



Clostridium difficile Epidemiyoloji, Tanı ve Tedavisi

Dr. Özlem Güzel Tunçcan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

Clostridium difficile -Tarihçe

1893	Finney mide operasyonu sonrası postmortem olarak difteritik psödomembranları tanımlamış (<i>S. aureus</i> düşünölmüş)
1935	Yenidoğanlarda “ <i>Bacillus difficilis</i> ” adı ile gram pozitif anaerobik basiller. Sağlıklı infantların %50’sinin fekal florasında bulunduğu saptanmış
1950-1970	Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile antibiyotik ilişkili ishal/ kolit daha çok gözlenmeye başlamış
1978	ilk olarak Pseudomembranöz kolit ve antibiyotik ilişkili ishal tanımlanmış, vakaların çoğunda <i>C. difficile</i> etken olarak saptanmış. Klindamisin kullanımı ile semptomların daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Donald EF: *Clostridium difficile* infection: Emerging Pathogens: Implications for the Future, 2000

Thielman NM, Wilson KH: Antibiotic-associated colitis. In Principles and Practice of Infectious Diseases. Yedinci baskı. Benett (ed) Mandell GL, JE Dolin R.(eds), Churchill Livingstone, New York 2010

Clostridium difficile -Tarihçe

1979'da	<i>C. difficile</i> 'ye bağlı PMK'in ilk basamak tedavisi olan vankomisin uygulanmıştır. İngiltere Sağlık Güvenlięi Komitesi, PMK'in en sık nedeni olarak belirlenen klindamisin ve linkomisinin kullanımını kısıtlamışlar
1980'lerden itibaren,	ABD en önemli nozokomiyal ishal etkeni olarak tanımlanmış
1989-1992 yıllarında	klindamisin yoğun kullanılması ile klindamisin dirençli (J suşu) ABD hastanelerin de salgınlar yapmıştır.
2003-2006 yıllarına gelindiğinde	daha şiddetli, standart tedaviye dirençli relapsları yüksek olan <i>C. difficile</i> infeksiyonları tanımlanmıştır.

Antibiyotik ilişkili ishal - Tanımı

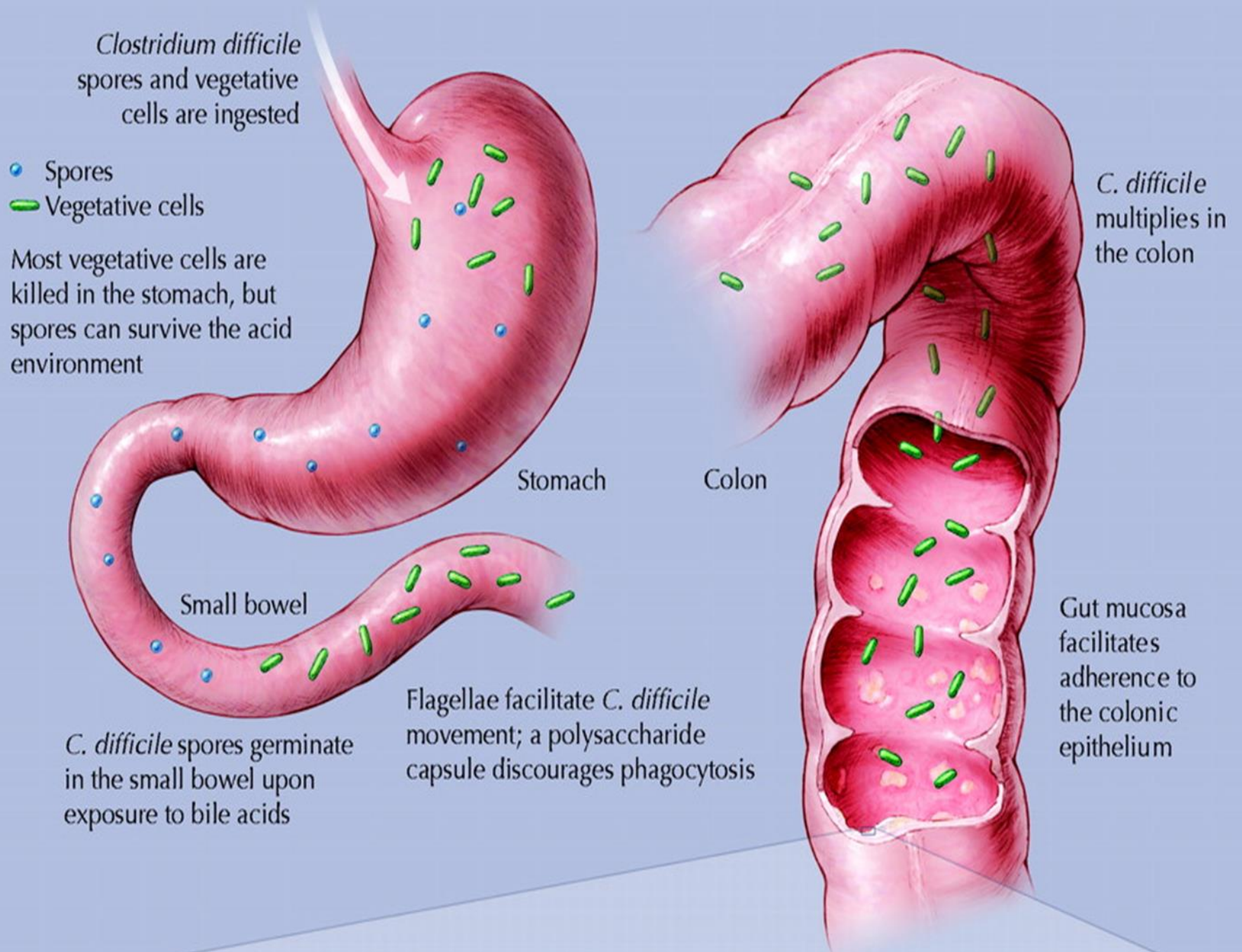
Çoğunlukla antibiyotik kullanımı sırasında veya sonrasında gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan ishaller olarak adlandırılır

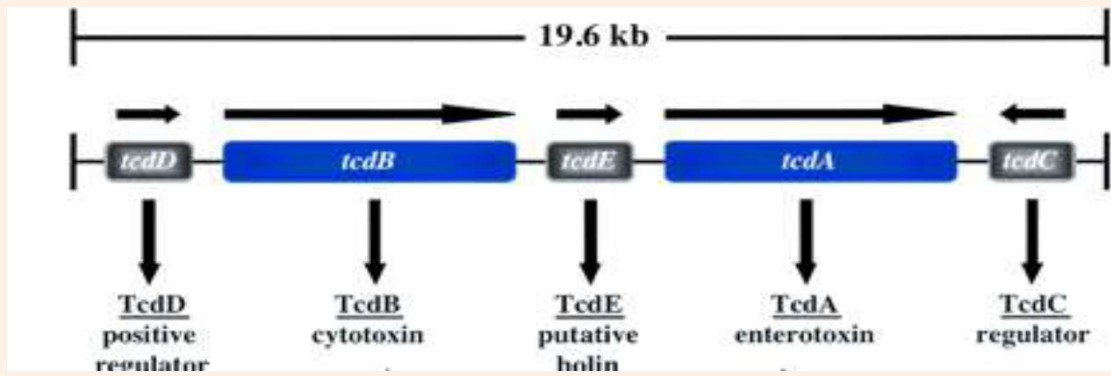
- Bu ishallerin önemli bir kısmından *C. difficile* sorumlu olmaktadır.
 - Antibiyotik ilişkili ishal nedeni olabilen nadir etkenler

Toksijenik *C. perfringens*,
S. aureus,
Toksin üreten *K. oxytoca*,
Penisiline bağlı akut segmental hemorajik kolit,
Kandida

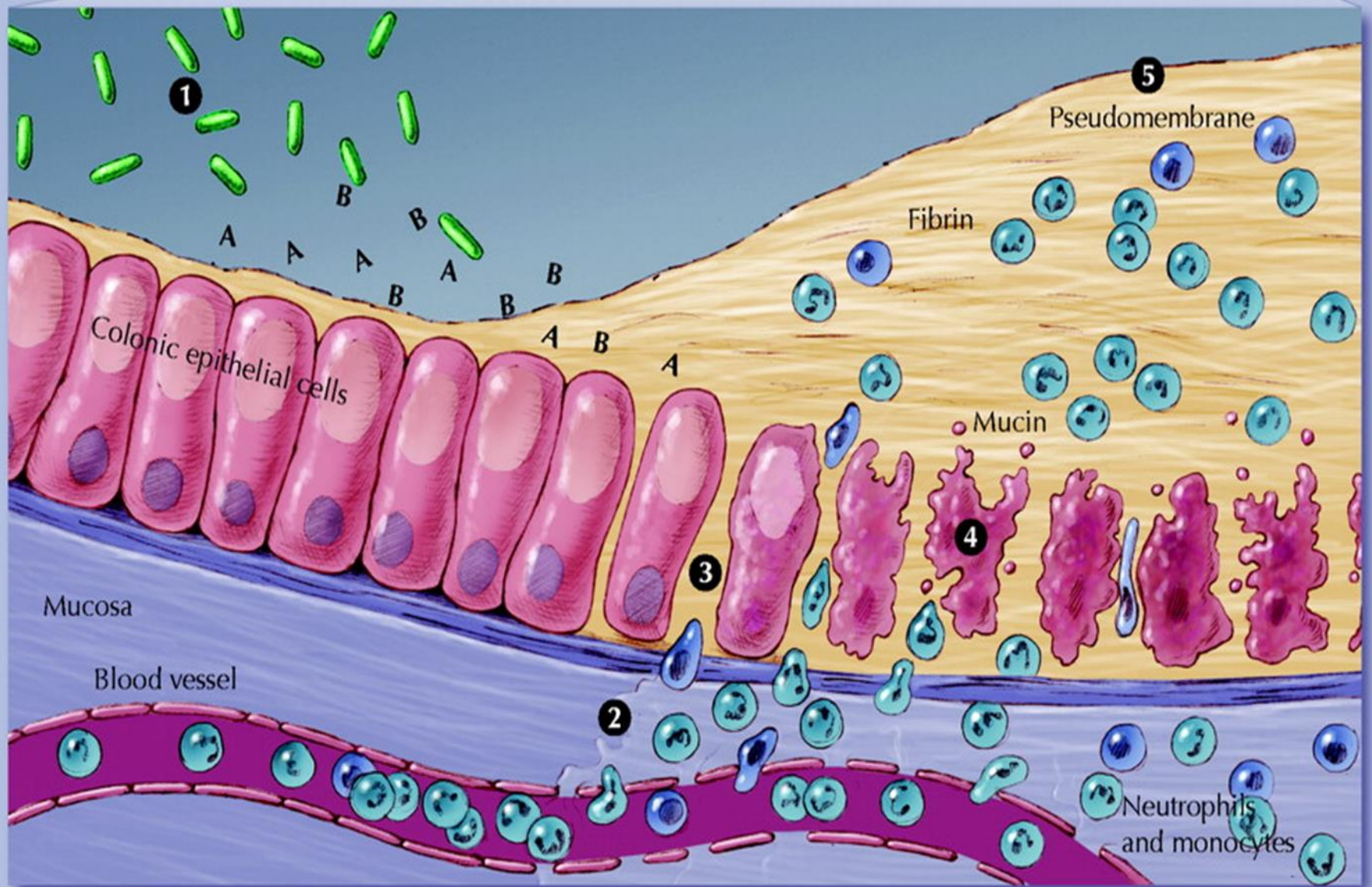
Clostridium difficile- Patogenez

- *C. difficile* diyaresinin gelişmesi için hastaların enfeksiyona duyarlı olmalarının yanı sıra;
 - ya *C. difficile* ile kolonize olmaları
 - ya da ekzojen yoldan etkeni edinmeleri gerekir.
- **Patogeneze** ilk şart kolon florasının baskılanmasıdır.
 - (antibiyotik veya antineoplastikler ile)
- Bunu takiben fekal-oral yolla bulaşan *C. difficile* ile gelişen kolonizasyon, bakterinin çoğalması ve toksin salgılanması izler.





- **Toksin A:** intestinal sıvı sekresyonlarını indükleyen, mukus permeabilitesinde artışa ve mukozal enflamasyona neden olan bir enterotoksindir.
 - Ayrıca epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarını çözerek toksin B'nin girmesine yardım eder.
- **Toksin B:** toksin A'dan 1000 kat daha sitotoksiktir.
 - Makrofaj kökenli TNF-alfa ve lipoksijenaz aracılığı nötrofillerin yoğun şekilde toplanmasının stimule eder
- Sonuçta hemoraji-nekroz-enflamasyon ile barsak lümenine sıvı ile birlikte protein sızması olayı gelişir.



C. difficile vegetative cells produce toxins A and B and hydrolytic enzymes (1). Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor-alpha and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment (2),

opening of epithelial cell junctions (3) and epithelial cell apoptosis (4). Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation (5) and watery diarrhea.

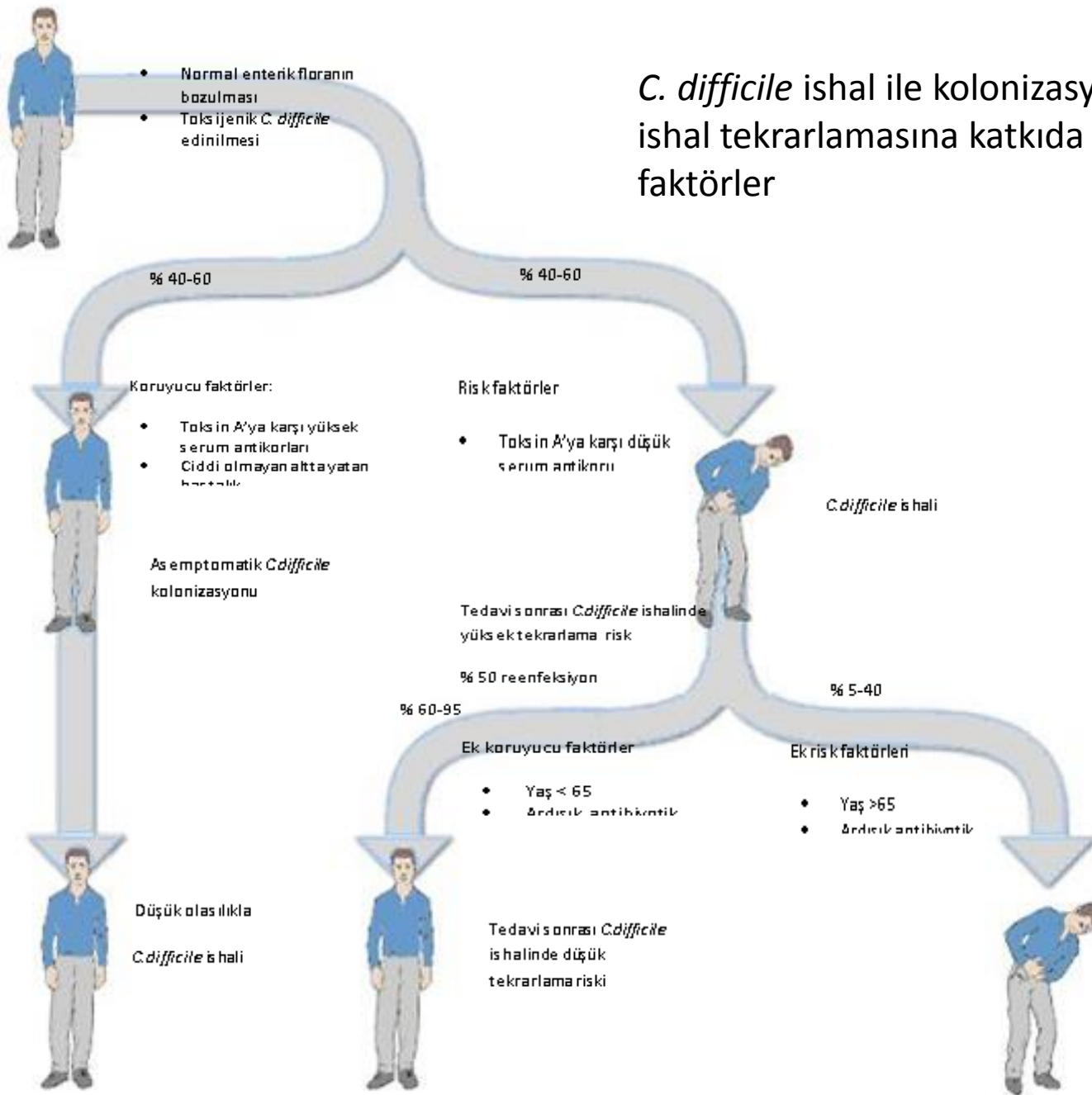
***C. difficile* ishaline neden olan antibiyotik ve antineoplastik ilaçlar**

Sıklıkla	Klindamisin, Ampisilin, Amoksisilin, Sefalosporinler(2. ve 3. kuşak)
Daha az sıklıkla	Kinolon, Tetrasiklin, Sülfonamid, Makrolid, Kloramfenikol, Trimetoprim, 5 FU, metotreksat, doksorubisin,siklofosfomit
Çok nadir	Parenteral aminoglikozit, Metronidazol, Basitrasin, Vankomisin

C. difficile- Risk faktörleri

- İleri yaş >65 yaş
- Hastanede yatış süresi
- Antibiyotiklere maruziyet
- Kanser tedavisi
- Üremi
- Nazogastrik veya endotrakeal tüp varlığı
- GIS operasyonu
- Alta yatan hastalığın şiddeti
- Mide asiditesini azaltan ilaçlar
 - (1.4-2.7 kat arasında riski artırıyor)

C. difficile ishal ile kolonizasyon, ishal ve ishal tekrarlamasına katkıda bulunan faktörler



C. difficile- Klinik

Tipik bulgular

- Sulu ishal
- 10-15 üzeri barsak hareketi
- Ateş
- Karın ağrıları krampları,
- Açıklanamamış lökositoz

Atipik bulgular

- Ateş
- Karın ağrısı ve distansiyonu
- Lökositoz
 - >30 000 hücre/mm³
 - >%50 transplant hastalarında
- CT: şiddetli kolit

C. difficile- Klinik

- *C.difficile* ishali
 - (hafif, orta form kolonoskopi normal)
- *C.difficile* koliti
 - (şiddetli form koloskopide eritematöz kolit)
- Psödomembranöz enterokolit (PME)
 - (sistemik hastalık , lökositoz >20.000hücre/ml,hipoalbuminemi 3g/dl, kolonda sarımsı plaklar)
- Fulminan kolit
 - (ileus, toksik megakolon, kolonik perforasyon)

C. difficile-Komplikasyon

- Dehidratasyon
- Elektrolit bozuklukları
- Hipoalbuminemi
- Hipotansiyon
- Böbrek yetmezliği
- İleus
- Toksik dilatasyon
- Toksik megakolon
- Barsak perforasyonu
- SIRS
- Sepsis ve ölüm

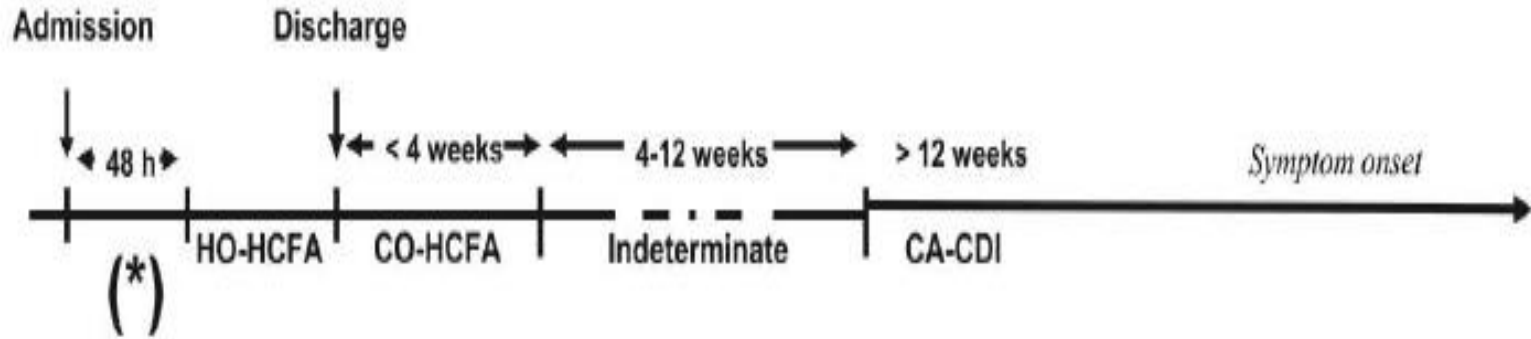
SHEA-IDS A GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile*
Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare
Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases
Society of America (IDSA)

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Ciaran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD;
L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

Çoğunlukla ishal semptomu varlığı ile ya ***C. difficile* toksinin** ya da **toksijenik *C. difficile*'nin** dışkı testinde pozitif saptanması ya da **pseudomembranöz kolitin** kolonoskopik ve histopatolojik olarak saptanması olarak tanımlanmış

Hastaların çoğunluğunda, son 8 hafta içinde antibiyotik kullanım öyküsü olmasına rağmen çok nadir antibiyotik öyküsü olmaması nedeniyle, **antibiyotik kullanımı kriter olarak tanımlamanın içine koyulmamıştır.**



- Klavuzda, vakaların, toplum kökenli veya hastane kökenli olarak ayrılması ve sürveyans için standart tanımların belirlenmesi önerilmekte

- *C. difficile* ilişkili infeksiyon için maruziyetinin sürveyans tanımları
 - Toplum başlangıçlı sağlık bakım ilişkili infeksiyon
 - Nozokomiyal başlangıçlı sağlık bakım ilişkili infeksiyon
 - Toplum ilişkili *C. difficile* infeksiyonu

Hastanede ortaya çıkan veya sağlık bakım ilişkili CDİ sürveyansının vaka/10 000 hasta günü olarak yapılması önerilmektedir.

C. difficile ilişkili ishal

- **Nozokomiyal** antibiyotik ilişkili ishallerin **%15-25'inden** sorumludur
- ABD 1996-2003 yılları arasında bu sıklık ikiye katlanmıştır
- ABD'de 1999-2007 yılları arasında en sık **gastroenterit ilişkili ölümlere** önemli bir katkısı olduğu gösterilmiş
- Kanada hastanelerinde ise
 - 1997-2005 yılları arasında
 - 10000 hasta gününde 3,8'den 9,5'a ve
 - Her 1000 yatışta 3,4'den 8,4 artışı gösterilmiştir

Cohen SH et al. IDSA Guidelines 2010

Hall AJ, et al. The roles of C. difficile and norovirus among gastroenteritis-associated deaths in the United States, 1999-2007. CID 2012

C.difficile infeksiyonu-bulaş

- Çevrede yıllarca kalabilmektedir
- *C. difficile* taşıyan hasta ile aynı odada kalan kişilerin *C. difficile* kazanması (3.2 güne karşı 18.9 gün) oldukça kısa sürede olmaktadır
- Özellikle asemptomatik taşıyıcıların
 - çevre kontaminasyonu,
 - sağlık çalışanlarının elleri,
 - steteskop,
 - önlük,
 - hastaya yakın eşyaların
- *C. difficile*'nin canlı formları ile kontaminasyonu sonucu bulaş daha da artmaktadır

Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec

Jacques Pépin, Louis Valiquette, Benoit Cossette CMAJ - OCTOBER 25, 2005 - 173(9)

Fast-tracked article. Early release, published at www.cmaj.ca on Sept. 22, 2005. Revised Sept. 29, 2005

Kanada hastanelerinde **yatan hastalar** arasındaki **insidansı**

1991-2002 her 1000 kişide 3'ten 12'ye

2003-2004 her 1000 kişide 25'ten 43' arttığı


Toksik megakolon ve kolektomi gereksinimi olan şiddetli ve dirençli vakalar oranlarında belirgin artış saptanmış. Vakaların

- %10'unda yoğun bakım ihtiyacı
- %2,5'unda acil kolektomi ve
- %18 mortalite olduğu gösterilmiştir.

Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity

Jacques Pépin, Louis Valiquette, Marie-Eve Alary, Philippe Villemure, Anick Pelletier, Karine Forget, Karine Pépin, Daniel Chouinard

CMAJ 2004;171(5):466-72

 Fast-tracked article. Published at www.cmaj.ca on Aug. 4, 2004.

- 1991 ile 2003 yılları
- Kanada da şiddetli *C. difficile* ilişkili ishal sıklığında 4 kat arttığı gösterilmiş
- Quebec bölgesinde (Kanada) yaşanan şiddetli *C. difficile* salgınından sonra ABD'de 8 hastane, 6 eyalette de salgınların görülmesi üzerine
- CDC tarafından *C. difficile* infeksiyonun şiddetinin ve sıklığının arttığı bildirilmiştir.

Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity

Jacques Pépin, Louis Valiquette, Marie-Eve Alary, Philippe Villemure, Anick Pelletier, Karine Forget, Karine Pépin, Daniel Chouinard

CMAJ 2004;171(5):466-72



Fast-tracked article. Published at www.cmaj.ca on Aug. 4, 2004.

- Nozokomiyal infeksiyonlar 2000'li yıllardan sonra şiddeti ve insidansı dramatik olarak artmış
- 1721 vakanın retrospektif değerlendirilmesi sonucunda 1991-2003 yılları arasında her 100 000 'de 4 kat artış (35.6/156.3)
- 65 yaş üzeri olanlarda 10 kat artış olduğu belirtilmiştir.

C. difficile: Yeni epidemiyolojisi?

- CDC 2005'te 4 eyalette araştırmasında
- 23 toplum kaynaklı *C. difficile* vakası
- 10 peripartum vaka
- 4 yakın temaslı geçiş
- %24'ünde antibiyotik teması olmayan vaka

- Sonuçta değişen epidemiyolojik özellikler olarak
 - yakın temaslı geçiş,
 - genç yaş,
 - antibiyotik maruziyet yokluėu

- Özellikle Kuzey Amerika, Japonya ve Avrupa da 2002 2006 yıllarında *C. difficile*'ye bağlı salgınlarda ciddi bir artış görülmüş
- Daha ağır klinik tabloya ve mortalitede belirgin artışa neden olan “NAP1/BI/027” hipervirulan suşu (daha virulan ve daha fazla toksin üreten) tanımlanmıştır
- *C. difficile* type 027 İngiltere, İrlanda, Hollanda, Belçika, Lüksemburg, Fransa, Polonya, Danimarka, Avusturya

Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec

Clinical Infectious Diseases 2005;41:1254-60

Jacques Pépin,¹ Nathalie Saheb,² Marie-Andrée Coulombe,¹ Marie-Eve Alary,¹ Marie-Pier Corriveau,¹ Simon Authier,¹ Michel Leblanc,³ Geneviève Rivard,¹ Mathieu Bettez,¹ Valérie Primeau,¹ Martin Nguyen,¹ Claude-Émilie Jacob,¹ and Luc Lanthier²

Departments of ¹Microbiology and Infectious Diseases and ²Medicine, University of Sherbrooke, and ³Department of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Quebec, Canada

- Florokinolonların yaygın kullanımı ile daha virulan ve daha fazla toksin üreten) suşun ortaya çıkışı arasında korelasyon gösterilmiştir.
 - “NAP1/BI/027”
- *C. difficile* ilişkili ishal için önemli risk faktörü olduğu belirlenmiş.

Toplum kaynaklı *C. difficile* İnfeksiyonu

- Avrupa da 2005'ten itibaren ribotype 78 ortaya çıkmış ve bu kökenin type027 benzer şiddette kliniğe neden olduğu gösterilmiştir.
- 2005 -2008 yılları arasında Hollanda da 1687 hasta örneğinde 078 type %3'ten %13'e arttığı saptanmış
- Bu suşun daha çok genç erişkinlerde ve toplum ilişkili CDI'larında tanımlanmıştır.

Toplum kökenli hastalar

- daha çok genç sağlıklı kişilerde ve
- daha çok bayanlarda görülmekte
- Antibiyotik maruziyeti,
- Asit supresyonu,
- Kanser durumlarında da daha fazla görülebilmektedir.
- Antibiyotik maruziyeti olmadan da evcil hayvan teması, parakende gıda ürünleri ile de görülebilmektedir.

Goorhuis A, et al. Emergence of Clostridium difficile infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. CID 2008

C. difficile pozitiflik oranı

Grup	pozitiflik oranı
Psödomembranöz enterokolit	95-100
Hastanede yatanlar	20
Sağlıklı erişkinler	0-3
Sağlıklı yenidoğan ve bebekler	25-80

Bartlett JG, Antibiotic associated diarrhoea CID, 1992

Grup	C. difficile pozitiflik oranı
Asemptomatik taşıyıcılığın, Hastaneye yatış öyküsü olmayan sağlıklı erişkinlerde	<%2-3
Uzun dönem bakım merkezlerinde	%5-7,
Yoğun bakım ünitelerinde	%7-26,
CDI'nin endemik olduğu merkezlerde	%20-50'lere ulaşabilmekte

Riggs MM, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic C. difficile strains among long-term care facility residents. CID 2007

Bu yerlerdeki *C. difficile* şuşlarının virulansı daha yüksek, transmisyonunun daha çok olduğu gösterilmiştir

- Transplant alıcılarında insidans

- Karaciğer %3 – 7
- Böbrek % 3.5 – 16
- Böbrek-pankreas %1.5 – 7.8
- Kalp %15
- Akciğer %7 – 31

- En yüksek insidans ilk 3 ay içerisinde
- 4 hafta için de risk %40 olarak belirtilmiş

Cohen SH et al. IDSA Guidelines 2010 al. AJT 2

Cohen SH et al. IDSA Guidelines 2010
Dubberke ER et al. AJT 2009

C.difficile- salgınları

- 2003, 2 salgın hipervirulan suş ile Montreal, Quebec and Calgary, Alberta, Kanada. 2005'te, Toronto, Ontario hastanelere yayılmış
- 2003-2005 İngiltere'de salgın NAP1/027 suşu Kanada ile benzer
-
- 2007 -2008, İrlanda 31 fatal vaka
- 2007, Finlandiya da 027 suş yayılımı 115 hastanın 10'u fatal seyretmiş
-
- 2010, Danimarka toplam 138 fatal hasta 027 suş ile
- 2010, 14 Avustralya 2 yıl sonra bu suş, Yeni Zelanda da saptanmış
- 2011 Ontario, Kanada 26 fatal vaka görüşmüş

C. difficile- Türkiye

- Türkiye de *C.difficile* ile ilgili çalışma sayısı azdır.
- Bu çalışmalarda da CDI'larının sıklıkla hafif formlarda seyrettiği bildirilmektedir.

C. difficile- Türkiye

- Cerrahpaşa Üniversitesi
- 2001-2006 Antibiyotik ilişkili kanlı ishali 21 hasta izlenmiş.
 - Gaita örneklerinde kültür, *C. difficile* toksin A/B incelenmiş.
 - Uygun hastada kolonoskopi yapılmış
- Hastaların ilk antibiyotik maruziyetinden 6 saat-14 gün içinde şikayetler başlamış ve 6 saat ile 21 gün arasında sürmüştü.
- Hastaların %85'inde en sık SAM kullanımı saptanmış
- 6 (%29) hastada *C. difficile* toksin A/B
- 11(%51)'inde *K. oxytoca* saptanmış
 - *Klebsiella* ile *C. difficile* birlikte varlığı gösterilmiş

Yilmaz M, Bilir YA, Aygün G, Erzin Y, Ozturk R, Celik AF. Prospective observational study on antibiotic-associated bloody diarrhea: report of 21 cases with a long-term follow-up from Turkey. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012

C. difficile- Türkiye

- Uludağ Üniversitesinde
2004-2005 nozokomiyal vakalarda insidans:
 - 1000 hastane gününde 0,6 ve
 - her 1000 hastada 5 olarak saptanmışÖncesinde kemoterapi kullanmanın önemli predispozan faktör olarak bulunmuş
Nozokomiyal ishalleri hastaların %43'ünde *C.difficile* ishalleri olarak saptanmış.
Vakalar şiddetli değilmiş
PCR ile 4 suş ribotype 002 ve 1 suş ribotype 012 olarak saptanmış

C. difficile- Türkiye

GATA'da bir şiddetli vaka bildirilmiş. Pseudomembranöz kolitli fulminan gidişli bir hasta sol kolon rezeksiyonu ile başarılı tedavi edilmiş.

Yağci G, Kaymakçiođlu N, Demiriz M, Cetiner S. Fulminant pseudomembranous colitis of the left colon successfully treated by surgical resection. Turk J Gastroenterol. 2005

Cerrahpaşa Üniversitesinde 16 ay periyodunda nozokomiyal ishalleri 226 hasta incelenmesinde *Clostridium difficile* toksinleri A veya B %5.5 olarak saptanmış

Aygun G, Yilmaz M, Yasar H, Aslan M, Polat E, Midilli K, Ozturk R, Altas K. Parasites in nosocomial diarrhoea: are they underestimated? J Hosp Infect. 2005

C. difficile- Türkiye

- Erciyes Üniversitesinde gastroenteroloji
 - Latex aglutinasyon testi ve toksin A ile *C.difficile* bakılmış
 - Nozokomiyal ishalleri (n:50) hastalarda %14
 - Ayaktan ishalleri erişkin hastalarda %27.7
 - kronik inflamatuvar barsak hastaları negatif
 - Sağlıklı gönüllülerde asemptomatik taşıyıcılık %3,3
- Yatan hastalarda klindamisin ayaktan hastalarda SAM, yatan hastalarda enema önemli risk faktörü olarak bulunmuş
- İmmünyüpresif, DM ve Üremili hastalarda daha sık saptanmış

Gursoy S, Guven K, Arikan T, Yurci A, Torun E, Baskol M, Ozbakir O, Yucesoy M. Clostridium difficile infection frequency in patients with nosocomial infections or using antibiotics. Hepatogastroenterology. 2007

**ANTİBİYOTİĞE BAĞLI İSHAL GELİŞEN
NÖTROPENİK VE NÖTROPENİK OLMAYAN
HASTALARDA CLOSTRIDIUM DIFFICILE
TOKSİN SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ**

THE FREQUENCY OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE TOXIN IN
NEUTROPENIC AND NON-NEUTROPENIC PATIENTS WITH
ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA AND ANALYSIS OF THE
RISK FACTORS

Özlem GÜZEL TUNÇCAN¹, Fatma ULUTAN¹, Resul KARAKUŞ²

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı, Ankara.
(oz_guz@yahoo.com)

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara.

- *C.difficile* toksin A 21 hasta(%14.09)
 - Nötropenik %13.51
 - nötropenik olmayan %14.66
- *C.difficile* toksin A/B 34 hasta (%22.8)
 - Nötropenik %24.32
 - nötropenik olmayan %21.33
- Nötropenik grupta toksin pozitiflerde, negatiflere göre
 - tanıya kadar geçen hospitalizasyon süresi
 - antibiyotik kullanım sürelerinin (gün olarak) anlamlı ölçüde daha kısa olduğu gösterilmiştir.
- Nötropenik grupta, nötropenik olmayanlara göre
 - ishale kadar geçen hospitalizasyon sürelerinin insidans yoğunluğu daha az olarak tespit edilmiştir.

- *Clostridium difficile* infection in Europe: the first pan-European hospital-based survey
- M.P. Bauer,^{1,2} D.W. Notermans,¹ B.H.B. van Benthem,¹ J.S. Brazier³, M.H. Wilcox,⁴ M. Rupnik,⁵ D.L. Monnet,⁶ J.T. Van Dissel² and E.J. Kuijper,² on behalf of the ECDIS Study Group.

Turkey: B. Levent (N.C.), Refik Saydam National Hygiene Center, Ankara; S. Kacar (L.C.), Yuksek Ihtisas Hospital, Ankara; G. Hascelik, Hacettepe University Medical Faculty, Ankara; B. Sener , Hacettepe University Medical Faculty, Ankara; O. Azap (L.C.), Baskent University Hospital, Ankara; H. Arslan (L.C.), Baskent University Hospital, Ankara; M. Sinirtas (L.C.), Uludag University, Bursa; H. Akalin (L.C.), Uludag University, Bursa; N. Ulger (L.C.), Marmara University, Kadikoy, Istanbul; G. Soyletir (L.C.), Marmara University, Kadikoy, Istanbul;

C. difficile -Tanı

- *C. difficile* veya toksin testleri ishalleri hastada yapılmalıdır.
 - (*C. difficile*'ye bağlı ileus düşünülmedikçe)
- Asemptomatik veya tedavi sonrası kür için hastaların dışkı incelemesinin yapılması önerilmiyor.

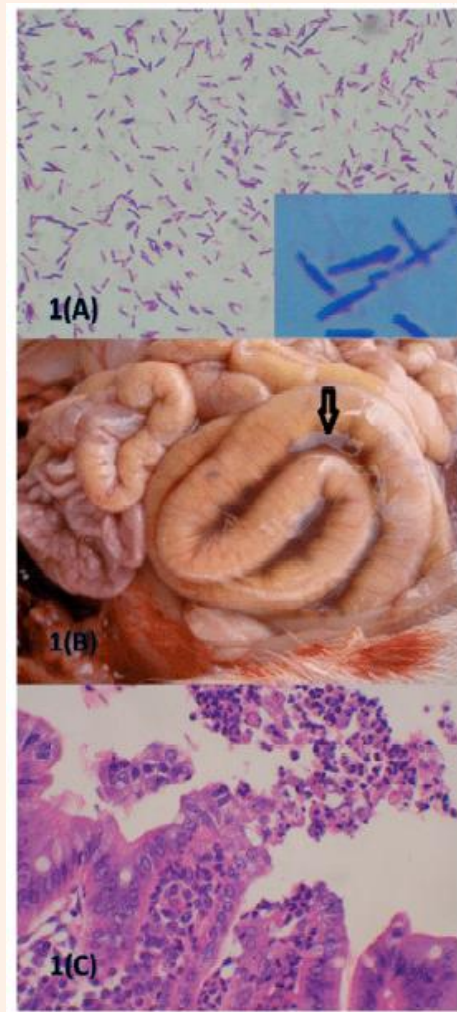
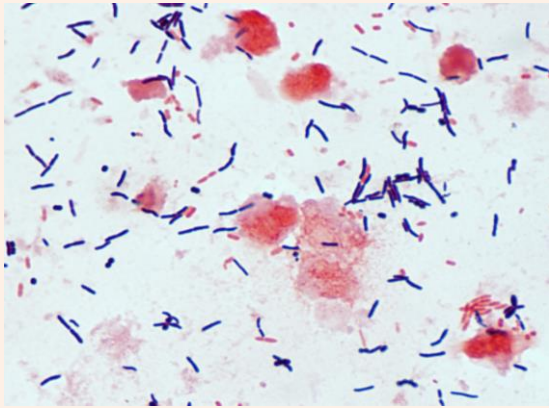


Figure 1 - 1(A) – Morphology of *C. difficile* in a Gram stain. Gram-positive rods with subterminal spores. Detail: endospore of *C. difficile* in a Gram stain. 1(B) – Piglet: Mesocolon edema. 1(C) – Piglet: Colon. Severe goblet cell loss and severe necrotizing neutrophilic colitis with intense infiltration of neutrophils from the lamina propria to the intestinal lumen in a colon

C.difficile tanı-tarihçe

1970'lerden sonra	PMK nedeninin toksin olduğu ilk olarak Larson ve ark. tarafından bakteriyel toksinlerden şüphelenilmiş ve HeLa hücrelerine sitopatik etkisi gösterilmiştir (gaita kültürünün negatif olması ve endoskopik olarak psödomembranların gösterilmesi)
1990'lı yıllarda	Woods ve arkadaşları tarafından lateks aglutinasyonu, doku kültüründe sitotoksik etki, immuno assay ile ilgili çalışmalara başlanmıştır
1991 ve 1992'de	Toksin A ve toksin B saptayan ELISA metodları geliştirilmiştir

Thielman NM, Wilson KH: Antibiotic-associated colitis. Benett (ed) Mandell GL, JE Dolin R.(eds), 2010




C. difficile -Tanı

- **Mikroskopik inceleme:** Dışkıda eritrosit ve lökositler, Gram boyamasında baskın olarak *C.difficile*
 - subterminal sporlu, gram pozitif, çomak şeklinde saptanabilmektedir, ama tanı değeri yoktur
- **Floresan mikroskop** ile *C. difficile* duvar antijenlerine karşı işaretlenmiş antikolar kullanılarak yapılan bu testte kültür ve sitotoksisite testi ile %93 korelasyon göstermektedir.
 - Ancak bu test ile sağlıklı erişkinlerin gaita örneklerinde de %62 pozitiflik bulunmuştur

C. difficile -Tanı

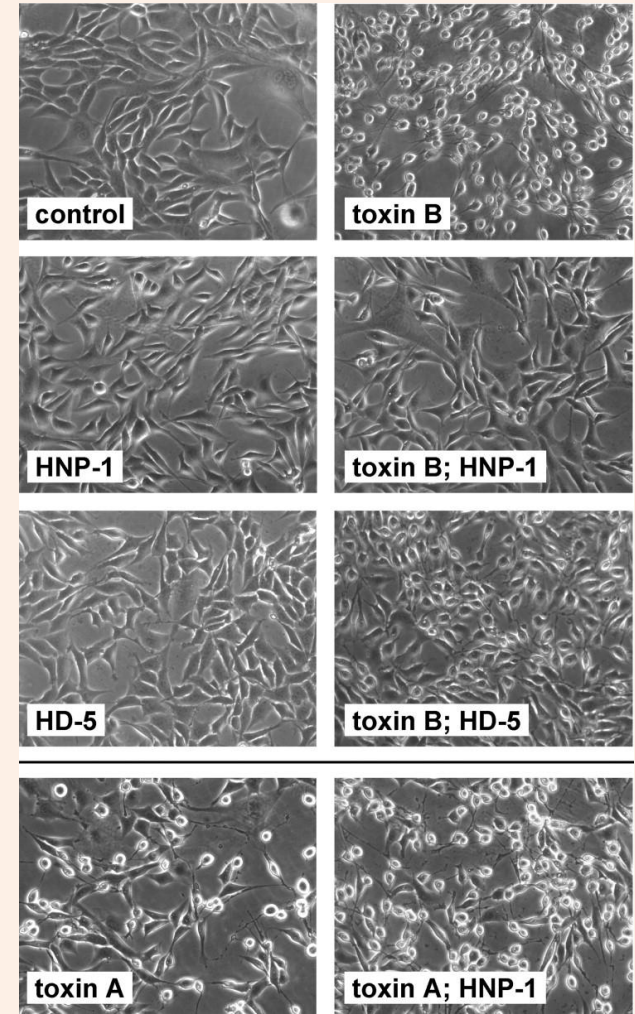


Selektif Anaerobik Kültür:

- *C. difficile*, CCFA(cycloserine, cefoxitin,fructose agar) besiyerinde tipik kokulu, sarı koloniler meydana getirir
- Wood ışığında floresan verir. 
- Kültür en duyarlı testtir fakat toksin üreten suşlara özgül değildir.
- Ayrıca rutin olarak uygulanması zor, pahalı, zaman alıcı ve deneyimli kişi gerekmektedir.
- Ancak tiplendirme avantajı olup, özellikle salgınlarda epidemiyolojik çalışmaların temelini oluşturur.

C. difficile -Tanı

- **Hücre kültüründe toksin tayini:**
- Diğer yöntemlere göre **altın standarttır.**
- Kültür sonrası toksijenik izolatin saptanması için yapılan, duyarlılığı ve özgül yüksek bir yöntemdir.
- Ancak 3-9 gün sürmektedir.



C. difficile -Tanı



Enzyme immunoassay (EIA) ile *C. difficile* glutamate dehydrogenase (GDH) saptanması:

- GDH toksijenik olan ve olmayan *C. difficile*'nin ürettiği temel enzimdir.
- Eskiden lateks ağıltinasyonu kullanılıyordu
- Şimdi EIA GDH sensitivite %85-95 spesifite %89-99
- Negatifse CDI yoktur.
- Pozitifse hücre kültüründe toksini konfirme etmek gerekli
- Başlangıç tarama testi olarak kullanılabilir.
- Pozitif çıkarsa PCR gibi daha spesifik tanı ile tanımlanabilir.
- 1 saatten kısa sürede sonuç alınabilir.

C. difficile- Tanı

EIA ile *C. difficile* toksin A and B saptanması:

- Toksin A+B (%2 izolatta toksin A negatif)'nin saptanması
- En sık kullanılan tanı metodu
- Bu yöntemin duyarlılığı %75, özgüllüğü %99'dur.
- 100-1000 pg toksin varlığında test pozitif olarak saptanmaktadır.
- Uygun koşullarda bekletilmeyen gaita örneklerinde toksin azalmasına bağlı olarak yalancı negatiflikler saptanabilir.
- Ticari olarak kolay ulaşılan, ucuz ve 1 saat için sonuç vermektedir.



İmmunokromatografik yöntemler



- Toksin A+B
- GDH
- Toksin A+B+GDH

C. difficile toksin A testi (Oxoid^R, Toksin Detection Kits, İngiltere)

Gaita örnekleri ya hemen ya da hemen incelenemeyecekse alındıktan sonra buzdolabında 2-8°C de saklanarak 72 saat içinde test edilmeli

Test: monoklonal antikolarla kaplı lateks partiküllerine, toksinin tutunması

C. difficile- Moleküler Tanı

- PCR Ribotiplendirme

(16 s ve 23 s ribozomal RNA bölgesini saptayabilen ve daha çok Avrupa Ülkelerinde kullanılan yöntem)

- PFGE (daha çok ABD daha sık kullanıyor)

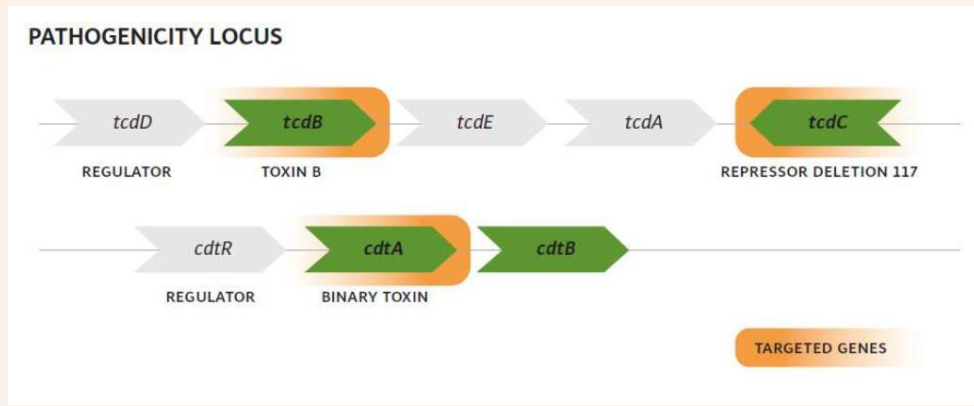
- MLVA (multilocus variable number tandem repeat analysis)

(Pahalı , nozokomiyal geçişlerin epidemiyolojik araştırmaları için kullanılmakta)

- MLST(multilocus sequence typing)

- Toksinotyping (31 farklı grup tanımlanmış)

- PaLoc gen bölgesinin PCR ile saptanması (referans lab)



Filogenetik
bilgi için

Moleküler Yöntemler

Complete. Precise. Fast.

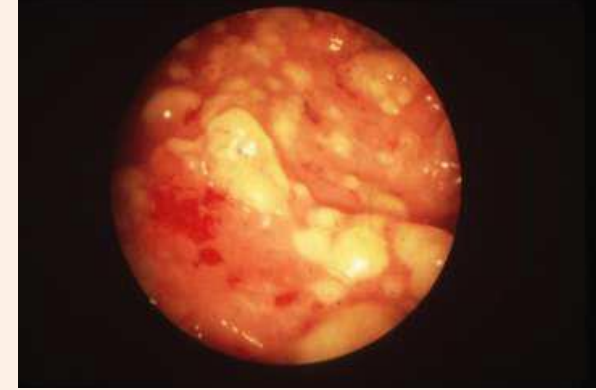
RIDA®GENE Clostridium difficile & Toxin A/B

- real-time RT-PCR kit
- all components included
- high sensitivity and specificity

A collection of small vials and tubes, some with yellow caps and others with blue or red caps, arranged on a reflective surface.

- 45 dk-3 saat içinde sonuç

C. difficile- Tanı



Endoskopik tanı:

- Sigmoidoskopi ve kolonoskopi *C. difficile* diyareli hastaların çoğunda gerekli değildir.
- Maliyeti, perforasyon riski ve tanı için noninvaziv diğer yöntemlerin olması nedeni ile endoskopi özel durumlarda uygulanmalıdır.
- Hızlı tanının gerektiği veya hastanın ileusunun olması, dışkılayamaması gibi durumlarda endike olabilir
- Koloskopi ile kolon mukozasında direk eksuda plakları veya pseudomembranlar görülerek PMK tanısı koyulabilir
- Sarımsı 2-10mm, aralıklı normal mukozasında izlendiği lezyonlar
- Şiddetli PMK plak şeklinde bir bütün halinde görülebilir ve bu hastaların %90'ında *C. difficile* ve toksin testleri pozitiftir

Clostridium difficile toksin tanısı için kullanılan tanı testleri

Test	Saptama	Avantaj	Dezavantaj
Doku kültür sitotoksisite deneyleri	Toksin B	Altın standart, özgüllük ve duyarlılık yüksek (%89-100 ve %84-100)	Doku kültürü gerektirir (24-48 saat)
ELISA-toksin test	Toksin A veya B	Hızlı (2-6 saat) Kolay Yüksek özgüllük ve duyarlılık , %63-99 sensitivite 75-100	Sitotoksik testler kadar duyarlı
Lateks aglutinasyonu	Bakteriyel enzim glutamat dehidrogenaz	Hızlı, ucuz kolay uygulanır	Duyarlılık (%48-59) ve özgüllük zayıf
ELISA-GDH test	C. difficile glutamate dehydrogenase (GDH) saptanması	Hızlı	Toksijenik olan ve olmayan C. difficile'nin üretmekte Başlangıç tarama testi

Kyne L, et al. *Clostridium difficile*. Gastroenterol Clin N Am 2001.

Gerding DN et al. Infect control Hosp epidemiol, 1995

Marmara Üniversitesi Hastanesinde Yatan İshalli Hastalardan İzole Edilen *Clostridium difficile* Kökenlerinde Toksin Genlerinin Araştırılması*

Investigation of Toxin Genes of *Clostridium difficile* Strains Isolated from Hospitalized Patients with Diarrhoea at Marmara University Hospital

Umut DENİZ¹, Nurver ÜLGER¹, Burak AKSU¹, Melda KARAVUŞ², Güner SÖYLETİR¹

- 2006-2008 yılları arasında
- yatan 633 hastanın gaita örnekleri
 - İmmunoCard Toxins A&B EIA kiti
 - Kültürleri CCFA agar kullanılarak anaerob koşullarda yapılarak
 - Rapid ID 32A tiplendirilmiş.
- Elde edilen *C.difficile* kökenleri immunocard toksin A&B kitleri ile toksin A, toksin B, binary toksin genleri ise “in-house”PCR ile araştırılmış.
- %7.9 hastada *C. difficile* üretilmiş.
- İzole edile 50 kökende *C.difficile* panel ile glutamat dehidrogenaz enzimi pozitif bulunmuş
- EIA kitinin dışkı örneklerinde toksini belirleme açısından duyarlılığı %85.7

Kaynak	yöntem	pozitiflik (%)
Büyükbaba Boral Ö; KLİMİK Derg 7:105-7,1994	EIA Toksin A	16
Öztürk R;5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi,1995	EIA Toksin A	34
Karaer P;5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi,1995	kültür	5.2 (Toksin %0.8)
Kocazeybek B;Türk Mikrobiyol Cem Derg 31:69-72,2001	EIA Toksin A	5
Altuđlu İ; İnfeksiyon Derg 15:495-7,2001	EIA Toksin A	18,4
Büyükbaba Boral Ö; Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 32:220-224,2002	EIA Toksin A EIA Toksin A/B	4.7 12
Aygün G;ANKEM Derg 16:82,2002	EIA Toksin A/B	3.2
Ercis S;Mikrobiyol Bült 38:45-50,2004	EIA Toksin A/B	9
Tunçcan OG; Mikrobiyol Bült 42,2008	EIA Toksin A/B	22,8

C. difficile -Tedavi

İlk basamakta hafif olgularda sadece ishale neden olan antibiyotiğin kesilmesi

(mümkün değilse en az CDİ yapabilecek antibiyotiğe geçmek)

Antibiyotik kesilmesi veya düzenlenmesi ve rehidratasyon yeterli olabilir.

Olguların %15-25'inde konservatif yaklaşım ile ishal düzelebilir.

Antimotiliter ilaçlardan(loperamid gibi) kaçınmak

İnfeksiyon kontrol önlemlerine uyum

C.difficile tedavi

- Metronidazol (PO, IV)
- Vankomisin (po, rektal yoldan)
- Fidaxomicin(PO)
- Alternatifler
 - IVIG
 - Rifaximin
 - Nitazoxanide

Tedavi- Metronidazol

- İlk basamak tedavide tercih edilir
- Ucuz ve etkili bir ilaçtır.
- Oral verilince iyi emilir.
- 3x500mg veya 4x250mg dozlarda 10-14 gün
- Oral alamayanlarda iv tedavide önerilmekte
- Doz bağımlı nöropati, bulantı, metalik tad gibi yan etki
- İshal düzeldikçe fekal konsantrasyonu hızla azalır
- İshali düzelen hastada 14 günden uzun vermenin yararı yok

Vankomisin oral formu



- ilk basamak tedavide önerilir
- 4x125mg veya 4x500mg şeklinde önerilmekte
- Zayıf emilir ve yüksek fekal konsantrasyonu tedavi boyunca devam eder.
- İshalin düzelmesi vankomisin alanlarda metronidazole göre daha hızlıdır

Tedavi

İlk CDI atağında tedavi başlarken

Ağır veya komplike hasta ayırımında 3 önemli faktöre;
yaş(>65 yaş),
lökosit (>15 000hücre/mL)
kreatin düzeyindeki 1,5kat artış olmasına göre yapılmaktadır.

Ağır seyreden hastalarda kolektomi düşünölmelidir.

Serum laktat düzeyi >5mmol/L ve WBC>50.000 perioperatif mortalite ile yakın ilişkili

bu parametreleri takip ederek bu seviyelere gelmeden cerrahi yapılmalıdır.

Tedavi

Hafif- orta CDI'da

- Metronidazol (3x500mg, 10-14 gün) ilk epizot için önerilen ilaçtır.

şiddetli CDI'da

- Oral vankomisin(4x125mg po,10-14 gün) ilk epizot için önerilen ilaçtır.

Ağır veya komplike CDI'da,

4x500mg po vankomisin veya **ağır ileus** varsa

Komplike (hipotansiyon, şok, ileus, megakolon)

- Rektum yoluyla 4x500mg/100cc SF içinde vankomisin ve ek olarak metronidazol (3x500mg,iv) verilebilir.

Tedavi

Tekrarlayan *C. difficile* ishal tedavisi:

- Farklı *C.difficile* suşları veya benzer suşlar ile tekrarlayan enfeksiyonlar olmaktadır.
- Rekürrens mekanizması tam olarak anlaşılmamış.
 - Ancak başlangıç enfeksiyondan kalan sporlar nedeniyle olabilir.
 - Konakçı immün yanıtın düzelmesi de tekrarlama mekanizmasında etkili olabilir
- Asemptomatik taşıyıcılarda *C.difficile* toksinine yüksek serum antikorları mevcuttur.
- Tekrarlayan CDI düşük antitoksin antikor seviyeleri olmaktadır

Kyne L, Asymptomatic carriage of *C. difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;
Kyne L. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *C. difficile*. *Lancet* 2001

Tekrarlayan CDİ tedavisi

- *C. difficile* ishalinde (CDİ) başarılı tedaviye rağmen **relaps oranı %15-35'dir.**
- Vankomisin ile %9-24,
- metronidazol ile %5-23 oranlarında relaps bildirilmiştir.
 - Hastalarda rekürrens sıklıkları özellikle yatan hastalarda *C.difficile* sporları ile çok fazla maruziyet olması reenfeksiyonların artışına yol açabilmektedir
- İlk rekürren CDİ epizotu ilk epizottaki rejimle tedavi edilebilir.
- Metronidazolün kullanımı ikinci ataktan sonra ve uzun süreli kronik tedavide önerilmemektedir. (kümülatif nörotoksisite riski nedeniyle)
-
- Önceden metronidazol /vankomisin alıp tekrarlamış hastada yeniden tekrarlama olasılığı %65 kadar ulaşabilmektedir.

Tekrarlayan CDİ tedavisi- Vankomisin azaltma tedavisi

- Vankomisin: ikinci veya daha sonraki CDİ'da vankomisin yükleme veya azalan dozlardaki rejimi tercih edilir.

- Vankomisin 4x125mg 10-14 gün;
- Vankomisin 2x125mg 7 gün;
- Vankomisin 1x125mg 7 gün,
- Vankomisin 125 mg 2-3 günde bir 2-8 hafta

- azaltılarak kullanılan tedavi şeması önerilmektedir

Fidaxomicin (Difcid®)



- Makrosiklik antibiyotik
- *C. difficile*'ye bakterisidal etkili ilaç
 - (vankomisin, metronidazol *C.difficile*'ye bakteriyostatik)
- Daha dar spektrumlu olması nedeniyle kolon anaerobik mikroflorayı daha az bozmaktadır.
- Barsak emilimi zayıftır
- FDA Mayıs 2011 onaylandı
- Postantibiyotik etkili
- 200 mg PO BID x 10 gün
- Yan etki: Bulantı, kusma

ORIGINAL ARTICLE

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O.,
Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D.,
Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D.,
for the OPT-80-003 Clinical Study Group* N Engl J Med 2011;364:422-31.

Fidaxomicin:

- Tekrarlayan CDI'nin başlangıç tedavisinde önerilen alternatif bir ajandır.
- Tedavi dozu 2x200mg 10-14 gün olarak önerilmektedir.
- Rekürrens riski yüksek hastaların başlangıç tedavisinde verildiğinde, vankomisine göre daha az tekrarlama oranları gösterilmiştir. (fidaxomisin%19, vankomisin%35)

Fidaxomicin

- Şiddetli olmayan CDİ 629 hasta
- Faz 3 bir çalışma
- fidaxomisin 2x200mg
- vankomisin 4x125mg tedavide
- klinik kür oranları benzer
- fakat fidaxomicin rekürrens oranları daha az görülmüş (%10 karşı %28)

Oral rifaksimin

- Özellikle son vankomisin tedavisini takiben verilirse etkili olabileceği belirtilmektedir.
- FDA onaylı değil, Pahalı
- 200-400 mg PO 2-3 kez/gün x 14 gün
- Küçük vaka serileri var
- Tekrarlayan CDİ verilebilir
- Rifampisin maruziyeti olan hastalarda riskli olabilir
- Bakteriyel RNA sentez inhibitörü (bakteriostatik)
- *C. difficile* direnci gelişebilir

Probiyotikler



- Probiyotikler (*Saccharomyces boulardii*):
- Vankomisin ile kombine edilmiş ve başarılı bulunmuş.
- Vankomisin veya metronidazol sonlandırılınca tedavi kolestramin veya probiyotikler ile sürdürülebilir.
- Ama immunsuprese veya santral kateteri olan komorbit hastalarda fungemi riski olabilmektedir.

Probiyotiklerin etki mekanizmaları

- **İntestinal flora değişikliği**
 - *C. difficile* lehine değişen mikroorganizma kompleks **balansı probiyotiklerin ürettiği asitler ve düşük PH** lokal barsak çevresinin toksinleri dahi diğer bakterilerin *C. diffile*'nin üremesini inhibe eder
- **Antimikrobik etki:**
 - *S. boulardii* enterotoksin A, *Lactococcus lactis* kationik peptid salgılayarak invitro olarak *C difficile* karşı antimikrobiyal etkinlik göstermekte
- **İntestinal koruma bariyer:**
 - Toksinlerin bağlanmalarını engellemektedirler
- **İmmunmodulasyon etkiside bulunmakta**

Türkiye- probiyotik çalışma

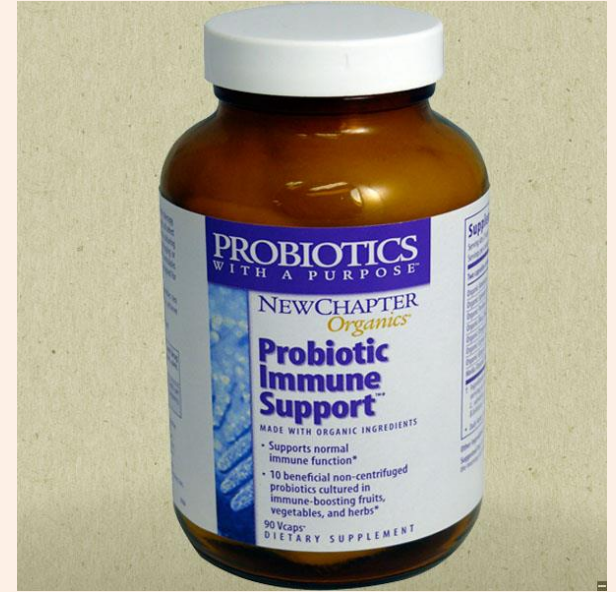
151 hastada GATA'da yapılan
Çift kör randomize bir çalışmada
Hastalara antibiyotik tedavileri sırasında
Günde 2 kez olmak üzere *Saccharomyces boulardii* verilmiş.

Plesebo grupta %9 (7/78)
çalışma grubunda %1.4 (1/73)
olarak anlamlı olarak düşük bulunup

Antibiyotik tedavisi sırasında profilaktik *S. boulardii*
kullanımının antibiyotik ilişki ishali önemli ölçüde azalttığı
gösterilmiş. İlaçla ilgili yan etki yaşanmamış

Probiyotikler

- Küçük randomize çalışmalarla yogurt *C. difficile* riskini azalttığı gösterilmiş
- Günlük olarak fermente yiyecekler ile alınmaktadır.
-
- *Lactobacillus casei*, *bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*, *S.boulardii* bu amaçla kullanılmakta
- Primer korunmada önerilmiyor
- Bakteremi, fungemi riski var



Cohen SH et al. IDSA Guidelines 2010

Belet N. Catheter-related fungemia caused by *S. cerevisiae* in a newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2005

Graf C, et I. *S. cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *S. boulardii* preparation. *J Infect* 2007

Probiyotik-metaanalizler

- 3 meta analizin sonucuna göre etkinliđi deđerlendirilerek Antibiyotik verilen hastalara profilaktik öneriliyor
-
- 20 randomize çalışma, 3818 hasta CDİ azaltma insidansı %66, bu bulgular her 1000 hastada 33 CDİ epizotunu engelmekte
- 2008 meta analizlerinde veri yetersiz olarak öneri bulunmakta idi ancak 2012 meta analizlerde CDİ probiyotiklerin yararlı olduğu için antimikrobiyal tedavini yanında ek tedavi olarak önermekte

Hempel S,. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307:1959.

Ritchie ML, A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. PLoS One 2012

Johnston BC Probiotics for the prevention of clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. Ann Int Med 2012.

Alternatif tedavi

- **Intravenöz immunglobulin (IVIG)** İmmun yetmezlikli olgularda verilebilmektedir. Şiddetli CDİ, relapslı bazı hastalarda kullanılabilir
- FDA tarafından onaylı değil ayrıca American Society of Transplantation tarafından önerilmiyor
- Antitoksin antikorlar ile etki göstermektedir Doz: 150 – 400 mg/kg
- Kombine kullanılır etkisi tartışmalı ve pahalıdır.
- **Monoklonal antikor** tedavisi ise *C. difficile* enfeksiyonlarında rekürrenslere karşı koruyucu toksin A antikor seviyesini arttırarak etkili olabilmektedir.
- 200 hastalık bir çalışmada metronidazol ve vankomisin tedavilerinin yanına eklendiğinde rekürrens riskin azaltmaktadır(%25'ten %7'ye) düşürdüğü gösterilmiş

Anyon bağlayan reçineler

- Anyon bağlayan reçineler **kolestipol(2x5g), kolestramin (3/4x 4g)**
- Normal kolon florasının daha hızlı düzeltir
- Vankomisin ve metronidazol ile birlikte verilir
- **Tolevamer:** ön çalışmalarda primer CDİ vankomisin ve metronidazol kadar etkin saptanmış umut vaat eden ilaç

Taylor NS, et al. Binding of C. difficile cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins. J Infect Dis 1980
Louie TJ, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe C.difficile-associated diarrhea. CID 2006

CDİ -Tedavi

- 1157 kişiyi içeren 12 çalışmanın alındığı bir metanalizde 8 antibiyotiğin tek başına birbirine üstünlüğü gösterilememiş.
 - Vankomisin, metronidazol, fusidik asit, nitazoksanid, teikoplanin, rifampin, rifaxim, basitrasin

Nelson R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2007

Tigesiklin ile refrakter 4 hastada başarılı sonuçlar alınmış

Herpers BL. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory Clostridium difficile infection. CID 2009

Fekal bakterioterapi

Fekal mikrobiota transplantasyonu

- Eskiden beri bilinen bu yöntem son yıllarda dirençli ve tekrarlayan hastaların artışı ile tekrar gündeme gelmiştir.
 - Barsaklarda 1000-1200 civarında bakteri vardır mikrobiota denmektedir.
 - Bacteriodes ve Firmicutes dominant mikrobiota bakterisidir.
- Sağlıklı donörden alınan feçes belli oranlarda dilüe edilerek, nazogastrik, nazojejunal, kolonoskopik veya enema yoluyla verilebilmektedir.

Fekal bakterioterapi

- Fekal florayı yeniden oluşturmaya dayalı bir yöntem
- Multiple relapslı hastalar uygulanmakta
- Başarı oranı yüksek saptanmıştır.
- Hastalarda daha hızlı iyileşme görülmekte
- Tekrarlama oranların belirgin azalma saptanmakta

- Sınırlı yerlerde uygulanıyor,
- Bu yöntemi deneyimli merkezleri yapması önerilmektedir

Cohen SH et al. IDSA guidelines 2010

van Nood E, Duodenal infusion of donor feces for recurrent *C. difficile*. N Engl J Med 2013

Fekal bakterioterapi

- Çeşitli yollardan verilen fecal microbiota rekürren CDI hastada kür oranı %81-94 arasındadır
- **En sık yan etkisi** 3 saat içinde hafif diare, kramplar ve geğirme olabilmektedir.
- Etkisi 24 saat-12 gün arasında gözleniyor
- ishal ve eşlik eden semptomlar tamamen düzeliyor
- Pseudomembranlar ortadan kalkıyor

Tvede M, et al. Bacteriotherapy for chronic relapsing *C. difficile* diarrhoea in six patients. Lancet 1989
Chang JY, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. J Infect Dis 2008

Fekal bakterioterapi- vaka sonuçları

- 18 yıllık dönemde izlenen 16 şiddetli ve dirençli vakalara uygulanmış ve 13 hastanın ishali, lökositozu dramatik düzelmiş. 3 hastanın otopsilerinde pseudomembranları kaybolduğu gösterilmiş

Bowden TA Jr. Pseudomembraneous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. Am Surg 1981

- 27 hastaya uygulanmış 25'inde (%93) iyileşme
- İyileşen hastaların da 22'sinde şikayetleri 24 saat için düzeldiği gösterilmiş

Kassam Z, et al. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *C. difficile* infection. Arch Intern Med 2012

Fekal bakterioterapi-yöntem

Öncelikle donör gaita incelemesi (parazit, patojen bakteriler (*C.difficile* dahil), viral etkenler,) açısından testleri yapılmakta CBC, HIV-1,HIV-2, Hepatit A,B,C kan testlerine bakıldıktan sonra sağlıklı donör kararı verildikten sonra son 6 ay içinde antibiyotik kullanmamış ve inflamatuvar barsak hastalığı olmayan olan donörden günlük gaita 200-300g donör gaita 200-300 mL steril SF homojenize edilerek

- **Enema yoluyla** 10 dk verilmekte (5 gün içinde günlük tekrarlanmakta) loperamid verilerek enema retansiyonu engellenmektedir
- **Kolonoskopi** ile terminal ileuma verilebilir kolonik inflamasyon nedeniyle kolon perforasyonu riski olabilir son derece dikkatli yapılmalıdır
- **Nazogastrik tüp (nazogastrik veya nazojejunal)** ile verilebilir
 - vankomisin 4x500mg 4 gün tedavi takiben hazırlanmış infüzyon 25-30g gaita 50mL tuzlu su ile dilue edilerek üst GIS yoluyla verilmekte

Ağır CDİ tedavisi-cerrahi karar

- Kanada salgınında
 - Lökositoz >20.000 hücre /ml
 - >65 yaş üzerinde
 - Plazma laktat seviyesi 2,2-4,9 arasında kolektomi daha yararlı olabilir
- Cerrahi tedavi subtotal kolektomi
- Kolon çıkarılıp ileostomi açılır rektum bırakılır
 - Sağ hemikolektomi 9/14 yaşamış
 - Sol hemikolektomili 4/5 ölmüş

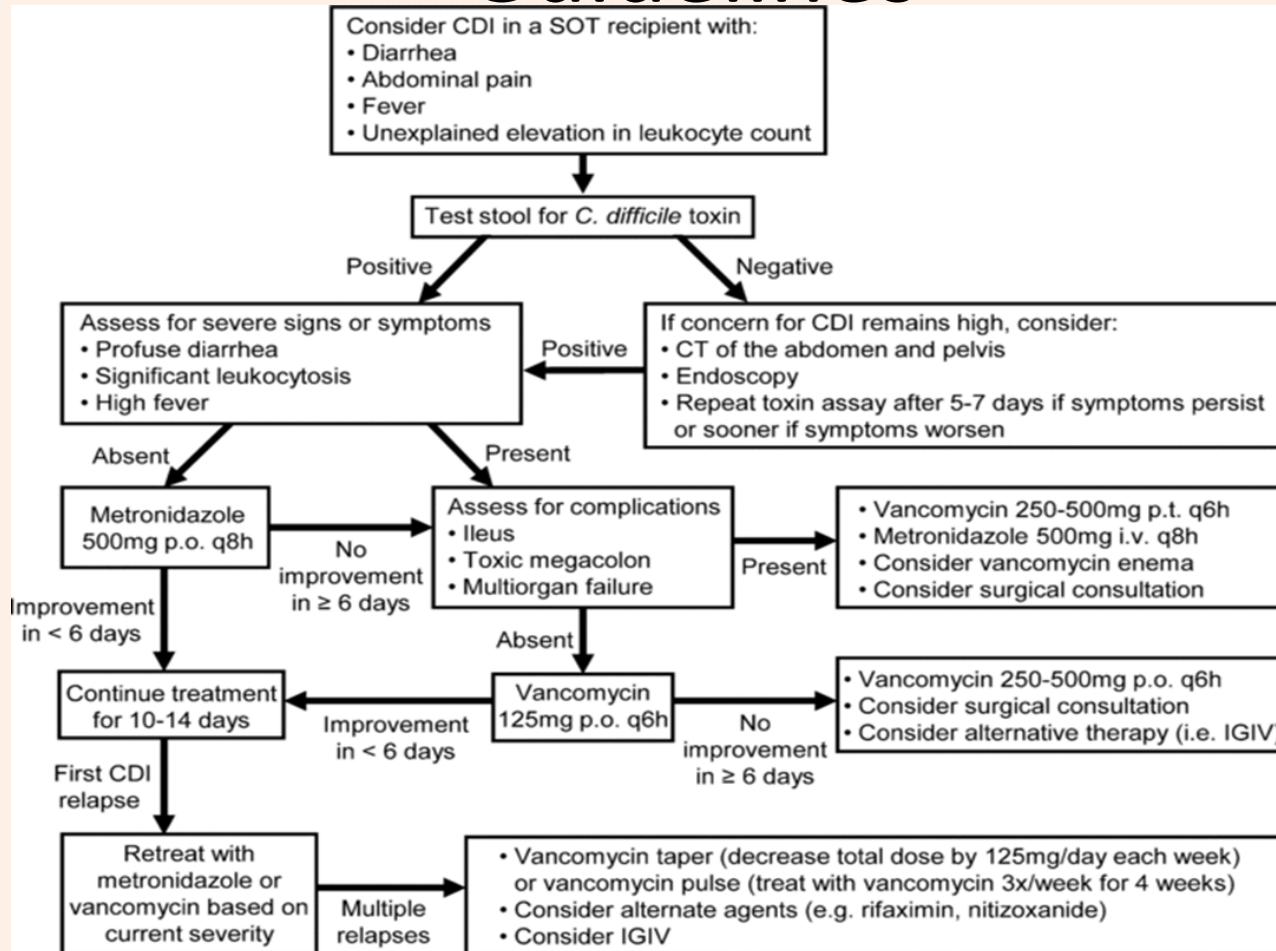
Cerrahi girişim

- Komplike refrakter vakalarda gerekli olabilir
- Total kolektomi
 - Hastaların %13 immunsuprese,
 - %3 immunkompetan

Cerrahi gereken hastanın mortaliteyi azaltmaktadır.

Eğer cerrahi müdahale yapılmazsa 48 saat içinde medikal tedaviye yanıtızsızlık, barsak perforasyonu, veya multiorgan yetmezliği gelişebilmektedir

American Society of Transplantation Guidelines



Tedavi -CDİ salgınında infeksiyon kontrol önlemleri

- Sağlık çalışanları ve ziyaretçiler eldiven (AI) ve önlük giymeli, ishal süresince temas izolasyonuna devam edilmeli,
- El hijyeni uyumu arttırılmalı(AII) temastan sonra eller sabunla yıkanmalı (BII),
- Hastalar temas izolasyonu önlemleri ile tek kişilik odada izlenmeli/kohortlanmalı(CIII)
- İnfeksiyon kontrolü amacıyla asemptomatik taşıyıcıların rutin taranması veya taşıyıcıların rutin tedavisi önerilmiyor(BI)
- Çevresel kaynakların (ör. Elektronik rektal termometrelerin uzaklaştırılması(BII),
- Klor solusyonları veya diğer sporosidal ajanlar kullanılmalı(>1000ppm) (BII),
- Antibiyotik sürelerini veya sıklıklarını veya sayılarını CDI riskini azaltmak için minimize etmeli(AII), antibiyotik stewardship programı kullanılabilir. (CIII)



Teşekkür ederim