Uzun Süre Hastanede Yatan Hastalarda *Clostridium difficile* Kolonizasyonunun Araştırılması

An Investigation of Clostridium difficile Colonization in Patients with Prolonged Hospitalization

Şükrü Öksüz[1], Ayşe Danış[2], Elif Öztürk[1], Emel Çalışkan[1], Nida Kılıç Akar[1], Mehmet Ali Sungur[3]

[1] Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp Düzce Türkiye

[2] Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Konuralp Düzce Türkiye

[3] Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Konuralp Düzce Türkiye

Öz

Amaç: *Clostridium difficile* antibiyotik ile ilişkili ishal ve kolitlerin en önemli nedenidir. Dünyada önemli bir sağlık sorunu olan antibiyotik ile ilişkili ishal olgularının %15–30'undan sorumlu tutulmaktadır. *Clostridium difficile* enfeksiyonu hafif ishalden toksik megakolon oluşumuna kadar varan, değişken bir klinik tablo sergilemektedir İleri yaş, hastanede yatma ve özgün antibiyotiklere maruz kalma *Clostridium difficile* enfeksiyonu için en yaygın risk faktörleridir. Bu çalışmada uzun süre hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* toksin A/B varlığı araştırılmıştır; bu tür bir araştırma bölgemizde daha önce hiç yapılmamıştır.

Gereç ve Yöntemler. Bu çalışma 1 Temmuz 2015 – 30 Eylül 2015 tarihleri arasında, Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapılmıştır. Yatarak tedavi gören, hastanede yatış süresi ≥72 saat olan 77 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda enfeksiyon ya da kolonizasyon gelişiminde etkili olan risk faktörleri prospektif olarak sorgulanarak kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların gaita örneklerinde *Clostridium difficile* toksin A/B varlığı ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Bulgular SPSS v.22 paket programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: 77 hastaya ait 104 örneğin yalnızca üçü (%2,8) *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif bulunmuştur. Pozitif bulunan üç hastada ortak özellik olarak, en az beş gündür yatarak tedavi görülmüş olması, altta yatan hastalıkların bulunması, ve antibiyotik ve proton pompa inhibitörü türü ilaç kullanımı dikkat çekmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Sonuçlarımız, hastanemizden ve bölgemizden bildirilen ilk veriler olması yönünden önemlidir. Çalışmamızda %2,8 olarak saptanan *Clostridium difficile* kolonizasyon oranı düşük olarak değerlendirilmiş ancak daha önce bölgemizde bu konuda yapılmış bir çalışmaya ulaşılamadığından karşılaştırma imkanı olmamıştır. Bu konuda farklı yöntemler kullanılarak, geniş örneklem grupları oluşturularak, çok merkezli çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler. *Clostridium difficile;* toksin A/B; risk faktörleri; psödomembranöz enterokolit (PMC).

Abstract

Aim: *Clostridium difficile* is the major cause of antibiotic-associated diarrhea and colitis. It is responsible for 15–30% of cases of antibiotic-associated diarrhea, an important health problem around the world. *C. difficile* infection manifests in clinical conditions varying from mild diarrhea to toxic megacolon formation. Advanced age, hospitalization, and exposure to mature antibiotics are the most common risk factors for *Clostridium difficile* infection. In this study, we investigated presence of *C. difficile* toxin A/B in patients with prolonged hospitalization. No similar study was performed in our locality previously.

Materials and Methods: This study was conducted at Düzce University Health Research and Application Hospital between 1 July 2015 and 30 September 2015. Seventy-seven inpatients who had been hospitalized for ≥72 hours were included in the study. Risk factors leading to *Clostridium difficile* infection or colonization in these patients were recorded through a prospective investigation. Stool samples from the patients were examined by the ELISA method for the presence of *Clostridium difficile* toxin A/B. The findings were analyzed by using the SPSS (v. 22) software package.

Results: Only three of the 104 samples (2.8%) from the 77 patients were found *Clostridium difficile* toxin A/B positive. The common characteristics observed in the three toxin-positive patients were hospitalization for at least five days, presence of underlying diseases, and use of antibiotics and proton pump inhibitors.

Discussion and Conclusion: Our findings are important for being the first relevant data reported in our hospital and locality. The *Clostridium difficile* colonization rate, which was found to be 2.8% in our study, was evaluated as low, but no comparison could be made due to the lack of former data. Investigations and multicenter studies to be conducted by using different methods and larger samples would be beneficial.

Keywords: *Clostridium difficile*; toxin A/B; risk factors; pseudomembranous enterocolitis (PMC)

Geliş Tarihi /*Received* : 20.03.2017
Kabul Tarihi /*Accepted*: 19.04.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.298926

Sorumlu Yazar/*Corresponding Author*
Prof. Dr. Şükrü Öksüz
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp-Düzce
E-mail: droksuz@gmail.com

GİRİŞ

Clostridium difficile yüksek gelirli ülkelerde toksijenik nozokomiyal ishalin en önemli etkenidir. *Clostridium difficile* gram-pozitif, subterminal yerleşimli sporlu basildir. *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın ana virülans faktörleri toksin A ve toksin B'dir. (1,2)

Clostridium difficile basit bir ishal tablosundan hayatı tehdit eden kolit tablosuna kadar geniş bir hastalık spektrumunda karşımıza çıkar. Sağlıklı erişkinlerde herhangi bir probleme yol açmadan bağırsakta normal florada az sayıda bulunur. Tedavi amacı ile kullanılan antibiyotikler, sitostatik ilaçlar, radyasyon ve bağırsakların cerrahi işlem öncesi mekanik temizliği gibi hastalara uygulanan invaziv işlemler, kolon florasını bozarak çevrede yaygın olarak bulunan *Clostridium difficile* sporlarının yerleşmesine zemin hazırlamaktadır (1–3).

Antibiyotikle ilişkili ishallerin %20–30'u, kolitlerin %50–75'i, psödomembranöz enterokolitlerin (PMC) ise %90'dan fazlası *Clostridium difficile* etkeninden ileri gelir. PMC'nin eşlik ettiği ciddi hastalık durumlarında mortalite %10–15'tir. *Clostridium difficile* enfeksiyonu ayrıca hasta başına fazladan 2.000–5.000 dolar maliyete yol açarken, aynı zamanda hastanede kalış süresini 18–30 gün uzatmaktadır (4).

Bu çalışmada, hastanede yatarak tedavi gören ve yatış süresi ≥72 saat olan hastalarda *Clostridium difficile* varlığı, ELİSA yöntemiyle risk faktörleriyle birlikte araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastaların Seçimi

Bu çalışma, 1 Temmuz 2015 – 30 Eylül 2015 tarihleri arasında, Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapılmıştır. Hastanede yoğun bakım üniteleri, dahili klinikler ve cerrahi kliniklerde yatarak tedavi gören ve yatış süresi ≥72 saat olan erişkin hastalar prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Hastalara ait ilk gaita örnekleri, yatışlarından 72 saat sonra alınmıştır. Hastalardan; yatışlarından itibaren birinci hafta (3.–7. günler arası), ikinci hafta (8.–14. günler arası), üçüncü hafta (15.–21. günler arası), dördüncü hafta (22.–28. günler arası) ve beşinci hafta (28. gün ve sonrası) gaita örnekleri alınmıştır. Örnekler çalışılıncaya kadar -20^0 C'de saklanmıştır.

Epidemiyolojik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların adı–soyadı, yaşı, cinsiyeti, yaşadığı yer (merkez, ilçe, köy), yatış tanısı, altta yatan hastalıkları, yatış süresi, örnek alma haftası, antibiyotik tedavisi alıp almadığı, alıyorsa antibiyotiğin özelliği ve kaçıncı günü olduğu, kanser tedavisi görüp görmediği, üremi bulgusu, nazogastrik ve/veya endotrakeal tüp varlığı, gastrointestinal sistem operasyonu geçirip geçirmediği, mide koruyucu tedavi görüp görmediği ve görüyorsa tedavinin türü sorgulanmış ve elde edilen veriler *Microsoft Office Excel* programına kaydedilmiştir.

Çalışma Yöntemi

Gaita örneklerinden *Clostridium difficile* A ve B toksinlerinin kantitatif olarak araştırılması için R-Biopharm AG, RIDASCREEN (Darmstadt, Almanya) ticari marka, *Clostridium difficile* Toxin A/B ELİSA kiti kullanılmış ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışma yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS v.22 paket programı kullanılarak tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Sürekli veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler frekans ve yüzde şeklinde özetlenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 17.02.2015 tarih ve 2014/118 sayı ile bilgilendirilmiş onam formunu da içeren etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya alınan 77 (37 erkek, 40 kadın) hastanın yaş ortalaması 68,9±15,5 idi. Hastaların hastanede ortalama yatış sürelerinin 12 (4–240) gün olduğu, 59'unun yoğun bakımda, 36'sının dahili servislerde, 9'unun ise cerrahi kliniklerde yattığı saptandı. Araştırmamızda en sık kaydedilen yatış nedeninin kronik kalp hastalığı olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların *Clostridium difficile* açısından risk faktörlerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı

Hastalık	n=77	%
Kronik kalp hastalığı	32	41,6
Serebrovasküler hastalık	9	11,7
Kronik akciğer hastalığı	9	11,7
Malignite	7	9,1
Kronik böbrek hastalığı	7	9,1
Yok	7	9,1
DM	2	2,6
Enfeksiyon	2	2,6
Alzheimer/Parkinson	1	1,3
Gebe	1	1,3

Çalışmaya alınan 77 hastaya ait 104 numuneden yalnızca üç farklı hastaya ait gaita örneğinde *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif sonuç saptanmış ve bu hastalara ait özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir. *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif saptanan üç hastanın da proton pompa inhibitörü ilaç kullandığı belirlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Clostridium difficile mikrobiyolojik tanısı ve epidemiyolojik özellikleri çok iyi tanımlanmış olmasına rağmen ülkemizdeki görece düşük sıklık nedeniyle yeterli veri birikimi sağlanamamıştır. Araştırmamızda yatan hastalarda *Clostridium difficile* kolonizasyonu sıklığı %2,8 olarak bulunmuş ve antibiyotik kullanımı, kronik hastalıklar ve uzun süre hastanede yatma gibi etkenlerin kolonizasyon riskini artırmış olabileceği belirlenmiştir.

Clostridium difficile enfeksiyonlarında çoğu zaman kaynak, *Clostridium difficile* ile enfekte hasta ve çevresidir. Sağlıklı kişilerde C*lostridium difficile* taşıyıcılık oranı %3 civarında iken, hastanede yatan, antibiyotik kullanan kişilerde taşıyıcılık oranının %40'lara ulaştığı bildirilmektedir (8). Mikroorganizma ve sporları tuvaletlerde, telefonlarda, stetoskoplarda, banyo zeminlerinde ve hasta bakımıyla uğraşan sağlık çalışanlarının ellerinde izole edilmiştir. Enfeksiyonun gelişmesinde önemli risk faktörlerinden biri de kolonize ya da enfekte olmayan kişilerin hasta ile aynı odayı paylaşmasıdır. Böylece hastadan hastaya veya çevreden hastaya çapraz bulaş yoluyla enfeksiyon gelişebilmektedir.

Garcia ve ark. nozokomiyal ishalli hastaların %35,2'sinde *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal tespit etmiş ve *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının hastane ortamında sık yayıldığını göstermiştir (9).

Clostridium difficile toksinini belirlemede altın standart olarak kabul edilen yöntem duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan sitotoksik testlerdir. Ancak bu testlerin pahalı olması, yanı sıra hücre kültür olanakları, fekal filtrat için 24–48 saat gibi uzun bir inkübasyon süresi ve tecrübeli bir personel gerektirmesi gibi dezavantajlar nedeniyle, pek çok laboratuvarda *Clostridium difficile* toksin A/B tespitinde yaygın olarak ELİSA yöntemi kullanılmaktadır. Tunçcan ve ark. 2008'de Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 74'ü nötropenik ve 75'i non-nötropenik toplam 149 hastada *Clostridium difficile* toksin A/B pozitiflik oranını sırasıyla %24,3 ve %21,3 olarak belirlemiştir (10). Deniz ve ark. ise 2011'de Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde yatan 633 hastanın dışkı örneklerinde toksin pozitiflik oranını enzim immünoassay testiyle %4,7 olarak bildirmiştir (11).

Ju Lin ve ark. *Clostridium difficile* varlığını araştırdıkları çalışmalarında toksijenik *Clostridium difficile* oranını %17,8 olarak saptamıştır. Yine aynı çalışmada kolonizasyondan ishale geçiş süresi 55,6 gün olarak hesaplanmıştır (12). Bizim çalışmamızda *Clostridium difficile* toksin A/B pozitiflik oranı ELİSA yöntemiyle %3,8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda saptadığımız oranlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Clostridium difficile etkenli ishalin oluşmasına neden olan antibiyotik kullanımı dışındaki risk faktörleri ise ileri yaş, hastanede yatma ve altta yatan ciddi bir hastalığın varlığıdır. (10). Yaşlı, altta yatan hastalığı

Tablo 2. Risk faktörlerinin dağılımı

Risk Faktörleri	n=77	%
Antibiyotik kullanımı	77	100
PPİ* kullanımı	77	100
65 yaş üstünde olma	50	64,9
NGT/ ETT**	35	45,5
Üremi varlığı	20	26
Kanser varlığı	9	11,7
GİS operasyonu geçirmiş olmak	4	5,2

* PPİ: Proton pompa inhibitörü

** NGT/ ETT: Nazogastrik tüp / Endotrakeal tüp

Tablo 3. *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif saptanan hastaların epidemiyolojik özellikleri

Özellik	1. HASTA	2. HASTA	3. HASTA
Yaşadığı yer	Şehir Merkezi	Şehir Merkezi	Köy
Yaş/Cinsiyet	60/K	72/E	68/E
Örnek alınan gün	60. gün	30. gün	5. gün
Yatış tanısı	Morbid obezite	SVO*	Anemi
Altta yatan hastalığı/hastalıkları	Hipertansiyon, kalp yetmezliği	Koroner arter hastalığı	KOAH**
Yattığı klinik	Genel cerrahi	Cerrahi yoğun bakım ünitesi	Dahiliye
65 yaş ve üstü	Hayır	Evet	Evet
Antibiyotik tedavisi	Evet	Evet	Evet
Kullanılan antibiyotik türü	Meropenem	Meropenem	Seftriakson
Nazogastrik tüp takılması	Evet	Evet	Hayır
Endotrakeal tüp takılması	Hayır	Evet	Hayır
GİS operasyonu geçirme hikayesi	Evet	Hayır	Hayır
PPİ* kullanımı**	Evet	Evet	Evet

* SVO: Serebrovasküler olay ** KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı *** PPİ: Proton pompa inhibitörü

olan ve hastaneye yatan bir hasta antibiyotik de alıyorsa *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalık gelişme olasılığı sekiz kat daha fazladır. Yoğun bakımda yatan, cerrahi işlem –özellikle abdominal cerrahi– uygulanmış hastalar, yanık ünitesi ve onkolojide yatan hastalar, *Clostridium difficile* enfeksiyonu/kolonizasyonu için en fazla risk altında olan diğer hastalardır. Kronik hastalığı olanların daha sık ve daha uzun süre hastanede yatmaları sebebiyle *Clostridium difficile* ile kolonize olma ihtimali artmaktadır (13). Ercis ve ark. *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif tespit ettikleri hastaların %52,9'unda altta yatan bir hastalık olduğunu, bunların da kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), böbrek yetmezliği ve kanser olarak belirlendiğini bildirmiştir (14). Altuğlu ve ark. ise toksin A pozitif bulunan hastaların operasyon geçirme, politravma, vaskülit, solid tümör, organik fosfat zehirlenmesi, beyin içi kanaması, KOAH gibi nedenlerden dolayı yoğun bakımda yatmakta olduklarını tespit etmiştir (15). Loo ve ark. hasta bakımı ve *Clostridium difficile* kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, yaş ortalaması 63,3±14,7 olan ve antibiyotik kullanma, kemoterapi görme, proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokeri, glukokortikoit ve nonsteroid antienflamatuvar ilaç kullanma veya nazogastrik tüp uygulanma durumu bulunan 123 hastanın %2,5'inde yedi günde kolonizasyon geliştiğini bildirmiştir (16). Nissle ve ark. geriyatrik hastalarda asemptomatik *Clostridium difficile* taşıyıcılığı, risk faktörleri ve prevalansını araştırdıkları çalışmalarında, *Clostridium difficile* enfeksiyonu geliştiren hastaların çoğunun kolonize olduğunu (%87,5) bildirmiştir (17). Çalışmamızda da *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif çıkan üç hastanın genel özellikleri incelendiğinde, birinci hastanın 68 yaşında erkek olduğu, dahiliye kliniğinde anemi ön tanısı ile yatarak tedavi gördüğü, altta yatan KOAH olduğu, yatışından beri sefalosporin grubu (seftriakson) antibiyotik ve mide koruyucu ilaç tedavisi aldığı tespit edilmiştir. İkinci hastanın 60 yaşında kadın olduğu, morbid obezite tanısı ile genel cerrahi kliniğinde yattığı, gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi girişim geçirdiği, altta yatan hipertansiyon ve solunum yetmezliği hastalıkları olduğu, yatışı esnasında nazogastrik tüp takıldığı, karbapenem grubu (meropenem) antibiyotik ve proton pompa inhibitörü tedavisi aldığı belirlenmiştir. Üçüncü hastanın ise 72 yaşında erkek olduğu, anestezi ve reanimasyon ünitesinde hemorajik serebrovasküler olay tanısı ile yattığı, altta koroner arter hastalığının olduğu, tedavi süresince nazogastrik tüp ve endotrakeal tüp işlemleri uygulandığı, yatışı boyunca antibiyotik ve proton pompa inhibitörü tedavisi aldığı belirlenmiştir. *Clostridium difficile* toksin A/B

pozitif saptadığımız hastaların genel özellikleri literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulunmuş, pozitif hastalarla negatif hastalar arasında epidemiyolojik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Clostridium difficile etkenli ishal oluşumunda en önemli risk faktörü antibiyotik kullanımıdır. Tüm antibiyotikler hastalığın gelişiminde etkili olmakla beraber, *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare ve kolit sıklıkla ampisilin, amoksisilin, sefalosporinler ve klindamisin gibi antibiyotiklerle ilişkilidir (18). Ercis ve ark. *Clostridium difficile* etkenli ishalin hastaların büyük bir kısmında (32/68) beta laktam–beta laktamaz inhibitörü antibiyotik kombinasyonlarının kullanımı sonucunda geliştiğini, bunu aminoglikozidlerin (12/68) ve sefalosporinlerin (8/68) izlediğini saptamışlardır (14). Altındiş ve ark., *Clostridium difficile* toksin pozitif hastaların %84,6'sının ampisilin–sulbaktam, %7,7'sinin ise trimetoprim–sülfametoksazol ve makrolid antibiyotik kullandığını belirlemişlerdir (19). Altuğlu ve ark. toksin A pozitif bulunan hastaların beşinin üçüncü kuşak sefalosporin, birinin trimetoprim–sulfametoksazol ve birinin de siprofloksasin kullanmakta olduğunu saptamışlardır (15). Avustralya'da yapılan ve *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal olgularının incelendiği epidemiyolojik bir çalışmada; üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının kontrol altına alınması ile *Clostridium difficile* ilişkili ishal olgularının azaltılabileceği bildirilmiştir (20). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif saptanan hastaların üçünün de beta laktam antibiyotiklerden olan sefalosporin grubu seftriakson ve karbapenem grubu meropenem tedavisi aldığı saptanmıştır.

Sonuçlarımız, hastanemizden ve bölgemizden bildirilen ilk veriler olması yönünden önemlidir. Çalışmamızda %2,8 olarak saptanan *Clostridium difficile* kolonizasyon oranı düşük olarak değerlendirilmiş, ancak daha önce bölgemizde bu konuda daha önce yapılmış bir çalışma varlığı saptamadığından karşılaştırma imkanı olmamıştır. Bu konuda yapılacak araştırmalarda, farklı yöntemler kullanılarak karşılaştırmalar yapılması çok yerinde olacaktır. Ayrıca geniş örneklem grupları oluşturularak incelemeler ve çok merkezli çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızı 2015.04.01.323 protokol numaralı proje ile destekleyen Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Bilgehan H. Gram Olumlu Sporlu Basiller. In: Klinik Mikrobiyoloji, 8. baskı. İzmir: Barış Yayınları; 1994:282–311.
2. Ondedonk AB, Allen SD. Clostridium. In: Murray PR, Baron E, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (ed.), Manual of Clinical Microbiology, 6. ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1995:574–86.
3. Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile. Int J Infect Dis. 2007;11:5–10.
4. Geric B, Rubnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S. Distribution of Clostridium difficile variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. J Med Microbiol. 2004;53:887–94.
5. Görenek L, Beşirbellioğlu B. Antibiyotik kullanımının diğer bir yüzü: Clostridium difficile'ye bağlı ishal. Sendrom. 1997;9(10):87–94.
6. Kıyan M. Anaerob, Gram pozitif, sporlu basiller. In: Ustaçelebi Ş (ed.), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Ankara Güneş Tıp Kitabevi; 2005:623–50.
7. Taşova Y. Psödomembranöz enterokolit ve Clostridium difficile. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed.), Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, 2. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. 453–87.
8. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol. 2009;15(13):1554–80.
9. Garcia C, Samalvides F, Vidal M, Gotuzzo E, Dupont HL. Epidemiology of Clostridium difficile associated diarrhea in a Peruvian tertiary care hospital. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(5):802–5.
10. Güzel Tunçcan Ö, Ulutan F, Karakuş R. Antibiyotiğe bağlı ishal gelişen nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda Clostridium difficile toksin sıklığı ve risk faktörlerinin analizi. Mikrobiyol Bul. 2008;42(4); 573–83.
11. Deniz U, Ülger N, Aksu B, Karavuş M, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesinde yatan ishalli hastalardan izole edilen Clostridium difficile kökenlerinde toksin genlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(1):1–

10.
12. Ju Lin H, Pin Hung Y, Chuan Liu H, Chieh Lee J, I Lee C, Hui Wu Y ve ark. Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea among hospitalized adults with fecal toxigenic C. difficile colonization. J Microbiol Immunol Infect. 2015;48(2):183–9.
13. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile associated infections. Clin Microbiol Infect. 2001;7(8):405–10.
14. Ercis S, Ergin A, Hasçelik G. Clostridium difficile'ye bağlı ishal olgularının 6 yıllık değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2004;38(1-2):45–50.
15. Altuğlu İ, Aydemir Ş, Zeytinoğlu A, Erensoy S, Bilgiç A. Antibiyotikle ilişkili nozokomiyal diyarelerde Clostridium difficile toksin A araştırılması. Turkish J Infect. 2001;15(4):495–7.
16. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N ve ark. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693–703.
17. Nissle K, Kopf D, Rösler A. Asymptomatic and yet Clostridium difficile-toxin positive? Prevalence and risk factors of carriers of toxigenic Clostridium difficile among geriatric in-patients. BMC Geriatrics. 2016;16:185.
18. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. Annu Rev Med. 1998;49:375–90.
19. Altındiş M, Usluer S, Çiftçi İH, Tunç N, Çetinkaya Z, Aktepe OC. Antibiyotiğe bağlı ishal olgularında Clostridium difficile varlığının kültür ve toksin saptama yöntemleriyle araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2007;41(1):29–37.
20. Thomas C, Stevenson M, Williamson DJ, Riley TV. Clostridium difficile-associated diarrhea: epidemiological data from Western Australia associated with a modified antibiotic policy. Clin Infect Dis. 2002;35(12):1457–62.