

Antibiyotiğe Bağlı İshal

Lütfiye Mülazımoğlu

Giriş

Clostridium difficile'ye yönelik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte bu mikroorganizmanın ishelli hastalıklardaki önemi giderek daha fazla oranda anlaşılmasına başlamıştır. Klinik sendrom olarak yüz yıldan beri bilinmekte olan psödomembranöz kolitin etyolojisi, tanı ve tedavisi de ancak son 15 yıl içinde anlamlı gelişmeler göstermiştir.

Klinik ve Patoloji

Antibiyotiğe bağlı ishal veya *C.difficile*'ye bağlı ishali ülseratif kolit, kronik inflamatuvar barsak hastalığı ve Crohn hastalığı da dahil olmak üzere diğer intestinal hastalıklardan klinik ve patolojik olarak ayırt etmek oldukça güçtür (1).

C.difficile'ye bağlı barsak hastalığı, genellikle antibiyotik kullanımının başlangıcından 5-10 gün sonra ortaya çıkmakla beraber tedavinin ilk dozuyla da başlayabilir veya antibiyotik kullanımını takip eden 8-10 hafta içinde de gelişebilir (2-4). Oral, intramüsküler, intravenöz veya topik her tür uygulama yoluyla antibiyotiğe bağlı ishal görülebilir. Penisilin G, ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin, sefazolin, sefalekssin, sefamandol, sefoksitin, sefotaksim, moksalaktam, sefoperazon, seftizoksim, seftazidim, seftriakson, imipenem-silastatin, siprofloksasin, klindamisin, linkomisin, trimetoprim-sülfametoksazol, metronidazol, vankomisin, tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol ve rifampisin suçlanan başlıca ajanlardır (5). Antineoplastik (6) ve antiviral (7) ilaçların da *C.difficile*'ye bağlı ishal yaptığı bildirilmiştir.

Antibiyotiğe bağlı ishalin klinik tablosu, hafif bir ishalden fulminan pankolite varan ve toksik megakolon ile barsak perforasyonunu da kapsayan geniş bir yelpazede yer alır (8). Hastaların % 95'inde sulu ishal, diğer % 5'inde ise kanlı ishal bulunur. % 26-66 hastada yaklaşık 38°C ateş ve ağır vakaların % 40-50'sinde 15 000/µl'nin üstünde lökositöz bulunabilir. Hastaların % 76'sında serum albümin düzeyinde azalma bildirilmiştir. Psödomembranöz kolit geliştiğinde barsak epitelinde yama tarzında mukoza iltihaplanması, dökülmüş epitel hücreleri, lökosit ve fibrinden oluşan yalancı membran saptanır. Alttaki mukoza yüzeyinde peteşiyal lezyonlar, mukoza ülserasyonları ve lamina propria lökosit infiltrasyonu gözlenir (9).

Epidemiyoloji

C.difficile'nin sağlıklı erişkinlerdeki taşıyıcılığı ile ilgili çalışmalarında İsveç'te taşıyıcılık % 2 (10), Japonya'da ise % 15 (11) dolaylarında bulunmuştur. Aradaki farkı ülkeler arasındaki fark olarak yorumlamak, çalışmaların aynı koşullarda gerçekleştirilmemiş olması nedeniyle doğru olmayacaktır. McFarland ve arkadaşları (12) nozokomiyal ishallerin % 20'sinden *C.difficile*'yi sorumlu bulmuşlardır. Pedyatrik popülasyonda yaşamın ilk yılında çoğunluğu sitotoksin oluşturan suşlar olmak üzere yaklaşık % 50 kültür pozitifliği saptanmasına karşın (13); bu popülasyonda psödomembranöz kolitin çok nadir görülmesi, hastalığın ortaya çıkabilmesi için başka faktörlerin veya reseptörlerin gerekli olduğunu düşündürmektedir (9).

Clostridium difficile Toksinleri

C.difficile'nin toksin A denilen enterotoksini ve toksin B denilen sitotoksini başta olmak üzere birçok toksik etkinliği vardır.

Toksin A, toksin B ile karşılaştırıldığında 100-1000 kez daha az sitotoksik bulunmuştur ve bağlanmış ileumda sıvı yanıtına yol açmaktadır (9). Toksinlerin veya *C.difficile*'nin tek başına enterik hastalıklardan sorumlu olması henüz tartışmalı görülmektedir. Mikroorganizmanın toksin üretimi olmaksızın hastalık etkeni olmadığı, ancak her toksin üreten suşla da hastalığın ortaya çıkmadığı göz önüne alınmalıdır.

Clostridium difficile ve Toksinlerinin Laboratuvar Tanısı

C.difficile ve toksinlerinin laboratuvar tanısı için inceleme materyali olarak sulu veya şekilsiz dışkı kabul edilmelidir. Dışkının Gram boyaması ile polimorf nüveli lökositler ve Gram-pozitif spor oluşturan basiller açısından incelenmesinin tanıya bir katkısı yoktur (14).

Kültür

Sitotoksin saptanması ve kültür, tanıda esastır. *C.difficile* izolasyonunda sikloserin, sefoksitin, fruktoz ve yumurta sarısı içeren (CCFA) agarın en iyi sonucu verdiği bildirilmektedir (14). *C.difficile* bu besiyerinde 48 saat anaerob koşullarda inkübasyondan sonra en az 3 mm çapında, sarı, yassı, çevresinde sarı bir halo olan, buzlu cam görünümünde koloniler oluşturmaktadır. *C.difficile*'nin kesin idantifikasyonu biyokimyasal testler ve gaz-likid kromotografisi ile konulabilir (9,14).

Hücrel Sitotoksitenin Saptanması

Antibiyotiğe bağlı ishalin oluşmasında toksin A (enterotoksin)'nin rolü daha önemli olmakla birlikte tanı için saptanan toksin, toksin B (sitotoksin)'dir. Toksin A ve B'yi kodlayan genlerin muhtemelen ortak bir atadan gelmesi suşların her iki toksini birlikte sentezlemesi sonucunu doğurmaktadır. Sitotoksiste, ölçülü miktarda filtreden geçirilmiş steril dışkı örneği ile işlem görmüş, özgül antiserum içeren ve içermeyen tek sıralı memeli hücrelerinin 24 saat sonra sitopatik etki açısından incelenmesi ile yapılır (9). Ticari olarak mevcut olan (Bartels Immunodiagnostic Supply, Bellevue, WA) toksin tayin kiti de oldukça başarılıdır (14). Tek başına sitotoksin tayini *C.difficile*'ye bağlı ishalin tanısında % 67 ve % 100 oranında duyarlı bulunmuştur. Sitotoksin tayini halen birçok klinik durumda yalancı pozitif sonuçları elimine ettiği için özgülük açısından "altın standard" olarak kabul edilmektedir (14).

Lateks Aglutinasyon Testleri

Toksijenik ve nontoksijenik *C.difficile*, diğer *Clostridium* türleri, *Peptostreptococcus anaerobius* ve *Bacteroides asaccharolyticus* ile reaksiyon verdiği için yalancı pozitif sonuçlara yol açmaktadır (15). Shanholtzer ve arkadaşları (16) testin duyarlılığını % 58, özgüllüğünü % 94 bulmuşlardır.

Enzim immünoessey (EIA)

EIA, duyarlılığı % 63-88 arasında değişen testlerdir. Piyasada birçok ticari EIA kiti vardır. Bu testlerin genellikle toksin A ve toksin B'yi birlikte saptayamaması ve yorumu net olmayan sonuçların varlığı bu test sisteminin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir (14).

Kontrimmünoelektroforez (CIE)

CIE, ticari olarak mevcut olmakla birlikte duyarlılık ve özgüllük düşük olduğundan tanıda kullanılması önerilmez (14).

Fluoresan Antikor Yöntemi

Fluoresan antikor yöntemi, diğer *Clostridium* türleriyle de reaksiyon verdiği için tanıda kullanılması tavsiye edilmemektedir (9).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Wren ve arkadaşları (17) *C.difficile* toksin A geninin bir bölümlü çoğaltarak 58 toksik suşu, 17 toksik olmayan suştan ayırmışlardır. Barbut ve arkadaşları (18) AIDS hastalarında ortaya çıkan *C.difficile*'ye bağlı ishal salgınını AP-PCR (arbitrary primer polymerase chain reaction) yöntemiyle incelemişlerdir. Moleküler tanı yöntemleri, henüz geliştirilmekte olan yöntemler olup ancak kültür ve sitotoksin tayininden daha özgül ve duyarlı olduğunda ve uygun maliyet sağlandığında klinik laboratuvarlarda kullanımına girecektir.

Clostridium difficile'ye Bağlı İshalde Taniya Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarının Yaklaşımı (14)

Taşıyıcılardan ayırt edebilmek için sadece sulu, forme olmayan ve son 36 saat içinde en az 6 kez sulu dışkılaması olan hastaların dışkıları kabul edilmelidir. Rutin dışkı kapları uygundur. Daha sonraki incelemeler için dışkı buzdolabında saklanabilir. İnceleme için üç örnekten fazlası gereksizdir.

Kültür için CCFA veya eşdeğer bir besiyeri uygundur. Tüm dışkı örneklerinde mutlaka toksin bakılmalıdır. Dışkı toksin tayini negatif olup *C.difficile* ürettiğinde bu izolat toksin üretimi açısından ayrıca incelenmelidir.

Toksin üreten *C.difficile* ürettiğinde ve/veya dışkı toksin testi pozitif olduğunda sonuç pozitif olarak bildirilmeli ve son 8-10 haf-

ta içinde antibiyotik alma öyküsü olan ve ishal için başka belirgin sebebi bulunmayan hastalara *C.difficile*'ye bağlı ishal tanısı konulmalıdır.

Tedavi

Bazen kesin tanıyı koymak 7 gün kadar sürebileceğinden tedaviye empirik olarak başlanır. Son yıllarda enterokok ve stafilokok gibi Gram-pozitif nozokomiyal patojenlerde vankomisin direnci giderek önem kazandığından tedaviye metronidazol (4x250 mg, oral, 10 gün) ile başlanması görüldüğü ağır basmaktadır. Bu tedaviye 6 gün içinde yanıt alınmazsa vankomisin (4x125 mg, oral, 10 gün) tedavisine geçilebilir (14).

Klindamisin ve ampisilin kullanımını izleyerek ortaya çıkan ishal oranlarını karşılaştıran bir çalışmada klindamisin ile oranlar % 10-20; ampisilin ile % 0-10 bulunmuştur (19). Bu çalışmada konfirme edilmiş psödomembranöz kolit oranları klindamisin ile % 2, ampisilin ile % 0.3 olarak saptanmıştır.

Bu konuda önemli olan, özellikle hastanede ve toplu yaşanan yerlerde edinilmiş ishallerin yaklaşık % 20-30'undan *C.difficile*'nin sorumlu olduğunu akıldan çıkarmamak ve yaklaşık tüm antibiyotiklerin antibiyotiğe bağlı ishale yol açabileceğini ve yüksek mortalite riski olan bu konuya epidemiyolojik açıdan yaklaşımın da gerekliliğini fark etmektir.

Kaynaklar

- Gebhard RL, Gerding DN, Olsen MM, Peterson LR, McClain CJ, Ansel HJ, Shaw MJ, Schwartz ML. Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of *Clostridium difficile*-associated pseudomembranous colitis. *Am J Med* 1985; 78: 45-48
- George WL, Kirby BD, Sutter VL, Finegold SM. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile*. In: Schlessinger D, ed. *Microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1979: 267-71
- Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults: a prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986; 146: 95
- Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982; 66: 655-64
- Fekety R. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious disease*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990:863-9
- Fainstein V, Bodey GP, Fekety R. Relapsing pseudomembranous colitis associated with cancer chemotherapy. *J Infect Dis* 1981; 143: 865
- Colarian J. *Clostridium difficile* colitis following antiviral therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 84: 1081
- Bartlett JG. *Clostridium difficile*: clinical considerations. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl): 243-51
- Knoop FC, Owens M, Crocker JC. *Clostridium difficile*: clinical disease and diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 251-65
- Aronsson B, Möllby R, Nord CE. Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980-1982. *J Infect Dis* 1985; 151: 476-81
- Nakamura S, Mikawa M, Takabatake M, Okado I, Yamakawa K, Serikawa T, Okumura S, Nishida S. Isolation of *Clostridium difficile* from the feces and the antibody in sera of young and elderly adults. *Microbiol Immunol* 1981; 25: 345-51
- McFarland 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; 62: 678
- Tullus K, Aronsson B, Marcus S, et al. Intestinal colonization with *C. difficile* in infants up to 18 months of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 390
- Peterson LR, Kelly PJ. The role of the clinical microbiology laboratory in the management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 277-93
- Lyerly DM, Ball DW, Toth J, Wilkins TD. Characterization of cross-reactive proteins detected by Culturette brand rapid latex test for *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 397-400
- Shanholtzer CJ, Willard KE, Holter JJ, et al. Comparison of VIDAs *C. difficile* toxin A immunoassay (CDA) with *C.difficile* culture, cytotoxin, and latex test. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1837
- Wren B, Clayton C, Tabaqchali A. Rapid identification of toxigenic *Clostridium difficile* by polymerase chain reaction. *Lancet* 1990; i: 423
- Barbut F, Mario N, Frottier J, Petit JC. Use of the arbitrary primer polymerase chain reaction for investigating an outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 794-5
- Gurwith MJ, Rabin HR, Love KI, the Cooperative Antibiotic Diarrhea Study Group. Diarrhea associated with clindamycin and ampicillin therapy: preliminary results of a cooperative study. *J Infect Dis* 1977; 135 (Suppl): S104-10