

ANTİBİYOTİKLE İLİŞKİLİ İŞHAL: TANI VE TEDAVİ

Recep ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İSTANBUL

ÖZET

Antibiyotikle ilişkili ishallerde en sık etken Clostridium difficile'dir. Klinik açıdan antibiyotikle ilişkili ishal (Aİİ), antibiyotikle ilişkili kolit (AİK) ve psödomembranöz enterokolit (PME) tabloları önemlidir. Tanıda kültür, sitotoksite ve immunolojik metotlarla toksin aranması kullanılabilir, ama günlük uygulamada en sık ELISA ile toksin A/B pozitifliği ile tanı konur. Endoskopik incelemeler de PME tanısında yararlı olur. Neden olan antibiyotiklerin kesilmesine rağmen ishal devam ediyorsa veya klinik orta ya da ağır seyirli ise tedavide metronidazol kullanılır. Oral vankomisin veya teikoplanin, fusidik asit, basitrasin diğer seçenek antibiyotiklerdir. Tedavide probiyotiklerden de yararlanılabilir; ayrıca toksin bağlayıcı etkisi nedeniyle kolestramin de kullanılabilir. Korunmada akılcı antibiyotik ilkelerine uyum ve el yıkama yanında diğer hastane enfeksiyon kontrol ilkelerini uygulamak etkili olur.

Anahtar sözcükler: antibiyotikle ilişkili ishal, Clostridium difficile, laboratuvar tanı, tedavi

SUMMARY

Antibiotic Associated Diarrhea: Laboratory Diagnosis and Treatment

The most frequent etiology of antibiotic-associated diarrhea (AAD) is Clostridium difficile. AAD, antibiotic-associated colitis (AAC), and pseudomembranous enterocolitis (PME) are clinically important disorders. Although culture, cytotoxicity, and toxin detection by immunological methods can be used for the diagnosis, toxin detection by ELISA is generally used in daily practice. Endoscopic studies may contribute to PME diagnosis. If diarrhea persists after discontinuation of the related antibiotics, or the disorder is clinically moderate to severe, metronidazol can be used. Oral vancomycin, teicoplanin, fusidic acid, and bacitracin are the other alternatives. Probiotics may also be helpful, or cholestyramin, a toxin binding resin can also be used. For prevention, the use of antibiotics wisely, hand washing and strict adherence to nosocomial infection control procedures are essential.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, Clostridium difficile, laboratory diagnosis, treatment

Antibiyotik kullanımından sonra gelişen ishallerde klinik açıdan üç tip önemlidir: Antibiyotikle ilişkili ishal (Aİİ), antibiyotikle ilişkili kolit (AİK), psödomembranöz enterokolit (PME); en ağır seyirli olan PME'dir^(2,4-6,8,20).

Son 6-8 hafta dahil antibiyotik kullanan kişilerde oluşabilen bu klinik tablolar, antimikrobik madde kullanımı dışı nedenlerle (normal florayı değiştiren kemoterapotikler ve diğer ilaçlar) de görülebilmektedir^(5,6,9,16).

Bu yazıda etyoloji, hastalık oluşumu ve klinik özetlenerek, tanı ve tedavi kısmen daha ayrıntılı şekilde ele alınacaktır. Epidemiyoloji ve risk faktörleri ayrı bir bölüm olarak yazıldığından dolayı bu yazı kapsamında yer almayacaktır.

Etyoloji

Antibiyotik kullanımıyla ilişkili ishallerde etken genellikle Clostridium difficile olup, ilgili etken Gram pozitif, sporlu, zorunlu anaerob bir bakteridir. Sağlıklı erişkinlerin % 3-5,

yeni doğanların % 60-70'inin barsak florasında bulunur; bu yüksek taşıyıcılık oranı sekiz ay kadar devam edip, daha sonra 2-3 yaşına doğru erişkin oranlarına düşer. Antibiyotik kullanıp ishal gelişmeyenlerde C. difficile kolonizasyon oranı % 5-15, hastanede yatanlarda % 10-25'dir^(2,4-6,12,13).

Antibiyotikle ilişkili ishale daha seyrek olarak Campylobacter jejuni, Salmonella spp., Clostridium perfringens tip C, Staphylococcus aureus ve Candida albicans da neden olabilmektedir. S.aureus enterokoliti, kolon ve rektumdan ziyade ileum ve çekumu tutar^(5,6).

Malignitelerin tedavisinde kullanılan kemoterapotikler de bu tabloya neden olabilir. Karbonhidrat ve kısa zincirli yağ asidi metabolizması değişiklikleri bu duruma neden olanlara diğer bir örnektir. Sistemik antibiyotikler normal florayı azaltır ve bakterilerin karbonhidratları yıkmasına engel olur. Sindirilmemiş karbonhidratların artmış yoğunlukları su rezorpsiyonunu engelleyerek intraluminal ozmotik yükü artırır

sekretuar bir ishale neden olur (4-6, 9,11,12).

Hastalığın oluşu

AİK, *C.difficile* tarafından salınan toksinlerle oluşmaktadır. Bu bakterinin toksin A ve B diye iki tip toksini söz konusudur. Toksin A, klinik bulguları oluşturan değişikliklerden sorumlu bir enterotoksindir; toksin B güçlü bir sitotoksindir. Toksinlerin hücre membranındaki reseptörlere bağlanması toksik etkiyi oluşturur. Her iki toksin mukozada inflamasyona yol açar; nötrofil, monosit ve dökülen enterositleri içeren proteinden zengin bir eksüda salımına neden olurlar. Ayrıca her iki toksin monositlerden aktive sitokin salınışından da sorumludurlar. *C.difficile* kökenlerinin yaklaşık % 25'i toksin üretmemektedir ve dolayısıyla bunların ishal ve kolite neden olması beklenmez(5,6,9,17,20).

Kolitin normal seyri aşağıdaki gibidir: Geniş spektrumlu antimikrobik maddeler, normal kolon florasını yok eder. Bu durum, fekal oral yolla bulaşan *C.difficile*'nin kolonda kolonize olması ile sonuçlanır(12,17,20). Kolonize olan bakteri toksinlerini salmağa başlar. Toksinler mukoza hasarı ve inflamasyona neden olup sonuçta ishal ve kolit tablosu gelişir. Bazı antimikrobik maddelerin düşük dozlarda bile *C. difficile* toksin salınışını uyurabildiği bildirilmiştir(4-6).

Klinik özellikler

Olguların 2/3'ünde antimikrobik kullanımı esnasında ishal gelişir. 1/3 olguda ishal antimikrobik kesildikten sonra başlamaktadır (6-8 haftaya kadar)(4-6).

Antibiyotikle ilişkili ishale en sık *C.difficile* neden olur. Diğer etkenlerle oluşan antibiyotik ilişkili ishalede genelde antibiyotiklere karşı bir toleranssızlık söz konusudur ve sporadik olarak görülürler (*C.difficile* ilişkili ishal hastanelerde endemik veya epidemik olarak görülür); klinik açıdan daha hafif seyirlidir; sigmoidoskopik inceleme normaldir(4-6,9).

C.difficile ilişkili hastalıklar değişik klinik tablolar oluşturur: a) asemptomatik taşıyıcılık, b) kolit geliştirmeyen antibiyotik ilişkili ishal, c) psödomembran yapmadan gelişen kolit, d) psödomembranöz enterokolit, e) fulminan kolit (4-6,9,15).

Antibiyotik ilişkili ishal hafif orta seyirlidir; olguların %15-25'i bu şekilde seyredir. Alt karın bölgesinde rahatsızlık hisseden hastada hafif bir duyarlılık saptanır. Sigmoidoskopik inceleme normaldir(5,6,9).

Psödomembran yapmadan gelişen kolitte günde 10'dan fazla dışkılama ve dışkı mikroskopisinde lökosit ve eritrosit vardır. Bulantı, kusma, ateş, kırgınlık, dehidratasyon, lökositöz (sola kaymayla birlikte) saptanır. Fizik muayenede karında distansiyon ve duyarlılık vardır. Sigmoidoskopide yaygın veya yamalı nonspesifik kolit saptanır(5,6,9).

Psödomembranöz enterokolit, daha ciddi seyirlidir. Dışkıda lökosit ve eritrositler bulunur. Daha ağır bulantı, kusma, ateş, kırgınlık, dehidratasyon, lökositöz (sola kaymayla birlikte) saptanır. Hastalık tablosuna lökomoid reaksiyon tarzında lökositöz (>40,000/mm³), protein kaybettiren enteropati ve buna bağlı hipoalbuminemi eşlik edebilir. Fizik

muayenede belirgin abdominal distansiyon ve duyarlılık vardır. Sigmoidoskopide özgül, 2-10 mm çapında sarımsı plaklar görülür(4,6,9,16).

Fulminan kolitte daha ciddi bir ishal veya paralitik ileus vardır veya kolonik dilatasyona bağlı olarak ishale azalma görülebilir. Diğer semptomlar letarji, ateş, taşikardi, karın ağrısıdır. Dilate kolon veya paralitik ileus düz karın grafisiyle gösterilebilir. Fizik muayenede akut karın bulguları saptanır. Peritoneal bulgular perforasyonu gösterir. Bu tip hastalarda sigmoidoskopi ve kolonoskopi kontrendikedir(4,6,9,16).

Komplikasyonlar

Ciddi dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, hipoalbuminemi, toksik megakolon, kolon perforasyonu gelişebilir(4,6,15).

Tanım

Sekiz hafta içinde herhangi bir antibiyotik kullanmış (kullanım süresine bağlı olmadan) veya en az üç gündür hastanede yatmakta olan bir hastada gelişen ishale antibiyotik ilişkili ishal öncelikle düşünülmelidir(2,4-9).

Hastaneye yatanların % 21-25'inde asemptomatik taşıyıcılık gelişir; asemptomatik taşıyıcıların % 37 kadarında ishal gelişebilir(14).

Aİİ/AİK/PME düşünülen hastanın dışkı örneği incelenmek üzere laboratuvara gönderilir.

Radyolojik incelemeler (düz karın grafisi, BT) gerek duyulursa yapılabilir.

Endoskopik inceleme

Endoskopi gerektiren durumlar tablo 1'de gösterilmiştir. Endoskopik incelemede eritemli, ödemli, ciddi inflamasyonlu ortamda özgül psödomembranlar görülür. Genellikle distal kolon tutulduğundan olguların çoğunda (% 65-70) sigmoidoskopi yeterli olmaktadır. 1/3 olguda lezyonların sağ kolonda yerleştiği durumda ise kolonoskopi gereklidir(4-6,9,11).

Endoskopik incelemenin PME'de duyarlılığı % 51, özgüllüğü yaklaşık % 100 olarak bildirilmektedir. *Cytomegalovirus* kolitinde de PME görünümü olabileceği hatırlanmalıdır(4-6,9).

Tablo1: *C.difficile* ilişkili ishallerde endoskopi gerektiren durumlar(9).

Hızlı tanı gerektiren durumlar (mikrobiyolojik testler gecikecekse)
Tanı testi duyarlılığı düşükse
Hastanın ileusu varsa
Hasta dışkılayamıyorsa
Ayırıcı tanıda diğer kolon hastalıkları düşünülüyorsa

Labortuvar tanım metotları

Sekretuar veya kanlı, müküslü olabilen dışkı makroskopik ve mikroskopik olarak incelenir.

Antibiyotik ilişkili ishale en sık etken olan *C.difficile* araştırılır. *C.difficile* toksinleri ısıya hassas olduğundan toksin araştırmak için dışkı laboratuvara buz içinde gönderilmelidir;

dışkı, laboratuvarında çalışma birkaç gün içinde olacaksa buzdolabında, aksi halde derin dondurucuda (-70°C) saklanır^(2,7,8,11, 15,16).

C.difficile uygun metotlarla saptanmazsa diğer etkenler (*Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp...) de uygun yöntemlerle araştırılır^(2,4-7,9).

C.difficile tanısında duyarlılıkları farklı olan değişik klinik mikrobiyolojik metotlar kullanılır: mikroskopik incelemeler, kültür, sitotoksinite veya immunolojik metotlarla toksin A/B aranması veya moleküler metotlar bunlar arasındadır. Dışkıdan doğrudan gaz-likit kromatografi ile *C.difficile* ilişkili ürünler saptanabilmektedir, ama günlük tanıda en sık immunolojik metotlarla toksin A/B aranmaktadır (1, 2, 7, 8,9,11,12, 14-16, 18-20).

Mikroskopi

Aİİ dışındaki tablolarda dışkıda eritrosit ve lökositler vardır. Dışkı Gram boyamasında floranın değiştiğini gösteren baskın bakteri görünümü saptanabilir, ama duyarlılık ve özgülük sorunları vardır. Direkt floresan antikor yönteminin toksin araştırma testlerle % 92 uyumlu olduğu saptanmış, ama aynı yöntemle sağlıklı kişilerde de % 62 oranında pozitif sonuç elde edilmiştir⁽⁷⁾.

Kültür

Klinik örnek at kanlı CCFA (Cycloserine-cefoxitin fructose agar) besiyerine ekilerek kültür yapılır. Sefoksitin manitol agar (kanlı/kansız) diğer bir selektif besiyeridir^(2,6,7,9).

Selektif besiyerlerine ekim yanında alkol veya ısı şokuyla spor seleksiyonu tekniği de kullanılır⁽²⁾.

C.difficile, CCFA besiyerinde, materyel ekiminden 24 saat sonra 2 mm çaplı, buzlu cam görüntüsü veren, sarımsı-beyazımsı renkli koloniler oluşturur; bu besiyerinde spor oluşturmaz. Kökenlerin yaklaşık % 25 kadarı toksin yapmamaktadır; bu nedenle üretim sonrasında toksin bakılmayan hallerde tek başına kültürle hastalık tanısı için karar verilmemesi gerekir. Ayrıca kültürün sonuçları ancak 3-5 gün içinde alınmaktadır, bu nedenle rutin tanıda ağırlıklı yeri yoktur^(4-7,9).

Doku kültürü sitotoksinite deneyleri

Doku kültüründe toksin tayini ve nötralizasyonu (*C.difficile* veya *C.sordellii* antitoksinleri ile) işlemi günümüzde tanıda altın standart metottur^(2,7,9). Değişik hücre kültürleri üzerine dışkı filtratının veya üretilmiş bakteri filtratının sitopatik etkisi araştırılır. Ticari kiti mevcut olmakla birlikte tam bir standardizasyonu henüz sağlanamamıştır^(2,23). Aİİ'de direkt dışkı sitotoksin nötralizasyon işleminde % 15-38 olguda yalancı negatif sonuç alınmaktadır⁽¹⁹⁾. Metotla 10 pikogram kadar toksin B saptanabilmektedir^(4,6,7). Yalancı pozitif sonuçlar antibiyotik kullanmış, ama ishali olmayan olgularda görülmektedir. Ayrıca iyileşmiş hastalarda da pozitif sonuçlar alınmaktadır; bu nedenle tedavinin etkinliğini izlemede yararlı değildir^(2,4-7,9).

Toksin A/B ve/veya glutamat dehidrogenazın immunolojik yöntemlerle saptanması

Hastalıktan sorumlu *C.difficile* toksin(ler)i: "counterimmun" elektroforez, ELISA ve immunkromatografi yöntemleriyle araştırılabilir^(2,7). Bu amaçla en yaygın kullanılan ELISA'dır.

Toksin A ve/veya B bakabilen değişik mikroplak ve membran ELISA kitleri hazırlanmıştır. Aİİ'de duyarlılıkları düşüktür (% 34), AİK'de % 70'leri aşan duyarlılık gösterirler. PME olgularında hemen daima pozitif sonuç alınmaktadır. ELISA ile 100-1000 pikogram seviyesinde toksin A veya B saptanabilmektedir. Negatif sonuçtan sonra alınan ikinci üçüncü örnekler % 5-10 oranında pozitif sonuç verebilmektedir. Bu testlerin özgülükleri yüksektir (% 88-100)^(2,4-6,16,19,23).

Bazı kökenlerin (% 1-3) toksin A salmadığı, sadece toksin B saldığı tanıda dikkate alınmalıdır^(1,5,7,20).

C.difficile ilişkili bir enzim ve genel bir antijen olan glutamat dehidrogenazı saptayan lateks aglütinasyon, "counter" immun elektroforez ve ELISA kitleri de geliştirilmiş olup bunların negatif tahmin değerleri yüksektir⁽⁸⁾. İlişkili enzim toksin yapmayan kökenlerce de salındığından pozitiflik kültürde üreme gibi değerlendirilir ve hızlı bir tarama testi olarak kullanılabilir⁽²³⁾.

Moleküler yöntemler

Tanıda moleküler yöntemler de denenmiştir. Bu amaçla DNA problemleri geliştirilmiştir. Toksikjenik gene yöneltilmiş primerlerle yapılan değişik PCR temelli uygulamalar ile duyarlı sonuçlar alındığı bildirilmiştir^(2,3,7,8).

Tedavi

Altta yatan neden ortadan kaldırılıp gerekli destek tedavisi sağlanmalıdır. Hastanın kullandığı antibiyotikler kesilir. Genellikle bu önlemlerle ishal bir hafta içinde sonlanır. Semptomatik düzelme amacıyla barsak hareketlerini azaltan antitomotiler ilaçların kullanılması kontrendikedir; bu tip ilaçlar toksin retansiyonu yaparak kolonun daha fazla haraplaşmasına neden olur^(4-6,9, 22).

Başlangıçta hastalık ciddiye veya antibiyotikler kesilmesine rağmen hastanın durumu kötüleşir veya ishal düzelmezse özgül antibiyotik tedavisi denir⁽²²⁾.

Antibiyotik verilmesi gerekli olursa, ilk tercih edilen ajan oral metronidazoldur. Daha önceki yıllarda vankomisin ilk tercih edilen antibiyotikti, ama özellikle enterokoklarda vankomisine direnç gelişimi üzerindeki katkısı nedeniyle dünya genelinde bunun kullanımı kısıtlanmıştır^(4-6,9).

Etkili tedavinin kriterleri, ateş varsa 24 saatte, ishalin 4-5 günde düzelmesidir⁽⁵⁾.

Metronidazol, oral yolla günde 3 defa 500 mg ya da günde 4 defa 250 mg, 10 gün süreyle kullanılır. Parenteral tedavi gerekli olduğu takdirde yalnızca metronidazol (3x500 mg, İV) kullanılır^(5,6,9,22).

Metronidazole in-vitro dirençli (NCCLS'e göre dirençlilik sınır değeri "breakpoint" 32 mg/L) olan kökenlerin varlığı bildirilmektedir ve dirence özellikle HIV enfeksiyonlu kişilerde daha sık rastlandığı bildirilmiştir⁽²²⁾.

Aİİ/AİK/PME tedavisinde ikinci tercih oral vankomisin olup, aşağıdaki durumlarda kullanılır (Tablo 2). Vankomisin, oral olarak günde 4 defa 125 mg, 10 gün süreyle kullanılır. Türkiye’de ağızdan verilecek özel şekli yoktur; gerekirse flakon formu bu amaçla doz ayarı yapılarak kullanılır.

Tablo 2: Aİİ/AİK/PME tedavisinde vankomisin endikasyonları^(5,6,9,20,22).

a) Metronidazole yanıt vermeyen hastalar
b) Metronidazole dirençli <i>C.difficile</i>
c) Hastanın metronidazolu tolere edememesi veya buna karşı allerjik olması veya etanol içeren başka bir solüsyon alıyor olması
d) Çok ciddi seyirli <i>C.difficile</i> ilişkili ishal veya kolit (kritik hasta)
e) <i>Staphylococcus aureus</i> ile ilişkili ishal

Seyrek de olsa bazı olgularda seyir çok ciddi olur ve cerrahi gerekebilir. Cerrahi endikasyonlar şunlardır: peritonit gelişmesi, sürekli ve giderek yükselen ateş, sebat eden belirgin lökositoz, bakteremi, antibiyotiklere cevapsızlık, bilgisayarlı tomografide barsak duvarında artan ödemle birlikte perikolonik inflamasyon varlığı. Tercih edilecek cerrahi metot ileostomiye birlikte subtotal kolektomidir. Kolon inflamasyonu ortadan kalkınca ileorektal anastomoz yapılır^(4,13,22).

Alternatif veya yardımcı tedaviler

Vankomisin kullanılması gereken hallerde teikoplanin (günde iki kez 100-400 mg, 10 gün süreyle) de uygulanabilir^(21,22).

Fusidik asit (günde 3 kez 500 mg, 10 gün), basitrasin (günde 4 kez 20-30 bin U, 7-10 gün; bazı kökenler basitrasine dirençlidir) tedavide kullanılabilecek diğer antibiyotik seçenekleridir^(21,22).

C.difficile ishalinin dört ayrı ajanla tedavi edildiği bir çalışmada klinik başarı oranları birbirine benzer bulunmuştur: Vankomisin % 94, teikoplanin % 96, fusidik asit % 93, metronidazol % 94⁽²¹⁾.

Toksin bağlayıcı etkiyle kolestramin, florayı düzeltici etkisi nedeniyle probiyotikler (*Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*) yardımcı tedavi araçları olarak kullanılabilir^(9,20-22). Tedavide probiyotiklerin yeri konusu başka bir bölümde anlatılacağından burada ayrıntıya girilmemiştir.

Relaps

Relaps 3-21 (ortalama 6) günde semptomların tekrarlaması olayı olup, % 20-25 oranında görülebilir. Relapslar genel olarak 10 günlük ek bir antibiyotik tedavisine cevap verir. Relaps durumunda yapılacaklar tablo 3’de özetlenmiştir^(4-6,16,22).

Tablo 3: Relaps durumunda yapılacaklar^(9,22).

1. Tanı doğrulanır
2. İshale katkı yapan ilaçlar kesilir ve nonspesifik destek tedavisi uygulanır
3. Özgül tedavi gerekirse oral metronidazol (7-10 gün) veya gereken hallerde vankomisin uygulanır
4. Relaps tedavisinden sonraki 2 ay içinde mümkünse hafif seyirli diğer enfeksiyonlarda antibiyotik kullanılmaz

Hastalıkta tekrarlayan nüks durumları söz konusudur; bu durumda oral metronidazol veya vankomisin yeniden denir. Vankomisin veya metronidazol ile oral 1-2 ay süreli veya aralıklı tedavi (gün aşırı veya birer hafta aralıklı) uygulanır^(5,6,9,22).

Vankomisin veya metronidazol verilmesi sonlanınca tedaviye kolestramin veya probiyotikler ile devam edilebilir^(9,22).

Bazı olgularda (%3-5) altıdan fazla tekrarlama olabilmektedir; tekrarlayan nüks durumunda uygulanabilecek diğer seçenekler tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4: Birden fazla nüks durumunda yapılabilecekler^(9,22).

Yedi gün süreyle oral vankomisin (125 mg, oral, günde 4 kez) + rifampin (600 mg, oral, günde iki kez). Yoğurt (tercihen probiyotik etkili bakterilerle mayalanmış) Antibiyotikle birlikte probiyotikler: <i>Lactobacillus</i> GG, <i>Saccharomyces boulardii</i> preparatları İmmün yetmezlikli olgularda İV immün globulin Florayı düzeltmek için sağlıklı kişinin taze dışkı veya dışkı kültürünün rektal yolla uygulanması

Korunma

Hastanelerde ve toplumda gereksiz antimikrobik madde kullanımından kaçınılmalıdır. Akılcı antibiyotik kurallarına sıkı uyum ve salgınlar ortaya çıkması durumunda antibiyotik kısıtlaması yapılması gerekebilir. Hekim, hemşire, sağlık personeli ve refakatçılar *C.difficile* ilişkili ishal ve epidemiyolojisi konusunda eğitilir^(4-6,9,14-16).

Hastanelerde, hastaların ayrımı sağlanmalı, hastalar özel tuvaleti olan tek kişilik odalarda yatırılmalı, enterik önlemlere (semptomatik hastalar özel odalara yerleştirilir, rektal termometrelerin kullanımından kaçınılır) ciddi bir uyum gösterilmelidir. *C.difficile* ile bulaşan her tür materyal steril edilir (alkalin gluteraldehit veya etilen oksid) ve kontamine çevre ve yüzeyler (hastane ortamında *C.difficile* sporları beş ay kadar yaşamını sürdürebilir) dezenfekte edilir (sodyum hipoklorit). Hastalar, hasta bakıcılar, hemşire ve hekimler başta el yıkama (her hastaya temas öncesinde eller yıkanır) ve gereğinde eldiven kullanmak (hasta temaslılar-hekim vd sağlık personeli- veya çevresindeki hastalar eldiven kullanır) olmak üzere diğer hijyenik önlemlere uymalıdır^(4-6, 9, 14-16).

Tartışmalı bir konu olmakla birlikte gereğinde *C.difficile* taşıyıcıları metronidazol veya vankomisin ile tedavi edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Alfa MJ, Kabani A, Lyerly D, Moncrief S, Neville LM, Al-Barrak A, Harding GK, Dyck B, Olekson K, Embil JM: Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *J Clin Microbiol* 2000;38:2706.
2. Allen SD, Emery CL, Lyerly DM: *Clostridium*, “Muray PR (ed): Manual of Clinical Microbiology, 8.baskı” kitabında s.835, ASM Press, Washington,

- DC (2003).
3. Arzese A, Trani G, Riul L, Botta GA: Rapid polymerase chain reaction method for specific detection of toxigenic *Clostridium difficile*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:716.
 4. Bartlett JG: Management of *Clostridium difficile* infection and other antibiotic-associated diarrhoeas, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8: 1054.
 5. Bartlett JG: Antibiotic-associated diarrhea, *N Engl J Med* 2002;346:334.
 6. Bartlett JG: *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 3.baskı" kitabında s. 670, W.B. Saunders Company, Philadelphia (2004).
 7. Brazier JS: The diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease, *J Antimicrob Chemother* 1998;41 (Suppl C):29.
 8. Delme'e M: Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease, *Clin Microbiol Infect* 2001;7:411.
 9. Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis, *Am J Gastroenterol* 1997;92: 739.
 10. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME: Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial, *Clin Infect Dis* 1997;24:324.
 11. Johnson S, Gerding DN: *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *Clin Infect Dis* 1998;26:1027.
 12. Kelly CP, Pathoulakis C, LaMont JT: *Clostridium difficile* colitis, *N Engl J Med* 1994;330:257.
 13. Klingler PJ, Metzger PP, Seelig MH, Pettit PD, Knudsen JM, Alvarez SA: *Clostridium difficile* infection: risk factors, medical and surgical management, *Dig Dis* 2000;18:147.
 14. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection, *N Engl J Med* 1989;320:204.
 15. Öztürk R: Antibiyotikle ilişkili ishal, "Öztürk R (ed): *İshal*" kitabında s.176, İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın No:13, İstanbul (1998).
 16. Pothoulakis C, LaMont JT: *Clostridium difficile* colitis and diarrhea, *Gastroenterol Clin North Amer* 1993;22:623.
 17. Savidge TC, Pan WH, Newman P, O'Brien M, Anton PM, Pothoulakis C: *Clostridium difficile* toxin B is an inflammatory enterotoxin in human intestine, *Gastroenterology* 2003;125:413.
 18. Spencer RC: The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease, *J Antimicrob Chemother* 1998;41:21.
 19. Stanek JL, Weckbach LS, Allen SD, Siders JA, Gilligan PH, Coppitt G, Kraft JA, Willis DH: Multicenter evaluation of four methods for *Clostridium difficile* detection: ImmunoCard C. *difficile*, cytotoxin assay, culture, and latex agglutination, *J Clin Microbiol* 1996;34:2718.
 20. Thomas C, Stevenson M, Riley TV: Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review, *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339.
 21. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W: Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *Clin Infect Dis* 1996;22:813.
 22. Wilcox MH: Treatment of *Clostridium difficile* infection, *J Antimicrob Chemother* 1998;41 (Suppl C):41.
 23. Wilkins TD, Lyerly DM: *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging, *J Clin Microbiol* 2003;41:531.