, tanı algoritminin bilinmesi ve laboratuvarla iyi bir diyalogun sağlanması gerekmektedir. Çalışmamız, bölgemizde gaita örneklerinde toksin A-B ile beraber anaerob kültür yöntemiyle *C. difficile* araştırılması yapılan ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz verilerin *C. difficile* enfeksiyonuna dikkatleri çekmek açısından yararlı olacağı kanısındayız.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü tarafından desteklenen (BAP Proje No: 09102028) proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Clostridiums. In: Medical Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:889-910. PMID:16116582
2. Gürler N. Anaerob bakteriler. In: Bozkaya E, Ağaçfidan A, Bal Ç, Berkiten R eds. Tıbbi Mikrobiyoloji. Birinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005:98-125.
3. Fawley WN, Parnell P, Verity P, Freeman J, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection and the significance of subtypes of the United Kingdom Epidemic Strain (PCR Ribotype 1). *J Clin Microbiol* 2005; 43:2685-96. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.6.2685-2696.2005> PMID:15956384 PMCID:1151908
4. Ardıc N. *Clostridium difficile* enfeksiyonunun laboratuvar tanısında sorunlar. *Klinik Derg* 2004; 17:142-5.
5. Bartlett JG. Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145:758-64. PMID:17116920
6. Garey KW, Dao-Tran TK, Jiang ZD, Price MP, Gentry LO, DuPont HL. A clinical risk index for *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients receiving broad-spectrum antibiotics. *J Hosp Infect* 2008; 70:142-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2008.06.026> PMID:18723249
7. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J. *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:459-77. <http://dx.doi.org/10.1086/648363> PMID:7594392
8. Kıyan M. *Clostridium* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1735-47.
9. Toprak Ülger N, İlki A, Akgül Ö, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde izole edilen *Clostridium difficile* kökenlerinin antibiyotiklere direnç durumu. *MUSBED* 2011; 1:162-5.
10. Aygün G, Aslan M, Yaşar H, Altaş K. Antibiyotikle ilişkili ishal olgularında *Clostridium difficile* toksin A+B araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33:39-41.
11. Büyükbaba Boral Ö. *Clostridium difficile* enfeksiyonu ön tanımlı hastaların dışkı örneklerinde toksin A ve B'nin belirlenme sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002; 32:220-4.
12. Güzel Tunçcan Ö, Ulutan F, Karakuş R. Antibiyotiğe bağlı ishal gelişen nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda *Clostridium difficile* toksin sıklığı ve risk faktörlerinin analizi. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:573-83.
13. Ovaran C, Çavuşlu Ş, Özsoy MF, Keskin K, Yenen OŞ. Antibiyotiğe bağlı ishallerde *Clostridium difficile*'nin yeni. *Klinik Derg* 1996; 9:15-7.
14. Nasreddin LM, Bakri FG, Shehabi AA. *Clostridium difficile* infections among Jordanian adult hospitalized patients. *Am J Infect Control* 2009; 37:864-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2009.05.001> PMID:19712999
15. Ergen EK, Akalm H, Yılmaz E, et al. Nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile* associated diarrhea in a Turkish University Hospital. *Med Mal Infect* 2009; 39:382-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2009.02.001> PMID:19269761
16. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(suppl 1):S542-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70016-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70016-0)
17. Martirosian G, Popielska J, Marczyńska M. Occurrence of *Clostridium difficile* in fecal samples of HIV-infected children in Poland. *Anaerobe* 2003; 9:295-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1075-9964\(03\)00120-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1075-9964(03)00120-3)
18. Deniz U, Ülger N, Aksu B, Karavuş M, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesinde yatan ishali hastalardan izole edilen *Clostridium difficile* kökenlerinde toksin genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45:1-10. PMID:21341153
19. Akova M. Antibiyotikle ilişkili ishalde epidemiyoloji ve risk faktörleri. *ANKEM Derg* 2004; 18(Ek 2):E80-1.
20. Weiss K. *Clostridium difficile* and fluoroquinolones: is there a link? *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(suppl 1):S29-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70013-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70013-5)
21. Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:572-5. <http://dx.doi.org/10.1086/501954> PMID:11732787
22. Öztürk R. Antibiyotik ilişkili ishal: Tanı ve tedavi. *ANKEM Derg* 2004; 18(Ek 2):E82-6.