Klinik İpuçları / *Clinical Clues*

DOI: 10.5578/ced.20229630 • *J Pediatr Inf 2022;16(4):292-294*

Hastanede Yatan ve İshali Gelişen Küçük Bebekte *Clostrioides difficile* Toksini Pozitifliği: Değerlendirme ve Yönetim Nasıl Olmalıdır?

Clostridioides difficile Toxin Positivity in a Hospitalized Baby with Diarrhea: How Should the Evaluation and Management Be?

Fatma Dilşad Aksoy(İD), Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu(İD)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Soru: *Hastanede Yatan ve İshali Gelişen Küçük Bebekte Clostrioides difficile Toksini Pozitifliği: Değerlendirme ve Yönetim Nasıl Olmalıdır?* **Dr. Sinem İrez, Dr. Kasım Bozgeyik, Dr. Ceren Can**

Makale atıfı: Aksoy FD, Hacımustafaoğlu MK. Hastanede yatan ve ishali gelişen küçük bebekte *Clostrioides difficile* toksini pozitifliği: Değerlendirme ve yönetim nasıl olmalıdır? J Pediatr Inf 2022;16(4):292-294.

Hastanede yatan altı aylık bir bebekte yatışın sekizinci günü kusma, hafif ateş başlıyor. Bir gün sonra günde 5-7 defa bol sulu ishal gelişiyor. Serviste iki bebekte daha benzer zamanlarda benzer akut gastroenterit yakınmaları mevcut. Pnömoni ve parapnömonik efüzyon tanısıyla sefotaksim vankomisin tedavisi alan bebekte, dışkıda *Clostridioides difficile* toksini pozitif saptanıyor. Tetkik sonucu gelinceye kadar geçen üç günlük sürede kusma geçiyor ve ishali anlamlı azalıyor.

Bu hastada:

1) Iv vankomisin alırken CDE gelişebilir mi? (Dr. Sinem İrez)

2) CDE için tedavi gerekir mi, gerekirse optimal yönetim nasıl olmalıdır? (Dr. Kasım Bozgeyik)

3) Kontrol *C. difficile* toksini bakmak gerekir mi, gerekirse ne zaman bakmak gerekir? (Dr. Ceren Can)

Yanıt
(Dr. Fatma Dilşad Aksoy, Dr. Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu)

Giriş ve genel bilgiler: *Clostridioides difficile* anaerobik, gram-pozitif, spor oluşturan, toksinleri yoluyla hastalık yapan bir bakteridir. Bakteri, dış ortamda (perianal, toprak, ev veya hastane ortamı, hasta veya temaslı kişi el ve deri yüzeyi gibi) hızla dayanıklı ve enfektif kapasitesi olan spor formuna dönüşür. Sporlar dış ortam şartlarına çok dayanıklıdır. Hastane yüzeylerinde aylarda canlı kalabilirler. *C. difficile*, toksin A (enterotoksin) ve toksin B (sitotoksin) yoluyla akut gastroenterit yapar. Toksin içermeyen tipler (non-toksikojenik *C. difficile*) hastalığa yol açmaz. Hatta non-toksikojenik tipler ile gastrointestinal (GİS) kolonizasyon, toksikojenik tiplerle gelişen *C. difficile* enfeksiyonuna (CDE) karşı koruyuculuk sağlayabilir (1,2).

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 08.11.2022 **Kabul Tarihi:** 25.11.2022 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 14.12.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

C. difficile antibiyotik ilişkili ishale yol açabilir ve antibiyotik ilişkili ishalin en önemli nedenidir. Bu açıdan pratik uygulamada CDE; antibiyotik ilişkili ishal olarak düşünülür. CDE, erişkinlerde çocuklardan daha sık görülür. *C. difficile,* toplum kökenli veya hastane kökenli antibiyotik ilişkili ishale neden olabilir. Antibiyotik kullanımı hem toplum kaynaklı hem hastane kaynaklı CDE için en önemli risk faktörüdür, ve antibiyotik kullanımı sırasında veya antibiyotik kesildikten 10 hafta sonrasına kadar gelişebilir. CDE için, diğer risk faktörleri arasında; proton pompa inhibitörleri kullanımı, GİS beslenme tüpleri (gastrostomi, jejunostomi gibi), malignansi, transplantasyon, enflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibroz, Hirschprung hastalığı, yapısal ve postoperatif bağırsak hastalıkları sayılabilir. Risk gruplarında, hem CDE hem de asemptomatik kolonizasyon oranları daha yüksek bulunmuştur (1).

Toksikojenik (veya non-toksikojenik) *C. difficile* kolonizasyonu yaşamın ilk yılında yaygındır. Kolonizasyon genellikle birkaç ay devam eder, ama bazen çok daha uzun (bir yıl ve daha fazla) sürebilir. Ayrıca kolonize olgularda, zamanla, toksikojenik ve non-toksinojenik tipler arasında geçiş olabilir (3-6). Bir metaanalizde, 1990-2020 arasında 30 yıllık sürede, 95 gözlemsel çalışmada (asemptomatik yaklaşık 20.000 çocuk olgu); *C. difficile* (toksikojenik ve non-toksikojenik) kolonizasyon oranları değerlendirilmiştir (6). Toplam kolonizasyon (toksikojenik ve non-toksikojenik) oranları; <7 günde %15 (%95 CI, %7-25), 6-12 ayda en yüksek %41 (%95 CI, %32-50), bir yaşından sonra tekrar azalarak 5-18 yaşta %12 (%95 CI, %7-18) bulunmuştur. Toksikojenik *C. difficile* oranları ise; 1-3 ayda %3 (%95 CI, %1-5), 6-12 ayda en yüksek %14 (%95 CI, %8-21), ≥5 yaşta ise tekrar azalarak %6 (%95 CI, %2-11) bulunmuştur (6). Hastanede yatan yenidoğan ve bebeklerde kolonizasyon gelişiminde, hastane kaynaklı edinme önemlidir ve hastanede yatış süresi arttıkça kolonizasyon oranı artar (3).

Yenidoğan ve <1 yaş bebekler, toksikojenik *C. difficile* tipleri ile bile sık kolonize olsalar, nadiren semptomatik hastalık geçirirler (1,5). Bunun nedeni kesin bilinmemektedir (7). Yenidoğan ve küçük bebeklerde, bağırsakta CD toksininin bağlanacağı reseptörlerin olmaması/yetersiz olması veya bağlanmanın zayıf olması etkili olabilir. Bağırsak epiteline bağlanmayan toksin; ishal (toksin A; enterotoksin yoluyla) ve enterosit hasarı (toksin B; sitotoksin yoluyla) yapamaz. Ayrıca toksin A ve B ye karşı antikor varlığı; klinik bulgu gelişmesini engeller. Kolonize bebeklerde toksinlere karşı antikor varlığı gösterilmiştir (8).

Kolonize bebek ve çocuklar etkeni başkalarına (erişkinler ve başka çocuklar) bulaştırabilir, ve bulaş sonrasında enfeksiyon (özellikle risk faktörleri varlığında) veya kolonizasyona neden olabilir (9). Ayrıca kolonize hastalar, enfeksiyon kontrol önlemlerine uymadıkları takdirde hastane ortamını da enfekte edebilirler. Bu nedenle hastanede yatan asemptomatik kolonize hastalarda da *C. difficile* açısından enfeksiyon kontrol önlemlerinin (el yıkama ağırlıklı) uygulanması önemlidir.

CDE'de klinik bulgular: Antibiyotik alan (veya antibiyotik kesildikten 10 hafta içinde) bir çocukta, akut başlangıçlı, hafif-orta ishal (sulu ve bol) en sık görülen bulgudur. Ateş ve alt karında kramp şeklinde ağrı sıktır. Fizik muayenede alt karında hassasiyet olabilir. Bazen kusma olabilir. Önemli sistemik bulgular (ateş, titreme, şiddetli karın ağrısı, hassasiyet distansiyon gibi), dışkıda kan (makroskobik veya laboratuvar), belirgin lökositoz (≥15 000), kreatinin yüksekliği, hipoalbunemi (≤2.5 gr/dL), pseudomembranöz enterokolit varlığı ciddi hastalığı düşündürür. İleus, toksik megakolon,, hipotansiyon veya şok varlığı fulminant hastalığı düşündürür. (1,10). Dışkıda aşikar veya gizli kan varlığı, dışkıda lökosit varlığı CDE'yi destekler, ancak bu laboratuvar bulguları (her biri için), olguların yaklaşık dörtte birine yakın bölümünde görülür (10-15). CDE ile uyumlu semptomları olan bir çocukta, dışkıda *C. difficile* toksini (CDT; toksin A ve/veya toksin B) saptanması, CDE enfeksiyonu tansında en yaygın kullanılan bir testtir. Ucuz ve saatler içinde kısa sürede sonuçlanabilen bir testtir (11).

CDE'de klinik bulgu var ise tedavi endikasyonu (oral vankomisin, veya oral veya iv metronidazol) vardır. Oral alamayan ciddi olgularda, vankomisin rektal (retansiyon lavman olarak) yolla verilebilir (16). İntravenöz vankomisin, kolon mukozasına etkin şekilde sekrete edilmediği için, CDE tedavisinde etkili değildir ve tedavide verilmez (16).

Bu genel bilgiler çerçevesinde, soruların yanıtları, kısaca aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

1) Iv vankomisin alırken CDE gelişebilir mi? Vankomisin, CDE tedavisinde oral verilir (10 mg/kg/doz, po, maksimum 125 mg/doz, fulminan hastalıkta maksimum 500 mg/doz). Oral vankomisin GİS ten absorbe olmaz ve hedef bölgede (esas olarak kolon) etkin konsantrasyonlara ulaşır. İv verilen vankomisin, kolon mukozasında etkin konsantrasyonlara ulaşacak oranda sekrete edilmediği için etkili değildir. Bu nedenle, iv vankomisinin CDE'den koruyucu (veya tedavi edici) etkisinin olması beklenmez.

2) Bu hastada, CDE için tedavi gerekir mi, gerekirse optimal yönetim nasıl olmalıdır? Yukarıda belirtildiği gibi, yenidoğan ve <1 yaş bebeklerde asemptomatik *C. difficile* kolonizasyonu sıktır. Kolonizasyon oranı tüm çocukluk çağı içinde, özellikle 6-12 ay arasında en sıktır (ortalama %41). Ayrıca hastanede yatış ve/veya antibiyotik kullanımı da kolonizasyon sıklığını arttırır. Prensip olarak semptomatik CDE da tedavi endikasyonu vardır. Ancak, kolonizasyonda (toksin üreten *C. difficile* tipleri de dahil olmak üzere), tedavi endikasyonu yoktur. Bu nedenle bazı klinisyenler prensip olarak, kolonizasyon oranları yüksek olduğu için (ve başka akut gastroenterit nedenleri ile ko-insidans olabileceği için), <1 yaşta CDT'yi ru-

tin olarak istemez. Bu hastada mevcut akut gastroenteritin CDE'ye bağlı olup olmadığının (veya kolonizasyon olup olmadığının) belirlenmesi önemlidir. CDE'de ateş, ishal ve alt karın ağrısı ön plandadır, kusma çok sık görülmez. Bu hastada ve aynı servisteki akut gastroenterit olan diğer hastalarda; akut gastroenterit etkeni olarak (ko-insidans?), öncelikle diğer etkenler (özellikle rotavirus, nörovirus diğer viral etkenler gibi) düşünülmelidir. Ayrıca, CDT sonucu çıkıncaya kadar klinik tablonun düzelmeye başlaması, semptomatik CDE tansından uzaklaştırıcı bir faktör olarak kabul edilebilir. Kısaca bu hastada, risk faktörü olarak antibiyotik kullanımı olmasına rağmen, akut gastroenteritin CDE'ye bağlı olma olasılığı düşüktür. Ayrıca, bu hastada CDT bakılmayabilirdi. Mevcut CDT pozitifliği, büyük olasılıkla kolonizasyona (toksikojenik *C. difficile*) bağlı olarak yorumlanabilir, ve CDE tedavisi vermeden hastanın izlenmesi uygun olacaktır.

3) Bu hastada, kontrol CD toksini bakmak gerekir mi, gerekirse ne zaman bakmak gerekir? Bebeklerde *C. difficile* kolonizasyonu aylarca, bazen daha uzun sürebilir. Bu nedenle, kolonize olgularda, rutin kontrol CDT bakılma endikasyonu yoktur. Ek olarak, semptomatik CDE'de de, optimal tedavi sonrası, klinik bulgular düzeldikten sonra kontrol CDT bakılması önerilmez. Çünkü başarılı tedavi sonrası bile, toksin üreten suşlarla kolonizasyon bir süre devam edebilir (17).

Ayrıca, söz konusu hastada akut gastroenteritin diğer nedenleri araştırılmalı ve uygun optimal yönetimi yapılmalıdır. Ayrıca koloniz bir hasta (CDE'de olduğu gibi), hastane ortamını ve diğer hastaları kontamine edebilir. Bu açıdan, *C. difficile* ye yönelik hastane enfeksiyon kontrol önlemleri (temas izolasyonu, el yıkama gibi) titizlikle uygulanmalıdır. Alkol temelli el dezenfektanlarının *C. difficile* ye karşı etkili olmadığı, hasta odasına giriş ve çıkışta el yıkanması akılda tutulmalıdır. Aynı durum, bebeğe bakım veren kişi (anne, veya bakıcısı) için de söz konusudur. Quarterner amonyum içeren deterjanlar sporlara etkili olmadığı için, hasta odası (banyo, tuvalet vs. dahil); günlük temizlikte ve taburculuk sonrasında, klor içeren dezenfektanlar (yaklaşık 5000 ppm klor, veya 10 kısım suya 1 kısım çamaşır suyu) ile temizlenmelidir.

Kaynaklar

1. *Crews J, Nicholson MR, (Eds: Kaplan SL, Torchia MM). Clostridioides difficile infection in children: Microbiology, pathogenesis, and epidemiology. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-difficile-infection-in-children-microbiology-pathogenesis-and-epidemiology (Accessed date: 21.11.2022).*
2. *Gerding DN, Meyer T, Lee C, Cohen SH, Murthy UK, Poirier A, et al. Administration of spores of nontoxigenic Clostridium difficile strain M3 for prevention of recurrent C. difficile infection: A randomized clinical trial. JAMA 2015;313:1719-27. https://doi.org/10.1001/jama.2015.3725*
3. *Lees EA, Miyajima F, Pirmohamed M, Carrol ED. The role of Clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut - a narrative review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016;35:1047-57. https://doi.org/10.1007/s10096-016-2639-3*
4. *Rousseau C, Poilane I, De Pontual L, Maherault AC, Le Monnier A, Collignon A. Clostridium difficile carriage in healthy infants in the community: A potential reservoir for pathogenic strains. Clin Infect Dis 2012; 55:1209-15. https://doi.org/10.1093/cid/cis637*
5. *Adlerberth I, Huang H, Lindberg E, Åberg N, Hesselmar B, Saalman R, et al. Toxin-producing Clostridium difficile strains as long-term gut colonizers in healthy infants. J Clin Microbiol 2014;52:173-9. https://doi.org/10.1128/JCM.01701-13*
6. *Tougas SR, Lodha N, Vandermeer B, Lorenzetti DL, Tarr PI, Tarr GAM, et al. Prevalence of detection of Clostridioides difficile among asymptomatic children: A systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2021;175:e212328. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2328*
7. *Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, Israel EJ, O'Keane CJ, Gong D, et al. Diminished Clostridium difficile toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. J Clin Invest 1992;90:822-9. https://doi.org/10.1172/JCI115957*
8. *Kociolek LK, Espinosa RO, Gerding DN, Hauser AR, Ozer EA, Budz M, et al. Natural Clostridioides difficile toxin immunization in colonized infants. Clin Infect Dis 2020;70:2095-102. https://doi.org/10.1093/cid/ciz582*
9. *Stoesser N, Crook DW, Fung R, Griffiths D, Harding RM, Kachrimanidou M, et al. Molecular epidemiology of Clostridium difficile strains in children compared with that of strains circulating in adults with Clostridium difficile-associated infection. J Clin Microbiol 2011;49:3994-6. https://doi.org/10.1128/JCM.05349-11*
10. *Crews JD, Koo HL, Jiang ZD, Starke JR, DuPontet HL. A hospital-based study of the clinical characteristics of Clostridium difficile infection in children. Pediatr Infect Dis J 2014;33:924-8. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000338*
11. *Crews J, Nicholson MR, (Eds: Edwards MS, Torchia MM).Clostridioides difficile infection in children: Clinical features and diagnosis. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-difficile-infection-in-children-clinical-features-and-diagnosis (Accessed date: 22.10.2022).*
12. *Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile colitis. JAMA 1993;269:71-5. https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500010081036*
13. *Reddymasu S, Sheth A, Banks DE. Is Fecal Leukocyte Test a good predictor of Clostridium difficile associated diarrhea? Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006;5:9. https://doi.org/10.1186/1476-0711-5-9*
14. *Morinville V, McDonald J. Clostridium difficile-associated diarrhea in 200 Canadian children. Can J Gastroenterol 2005;19:497-501. https://doi.org/10.1155/2005/326296*
15. *Gogate A, De A, Nanivadekar R, Mathur M, Saraswathi K, Jog A, et al. Diagnostic role of stool culture & toxin detection in antibiotic associated diarrhoea due to Clostridium difficile in children. Indian J Med Res 2005;122:518-24.*
16. *Lamont JT, Bakken JS, Kelly CP. Clostridioides difficile infection in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology. (Eds: Calderwood SB, Bogorosdskaya M). Available from: https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-difficile-infection-in-adults-epidemiology-microbiology-and-pathophysiology (Accessed date: 12.11.2022).*
17. *American Academy of Pediatrics. Clostridioides difficile. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.27.*