

ANTİBİYOTİK İSHALLERİ

S.Fatih BEŞİŞİK

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle klindamisin ve üçüncü kuşak sefalosporinler) % 10-20 olguda ishal ile komplike olur. Bunların % 30-50'si *C.difficile* koliti-ne bağlıdır. *C.difficile* negatif antibiyotik ishalleri birkaç mekanizma ile ortaya çıkabilir:

1. Kalın barsakta karbonhidratların fermentasyonunun, dolayısı ile kısa zincirli yağ asidi yapımının azalması.

2. Kandida türlerinin aşırı çoğalması.

3. Henüz tanımlanmamış diğer mikroorganizmaların aşırı çoğalması.

C.difficile ile ilişkili olmayan ishaller genellikle hafif ve kısa sürelidir. Spontan veya kolestimamin tedavisi ile düzelir.

Yenidoğanlarda, flora erişkinin özelliklerini alana kadar, % 40 sıklıkta *C.difficile* pozitifliği saptanır. Normal erişkin popülasyonun % 1-5'i *C.difficile* için sağlıklı taşıyıcıdır. Sağlık personelinde taşıyıcılık daha sıktır. Flora bozulmadığı sürece, çoğalması sınırlandırılmış olduğu için *C.difficile* virulan nitelik kazanamaz. Nozokomiyal bulaşmayı önleme- de eldiven giymenin ve elleri yıkamanın önemi büyüktür.

C.difficile insidansı antibiyotik kullanımı ile koraledir. Hastanede antibiyotik kullananların % 5-10'unda *C.difficile* koliti gelişmektedir. Patofizyoloji 4 aşamalıdır:

1. Kalın barsak florasının değişmesi.

2. Barsak lümeninde *C.difficile*'in aşırı miktarda çoğalması.

3. *C.difficile* tarafından toksin yapımı.

4. *C.difficile* toksini kalın barsak mukozası için toksiktir. Hücre disfonksiyonuna ve ölümüne yol açar.

Flora değişikliğine özellikle geniş spektrumlu antibiyotikler (klindamisin, sefalosporinler, kombinasyon tedavileri) yol açar. Bununla birlikte, *C.difficile* koliti antifungal, antihelmintik, antitüberkülo tedavilerden, *H.pylori* eradikasyonuna yönelik tedavilerden, vajinal klindamisin uygulamalarından, hatta metronidazol tedavisinden sonra da bildirilmiştir.

Flora değişikliğine sadece antimikrobiyal ajanlar yol açmaz. Hospitalizasyon, malignite, immün yetersizlik, kemoterapi, kolonik obstrüksiyon, lavman uygulamaları, nazogastrik aspirasyon da normal floranın bozulması ile neticelenebilir.

Normal flora ortadan kalkınca *C.difficile*'nin diğer mikroorganizmalarca yürütülen denetimi de ortadan kalkar ve *C.difficile* barsak lümeninde aşırı miktarda çoğalır. Ancak, *C.difficile* barsak duvarını infekte eden bir mikroorganizma değildir. Zararlı etkilerini yaptığı toksinleri aracılığı ile gösterir.

Toksin A (enterotoksin) kalın barsak mukoza hücrelerinde hasara yol açar, inflamasyonu tetikler.

Toksin B (sitotoksin) kalın barsak mukoza hücrelerinin ölümüne yol açar.

Üçüncü toksin myoelektrik aktiviteyi, dolayısı ile motiliteyi arttırarak ishal patofizyolojisine katkıda bulunur.

Psödomembranlar, bu toksik etkiler sonucu ortaya çıkan, ölü mukoza hücreleri ve bol miktarda nötrofilden kurulu yüzeyel yapılarıdır.

Genellikle, antibiyotik kullanımından 5-10 gün sonra ortaya çıkan, ateş, kramp tarzında karın ağrısı ve sulu ishal söz konusudur. Abdominal hassasiyet, lökositöz sıktır. Ayırıcı tanıda diğer infeksiyöz sebepler, iskemik kolit ve inflamatuvar barsak hastalığı düşünülmelidir.

En güvenilir tanı yöntemi toksin testleridir. Asemptomatik taşıyıcılık olabildiğinden, kültür hastalık tanısında spesifik değildir. Psödomembranöz kolit tanısında endoskopik görünüm biyopsiden daha duyarlıdır.

Antibiyotik tedavisinin *Saccharomyces* veya *Lactobacillus* ile kombine edilmesi *C. difficile* infeksiyonunu önleyebilir.

Tedavi ise iç içe üç basamaklıdır:

1. Destekleyici sıvı-elektrolit tedavisi.

2. Bozulmuş floranın yeniden normalleştirilmesi: Predispozan sebep uzaklaştırılır (antibiyotikler kesilir).

3. *C. difficile*'ye yönelik tedavi: Oral metronidazol ve vankomisin birbirine eşdeğerdir. Tedaviye antibiyotikler kesildikten sonra en az 1 hafta daha devam edilmelidir.

İleusu olan hastalarda metronidazol veya vankomisinin parenteral preparatı enteral beslenme tüpünden uygulanmalı, ayrıca vankomisinli lavmanlar yapılmalıdır. Parenteral uygulamada her iki drog da çok az miktarda doğrudan kolon lümenine geçer. Ancak metronidazolün % 14'ü safra ile ekskrete edilmektedir.

Tedaviye yanıtız toksik megakolon olgularında cerrahi düşünülmelidir. Perforasyon tehdidi veya yırtılma söz konusu değil ise tüp çekostomisi ile yetinilebilir; ancak çoğu kez total abdominal kolektomi (+ileostomi+Hartmann poşu) gerekli olur. Mortalitesi yüksektir.

C. difficile koliti ciddi morbidite ve mortalite sebebi olabilir; nüksler ile seyredebilir. İlk nükste aynı tedavi tekrarlanabilir. Vankomisin/metronidazol kürlerine yanıtız kalan nüksler uzun süreli kolestimamin tedavisine veya intravenöz immunoglobulin infüzyonlarına cevap verebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Gorbach SL: Antibiotics and Clostridium difficile, *N Engl J Med* 341:1690 (1999).
- 2- Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al: Epidemics of diarrhea caused by clindamycin-resistant strain of Clostridium difficile in four hospitals, *N Engl J Med* 341:1645 (1999).
- 3- Mc Farland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al: Prevention of β -lactam associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo, *Am J Gastroenterol* 90:439 (1995).
- 4- Moncino MD, Falletta JM: Multiple relapses of Clostridium difficile-associated diarrhea in a cancer patient, *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14:361 (1992).
- 5- Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for severe Clostridium difficile colitis, *Gut* 41:366 (1997).