



YOĞUN BAKIM VE İSHAL

Dr. Dilek KILIÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Son yıllarda, gastrik ve intestinal motor bozuklukların kritik hastalarda önemli yan etkilere neden olduğu anlaşılmıştır. Bu bozukluklar, enteral beslenmenin bozulmasına ve gastrik içeriğin aspire edilmesine neden olabilir.

Enteral beslenen hastaların %40'ında ishal meydana gelmektedir. Bu ishal genellikle pek çok faktöre bağlı olmakla birlikte uygunsuz, hızlı ince barsak geçişi en sık neden olarak ileri sürülmektedir. Absorbsiyon, kritik hastalarda mukozal fonksiyonlardaki bozulma nedeniyle azalmıştır. İnce barsakta absorpsiyon bozukluğuna bağlı olarak, kolona absorbe olmamış besin maddelerinin girişi osmotik diyare ile sonuçlanabilir (1).

İnfeksiyon dışı ishal nedenleri arasında; konstipasyon için kullanılan ilaçlar, hiperosmolar enteral beslenme formüllerleri, beslenme sınırlamaları veya eklemeleri (süt ürünlerini kısmak, yüksek protein içeriği), total parenteral beslenme ve antibiyotikler sayılabilir (2,3).

İnfeksiyöz İshaller

Hastane kaynaklı bakteriyel enteritler yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Hastane kaynaklı gastrointestinal sistem enfeksiyon oranı, bağışıklık sistemi baskılanan ve malignen-sisi olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Hastanede kalış süresi uzadıkça, riskin arttığı gösterilmiştir (3,4).

Enteropatojenler, bakteri, virus ve parazitler olabilir. Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar, gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. Hastanede yatan hastalarda, yatış süresi üç günün üstünde olduğunda kültür alınmaması kuralı, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve salgınlarda kullanılmamalıdır (3). *Salmonella* türleri en sık bildirilen etkenlerden biridir. *Shigella* ve *Yersinia* türleri, *E.coli* O157:H7, enteropatojenik *E.coli*, enterotoksijenik *E.coli* ve *Vibrio cholerae*'nin de etken olabildiği bildirilmiştir (4,5,6).

Viral hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri; rotavirüsler, astrovirüsler, calicivirüsler gelişmiş ülkelerde daha sıktır. Diğer hastane kaynaklı gastrointestinal sistem enfeksiyonu yapan viral etkenler, enterik adenovirüsler, norwalk virüs, astrovirüs ve rotavirüslerdir (4,7,8).

Giardia ve *Cryptosporidium* ile gündüz bakımevi ve hasrane-lerde gastrointestinal sistem salgınları bildirilmiştir (4). *Cryptosporidium parvum*, immünsüpresif hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir (5,9).

Antibiyotik ilişkili ishal

Antibiyotikler, peristaltizmi, artırarak, kolon irritanı olarak veya kolon florasını değiştirerek ishale neden olabilir. Antibiyotik ilişkili ishal ve kolit, bütün antibiyotiklerle olabilir. *C.difficile* en sık antibiyotiğe bağlı kolit nedeni iken, *S.aureus*, antibi-

yotik dirençli *Salmonella* türleri, *Paeruginosa*, enterotoksijenik *C.perfringens*, *Candida* türleri de etken olarak bildirilmiştir (10,11). Eritromisin barsak peristaltizmini artırarak ishale neden olabilir (11).

C.difficile'e Bağlı İshal

C.difficile'in antibiyotiğe bağlı psödomembranöz enterokolit (PMK) ile bağlantısı, 1978 yılında ortaya çıkartılmış ve daha sonra insidansı dramatik olarak artmıştır. Bu mikroorganizma, gelişmiş ülkelerde hastane kaynaklı diyarelerin başlıca nedenidir (8,12). Salgınlara maliyeti çok yüksektir, hastanede yatış süresini uzatır, hasta bakımını güçleştirir (13).

PMK olgularının %90-99'unundan *Clostridium difficile* sorumludur. Antibiyotik kullanımı dışında, insülin bağımlı DM, hepatik ve böbrek yetmezliği, malnütrüsyon, kistik fibrozis veya üst gastrointestinal sistem cerrahisi, 5-florourasil ve sisplatin kullanımı da sorumlu olabilir (14).

Patogenez

Olaylar zinciri şu şekilde gelişmektedir (2); normal kolon mikroflorası bozulması, *C.difficile* ile karşılaşma ve kolonizasyon, toksin yapımı ve toksin aracılıklı intestinal hasar ve inflamasyon.

Konakçı faktörlerine, özellikle *C.difficile* toksinine immün yanıtı göre, klinik tablo, kolonizasyondan asemptomatik taşıyıcılık ve hastalığa (hafif diyare, hayatı tehdit eden psödomembranöz kolit) kadar değişen yelpazede gelişebilir (11,13).

Kolon Mikroflorasında Bozukluk

Normal stabil intestinal floraya kolonizasyon direnci denir. Basitçe geniş spektrum ve özellikle anti-anaerobik ajanlar, *C.difficile* enfeksiyon riskini artırır (11). Vankomisin ve metronidazol dahil bütün antibiyotiklerle *C.difficile* aracılıklı ishal gelişebilir. Ancak spesifik bir ajan için oran vermek zordur. Bir antibiyotiğe bağlı *C.difficile* aracılıklı ishal gelişme sıklığı; o antibiyotiğin kullanım sıklığı, uygulama yolu ve kolon mikroflorası üzerindeki etkisiyle ilintilidir. Ancak bu ilişkinin sık olduğu antibiyotikler; klindamisin, sefalosporinler, ampisilin ve amoksisilindir (2). Aminoglikozitler, florokinolonlar, antipsödomonal penisilinler (piperasilin, tikarsilin), penisilin, trimetoprim, rifampisin, fusidik asit, nitrofurantoin ve amoksisilin /klavülonik asitin, *C.difficile* ishali neden olma potansiyeli düşük olarak belirlenmiştir (11).

C.difficile'e Maruziyet ve Kolonizasyon

Hasraneye başvurdudan ve antibiyotik kullanımına başladıktan sonra taşıyıcılık oranının %15-21 olduğu gösterilmiştir.



C.difficile ile kolonize hastaya bakım veren sağlık personelinin ellerinin %59 oranında *C.difficile* ile infekte olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik taşıyıcılar, nadiren *C.difficile*'e bağlı ishal arağı geliştirir, ancak çevreyi kontamine edebilir. Sporlar hastanede varlıklarını aylarca devam ettirebilir, çünkü pek çok dezenfektana dirençlidir (2,13).

Toksin Yapımı ve Toksin Aracılıklı Barsak Hasarı ve İnflamasyon

C.difficile toksini, psödomembranöz kolitid hastaların %95'inin dışkıında, antibiyotik ilişkili ishallerin %30'unda, antibiyotik alan hastaların %5'inde pozitif bulunmuştur. Kültür pozitifliği toksin pozitifliğinden daha az özgüldür. Toksin A ve B potansiyel, proinflamatuar sitokin yapımına ve salgılanmasına yol açar. Ayrıca rho protein aracılığıyla hücre aktin iskeletini bozar, hücre yuvarlak hale gelir ve hücre ölümü ile sonuçlanır (11). Toksin lamina propriada belirgin inflamasyona neden olur. Ağır olgularda, histolojide kolonik mukozada fokal ülserasyonlar ve yüzeyinde inflamatuvar hücreler içeren pürülan materyal ve nekrotik debris meydana gelir. Psödomembranlar sarı veya beyaz, 2-4 mm'lik plaklar şeklinde görülür (2). *C.difficile* toksinine anti-toksin yanıt, semptomatik hastalığı önler.

***C.difficile* İnfeksiyonu İçin Diğer Risk Faktörleri**

Antibiyotik tedavisine ek olarak, ileri yaş (2,15), altı yaran hastalığının şiddeti (8 kat) (2,13,15) en önemli risk faktörleridir. Cerrahi bölümler, medikal onkoloji bölümleri, yoğun bakımlar, diyaliz üniteleri ve uzun süreli bakım veren ünitelerde sıklıkla (16). Nazogastrik tüp varlığı, elektronik rektal termometre kullanımı, *C.difficile* ile infekte bir başka hastaya yakınlık, gastrointestinal sisrem girişimleri, asit, anri neoplastik ve antisekretuar medikasyonlar, bölümler arasında transfer de riski artıran diğer faktörlerdir (11,15,17).

Klinik

Çok farklı klinik tablolara neden olur. Asemptomatik taşıyıcılık, hastanede yatan hastalarda daha sıklıkla. Büyük epidemiyolojik araştırmalarda oran %10-16 arasında değişir.

C.difficile'e bağlı diyare gelişecek hasrada genellikle semptomlar, kolonizasyondan çok kısa sonra başlar. *C.difficile*'e bağlı ishal, sık pasaj, sulu dışkılama ile karakterize prokrokolit şeklindedir. Dışkıda mukus veya gizli kan pozitifliği olabilir. Bazı hasralarda ateş, lökositoz veya kramp şeklinde karın ağrısı olabilir. Barsak dışı belirtiler, nadiren septik artrit, bakteremi, splenik apse olabilir.

Diyare olmayan hastalarda, tek ipucu yüksek ateş, polimorfonükleer lökositoz, alt kadranda veya diffüz karın ağrısı, hassasiyet ve distansiyon olabilir. Ağır hastalık formunun komplikasyonları, dehidratasyon, hipotalbüminemi, elektrolit bozukluğu, toksik megakolon, barsak perforasyonu ve ölüm olabilir.

Tanı

Öykü; antibiyotik kullanımı, ishal ve akut kolitin başka bulguları, toksijenik *C.difficile* gösterilmesi ve sıklıkla toksin A ve B'nin dışkı örneğinde gösterilmesi ile konulur. Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı veya hastaneye yatış sonrasında 72 saat içinde ishal gelişimi tanıyı akla getirmelidir.

Hem toksin A hem B araştırılmalıdır. Toksin belirlemek için Elisa, hücre kültüründe sirotoksiste, lateks aglütinasyon testi ve PCR kullanılmıştır (11).

Endoskopi; *C.difficile* kaynaklı ishalde endikasyonu yoktur, ancak, tanı konulamayan olgularda faydalı olabilir.

Tedavi

Hafif veya Orta Şiddette İshal ve Kolit: Öncelikle, yapılabiliyorsa antibiyotik kesilmelidir. Olguların %15-25'i spesifik anri- *C.difficile* tedavisi olmadan düzelir. Ancak ağır hasralarda ve altı yaran başka medikal sorunları olanlarda antibiyotik kesilmesi tek başına yeterli olmayabilir veya olayı başlatan antibiyotik, akrif bir infeksiyon nedeniyle kesilemeyebilir. Bu durumda antibiyotik, *C.difficile* diyaresini daha az tetikleyen bir başka antibiyotige değiştirilmelidir (2,11).

Anti-peristaltik ajanlar veya narkotik analjezikler kullanılmamalıdır. Bu yaklaşımlar, kolondan toksin temizlenmesini geciktirebilir, ileus ve toksik dilatasyona neden olabilir.

C.difficile eradikasyonu için özgül tedavi; merronidazol 4x250-500 mg veya vankomisin 4x125-100 mg, 10-14 gün süreyle kullanılır. Yanır oranı her iki ajanla da >%96 bulunmuştur. Bazitrasin, teikoplanin, fusidik asit ve kolestipol kullanılmış ama, etkinlikleri daha zayıf bulunmuştur.

Metronidazol, oral veya intravenöz, vankomisin oral yolla kullanılır. Yan etkileri, bulantı, kusma, metalik tat, uzun tedavi süresi ile periferik nöropati ve alkol ile birlikte alındığında disülfram benzeri etkiye yol açabilir. Gebelerde ve emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

Vankomisinin oral verildiğinde absorbe olmaz, metabolize olmaz, değişmeden ekskrate edilir ve dışkıda yüksek konsantrasyonda bulunur. Kririk hastalarda, ileus şüphesi olan olgularda kolon dilatasyonunda, fulminant psödomembranöz kolitte yüksek doz önerilir. Vankomisin, oral nazogastrik tüp veya lavman halinde verilebilir. Vankomisin pahalıdır ve hastane kaynaklı dirençli mikroorganizmaların artmasına neden olabilir. Merronidazol tedavisine yanıt vermeyen ağır psödomembranöz kolitte, gebe ve 10 yaşından küçük hastalarda tercih edilir.

Ağır Psödomembranöz Kolit Tedavisi: Mortalite oranı çok yüksektir (%65). Hasralarda genellikle komorbid bir hastalık vardır. Öncelikle klinik tabloyu tetikleyen antibiyotik kesilebiliyorsa kesilmeli ve spesifik tedavi başlanmalıdır. Her ne kadar vankomisin üstünlüğünü gösteren yayınlanmış veri yoksa da, kritik hastalarda öncelikle vankomisin kullanılır. Hasta oral alamıyorsa, intravenöz metronidazol başlanır.

Metronidazol ve vankomisin tedavisine yanıt vermeyenlerde, immünglobülin ile pasif immünizasyon yapılabilir. İnsanlarda formalin ile inaktive edilmiş aşı denenmiştir.

Medikal tedaviye yanıt vermeyen kolitte veya barsak perforasyonunda acil cerrahi ile kolektomi gerekebilir.

Tekrarlayan *C.difficile* Diyare Tedavisi: Tekrarların nedeni, barsakra kalan *C.difficile* sporlarının germinasyonu olabilir. Ancak tekrarlardan sıklıkla reinfeksiyonlar sorumludur. Bu durumda konservatif tedavi, *C.difficile*'e yönelik spesifik antibiyotiklerle tedavi, anyon bağlayan reçine kullanımı, probiyotik kullanımı ve immünglobülin uygulaması denenebilir (2,11). Özgül anti-*C.difficile* antibiyotik tedavisinde aynı antibiyotik ikinci kez kullanılır. Çok sayıda tekrar olan hastalarda uzun süreli metronidazol veya vankomisin, vankomisin ve rifampisin kombinasyonu uygulayanlar vardır.

Biyoiterapi; mikroorganizma veya probiyotik ile tedavi, normal kolon florası ile kolonizasyon direncini tekrar oluşturur. Kolon bakterilerinin salın içinde rektal infüzyonla verilmesi, Lactobacillus GG, nontoksijenik *C.difficile* verilmesi, maya mantarı



(*Saccharomyces cerevisiae*) veya *Saccharomyces boulardi* kullanılır. Ancak bu preparatlarla yapılan çalışmalar küçük ve kontrolsüz hasta grubunda yapılan araştırmalardır (2,11,18).

İmmünglobülin Tedavisi; Pasif gama globülin verilmesinin rekürren *C.diff* diyaresini önlediği gösterilmiştir. Ancak daha çok kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Önlem

Birincil önlem; hastanın enfeksiyona duyarlılığını orradan kaldırmaktır. Bu amaçla hasranın kommensal florasının hasarlanmaması önlenmelidir. Hasranelerde antibiyotik kullanım politikaları olmalı ve antibiyotik kullanımı sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir (13). Diyaresi olan hastalara eldiven ile dokunmak ve enterik izolasyon prosedürleri uygulamak gereklidir. *C.difficile* ishal oranı yüksek olan bölümlerde, kullanılıp atılan termometrelerin kullanılması önerilmektedir (2,12,13). Sağlık personeli, hemşire, doktor ve hasta eğitimi gereklidir. Gelecekte risk altında olan hastalara aktif ve pasif immünizasyon uygulanabilir.

Kaynaklar

1. Ritz MA, Fraser R, Tam W, Dent J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3044-3052.
2. Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 753-777.
3. Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, Stefen I, Aponte JJ, Segovia R, Vila J, Philippezik G, Steinbrückner B, Frei R, Bowler I, Kist M. Deviation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001; 285: 313-319.
4. Kamalaratnam CN, Kang G, Kirnbakaran C, Rajan DP, Daniel DJ, Mathan MM, Mathan VI. A prospective study of nosocomial enteric pathogen acquisition in hospitalised children in South India. *J Trop Ped* 2001; 47: 46-49.
5. Weber DJ, Rutala AW. The emerging nosocomial pathogens *Cryptosporidium*, *Escherichia coli* O157:H7, and Hepatitis C: Epidemiology, environmental survival, efficacy of disinfection, control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 306-315.
6. Weightman NC, Kirby PJG. Nosocomial *Escherichia coli* O157 infection. *J Hosp Infect* 2000; 44:107-111.
7. Dennehy PH, Nelson SM, Spangenberg S, Noel JS, Monte SS, Glass RI. A prospective case-control study of the role of *Astrovirus* in acute diarrhea among hospitalized young children. *J Infect Dis* 2001; 184: 10-5.
8. Frühwirth M, Heininger U, Ehken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schüler I, Mütz I, Forster J. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20: 784-791.
9. Bruce BB, Blass MA, Blumberg HM, Lennox JL, de Rio C, Horsburg R. Risk of *Cryptosporidium parvum* transmission between hospital roommates. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 947-950.
10. Kim SW, Peck KR, Jung S, Kim YS, Kim S, Lee NY, Song JH. *Pseudomonas aeruginosa* as a potential cause of antibiotic-associated diarrhea. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 742-744.
11. Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 475-493.
12. Dettenkofer M, Ebner W, Babikir R, Lücking C, Rüden H, Dachner F. Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. *J Neurol* 2001; 248: 959-964.
13. Worsley MA. Infection control and prevention of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl C): 59-66.
14. Surawicz CM, McFarland LV. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion* 1999; 60: 91-100.
15. Mayfield JL, Lect T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 995-1000.
16. Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 717-722.
17. Schwaber MJ, Block SC, Ferderber RN, Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 9-15.
18. Lherm T, Monet C, Nougère B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, Caen D, Malbrunot C. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 797-801.