

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YATAN HASTALARDA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* KAYNAKLI  
DİYARE İLE GASTRİK ASİT SUPRESYONUNUN İLİŞKİSİ VE  
GASTRİK ASİT SUPRESÖR AJANLARIN KULLANIMI**

**Ecz. Cansu UYSAL**

**Klinik Eczacılık Programı**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2017**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YATAN HASTALARDA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* KAYNAKLI DİYARE İLE  
GASTRİK ASİT SUPRESYONUNUN İLİŞKİSİ VE GASTRİK ASİT SUPRESÖR  
AJANLARIN KULLANIMI

Ecz. Cansu UYSAL

Klinik Eczacılık Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

ANKARA

2017

**YATAN HASTALARDA CLOSTRIDIUM DIFFICILE KAYNAKLI DİYARE İLE GASTRİK ASİT  
SUPRESYONUNUN İLİŞKİSİ VE GASTRİK ASİT SUPRESÖR AJANLARIN KULLANIMI**

**Ecz. Cansu UYSAL**

Bu çalışma 07 Ağustos 2017 tarihinde jürimiz tarafından Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Programı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Burçin ŞENER*  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

**Tez Danışmanı:** *Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN*  
*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

**Üye:** *Prof. Dr. Gülay SAİN GÜVEN*  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*  
*Genel Dahiliye Bilim Dalı*

**Üye:** *Yrd. Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU*  
*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

**Üye:** *Yrd. Doç. Dr. Betül Okuyan*  
*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

**ONAY**

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

08/08/2017

*Diclehan Orhan*

Prof. Dr. Diclehan Orhan


Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Tezimin 01 Ocak 2019 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

14.08.2017  


Ecz. Cansu UYSAL

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



Ecz. Cansu UYSAL

## TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde bana yol gösteren, değerli bilgi ve katkılarını benden esirgemeyen saygıdeğer danıőmanım Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'a,

Tezin yürütölme sürecine bilgi ve tecrübeleriyle sağladıkları katkılardan dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Gülay SAIN GÜVEN, Prof. Dr. Buręin ŞENER ve Yrd. Doç. Dr. Aygin EKİNCİOğLU'na,

Tezimin her aőamasında yanımda olup destek veren Klinik Eczacılık Anabilim Dalı'nın değerli asistanlarına,

Tez yazım süreci de dahil olmak üzere manevi desteğini her an hissettiğim Dr. Alper GÖNCÜOğLU'na,

Hayatım boyunca sahip olduğum sevginin ve neőenin asıl kaynağı olan, her mücadeleimde bana sonsuz destek veren aileme,

En içten teőekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Uysal, C. Yatan Hastalarda *Clostridium difficile* Kaynaklı Diyare ile Gastrik Asit Supresyonunun İlişkisi ve Gastrik Asit Supresör Ajanların Kullanımı. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017.** Gastrik asit supresörlerinin *C. difficile* kaynaklı diyare gelişmesinde bir risk faktörü olduğu konusu tartışmalı olduğundan, bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasında, gastrik asit supresörleri ile *C. difficile* kaynaklı diyare gelişimi arasındaki ilişki ve kullanılan bu ilaçların uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'nde yatmış ve *C. difficile* toksin testi pozitif olan 122 hasta vaka grubunu ve test sonucu negatif çıkan hastalar 1:1 eşleştirilerek kontrol grubu (n=122) oluşturulmuştur. Hastalarda gastrik asit supresör kullanımı yüksek (%91) bulunmasına rağmen, bu ilaçların *C. difficile* kaynaklı diyare gelişimi için bir risk faktörü olduğunu gösteren bir sonuca ulaşılmamıştır (p=0,655). Proton pompası inhibitörlerinin, hastaların %42,9'unda endikasyon dahilinde kullanıldığı ve bunların da %53,4'ünde ilaç hatası görülmüştür. Histamin-2 reseptör antagonistlerinin ise hastaların %42,0'sinde endikasyon dahilinde kullanıldığı ve bunların da %79,3'ünde ilaç hatası saptanmıştır. Ayrıca enteral beslenme, oral nütrisyonel destek ürünleri, karbapenem, glikopeptid, penisilin ve antifungallerin kullanımının, gastrik asit supresörü + antibiyotik + non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların birlikte kullanımının, artmış lökosit ve azalmış albümin değerlerinin *C. difficile* kaynaklı diyare gelişimine etkisi değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmış ve bu parametreler birer risk faktörü olarak belirlenmiştir (p<0,05). *C. difficile* kaynaklı diyare gelişimi riskine yol açabilen tüm bu faktörlere karşı dikkatli olunması ve riski azaltma yönünde müdahaleler yapılması açısından klinisyenlere önemli rol düşmektedir.

Anahtar kelimeler: *Clostridium difficile*, gastrik asit supresyonu, histamin-2 antagonisti, proton pompası inhibitörü



## ABSTRACT

**Uysal, C. Association Between *Clostridium difficile* Induced Diarrhea and Gastric Acid Suppression in Hospitalized Patients and Usage of Gastric Acid Suppressors. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Clinical Pharmacy Programme, Master Thesis, Ankara, 2017.** The use of gastric acid suppressor is a risk factor for developing *C. difficile* induced diarrhea is still controversial. In this retrospective case-control study, the association between these agents and *C. difficile* induced diarrhea, also appropriate use of gastric acid suppressors are evaluated. Hospitalized patients in Hacettepe University Adult and Oncology Hospitals with positive *C. difficile* toxin test results between 1 January 2010 – 31 December 2016 were included as case group (n=122). Control group patients (n=122) were matched with case group based on type of inpatient service with a ratio of 1:1. Due to the high rate of gastric acid suppressor usage (91%) in these patients, an association between these agents and *C. difficile* induced diarrhea was not detected (p=0,655) in this study. Only 42,9% of the proton pump inhibitors were used with proper indication; however, medication errors were detected in 53,4% of those. Only 42,0% of histamine-2 receptor antagonists were used with proper indication; however, medication errors were detected in 79,3% of those. Moreover, usage of enteral feeding, oral nutritional supplements, carbapenems, glycopeptides, penicillins and antifungals, the concomitant use of any antibiotics, gastric acid suppressors and non-steroidal antiinflammatory drugs, increased leukocyte and decreased albumin levels were identified as a risk factor for *C. difficile* induced diarrhea development in this study (p<0,05). Clinicians should be aware of these risk factors for *C. difficile* induced diarrhea and they need to take an active role to minimize these risks as possible.

**Keywords:** *Clostridium difficile*, gastric acid suppression, histamine-2 antagonist, proton pump inhibitor

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. <i>Clostridium difficile</i>	2
2.2. Patogenez ve Virülans	4
2.2.1. Mikrobiyota ve Antibiyotik Kullanımı	4
2.2.2. Sporulasyon ve Germinasyon	5
2.2.3. Toksin Üretimi	6
2.2.4. Konak Yanıtı	7
2.2.5. Suşlarda Virülansın Değişimi	8
2.3. Epidemiyoloji	9
2.3.1. Hastane ve Toplumda Kazanılmış <i>C. difficile</i> Kaynaklı Diyare	9
2.3.2. Pediatrik Hastalarda <i>C. difficile</i> Enfeksiyonu	10
2.4. <i>C. difficile</i> Kaynaklı Diyare İçin Risk Faktörleri	11
2.4.1. Gastrik Asit Supresyonu	12
2.5. <i>C. difficile</i> Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri	18
2.6. <i>C. difficile</i> Kaynaklı Diyare Tanısı	20
2.7. Tedavi	22
2.8. Korunma	24

<b>3. BİREYLER ve YÖNTEM</b>	26
<b>4. BULGULAR</b>	31
<b>5. TARTIŞMA</b>	41
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	54
<b>7. KAYNAKLAR</b>	55
<b>8. EKLER</b>	
EK-1: Etik Kurul İzni	
EK-2: Veri Toplama Formu	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AIDS</b>	Akkiz immün yetmezlik sendromu
<b>cAMP</b>	Siklik adenozin monofosfat
<b>CCA</b>	Hücre sitotoksosite testi
<b>CDE</b>	<i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu
<b>CDKD</b>	<i>Clostridium difficile</i> kaynaklı diyare
<b>CDT</b>	<i>Clostridium difficile</i> binary toksini
<b>CdTT</b>	<i>Clostridium difficile</i> toksin A/B testi
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>ECL</b>	Enterokromafin benzeri hücre
<b>EIA</b>	Enzim immünolojik testi
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi)
<b>FMT</b>	Fekal mikrobiyota transplantasyonu
<b>GA</b>	Güven aralığı
<b>GAS</b>	Gastrik asit supresörü
<b>GDH</b>	Glutamat dehidrogenaz
<b>GDP</b>	Guanozin difosfat
<b>GFR</b>	Glomerular filtration rate (glomerüler filtrasyon hızı)
<b>GTP</b>	Guanozin trifosfat
<b>H<sub>2</sub>RA</b>	Histamin-2 reseptör antagonisti
<b>HIV</b>	İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>HR</b>	Hazard Ratio (Zarar oranı)
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
<b>İBS</b>	İrritabl bağırsak sendromu
<b>iv</b>	İntravenöz
<b>KİT</b>	Kemik iliği transplantasyonu
<b>KOAH</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LAMP</b>	Loop-mediated isothermal amplification (İlmiğe dayalı izotermal çoğaltma)

<b>MRSA</b>	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>NAAT</b>	Nükleik asit amplifikasyon testi
<b>NAP1</b>	<i>Clostridium difficile</i> PCR ribotip 027 suşu
<b>NSAİİ</b>	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
<b>OR</b>	Odds Ratio (tahmini rölatif risk)
<b>PaLoc</b>	Patojenite lokusu
<b>PAMP</b>	Pathogen associated molecular patterns (patojen ilişkili moleküler kalıplar)
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
<b>PMC</b>	Psödomembranöz kolit
<b>PPI</b>	Proton Pompası İnhibitörü
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>RR</b>	Rölatif risk
<b>SHEA</b>	Society for Healthcare Epidemiology of America (Amerikan Sağlık Hizmetleri Epidemiyolojisi Derneği)
<b>SS</b>	Standart sapma
<b>TC</b>	Toksijenik kültür
<b>tcdA</b>	<i>Clostridium difficile</i> Toksin A'yı kodlayan gen
<b>tcdB</b>	<i>Clostridium difficile</i> Toksin B'yi kodlayan gen
<b>TLR</b>	Toll-like receptor (toll benzeri reseptör)
<b>UDP</b>	Üridin difosfat

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b>	Çalışmaya dahil edilen vaka-kontrol gruplarının akış şeması	31
<b>4.2.</b>	Vaka ve kontrol gruplarında yatış süresi	33
<b>4.3.</b>	Vaka ve kontrol gruplarında Charlson Komorbidite İndeksi değerleri	34
<b>4.4.</b>	Vaka ve kontrol gruplarında antibiyotik grup çeşitliliği	36
<b>4.5.</b>	Hasta gruplarında gastrik asit supresörü kullanım süresi	38
<b>4.6.</b>	Hasta gruplarında antibiyotik kullanım süresi	38
<b>4.7.</b>	Hasta gruplarında non-steroidal antiinflatuar ilaç kullanım süresi	39

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b>	Proton pompası inhibitörlerinin dozları	15
<b>2.2.</b>	Proton pompası inhibitörlerinin endikasyonları	16
<b>2.3.</b>	H <sub>2</sub> RA'ların dozları ve uygun endikasyonları	18
<b>3.1.</b>	Charlson Komorbidite İndeksi puanlama cetveli	27
<b>3.2.</b>	Hastaların kullandığı ilaçların sınıflandırılması	29
<b>4.1.</b>	Vaka ve kontrol gruplarının demografik verileri	32
<b>4.2.</b>	Hastaların hemoglobin, albümin ve kreatinin değerleri	33
<b>4.3.</b>	Hastaların gastrik asit supresörü, antimikrobiyal ve NSAİİ kullanımı	35
<b>4.4.</b>	Hastaların antibiyotik, NSAİİ ve gastrik asit supresörlerini birlikte veya ayrı kullanım durumları	36
<b>4.5.</b>	Gastrik asit supresörlerinin kullanımlarının uygunluğu	37
<b>4.6.</b>	Gastrik asit supresörü kullanımında saptanan ilaç hataları	37
<b>4.7.</b>	Hastalarda sık görülen komorbiditelerin CDKD gelişimine etkisi	39
<b>4.8.</b>	Hastalarda riskli olabilecek diğer durumlar	40

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) anaerobik, gram-pozitif, sporlu ve toksin üreten bir basildir. *C. difficile* enfeksiyonunun (CDE) klinik spektrumu hafif diyareden, toksik megakolon, ileus, psödomembranöz kolit, bağırsak perforasyonu gibi şiddetli intestinal hastalıklara kadar genişleyebilmektedir (1, 2).

*C. difficile* en yaygın sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlardan biridir ve nozokomiyal antibiyotik kaynaklı enfeksiyonların %15-25'inden sorumludur. Antibiyotik tedavisi doğal florayı bozmakta, kolonizasyon direncini düşürmekte ve varolan *C. difficile* sporlarının germinasyon evresine geçmesine, çoğalmasına ve toksin üretmesine olanak sağlamaktadır. Toksinler intestinal lümene salınarak intestinal inflamasyona neden olmaktadır (3).

*C. difficile* kaynaklı diyare (CDKD) için en önemli risk faktörleri ileri yaş, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatma durumudur. Bunların yanında gastrik asit supresörlerin ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımının da CDKD gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4, 5).

Oral olarak sporların alımından sonraki 60 dakika içerisinde vejetatif forma dönüştüğü görülmüştür. Gastrik asit supresörleri kullanılarak pH'nın yükselmesiyle sporların vejetatif forma geçmesi ve kolonizasyonun, ardından da CDKD ve diğer enterik enfeksiyonların gelişmesinin kolaylaştığı düşünülmektedir (6).

CDKD görülme sıklığının proton pompası inhibitörü (PPI) kullanımı ile 3,6 kat, histamin-2 reseptör antagonisti (H<sub>2</sub>RA) kullanımı ile de 2,5 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (7).

Yapılan çalışmalarda gastrik asit supresörlerinin gereğinden fazla kullanıldığı gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak da gastrik asit supresörlerinin yan etki görülme riskinin arttığı bilinmektedir (8-10).

Bu çalışmanın amacı, gastrik asit supresör kullanımının CDKD gelişimi açısından riskini ve gastrik asit supresörlerinin kullanım uygunluğunu değerlendirmektir. Ayrıca CDKD gelişimine etkisi olabilecek diğer risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Clostridium difficile*

İlk olarak 1935 yılında, sağlıklı yenidoğan florasyndan izole edilip tanımlanan anaerob bakteri, izole edilmesinin ve üzerinde çalışmanın zorluğundan dolayı *Bacillus difficilis* adını almıştır. Bu tarihte yapılan tanıma göre *C. difficile* anaerobik, gram-pozitif, sporlu, toksin üreten bir basildir. Bu organizmanın önemli derecede patojen olduğu ve nörotoksin ürettiği bildirilmiştir (1).

Bu toksinin rodentlere intraperitoneal olarak uygulanmasıyla, Botulinum toksini kadar ölümcül olduğu keşfedilmiş; ancak insan üzerinde histotoksik clostridial sendromu ile ilişkisi kurulamadığından klinik olarak önemli kabul edilmemiştir. Böylece psödomembranöz kolit (PMC) ile *Bacillus difficilis* ilişkisinin kurulması 1978 tarihine kadar ertelenmiştir (11).

Bu toksin üzerine araştırmalar yapılırken toksinin *Clostridium sordellii* antitoksini ile nötralize olduğu keşfedilmiştir. Kültür testinde *C. sordellii* olmadığı kanıtlanmış ve ardından *Clostridium difficile* ismi ilk kez 1978 tarihinde belgelenmiştir (12).

Rodent modeli ilk olarak II. Dünya Savaşı sırasında gazlı gangreni penisilinle tedavi etmenin yararlarını araştıran bilim adamları tarafından uygulanmıştır. Penisilin, rodentlerde gazlı gangrenden daha ölümcül olan tifilise neden olduğu görülmüştür. İleri çalışmalar ise birçok antibiyotığın bu komplikasyona neden olduğunu göstermiş; ancak nedeni aydınlatılamamıştır (13).

PMC ilk olarak 1893'te tanımlanmıştır (14). Daha sonraki yıllarda antibiyotik kaynaklı kolit ile sıklıkla ilişkilendirilmiştir. 1950 ve 1960'larda *Staphylococcus aureus* enterokoliti, 1970 ve 1980'lerde klindamisin ilişkili kolit olarak anılmıştır (15).

1960'ların sonunda klindamisin kullanıma girmiştir ve anaerobik bakterilere karşı kullanılmaya başlanmıştır (15). Daha sonra yaygın olarak klindamisin kullanılan bir hastanede ilk *C. difficile* salgını raporlanmıştır. Bu salgın üzerine hastanede yapılan prospektif endoskopik çalışmada klindamisin kullanan 200 hastanın %20'sinde diyare, %10'unda PMC geliştiği gözlemlenmiştir (16). Bu rapor Amerika Gıda ve İlaç Dairesi'ni

(FDA, Food and Drug Administration) harekete geçirmiş ve Amerika'daki tüm hekimler bu konuda uyarılmıştır. Sonraki tarihlerde Los Angeles'ta bir hastada sefalosporin kaynaklı kolit olduğu ve hastanın PMC nedeniyle öldüğü kayıtlara geçmiştir (3).

1980'lerin ortalarından itibaren antibiyotiklerin ciddi bir komplikasyonu olarak CDE geliştiği tezi güçlenmiştir. Sıklıkla CDE gelişimine neden olan ajanlar geniş spektrumlu sefalosporinler ve klindamisin olarak belirlenmiştir. Enzim immünolojik testi (EIA, enzyme immunoassay) yöntemi standart test yöntemi olarak, oral vankomisin veya metronidazol ise standart tedavi olarak belirlenmiştir. Bu dönemde, CDE olgularının %90-95'inin nozokomiyal olduğu ve olguların %20-25'inde hastalığın nüks ettiği görülmüştür (3).

2000-2002 yılları arasında Kanada'da başlayıp çoğu Avrupa ülkesi ve Amerika'da görülen geniş çaplı salgına kadar CDE ile ilişkili çok az yeni bilgi elde edilebilmiştir. Bu salgının kaynağı olarak NAP-1 (endonükleaz tip B1/pulsed-field type NAP1 toxinotype III/polymerase chain reaction ribotype 027) adı verilen suş gösterilmiştir. Bu suşla birlikte Amerika'da CDE görülme sıklığı 3,5 kat, mortalite sıklığı 4 kat artmıştır. Tüm bunların sonucunda *C. difficile* tekrar dikkat çekmeye başlamıştır (15).

CDE ile ilgili güncel gelişmelerden biri FDA'in tedavide ikincil ilaç olarak fidaksomisini onaylaması olmuştur; ancak henüz Türkiye'de rutin kullanıma girmemiştir. Bir diğer gelişme de FDA'in standart tedaviye yanıt vermeyen ve tekrar eden CDE'si olan hastalarda fekal mikrobiyota transplantasyonunu (FMT) onaylaması olmuştur (15).

Yakın zamanda *Clostridium* türleri filogenetik olarak yeniden değerlendirilmiş ve *C. difficile*'in bu gruptan farklılaştığı görülmüştür. *C. difficile* *Peptostreptococcaceae* ailesine dahil edilmiş ve yeniden isimlendirilmesi gerektiğine karar verilmiştir. 2013 yılında Yutin ve Galperin tarafından diğer *Clostridium* türleri ile *C. difficile* arasında olan sporulasyon geni ve bazı proteinlerin kodlamalarındaki farklılıklarının bu adlandırma ile anlaşılmadığı ve bu adlandırmanın kafa karışıklığına

neden olduğu gerekçesiyle tür adının *Peptoclostridium difficile* olarak değiştirilmesi önerilmiştir (17).

2016 yılında ise ilaç sanayi ve klinik gibi çeşitli alanlarda *Clostridium difficile* tür adı yaygın olarak kullanıldığından isimdeki değişikliğin literatür ve uygulamaları en az şekilde etkilemesi amaçlanarak Lawson ve ark. tarafından kısaltmaları etkilemeyecek şekilde *Clostridioides difficile* olarak değiştirilmesi önerilmiştir (18).

## 2.2. Patogenez ve Virülans

### 2.2.1. Mikrobiyota ve Antibiyotik Kullanımı

İnsan gastrointestinal sisteminde 200 ile 1000 arası farklı tür mikroorganizma barınır ve yaklaşık 100 trilyon bakteri kolonize haldedir. Bu mikrobiyota, kolonizasyon direncini sağlayan birçok mekanizmayla konağı patojenlerden korur. Kolonizasyon direnci, kolon mikrobiyotasının patojenik mikroorganizmalara karşı gösterdiği dirençtir (19).

CDE gelişmiş kişilerin mikrobiyotaları incelendiğinde, bakteri türlerinin dağılımında farklı bireylerde benzer değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, hastalarda CDE gelişmesiyle *Bacteroides* ve *Bifidobacteria* türlerinin sayısının azaldığı tespit edildiğinden, bu türlerin kolonizasyon direncinin korunmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (20).

Bir başka çalışmada ise, kalın bağırsaktaki *Escherichia* ve *Streptococcus* popülasyonunun, *C. difficile* kolonizasyonunu artırdığı; *Porphyromonadaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillus* ve *Alistipes* popülasyonlarının kolonizasyon direncini koruduğu saptanmıştır (21).

İnce bağırsağa salınan safra asitlerinin mikrobiyota ve kolonizasyon üzerine etkisi bulunmaktadır. İnsan temel olarak 2 çeşit safra asidi salgılamaktadır: kolik asit ve kenodeoksikolik asit. Bu asitlerin glisin ve taurin aminoasitleri ile birleşmesi sonucu primer safra tuzları (taurokolat ve glikokolat) oluşmaktadır. Primer safra asitlerinin veya bunların tuzlarının *C. difficile* sporlarının germinasyon fazını indükleyen (taurokolat) veya inhibe eden (kenodeoksikolat) etkileri bulunmaktadır (22).

Jejunumda yüksek konsantrasyonlarda bulunan primer safra asitlerine maruz kalan *C. difficile* sporları kolat türevlerinin etkisiyle germinasyon fazına geçmektedir. Vejetatif forma dönen bakteriler sonunda anaerobik bir ortam olan çekuma ilerlemekte ve kolonize olmaya başlamaktadır. Sekonder safra asitleri *C. difficile* sporlarının germinasyon fazını indüklerken, aynı zamanda vejetatif forma geçen bakterilerin gelişimini inhibe etmektedir. Bu durum normal mikrobiyota ile CDE'nin nasıl önlendiğini göstermektedir. (23).

Antibiyotik tedavisi doğal florayı bozmakta, kolonizasyon direncini düşürmekte ve varolan *C. difficile* sporlarının germinasyon evresine geçmesine, çoğalmasına ve toksin üretmesine zemin hazırlamaktadır. Sağlıklı mikrobiyotanın bozulması ile *C. difficile* kolonizasyonunun gelişmesini baskılayan bakterilerin kaybolması, CDE için öncelikli sorun olmaktadır (24).

### 2.2.2. Sporulasyon ve Germinasyon

Sporulasyon, vejetatif hücrelerden metabolik olarak inaktif olan endosporların üretilmesidir. Birçok bakteride olduğu gibi *C. difficile*'in de sporulasyon yeteneği bulunmaktadır. Sporlar yaygın kullanılan dezenfektanlara, yüksek sıcaklıklara, oksidatif strese karşı dayanıklılık göstermektedir (25).

Farelerle yapılan bir çalışmaya göre *C. difficile*'in *spo0A* geninin sporulasyon için esansiyel olduğu, ayrıca bağırsak kolonizasyonu ve persistan enfeksiyonun oluşmasında da etkili olduğu gösterilmiştir. Konaklar arasında direkt temas olmadığı zamanlarda bile *spo0A* geninin, fareden fareye çevresel etkileşimle geçiş sağladığı görülmüştür. Tedaviden sonra tekrarlayan CDE (rekürren enfeksiyon) oluşmasında da *spo0A* geninin etkili olduğu gösterilmiştir (25, 26).

Germinasyon ise sporun metabolik olarak aktif olan vejetatif forma geçmesidir. Spor konak gastrointestinal sistemine oral yoldan girerek jejunuma kadar ilerlemektedir. Jejunumda safra asitleri ve türevlerinin de etkisiyle germinasyon fazına geçmektedir. Vejetatif formdaki bakteriler anaerobik bir ortam olan çekuma ilerlemekte ve kolonize olmaya başlamaktadır. (23).

CDE için en önemli kaynak olarak hastaneler görülmektedir. Bu bakteri veya sporları hastane ortamında kontamine olmuş yüzeylerden, sağlık çalışanlarının ellerinden veya hastadan hastaya direkt olarak bulaşabilmektedir. *C. difficile* sporları özellikle semptomatik hastaların çevrelerinde (hava dahil) bulunmaktadır (27, 28).

Hastane dışında ise *C. difficile* sporları suda, toprakta ve memelilerin gastrointestinal sistemlerinde bulunmaktadır (29).

Sineklerin (*Musca domestica*) toplumda ve hastane *C. difficile* taşıyıcısı olabileceğini gösteren çalışmalar yer almaktadır (30).

### 2.2.3. Toksin Üretimi

Toksijenik *C. difficile* suşlarıyla oluşan enfeksiyon büyük çaplı kolonik inflamasyona ve epitelyal doku hasarına neden olmaktadır. *C. difficile*'in başlıca virulan faktörleri Toksin A ve Toksin B'dir. Toksin A, bağırsakta sıvı birikimine neden olduğundan enterotoksin olarak anılmaktadır. Toksin B, sıvı birikmesine neden olmaz ancak tüm doku kültürü testlerinde önemli derecede sitotoksik bulunmuştur. Bir pikogramdan daha az Toksin B maruziyeti, hücrelerin yuvarlak şekil almasına, çevrelerinden kopmalarına ve yavaşça ölmelerine sebep olmaktadır. Bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (18).

Toksin A ve Toksin B'yi kodlayan genler (sırasıyla *tcdA* ve *tcdB*), *C. difficile*'in patojenik suşlarında bulunan ve kısa kromozomal bir segment olan 19,6 kilobaytlık patojenite lokusunun (paLoc) bir parçasıdır. Bunların yanısıra toksin ekspresyonunu pozitif yönde regüle eden ribonükleik asit (RNA) polimeraz sigma faktörünü kodlayan gen (*tcdR*), negatif regülatör etkinliği olduğu düşünülen gen (*tcdC*) ve Toksin A ve B'nin salınmasında porin geçişini kolaylaştırıcı olduğu varsayılan bir proteini kodlayan gen (*tcdE*) bulunmaktadır. Literatürde *tcdC* geninin negatif regülatör etkinliğinin olduğunu (31) ve olmadığını (32) savunan çalışmalar bulunmaktadır (33, 34).

Toksin sentezinin regülasyonunda rol oynayan paLoc dışı faktörler de vardır. Bunlar gram pozitif organizmalarda yaygın bir transkripsiyonal regülatör olan *CodY* ve karbon katabolit kontrol proteinlerini kodlayan gen olan *CcpA*'dır (35).

*C. difficile* binary toksin (CDT) olarak da bilinen, adenzin difosfat riboziltransferaz toksinini üreten bazı *C. difficile* suşlarının da majör olmamakla birlikte toksik olduğu ve ağ benzeri mikrotübül protrüzyonları oluşturarak *C. difficile*'in bağırsak epiteline tutunmasını artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak CDT'nin CDE'deki rolü ve hastalık patogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır. (36, 37).

CDKD geliştirilmiş hamster modellerinde yapılmış bir çalışmada Toksin A ve Toksin B türevleri in vivo ve in vitro olarak incelendiğinde Toksin B'nin Toksin A'dan daha virülan olduğu görülmüştür (38).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *tcdA<sup>-</sup> tcdB<sup>+</sup>* ve *tcdA<sup>+</sup> tcdB<sup>+</sup>* (wild type) mutantlarının çeşitli gastrointestinal hasarlara, aşınmış veya kaybolmuş kriptlere, mukozal ülserasyona, şiddetli submukozal ödeme ve goblet hücre kaybına neden olduğu gösterilmiştir. *tcdA<sup>+</sup> tcdB<sup>-</sup>* mutantlarının ise orta şiddette ödem ve polimorfonükleer hücre göçü gibi diğer mutantlara nazaran çok daha hafif patolojik değişimler gösterdikleri ve organ hasarına neden olmadıkları görülmüştür. Bu çalışmada, *tcdB<sup>-</sup>* deneklerin *tcdB<sup>+</sup>* deneklere göre %80 daha fazla hayatta kaldıkları gözlemlenmiştir (39). Ancak Hamster modeli üzerinde gen mutasyonları kullanılarak yapılan bir çalışmada *tcdA<sup>+</sup> tcdB<sup>-</sup>* geninin de virülan olabileceği gösterilmiştir. *tcdA<sup>+</sup> tcdB<sup>-</sup>* geninin, *tcdA<sup>-</sup> tcdB<sup>+</sup>* geni gibi doğal olarak var olmadığı ancak ilerleyen zamanlarda mutasyonla oluşabileceği ve virülan etki gösterebileceği vurgulanmakta, bu nedenle de rutin tanı testlerinde bulunması önerilmektedir (40).

Tüm bu bilgiler, hastalık patogenezinde her iki toksinin de rol oynadığını göstermektedir.

#### **2.2.4. Konak Yanıtı**

*C. difficile*, doku hasarı ve nötrofil infiltrasyonu ile görülen akut intestinal inflamatuvar yanıtla karakterizedir. *tcdA* ve *tcdB* inflamatuvar sinyal kaskadını aktive etmektedir. *tcdA* nötrofil göçüne neden olan bir proinflamatuvar toksindir ve insan kolon hücrelerinde güçlü bir nötrofil kemotaksisi olan interlökin-8 üretimini indüklemektedir (41).

Nötrofil göçünün neden olduğu doku hasarının ardından lamina propriaya ulaşan *tcdA*, makrofajların, eozinofillerin ve T hücrelerinin apoptozisine neden olur. Bu durum sonucunda interlökin-12, interlökin-18, interferon gama, interlökin-1beta, tümör nekroz faktör alfa, makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa, makrofaj inflamatuvar protein 2, interlökin-8 ve leptin salınımı gerçekleşmektedir (42, 43).

Toksin konak hücre reseptörüne bağlandığında ve reseptör aracılı endositozla hücre içine girdiğinde intoksikasyon oluşmaktadır. Bu durum da sonuçta aktin hücre iskeletinin bütünlüğünün bozulmasına, hücre şeklinin bozulmasına ve sitotoksositeye neden olmaktadır (44). Toksin A ve Toksin B, proinflamatuvar tehlike sinyali olan üridin difosfatın (UDP) salınmasını sağlayarak da hücre ölümüne yol açmaktadır. UDP, interlökin-8 üretimini artırarak konak hücre yanıtının aktive olmasını sağlamaktadır (45).

Yapılan çalışmalarda Toll benzeri reseptörlerin (TLR, Toll-like receptors) *C. difficile* patojen ilişkili moleküler kalıplarını (PAMP, Pathogen Associated Molecular Patterns) tanıdığı ve konak inflamatuvar yanıtı başlattığı gösterilmiştir (46).

Toksin A ve Toksin B'ye karşı oluşturulan İmmünglobulin G1 karışımı ile yapılan Faz II çalışmasında rekürren CDE'nin görülme sıklığında bir düşüş (%72) olduğu bildirilmiştir (47).

### 2.2.5. Suşlarda Virülansın Değişimi

2003 yılından beri Kuzey Amerika ve Avrupa'da yüksek rekürren ve artmış mortaliteye sahip *C. difficile* PCR 027 ribotipinden (endonükleaz tip B1/pulsed-field type NAP1 toxinotype III/polymerase chain reaction ribotype 027) kaynaklandığı düşünülen geniş çaplı salgınlar görülmüştür (48). Bu suşların florokinolonlara dirençli olduğu, binary toksin ürettikleri, toksin gen regülatöründeki (*tcdC*) genetik bir mutasyon nedeniyle daha fazla toksin A ve toksin B salınmasına neden oldukları ve daha virülan oldukları görülmüştür (49). Bir başka ribotip olan ribotip 078'in ise toplum kaynaklı enfeksiyonla ilişkili olduğu ve ribotip 027 gibi hipervirülan kabul edildiği görülmüştür. Bu ribotiplerden başka ribotip 056, 018 ve 017 ile de daha komplike hastalıkların ortaya çıkabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (50).

### 2.3. Epidemiyoloji

İnsanlar, *C. difficile* bakterisini veya sporlarını diğer asemptomatik kişilerden veya çevreden alarak enfekte olabilmektedir. 2000’li yıllardan itibaren *C. difficile* görülme sıklığında ve hastalığın şiddetinde dikkat çekici bir artış yaşanmıştır. Amerika ve Avrupa’da salgınlar yaşanmış ve bu salgınların en yaygın nedeni olarak PCR ribotip 027 suşu bulunmuştur (51, 52). 2005 yılında Avrupa ülkelerinde yapılan ortak bir çalışmaya göre ortalama insidansın 10.000 hastada 2,45 olgu olduğu ve en sık izole edilen ribotipin PCR ribotip 001 olduğu bildirilmiştir. Tanı alan hastaların aynı ay içerisinde mortalite oranı %13,4 bulunmuştur. Türkiye’de de en sık rastlanan ribotip %28,6 izole edilme sıklığı ile PCR ribotip 001 olarak bulunmuştur (53).

CDE’de mortalitenin %3-30 aralığında olduğu, ancak bu ölümlerin %5-10’unun yaşlı hastalarda komorbiditeye bağlı olduğu gösterilmiştir. Doğrudan CDKD’ye bağlanmış ölüm oranının %1,5 olduğu ve bunların %7’sinin hipervirülan suş kaynaklı olduğu saptanmıştır (54).

#### 2.3.1. Hastane ve Toplumda Kazanılmış *C. difficile* Kaynaklı Diyare

Toplum kaynaklı enfeksiyonlar, son 12 hafta içerisinde bir sağlık tesisinden taburcu olmamış ve hastaneye yatışından itibaren 48 saat içerisinde semptomları başlamış olan hastaları kapsamaktadır (4). Hem hastane hem de toplum kaynaklı enfeksiyona, üretimden tüketime kadar herhangi bir aşamada kontamine olmuş besinlerle alınan *C. difficile* sporları neden olabilmektedir. Yine de besinle bulaşan CDE denildiğinde akla ilk olarak toplum kaynaklı enfeksiyon gelmektedir (55).

Bir başka farklılık ise, iki enfeksiyon türüne neden olan suşların genotipinden kaynaklanmaktadır. Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonda, kaynağın çoğunlukla hipervirülan suş olan PCR ribotip 27/NAP 1 olduğu bulunmuştur (56).

Bir başka çalışmada ise toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan ribotiplerin benzer olduğu, hastane ve toplum arasında suşların sirkülasyonda olduğu ve semptomların gelişmesinde ribotipler ve toksijenitelerinden daha çok hasta immün sisteminin etkili olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca hastane kaynaklı enfeksiyonlar cinsiyete göre eşit dağılım gösterirken, toplum kaynaklı



enfeksiyonlara kadınlarda daha sık rastlandığı görülmüştür. Bunun beslenme alışkanlığındaki farklılıklar ve çocuklarla daha yakın ilişkide olma sonucu olduğu tahmin edilmektedir (57).

Nozokomiyal antibiyotik ilişkili enfeksiyonların %15-25'ini *C. difficile* kaynaklı enfeksiyonlar oluşturmaktadır (58). Hastane kaynaklı enfeksiyonda çevresel bulaş önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. İlk kez 1979'da hastanelerin *C. difficile* veya sporlarıyla kontamine olabileceği bildirilmiştir. *C. difficile* sporları hastane ortamında 5 ay canlı kalabilmektedir. İntestinal sisteminde kolonizasyon bulunan veya semptomatik enfeksiyonu olan hastalar çevrelerini kontamine edebilmektedir. 2000'li yılların başlangıcında özellikle yaşlı popülasyonda hastane kaynaklı CDE görülme sıklığı yaklaşık 2-2,5 kat artarak dikkat çekmiştir (59, 60).

Kanada'da yapılan bir sürveyans çalışmasında hastane kaynaklı enfeksiyon insidansının hastaneye kabul edilen 10.000 hastada yaklaşık 4,6 vaka olduğu tespit edilmiştir (61). Avrupa'da yapılan benzer bir çalışmada ise insidans 10000 hastagünde 4,1 vaka olarak bulunmuştur (62).

ABD'de her yıl 100.000 kişide 6,9 ile 46 arasında değişen toplum kaynaklı *C. difficile* olgusu saptanmaktadır. Retrospektif bir çalışmada Kuzey Carolina'da toplum kaynaklı *C. difficile* oranının 2005 yılında %20 olarak tahmin edildiği ve bu oranın Avrupa ve Kanada'da benzer olduğu bildirilmiştir (63).

### **2.3.2. Pediatrik Hastalarda *C. difficile* Enfeksiyonu**

Gaita örnekleri alınan 1 yaşından küçük asemptomatik bebeklerle yapılan çalışmada, örneklerin %70'inde *C. difficile* varlığı, %45'inde de *C. difficile* toksin varlığı tespit edilmiştir (64). Yenidoğanlar annenin koruyucu antikoru, prematüre immün sistem ve *C. difficile* toksinlerine karşı intestinal reseptör eksikliği nedeniyle nadiren semptomatik enfeksiyon geçirmektedir. Yaş arttıkça kolonizasyon oranları azalmakta ve yaklaşık 3 yaşından sonra kolonizasyon oranı %5'in altına inmektedir (65). CDE yetişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmekte; ancak güncel çalışmalara göre çocuklarda CDE kaynaklı hastaneye yatış, artmış antibiyotik kullanımı ve değişen demografik özelliklerle ilişkili olarak artmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada

hastanede yatan çocuklarda CDE gelişme insidansı 2012, 2013 ve 2014 yıllarında sırasıyla 4/1000, 9/1000 ve 9/1000 olarak bulunmuştur ve hastane kaynaklı diyarelerin %10'unu CDE'nun oluşturduğu görülmüştür (66). Türkiye'deki artışla benzer olarak Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre hastanede yatan çocuklarda CDE insidansı yıl başına 10.000 taburcuda 24,0'dan 58,0'a çıkmıştır (67). Bazı çalışmalarda antibiyotik maruziyeti, gastrik supresör ajan kullanımı, enteral beslenme tüpleri, kronik hastalıklar (kalp yetmezliği, malnutrisyon), yoğun bakımda kalma ve malignansi pediatrie CDE gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (66).

Retrospektif olarak yapılmış bir çalışmada özellikle florokinolon grubu antibiyotik kullanımının çocuklarda CDE'ye yol açtığı bulunmuştur. Organ transplantasyonunun da CDE ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (68).

#### **2.4. C. difficile Kaynaklı Diyare İçin Risk Faktörleri**

İleri yaş, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış CDKD gelişimindeki önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (4).

CDKD gelişmesinde diğer risk faktörleri arasında eşlik eden komorbid hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, renal yetmezlik, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* pozitif (MRSA+) olmak, immün yetmezlik, hipoalbuminemi, malignansi, organ transplantasyonu ve kemoterapi bulunmaktadır (69). En riskli antibiyotikler ise klindamisin, florokinolon ve geniş spektrumlu sefalosporinler olarak belirlenmiştir (4).

Gastrik asit supresör ajanlarının kullanımını CDKD gelişmesinde bir risk faktörü olarak gören çalışmalar olduğu gibi (70) bunun aksini savunan çalışmalar da vardır (71).

Bir diğer risk faktörü olarak, selektif olmayan non-steroidal antiinflamatuvar kullanan 50 yaş ve üzeri hastalarda kullanım süresinden bağımsız olarak CDKD gelişebileceği yönünde tartışmalar vardır; ancak henüz kesin bir sonuca varılamamıştır (5).

PCR ribotip 027 ve PCR ribotip 078 suşları ile enfeksiyona eşlik eden artmış lökosit, artmış CRP ve azalmış albümin seviyelerinin 14 günlük mortalitede etkili birer

faktör oldukları gösterildiğinden, PCR ribotip 027 ve PCR ribotip 078 suşları ile oluşan enfeksiyonda bu suşların yüksek virülansına ek olarak lökosit, albümin ve C-reaktif protein seviyelerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir (50).

#### 2.4.1. Gastrik Asit Supresyonu

Bazal asidite sağlanırken veya gıda alınması ile postgangliyonik enterik nöronlardan salınan asetilkolin, enterokromafin benzeri hücrelerden (ECL) salınan histamin ve antral G hücrelerinden salınan gastrinlerin kendi spesifik reseptörlerine bağlanması sonucu hidroklorik asit salgılanmaktadır. Salınan asit proteinlerin sindirimini sağlamakta, demir, kalsiyum, B<sub>12</sub> vitamininin absorpsiyonunu kolaylaştırmakta, enterik enfeksiyonu ve bakteriyel kolonizasyonu önlemektedir (72).

Salınan gastrin, paryetal hücreleri direkt etkileyerek ya da ECL hücrelerinden histamin salgılanmasına neden olarak mide asit sekresyonunu uyarmaktadır. Mide asiditesi arttığı zaman negatif geri-besleme mekanizma ile gastrin sekresyonu inhibe olmaktadır. Artan intragastrik asidite D hücrelerinden somatostatin salgınımına yol açmaktadır. Somatostatin de G hücrelerini inhibe etmekte ve asit salgınımını azaltmaktadır (72).

Karbondioksit (CO<sub>2</sub>) ve su (H<sub>2</sub>O) birleşerek karbonik asiti (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) oluşturmaktadır. Bu bileşik bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) ve hidrojene (H<sup>+</sup>) ayrışmaktadır. H<sup>+</sup> apikal membranda bulunan proton pompası ile mide lümenine atılırken, potasyum paryetal hücreye girmektedir. H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'ün ayrışması sonucu oluşan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> paryetal hücrelerin bazolateral yüzeyinden bir antiport yoluyla hücre dışına çıkmaktadır. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> interstisyel sıvıda en çok bulunan Cl<sup>-</sup> anyonu ile yer değiştirmekte ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> kana geçmektedir (73).

Histamin, gastrin ve asetilkolin gastrik asit sekresyonunu uyarırken, prostaglandin E asit salgısını inhibe edip protektif etki oluşturmaktadır (73).

Gastrik pH'nın yükselmesi sporların yanı sıra vejetatif formdaki bakterilerin de yaşayabilirliğini artırmakta ve bakteri kolonizasyonu artmaktadır. Bir retrospektif vaka-kontrol çalışmasında CDKD görülme sıklığının PPI kullanımı ile 3,6 kat, böbrek

yetmezliği varlığında ise 5,7 kat arttığı bildirilmiştir. H<sub>2</sub>RA kullanımı ile de 2,5 kat artış görülmüş ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (7).

2012 yılında yayınlanan bir meta analize göre CDKD ile PPI kullanımı arasında düşük düzey kanıt saptanmış ve bunun sebep-sonuç ilişkisini açıklamada yetersiz olduğu bildirilmiştir (74).

PPI'lerin rekürren CDE gelişmesinde bir risk faktörü olduğunu (75) ve olmadığını (76) savunan çalışmalar bulunmaktadır.

1970 – 1980 yılları arasında H<sub>2</sub>RA ve ardından PPI'ler kullanıma sunulmuş ve asit-peptik hastalıkların tedavisinde reçete edilmeye başlanmıştır (77). Gastrik asit supresörleri hem tedavi amaçlı hem de profilaktik amaçlı kullanılmaktadır. Profilakside en yaygın olarak stres ülser profilaksisinde kullanımları görülmektedir. Stres ülser profilaksisi için endikasyonlar (8);

- Koagülopati (platelet<50000 / INR>1,5 / aPTT>64)
- 48 saatten uzun süreli mekanik ventilasyon
- 1 yıllık yatış öyküsünde gastrointestinal sistem ülseri veya kanama durumu
- Glaskow koma skoru: ≤10
- %35'lik alandan büyük yanık
- Parsiyal hepatektomi
- Çoklu travma
- Yoğun bakımda nakil öncesi ve sonrası bakım
- Omurilik zedelenmesi
- Karaciğer yetmezliği
- Sepsis, bir haftadan uzun yoğun bakım servisinde yatış, 6 gün süren gizli kanama veya yüksek doz steroid kullanımı (>250mg/gün hidrokortizon veya eşdeğeri) durumlarından en az ikisinin olması.

Bu ilaçların hem tedavi hem de profilaksi için endikasyon olmadan ve gereğinden fazla kullanılması yan etki görülme riskinin artmasına yol açmaktadır (8, 9).

## Proton Pompası İnhibitörleri

PPİ'ler  $H^+/K^+$  ATPaz kanalına kovalent bağlanarak proton pompasını inhibe etmekte ve gastrik asit supresyonu yapmaktadır. Ön ilaçtır ve gastrik asit varlığında aktif sülfenamid bileşiğine dönüşmektedir. Bu bileşiğin paryetal hücrede bulunan  $H^+/K^+$  ATPaz'ı inhibe etmesi sonucu, iyon değişimi gerçekleşmemekte ve hidroklorik asit üretimi inhibe olmaktadır. PPİ'lerin yarı ömrü kısa olmasına rağmen (yaklaşık 1 saat) proton pompalarını geri dönüşümsüz inhibe ettiklerinden etkileri uzun süre (24–48 saat) devam etmektedir. İlk öğünle birlikte proton pompalarının %70'i aktive olduğundan yemekten yaklaşık 30 dakika önce alınması önerilmektedir (73).

$B_{12}$  vitamini ve demir emilimi için gastrik asit gereklidir ve PPİ'lerin bu emilimini azalttığı gösterilmiştir. PPİ tedavisi alan hastalarda rutin olarak anemi varlığının araştırılması önerilmemektedir; ancak diğer etiyolojik nedenlerin dışlandığı durumda rutin PPİ kullanımı ve anemi ilişkisi düşünülmelidir (78, 79).

İki sene veya daha uzun süre PPİ kullanımı, kullanılan doza da bağlı olarak yeni gelişen  $B_{12}$  vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Kadınlar ve gençlerde daha güçlü bir ilişki bulunmuş; PPİ tedavisinin durdurulmasıyla  $B_{12}$  vitamini eksikliğinin gerilediği gösterilmiştir. İlişkinin anlamlı olmadığını savunan çalışmalar (80) literatürde yer alsa da, çoğu çalışma anlamlı bir ilişkinin varlığını desteklemiştir (81).

Özellikle yaşlı hastalarda PPİ kullanımının amiloid metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olarak demans gelişimine zemin hazırlayabileceği gösterilmiştir. Ayrıca PPİ'nin, bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu bilinen  $B_{12}$  vitamini seviyelerini azaltmasının da bu duruma yol açabileceği düşünülmektedir (82).

Yapılan bir çalışmada oluşum mekanizması bilinmese de PPİ ile tedavi edilen hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin önemli derecede arttığı ve serum kreatinin seviyelerinin 2 katına çıktığı gösterilmiştir (83).

Gastrik pH'nın artması ve böylece bakteri kolonizasyonunun kolaylaşması sonucunda bakterilerin, nitratlardan, kanserojen olduğu düşünülen N-nitrozamin bileşiğini oluşturması nedeniyle uzun süreli PPİ kullanımının riskli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca uzun süreli PPİ kullanımının hipergastrinemiye neden olması

sonucunda da mukozada trofik etkinin artmasının kanser gelişmesinde bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (77).

FDA raporlarına göre PPI ilişkili yan etkilerin %1'ini hipomagnezemi oluşturmaktadır. Bu yan etki tüm PPI'ler ile görülmekle birlikte en düşük riskin esomeprazol, en yüksek riskin ise pantoprazol kullanımı ile olduğu görülmektedir. Hipomagnezemi riski erkeklerde ve yaşlı popülasyonda artmaktadır. Hipokalsemi ve hipokalemi yaygın olarak hipomagnezemiye eşlik etmektedir. Yüksek riskli grupta ve hipomagnezemi semptomları gösteren her hastada serum magnezyum seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir (84). Retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında özellikle yüksek doz PPI kullanımının, hipokalsemi ile ilişkili olarak sekonder hiperparatiroidizm geliştirebileceği, bunun da özellikle ileri yaşlı hastalarda osteoporoz ve patolojik kırıklara neden olabileceği bildirilmiştir (85).

Yapılan retrospektif çalışmada kalp yetersizliği olan 1191 hastalarda PPI kullanımının, PPI kullanmayanlarla veya H<sub>2</sub>RA kullananlarla karşılaştırıldığında kardiyak mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (86).

Yapılan bir meta analizde 26 farklı çalışma değerlendirilmiş ve PPI tedavisinin toplum kaynaklı pnömoni riskini 1,5 kat artırdığı saptanmıştır. Bu artışın, gastrik asiditenin düşmesiyle gastrointestinal sistem florasının değişmesi ve bu değişen floranın mikro aspirasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Diğer bir hipotez ise proton pompalarının alt ve üst solunum sisteminde lokalize olmasıyla ilgilidir. Bu pompaların inhibisyonu ile oluşan pH disregülasyonu solunum florasının değişmesine neden olmakta ve toplum kaynaklı pnömoni riski artmaktadır. Bu riskin en yüksek olduğu zamanın tedavinin ilk ayı olduğu belirtilmiştir (87).

PPI'lerin dozları Tablo 2.1'de ve endikasyonları Tablo 2.2'de verilmiştir (88).

**Tablo 2.1.** Proton pompası inhibitörlerinin dozlar.

PPI	Standart doz	Düşük doz	Yüksek doz
Esomeprazol	1x20mg	-	1x40mg
Lansoprazol	1x30mg	1x15mg	2x30mg
Omeprazol	1x20mg	1x10mg	1x40mg
Pantoprazol	1x40mg	1x20mg	2x40mg
Rabeprazol	1x20mg	1x10mg	2x20mg

**Tablo 2.2.** Proton pompası inhibitörlerinin endikasyonları.

Klinik Durum	Doz / Süre
Gastroözefageal Reflü Eroziv özefajit Barret's özefagus	Standart / yüksek doz, 8-12 hafta Bireysel doz, uzun süreli tedavi
Eozinofilik özefajit	Standart / yüksek doz, 8-12 hafta
<i>Helicobacter pylori</i>	Yüksek doz günde 2 kez, 7-14 gün
Peptik ülser	Standart doz, 4-8 hafta
Zollinger Ellison Sendromu	Yüksek doz günde 2 kez, uzun süreli tedavi
Stres ülser profilaksisi	Standart doz, endikasyon süresince
Dispepsi Nedeni bilinmeyen (<45 yaş) Fonksiyonel dispepsi	Standart / düşük doz, 4 hafta Standart / düşük doz, 4-8 hafta
NSAİİ gastropatisi	Standart / düşük doz, NSAİİ ile birlikte başlanır (Gastrointestinal riski olan hastalarda)*
Gastroduodenal lezyon tedavisi	Standart doz, 8 hafta
Steroid tedavisi	NSAİİ ile kombine olması durumunda kullanılır
Antiplatelet tedavi	Standart doz, antiplatelet ile birlikte başlanır (Gastrointestinal riski olan hastalarda)*
Antikoagülan tedavi	Antiplatelet / NSAİİ ile kombine olması durumunda kullanılır
Peptik ülser kanaması	Yüksek doz, intravenöz olarak 72 saat boyunca kullanılır

\* Düzenli non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı ile birlikte en az 2 faktör (65 yaş üstü; peptik ülser veya üst gastrointestinal sistemde kanama öyküsü; yüksek doz NSAİİ kullanımı; NSAİİ ile birlikte antikoagülan, antiplatelet veya steroid kullanımı) olması.

### Histamin-2 Reseptör Antagonistleri

Histamin mide asiditesini sağlayan paryetal hücrelerin bazolateral yüzeylerindeki ECL hücrelerden salınmaktadır. Salınan histamin, H<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanmakta ve adenilat siklaz enzimi aktive olmaktadır. Hücre içinde cAMP konsantrasyonu artmakta ve bu artış proton pompasını aktive etmektedir. H<sub>2</sub>RA, histaminin reseptöre bağlanmasını inhibe ederek gastrik asit sekresyonunu azaltmaktadır.

H<sub>2</sub>RA'ların oral absorpsiyonları ve eliminasyonları hızlıdır. Yarı ömürleri 1-3 saat olarak bulunmuştur. Etkisi en güçlü olan H<sub>2</sub>RA famotidin olarak bulunmuş ve ranitidinden 6-10 kat daha etkili olduğu bildirilmiştir (89).

Demir ve B<sub>12</sub> vitamini emilimi için gastrik asit gerekmektedir. 2 yıl ve daha uzun süreli H<sub>2</sub>RA kullanımınının kullanılan dozla ilişkili olarak demir ve B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. H<sub>2</sub>RA tedavisinin kesilmesiyle B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin gerilediği gösterilmiştir (81, 90).

2010 yılında yapılan geniş kapsamlı bir vaka kontrol çalışmasında kırık riski oluşturan kesin bir neden varlığının yanında gastrik asit supresörlerinin kırık riskine etkisi değerlendirilmiştir. PPI ve H<sub>2</sub>RA kullanımı ile hastalarda kırık riskinin arttığı ve PPI kullanan hastalarda, H<sub>2</sub>RA kullanan hastalara göre kırık riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Kırık riskinin 1 yıldan daha az süreli gastrik asit supresörü kullanımlarında bile arttığı bildirilmektedir. Kanıtlanmış bir bilgi olmamakla birlikte kırığa neden olduğu düşünülen mekanizmalar:

- Gastrik pH'nın artmasıyla oluşan kalsiyum absorpsiyonundaki azalma sonucu kemik yoğunluğunun da azalması,
- Asiditenin baskılanmasıyla meydana gelen hipergastrinemi ve sonrasında hiperparatiroidizm oluşması,
- Kemikte asidifikasyona neden olması olarak sıralanabilmektedir (91).

2006 yılında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında PPI'lerin aksine H<sub>2</sub>RA kullanımının kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu duruma hangi mekanizma ile neden olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak H<sub>2</sub>RA'lerinin kemik yoğunluğunu artırdığı tahmin edilmektedir (92). H<sub>2</sub>RA kullanımınının kırık oluşumu bakımından risk faktörü olduğu konusu halen tartışmalıdır.



H<sub>2</sub>RA'ların dozları ve uygun endikasyonları Tablo 2.3'te verilmiştir (93, 94)

**Tablo 2.3.** H<sub>2</sub>RA'ların dozları ve uygun endikasyonları.

Klinik Durum	Ranitidin	Famotidin
Duodenal ülser	Oral: 2x150mg; 1x300mg iv: 3x50mg; 4x50mg; 6,25mg/saat	Oral: 1x40mg; 2x20mg iv: 2x20mg
Gastrik ülser	Oral: 2x150mg	Oral: 1x40mg iv: 2x20mg
Özefajit	Başlangıç: 4x150mg (oral) İdame: 1x150mg (oral)	Oral: 2x20-40mg iv: 2x20mg
Gastrik hipersekresyon	Oral: 2x150mg iv: 3x50mg; 4x50mg; 6,25mg/saat	Oral: 4x20-160mg iv: 2x20mg
Gastroözefageal reflü	Oral: 2x150mg	Oral: 2x20mg iv: 2x20mg
Hazımsızlık	Oral: 1-2 x 75-150mg	Oral: 2x10-20mg
<i>Helicobacter pylori</i>	Oral: 2x150mg (4'lü tedavide)	-
Zollinger Ellison	Oral: 2x150mg (4'lü tedavide)	-
Stres ülser profilaksisi	Oral: 2x150mg iv: 3x50mg; 4x50mg; 6,25mg/saat	-

### 2.5. *Clostridium difficile* Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri

Çoğu laboratuvar gaita örneklerinde %10-25 oranında pozitif *C. difficile* testi olduğunu raporlamıştır. Bu durumda çoğu antibiyotik kaynaklı diyare olgusunda başka nedenler rol oynamaktadır. Ancak kolit olgularının çoğu ve psödomembranöz kolit olgularının hemen hemen hepsi CDE sebebiyle gelişmiştir (95).

*C. difficile* maruziyeti sonucu hastalar, organizmanın asemptomatik taşıyıcılığını yapabilmektedir. Semptomatik hastalarda hafif sulu diyareden, megakolon ve perforasyonların olduğu yaşamı tehdit eden psödomembranöz kolit tablosuna kadar geniş bir yelpazede hastalık oluşabilmektedir (2).

CDKD'de, gaita örnekleri çoğunlukla karakteristik kötü kokulu ve sulu olmasına rağmen mukoid veya yumuşak gaitalar da görülebilmektedir. Kan nadiren gözlenmektedir. Abdominal kramplar, ateş, lökositoz ve hipoalbüminemi diğer klinik bulgular arasında yer almaktadır. Olguların yaklaşık %28'inde ateş, %50'sinde lökositoz, %22'sinde abdominal ağrı görülmektedir. Ateş ve lökositoz birçok hastada şiddetli olabilmektedir. Ateş 40°C'yi bulurken lökosit sayısı bazen 50.000

hücre/mm<sup>3</sup>'e yaklaşmaktadır. Abdominal ağrı çoğunlukla alt kadranlarda lokalizedir. Hipoalbüminemi ise albüminin intestinal kaybı sonrasında oluşur ve çoğunlukla hastalığın erken evrelerinde görülmektedir (96, 97).

Psödomembran oluşmayan kolitte halsizlik, abdominal ağrı, bulantı, iştahsızlık ve sulu diyare görülmektedir. Hastalar çoğunlukla dışkılamayla geçen abdominal ağrı ve kramplardan şikayet etmektedir. Dehidratasyon ve yüksek olmayan ateş belirtilerine rastlanmaktadır. Sistemik polimorfonükleer lökositöz yaygın olarak görülmektedir (2).

Psödomembranöz kolitte semptomlar daha şiddetlidir. Sigmoidoskopik inceleme sonucunda kolorektal mukozada 2-10 mm kalınlığında sarı plaklar görülmektedir (2).

Fulminan kolit hastaların %3'ünde görülmesine rağmen perforasyon, megakolon ve ölüm gibi ciddi sonuçları olabilmektedir (98). Bu hastalar çoğunlukla şiddetli alt kadran ağrısı veya yaygın abdominal ağrıdan, hassasiyetten ve diyareden şikayet etmektedir. Bazı hastalarda yüksek ateş, 40.000 hücre/ $\mu$ L'nin üzerinde lökositöz görülebilmektedir. Protein kaybı olan şiddetli enteropati nedeniyle hipoalbüminemiye rastlanabilmektedir. Ayrıca, toksik megakolon (kolonik dilatasyon>7cm) gelişebilmekte ve intestinal perforasyon görülebilmektedir (2).

Tedavi edilen hastalarda birkaç hafta içinde tekrar ishal ve diğer semptomların ortaya çıkması tablosu rekürren CDE olarak adlandırılmaktadır. CDKD tedavisi alan hastaların %20'sinde tekrar enfeksiyon görülmektedir. Birinci rekürren enfeksiyondan sonra olguların %40'ında ikinci enfeksiyon, ikinci rekürren enfeksiyon oluşan hastaların %60'ında üçüncü rekürren enfeksiyon görülebilmektedir (99).

8 hafta içerisinde tekrarlayan enfeksiyonun kaynağının hemen hemen hepsinde aynı suş olduğu, 8 haftadan sonra oluşan enfeksiyonlarda ise kaynağın çoğunlukla (%65) ilk enfeksiyona neden olan suş olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. İlk olarak binary toksin pozitif (CDT<sup>+</sup>) NAP1 suşuyla enfekte olan hastaların tekrarlayan enfeksiyonlarda hep aynı suştan etkilendiği gösterilmiştir (100).

## 2.6. *C. difficile* Kaynaklı Diyare Tanısı

CDKD tanısı klinik semptomların varlığının yanı sıra 24 saat içerisinde en az üç kez, sulu ve şekilsiz gaita çıkışına neden olan diyarenin varlığında tanı testleri yapılarak konmaktadır. Bu testler yardımıyla *C. difficile* bakterisi veya toksininin varlığı belirlenebilmektedir. Tanı, diyaresi olan hastalarda alt gastrointestinal endoskopi ile psödomembranların görüntülenmesi ile de konulabilmektedir. Ancak bu yöntemin hassasiyeti düşüktür ve yöntem pahalıdır. Özellikle hastanede yatan hastalarda *C. difficile* asemptomatik olarak bulunabildiğinden kültür testi yapılmadan önce hastada semptomların görülmesi önem taşımaktadır. Toksik olmayan suşlar enfeksiyon oluşturmayacağından tedavi gerektirmemektedir (101).

Tanının konulmasında etkili ve doğru testlerin kullanılması ve bu sayede uygun tedavinin başlanması yanlış negatif sonuçların önüne geçilmesini ve tedaviye en erken şekilde başlanmasını sağlar.

Tanı için altın standart olarak adlandırılan 2 referans test bulunmaktadır: pikogram seviyelerindeki *C. difficile* toksinlerini belirleyen hücre kültürü sitotoksosite yöntemi (CCA, cell cytotoxicity assay) ve organizmanın varlığını belirleyen toksijenik kültür yöntemi (TC, toxigenic culture) (101).

Organizmanın varlığının belirlenmesi için yapılan hızlı testler glutamat dehidrogenaz (GDH) ve nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT)'dir. GDH *C.difficile* bakterisinin toksijenik ve nontoksijenik suşları tarafından salınan enzimatik bir üründür. Bu testin, toksijenik suş ile nontoksijenik suşu birbirinden ayırmaması nedeniyle tek başına kullanılması önerilmez, toksin belirleyici bir test ile birlikte kullanılmalıdır (102). Nükleik asit amplifikasyon testleri olan gerçek zamanlı PCR ve ilmiğe dayalı izotermal çoğaltma (LAMP, loop-mediated isothermal amplification) testleri, *C. difficile*'in toksin üretimini kodlayan *tcdA* ve *tcdB* genlerini, ayrıca bu toksinlerin üretimini regüle eden *tcdC* geninin varlığını belirlemektedir. Bu testler yüksek hassasiyet ve özgüllükleri sayesinde çok küçük miktarlardaki genetik materyali bile saptayabilmektedir. Bu durumun klinik olarak anlamlı olmayan kolonizasyonların yanlış pozitif sonuç vermesine ve gereksiz tedavi uygulanmasına neden olabileceğine dikkat çekilmektedir (103, 104).

TC ve CCA referans alınarak yapılan bir meta analizde PCR (hassasiyet oranları TC'ye göre %92 ve CCA'ya göre %87; özgüllük oranları TC'ye göre %94 ve CCA'ya göre %97) ve LAMP (referans standartlara göre ortak hassasiyet oranı %92, ortak özgüllük oranı %97'dir; ancak tek başına kullanımını önermek için henüz yeterli veri yoktur.) yüksek hassasiyet ve özgüllük göstermiştir. Bu meta analizde ek testlerle tedavinin gecikmesinden kaçınmak için PCR'ın tek başına kullanılması önerilmiştir (105). Bu yaklaşım Amerika Gastroenteroloji Derneği tarafından da desteklenmiştir (106).

Toksin varlığını belirleyen hızlı test ise toksin A/B için enzim immünolojik testidir. Bu test referans testlerden, patojenik toksinleri direkt olarak tanımlamasıyla ayrılmaktadır. Referans testlere göre üstün özgüllüğüne rağmen testin hassasiyeti tek başına tanı testi olarak kullanımını sınırlamıştır. Kültür referans alınarak yapılan bir sistematik derlemeye göre ortalama hassasiyet ve özgüllük sırasıyla %87 ve %97 bulunmuştur; ancak CDE'nin tahmini prevalansına bağlı olan pozitif prediktif değer (asemptomatik kolonizasyon) %50 bulunmuştur. Bu nedenle bu testin bir referans standartla (CCA veya TC) veya organizma varlığını belirleyen bir hızlı test (NAAT veya GDH) ile birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir (107, 108).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği/Amerikan Sağlık Hizmetleri Epidemiyolojisi Derneği (IDSA/SHEA) tarafından 2010 yılında yayınlanan rehberde göre önerilen algoritma, öncelikle GDH-EIA yapılması, ardından pozitif sonucu onaylaması için CCA veya TC yapılmasıdır. Böylece hızlı şekilde ampirik tedaviye başlamak mümkün olmaktadır. Negatif çıkan GDH-EIA testlerinde ileri araştırmalar yapılması önerilmemektedir. PCR testi hızlı, hassas ve özgüllüğü yüksek olarak görülmektedir; ancak rutin test olarak önerilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır (4).

Eğer hastanın klinik durumunda bir değişme olmadıysa tanı testleri 7 günden önce tekrarlanmamalıdır. Ayrıca bu testler önemli derecede hassas olduğundan tedaviye yanıtın ölçülmesinde kullanılmamalıdır. Çünkü başarılı şekilde tedavi edilen hastaların çoğu tedaviden 6 hafta sonrasında bile bu testlere pozitif sonuçlar verebilmektedir. Tedavinin başarısı semptomların kaybolmasıyla ölçülmektedir (101).

## 2.7. Tedavi

CDKD tedavisine başlamadan önce, semptomatik hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesi, ihtiyacı varsa hastaya sıvı ve elektrolit desteği verilmesi halen önerilmektedir. Bu tedaviyle hastaların %20-25'inde semptomlarda iyileşme görülmüştür. 24-72 saat boyunca antibiyotiğin kesilmesi ve destekleyici tedavi verilmesi yaklaşımı, 21. yüzyılın başlarında daha önceden tahmin edilemeyen fulminan CDE'nin ortaya çıkması ve beraberinde ileus, şok, hızlı progresyon ve ölümü getirmesiyle son bulmuştur. Bu gelişmeden sonra uygun tedavinin en erken şekilde başlaması gerektiği kabul edilmiştir (101). Antiperistaltik ajanlar semptomları baskılayabileceğinden ve toksik megakolon gelişimini hızlandırabileceğinden kullanımı önerilmemektedir (4).

CDE'ye karşı etkinliği 1981'de kanıtlanan oral vankomisin, fiyat yönünden dezavantajlı bulunmuş ve yapılan prospektif randomize çalışmalar CDE'de metronidazolün vankomisinle etkinlik bakımından karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymuştur. Daha ucuz olan metronidazol ile tedavinin maliyeti önemli derecede düşmüştür. Metronidazol CDE tedavisi için FDA onayı almasa da 20. yüzyılın sonuna kadar bu iki ilaç geçerli tedavi olarak tanımlanmış ve kullanılmıştır. 21. yüzyılda iki ilaçtan hangisinin CDE tedavisinde daha üstün bir tedavi ajanı olduğuna dair tartışmalar başlamıştır (101).

Randomize, prospektif, çift körlü bir çalışmada *C. difficile* kaynaklı hafif diyare tedavisinde etkinliklerinin benzer olduğu; ancak şiddetli diyarede oral vankomisinin metronidazolden daha üstün olduğu gösterilmiştir (109).

Yapılan randomize kontrollü bir başka çalışmada ise oral vankomisinin hafif, orta ve şiddetli diyarede metronidazole üstün olduğu gösterilmiştir (110).

Oral vankomisinin bir diğer avantajı gastrointestinal sistemden çok az emilmesidir. Böylece daha fazla miktarda ilaç lümeneye ulaşır ve *C. difficile* kolonizasyonunun daha hızlı şekilde, belirlenemeyen miktarlara düşmesini sağlar. Metronidazolün avantajı ise düşük fiyatı ve vankomisin dirençli enterekok gelişme riskinin olmamasıdır (111).

Tedavide ilk amaç semptomları gidermek, ikinci amaç rekürren enfeksiyonu önlemektir. Hafif, orta, şiddetli ve fulminan CDE'ye göre ve ilk rekürren veya çoklu rekürren enfeksiyon olma durumuna göre tedavi önerileri geliştirilmiştir (101).

IDSA/SHEA'ya göre *C. difficile* kaynaklı hafif-orta diyarenin başlangıç tedavisinde metronidazol tercih edilmelidir. 10-14 gün süresince günde 3 kez 500 mg oral olarak kullanılması önerilmektedir. Metronidazol tedavisinden 5-7 gün içerisinde yanıt alınamazsa ilacın vankomisin olarak değiştirilmesi önerilmektedir. *C. difficile* kaynaklı şiddetli diyarede ise başlangıç tedavisi olarak 10-14 gün süresince oral olarak günde 4 kez 125 mg vankomisin kullanılmalıdır. Fulminan diyarede 10-14 gün süresince oral olarak günde 4 kez 500 mg vankomisin kullanılması önerilmektedir. Fulminan diyare tedavisine günde 3 kez 500 mg intravenöz metronidazol eklenebilmektedir.

Şiddetli CDE olan hastalarda kolektomi düşünülmelidir. Serum laktat ve lökosit değerleri operasyon kararında yardımcı olabilmektedir. Çünkü serum laktat seviyesi 5mmol/L'ye ve lökosit sayısı 50.000 hücre/ $\mu$ L'ye ulaştığında perioperatif mortalite riski önemli derecede artmaktadır. Eğer cerrahi müdahale gerekiyorsa rektum korunarak subtotal kolektomi yapılması önerilmektedir (4).

İlk rekürrenden sonra hastalığın tekrarlama riski %33,3 olarak bulunmuştur (112). İlk rekürren enfeksiyonun tedavisinde başlangıç tedavisinin aynısı uygulanabilir; ancak hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır. İlk rekürren enfeksiyondan sonra ve uzun süreli tedavilerde metronidazol, kümülatif nörotoksisite riski nedeniyle kullanılmamalıdır. İkinci veya daha sonraki rekürren enfeksiyonların tedavisinde kesin bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Çoğunlukla vankomisin oral olarak 10-14 gün süresince günde 4 kez 125 mg, 7 gün süreyle günde 2 kez 125 mg, 7 gün süreyle günde 1 kez 125 mg veya 2-8 hafta süreyle 2-3 günde 1 kez 125 mg kullanılmaktadır (4).

2011 yılında CDE için FDA onayı alan, makrosiklik yapıları antibiyotik fidaksomisin, hafif-orta şiddetli CDKD'de 10 gün süreyle günde 2 kez 200 mg olarak kullanılmaktadır. Yapılan faz III çalışmalarında fidaksomisinin vankomisinden daha az etkin olmadığı saptanmıştır. İlk kez enfeksiyonla karşılaşma ve kaynak olan suşun NAP1 dışında bir suş olması durumunda, fidaksomisin tedavisinin hastalık rekürrenini,

vankomisin tedavisine göre %19,6 düşürdüğünü belirten çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda suşların belirlenmemesi, rekürren enfeksiyonun takip süresinin 25 gün olması gibi kısıtlılıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Fidaksominin Türkiye’de henüz ruhsat almamıştır; ancak kullanılan ülkelerde fidaksominin fiyatı vankomisinden oldukça fazladır. Daha ileri araştırmalar yapılmadan ve üstünlüğü faz IV klinik çalışmalarla kanıtlanmadan bu ilacın hastalara önerilmesi konusunda dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (106).

İnsanda ilk kez 1958 yılında psödomembranoz kolit durumunda test edilen FMT (113), 1983 yılında CDE’de denenmiş ve bu transplantasyonla gastrointestinal fonksiyonların normale döndüğü raporlanmıştır (114). Uygulamada kolonoskopi, nazogastrik tüp ve evde uygulanabilen enemalar kullanılmıştır. Sonraki yıllarda raporlanan yaklaşık 100 vakada, uygulama yolundan bağımsız olarak %89 oranında başarı elde edildiği bildirilmiştir (115). Enfeksiyon bakımından riskli bir grup olan immün yetmezlikli hastalar için de başarı oranlarının yüksek (%89) olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (116).

İki randomize kontrollü çalışmanın ve 21 olgu sunumunun incelendiği 453 hastayı kapsayan bir meta analizde, rekürren CDE’de FMT’nin tedavi başarı oranı ortalama %85 olarak bulunmuştur (117). Toplam 18 gözlemsel çalışmanın yer aldığı ve 611 hasta içeren bir meta analizde ise tedavi başarı oranı %91,2 olarak bulunmuştur (118).

## 2.8. Korunma

CDE büyük oranda fekal-oral yolla bulaşmaktadır. *C. difficile* bulaşının önlenmesi için yapılabileceklerden biri *C. difficile*’in hastaya geçişini önlemek, diğeri de *C. difficile* veya sporlarını barındıran hastada CDKD’nin gelişme riskini azaltmaktır. Hastane ortamında hastanın *C. difficile* maruziyeti ise sağlık personelinin elinde bulunan kolonizasyonla bulaş, kontamine olmuş çevre ile bulaş ve hasta-hasta arasındaki direkt temas ile bulaş olmak üzere çeşitli yollarla gerçekleşebilmektedir. Hastanede yatış ile CDE bulaşma riski zamanla doğru orantılı olarak artmakta ve 4 haftalık yatıştan sonra CDE gelişme riski %40’ı bulabilmektedir (4).

Bu bulaşı önlemek için IDSA/SHEA, ziyaretçilerin ve hastane personelinin el hijyenine dikkat etmesi gerektiğini ve hasta ile temastan sonra ellerin sabun ve suyla yıkanması gerektiğini vurgulamaktadır (4). Alkollü el dezenfektanlarının kullanımı ile el çoğu bakterinin vejetatif formundan ve virüslerden arındırılırken, *C. difficile* sporlarından arındırılmadığı görülmüştür (101). Alkol bazlı ürünlerle elden arınmayan, sadece yer değiştiren *C. difficile* sporları, su ve sabunla yapılan mekanik yıkamayla elden uzaklaştırılabilmektedir (4).

Hastane personeli ve hasta yakınları için CDE'si olan hastanın odasına girerken eldiven kullanılması ve önlük giyilmesi önerilmektedir. CDE olan hastaların özel odada tutulması, bu mümkün değilse tuvalet hijyeninde daha dikkatli olunması gerekmektedir. Çift kişilik odada kalan hastalarda bulaşın, tek kişilik odada kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla olduğu bildirilmiştir. Odanın çamaşır suyu (hipoklorit solüsyonu) ile temizlenmesinin, hastanede/bölümde CDE oranı yüksek olduğu durumlarda enfeksiyon kaynaklarının elimine edilmesini sağladığı gösterilmiştir.

Fazla sayıda, yüksek dozlarda ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, artmış CDE ile ilişkili bulunmuştur. CDE riskini artıran antibiyotiklerin kullanımının sınırlandırılması enfeksiyondan korunmada atılması gereken bir adımdır. Diyare süresince de bu önlemlerin devam etmesi gerekmektedir.

CDE'den korunmada etkili olabileceği düşünülen bir diğer yöntem probiyotik kullanımıdır. Oral olarak beslenmesi mümkün, 50 yaşın üzerindeki az sayıda hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada bazı *Lactobacillus* ve *Streptococcus* türlerini içeren bir çeşit yoğurdun CDE riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak veriler probiyotik kullanımını önermek için yeterli değildir, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (4).



### 3. BİREYLER ve YÖNTEM

Bu tez çalışması retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanesi'nde 1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasında hastaneye yatışı olan ve en az 3 gün sonra diyare gelişmiş, *C. difficile* toksin A/B testi (CdTT) yapılmış olan, 18 yaş üstü tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaneye yatıştan en az 3 gün sonra diyare gelişmesinin dahil edilme kriteri olması ile enfeksiyon nedeninin hastane kaynaklı olması hedeflenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bu hastalara Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı ve Bilgi İşlem Daire Başkanlığı tarafından yapılan taramalarla ulaşılmıştır. Veri toplama süreci 1 Şubat – 31 Mayıs 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Poliklinik hastaları, hastane kaynaklı enfeksiyon kriterini kesin olarak sağlamadıkları için çalışmaya alınmamıştır. Yatışında veya yatışından sonraki 3 günden önce CdTT sonucu pozitif gelmiş hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırmaya alınma tarihinden önceki 3 ay içerisinde CdTT pozitif gelmiş veya CDKD tedavisi almış hastalar, tedavi yetersizliğinden kaynaklanan pozitifliklerden kaçınmak amacıyla çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu araştırmada, öngörülen zaman içerisinde hastane laboratuvarında bakılan CdTT yapılmış tüm hastalar araştırma evrenini oluşturmaktadır. Hastanede 2010 yılından itibaren CdTT tayini için sadece PCR yöntemi kullanılmıştır. Vaka grubu CdTT sonucu pozitif olan hastalardan, kontrol grubu CdTT sonucu negatif olan hastalardan oluşturulmuştur.

Bölümler arası farklılıkların meydana getirdiği enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak amacıyla kontrol grubu, vaka grubuyla benzer zamanlarda aynı bölümde yatan ve CdTT sonucu negatif gelmiş hastalardan oluşturulmuştur. Vaka ve kontrol grupları arasında hastaların yatış tarihleri, yattıkları servisler ve komorbidite indekslerine göre 1:1 eşleştirme yapılmıştır.

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastalar yattıkları servislere göre 3 gruba ayrılmıştır;

- Dahili servisler: Genel dahiliye (bölüm 76, 75, 88, 86, 85, 91, 93 ve 95), kemik iliği transplantasyonu (bölüm 94), nöroloji (bölüm 74), fizik tedavi (bölüm 72)
- Cerrahi servisler: Genel cerrahi (bölüm 63, 53), kadın doğum (bölüm 82), kalp-damar cerrahisi (bölüm 54, 64), üroloji (bölüm 84), kulak-burun-boğaz (bölüm 43), ortopedi (bölüm 52, 62), plastik cerrahi (bölüm 41)
- Yoğun bakım servisleri: Dahiliye yoğun bakım, anestezi yoğun bakım, onkoloji yoğun bakım, nöroloji yoğun bakım, kardiyoloji yoğun bakım

Primer tanı ve komorbid hastalıkların tanısı, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-Versiyon 10 (International Classification of Diseases, 10th Revision, ICD-10) entegrasyonu olan hastane medikal kayıtlarından ve hasta öyküsündeki hekim beyanlarından alınmıştır. Komorbiditelerin değerlendirilmesinde Charlson Komorbidite İndeksi kullanılmıştır (Tablo 3.1). Bu indeks hastaların bir yıllık sağkalım oranını yansıtmaktadır (119).

**Tablo 3.1:** Charlson komorbidite İndeksi puanlama cetveli.

Puan	Komorbidite
1	Geçirilmiş miyokard infarktüsü Konjestif kalp yetmezliği Periferik vasküler hastalık Serebrovasküler hastalık Demans Kronik akciğer hastalığı Romatolojik hastalık Peptik ülser Hafif karaciğer hastalığı Diyabet
2	Hemipleji Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği Organ hasarı olan diyabet Malignite varlığı Lösemi Lenfoma
3	Orta veya şiddetli karaciğer hastalığı
6	Metastatik tümör AIDS

Vaka ve kontrol grupları, komorbidite derecelerine göre 0, 1-2, 3-4, 5 ve üzeri olmak üzere 4 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca, hastaların lökosit değerlerine de bakılmış ve üst sınır olarak  $11 \times 1000/\text{mm}^3$  kabul edilmiştir (120). Bu sınırın üzerindeki değerler vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılmıştır.

Hasta anamnezleri ve klinik seyirleri incelenerek enteral/parenteral beslenme, oral nütrisyonel destek ürünleri, mekanik ventilasyon, son 2 ayda yapılan solid organ nakli, immünsüpresyon, kemik iliği nakli, son 2 aylık kemoterapi öyküsü bakımından hastalar değerlendirilmiş ve CDKD ile ilişkileri araştırılmıştır. Son 2 ay içerisinde kemoterapi alan, transplantasyon veya başka bir nedenle immünsüpresif ilaç kullanan veya son 2 ay içerisinde günlük 10 mg'ın üzerinde prednizolon veya eşdeğeri steroid kullanan hastalar immünsüpresif kabul edilmiştir.

Hastaneye yatışından itibaren PPI veya H<sub>2</sub>RA kullanan hastalar, asit supresör tedavisi almış olarak kabul edilmiştir. Asit supresyon tedavisi almayan, H<sub>2</sub>RA kullanan ve PPI kullanan hastalar olmak üzere gastrik asit supresör ajanlarının kullanım durumlarına göre sınıflandırılmıştır. Asit supresör ajanları kullanımının uygunluğunun değerlendirilmesinde Micromedex® Solutions veritabanı (Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI – ABD) ve literatürden yararlanılmıştır (Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve Tablo 2.3) (8, 70, 88, 121).

Gastrik asit supresörlerinin kullanımları değerlendirilirken, bu ilaçların yanlış dozda uygulanması, dublikasyon varlığı, endikasyon kalmamasına rağmen ilaç kullanımına devam edilmesi, ilaç seçiminde hata yapılması ve endikasyonu devam eden hastada ilacın kesilmesi durumları ilaç hatası olarak kabul edilmiştir.

PPI, H<sub>2</sub>RA, antibiyotik ve NSAİİ kullanımının, CDKD gelişmesinde risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Hastalar gastrik asit supresörü kullanım sürelerine göre 0, 0-10, 10-20 gün kullananlar olarak 3 gruba ayrılmış ve kullanım süresinin etkisi, kullanılan gastrik asit supresörü çeşidiyle birlikte değerlendirilmiştir. Hastaların belirtilen ilaçları kullandıkları süreler ilaç x gün olarak ifade edilmiştir (örneğin 10 gün boyunca 2 farklı çeşit NSAİİ kullanılmışsa bunun için 20 NSAİİ x gün ifadesi kullanılmıştır). NSAİİ'lerin kullanımı da gruplandırılarak incelenmiş ve kısa süreli kullanımların çalışmaya katkı sağlamayacağı düşünüldüğünden 3 günden uzun süreli kullanımlar değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar kullandıkları gün sayısına göre NSAİİ

kullanmayanlar, 4-7 gün ve 7 gün ve üzeri kullananlar olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. Antibiyotik maruziyetinin etkisini araştırmak amacıyla vaka ve kontrol grupları antibiyotik kullanmayanlar, ≤15 gün kullananlar ve >15 gün kullananlar olmak üzere 3 grupta incelenmiştir.

Kullanılan NSAİİ'ler, antibiyotikler, antifungaller ve antivirallerin sınıflandırılarak Tablo 3.2'de verilmiştir. Kullanan kişi sayısı çok az olan antibiyotiklerden sulbaktam, fosfomisin, izoniazid, daptomisin, rifabutin ve linezolid diğer antibiyotikler olarak incelenmiştir. Kullanan kişi sayısı nispeten fazla olan kolistin ve sülfametoksazol/trimetoprim ise ayrı olarak ele alınmıştır.

**Tablo 3.2.** Hastaların kullandığı ilaçların sınıflandırılması.

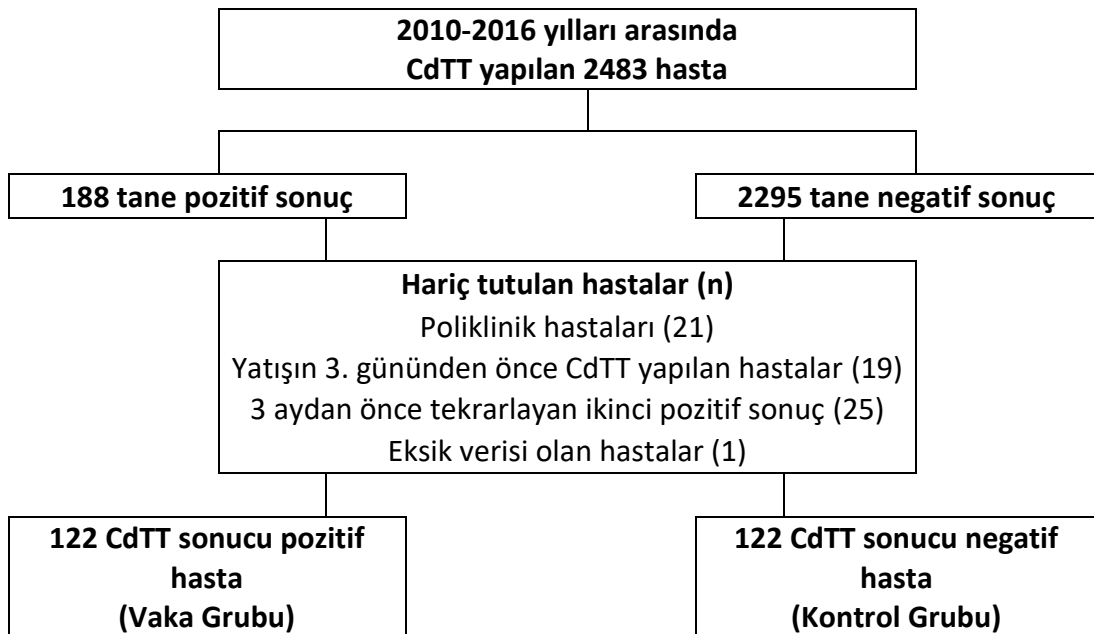
Sınıflandırma	İlaçlar
NSAİİ'ler	Asetilsalisilik asit, diklofenak, ibuprofen
Diğer NSAİİ'ler	Tenoksikam, metamizol, indometazin, naproksen, deksketoprofen
Penisilinler	Ampisilin, ampisilin/sulbaktam, amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, penisilin G
Sefalosporinler	Seftriakson, sefepim, sefazolin, seftazidim, sefoperazon/sulbaktam
Florokinolonlar	Siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin, ofloksasin
Makrolidler	Klaritromisin, eritromisin
Aminoglikozitler	Amikasin, gentamisin
Glikopeptitler	Teikoplanin, vankomisin
Tetrasiklinler	Doksisiklin, tigesiklin
Kolistin	Kolistin
Sülfametoksazol/trimetoprim	Sülfametoksazol/trimetoprim
Diğer antibiyotikler	Sulbaktam, fosfomisin, izoniazid, daptomisin, rifabutin, linezolid
Antifungaller	Flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, kaspofungin, anidulafungin, amfoterisin B
Antiviraller	Asiklovir, gansiklovir, valasiklovir, oseltamivir, tenofovir, tenofovir/emtrisitabin, lamivudin, efavirenz, entekavir

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: GO 16/633-18 Karar tarihi: 11/10/2016) (Ek-1).

Çalışmada veri toplama formu (Ek-2) kullanılarak toplanan verilerin analizi IBM SPSS v.23 programında yapılmıştır. Elde edilen veriler yardımıyla tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, ortanca vb.) hesaplanmıştır. Nitel değişkenler bakımından gruplar arası farklılığa Ki-kare testi ile bakılmıştır. Komorbid hastalıkların CDKD üzerine etkisini değerlendirmek için tahmini rölatif risk (Odds oranı) hesaplanmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılımına Kolmogorov Smirnov testi ile bakılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler bakımından gruplar arası farklılığı değerlendirmek için t testi; normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerde gruplararası farklılığı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada 2010-2016 yılları arasında CdTT yapılan 2483 hastanın 188'inde pozitif sonuç saptanmış, ancak bunlardan 21 hasta poliklinik hastası olması, 19 hasta yatışının 3. gününden önce CdTT yapılması, 25 hastada bir önceki pozitif sonuçtan sonra 3 ay geçmeden tekrar eden pozitif sonuç olması ve 1 hastanın da verilerinin eksik olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir (Şekil 4.1). Çalışmada 122 hasta vaka grubunda ve 122 hasta kontrol grubunda olmak üzere toplam 244 hasta yer almıştır. Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen vaka-kontrol gruplarının akış şeması

Gruplar arasında cinsiyet, yaş dağılımının ve böbrek fonksiyonlarının benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür (Tablo 4.1). Hastaların CdTT yapılana kadar hastanede yatış süreleri 3 kategori oluşturularak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p=0,634$ ). Lökosit yüksekliği ile CDKD varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,044$ ).

**Tablo 4.1.** Vaka ve kontrol gruplarının demografik verileri.

		<b>Vaka (n=122) n (%)</b>	<b>Kontrol (n=122) n (%)</b>	<b>p*</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	58 (%47,5)	57 (%46,7)	0,898
	<b>Kadın</b>	64 (%52,5)	65 (%53,3)	
<b>Yaş (yıl)</b>	<b>18-44</b>	39 (%32,0)	32 (%26,2)	0,230
	<b>45-64</b>	30 (%24,6)	42 (%34,4)	
	<b>≥65</b>	53 (%43,4)	48 (%39,3)	
<b>CdTT'ye kadar hastanede yatış süresi (gün)</b>	<b>3-9</b>	43 (%35,2)	50 (%41,0)	0,634
	<b>10-19</b>	39 (%32,0)	37 (%30,3)	
	<b>≥20</b>	40 (%32,8)	35 (%28,7)	
<b>Yattığı bölüm</b>	<b>Dahili servis</b>	86 (%70,5)	86 (%70,5)	**
	<b>Cerrahi servis</b>	20 (%16,4)	20 (%16,4)	
	<b>Yoğun bakım servisi</b>	16 (%13,1)	16 (%13,1)	
<b>Charlson Komorbidite İndeksi</b>	<b>0</b>	13 (%10,7)	9 (%7,4)	0,621
	<b>1-2</b>	56 (%45,9)	64 (%52,5)	
	<b>3-4</b>	25 (%20,5)	26 (%21,3)	
	<b>≥5</b>	28 (%23,0)	23 (%18,9)	
<b>Glomerüler Filtrasyon Hızı</b>	<b>0-30</b>	20 (%16,4)	23 (%18,9)	0,887
	<b>30-60</b>	22 (%18,0)	19 (%15,6)	
	<b>&gt;60</b>	80 (%65,6)	80 (%65,6)	
<b>Lökosit sayısı &gt; 11 × 1000/mm<sup>3</sup></b>		40 (%32,8)	26 (%21,3)	<b>0,044</b>

CdTT: *C. difficile* toksin A/B testi

\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

\*\*Hasta sayıları bire bir eşleştiğinden ki-kare testi uygulanamamıştır.

Hastalarda CdTT'nin yapıldığı tarihe en yakın tarihli bakılan laboratuvar sonuçları incelenmiştir. CDKD gelişimine etkisi bakımından albümin değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,037) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastaların hemoglobin, albümin ve kreatinin değerleri.

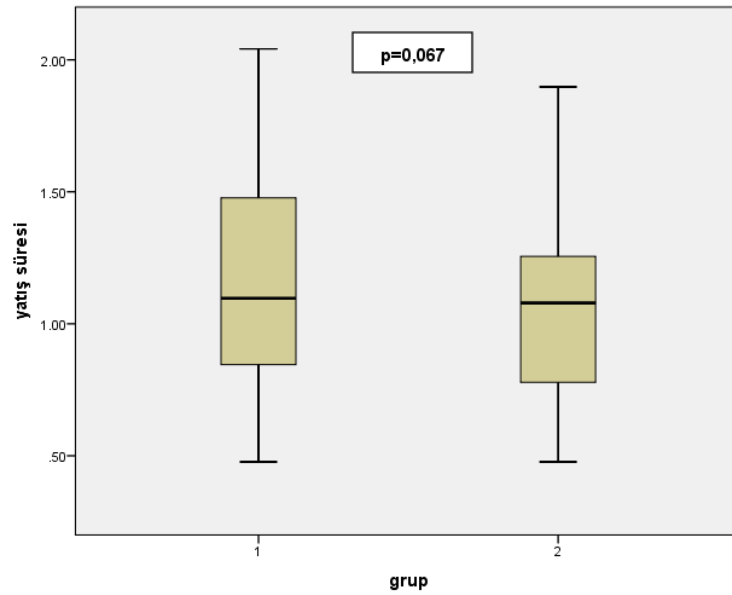
	Vaka (ortalama $\pm$ ss)	Kontrol (ortalama $\pm$ ss)	p* değeri
<b>Hemoglobin**</b>	9,7 (6,80-14,00)	9,6 (6,50-14,00)	0,722
<b>Albumin</b>	2,797 $\pm$ 0,67	2,985 $\pm$ 0,66	<b>0,037</b>
<b>Kreatinin**</b>	0,78 (0,20-9,80)	0,8 (0,16-8,56)	0,483

ss: standart sapma

\*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

\*\*Normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

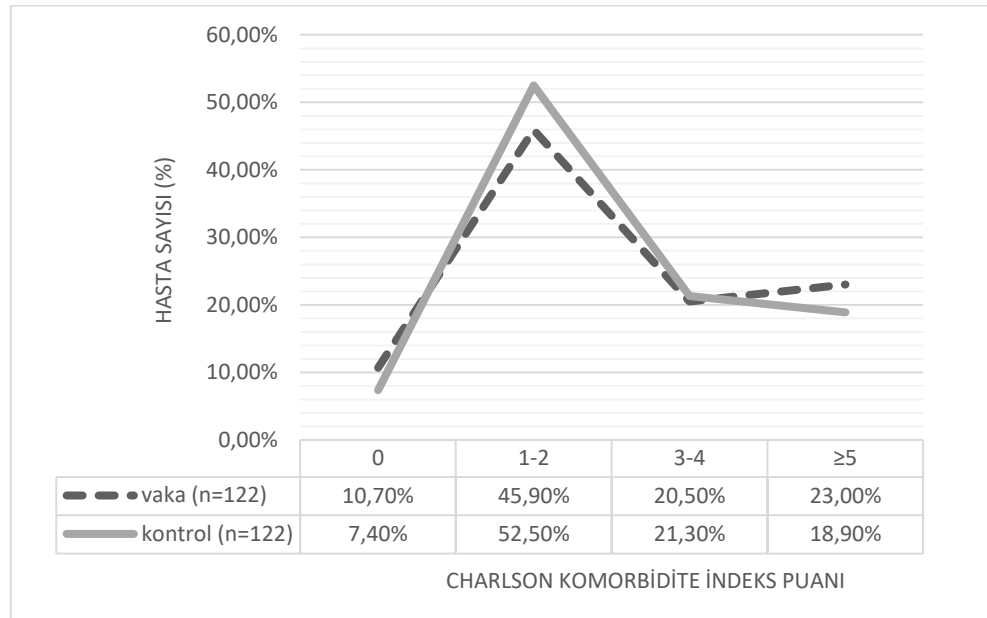
Hastaların CdTT'ye kadar yatış süresi, logaritma dönüşümü yapıldığında normal dağılım gösterdiğinden, t-testi kullanılarak yapılan analiz ile kategorize edilmeden de gruplar arası farklılıklar incelenmiştir (Şekil 4.2). Vaka grubunun (ortalama  $\pm$  ss) yatış süresi [14,36  $\pm$  1,09 gün (%95 GA: 12,08-17,06)] kontrol grubundan fazla olsa da [11,64  $\pm$  1,08 gün (%95 GA: 10,06-13,46)], aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,067).



Şekil 4.2. Vaka (grup 1) ve kontrol (grup 2) gruplarında yatış süresi (logaritmik)



Kümülatif hastalık yükünün hesaplanmasını sağlayan ve hastanın 1 yıllık sağkalım oranını veren Charlson Komorbidite İndeksi'ne göre 4 kategori oluşturulmuştur. Vaka ve kontrol grupları arasında komorbidite indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,621$ ). Charlson Komorbidite İndeks skorları karşılaştırıldığında vaka (ortanca 2, aralık: 0-10) ve kontrol (ortanca 2, aralık: 0-8) grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,711$ ). Ancak Charlson Komorbidite İndeksi 5 ve üzeri olan gruba yaklaştıkça, vaka grubundaki hasta sayısı artarken, kontrol grubundaki hasta sayısının azaldığı görülmektedir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Vaka ve kontrol gruplarında Charlson Komorbidite İndeksi değerleri

CDKD gelişimi açısından vaka ve kontrol gruplarındaki hastalar kullandıkları antibiyotik gruplarına göre karşılaştırıldığında penisilin, karbapenem, glikopeptid grubu antibiyotikler ve antifungaller için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüş ( $p<0,05$ ), NSAİİ kullanımı ile ise anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,137$ )(Tablo 4.3). Bazı hastalar birden fazla NSAİİ kullandığından, toplam NSAİİ kullanan hasta sayısı ile kullanılan toplam NSAİİ sayısı farklılık göstermektedir.

**Tablo 4.3.** Hastaların gastrik asit supresörü, antimikrobiyal ve NSAİİ kullanımı.

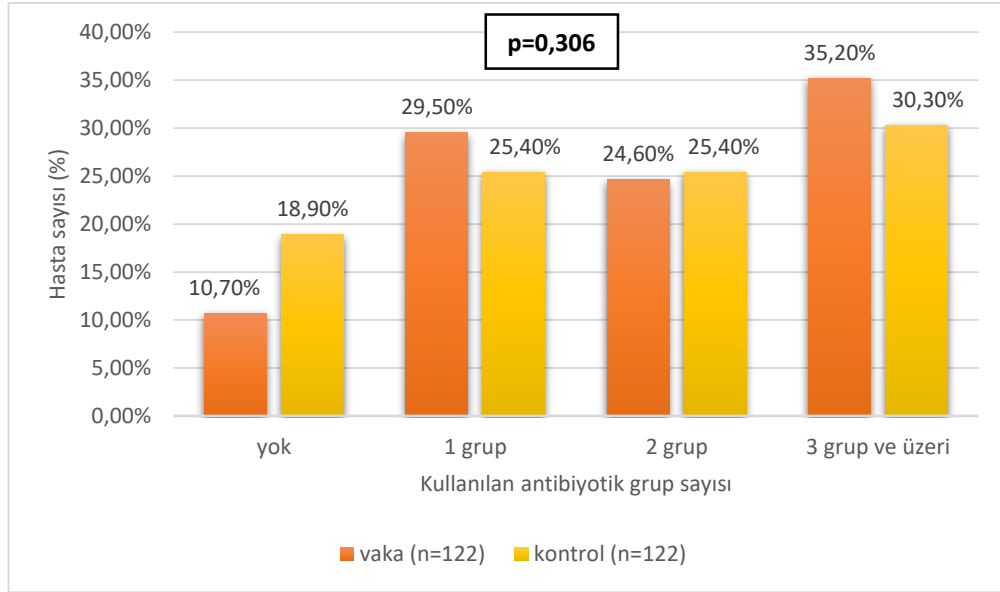
	Vaka (n=122) n (%)	Kontrol (n=122) n (%)	OR	%95 GA	p*
<b>Gastrik asit supresörleri</b>	110 (%90,2)	112 (%91,8)	0,982	0,908-1,063	0,655
<b>PPI</b>	102 (%83,6)	103 (%84,4)	0,990	0,888-1,105	0,861
<b>H<sub>2</sub>RA</b>	34 (%27,9)	35 (%28,7)	0,971	0,651-1,449	0,887
<b>Antimikrobiyaller</b>					
<b>Penisilin</b>	90 (%73,8)	70 (%57,4)	1,286	1,068-1,549	<b>0,007</b>
<b>Sefalosporin</b>	17 (%13,9)	20 (%16,4)	0,850	0,468-1,542	0,592
<b>Florokinolon</b>	32 (%26,2)	37 (%30,3)	0,865	0,579-1,292	0,477
<b>Karbapenem</b>	78 (%63,9)	52 (%42,6)	1,500	1,174-1,917	<b>0,001</b>
<b>Glikopeptid</b>	43 (%35,2)	27 (%22,1)	1,593	1,056-2,401	<b>0,024</b>
<b>Makrolid</b>	12 (%9,8)	20 (%16,4)	0,600	0,307-1,173	0,129
<b>Kolistin</b>	13 (%10,7)	11 (%9,0)	1,182	0,551-2,534	0,667
<b>Antifungal</b>	54 (%44,3)	36 (%29,5)	1,500	1,069-2,105	<b>0,017</b>
<b>Antiviral</b>	33 (%27,0)	29 (%23,8)	1,138	0,739-1,751	0,556
<b>NSAİİ'ler</b>	35 (%28,7)	25 (%20,5)	1,400	0,895-2,191	0,137
<b>Asetil salisilik asit</b>	22 (%18,0)	17 (%13,9)	1,294	0,724-2,314	0,382
<b>Diklofenak</b>	6 (%4,9)	3 (%2,5)	2,000	0,512-7,816	**
<b>İbuprofen</b>	5 (%4,1)	1 (%0,8)	5,000	0,593-42,17	**
<b>Diğer NSAİİ</b>	8 (%6,6)	4 (%3,3)	2,000	0,618-6,468	**

NSAİİ: Non-steroidal antiinflatuar ilaç, PPI: Proton pompası inhibitörü, H<sub>2</sub>RA: Histamin-2 reseptör antagonisti, %95 GA: %95 güven aralığı, OR: Tahmini Rölatif Risk (Odds Oranı)

\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

\*\* Hasta sayılarının az olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır.

Hastalarda bir veya daha fazla farklı gruptan antibiyotik kullanımı incelendiğinde vaka grubunda antibiyotik kullanım çeşitliliği daha fazla olsa da, CDKD gelişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,306) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Vaka ve kontrol gruplarında antibiyotik grup çeşitliliği

En az 1 antibiyotik kullanan hastalar değerlendirildiğinde, CDKD gelişimi açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,071$ ). Hastaların antibiyotik, gastrik asit supresörü ve NSAİİ birlikte kullanımları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, sadece bu üç ilaç grubunu birlikte kullanan hastalarda CDKD gelişiminde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,036$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hastaların antibiyotik, NSAİİ ve gastrik asit supresörlerini birlikte veya ayrı kullanım durumları.

	Vaka (n=122) n (%)	Kontrol (n=122) n (%)	OR	%95 GA	p*
<b>GAS</b>	110 (%90,2)	112 (%91,8)	0,982	0,908-1,063	0,655
<b>NSAİİ</b>	35 (%28,7)	25 (%20,5)	1,400	0,895-2,191	0,137
<b>Antibiyotik</b>	109 (%89,3)	99 (%81,1)	1,101	0,991-1,223	0,071
<b>GAS + Antibiyotik</b>	100 (%82,0)	92 (%75,4)	1,087	0,953-1,239	0,211
<b>GAS + NSAİİ</b>	45 (%36,9)	38 (%31,1)	1,184	0,833-1,683	0,344
<b>Antibiyotik + NSAİİ</b>	44 (%31,6)	30 (%24,6)	1,467	0,993-2,167	0,051
<b>GAS + Antibiyotik + NSAİİ</b>	44 (%36,1)	29 (%23,8)	1,517	1,021-2,254	<b>0,036</b>

GAS: Gastrik asit supresörü, NSAİİ: Non-steroidal antiinflatuar ilaç, %95 GA: %95 güven aralığı, OR: Tahmini Rölatif Risk (Odds Oranı)

\* Ki-kare testi uygulanmıştır.

Gastrik asit supresörlerinin kullanımlarının uygunluğu (Tablo 4.5) değerlendirildiğinde, PPI kullanan çalışmadaki tüm hastaların %57,1'inde PPI'lerin ve

%58'inde H<sub>2</sub>RA'ların endikasyon olmamasına rağmen kullanıldığı saptanmıştır. Endikasyon dahilinde PPI kullanan 88 hastadan 47'sinde (%53,4) ilaç hatası yapıldığı görülmüştür. Bu ilaç hataları, H<sub>2</sub>RA kullanan 69 hastanın 23'ünde (%79,3) görülmüştür.

**Tablo 4.5.** Gastrik asit supresörlerinin kullanımlarının uygunluğu.

Gastrik asit supresörü	Kullanan hasta, n (%)	Endikasyon olmadan kullanan hasta, n (%)	İlaç hatası yapılan hasta, n (%)
<b>PPI</b>	205 (%84,0)	117 (%57,1)	47 (%53,4)
<b>Vaka Grubu</b>	102 (%49,8)	59 (%50,4)	27 (%57,4)
<b>Kontrol Grubu</b>	103 (%50,2)	58 (%49,6)	20 (%42,6)
<b>H<sub>2</sub>RA</b>	69 (%28,3)	40 (%58,0)	23 (%79,3)
<b>Vaka Grubu</b>	34 (%49,3)	18 (%45,0)	13 (%56,5)
<b>Kontrol Grubu</b>	35 (%50,7)	22 (%55,0)	10 (%43,5)

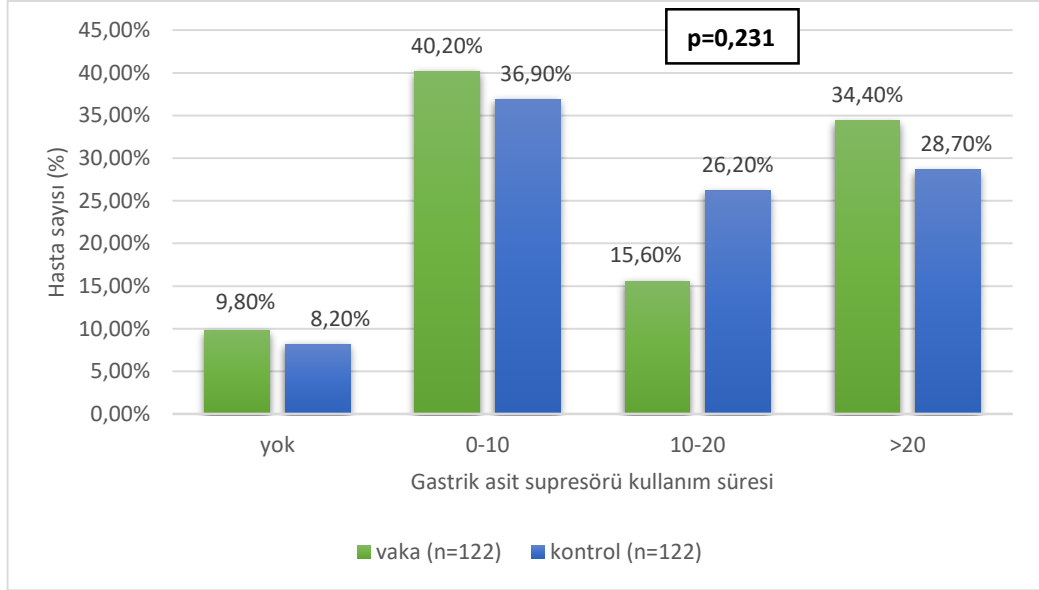
PPI: Proton Pompa İnhibitörü, H<sub>2</sub>RA: Histamin-2 Reseptör Antagonisti

Uygun endikasyon ile gastrik asit supresörü kullanan hastalarda (n=117) bu ilaçların kullanım uygunluğu değerlendirildiğinde ilaç hatası (n=84) olarak en fazla doz hatası (%63,1) yapıldığı görülmüştür (Tablo 4.6).

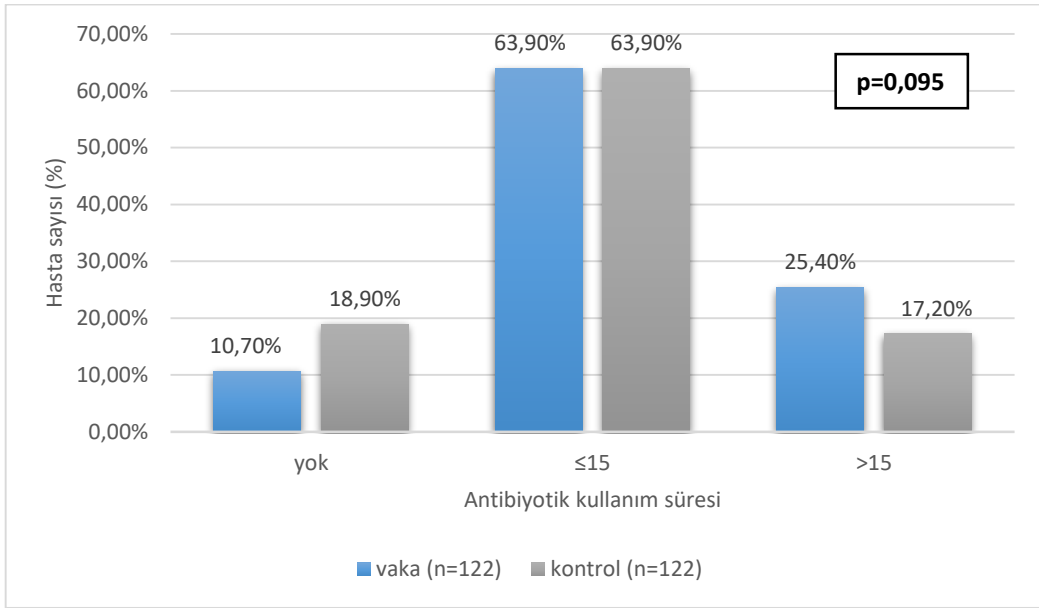
**Tablo 4.6.** Gastrik asit supresörü kullanımında saptanan ilaç hataları.

Hata	n (%)
Doz hatası	53 (%63,1)
Endikasyon kalmamasına rağmen ilaca devam edilmesi	20 (%23,8)
Dublikasyon varlığı	6 (%7,1)
Endikasyonu devam eden hastada ilacın kesilmesi	4 (%4,8)
Hatalı ilaç seçimi	1 (%1,2)

CDKD gelişimi ile gastrik asit supresör kullanım süreleri (Şekil 4.5), antibiyotik kullanım süreleri (Şekil 4.6), ve NSAİİ kullanım süreleri (Şekil 4.7) karşılaştırıldığında vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla 0,231, 0,095 ve 0,064).

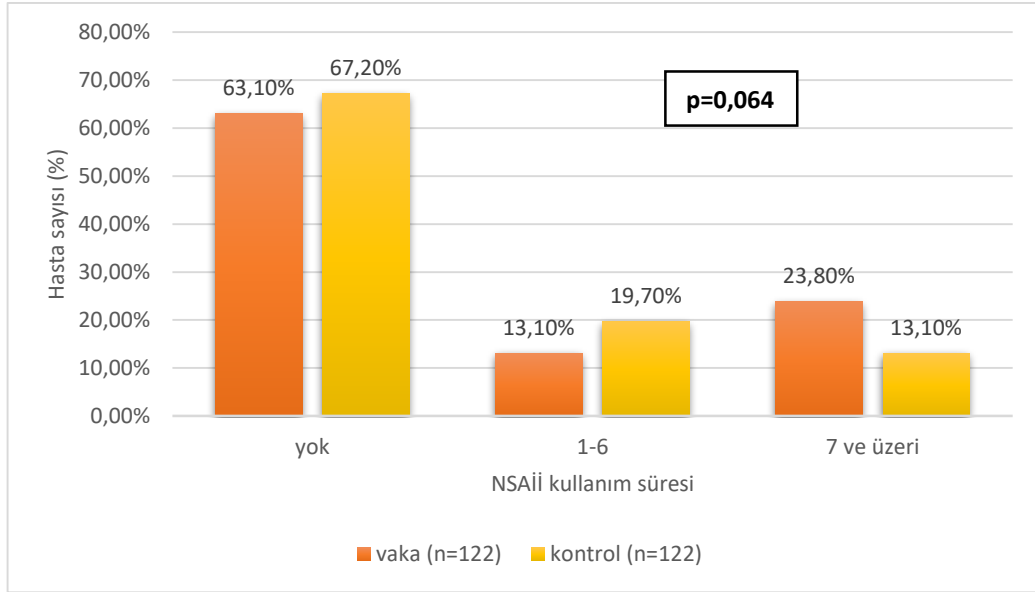


Şekil 4.5. Hasta gruplarında gastrik asit supresörü kullanım süresi (gastrik asit supresörü x gün)



Şekil 4.6. Hasta gruplarında antibiyotik kullanım süresi (antibiyotik x gün)

NSAİi kullanım süresi 7 gün veya üzerinde olduğunda, CDKD gelişimi açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür [p=0,032 OR=1,812 (%95 GA: 1,039-3,162)] (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Hasta gruplarında non-steroidal antiinflamatuar ilaç kullanım süresi (NSAİİ x gün)

Vaka ve kontrol gruplarında en az 3 hastada var olan komorbiditelerin CDKD gelişimine etkisi Tablo 4.7’de verilmiştir. Geçirilmiş miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği kardiyovasküler hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Serebrovasküler olay veya hemipleji varlığı ise serebrovasküler hastalık olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 4.7.** Hastalarda sık görülen komorbiditelerin CDKD gelişimine etkisi.

	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	OR	%95 GA	p*
<b>Diyabet</b>	30 (%24,6)	24 (%19,7)	1,250	0,778-2,009	0,355
<b>Kardiyovasküler hastalık</b>	39 (%32,0)	38 (%31,1)	1,026	0,709-1,485	0,890
<b>Serebrovasküler hastalık</b>	10 (%8,2)	12 (%9,8)	0,833	0,375-1,856	0,655
<b>Demans</b>	5 (%4,1)	3 (%2,5)	1,667	0,407-6,821	**
<b>Kronik akciğer hastalığı</b>	12 (%9,8)	12 (%9,8)	1,000	0,468-2,138	***
<b>Romatolojik hastalık</b>	6 (%4,9)	13 (%10,7)	0,462	0,181-1,175	**
<b>Peptik ülser</b>	5 (%4,1)	8 (%6,6)	0,625	0,210-1,857	**
<b>Böbrek hastalığı</b>	42 (%34,4)	42 (%34,4)	1,000	0,707-1,414	***
<b>Malignite</b>	69 (%56,6)	64 (%52,5)	1,078	0,857-1,356	0,520
<b>Metastatik hastalık</b>	18 (%14,8)	11 (%9,0)	1,636	0,807-3,318	0,166

%95 GA: %95 güven aralığı, OR: Tahmini Rölatif Risk (Odds Oranı)

\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

\*\* Hasta sayılarının az olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır.

\*\*\*Hasta sayıları bire bir eşleştiğinden ki-kare testi uygulanamamıştır.

Bu komorbiditelerden diyabet, kardiyovasküler hastalık, malignite ve metastatik hastalık için tahmini rölatif risk (Odds Oranı) yüksek olarak bulunmuştur. Demans için tahmini rölatif risk 1,667 bulunmuş; ancak hasta sayıları çok az olduğundan tahmini rölatif riski dikkate alınmamıştır. Komorbiditeler bakımından vaka ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastalarda eşlik eden riskli durumların etkisi de değerlendirilmiştir (Tablo 4.8). Vaka ve kontrol gruplarının, yatışlarından CdTT yapıma tarihine kadar beslenme durumunun CDKD'ye etkisi değerlendirildiğinde, enteral beslenme ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüş ( $p=0,025$ ); ancak parenteral beslenme ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,553$ ). Oral nütrisyonel destek ürünlerinin kullanımı, vaka ve kontrol grupları arasında CDKD gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur ( $p=0,020$ ).

İmmüsupresyon ve kemoterapi öyküsü bakımından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da tahmini rölatif risk yüksek (sırasıyla 1,279 ve 1,324) bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.8.** Hastalarda riskli olabilecek diğer durumlar.

	Vaka (n=122) n (%)	Kontrol (n=122) n (%)	OR	%95 GA	p*
<b>Enteral beslenme</b>	37 (%30,3)	22 (%18)	1,682	1,057-2,675	<b>0,025</b>
<b>Oral nütrisyonel destek ürünleri</b>	34 (%27,9)	19 (%15,6)	1,789	1,083-2,957	<b>0,020</b>
<b>Parenteral beslenme</b>	13 (%10,7)	16 (%13,1)	0,812	0,409-1,616	0,553
<b>Mekanik ventilasyon</b>	14 (%11,5)	19 (%15,6)	0,737	0,387-1,402	0,349
<b>Cerrahi operasyon</b>	23 (%18,9)	26 (%21,3)	0,885	0,536-1,461	0,632
<b>İmmüsupresyon</b>	55 (%45,1)	43 (%35,2)	1,279	0,938-1,744	0,117
<b>Solid organ nakli</b>	0 (%0)	2 (%1,6)	0,333	0,069-1,619	**
<b>Kemik iliği nakli</b>	10 (%8,2)	10 (%8,2)	1,000	0,432-2,316	***
<b>Kemoterapi</b>	45 (%36,9)	34 (%27,9)	1,324	0,916-1,912	0,132

%95 GA: %95 güven aralığı, OR: Tahmini Rölatif Risk (Odds Oranı)

\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

\*\* Hasta sayılarının az olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır.

\*\*\*Hasta sayıları bire bir eşleştiğinden ki-kare testi uygulanamamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Gastrik asit supresörlerinin gereksiz kullanımı ile sıklıkla karşılaşıldığından (8-10), yapılan bu retrospektif çalışmada yatan hastalarda gastrik asit supresörlerin kullanım uygunluğunu belirlemek ve bu ajanların kullanımının CDKD gelişimine etkisini tespit etmek amacıyla 122 vaka ve 122 kontrol grubundan oluşan hastalara ait veriler değerlendirilmiştir.

Savarino ve ark. tarafından 2017 yılında yayımlanan bir derlemede 15 çalışma incelenmiş ve hastanede yatan hastalarda uygun olmayan gastrik asit supresörü reçetelenme sıklığı ortalama %57 bulunmuştur (10). Hastanede yatan 597 hasta ile yapılan bir çalışmada, gastrik asit supresörü başlanan hastaların %43'ünde uygun bir endikasyon bulunmadığı saptanmıştır. Aynı değerlendirme hasta taburculuğunda yapıldığında ise, gastrik asit supresörlerinin uygun olmayan reçetelenme oranının %60'a kadar çıktığı belirlenmiştir (8). Yatan hastalar arasından rastgele seçilen 447 hasta ile yapılan bir çalışmada, PPI kullanan hastaların oranı %57,5 bulunmuş ve bu hastaların da %26,8'inde uygun olmayan reçeteleme saptanmıştır (9). Bu tez çalışmasında gastrik asit supresörü kullanımı oranının (%91) diğer çalışmalardan çok yüksek olduğu görülmüştür (PPI kullanımı %84,0 ve H<sub>2</sub>RA kullanımı %28,3). PPI'lerin endikasyon olmaksızın kullanım oranı %57,1 ve H<sub>2</sub>RA'ların endikasyon olmaksızın kullanımı oranı %58,0 olarak saptanmıştır. Ayrıca endikasyon dahilinde PPI kullanan hastaların %53,4'ünde, endikasyon dahilinde H<sub>2</sub>RA kullanan hastaların da %79,3'ünde en az 1 ilaç hatasının yapıldığı saptanmıştır.

Gastrik asit supresyonu ile CDKD arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. *C. difficile* sporları aside dirençli olmasına rağmen vejetatif formları mide asidine duyarlıdır. Gastrik asit supresörleri kullanılarak pH'nın yükseltilmesiyle sporların vejetatif forma geçmesi ve kolonize olması ile CDKD gelişiminin kolaylaştığı düşünülmektedir (6, 70). Aseeri ve ark. tarafından yapılan retrospektif vaka-kontrol çalışmasında gastrik asit supresyonu ile CDKD gelişimi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0,03). Gastrik asit supresörleri ayrı olarak incelendiğinde bu ilişkinin PPI'lerden kaynaklandığı görülmektedir (p<0,001).



H<sub>2</sub>RA'lerinin kullanım durumunun vaka (n=94) ve kontrol (n=94) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (p=0,134) (7). Mizui ve ark. tarafından 29 hastadan oluşan vaka grubu ile 2687 hastadan oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. PPI ve H<sub>2</sub>RA kullanan vaka (sırasıyla %62,0 ve %51,7) ve kontrol (sırasıyla %26,6 ve %18,9) grubundaki hastalar karşılaştırıldığında, gastrik asit supresörlerinin CDKD gelişimine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p değeri sırasıyla <0,001 ve <0,001) (122). Dial ve ark. tarafından 94 vaka ve 94 kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, PPI kullanımının CDKD gelişim riskini arttırdığı (OR 3,1, %95 GA: 1,7-5,6) ancak H<sub>2</sub>RA kullanımının risk oluşturmadığı (OR 0,2, %95 GA: 0,03-2,2) sonucuna varılmıştır (123).

Novack ve ark. tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında 212 hastadan oluşan vaka grubu ile iki farklı kontrol grubu (CdTT sonucu negatif çıkan 185 hasta ve CdTT yapılmayan 159 hasta) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastanede yatış süresince hastaların gastrik asit supresör kullanımı incelenmiş ve vaka grubu ile CdTT sonucu negatif gelen kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (p=0,059) ancak, CdTT yapılmayan kontrol grubu ile vaka grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0,032). Hastanede yatış süresince kullanılan gastrik asit supresörleri ayrı ayrı incelendiğinde H<sub>2</sub>RA kullanımının CDKD gelişimine etkisi açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (CdTT yapılan kontrol grubu için p=0,511 ve CdTT yapılmayan kontrol grubu için p=0,074). PPI kullanımlarında ise beklenenin aksine kullanım oranları CdTT negatif kontrol grubunda vaka grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,004). CdTT yapılmamış kontrol grubu ile vaka grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,222). Çalışma sonucunda gastrik asit supresyon tedavisinin CDKD gelişimi için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (124).

Bu tez çalışmasında, vaka grubundaki hastaların %90,2'si, kontrol grubundaki hastaların %91,8'i gastrik asit supresörü kullandığından gastrik asit supresörü kullanımı ile CDKD gelişimi değerlendirildiğinde vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,655). PPI ve H<sub>2</sub>RA kullanımı ayrı ayrı

değerlendirildiğinde de gruplar arası benzerlik görülmüştür (p değeri sırasıyla 0,861 ve 0,887). Yapılan çalışmalarda özellikle PPI kullanımının CDKD gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilse de hastanede gastrik supresörlerinin endikasyon olmadan kullanım oranı çok yüksek olduğundan bu tez çalışmasında gruplar arası fark görülmemiştir.

Na'amnih ve ark. tarafından 140 vaka 140 kontrol grubu hastasıyla yapılan bir çalışmada PPI kullanımı CDKD gelişimi için tek başına bir risk faktörü olarak bulunmamışken (p=0,79), PPI ile birlikte antibiyotik kullanımı değerlendirildiğinde CDKD gelişimi bakımından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (p<0,0001). PPI ve antibiyotiklerin beraber kullanımının CDKD gelişimi için risk oluşturduğu bildirilmiştir (125). Tleyjeh ve ark. tarafından yapılan ve 35 çalışmayı kapsayan meta-analize göre, H<sub>2</sub>RA'ların yatan hastalarda antibiyotik ile birlikte kullanımının CDKD gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (126). Tleyjeh ve ark. tarafından yapılan ve PPI'lere yönelik 51 çalışmanın değerlendirildiği benzer bir meta-analizde ise, yatan hastalarda PPI'lerin antibiyotik ile birlikte kullanımının CDKD gelişimine etkisi olduğuna ilişkin çok düşük düzeyde kanıt olduğu sonucuna varılmıştır (74).

Bu tez çalışmasında hastaların gastrik asit supresörü, antibiyotik ve NSAİİ'lerin ikili kullanımları ayrı ayrı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı, ancak bu üç ilaç grubunu birlikte kullanan hastalarda CDKD gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p=0,036).

NSAİİ'lerin CDKD gelişimine etkisini araştıran bir meta-analizde, özellikle selektif olmayan NSAİİ kullanımının ve 50 yaş üstü hastalarda kullanımının CDKD gelişimi için riskli olduğu bildirilmiştir. NSAİİ kullanım süresinin etkisi ile ilgili bir ilişki bulunamamıştır (5). Benzer çalışmaları kapsayan başka bir meta-analizde ise, heterojenite indeksi yüksek bulunduğu için değerlendirme yapılmadığı bildirilmiştir (I<sup>2</sup>=%90,42) (127).

Suissa ve ark. tarafından yapılan, vaka grubunu 1360 hastanın oluşturduğu çalışmaya göre, NSAİİ'lerden sadece diklofenak'ın CDKD gelişim riskini artırdığı görülmüştür (RR=1,43 %95 GA: 1,11-1,84) (128). Bu tez çalışmasında sadece

diklofenak kullanan hasta sayısı, istatistiksel analiz için yeterli olmadığından bu değerlendirme yapılamamıştır. NSAİİ kullanımı incelendiğinde, vaka ve kontrol grupları arasında CDKD gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,137$ ). NSAİİ x gün süresi açısından genel değerlendirme yapıldığında da vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmasa da ( $p=0,064$ ), 7 gün veya daha uzun süreli NSAİİ kullanımının CDKD gelişimine etkisi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmüştür ( $p=0,032$ ). Literatürden farklı olarak, NSAİİ kullanım süresinin CDKD gelişimi üzerine etkisi bu çalışmada görülmüştür.

Literatürde antibiyotik kullanma durumu, antibiyotik çeşidi ve kullanım süresi ile CDKD gelişmesi arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Na'amnih ve ark. tarafından yapılan çalışmada karbapenem grubu antibiyotiklerin ( $p=0,001$ ) (125), Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada hem karbapenem hem de glikopeptid grubu antibiyotiklerin vaka grubunda daha yüksek oranda kullanıldığı ( $p<0,05$ ) (129) ve CDKD gelişiminde bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Mizui ve ark. tarafından yapılan çalışmada karbapenemler, glikopeptidler, 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerin CDKD gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır ( $p$  değerleri sırasıyla 0,038, 0,000, 0,009 ve 0,011) (122). Khanafer ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sadece 2. kuşak sefalosporinlerle anlamlı sonuç bulunmuştur ( $p=0,04$ ) (130). Bu tez çalışmasında penisilin, karbapenem, glikopeptid grubu antibiyotiklerde vaka ve kontrol grupları arasında kullanım oranı bakımından anlamlı farklılık bulunmuş ( $p$  değerleri sırasıyla 0,007, 0,001, 0,024) ve CDKD gelişimine etkisi olduğu saptanan antibiyotiklerin genel olarak literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Antibiyotiklerin etkisinin yanı sıra antibiyotiklerin kullanım sürelerinin ve kullanılan antibiyotik çeşitliliğinin etkisi de yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir. Mizui ve ark. tarafından yapılan çalışmada antibiyotik kullanım süresi  $\geq 8$  gün olmasının CDKD gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir ( $p=0,014$ ) (122). Hebbard ve ark. tarafından yapılan çalışmada vaka grubundaki hastalar ( $n=50$ ) ile kontrol grubundaki ( $n=150$ ) hastaların antibiyotik kullanım süreleri (ortanca değerleri sırasıyla 7 ve 4) karşılaştırıldığında antibiyotik kullanım süresinin CDKD gelişimine

etkisi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,03$ ). Kullanılan antibiyotik çeşitliliğinin ise etkisinin olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ) (131). Na'amnih ve ark. tarafından 140 vaka 140 kontrol grubu hastasıyla yapılan çalışmada kullanılan antibiyotik çeşidinin artmasıyla CDKD gelişim riskinin de arttığı gösterilmiştir ( $p<0,0001$ ) (125). Dial ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise antibiyotik çeşitliliğinin (1, 2,  $\geq 3$  antibiyotik kullanımı) CDKD gelişimi riskine önemli etkisinin olmadığı saptanmıştır (sırasıyla OR, %95 GA: 1,3, 0,7-2,3; 1,2, 0,6-2,2; 0,7, 0,4-1,2) (123). Bu tez çalışmasında ise antibiyotik kullanım süresi kategorize edilerek değerlendirilmiş ve antibiyotik kullanım süresinin CDKD gelişimini etkilemediği görülmüştür ( $p=0,095$ ). Ayrıca, kullanılan antibiyotik çeşitliliği vaka grubunda kontrol grubundan fazla bulunsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,306$ ). Antibiyotik kullanım süreleri ve çeşitliliğinin CDKD gelişimine etkisine yönelik literatürde çelişkili bilgiler bulunduğundan, hasta sayısı fazla olan başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dubberke ve ark.'nın yaptığı çalışmada vaka ve kontrol gruplarının antifungal ve antiviral kullanımının değerlendirilmesi sonucu (sırasıyla RR=5,8, %95 GA: 4,7-7,3; ve RR=4,1, %95 GA: 3,0-5,6) antifungallerin ve antivirallerin de CDKD gelişimi için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (132). Kanafer ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise antivirallerle ilgili anlamlı sonuca rastlanmamıştır ( $p=0,50$ ) (130). Bu tez çalışmasında da antifungal kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilirken ( $p=0,017$ ), antivirallerle anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır ( $p=0,556$ ). Antifungal ve antiviral kullanımının CDKD gelişimine etkisi üzerine yapılan çalışmalar, antibiyotiklerle yapılan çalışmalardan daha az sayıda olduğundan, bu konunun netlik kazanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde yaş ile doğru orantılı olarak CDKD riskinin arttığını söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (133). Bunun yanında yaşın bir risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da literatürde yer almaktadır (134, 135). Vaka grubunun %43,4'ünün  $\geq 65$  yaş, %9,8'inin  $\geq 80$  yaş ve kontrol grubunun ise %34,3'ünün  $\geq 65$  yaş, %13,9'unun da  $\geq 80$  yaş hastalardan oluştuğu bu çalışmada, ileri yaşın CDKD gelişimine etkisi bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir. Yaşın

etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar görüldüğünden, bu konunun netleşmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılmış çalışmalar gerekmektedir.

Hastanede yatış süresinin CDKD gelişimi için bir risk faktörü olabileceği yönünde literatürde bazı çalışmalar yer alsa da, bu çalışmaların yöntemleri ve sonuçları tartışılmaktadır (136). Kyne ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan çalışmada CDKD gelişmiş 47 hastada ortalama yatış süresinin 6 gün (aralık: 1-36 gün) olduğu, CDKD gelişmemiş 217 hastada da bu sürenin benzer şekilde 5 gün (aralık: 3-48 gün) olduğu görülmüştür ( $p=0,81$ ) (137). Bu tez çalışmasında, vaka grubunun yatış süresi (ortalama  $\pm$  ss)  $14,36 \pm 1,09$  gün (%95 GA: 12,08-17,06), kontrol grubunun ortalaması  $11,64 \pm 1,08$  gün (%95 GA: 10,06-13,46) olarak bulunmuş ve anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,067$ ). Hastalar yatış sürelerine göre kategorize edilerek (3-9, 10-19 ve  $\geq 20$  gün) karşılaştırma yapıldığında da anlamlı bir sonuç görülmemiştir ( $p=0,634$ ). Hastanede yatış süresinin etkisi saptanmasa da, yatış süresinin uzaması ile hastalara *C. difficile* bulaş riskine karşı önlemlerin alınması gerektiği göz önünde tutulmalıdır.

Kyne ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmaya göre Charlson Komorbidite İndeksi bağımsız bir değişken olarak değerlendirildiğinde, CDKD ile komorbidite skoru açısından vaka ( $n=47$ ) ve kontrol grupları ( $n=217$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,83$ ) (137). Dial ve ark. tarafından yapılan çalışmada da CDKD gelişimine Charlson Komorbidite İndeksi skorunun etkisi açısından vaka ( $n=94$ ) ve kontrol ( $n=94$ ) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,55$ ) (123). Yapılan bu tez çalışmasında da benzer sonuç görülmüştür. Vaka ve kontrol grupları Charlson Komorbidite İndeksine göre karşılaştırıldığında CDKD gelişimi ile hastaların komorbidite indeks skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,621$ ); ancak komorbidite skoru yükseldikçe vaka grubundaki hasta sayısının artma eğiliminde, kontrol grubundaki hasta sayısının ise azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Charlson Komorbidite İndeksi kümülatif hastalık yükünün hesaplanmasını sağladığı ve hastanın 1 yıllık sağkalım oranını verdiği için, bu çalışmada farklı komorbiditelerin tek

başına CDKD gelişimine etkisi de araştırılmış ancak anlamlı sonuç görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Na'amnih ve ark. tarafından yapılan ve komorbid hastalıkların CDKD'ye etkisini araştıran bir çalışmada 140 vaka 140 kontrol hastası incelenmiştir. Çalışma sonucunda diyabet, kardiyovasküler hastalık, renal yetmezlik, anemi ve malignite parametrelerinin CDKD ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (p değerleri sırasıyla 0,80, 0,052, 0,26, 0,20 ve 0,082) (125). Bu tez çalışmasında ise diyabet, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, demans, kronik akciğer hastalığı, romatolojik hastalık, peptik ülser, böbrek hastalığı, malignite ve metastatik hastalık parametreleri incelenmiş ve hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmamıştır. Yapılan bir çalışmada kreatinin yüksekliğinin CDKD gelişimine etkisi değerlendirildiğinde, vaka grubu (n=93) ve kontrol grubu (n=279) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (129). Khanafer ve ark. tarafından 233 vaka ve 712 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, serum kreatinin düzeylerinin CDKD gelişimine etkisi açısından gruplar arasında bir fark görülmemiştir ( $p=0,10$ ) (130). Dial ve ark. tarafından yapılan çalışmada çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile diğer risklere göre düzenleme yapıldığında, böbrek yetmezliğinin CDKD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (düzeltilmiş OR:4,3, %95 GA: 1,5-11,9) (123). Khanafer ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde, bu tez çalışmasında da vaka grubunun serum kreatinin değeri ortancası [0,78 (aralık:0,20-9,80)] ve kontrol grubunun ortancası [0,8 (aralık: 0,16-8,56)] karşılaştırıldığında, artmış serum kreatinin değerinin, CDKD gelişimi için bir risk faktörü olduğunu gösterecek şekilde anlamlı bir sonuca ulaşılmamıştır ( $p=0,483$ ). Dial ve ark. böbrek yetmezliğinin etkisini azalmış gastrik asiditeye neden olması ile ilişkilendirmişlerdir, ancak bu tez çalışmasında ve Na'amnih ve ark. tarafından yapılan çalışmada böbrek yetmezliğinin de diğer komorbiditeler gibi CDKD gelişimi için risk faktörü olmadığı görülmüştür (125).

Literatürde enteral beslenmenin CDKD gelişiminde bir risk faktörü olduğunu savunan çalışmalar vardır. Bliss ve ark. tarafından yapılan çalışmada enteral tüple beslenen 15 hastanın 7'sinde CDKD gelişirken, enteral tüple beslenmeyen 6 hastanın

1'inde CDKD geliştiği saptanmıştır ( $p=0,03$ ) (138). Mizui ve ark. tarafından yapılan çalışmada, vaka grubundaki ( $n=29$ ) hastaların %17,2'sine ve kontrol grubundaki ( $n=2687$ ) hastaların %6,1'ine enteral beslenme uygulanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,032$ ) (122). Bu tez çalışmasında da enteral beslenmenin CDKD gelişimine etkisi açısından vaka grubu (%30,3) ile kontrol grubu (%18,0) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,025$ ). Enteral beslenmenin CDKD gelişmesinde bir risk faktörü olduğu yönünde diğer çalışmalarda ve bu tez çalışmasında benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Enteral beslenme tüplerini yerleştiren sağlık çalışanlarının etkisiyle hastadan hastaya bulaşın artması ve *C. difficile* sporlarının hastanın gastrointestinal sistemine doğrudan verilmesi bu durumun nedeni olarak düşünölmektedir (139).

Ayrıca bu çalışmada, oral nütrisyonel destek ürünlerinin kullanımının CDKD gelişimine etkisi açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu saptanmıştır ( $p=0,020$ ). Diğer çalışmalarda bu ürünlerin etkisi üzerine bir bulguya rastlanmamıştır.

Halim ve ark. tarafından yapılan, vaka grubunda 64 ve kontrol grubunda 120 hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada, total parenteral beslenme desteğinin CDKD gelişimi için bir risk faktörü olduğu belirtilse de, herhangi bir p değeri verilmemiştir. Vaka grubundaki 6 hastanın parenteral beslenme almasına rağmen kontrol grubunda parenteral beslenme alan hasta olmadığı vurgulanarak bu çıkarım yapılmıştır (140). Mizui ve ark. tarafından yapılan çalışmada vaka grubunun %48,2'si, kontrol grubunun ise %9,3'ü parenteral nütrisyon desteği aldığından, parenteral beslenmenin CDKD gelişimi üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (122). Bu tez çalışmasında ise parenteral beslenmenin CDKD gelişimine etkisi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,553$ ). Bu çalışmada, parenteral beslenme desteğinin etkisinin gösterilememesinin nedeninin, vaka ve kontrol gruplarının yattığı servislere ve komorbidite skorlarına göre eşleştirilmesinden kaynaklandığı düşünölmektedir.

Dubberke ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan retrospektif çalışmaya göre vaka grubundaki 382 hastanın %31'i, kontrol grubundaki 35704 hastanın %5'i

mekanik ventilasyon desteği aldığından, mekanik ventilasyonun CDKD gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (RR=9,7, %95 GA: 7,7-12,1) (132). Tabak ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada da, vaka grubundaki 323 hastanın %16,1'inin, kontrol grubundaki 77757 hastanın %2,9'unun mekanik ventilasyon desteği aldığı bildirilmiştir. CDKD gelişimi için mekanik ventilasyonun bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ( $p<0,0001$ ) (120). Bu tez çalışmasında mekanik ventilasyon alan hasta sayısı bakımından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,349$ ). Dubberke ve Tabak tarafından yapılan çalışmalarda vaka ve kontrol grupları eşleştirilmezken, bu tez çalışmasında 1:1 eşleştirilme yapılmış olmasının ve vaka ile kontrol grubundaki hasta sayılarının eşit tutulmasının bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir.

Dubberke ve ark. tarafından yapılan çalışmada intra-abdominal operasyonun tahmini rölatif riski 2,3 (%95 GA: 1,7-3,1) bulunmuş ve CDKD gelişimi açısından bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (132). Larentis ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada ise son 30 gün içerisinde geçirilmiş gastrointestinal operasyonun vaka (75 hastanın %9,3'ü) ve kontrol (75 hastanın %6,6'sı) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir ( $p=0,54$ ) (141). Bu tez çalışmasında da, Larentis ve ark.'nın sonuçlarına benzer şekilde, son 2 ayda geçirilmiş operasyon değişkenine göre vaka ve kontrol grupları kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,632$ ). Larentis ve ark. tarafından yapılan çalışmada da bu tez çalışmasındaki gibi 1:1 eşleştirme yapılmış olmasının, benzer sonuç çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Literatürde, solid organ naklinin CDKD gelişimi için bir risk faktörü olduğunu gösteren (142) çalışmaların yanı sıra, risk faktörü olmadığını belirten çalışmalar da (141) bulunmaktadır. Ancak bu tez çalışmasında vaka grubunda solid organ nakli olan hasta bulunmadığı için değerlendirme yapılamamıştır.

Faleck ve ark. tarafından 271 hastanın vaka grubunu ve 17863 hastanın kontrol grubunu oluşturduğu yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmaya göre, vaka grubundaki immünsüpresif hastaların oranı (%31,4) kontrol grubu (%26,1) ile kıyaslandığında CDKD gelişimi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,55$ ) (71).



Bu tez çalışmasında da vaka grubundaki immünsüpresif hasta oranı (%45,1) kontrol grubundan (%35,2) fazla olmasına rağmen immünsüpresyonun CDKD gelişimine etkisi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,117$ ). Bu sonuç, literatür ile benzerlik göstermektedir.

Dubberke ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada vaka grubundaki 382 hastanın %5'inin kemoterapi aldığı, kontrol grubundaki 35704 hastanın ise %3'ünün kemoterapi aldığı saptanmıştır. Tahmini rölatif risk 2,1 (%95 GA: 1,4-3,4) olarak bulunmuştur ve kemoterapi alma durumunun CDKD için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (132). Larentis ve ark. tarafından yapılan çalışmada vaka grubundaki 75 hastanın %25,3'ünün, kontrol grubundaki 75 hastanın ise %17,3'ünün son 6 hafta içerisinde kemoterapi tedavisi aldığı ve kemoterapi tedavisinin CDKD için bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ( $p=0,23$ ) (141). Bu tez çalışmasında, CdTT yapıldığı tarihten önceki 2 ay içerisinde kemoterapi alma durumu vaka grubunda (%36,9), kontrol grubundan (%27,9) yüksek bulunmasına rağmen (tahmini rölatif riski=1,324, %95 GA: 0,916-1,912), kemoterapi alma durumunun CDKD gelişimine etkisi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,132$ ). Bu konunun literatürde netlik kazanabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

Cannon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 12 hastadan oluşan vaka grubunun %41,7'sinde ve 346 hastadan oluşan kontrol grubunun ise %15,7'sinde kemik iliği nakli yapılmıştır. Gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0,03$ ) (143). Bu tez çalışmasında ise vaka ve kontrol gruplarındaki hasta sayıları ve her iki gruptaki kemik iliği nakli olan hasta sayıları ( $n=10$ ) eşit olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Larentis ve ark. tarafından yapılan çalışmada lökositöz veya lökopeni bakımından vaka (%50,6) ve kontrol (%36,4) grupları arasında farklılık bulunmamıştır ( $p=0,08$ ) ancak fekal lökosit varlığı açısından vaka (%12,0) ve kontrol (%4,0) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,03$ ). Bu sonuca göre fekal lökosit varlığının CDKD gelişimi için bir öngörü parametresi olabileceği belirtilmiştir (141). Khanafer ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise vaka grubundaki hastalarda

(n=233) lökosit değeri ortancasının  $10,1 \times 10^3$  (aralık:  $6,7-14,9 \times 10^3$ ) olduğu, kontrol grubundaki hastalarda (n=712) ise ortanca değerin  $8,9 \times 10^3$  (aralık:  $6,2-13,1 \times 10^3$ ) olduğu görülmüştür (p=0,008) (130). Tabak ve ark. tarafından yapılan çalışmada 323'ü CdTT pozitif olan 78080 hasta değerlendirildiğinde, lökosit sayısı  $11 \times 10^3/\text{mm}^3$  değeri üzerinde olan hasta sayısının vaka (%51,7) ve kontrol (%31,2) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı olduğu görülmüştür (p<0,0001) (120). Bu çalışmayla benzer şekilde bu tez çalışmasında da  $11 \times 10^3/\text{mm}^3$  değerinin üzerindeki hasta sayısı bakımından vaka (%32,8) ve kontrol (%21,3) grubunun birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür (p=0,044). Tabak ve ark. tarafından yapılan çalışmanın ve bu tez çalışmasının sonuçlarına göre lökosit değerlerinin sınırdaki yüksekliği ( $\geq 11 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) ile CDKD gelişimi için öngörü parametresi olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Bu tez çalışmasında, p değeri sınıra yakın olduğundan hasta sayısının artması ile anlamlılığın değişebileceği de düşünülmektedir. Khanafer ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise farklı olarak lökosit değerlerinin ortancası değerlendirilerek anlamlı sonuç bildirilmiştir (130). Ayrıca, bu tez çalışması retrospektif olarak dizayn edildiğinden ve fekal lökosit izlemi rutin olarak bakılmadığından bu parametre ile ilgili Larentis ve ark. tarafından yapılan çalışma ile karşılaştırma yapılamamıştır (141).

Larentis ve ark. tarafından yapılan çalışmada albümin seviyesi  $\leq 3$  g/dL olma olma durumuna göre vaka (%58,6) ve kontrol (%65,3) grubu incelendiğinde plazma albümin seviyesinin CDKD gelişimine etkisi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,96) (141). Bu çalışmanın aksine, Tabak ve ark. tarafından yapılan çalışmada albümin değeri  $\leq 3$  g/dL olan hasta sayısı vaka grubunda (%32,5) kontrol grubuna (%9,1) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla bulunmuştur (p<0,0001) (120). Mizui ve ark. tarafından yapılan çalışmada da, vaka grubundaki (n=28) hastaların %64,3'ünün albümin değeri  $\leq 2,9$  g/dL olarak saptanırken, kontrol grubundaki (n=2348) hastalarda bu oran %32,7 olarak görülmüştür (p=0,001) (122). Bu tez çalışmasında, albümin değerleri (ortalama  $\pm$  ss) açısından vaka grubu ( $2,797 \pm 0,67$  g/dL) ile kontrol grubu ( $2,985 \pm 0,66$  g/dL) karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,037).

Yapılan çalışmaların çoğu albümin düşüklüğünün CDKD gelişimi için risk teşkil edebileceği görüşünü bildirmiştir.

Literatürde irritabl barsak sendromu (İBS) olan hastalarda hemoglobin düşüklüğünün CDKD gelişimi için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (144). Bu tez çalışmasında, vaka grubunda plazma hemoglobin değerleri ortancası 9,7 (aralık: 6,8-14,0), kontrol grubunda ise 9,6 (aralık: 6,5-14,0) olarak bulunmuştur ( $p=0,722$ ). Literatürde hemoglobin değerleri sadece İBS vakalarında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hemoglobin değerlerine bakılmış, ancak vaka grubunda İBS tanısı olan hasta bulunmadığından diğer çalışmalarla karşılaştırma yapılamamıştır.

Bu tez çalışmasının kısıtlılıkları öncelikle retrospektif vaka-kontrol çalışması olmasından kaynaklanmaktadır. Medikal kayıtlar detaylı olarak incelenmesine rağmen, kayıta yapılan hataların (örneğin hastaya verilmeyen ancak kaydı iptal edilmemiş ilaçlar, öyküde bulunmayan ve gastrik asit supresörü için endikasyon oluşturan durumlar) ayırt edilmesi mümkün olmamıştır. Özellikle kısa süreli yatışlarda hastanın evde kullandığı ilaçlara yönelik yeterli kayıt olmaması, ilaçların değerlendirilmesini etkileyebilmektedir. Çalışma tasarlanırken 2006-2016 yılları arasındaki medikal kayıtlardan yararlanılması planlanmış, böylece daha fazla hasta sayısına ulaşılması hedeflenmiştir; ancak hastane bilgi yönetim sisteminin değişmesi nedeniyle 2010 ve önceki yıllara ait medikal kayıtlara yönelik tarama yapılamamıştır. Hastaneye yatıştan en az 3 gün sonra diyare gelişmesinin, dahil edilme kriteri olması ile enfeksiyon nedeninin hastane kaynaklı olması hedeflense de endojen kaynaklı enfeksiyon ihtimalinin tamamıyla elimine edilmesi durumu kesinlik kazanmamıştır.

Bu tez çalışmasının güçlü yanlarından biri, vaka ve kontrol gruplarındaki hastalar 1:1 eşleştirilerek, kontrol grubu hastaları, vaka grubu hastalar ile yakın tarihlerde, aynı bölümde yatmış ve CdTT sonucu negatif gelmiş hastalardan oluşturulmuştur. Böylece hastaların yattığı bölümlerden ve zamana göre farklılaşan hastane florasından kaynaklanan yanlış pozitif veya negatif sonuçlar elimine edilmiştir. Vaka ve kontrol grupları eşleştirilerek yapılan çalışmalara bakıldığında, bu tez çalışmasındaki hasta sayısının diğer birçok çalışmadan çok daha fazla olduğu

görülmektedir. Çalışma süresince CdTT tayini için tek bir yöntem (PCR) kullanılmıştır. Böylece aynı hassasiyet ve özgülükte sonuçlar saptanmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, hastanede gastrik asit supresörlerinin uygunsuz kullanımının yüksek olması nedeniyle bu ilaçların CDKD gelişimine yönelik belirleyici bir etkisi olduğu sonucu elde edilememiştir. Ancak, diğer çalışmaların sonuçları göz önünde tutulduğunda, gastrik asit supresörlerinin uygun endikasyonda kullanımının CDKD sıklığını azaltabileceği dikkate alınmalıdır.

Bu tez çalışmasında da, önceki çalışmalara benzer şekilde; antibiyotik + gastrik asit supresörü + NSAİİ kombinasyonu, karbapenem, glikopeptid, penisilin ve antifungal kullanımı, hipoalbuminemi, enteral beslenme ve lökosit yüksekliği durumlarının CDKD gelişimi için riskli olduğu saptanmıştır. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak, 7 günden uzun süre NSAİİ kullanımının ve oral nütrisyonel destek ürünlerinin CDKD gelişimi için risk faktörü olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir. Hasta dosyalarından kaynaklanan hataların önüne geçilebilmesi için geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

CDKD gelişimine yol açabilen tüm risk faktörlerinin bilinmesi ve önlenmesi açısından klinisyenlere önemli rol düşmektedir. Hekimlere yönelik eğitimlerin yapılması, uygulamaya yönelik rehberlerin hazırlanması ve klinik eczacılık uygulamalarının yaygınlaştırılması ile gereksiz gastrik asit supresörü kullanımı azaltılabilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: With a description of a new pathogenic anaerobe, bacillus difficilis. *American Journal of Diseases of Children*. 1935;49(2):390-402.
2. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. *Annu Rev Med*. 1998;49:375-90.
3. Bartlett JG. Clostridium difficile: progress and challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1213:62-9.
4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. 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). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.
5. Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, Sornprom S. Association between NSAIDs and Clostridium difficile-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:7431838.
6. Wilson KH, Sheagren JN, Freter R. Population dynamics of ingested Clostridium difficile in the gastrointestinal tract of the Syrian hamster. *J Infect Dis*. 1985;151(2):355-61.
7. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2308-13.
8. De Rijdt T, Spriet I, Willems L, Blanckaert M, Hiele M, Wilmer A, et al. Appropriateness of Acid Suppression Therapy. *Ann Pharmacother*. 2017;51(2):125-34.
9. Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2280-6.
10. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med*. 2017;37:19-24.
11. Snyder ML. Further Studies on Bacillus difficilis (Hall and O'Toole). *The Journal of Infectious Diseases*. 1937;60(2):223-31.
12. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med*. 1978;298(10):531-4.
13. Hamre DM, Rake G, McKee CM, Macphillamy HB. The Toxicity of Penicillin as prepared for Clinical Use. *American Journal of Medical Sciences*. 1943;206(5):642-52.
14. Finney JMT. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1893; 4(53):5.
15. Stanley JD, Bartlett JG, Dart BWt, Ashcraft JH. Clostridium difficile infection. *Curr Probl Surg*. 2013;50(7):302-37.

16. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1974;81(4):429-33.
17. Yutin N, Galperin MY. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol.* 2013;15(10):2631-41.
18. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prevot 1938. *Anaerobe.* 2016;40:95-9.
19. Wardwell LH, Huttenhower C, Garrett WS. Current concepts of the intestinal microbiota and the pathogenesis of infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(1):28-34.
20. Hopkins MJ, Macfarlane GT. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol.* 2002;51(5):448-54.
21. Schubert AM, Sinani H, Schloss PD. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *MBio.* 2015;6(4):e00974.
22. Britton RA, Young VB. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. *Trends Microbiol.* 2012;20(7):313-9.
23. Sorg JA, Sonenshein AL. Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. *J Bacteriol.* 2008;190(7):2505-12.
24. Edmond MB. The Power of Poop: Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium Difficile* Infection. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2016;127:71-80.
25. Edwards AN, Karim ST, Pascual RA, Jowhar LM, Anderson SE, McBride SM. Chemical and Stress Resistances of *Clostridium difficile* Spores and Vegetative Cells. *Front Microbiol.* 2016;7:1698.
26. Deakin LJ, Clare S, Fagan RP, Dawson LF, Pickard DJ, West MR, et al. The *Clostridium difficile* *spo0A* gene is a persistence and transmission factor. *Infect Immun.* 2012;80(8):2704-11.
27. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 1989;320(4):204-10.
28. Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis.* 2010;50(11):1450-7.
29. Bauer MP, Kuijper EJ. Potential sources of *Clostridium difficile* in human infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(1):29-35.
30. Davies MP, Anderson M, Hilton AC. The housefly *Musca domestica* as a mechanical vector of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect.* 2016;94(3):263-7.
31. Matamouros S, England P, Dupuy B. *Clostridium difficile* toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Mol Microbiol.* 2007;64(5):1274-88.
32. Cartman ST, Kelly ML, Heeg D, Heap JT, Minton NP. Precise manipulation of the *Clostridium difficile* chromosome reveals a lack of association between the *tcdC* genotype and toxin production. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(13):4683-90.

33. Hundsberger T, Braun V, Weidmann M, Leukel P, Sauerborn M, von Eichel-Streiber C. Transcription analysis of the genes *tcdA-E* of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. *Eur J Biochem*. 1997;244(3):735-42.
34. Braun V, Hundsberger T, Leukel P, Sauerborn M, von Eichel-Streiber C. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile*. *Gene*. 1996;181(1-2):29-38.
35. Antunes A, Martin-Verstraete I, Dupuy B. CcpA-mediated repression of *Clostridium difficile* toxin gene expression. *Mol Microbiol*. 2011;79(4):882-99.
36. Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Actin-specific ADP-ribosyltransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. *Infect Immun*. 1988;56(9):2299-306.
37. Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T, van Ham M, Rohde M, Hardt WD, et al. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000626.
38. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, Sambol SP, Carter GP, Phumoonna T, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. *Nature*. 2009;458(7242):1176-9.
39. Carter GP, Chakravorty A, Pham Nguyen TA, Mileto S, Schreiber F, Li L, et al. Defining the Roles of TcdA and TcdB in Localized Gastrointestinal Disease, Systemic Organ Damage, and the Host Response during *Clostridium difficile* Infections. *MBio*. 2015;6(3):e00551.
40. Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, Kelly ML, Cockayne A, Minton NP. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature*. 2010;467(7316):711-3.
41. Mahida YR, Makh S, Hyde S, Gray T, Borriello SP. Effect of *Clostridium difficile* toxin A on human intestinal epithelial cells: induction of interleukin 8 production and apoptosis after cell detachment. *Gut*. 1996;38(3):337-47.
42. Mahida YR, Galvin A, Makh S, Hyde S, Sanfilippo L, Borriello SP, et al. Effect of *Clostridium difficile* toxin A on human colonic lamina propria cells: early loss of macrophages followed by T-cell apoptosis. *Infect Immun*. 1998;66(11):5462-9.
43. Mykoniatis A, Anton PM, Wlk M, Wang CC, Ungsunan L, Bluhner S, et al. Leptin mediates *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis in mice. *Gastroenterology*. 2003;124(3):683-91.
44. Chumbler NM, Farrow MA, Lapierre LA, Franklin JL, Haslam DB, Goldenring JR, et al. *Clostridium difficile* Toxin B causes epithelial cell necrosis through an autoprocesing-independent mechanism. *PLoS Pathog*. 2012;8(12):e1003072.
45. Hansen A, Alston L, Tulk SE, Schenck LP, Grassie ME, Alhassan BF, et al. The P2Y6 receptor mediates *Clostridium difficile* toxin-induced CXCL8/IL-8 production and intestinal epithelial barrier dysfunction. *PLoS One*. 2013;8(11):e81491.
46. Cowardin CA, Petri WA, Jr. Host recognition of *Clostridium difficile* and the innate immune response. *Anaerobe*. 2014;30:205-9.
47. Monaghan TM. New perspectives in *Clostridium difficile* disease pathogenesis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(1):1-11.



48. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, difficile ESGfC, States EUM, European Centre for Disease P, et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 6:2-18.
49. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1913-24.
50. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Griffiths D, Shine B, et al. Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2013;56(11):1589-600.
51. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ.* 2004;171(5):466-72.
52. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ.* 2005;173(9):1037-42.
53. Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I, et al. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(11):1048-57.
54. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2442-9.
55. Warriner K, Xu C, Habash M, Sultan S, Weese SJ. Dissemination of *Clostridium difficile* in food and the environment: Significant sources of *C. difficile* community-acquired infection? *J Appl Microbiol.* 2017;122(3):542-53.
56. Cohen MB. *Clostridium difficile* infections: emerging epidemiology and new treatments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48 Suppl 2:S63-5.
57. Furuya-Kanamori L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, Huber CA, Hong S, et al. Comparison of *Clostridium difficile* Ribotypes Circulating in Australian Hospitals and Communities. *J Clin Microbiol.* 2017;55(1):216-25.
58. Bartlett JG. Antibiotic-associated colitis. *Dis Mon.* 1984;30(15):1-54.
59. Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J, Jr., et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis.* 1981;143(1):42-50.
60. Mulligan MER, R. D.; Finegold, S. M.; George, W. L. Contamination of a hospital environment by *Clostridium difficile*. *Current Microbiology.* 1979;3(3):173-5.
61. Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):568-76.
62. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377(9759):63-73.

63. Kutty PK, Woods CW, Sena AC, Benoit SR, Naggie S, Frederick J, et al. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):197-204.
64. Al-Jumaili IJ, Shibley M, Lishman AH, Record CO. Incidence and origin of *Clostridium difficile* in neonates. *J Clin Microbiol*. 1984;19(1):77-8.
65. Bryant K, McDonald LC. *Clostridium difficile* infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(2):145-6.
66. Karaaslan A, Soysal A, Yakut N, Akkoc G, Demir SO, Atici S, et al. Hospital acquired *Clostridium difficile* infection in pediatric wards: a retrospective case-control study. *Springerplus*. 2016;5(1):1329.
67. Pant C, Deshpande A, Gilroy R, Olyae M, Donskey CJ. Rising Incidence of *Clostridium difficile* Related Discharges among Hospitalized Children in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(1):104-6.
68. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, Helsing L, Scanlon P, Potter-Bynoe G, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):580-4.
69. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(11):653-9.
70. Rashid S, Rajan D, Iqbal J, Lipka S, Jacob R, Zilberman V, et al. Inappropriate Use of Gastric Acid Suppression Therapy in Hospitalized Patients with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Ten-Year Retrospective Analysis. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:902320.
71. Faleck DM, Salmasian H, Furuya EY, Larson EL, Abrams JA, Freedberg DE. Proton Pump Inhibitors Do Not Increase Risk for *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1641-8.
72. Schubert ML, Peura DA. Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1842-60.
73. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2013;19(1):25-35.
74. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e50836.
75. Zilberberg MD, Reske K, Olsen M, Yan Y, Dubberke ER. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) hospitalization among hospitalized patients with an initial CDI episode: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:306.
76. Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(11):1794-801.
77. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1115-27.

78. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr.* 1994;13(6):584-91.
79. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton Pump Inhibitors: Risks of Long-Term Use. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017.
80. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JH, le Cessie S, Assendelft WJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(6):491-7.
81. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435-42.
82. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6.
83. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):3153-63.
84. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother.* 2013;47(6):773-80.
85. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006;296(24):2947-53.
86. Yoshihisa A, Takiguchi M, Kanno Y, Sato A, Yokokawa T, Miura S, et al. Associations of Acid Suppressive Therapy With Cardiac Mortality in Heart Failure Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
87. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128004.
88. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C, Group S-A-F, Italian Society of Pharmacology tIAoHG, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14(1):179.
89. Lin JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of histamine H2-receptor antagonists. Relationship between intrinsic potency and effective plasma concentrations. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20(3):218-36.
90. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology.* 2017;152(4):821-9 e1.
91. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010;139(1):93-101.
92. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;79(2):76-83.

93. Micromedex. Ranitidine Hydrochloride Greenwood Village, Colorado, USA: Truven Health Analytics; 2017 [Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>].
94. Micromedex. Famotidine Greenwood Village, Colorado, USA: Truven Health Analytics; 2017 [Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>].
95. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 1:S12-8.
96. Bartlett JG, Taylor NS, Chang T, Dzink J. Clinical and laboratory observations in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(11 Suppl):2521-6.
97. Mogg GA, Keighley MR, Burdon DW, Alexander-Williams J, Youngs D, Johnson M, et al. Antibiotic-associated colitis--a review of 66 cases. *Br J Surg*. 1979;66(10):738-42.
98. Bradley SJ, Weaver DW, Maxwell NP, Bouwman DL. Surgical management of pseudomembranous colitis. *Am Surg*. 1988;54(6):329-32.
99. McCollum DL, Rodriguez JM. Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):581-92.
100. Kamboj M, Khosa P, Kaltsas A, Babady NE, Son C, Sepkowitz KA. Relapse versus reinfection: surveillance of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):1003-6.
101. John E. Bennett RD, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition. Saunders 2015.
102. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(4):398-408.
103. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(3):287-8.
104. Taylor KN, McHale MT, Saenz CC, Plaxe SC. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* (*C. diff*) colitis: Review of the literature and a perspective in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):428-37.
105. O'Horo JC, Jones A, Sternke M, Harper C, Safdar N. Molecular techniques for diagnosis of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(7):643-51.
106. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-98; quiz 99.
107. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(12):777-84.
108. Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, Borek AP, Hargrove JT, Carroll KC. Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):1145-9.

109. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):302-7.
110. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):345-54.
111. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1-26.
112. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):758-64.
113. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44(5):854-9.
114. Schwan A, Sjolín S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet*. 1983;2(8354):845.
115. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2009;15(6):285-9.
116. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):1065-71.
117. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):630-8.
118. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):445-57.
119. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
120. Tabak YP, Johannes RS, Sun X, Nunez CM, McDonald LC. Predicting the risk for hospital-onset *Clostridium difficile* infection (HO-CDI) at the time of inpatient admission: HO-CDI risk score. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(6):695-701.
121. Chia CT, Lim WP, Vu CK. Inappropriate use of proton pump inhibitors in a local setting. *Singapore Med J*. 2014;55(7):363-6.
122. Mizui T, Teramachi H, Tachi T, Tamura K, Shiga H, Komada N, et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and the effectiveness of prophylactic probiotic therapy. *Pharmazie*. 2013;68(8):706-10.
123. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*. 2004;171(1):33-8.

124. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, Howell M, Borer A, Kelly CP, et al. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. *PLoS One*. 2014;9(10):e110790.
125. Na'amnih W, Adler A, Miller-Roll T, Cohen D, Carmeli Y. Incidence and Risk Factors for Community and Hospital Acquisition of *Clostridium difficile* Infection in the Tel Aviv Sourasky Medical Center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;1-9.
126. Tleyjeh IM, Abdulhak AB, Riaz M, Garbati MA, Al-Tannir M, Alasmari FA, et al. The association between histamine 2 receptor antagonist use and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e56498.
127. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(2):132-41.
128. Suissa D, Delaney JA, Dial S, Brassard P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of *Clostridium difficile*-associated disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(2):370-5.
129. Li Y, Huang Y, Li Y, Nie Y. Clinical characteristics of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among patients in a tertiary care center in China. *Pak J Med Sci*. 2016;32(3):736-41.
130. Khanafer N, Vanhems P, Barbut F, Luxemburger C, group CDIS. Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe*. 2017;44:117-23.
131. Hebbard AIT, Slavin MA, Reed C, Trubiano JA, Teh BW, Haeusler GM, et al. Risks factors and outcomes of *Clostridium difficile* infection in patients with cancer: a matched case-control study. *Support Care Cancer*. 2017;25(6):1923-30.
132. Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. *Clostridium difficile*--associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis*. 2007;45(12):1543-9.
133. Alonso CD, Braun DA, Patel I, Akbari M, Oh DJ, Jun T, et al. A multicenter, retrospective, case-cohort study of the epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection among cord blood transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2017.
134. Changela U, Cannon JP, Aneziokoro C, Shah PS, Thottapurathu L, Lentino J. Risk factors and mortality associated with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea at a VA hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24(6):562-6.
135. Anderson DJ, Rojas LF, Watson S, Knelson LP, Pruitt S, Lewis SS, et al. Identification of novel risk factors for community-acquired *Clostridium difficile* infection using spatial statistics and geographic information system analyses. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176285.
136. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 1998;40(1):1-15.

137. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2002;34(3):346-53.
138. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):1012-9.
139. O'Keefe SJ. Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol*. 2010;16(2):139-42.
140. Halim HA, Peterson GM, Friesen WT, Ott AK. Case-controlled review of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in southern Tasmania. *J Clin Pharm Ther*. 1997;22(5-6):391-7.
141. Larentis DZ, Rosa RG, Dos Santos RP, Goldani LZ. Outcomes and Risk Factors Associated with *Clostridium difficile* Diarrhea in Hospitalized Adult Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:346341.
142. Riddle DJ, Dubberke ER. *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(6):592-600.
143. Cannon CM, Musuuza JS, Barker AK, Duster M, Juckett MB, Pop-Vicas AE, et al. Risk of *Clostridium difficile* Infection in Hematology-Oncology Patients Colonized With Toxigenic *C. difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(6):718-20.
144. Gu YB, Zhang MC, Sun J, Lv KZ, Zhong J. Risk factors and clinical outcome of *Clostridium difficile* infection in patients with IBD: A single-center retrospective study of 260 cases in China. *J Dig Dis*. 2017;18(4):207-11.

## 8. EKLER

### EK-1: Etik Kurul İzni



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1055

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 11 EKİM 2016 SALI  
**Toplantı No** : 2016/20  
**Proje No** : GO 16/633 (Değerlendirme Tarihi : 11.10.2016)  
**Karar No** : GO 16/633- 18

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Gülay Sain GÜVEN, Prof. Dr. Burçin ŞENER, Yrd. Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU ile birlikte çalışacakları ve Ecz. Cansu UYSAL' ın yüksek lisans tezi, GO 16/633 kayıt numaralı ve "**Yatan Hastalarda Clostridium Difficile Kaynaklı Diyare İle Gastrik Asit Supresyonunun İlişkisi Ve Gastrik Asit Supresör Ajanların Kullanımı**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |  |  |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)      |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye)         | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)          |
| 3. Prof. Dr. M. N. SARA (Üye)            | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)            |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye)         | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)        |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)  | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)      |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)       | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)       | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)         |
| İZİNLİ                                   |  |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)     | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)        |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)   | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                |



EK-2: Veri Toplama Formu

**YATAN HASTALARDA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* KAYNAKLI DİYARE İLE GASTRİK ASİT SUPRESYONUNUN İLİŞKİSİ VE GASTRİK ASİT SUPRESÖR AJANLARIN KULLANIMI**

Dosya No	Hasta adı	Yaş	Servis	Yatış tarihi	CdTT tarihi	Toplam yatış süresi

Kemoterapi	Mekanik ventilasyon	Enteral/parenteral beslenme	Cerrahi operasyon	Komorbid hastalıklar	Charlson Komorbidite İndeksi

Gastrik asit supresörü	Doz								
Antibiyotik	Doz								
NSAİİ	Doz								
Diğer	Doz								

Hb	Lökosit	Albumin	Kreatinin	Gfr



## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Cansu UYSAL

Doğum Yeri – Tarihi: Devrekani, Kastamonu - 21/02/1992

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

İletişim Adresi: Yıldırım Beyazıt Mah. Kemal Sk. No: 2/14 Çubuk/Ankara

Telefon: 544 679 9270

### II. Eğitim

Yüksek Lisans  
2015 - ...

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Lisans  
2010 - 2015

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Ortaöğretim  
2006 - 2010

Çubuk Anadolu Lisesi

### III. Mesleki Deneyim

Yaprak Eczanesi, Ankara, 2013 – Stajyer

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş. Medikal ve Farmakovijilans Departmanları,  
İstanbul, 2014 – Stajyer

Vuslat Eczanesi, Ankara, 2015 – Stajyer

#### **IV. Bilimsel Faaliyetleri**

##### Ulusal Kongrelere Kabul Edilen Poster Bildirileri

- Surmelioglu N, Tecen K, Uysal C, Ozdemir N, Kara E, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan SK, Topeli A. Klinik Eczacılık Lisansüstü Eğitim Programı Öğrencileri Tarafından Yoğun Bakım Ünitesinde Yürütülen Klinik Eczacılık Uygulamalarının Etkinliğinin Değerlendirilmesi. 13. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi, 2-5 Kasım 2016, Çeşme

##### Uluslararası Kongrelere Kabul Edilen Poster Bildirileri

- Tecen K, Surmelioglu N, Uysal C, Ozdemir N, Kara E, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan SK, Topeli A. Influence of the Clinical Pharmacy Postgraduate Program Students in Intensive Care Unit. 45<sup>th</sup> ESCP Annual Symposium Clinical Pharmacy Tackling Inequalities and Access to Health Care, 5-7 October 2016, Oslo, Norway

##### Seminer, Konferans, Kurs, Kongre ve Projeler

- Tübitak Projesi: Etken Madde Salımı Amacıyla Polimerik Nanotübüler Yapıların Hazırlanması ve Karakterizasyonu – Bursiyer. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 2015.
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları XXI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 17-20 Mart 2016, Ankara
- Tüm Kamu Eczacıları Derneği (TÜKED) 3. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi, 23-27 Mart 2016, Dalaman/Muğla
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları XXII. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 16-19 Mart 2017, Ankara