

مروری بر مطالعات اپیدمیولوژیک عفونت‌های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۸/۰۴ ویرایش: ۱۳۹۴/۱۲/۰۱ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۰۳ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۷/۰۵

زهرا اسفندیاری^{۱*}

محمد جلالی^۲

لیلا صفائیان^۳

اسکات ویز^۲

کلستریدیوم دیفیسیل عامل مهم گسترش بیماری‌های گوارشی به دلیل مصرف آنتی‌بیوتیک و پیدایش مقاومت میکروبی می‌باشد. در گذشته، این باکتری تنها به‌عنوان عامل عفونت در بیمارستان معرفی شد. اما در اپیدمیولوژی عفونت تغییراتی مشاهده گردید و سویه‌های هایپرویرولانت کلستریدیوم دیفیسیل در خارج از محیط‌های درمانی مانند حیوانات و فرآورده‌های غذایی شناسایی شد. با این وجود، این باکتری به‌عنوان پاتوژن مشترک انسان و دام یا غذازاد معرفی نشده است. اما افراد حساس مانند زنان باردار، سالمندان و کودکان ممکن است با مصرف فرآورده‌های غذایی آلوده، کلستریدیوم دیفیسیل وارد بدنشان شود و شرایط ابتلا به عفونت در آن‌ها مهیا گردد. بنابراین تدوین گایدلاین‌های پیشگیری از انتقال باکتری به انسان در جامعه مانند محیط‌های بالینی اهمیت پیدا می‌کند. در این مقاله مروری، تاریخچه، عوامل خطر و پژوهش‌های صورت گرفته بر روی شیوع کلستریدیوم دیفیسیل در محیط‌های بالینی و خارج از آن در ایران بررسی می‌شود. در پایان فرضیاتی مطرح می‌شود که به دلیل عدم تشابه در پروفایل ریوتایپ و ساختار ژنتیکی کلستریدیوم دیفیسیل در ایران با سویه‌های بین‌المللی، سویه‌های بومی در کشورمان وجود دارد که می‌توانند در بروز عفونت این باکتری در بالین و جامعه نقش داشته باشند. همچنین با توجه به گزارشات موجود از مصرف غیرمنطقی آنتی‌بیوتیک‌ها در کشورمان ایران، به نظر می‌رسد عفونت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل رو به افزایش باشد. اثبات این فرضیات نیازمند ارزیابی مداوم و دقیق بیماری و بررسی جامع مولکولی اپیدمیولوژی در محیط‌های درمانی و خارج از آن توسط سازمان‌های متولی سلامت می‌باشد.

کلمات کلیدی: کلستریدیوم دیفیسیل، بیماری‌های گوارشی، اپیدمیولوژی، بیماری‌های غذازاد، عوامل خطر، ایران.

۱- واحد تحقیق و توسعه، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲- گروه پاتوبیولوژی، دانشگاه Guelph، کانادا.
۳- گروه فارماکولوژی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان هزارگریب، کوی ششم، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۲۳۴۱۱
E-mail: research_esfandiary@mui.ac.ir

دارو، انتروکولیت کلستریدیوم دیفیسیل ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک، بیشترین درصد مرگ و میر را به خود اختصاص می‌دهد و مصرف آنتی‌بیوتیک به‌عنوان یکی از مهمترین عوامل خطر در شیوع این بیماری می‌باشد.^۳ آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند کلیندامایسین، لینکومایسین، پنی‌سیلین‌ها (آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین)، سفالوسپورین‌ها و فلوروکینولون‌ها به‌عنوان موارد شایع در بروز "عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل" معرفی شده‌اند. گزارشات نادری از بروز اسهال یا کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل با مصرف آنتی‌بیوتیک‌های

کلستریدیوم دیفیسیل باکتری گرم مثبت، بی‌هوازی اجباری و تشکیل‌دهنده اسپور با طول ۳-۵ μm است که در حال حاضر به‌عنوان یک پاتوژن مهم انسانی معرفی شده است.^۱ توجه به این باکتری از زمان توصیف آن در سال ۱۹۷۸ به‌عنوان عامل اصلی اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک و عامل تقریباً تمامی بیماری‌های کولیت با غشای کاذب و نقش آن در مرگ و میر بیماران به‌ویژه در افراد مسن جلب گردید.^۲ آمار مربوط به مرگ و میر مرتبط با مصرف دارو در آمریکا نشان می‌دهد که در حال حاضر در بین بیماری‌های مرتبط با اتیولوژی

درمانی مانند مواد مختلف غذایی، آب، خاک، کودهای شیمیایی، فاضلاب، محیط زیست، محیط‌های فراوری غذایی، حیوانات و غیره گزارش دهی عفونت در بیمارستان و جامعه به صورت مجزا صورت گرفت و فرضیه انتقال کلاستریدیوم دیفیسیل به صورت حیوان-انسان و غذا-انسان مطرح شد. البته تا به حال فرضیه غذازاد، آب زاد یا زئونوز بودن این باکتری به اثبات نرسیده است.^{۷-۹}

در اواخر دهه ۷۰ میلادی بررسی‌ها نشان داد کلاستریدیوم دیفیسیل عامل نوعی کولیت در انسان با عنوان "کولیت با غشای کاذب" است. در این بیماری التهاب و باقیمانده‌های سلولی در ناحیه گوارشی مشاهده شده و ظاهری به صورت غشای غیرواقعی ایجاد می‌گردد به طوری که در زیر میکروسکوپ سطح کولون به صورت پلاک‌های التهابی برآمده به نظر می‌رسد. پژوهش‌ها نشان داد مصرف آنتی‌بیوتیک به ویژه کلیندامایسین منجر به نابودی ساختار طبیعی فلور گوارشی می‌شود و شرایط جهت تبدیل اسپور کلاستریدیوم دیفیسیل به شکل رویشی مهیا می‌گردد و با ترشح توکسین، غلایم بیماری بروز می‌کند.^{۱۰} در حال حاضر گزارش می‌شود که ۹۵٪ از کولیت با غشای کاذب مربوط به کلاستریدیوم دیفیسیل است و با توجه به افزایش مشکلات ناشی از این باکتری، به عنوان چالش جهانی نظام سلامت مطرح گردیده و اهمیت این باکتری تا حدی است که از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین نیز پیشی گرفته است.^{۱۱} درمان عفونت بیمارستانی کلاستریدیوم دیفیسیل بسیار هزینه بر می‌باشد. در آمریکا حدود ۵۰۰۰۰۰ عفونت در هر سال اتفاق می‌افتد و هزینه‌ای معادل ۱/۱-۳/۲ میلیارد دلار صرف درمان عفونت می‌شود.^{۱۲} هزینه‌های بالای مشابهی نیز در اروپا گزارش شده است.^{۱۳}

عوامل خطر مختلفی در شیوع عفونت بیمارستانی کلاستریدیوم دیفیسیل تاثیرگذار هستند که می‌توان به مصرف آنتی‌بیوتیک، سن، بستری شدن در بیمارستان، ابتلا به بیماری‌های کولون مانند بیماری التهابی روده یا سرطان کولورکتال، بیماری‌های ناتوان‌کننده مانند سرطان یا معالجات به همراه مصرف داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی، جراحی شکمی، سابقه ابتلا به عفونت بیمارستانی کلاستریدیوم دیفیسیل و زندگی طولانی‌مدت در خانه سالمندان اشاره نمود.^{۱۴} آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان انواع بیماری‌های عفونی مورد استفاده قرار می‌گیرند اما کاربرد نادرست و نابه‌جا، پیدایش مقاومت میکروبی، ایجاد عوارض و بیماری‌های ثانویه از مشکلات بالینی کاربرد

اریترومایسین و سولفامتوکسازول- تری متوپریم (کوآتریموکسازول)، تتراسایکلین‌ها، سولفاسالازین، میکونازول و کلرامفنیکل نیز وجود دارد.^۴ عوامل اصلی تهاجمی کلاستریدیوم دیفیسیل، توکسین A و B می‌باشند. این توکسین‌ها در سلول‌های گوارشی تاثیر می‌گذارند و منجر به آسیب و نابودی ساختار سیتواسکلتی طبیعی سلول و در نهایت مرگ به همراه التهاب موضعی اتفاق می‌افتد. توکسین مهم بعدی "توکسین دوگانه" نام دارد و نقش بیماری‌زایی آن به طور کامل مشخص نشده است اما در سویه‌های هایپرویرولانت از باکتری جداسازی شده است.^۱

کلاستریدیوم دیفیسیل دارای نسخه‌های گوناگون ژن RNA است که در بین سویه‌ها متفاوت می‌باشد و حتی در نسخه‌های مختلف در یک ژنوم نیز تفاوت در الگوی ریبوتایپ مشاهده می‌شود.^{۱۵} از ریبوتایپ‌های مهم که از سال ۲۰۰۰ به عنوان عامل عفونت‌های شدید و کشنده شناخته شده است ریبوتایپ‌های ۰۲۷ و ۰۷۸ می‌باشد که از مقاومت بیشتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند فلوروکینولون‌ها و از قابلیت بالاتر تولید توکسین A و B تا میزان ۱۶ تا ۲۰ برابر برخوردار هستند. توکسین این سویه‌ها قابلیت اتصال سریع‌تر به سلول‌های هدف و توانایی بالایی در تولید اسپور دارند و در پروتئین‌های لایه سطحی ایجاد موتاسیون می‌نمایند و از این رو اتصال باکتری به اپی‌تلیوم روده افزایش می‌یابد. به طوری که این سویه‌ها را هایپرویرولانت عنوان می‌کنند.^۵

در ابتدا این تصور وجود داشت که کلاستریدیوم دیفیسیل یک باکتری کسب‌شونده از بیمارستان می‌باشد اما به موازات گسترش عفونت در محیط‌های درمانی، جداسازی ریبوتایپ‌های هایپرویرولانت، بروز عفونت در افراد خارج از سیستم درمانی یا افرادی که آنتی‌بیوتیکی نیز مصرف نکرده بودند رو به افزایش گذاشت. شیوع در جامعه در مقایسه با بیمارستان تا میزان ۱۳۰۰ برابر کمتر گزارش گردید که می‌تواند به دلیل مصرف پایین‌تر آنتی‌بیوتیک در جامعه باشد.^{۱۶} پژوهش‌ها نشان دادند باکتری از طریق انسان به انسان یا آلودگی محیطی در بیمارستان‌ها انتقال می‌یابد، اگرچه در ابتدا عفونت‌های گزارش شده در خارج از محیط‌های درمانی به دلیل غیرمتداول بودن مورد توجه نبود و تمایزی ما بین عفونت در محیط‌های بیمارستانی و خارج از سیستم‌های درمانی وجود نداشت. اما با جداسازی باکتری در جامعه و محیط‌های خارج از سیستم‌های

درمانی یا پذیرش در بیمارستان نبودند از سن کمتر از ۴۵ سال برخوردار بودند، از این رو به نظر می‌رسد عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل تنها در بیمارستان یا در سنین بالا اتفاق نمی‌افتد. البته سن فاکتور خطر مهمی در شیوع عفونت محسوب می‌گردد و حتی عفونت در کودکان نیز مشاهده می‌شود.^{۱۹} بستری شدن در بیمارستان با درمان طولانی مدت به همراه مصرف آنتی‌بیوتیک عامل خطر دیگری است که می‌تواند در عود دوباره بیماری تأثیرگذار باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد در بیش از ۵۰٪ بیماران بهبود یافته از عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل که به مدت چهار هفته در بیمارستان بستری بوده و مرخص می‌شوند، بیماری دوباره عود می‌کند در حالی که این میزان در بیمارانی که به مدت دو هفته در بیمارستان بستری هستند تا ۱۳٪ گزارش شده است.^{۲۰} عفونت اکتسابی کلستریدیوم دیفیسیل از جامعه در افراد مبتلا به بیماری‌های سرطان، کولیت زخم‌دار و کرون و یا افراد تحت مداوا با آنتی‌بیوتیک که در معرض خطر ابتلا به عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل هستند نیز مشاهده می‌شود. گزارشات نشان می‌دهد ۲۰ تا ۲۷٪ از مبتلایان به این عفونت نیازمند به درمان، بیماری را از جامعه کسب نموده‌اند بنابراین نیاز به استراتژی پیشگیرانه در سطح جامعه می‌باشد.^۶

بنا بر داده‌های منتشر شده از مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۱۱ حدود نیم میلیون عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل گزارش شده که منجر به مرگ ۲۹۰۰۰۰ نفر در مدت زمان یک ماهه درمان گردیده است.^{۲۱} مرکز فوق به صورت پیوسته گزارشاتی درباره این عفونت منتشر می‌نماید.^{۲۲} در اولین مطالعه در ارتباط با شیوع کلستریدیوم دیفیسیل در ایران در دسامبر ۲۰۰۲ تا فوریه ۲۰۰۴، بر روی ۹۴۲ نمونه مدفوع جمع‌آوری شده از بیمارستان‌های شریعتی، امام‌خمینی (ره) و درمانی کودکان-تهران، ۴۰ و ۵۷ ایزوله غیرتوکسیژنیک و توکسیژنیک با بیشترین میزان جداسازی از مرکز درمانی کودکان گزارش گردید. میزان شیوع عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل در بیماران بستری در بیمارستان در طی ۱-۲ هفته، ۸٪ بود اما در بیمارانی که بیش از چهار هفته بستری بودند تا ۴۷٪ افزایش داشت. در بیماران تحت درمان مبتلا به عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل با مدت زمان چهار هفته، آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین یا سفالوسپورین نسل سوم ۳۲٪، آمینوگلیکوزید ۲۰٪، تتراسایکلین ۱۵٪، کینولون و

آنتی‌بیوتیک‌ها در کل دنیا می‌باشد.^{۱۴} در کشور ما نیز معضل تجویز غیرمنطقی و مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد به گونه‌ای که آنتی‌بیوتیک‌ها جزو فراوان‌ترین داروهای مصرفی در کشور بوده و حدود نیمی از بیمارانی که به پزشکان مراجعه می‌کنند در نسخ خود آنتی‌بیوتیک دریافت می‌نمایند.^{۱۶،۱۵} اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک یکی از شایع‌ترین مشکلات گوارشی به دنبال کاربرد آنتی‌بیوتیک‌هاست که در نتیجه اختلال و تغییر در فلور میکروبی ایجاد می‌شود. این عارضه بسته به جمعیت و نوع آنتی‌بیوتیک در پنج تا ۳۹٪ بیماران رخ می‌دهد و در بیماران مسن و به دنبال مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌طیف مانند فلوروکینولون‌ها، کلیندامایسین، پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها شایع‌تر است.^{۱۷} در این میان مقاومت افزایش یافته به تعداد زیادی از ترکیبات آنتی‌بیوتیکی به ویژه فلوروکینولون‌ها یک موضوع نگران‌کننده جهانی در سازمان‌های ناظر بر بهداشت و سلامت می‌باشد و در بین اسهال‌های ناشی از مصرف ترکیبات ضد میکروبی، عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل حدود ۳۰-۲۵٪ کلیه موارد را پوشش می‌دهد.^۶

آنتی‌بیوتیک‌ها، هموستاز و تعادل رقابتی میکروبیوتای گوارشی را به هم می‌زنند و رشد کلستریدیوم دیفیسیل را موجب می‌شوند که مهم‌ترین عامل در ایجاد و پیشروی عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل است.^۱ مصرف همزمان چندین آنتی‌بیوتیک و افزایش طول مدت درمان آنتی‌بیوتیکی با افزایش ریسک عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل مرتبط است. عود دوباره عفونت پس از درمان نیز اتفاق می‌افتد. البته همه افراد مبتلا دچار عود دوباره بیماری نمی‌شوند. این وضعیت در افراد حساس‌تر مشاهده می‌شود.^۶ از دیگر عوامل خطر اثبات شده در شیوع عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل، سن بالای ۶۵ سال می‌باشد.^{۱۸} البته سن در افرادی که دچار عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل در بیمارستان می‌شوند در مقایسه با سایر افراد جامعه متفاوت است. به نظر می‌رسد در جامعه افراد جوان‌تر طیف گسترده‌تری از بیماران را نسبت به افراد مسن پوشش می‌دهند. بررسی‌ها نشان می‌دهد افراد بستری در بیمارستان در مقایسه با افراد تحت مداوا به صورت سرپایی به صورت قابل ملاحظه‌ای مسن‌تر بوده اما روند بیماری متغیر است. ۳۶٪ از بیمارانی که سابقه استفاده از آنتی‌بیوتیک را تا مدت سه ماه پیش از مراجعه به محیط‌های درمانی نداشتند و یا ۲۵٪ از افرادی که تحت شرایط

فلوروکینولون ۱۳٪، کلیندامایسین ۱۰٪ و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها ۱۰٪ تجویز شده بود.^{۲۴و۳۳}

Salari و همکاران مطالعه‌ای بر روی مدفوع ۲۰۸ مرد و ۱۹۴ زن با فاصله سنی سه تا ۶۵ سال مبتلا به اسهال بیمارستانی انجام دادند. بیشترین و کمترین میزان جداسازی ایزوله‌ها در بیماران بیش از شصت سال و در فاصله سنی ۲۰-۱۱ سال به ترتیب ۱۱/۹٪ و ۲/۶٪ بود. در این مطالعه بر مصرف منطقی آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان یکی از روش‌های پیشگیری از عفونت بیمارستانی کلوستریدیوم دیفیسیل تأکید گردید.^{۲۵} Armin و همکاران در دو مطالعه مجزا بر روی ۲۵۰ و ۱۵۲ نمونه مدفوع کودکان تحت مداوا در بخش عفونی و خون بیمارستان مفید تهران، شیوع کلوستریدیوم دیفیسیل توکسیژنیک را ۴٪ و ۲۳/۷٪ گزارش نمودند.^{۲۶و۲۷}

در مطالعه‌ای بر روی ۱۶۲ نمونه مدفوع بیماران بستری مبتلا به اسهال در بخش اطفال، داخلی و مراقبت‌های ویژه یک بیمارستان دانشگاهی، ۲۲/۲٪ کلوستریدیوم دیفیسیل توکسیژنیک جداسازی گردید. این باکتری در بیماران با سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند سفالوسپورین نسل سوم، وانکومایسین، مترونیدازول، کارباپنم، سیپروفلوکساسین و آمینوگلیکوزید شناسایی گردید و پرمصرف‌ترین داروی تجویز شده در این مطالعه سفالوسپورین نسل سه گزارش گردید.^{۲۸}

در مطالعه‌ای در تبریز، میزان شیوع در ۱۰۰ نمونه مدفوع پرسنل شاغل در بیمارستان به مدت سه سال، ۱۸٪ بود. در ۱۰۰ نمونه دیگر از مدفوع که به ترتیب در روزهای اول و هفتم از ۵۰ بیمار نمونه‌برداری شد، میزان شیوع به ترتیب ۳۲ و ۴۴٪ بود. جداسازی کلوستریدیوم دیفیسیل در ۱۳۵ نمونه دیگر مورد بررسی در قسمت‌های مختلف بیمارستان مانند سقف اطاق، تخت‌خواب، دستگیره درب، کشوها و صفحه کلید کامپیوتر، ۱۰/۳۷٪ بود. کلیه ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های پپراسیلین، تازوباکتام، مترونیدازول، ایمپنم، کلرامفنیکل، کوآموکسی‌کلاو، ونکومایسین و آمپی‌سیلین حساسیت نشان دادند و نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، جنتامایسین و کلیستین مقاوم بودند. ۲۴/۲۸٪ از ایزوله‌ها به سه آنتی‌بیوتیک و ۷۵/۷۲٪ به چهار آنتی‌بیوتیک یا بیشتر مقاوم بودند.^{۲۹} مطالعه‌ای دیگری بر روی مدفوع ۶۶ زن در فاصله سنی ۲۴ تا ۵۷ سال و ۳۴ مرد در فاصله سنی ۲۵ تا ۵۱ سال شاغل در ۱۳ بخش مختلف یک مرکز آموزشی-درمانی

صورت پذیرفت. با وجود شناسایی سویه‌های مقاوم کلوستریدیوم دیفیسیل نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های وانکومایسین و مترونیدازول در نقاط مختلف دنیا، در این مطالعه ایزوله مقاوم به این دو آنتی‌بیوتیک از پرسنل جداسازی نشد، اما تغییرات به نسبت زیادی در الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند وانکومایسین، مترونیدازول، ایمپنم، کلرامفنیکل، پلی‌میکسین ب، ریفامپین، اریترومایسین، آموکسی‌کلاو، کلیندامایسین، پپراسیلین/تازوباکتام، تتراسیکلین، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین و سفتریاکسون وجود داشت. برای نمونه در این ایزوله‌ها بیشترین حساسیت به وانکومایسین و مترونیدازول، کمترین حساسیت به جنتامایسین و سیپروفلوکساسین، بیشترین مقاومت به پلی‌میکسین ب و سفتریاکسون و کمترین مقاومت به ریفامپین مشاهده گردید. در این پژوهش پرسنل این مرکز آموزشی به عنوان حاملین سالم کلوستریدیوم دیفیسیل معرفی شدند.^{۳۰}

در مطالعه‌ای دیگر مدفوع ۴۷ زن و ۵۱ مرد بستری در بیمارستان‌های مختلف بررسی گردید. ۱۵/۳٪ از ایزوله‌های مثبت دارای خواص توکسیژنیک با پروفایل‌های مختلف A⁺B⁺، A⁺B⁻ و A⁺B⁻ بودند. بیشترین آنتی‌بیوتیک‌های تجویزی برای ۱۵ بیمار، سفالوسپورین‌های نسل سوم، مترونیدازول و کلیندامایسین بود.^{۳۱}

در مطالعه‌ای در تهران، جداسازی ایزوله‌های کلوستریدیوم دیفیسیل با پروفایل‌های مختلف توکسیژنیک A⁺B⁺، A⁺B⁻ و A⁺B⁻ گزارش گردید. در تاریخچه پزشکی بیماران، جراحی پیشین و استفاده از داروهای مهارکننده‌ی پمپ پروتون ثبت شده بود. بیشتر بیماران مبتلا به بیماری کلیه، عفونی و سرطان بودند. ۹۲٪ از بیماران تحت مداوا با آنتی‌بیوتیک بودند و در بیش از ۵۰٪ آن‌ها آنتی‌بیوتیک بتالاکتام تجویز شده بود. کلیه بیماران بستری دارای کلوستریدیوم دیفیسیل با پروفایل A⁺B⁺ در بخش مراقبت‌های ویژه و انکولوژی دارای سابقه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، آمینوگلیکوزید و فلوروکینولون بودند و بیماران دارای کلوستریدیوم دیفیسیل با پروفایل توکسیژنیک A⁺B⁺ دارای سابقه استفاده از سفالوسپورین، آمینوگلیکوزید و بتالاکتام و مبتلا به تب، درد شکمی و سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک بودند. در این مطالعه، مقاومت پایین به مترونیدازول و وانکومایسین و مقاومت بالا به سفالوسپورین‌ها در بین ایزوله‌های کلوستریدیوم دیفیسیل مشاهده شد. اگرچه مقاومت به مترونیدازول در بین بیماران مشاهده شد ولی به نظر می‌رسید مترونیدازول و

پنس جداسازی گردید.^{۳۶}

در مطالعه‌ای، مدفوع ۷۵ مرد و ۴۷ زن مبتلا به اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک در شیراز مورد ارزیابی قرار گرفت. سفنازیدیم و آمپی‌سیلین-سولباکتام متداول‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های تجویزی در ۷/۴٪ از بیماران دارای کلستریدیوم دیفیسیل بود.^{۳۷} مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۸۶ سویه مثبت کلستریدیوم دیفیسیل جدا شده از نمونه مدفوع بیماران (۳۸ مرد و ۴۸ زن با میانگین سنی ۵۰ سال) مبتلا به اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک در مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارزیابی گردید. الگوی آنتی‌بیوگرام ایزوله‌های مثبت نشان‌دهنده مقاومت هم‌زمان به چندین آنتی‌بیوتیک بود. ۹٪ از جدایه‌ها، حداقل به دو دارو و ۲۳٪ از آن‌ها، حداقل به سه دارو مقاوم بودند. الگوی چیره در بین آن‌ها شامل مقاومت نسبت به سفنازیدیم، آمیکاسین، ایمی‌پنم و سیپروفلوکساسین بود و در ۶۶٪ از نمونه‌ها تکرار شده بود.^{۳۸}

در مطالعه‌ای دیگر، ارتباط معناداری در میزان شیوع کلستریدیوم دیفیسیل توکسیژنیک و سویه‌های مقاوم به طیف گسترده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها و مترونیدازول گزارش گردید.^{۳۹} Tavafi و همکاران در یک دوره زمانی ۱۲ ماهه، ۱۰۵ نمونه مدفوع از سه مرکز درمانی با میانگین سنی دو تا ۱۳ ماه را جمع‌آوری نمودند. از مجموعه بیماران مورد بررسی پنج و ۱۳ کلستریدیوم دیفیسیل غیرتوکسیژنیک و توکسیژنیک شناسایی گردید. سویه‌های توکسیژنیک دارای پروفایل‌های توکسینی A⁺B⁻، A⁺B⁺ و A⁻B⁺ بودند.^{۴۰} مطالعه‌ای توسط Zarinfar و همکاران، بر روی ۱۹۵ مدفوع بیمارانی که به مدت ۴۸ ساعت در بیمارستان بستری بودند صورت گرفت. هشت بیمار که از نظر ایزوله کلستریدیوم دیفیسیل مثبت بودند مبتلا به اسهال بوده و فراوانی اسهال ناشی از آنتی‌بیوتیک که کلستریدیوم دیفیسیل عامل آن باشد ۴/۱٪ گزارش گردید. بیشترین آنتی‌بیوتیک‌هایی که در بیماران مبتلا به کلستریدیوم دیفیسیل تجویز شده بود به ترتیب سفتریاکسون و سپس سفازولین، جنتامایسین، آزیترومایسین، کلیندامایسین و سیپروفلوکساسین بود. پنی‌سیلین، ایمی‌پنم و آموکسی‌سیلین به میزان کمتری تجویز گردیده بود.^{۴۱}

Salari و همکاران فراوانی ایزوله‌های تولیدکننده توکسین کلستریدیوم دیفیسیل در ۵۰ نمونه مدفوع بیماران سرپایی مبتلا به بیماری التهابی روده (دامنه سنی ۱۰ تا ۶۰ سال)، را ۳/۷٪ و فراوانی

وانکومایسین داروهای مؤثری در درمان عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل باشند و بر اساس یافته‌ها، سفوتاکسیم، کلیندامایسین و اریترومایسین کارایی چندانی در درمان عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل نداشتند. افزایش در مقاومت به سفوتاکسیم، کلیندامایسین و اریترومایسین و مقاومت چندگانه به آنتی‌بیوتیک‌ها در این مطالعه ممکن است به دلیل استفاده گسترده این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل باشد و بدین ترتیب منجر به شرایطی در باکتری می‌شود که آن را واجد ژن مقاوم به آنتی‌بیوتیک می‌کند.^{۳۲}

در مطالعه Jalali و همکاران بر روی مدفوع ۳۶ زن و ۵۰ مرد بستری، فراوانی شیوع کلستریدیوم دیفیسیل ۲۰٪ گزارش شد. کلیه ایزوله‌های مثبت، توکسیژنیک و دارای هر دو ژن توکسین A و B و ۳۲٪ آن‌ها دارای ژن "توکسین دوگانه" کلستریدیوم دیفیسیل بود. دوازده ریبوتایپ مختلف از نوزده ایزوله مثبت شناسایی شد که غالب‌ترین آن، ریبوتایپ ۰۷۸ گزارش گردید. همچنین، ریبوتایپ‌های دیگری مانند IRI1 تا IR10 و O14 نیز شناسایی گردید.^{۳۳}

در یک مطالعه مقطعی، پروفایل‌های مختلف توکسینی مانند A⁺B⁻، A⁺B⁺، A⁻B⁺ با الگوهای متفاوت ریبوتایپ RI تا R17 مشاهده شد. کلیه بیماران مورد بررسی مبتلا به اسهال با مدت زمان بستری سه تا ۱۷ روز بودند. ۸۵٪ از بیمارانی که از نظر ابتلا به کلستریدیوم دیفیسیل توکسیژنیک مثبت بودند، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک نداشتند. بقیه بیماران حامل کلستریدیوم دیفیسیل توکسیژنیک، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدی و داروهای سرکوب‌گر ایمنی را داشتند.^{۳۴} Nazemalhosseini و همکاران، مدفوع ۲۰۵ بیمار مرد و ۱۵۱ بیمار زن دارای مشکل گوارشی با علائم درد شکمی، اسهال، حالت تهوع و استفراغ را بررسی نمودند که ۲۸۴ نمونه به صورت مدفوع طبیعی و ۷۲ نمونه به صورت اسهالی بود و ۲۳ بیمار در زمان انجام پژوهش، آنتی‌بیوتیک مصرف می‌کردند.^{۳۵}

در پژوهشی دیگر، ۱۰۷ نمونه از دست، بینی و تلفن همراه کارکنان واحد اندوسکوپی در زمان معاینه و تجهیزات وابسته شامل اندوسکوپ، کلونوسکوپ، اندوسکوپ اولتراسونوگراف، پنس، تخت بیمار، ظروف شست و شوی وسایل تصویربرداری پس از زمان معاینه و ضد عفونی صورت گرفت. کلستریدیوم دیفیسیل تنها در نمونه‌های مورد آزمون در بخش کلونوسکوپی، اندوسونوگرافی، تخت بیمار و

ایزوله‌های تولیدکننده توکسین در بیماران مبتلا به کولیت زخمی فعال را ۱/۴٪ گزارش نمودند.^{۴۲}

Hosseini و همکاران بررسی بر روی ۲۴ نمونه اسهال پس از مصرف آنتی‌بیوتیک و ۲۴ نمونه اسهال بیماران بستری، انجام دادند. فراوانی ایزوله‌های مثبت کلاستریدیوم دیفیسیل در گروه اول ۱۸/۲٪ و در گروه دوم ۱۱/۵٪ گزارش گردید.^{۴۳}

در گذشته کلاستریدیوم دیفیسیل به‌عنوان یک پاتوژن مهم بیمارستانی مورد توجه بود و محیط‌های درمانی به‌عنوان مهمترین محل بروز عفونت به‌شمار می‌آمدند. از سال ۲۰۰۳، شدت مرگ‌ومیر به‌واسطه عفونت بیمارستانی کلاستریدیوم دیفیسیل، به‌صورت قابل توجهی در آمریکای شمالی و بسیاری از کشورهای اروپایی رو به افزایش گذاشت و تغییراتی در اپیدمیولوژی باکتری مشاهده گردید که می‌توان به بیماری در جوانان بدون عوامل خطر، جداسازی سویه‌های هایپروبرولانت، بروز سویه‌های مقاوم به فلوروکینولون، افزایش شیوع، مرگ‌ومیر و مشاهده شباهت‌هایی در ساختار ژنتیکی بین ایزوله‌های کلاستریدیوم دیفیسیل جدا شده از انسان و مدفوع حیوانات اشاره نمود. این بیماری، عفونت اکتسابی کلاستریدیوم دیفیسیل از جامعه نام‌گرفت. با توجه به جداسازی باکتری از مدفوع حیواناتی که گوشت آن‌ها مورد مصرف انسانی داشتند توجهات به سمت بررسی باکتری در گوشت حیوانات جلب گردید. تا جایی که پس از بررسی‌های پیوسته، این باکتری در سال ۲۰۰۴ در حیوانات مورد استفاده به‌عنوان غذای انسان، یک پاتوژن نوظهور معرفی گردید.^{۴۴} به‌دلیل مصرف آنتی‌بیوتیک در حیوانات، غذا می‌تواند یکی از ابزار اصلی جهت انتقال ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک از گوشت حیوانات به انسان باشد. آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون (مانند سیپروفلوکساسین) و تتراسایکلین در رژیم غذایی دام کاربرد فراوانی دارند و حتی جهت درمان بیماری نیز استفاده می‌شوند که این امر می‌تواند منجر به باقیماندن آنتی‌بیوتیک در گوشت حیوان گردد و با مصرف گوشت حیوان توسط انسان، شرایط ورود آنتی‌بیوتیک به بدن فرد مهیا می‌شود و می‌تواند به‌صورت غیرمستقیم فرد را آماده ابتلا به عفونت بیمارستانی کلاستریدیوم دیفیسیل نماید.^{۴۵} به‌همین دلیل به‌صورت غالب، بیشتر پژوهش‌های مربوط به کلاستریدیوم دیفیسیل در منابع مختلف غذایی، به گوشت و فرآورده‌های گوشتی اختصاص دارد. در ایران اولین گزارش از شیوع کلاستریدیوم دیفیسیل در نمونه

گوشت‌های حیوانات گوساله، گاو، گوسفند، بز و گاو میش در سال ۲۰۱۲ با میزان شیوع ۲٪ منتشر گردید. در هفت سویه مثبت توکسیژنیک، پروفایل ریپوتاژن ۰۷۸ مشاهده شد. حساسیت ایزوله‌های مثبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، کلرامفنیکول، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، داکسی‌سایکلین، جنتامایسین، مترونیدازول، نالیدیکسیک اسید، تتراسایکلین و وانکومایسین ارزیابی گردید و مقاومت سویه‌های مثبت کلاستریدیوم دیفیسیل به آنتی‌بیوتیک‌های کلیندامایسین، جنتامایسین و نالیدیکسیک اسید وجود داشت.^{۴۵}

گزارش بعدی در ایران، مربوط به نتایج ۲۱۱ نمونه مختلف مورد بررسی شامل "مواد اولیه، فرآورده نهایی و نمونه‌گیری محیطی" در هفت کارخانه همبرگر بود. در مطالعه فوق دارا بودن گواهی سیستم ایمنی مواد غذایی "اصول تجزیه و تحلیل خطرات و نقاط کنترل بحرانی" (Hazard Analytical Critical Control Point, HACCP) به‌عنوان یکی از متغیرهای تأثیرگذار در میزان شیوع کلاستریدیوم دیفیسیل گزارش گردید. شیوع باکتری در کارخانجات دارای و بدون گواهی به‌ترتیب ۵/۵٪ و ۱۴٪ بود که اختلاف معناداری را نشان می‌داد.^{۴۶} از ۲۲ سویه مثبت در مطالعه فوق، ۹ ایزوله توکسیژنیک با الگوی A⁺B⁻ و A⁺B⁺ با چهار الگوی مختلف ریپوتاژن از IR21 تا IR24 جداسازی گردید.^{۴۷} در مطالعه‌ای دیگر از مرداد ۱۳۹۱ تا فروردین ۱۳۹۲ هشت ایزوله مثبت توکسیژنیک با هشت الگوی مختلف ریپوتاژن از IR11 تا IR18 از ۲۰۰ نمونه گوشت گوساله و گوسفند شناسایی شد.^{۴۷}

در مطالعه‌ای، بر روی ۱۰۰ نمونه گوشت تکه‌ای و چرخ‌کرده گوساله، ۱۲ ایزوله مثبت کلاستریدیوم دیفیسیل توکسیژنیک جداسازی شد. اختلاف معناداری در شیوع ما بین این دو نوع گوشت مشاهده شد.^{۴۸} در مطالعه‌ای دیگر از دسامبر ۲۰۱۲ تا جولای ۲۰۱۳ که یک زنجیره تولید از کشتارگاه تا سطح عرضه را پوشش می‌داد کلاستریدیوم دیفیسیل توکسیژنیک با الگوی پروفایل A⁺B⁺ در ۱۳/۳، ۱۵/۳ و ۷/۳٪ نمونه‌های مدفوع، لاشه پس از تخلیه امعاء و احشا و گوشت توزیع شده در سطح عرضه جداسازی شد. در بررسی فوق بیشترین ایزوله‌های مثبت در سطح عرضه شناسایی شدند. در ۲۹ ایزوله توکسیژنیک کلاستریدیوم دیفیسیل، ۱۱ الگوی ریپوتاژن شناسایی شده در ایران مشاهده شد.^{۴۹} در مطالعه‌ای بر روی ۹۰ مدفوع گاو، ۶۰٪ ایزوله مثبت

نکته اشاره نمود که مصرف غیرمنطقی آنتی‌بیوتیک‌ها به‌عنوان یک چالش بهداشتی بزرگ در حوزه غذا و درمان در بروز "عفونت بیمارستانی کلوستریدیوم دیفیسیل" در کشور ما نیز تاثیرگذار است و حتی ممکن است ایجاد عفونت در محیط‌های درمانی نیز رو به افزایش باشد. جهت بررسی‌های دقیق‌تر، پایش مداوم بیماری در محیط‌های درمانی و خارج از آن از طریق سازمان‌های متولی سلامت و انجام آزمایشات پیشرفته مولکولی اپیدمیولوژی پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل نتایج طرح تحقیقاتی با کد تصویب ۲۹۴۱۵۸ می‌باشد و با حمایت معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان صورت گرفته است. بدین‌وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از حمایت این حوزه اعلام می‌دارند.

کلوستریدیوم دیفیسیل مشاهده شد. بالاترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی مربوط به کلیندامایسین (۱۰۰٪) و بالاترین حساسیت دارویی مربوط به سیپروفلوکساسین (۵۰٪) گزارش گردید.^{۴۹}

بر اساس پژوهش‌های صورت گرفته در ایران میزان شیوع کلوستریدیوم دیفیسیل در محیط‌های درمانی بین ۴/۶ تا ۴۵/۲٪ است. این درصد آلودگی در خارج از سیستم‌های درمانی مانند فرآورده‌های خام دامی، مدفوع دام، مواد مختلف غذایی و فاضلاب از ۰/۴ تا ۶۰٪ متغیر می‌باشد.^{۵۰} نتایج پژوهش کنونی، عدم ارتباط و تشابه مابین پروفایل ژنتیکی سویه‌های بالینی و غیربالینی و همچنین با سویه‌های بین‌المللی را نشان می‌دهد. بر اساس گزارشات موجود در ارتباط با وضعیت دموگرافیک بیماران در تجویز آنتی‌بیوتیک، می‌توان به این

References

- Aktories K, Wilkins TD. Clostridium difficile. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2000.
- 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.
- Wysowski DK. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. *Drug Saf* 2007;30(6):533-40.
- Freeman J, Wilcox MH. Antibiotics and Clostridium difficile. *Microbes Infect* 1999;1(5):377-84.
- Weese JS. Clostridium difficile in food--innocent bystander or serious threat? *Clin Microbiol Infect* 2010;16(1):3-10.
- Rodriguez-Palacios A, Borgmann S, Kline TR, LeJeune JT. Clostridium difficile in foods and animals: history and measures to reduce exposure. *Anim Health Res Rev* 2013;14(1):11-29.
- Nikaen M, Aghili Dehnavi H, Hssanzadeh A, Jalali M. Occurrence of Clostridium difficile in two types of wastewater treatment plants. *J Formos Med Assoc* 2015;114(7):663-5.
- Esfandiari Z, Weese JS, Ezzatpanah H, Jalali M, Chamani M. Occurrence of Clostridium difficile in seasoned hamburgers and seven processing plants in Iran. *BMC Microbiol* 2014;14:283.
- Esfandiari Z, Weese JS, Ezzatpanah H, Chamani M, Shoaei P, Yaran M, et al. Isolation and characterization of Clostridium difficile in farm animals from slaughterhouse to retail stage in Isfahan, Iran. *Foodborne Pathog Dis* 2015;12(10):864-6.
- Bartlett JG. Historical perspectives on studies of Clostridium difficile and C. difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 1:S4-11.
- Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of Clostridium difficile infection epidemiology. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S65-70.
- O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM. The emerging infectious challenge of clostridium difficile-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(11):1219-27.
- Wilcox MH, Cuniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* 1996;34(1):23-30.
- Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(2):106-13.
- Safaeian L, Mahdani AR, Hashemi-Fesharaki M, Salami S, Kebriaee-Zadeh J, Sadeghian GH. General physicians and prescribing pattern in Isfahan, Iran. *Oman Med J* 2011;26(3):205-6.
- Safaeian L, Mahdani AR, Salami S, Pakmehr F, Mansourian M. Seasonality and Physician-related Factors Associated with Antibiotic Prescribing: A Cross-sectional Study in Isfahan, Iran. *Int J Prev Med* 2015;6:1.
- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998;16(5):292-307.
- Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing risk of relapse after treatment of Clostridium difficile colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1591-7.
- Borgmann S, Kist M, Jakobiak T, Reil M, Scholz E, von Eichel-Streiber C, et al. Increased number of Clostridium difficile infections and prevalence of Clostridium difficile PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveill* 2008;13(49).
- Pawar D, Tsay R, Nelson DS, Elumalai MK, Lessa FC, Clifford McDonald L, et al. Burden of Clostridium difficile infection in long-term care facilities in Monroe County, New York. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(11):1107-12.
- Centers for Disease Control and Prevention. Clostridium difficile Infection [Internet]. 2015 Aug [cited 2015 Aug 18]; Available from: http://www.cdc.gov/HAI/organisms/cdiff/Cdiff_infect.html
- Centers for Disease Control and Prevention. National and state healthcare associated infections progress report [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Aug 30]; Available from: <http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>
- Sadeghifard N, Salari MH, Ghassemi MR, Shirazi MH, Feizabadi MM, Kazemi B, et al. Prevalence of Clostridium Difficile-associated diarrhea in hospitalized patients with nosocomial diarrhea. *Iran J Public Health* 2005;34(4): 67-72.
- Sadeghifard N, Salari MH, Ghassemi MR, Eshraghi S, Amin Harati F. The incidence of nosocomial toxigenic clostridium difficile associated diarrhea in Tehran tertiary medical centers. *Acta Med Iran* 2010;48(5):320-5.

25. Salari MH, Badami N, Sadeghifard N, Amin Harati F. Investigation of various tissue culture monolayers sensitivity in detection of *Clostridium difficile* toxin. *Iran J Public Health* 2008;37(1):99-102.
26. Armin SH, Babaei D, Karimi A, Fallah F. Toxigenic *Clostridium difficile* colonization in children. *J Pediatr Inf Dis* 2009;4(4):375-8.
27. Armin S, Shamsian S, Drakhsanfar H. Colonization with *Clostridium difficile* in Children with Cancer. *Iran J Pediatr* 2013;23(4):473-6.
28. Nasri MR, Khorvash F, Zolfaghari MR, Mobasherizadeh S. The relative frequency of *Clostridium difficile* in fecal samples of hospitalized patients with diarrhea by ELISA method. *J Isfahan Med Sch* 2012;29(167):2376-82.
29. Akhi MT, Pirzade T, Naghili B, Gojazade M. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from different sources of Imam Reza hospital, Tabriz. *AJMR* 2011;5:2946-9.
30. Akhi MT, Pirzade T, Aghazadeh M, Bafandeh Y, Ghojazadeh M, Mojhdhebar M, et al. Sensitivity determination of *Clostridium difficile* isolated from personnel of Imam Reza hospital, Tabriz. *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2012;33(3):13-8.
31. Azizi O, Aslani MM, Azimi Rad M, Alebouyeh M, Mousavi SF, Zali MR. The frequency of toxigenic strains of *Clostridium difficile* in hospitalized patients with diarrhea in Tehran/Iran by PCR method, 2010. *J Kerman Univ Med Sci* 2013;20(2):129-37.
32. Goudarzi M, Goudarzi H, Alebouyeh M, Azimi Rad M, Sadat Shayegan Mehr F, Zali MR, et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* clinical isolates in Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15(8):704-11.
33. Jalali M, Khorvash F, Warriner K, Weese JS. 2012. *Clostridium difficile* infection in an Iranian hospital. *BMC Res Notes* 2012;5:159.
34. Goudarzi M, Goudarzi H, Albouyeh M, Azimi Rad M, Zali MR, Aslan MM. Molecular typing of *Clostridium difficile* isolated from hospitalized patients by PCR ribotyping. *Res Med* 2012;36(2):68-75.
35. Nazemalhosseini-Mojarad E, Azimirad M, Razaghi M, Torabi P, Moosavi A, Alebouyeh M, et al. Frequency of *Clostridium difficile* among patients with gastrointestinal complaints. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2011;4(4):210-3.
36. Torabi P, Azimirad M, Hassani Z, JanMaleki M, Peyroovi H, Alebouyeh M, et al. Frequency of bacterial contamination and drug resistance pattern in facilities and personnel of endoscopy and colonoscopy. *Med Lab J* 2014;8(1):54-62.
37. Farshad SH, Azami M, Pouladfar GH, Ziyaeyan M, Aminshahidi M, Alborzi A. Prevalence and risk factors of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Iranian hospitalized patients. *Ann Trop Med Public Health* 2013;6(5):554-8.
38. Shayganmehr FS, Darbouyi M, Aslani MM, Alebouyeh M, Azimirad M, Zali MR. Frequency of resistance to common antibiotics in Iranian *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Isfahan Med Sch* 2013;30(217):2160-8.
39. Shayganmehr FS, Alebouyeh M, Azimirad M, Aslani MM, Zali MR. Association of tcdA+/tcdB+ *Clostridium difficile* genotype with emergence of multidrug-resistant conferring metronidazole resistant phenotype. *Iran Biomed J* 2015;19(3):143-8.
40. Tavafi H, Sarshar M, Ouliyah P, Shahrokhi N. Frequency of toxigenic *Clostridium difficile* with profile of A-B+ in children with cancer. *Iran J Infect Dis* 2012;17:7-12. [Persian]
41. Zarinfar N, Sharakhan M, Chehrei A, Shiranibidabadi M, Faraji F. *Clostridium difficile* toxin infection among the patients admitted to Valisar hospital of Arak, Iran, from 2013 to 2014. *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2015;36:40-7. [Persian]
42. Salari MH, Vahedi H, Moridi KH, Ghorchian S, Aminharati F, Davoodabadi A. The carrier rate for patients with inflammatory bowel disease to *Clostridium difficile*. *Iran J Infect Dis* 2013;18(62):23-8. [Persian]
43. Hosseini SF, Almasi MA, Kardi MT, Moghim S, Karbasizade V. Molecular detection of *Clostridium difficile* in patients with diarrhea via LAMP technique. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014;24(115):36-42.
44. Alipour F, Mirlohi M, Jalali M. Determination of antibiotic consumption index for animal originated foods produced in animal husbandry in Iran, 2010. *J Environ Health Sci Eng* 2014;12:42.
45. Rahimi E, Jalali M, Weese JS. Prevalence of *Clostridium difficile* in raw beef, cow, sheep, goat, camel and buffalo meat in Iran. *BMC Public Health* 2014;14:119.
46. Esfandiari Z, Jalali M, Ezzatpanah H, Weese JS, Chamani M. The Frequency of *Clostridium difficile* in Processing steps of hamburger. *J Health Syst Res* 2013; 1460-68. [Persian]
47. Esfandiari Z, Jalali M, Ezzatpanah H, Weese JS, Chamani M. Prevalence and Characterization of *Clostridium difficile* in Beef and Mutton Meats of Isfahan Region, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2014;7(8):e16771.
48. Esfandiari Z, Jalali M, Ezzatpanah H, Weese JS, Chamani M. Examination of *Clostridium difficile* Contamination in beef meat distributed in Isfahan using culture and Multiplex-PCR method. *BJM* 2014;3(11):109-16.
49. Doosti A, Mokhtari-Farsani A. Study of the frequency of *Clostridium difficile* tcdA, tcdB, cdtA and cdtB genes in feces of Calves in south west of Iran. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:21.
50. Yamoudy M, Mirlohi M, Isfahani BN, Jalali M, Esfandiari Z, Hosseini NS. Isolation of toxigenic *Clostridium difficile* from ready-to-eat salads by multiplex polymerase chain reaction in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res* 2015;4:87.

A review on epidemiology of *Clostridium difficile* infection

Zahra Esfandiari Ph.D.^{1*}
Mohammad Jalali Ph.D.²
Leila Safaeian Ph.D.³
J Scott Weese Ph.D.²

1- Department of Research and Development, Department of Food and Drug, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- Department of Pathobiology and Centre for Public Health and Zoonoses, OVC, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada.

3- Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, Isfahan, Iran.

* Corresponding author: Department of Research and Development, Department of Food and Drug, Isfahan University of Medical Sciences, 6th Alley, Hezar Jarib St., Isfahan, Iran.
Tel: +98 31 37923411
E-mail: research_esfandiari@mui.ac.ir

Abstract

Received: 26 Oct. 2015 Revised: 20 Feb. 2016 Accepted: 24 Sep. 2016 Available online: 26 Sep. 2016

Clostridium difficile (*C. difficile*) is an important factor in the development of the gastrointestinal diseases because of irrational antibiotic prescription and antimicrobial resistance. In the past, this bacterium was introduced as an agent of the infection in the hospitals called "hospital acquired *Clostridium difficile* infection". This infection is a main cause of morbidity and mortality internationally. But changing in the epidemiology of the infection was observed in recent years. People not taking antibiotics as well as any contact with the clinical system were hospitalized due to the infection named "Community-Associated *Clostridium difficile* infection". Furthermore, the hypervirulent strains of *C. difficile* were identified outside of the health care facilities in different sources such as environment, animals and food products. Today the role of *C. difficile* has not been confirmed as a zoonotic agent or foodborne pathogen. Taking into account, it should be taken attention to the sensitive individuals such as pregnant women, elderly and children for the consumption of the contaminated food products with *C. difficile* spores and probable cause of the infection in these individuals. For this purpose, presentation of the guidelines or the prevention strategies for the transmission of bacteria in the society as well as the healthcare facilities is important. In this review study, the history, the risk factors of disease and the reports of infection in the healthcare facilities and outside of this environment in Iran were discussed. Finally, we supposed that based on the isolation of *C. difficile* with different genetic profile in Iran in comparison with international ribotypes, the existence of native strains leading to the infection in the community and the healthcare facilities is possible. This hypothesis shows the significance of regional differences in the epidemiology and microbiology of disease. In addition, according to the present reports on the irrational prescription of the antibiotics in our country, it seems that *C. difficile* infection is increasing but any continuous monitoring is not being occurred for the supervision in Iran. Approving these hypotheses need to the careful and continuous assessment besides comprehensive examination of molecular epidemiology of disease in the organizations related to the health in Iran.

Keywords: clostridium difficile, epidemiology, foodborne diseases, gastrointestinal diseases, Iran, risk factors.