# Mjere kontrole širenja infekcije uzrokovane s Clostridium difficile

**Prepelić, Dejana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University North / Sveučilište Sjever**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:343844

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**




*Repository / Repozitorij:*

University North Digital Repository






Sveučilište Sjever

**Završni rad br. 1113/SS/2019**

# Mjere kontrole širenja infekcije uzrokovane s *Clostridium difficile*

**Prepelić Dejana, 1890/336**

Varaždin, rujan 2019. godine

Sveučilište
Sjever

**Odjel za Sestrinstvo**

**Završni rad br. 1113/SS/2019**

# Mjere kontrole širenja infekcije uzrokovane s *Clostridium difficile*

**Student**

Prepelić Dejana, 1890/336

**Mentor**

Mihaela Kranjčević- Ščurić, mag.med.techn., predavač

Varaždin, rujan 2019. godine

# Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici mag.med.tech. Mihaeli Kranjčević–Ščurić na razumijevanju, pomoći i stručnom vodstvu pri izradi ovog završnog rada.

Srdačno se zahvaljujem cijenjenim članovima Povjerenstva studija sestrinstva Sveučilišta Sjever na stručnosti i uloženom trudu kod prenašanja vlastitih znanja.

Najveće hvala mojim roditeljima, bratu i dečku na podršci, strpljenju i pomoći na bilo koji način u ove tri godine studiranja. Zahvaljujem se i ostatku obitelji i prijateljima koji su mislima bili uz mene.

Hvala Vam što ste tu za mene u dobru i zlu, te se nadam da ću se svoji trudom zahvaliti za sve lijepo u životu.

**„ Ne trudite se postati uspješan, već vrijedan čovjek“ Albert Einstein**

# Sažetak

*Clostridioides difficile* je prvi puta identificirana 1935. godine. Riječ „*difficile*“ potječe od latinske riječi „težak“ što ukazuje na otežanu kultivaciju. Infekcije uzrokovane *C. difficile* uzrok su povećanih troškova liječenja u zdravstvu zbog dugih i često ponavljanih hospitalizacija, te predstavljaju frustraciju za bolesnike. Najčešći simptom je proljev koji počinje 5 - 10 dana nakon početka antibiotske terapije. Neki od čimbenika rizika pojave *C. difficile* su komorbiditet i hospitalizacija. Vrlo je bitna rana dijagnoza, identifikacija bolesnika i započeti terapiju kao mjere liječenja i prevencije širenja *C. difficile*. Spore *C. difficile* mogu se naći na medicinskoj opremi koja dolaze u izravan kontakt s pacijentom, te na površinama oko pacijenta. Najčešće se u liječenju koriste metronidazol, vankomicin, te fidaksomicin. U literaturi se u novije vrijeme kao alternativa sve češće spominje fekalna transplantacija. Fekalnom transplantacijom želi se postići obnova crijevne flore oboljele osobe s ciljem da se u crijevo oboljele osobe prenose bakterije crijevne flore zdravog donora. Prevencija infekcije uzrokovane *C. difficile* u bolnicama vrlo je važna u što spada smanjenje i restrikcija potrošnje antibiotika, izolacija bolesnika, higijena ruku, te čišćenje i dezinfekcija okoline bolesnika. Jedna od najučinkovitijih mjera za ograničavanje širenja *C. difficile* je obrazovanje osoblja. Jednako važno i učinkovito u prevenciji širenja je da zdravstveni djelatnici obavijeste pacijenta o važnosti pridržavanja mjera za sprečavanje širenja infekcije uzrokovane *C. difficile* i daju mu odgovore na pitanja.

Ovim istraživanjem željelo se istražiti i usporediti na temelju 22 znanstvena članka i njihovih autora učestalost pojave *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima, uvidjeti stope prijenosa infekcija proljeva uzrokovanog *C. difficile*, ponavlja li se bolest nakon prve infekcije uzrokovane *C. difficile*, te usporediti stope infekcija uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima. Podatci su prikupljeni pregledom i usporedbom objavljenih znanstvenih članaka u bazama podataka ( PubMed, Croatian Journal of Education, Croatian Journal of Infection, Hrčak, Acta Medica Croatica). Istraživanje je pokazalo da je učestalost infekcija uzrokovanih *C. difficile* velika. Najčešće se put prijenosa javlja između bolesnika u prostorijama gdje oni borave, a često slijede i recidivi nakon prve infekcije bolesti. Jednako tako uočava se porast stopa infekcija uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima.



KLJUČNE RIJEČI: *C. difficile*, liječenje, izolacija, prevencija infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, sestrinstvo

## Summary

*Clostridioides difficile* was first identefied in 1935. Word „*difficile*“ is derived from the latin „difficult“, which implies on difficult cultivation. Infections caused by *C. difficile* add costs to healthcare because of repeated hospitalizations, higher costs, and also represent frustration for the patient. The most common symptom is diarrhea that begins 5-10 days after the start of antibiotic therapy. The main causes of *C. difficile* are comorbidity and hospitalization. The most important is early diagnosis with the identification of the patient and also starting the therapy which controls the symptoms. *C. difficile* spores can be found on subjects which come into direct contact with the patient and also on the surfaces around the patient. Metronidazole, vancomycin and fidaxomycin are most commonly used in treatment. Recently, in the literature has been increasingly mentioned fecal transplantation as an alternative. The main goal is to achieve the restoration of the intestinal flora of the diseased person with the aim of transfering the bacteria of the intestinal flora of a healthy donor to the diseased patient. It is important to follow the prescribed guidelines for the treatment of *C. difficile* infection according to the patients clinical picture. Prevention of the infection with *C. difficile* in hospitals is very important because of reducing antibiotic consumption. Patient isolation, hand hygiene and enviromental cleanup and disinfection are also important. One of the most effective measures to limit the spread of *C. difficile* is staff education. It is important for healthcare proffesionals to in form the patient about the spread of *C. difficile* infection.

On the basis of 22 scientific articles, the aim of this study was to investigate and also compare the incidence of *C. difficile* in different countries and continents, see the rates of diarrhea transmission, recurrence of the disease after the first *C. difficile* infection and compare the rates of *C. difficile* infections in different countries and continents. Data for this research were collected by reviewing and comparing published scientific articles in databases ( PubMed, Croatian Journal of Education, Croatian Journal of Infection, Hrčak, Acta Medica Croatica ). The study found that the incidence of *C. difficile* infections is high. The transfer pathway takes place between patients in the rooms where they are staying, and relapses are often after the first infection of the disease. It has been proven that the rate of *C. difficile* infections in different countries and continents.



Keywords: *C. difficile*, treatment, contact isolation, prevention of healthcare associated infections, nursing

**Sveučilište Sjever**
Sveučilišni centar Varaždin
104. brigade 3, HR–42000 Varaždin

# Prijava završnog rada

## Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za sestrinstvo

STUDIJ preddiplomski stručni studij Sestrinstva

PRISTUPNIK Dejana Prepelić | MATIČNI BROJ 1890/336

DATUM 26.8.2019. | KOLEGIJ Osnove prevencije i kontrole bolničkih infekcija

NASLOV RADA Mjere kontrole širenja infekcije uzrokovane s Clostridium difficile

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU Control measures for the spread of infection caused by Clostridium difficile

MENTOR Mihaela Kranjčević-Ščurić, mag.med.techn. | ZVANJE predavač

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. doc.dr.sc. Tomislav Meštrović, predsjednik
2. Mihaela Kranjčević-Ščurić, mag.med.techn., mentor
3. dr.sc. (R.Slov.) Jurica Veronek, član
4. dr.sc. Irena Canjuga, zamjenski član
5.

## Zadatak završnog rada

BROJ 1113/SS/2019

OPIS

Clostridium difficile je anaerobna, gram pozitivna bakterija. Do proljeva dolazi ako se radi o toksigenom soju i povezana je sa uporabom antibiotika. Infekcija povezana s C. difficile jedna je od najučestalijih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi danas. Utječe na bolnički morbiditet i mortalitet. Produljuje liječenje, te povećava troškove samog bolničkog liječenja. Ima izuzetno velik epidemiološki karakter obzirom da na nju djeluje vrlo malo dezinficijensa i antiseptika, otežavajuća je okolnost i njezin dugi vijek preživljavanja u obliku spore (do godinu dana). Brzina prepoznavanja simptoma, testiranje stolice i kontaktne mjere izolacije uz adekvato čišćenje i dekontaminaciju prostora glavna su strategija prevencije širenja i epidemije. U radu će se :
- definirati C. difficile, objasniti patofizilogiju nastanka bolesti, kliničku sliku, te navesti načine liječenja
- opisati metode kontaktne izolacije sa problemima pri uvođenju mjera
- ukazati na ulogu medicinske sestre u liječenju infekcije uzrokovane C. difficile
- ukazati na važnost prepoznavanja simptoma, testiranje stolice te uvođenja kontaktne mjere izolacije
- ukazati na važnost adekvatnog čišćenja i dekontaminaciju prostora kao mjere prevencije
- prikazati rezultati usporedbe podataka na temelju različitih znanstvenih članaka i autora, učestalost pojave C. difficile po bolnicama, u razvijenim i nerazvijenjim zemljama svijeta.

ZADATAK URUČEN 19.09.2019 | POTPIS MENTORA Mihaela Kranjčević-Ščurić

SVEUČILIŠTE SJEVER

# Popis korištenih kratica

***C. difficile*** *Clostridium difficile*

**Sur.** Suradnici

# Sadržaj

1. Uvod ..... 1

1.1. Patofiziologija ..... 2
1.2. Klinička slika ..... 2
1.3. Čimbenici rizika ..... 3

2. Epidemiologija ..... 4

2.1. Stopa prevalencije i incidencije ..... 4

3. Dijagnostika ..... 7
4. Prijenos *C. difficile* u bolnici ..... 8
5. Antibiotici ..... 9

5.1. Metronidazol ..... 9
5.2. Vankomicin ..... 10
5.3. Fidaksomicin ..... 11
5.4. Fekalna transplantacija ..... 11

6. Liječenje i prevencija ..... 14
7. Mjere kontrole širenja infekcije uzrokovane *C. difficile* ..... 15

7.1. Metode kontaktne izolacije ..... 15
7.2. Problem pri uvođenju mjera ..... 16
7.3. Higijena ruku ..... 16
7.4. Zaštitna odjeća ..... 17
7.5. Čišćenje okoliša ..... 17
7.6. Medicinska oprema ..... 18

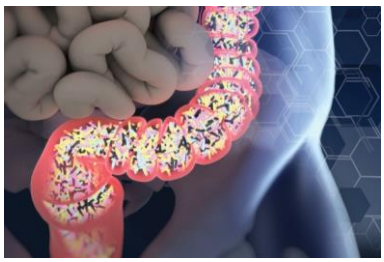
8. Uloga medicinske sestre u obrazovanju ..... 20
9. Cilj i hipoteze istraživanja ..... 21

9.1. Metode istraživanja ..... 21

10. Rezultati ..... 22
11. Rasprava ..... 32
12. Zaključak ..... 35
13. Literatura ..... 38

# 1. Uvod

*Clostridioides difficile* je prvi puta identificirana i opisana 1935. godine. Riječ „*difficile*“ potječe od latinske riječi „težak“ što ukazuje na otežanu kultivaciju (Matas, I., Medić, A., Leto, I., i Dželalija, B. 2016). *C. difficile* je anaerobna, gram pozitivna, sporogena bakterija koja je rasprostranjena u prirodi, tlu i vodi. Spore se mogu naći na različitim površinama i predmetima, te su otporne na različite dezinficijense i temperature, pa se mogu u formi spore zadržati na površinama mjesecima, ali i godinama. Ponekad se javlja u probavnom sustavu životinja, zdrave djece i odraslih ljudi (Petrović, T., i Jakovac, S. 2018). Infekcija povezana s *C. difficile* jedna je od najučestalijih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi danas koja utječe na bolnički morbiditet i mortalitet, te produljuje liječenje i povećava troškove liječenja (Čivljak, R., Bukovski, S., Bambir, I., Stanić, M., Torić, L., Sović, S., i Čeljuska Tošev, E. 2014). *C. difficile* izlučuje se stolicom domaćina. Isto tako mogu biti unešene sporama kontaminiranom hranom, vodom i preko prljavih ruku (Stojanović, P., Kocić, B., Ranđelović, G., Stanković-Đorđević, D., Miljković-Selimović, B., Mladenović-Antić, S. i Babić, T. 2007). Prema istraživanjima *C. difficile* glavni je uzrok proljeva i pseudomembranoznog kolitisa koji je povezan s antibioticima (Kyne, L., Hamel, M. B., Polavaram, R., i Kelly, C. P. 2002). Tipična manifestacija *C. difficile* su abdominalni bolovi i grčevi uz proljevastu stolicu. Stolica je tekuća, sluzava, prljavo-zelenkasta, neugodnog mirisa i često se javlja uz povišenu temperaturu nekoliko dana nakon uzimanja antibiotika (Stojanović, P. i sur. 2007). Jedan od poznatih čimbenika za infekciju uzrokovanu *C. difficile* je antibiotski poremećaj normalne crijevne flore (Dial, S., Alrasadi, K., Manoukian, C., Huang, A., i Menzies, D. 2004). Normalna flora kolona ne dopušta veći porast *C. difficile*, ali ako zbog djelovanja antimikrobne terapije dođe do smanjenja broja bakterija normalne flore, dolazi do povećanja broja *C. difficile*, samim time dolazi do proljeva ako se radi o toksigenom soju (Skuhala, T., i Čajić, V. 2005). Autori u istraživanjima navode kako se *C. difficile* u sastavu crijevne flore nalazi u oko 7% bolesnika pri samom prijemu u bolnicu. Navode i da se tijekom hospitalizacije zarazi još 21% bolesnika (Skuhala, T., i Čajić, V. 2005). U izvještajima autora iz Sjedinjenih Američkih država bolest povezana s *C. difficile* tijekom 1990. godina bila je stabilna, te se kretala oko 30- 40 slučajeva na 100.000 stanovnika. U istom istraživanju navode da se tijekom 2000-ih utrostručila zajedno s brojem teških i smrtnih slučajeva (Petković, D., i Vuković, B. 2017). Ponavljajuća bolest povezana s *C. difficile* ima utjecaj na pacijenta, ali i na ostala mjesta koja imaju rizik za kontaminaciju okoliša s bakterijom (Lowy, I., Molrine, D. C., Leav, B. A., Blair, B. M., Baxter, R., Gerding, D. N. i Hay, C. A. 2010). Učestalost infekcije i širenja *C. difficile* raste u bolnicama diljem svijeta, a kao posljedica primjene antibiotika širokog spektra (Kyne, L., i sur. 2002).



Slika 1. Bakterija uzrokovana *C. difficile*
https://www.idse.net/Review-Articles/Article/10-17/Clostridium-difficile-Infection-Management-Today-and-Tomorrow/44634 Pregledano 26.03.2019.

## 1.1. Patofiziologija

Glavni uzrok *C. difficile* je proljev povezan s antibioticima i pseudomembranoznim kolitisom kod ljudi. Ova stanja započinju s kolonizacijom debelog crijeva pomoću *C. difficile*, nakon čega slijedi proizvodnja dva velika toksina, toksina A i B (Calabi, E., Ward, S., Wren, B., Paxton, T., Panico, M., Morris, H., i Fairweather, N. 2001). Toksin A ima lokalni, enterotoksični učinak, dok toksin B ima citotoksin sa sustavnim učinkom. Od 1987. godine dokazano je da određeni sojevi produciraju i treći toksin, no njegova uloga još uvijek u potpunosti nije razjašnjena (Petrović, T., i Jakovac,S. 2018). Enterotoksin A i citotoskin B predstavljaju glavne faktore virulencije za *C. difficile* (Vonberg, R. P., Kuijper, E. J., Wilcox, M. H., Barbut, F., Tüll, P., Gastmeier, P.i Daha, T. 2008). Trenutno postoje različiti dijagnostički testovi za prepoznavanje *C. difficile*. Detekcija jednog ili oba toksina *C. difficile* može se proizvesti testom citotoksičnosti ili enzimski vezanim imunotestovima. Alternativne metode za dijagnosticiranje proljeva povezanog s *C. difficile* su uzgoj *C. difficile* koji proizvodi toksin u anaerobnim uvjetima ili izravno iz stolice (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Osjetljivost enzimskih imunotestova je niska i postoji mogućnost izdavanja lažno negativnih rezultata testiranja (Matas, I., i sur. 2016).

## 1.2. Klinička slika

Klinički značaj uočen je sedamdesetih godina prošlog stoljeća kada ga se povezuje sa pseudomembranoznim kolitisom. Najčešći simptom je proljev koji počinje obično 5-10 dana nakon početka antibiotske terapije. Autori navode kako u svijetu infekcije koju uzrokuje *C. difficile* postaje najčešći uzrok proljeva stečenih u bolnici. Do 5 % zdravih osoba nosi *C. difficile* u crijevima kao dio svoje normalne flore bez simptoma. Podatci u literaturi navode da kliconoštvo može doseći do 20% osoba u ustanovama za dugotrajni boravak i 14% kod

hospitaliziranih starijih bolesnika na akutnim internističkim odjelima (Matas, I., i sur. 2016). Infekcija uzrokovana *C. difficile* može se javiti od blagog, samolimitirajućeg proljeva, pa sve do teškog pseudomembranoznog kolitisa i megakolona koji može završiti smrću (Petrović, T., i Jakovac, S. 2018). Učinkovito kliničko prepoznavanje, brza i pravilna laboratorijska dijagnostika, te mjere kontrole infekcije smanjile su broj bolničkih infekcija uzrokovanih *C. difficile*. U provedenom istraživanju Američka studija je pokazala, da je 94 % infekcija uzrokovanih *C. difficile* povezano sa zdravstvenim sustavom (Rupnik, M., Sočan, M., Kevorkijan, B. K., i Lejko-Zupanc, T. 2013).

## 1.3. Čimbenici rizika

*C. difficile* je najznačajniji, ali i najčešći uzročnik proljeva povezan s uporabom antibiotika koja može imati ozbiljne posljedice. Glavni uzroci pojave *C. difficile* su komorbiditet i hospitalizacija (Beus, A. 2011). Učestalost *C. difficile* kod bolesnika nakon dva tjedna hospitalizacije iznosi 10%, a nakon mjesec dana iznosi i do 50% (Čivljak R. i sur. 2014). Dodatni čimbenik rizika vjerojatno je slabi imuni odgovor na infekciju uzrokovanu *C. difficile*, te kronične upalne bolesti crijeva. Infekcija nastaje zbog razaranja crijevne mikroflore koja inače funkcionira u dobrom međuodnosu s domaćinom (Beus, A. 2011). Čimbenici rizika za pojavu *C. difficile* također su ekspozicija antibiotiku ili kemoterapeutika, te prijenos *C. difficile* feko-oralnim putem. Postoje radovi koji ukazuju na znakovito smanjenje rizika razvoja proljeva povezanog s *C. difficile* kod bolesnika na antimikrobnoj terapiji koji su uzimali probiotike za oko 60,5% (Petković, D., i Vuković, B. 2017). Smatra se da je smanjena kiselost želuca rizični čimbenik, sukladno tome neovisni čimbenik rizika mogu biti inhibitori protonske pumpe zbog svoje jačine (Dial, S., i sur. 2004). Učestalost infekcije *C. difficile* veća je kod hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi (Čivljak, R., i sur. 2014).

# 2. Epidemiologija

Sojevi uzrokuju epidemije, a imaju i znatno veću sposobnost sporulacije i mogu preživjeti većinu procesa dezinfekcije (Petrović, T., i Jakovac, S. 2018). Od kasnih 1980-ih dobiva sve veću pozornost zbog povećane pojave u svijetu i izbijanje proljeva povezane s *C. difficile* u bolnicama (Thomas, C., Stevenson, M., i Riley, T. V. 2003). Sve se učestalije opisuju i epidemije na području Sjedinjenih Američkih država i Kanade od 2003. godine (Matas, I., i sur. 2016). Od 2002. godine, epidemija *C. difficile* povezana je s visokom stopom smrtnosti (Pépin, J., Saheb, N., Coulombe, M. A., Alary, M. E., Corriveau, M. P., Authier, S. i Nguyen, M. 2005). Epidemije su češće na gerijatrijskim odjelima i na odjelima za produljeno liječenje. Na području zemalja članica EU u bolnicama akutnog tipa godišnje se registrira 123 997 slučajeva infekcija uzrokovanih s *C. difficile*, a da je povezano sa zdravstvenom skrbi bolesnika, što navode autori ovog istraživanja (Matas, I., i sur. 2016). Bolnice i ustanove za dugotrajno liječenje su jedan od važnih rezervoara za razvoj infekcije *C. difficile*, tamo se spore endemskih sojeva lako zadržavaju u okolini dugo vremena, te uzrokuju infekcije. U slučaju virulentnih sojeva ili zbog pomanjkanja bolničke higijene, vrlo lako se mogu razviti manje ili veće epidemije (Rupnik, M., i sur. 2013). Vonberg i suradnici navode kako je ukupno 36 epidemija uzrokovanih *C. difficile* trenutno pohranjeno u bazi podataka Outbreak o epidemijama. U njih 19 put prijenosa nije mogao biti određen ili ga autori nisu opisali, u preostalih 17 širenje patogena dogodilo se kontaktom putem prijenosa spora na rukama osoblja, širenjem s pacijenta na pacijenta ili neizravno iz onečišćenog okoliša. U objavljenom izvješću o epidemiji infekcija uzrokovanih *C. difficile* na gerijatrijskom odjelu autor je izvijestio da je kohortiranje zaraženih pacijenata na jednom odjelu s jednim medicinskim timom ključni način ograničavanja širenja infekcije (Vonberg, R. P., i sur. 2008). U bolnicama se *C. difficile* može prenijeti s pacijenta na pacijenta, najčešće je to rukama zdravstvenih djelatnika, putem zagađenih površina ili predmeta. Može uzrokovati velike ili manje epidemije infekcija, te predstavlja veliki izazov za stručnjake za kontrolu infekcija (Ribič, H. 2015).

## 2.1. Stopa prevalencije i incidencije

Porast smrtnosti infekcije uzrokovane *C. difficile* koja se bilježi od 2000. godine povezana je s pojavom hipervirulentnog soja *C. difficile* ribotip 027.

Karakteriziran je znatno jačom produkcijom toksina A i B, rezistencijom na flourokinolone i stvaranja binarnog toksina (Beus, A. 2011). Istovremeno se u Sjevernoj Americi zapaža sve veći

broj oboljelih u dječjoj populaciji. Bilježi se preko 50% više oboljelih, a da nije vezano za antibiotsku terapiju. Oko 20% bolesnika koji su preboljeli prvi napad, oboljet će ponovo. Kod 45% bolesnika koji su imali jedan recidiv, ponavljaju se epizode infekcije uzrokovane *C. difficile* mjesecima, ali i godinama (Beus, A. 2011). Iz stručnih i znanstvenih publikacija podatci stope smrtnosti kreću se od 6 do 30%, te je u stalnom porastu (Matas, I., i sur. 2016). U istraživanju provedenom u Sloveniji autor Rupnik navodi kako je u gotovo 24- godišnjem razdoblju od 1990. do 01.08.2013. godine, bilo 900 prijava o infekciji *C. difficile*. Bilo je više zaraženih žena sa 59,3%, nego muškaraca sa 40,6%, najviša prijavljena incidencija bila je u dobi od 75 godina, a većina infekcija uzrokovanih *C. difficile* imala je blagi tijek (Rupnik M., i sur. 2013). Nakon prvog napada, unutar 1-3 mjeseca, najčešće unutar 2 tjedna uslijedio je recidiv u oko 25% slučajeva, a u 45% slučajeva uslijede dugotrajne rekurirajuće epizode *C. difficile* (Petković, D., i Vuković, B. 2017). Dobra procjena financijskog i kliničkog opterećenja proljeva uzrokovanog *C. difficile* pomogla bi u procjeni izdataka za zdravlje i preživljavanje. Nadalje, pomogla bi i u otkrivanju novih terapija ili preventivnih mjera za kontrolu bolesti (Kyne, L., i sur. 2002).

Većina bolesnika razvije recidiv unutar dva mjeseca nakon primjene oralne terapije vankomicinom ili metronidazolom. U ovom istraživanju navode se podatci da prijavljena stopa recidiva varira od 5% do 66%, no stopa od 20% citirana je kao srednja stopa recidiva nakon terapije vankomicinom ili metronidazolom (Fekety, R., McFarland, L. V., Surawicz, C. M., Greenberg, R. N., Elmer, G. W., i Mulligan, M. E. 1997). Vonberg i suradnici navode kako se primijetilo smanjenje incidencije za 73% kao rezultat ranih mjera izolacije, aktivnog početnog nadzora, dezinfekcije površine okoliša i rane terapije za infekcije uzrokovane *C. difficile*. Stopa prijenosa među hospitaliziranim pacijentima značajno varira i može iznositi čak 25% (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Stope infekcije *C. difficile* u Sjedinjenim Američkim državama utrostručile su se od 2000. do 2005. godine, a morbiditet i smrtnost bolesti su se povećali, osobito među starijim osobama. Jasno je da postoji potreba za učinkovitijim mjerama kontrole i prevencije infekcije kako bi se smanjila incidencija *C. difficile* i ozbiljnost bolesti (Gerding, D. N., Muto, C. A., i Owens Jr, R. C. 2008). Sve bolnice trebale bi aktivno pratiti težinu i stopu *C. difficile* koji je stečen u bolnicama, kao dio svojih programa kontrole infekcije, tako da mogu odrediti je li stopa prihvatljiva i brzo otkriti bilo kakvo povećanje učestalosti i smrtnosti povezane s *C. difficile*. Pokazalo se da su dvije intervencije učinkovite u prekidu prijenosa bolesti tijekom izbijanja *C. difficile*, a to je dezinfekcija s hipokloritom kako bi se smanjilo onečišćenje okoliša, te korištenje djelotvornih mjera opreza tijekom kontakta s pacijentom radi sprječavanja prijenosa (Gerding, D. N., i sur. 2008). Nedavna studija iz Kanade izvijestila je da nije došlo do promjene u učestalosti *C. difficile* nakon jačanja postupaka kontrole infekcije, ali nakon provedbe programa antimikrobnog nadzora slijedilo je značajno smanjenje

incidencije. U praksi, u gotovo svim situacijama u kojima se povećava stopa *C. difficile*, promjene u primjeni antibiotika provode se uz poboljšanje mjera kontrole infekcije. Stoga je teško procijeniti stvarni učinak restriktivnih mjera kontrole antibiotika na stopu infekcija uzrokovanih *C. difficile* (Vonberg, R. P., i sur. 2008).

# 3. Dijagnostika

U mikrobiološkom laboratoriju dijagnostika se provodi prema smjernicama (Matas, I., i sur. 2016). Vrlo je bitna rana dijagnoza uz identifikaciju bolesnika, te početak terapije. Kod bolesnika kada se pojavi proljev bitno je pravovremeno uzeti uzorak stolice za *C. difficile* uz to da treba naglasiti da se samo vodenaste ili mekane stolice testiraju na *C. difficile*. Uzorak se treba brzo transportirati u mikrobiološki laboratorij u vremenu od 30 minuta od primitka uzorka stolice i obrade, te specijalist mikrobiolog javlja nalaz medicinskoj sestri za kontrolu infekcija (Matas, I., i sur. 2016). Uzorci stolice se testiraju enzimskim imunotestom kao testom probira na glutamat dehidrogenazu. Nakon toga se isti uzorak, čiji je rezultat probira pozitivan, testira na prisutnost *C. difficile* toksina A i B. U slučaju negativnog rezultata testiranja prvog uzorka stolice, testiranje se može ponoviti, ali je brza dijagnoza i izolacija svih bolesnika s *C. difficile* ključna (Matas, I., i sur. 2016). Nedavne studije o *C. difficile* usredotočene su na dijagnostičke metode i strategije liječenja, ali je relativno malo pažnje posvećeno bolesnicima koji imaju ponavljajuće epizode *C. difficile* (Fekety, R., i sur. 1997).

# 4. Prijenos *C. difficile* u bolnici

Kontaminacija okoliša je razmjerna težini bolesti, kod teže bolesti kontaminacija *C. difficile* je veće (Ribič, H. 2015). Vrlo dobro je poznato da kontaminacija okoliša ima važnu ulogu u širenju proljeva povezanog s *C. difficile* (Roberts, K., Smith, C. F., Snelling, A. M., Kerr, K. G., Banfield, K. R., Sleigh, P. A., i Beggs, C. B. 2008). Budući da se *C. difficile* nalazi u stolici, svaka površina ili uređaj koji se kontaminira može poslužiti kao spremnik za spore *C. difficile* (Gerding, D. N., i sur. 2008). Postoji sumnja da bi se mogla pojaviti i kontaminacija kao posljedica diseminacije spora *C. difficile* iz zraka (Roberts, K., i sur. 2008). Prethodne studije navode kako nisu uspjele izolirati *C. difficile* iz zraka u bolnicama. Tijekom veljače 2006. godine i ožujka 2007. godine, u Velikoj Britaniji, u provedenom istraživanju cilj je bio kultivacija *C. difficile* iz zraka na odjelu za njegu starijih osoba. Istraživanje je dalo jasne dokaze o sporadičnoj distribuciji spora *C. difficile*. Ovo objašnjava zašto se proljev povezan s *C. difficile* tako često javlja u bolnicama i teško ga je iskorijeniti. Rezultati potvrđuju zabrinutost da trenutačne mjere kontrole *C. difficile* mogu biti neadekvatne. Poboljšana ventilacija odjela može pomoći u smanjenju širenja proljeva povezanog s *C. difficile* u zdravstvenim ustanovama (Roberts, K., i sur. 2008). Spore *C. difficile* mogu se naći na subjektima koji dolaze u izravan kontakt s pacijentom i na površinama oko pacijenta. Smatra se da pacijenti s proljevom predstavljaju glavni rezervoar za prijenos *C. difficile*, te su povezani s najvišim stupnjem kontaminacije okoliša (Vonberg, R. P., i sur. 2008).

Među istraživanim dijelovima kože, najčešće kontaminirana površina bila je prepona bolesnika, nakon toga slijedi koža na trbuhu, prsima, rukama i laktovima. Većina bolesnika je imala kožu kontaminiranu čak i nakon prestanka proljeva, šest dana nakon proljeva 70% bolesnika i 40% bolesnika devet dana nakon prekida proljeva. Koža pacijenta i neposredna okolina pacijenta mogu biti izvor kontaminacije ruku zdravstvenih radnika u vrijeme kada se pacijent pregledava. U slučaju neprikladne higijene ruku, spora *C. difficile* ostaje na koži ruku, a zdravstveni djelatnici ih mogu prenijeti rukama na druge pacijente, površine i predmete (Ribič, H. 2015). Prevalencija prijenosa *C. difficile* kod asimptomatskih i zdravih odraslih ljudi je više od 5%, ali više od polovice sojeva *C. difficile* izoliranih iz pojedinca bez simptoma su toksinogeni (Vonberg, R. P., i sur. 2008).

# 5. Antibiotici

Proljev uzrokovan antibioticima kreće se od blage neugode do za život opasnog proljeva. Praćen je dehidracijom, poremećajem elektrolita, grčevima, pseudomembranoznim kolitisom, toksičnim megakolonom i smrtnim ishodom ( Betica – Radić, L. 2000). Antibiotska terapija ili profilaksa  mijenja mikrofloru debelog crijeva i potencijalno dopušta proliferaciju, proizvodnju toksina i proljev (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Vjeruje se da su antibiotici najvažniji čimbenik rizika za proljev povezan s *C. difficile* tako što smanjuju rezistenciju kolonizacije crijeva, dopuštajući naknadnu kolonizaciju i infekciju s *C. difficile* (Thomas, C., i sur. 2003). Uporaba antibiotika trebala bi biti pristup utemeljen na dokazima kako bi se smanjila učestalost infekcije uzrokovane *C. difficile* (Vonberg, R. P., i sur. 2008). U kohortnom istraživanju od 1187 bolesnika u bolnici u Montrealu, u razdoblju od devetog mjeseca, počevši od kolovoza 2002. godine, proljev povezan s *C. difficile* razvilo se u 81. bolesnika koji su primali antibiotike dok su bili hospitalizirani. U analizi, *C. difficile* bila je značajno povezana s upotrebom inhibitora protonske pumpe (Dial, S., i sur. 2004). U kontroliranoj, prekinutoj vremenskoj seriji na gerijatrijskom odjelu, pokazalo se da povratne informacije o poboljšanju propisivanja antibiotika mogu biti uspješne u smanjenju uporabe antibiotika širokog spektra u korist tretmana s više patogena. Izmijenjeni režim antimikrobnog liječenja bio je povezan sa značajnim smanjenjem infekcija uzrokovanih *C. difficile*. Preporuča se nadzor bolničke uporabe antibiotika od strane farmaceuta, u bliskoj suradnji s medicinskim mikrobiolozima. Vjeruje se da izlaganje antibioticima dovodi do poremećaja u normalnoj gastrointestinalnoj mikroflori, to može dovesti do proljeva nakon stjecanja i proliferacije *C. difficile*. Smatra se da probiotici vraćaju ravnotežu mikroflore crijeva kada se daju oralno pacijentima. Trenutno postoji malo podataka o liječenju ili prevenciji *C. difficile* probioticima (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Agresivno ograničavanje visokorizičnih antibiotika, prevencija dugoročne terapije i izbjegavanje neprikladnog propisivanja prvi su koraci u smanjenju visoke učestalosti infekcije uzrokovane *C. difficile*. Također postoji potreba za kontinuiranom obukom medicinskog osoblja o odgovarajućoj antimikrobnoj uporabi (Vonberg, R. P., i sur. 2008).

## 5.1. Metronidazol

Metronidazol je derivat nitroimidazola, te se primarno  koristi u liječenju amebijaze, početkom osamdesetih godina prošlog stoljeća pokazao se efikasnim u liječenju infekcije uzrokovane *C. difficile* (Stojanović, P., i sur. 2007). Metronidazol se resorbira u tankom crijevu,

te se izlučuje u upalno promijenjenom kolonu (Beus, A. 2011). Doze oralno primijenjenog metronidazola su 250-500 mg, tri do četiri puta na dan, kroz sedam do petnaest dana. U literaturi se navodi kako je to propisano prema preporukama Američkog gastroenterološkog društva. Metronidazol se smatra prvim izborom u liječenju *C. difficile*. Starije kliničke studije pokazale su vrlo dobar inicijalni odgovor kod oko 95% bolesnika liječenih metronidazolom. Novije studije navode porast broja bolesnika kod kojih klinički odgovor na liječenje metronidazolom nije zadovoljavajući ( Kovačević, N., Čanak G., i Preveden, T. 1998).




Slika 5.1.1. Metronidazol
https://dinhnghia.vn/metronidazol-250mg-la-thuoc-gi.html Pregledano 26.03.2019.

## 5.2. Vankomicin

Vankomicin pripada grupi glikopeptidnih antibiotika. Primjenjivan je u tretmanu stafilokoknog enterokolitisa i proljeva nastalih nakon uzimanja klindamicina prije nego je *C. difficile* otkriven kao uzročnik ovih oboljenja. Između 1977. i 1980. godine liječnici su najčešće propisivali vankomicin u terapiji potvrđenih slučajeva infekcije uzrokovane *C. difficile* tijekom sedam do četrnaest dana. Kod 90% tretiranih bolesnika došlo je do kliničkog poboljšanja (Stojanović, P., i sur. 2007). Primijenjene doze vankomicina su bile od 125 do 500 mg, primjenjivalo se četiri puta dnevno, što se pokazalo efikasnim. Studije rađene nakon 1980. godine potvrđuju da je oralno davan vankomicin efikasan kod 86-100% bolesnika, ali oralno davan vankomicin ima ograničenu apsorpciju (Stojanović, P., i sur. 2007). Kod teških kliničkih oblika *C. difficile*, vankomicin peroralno ima prednost u liječenju bolesnika, primijenjen intravenozno ne dospijeva do kolona, pa se daje preko nazogastrične sonde ili klizme (Beus, A. 2011).




Slika 5.2.1. Vankomicin

https://www.americanpharmawholesale.com/store.php/AmericanPharmaWholesale/pd9063002/vancomycin_5_g_vial_by_mylan_institutional Pregledano 26.03.2019.

## 5.3. Fidaksomicin

Za liječenje druge i sljedeće faze bolesti preporučuje se osim vankomicina i fidaksomicin. Fidaksomicin je makrociklični baktericidni antibiotik indiciran kod odraslih za liječenje infekcija uzrokovanih *C. difficile*, prethodno liječenog peroralnim metronidazolom i/ili vankomicinom, a dozira se peroralno 2 x 200 mg kroz deset dana (Petković, D., i Vuković, B. 2017). U literaturi se navodi istraživanje koji ima cilj prikazati efikasnost i sigurnost primjene antibiotika fidaksomicina u liječenju infekcije uzrokovane *C. difficile* kod 83-godišnje bolesnice. Lijek se pokazao kao efikasan i superioran u liječenju srednje teškog rekurirajućeg *C. difficile* (Petković, D., i Vuković, B. 2017).




Slika 5.3.1. Fidaksomicin

https://www.idstewardship.com/drugs/fidaxomicin/ Pregledano 26.03.2019.

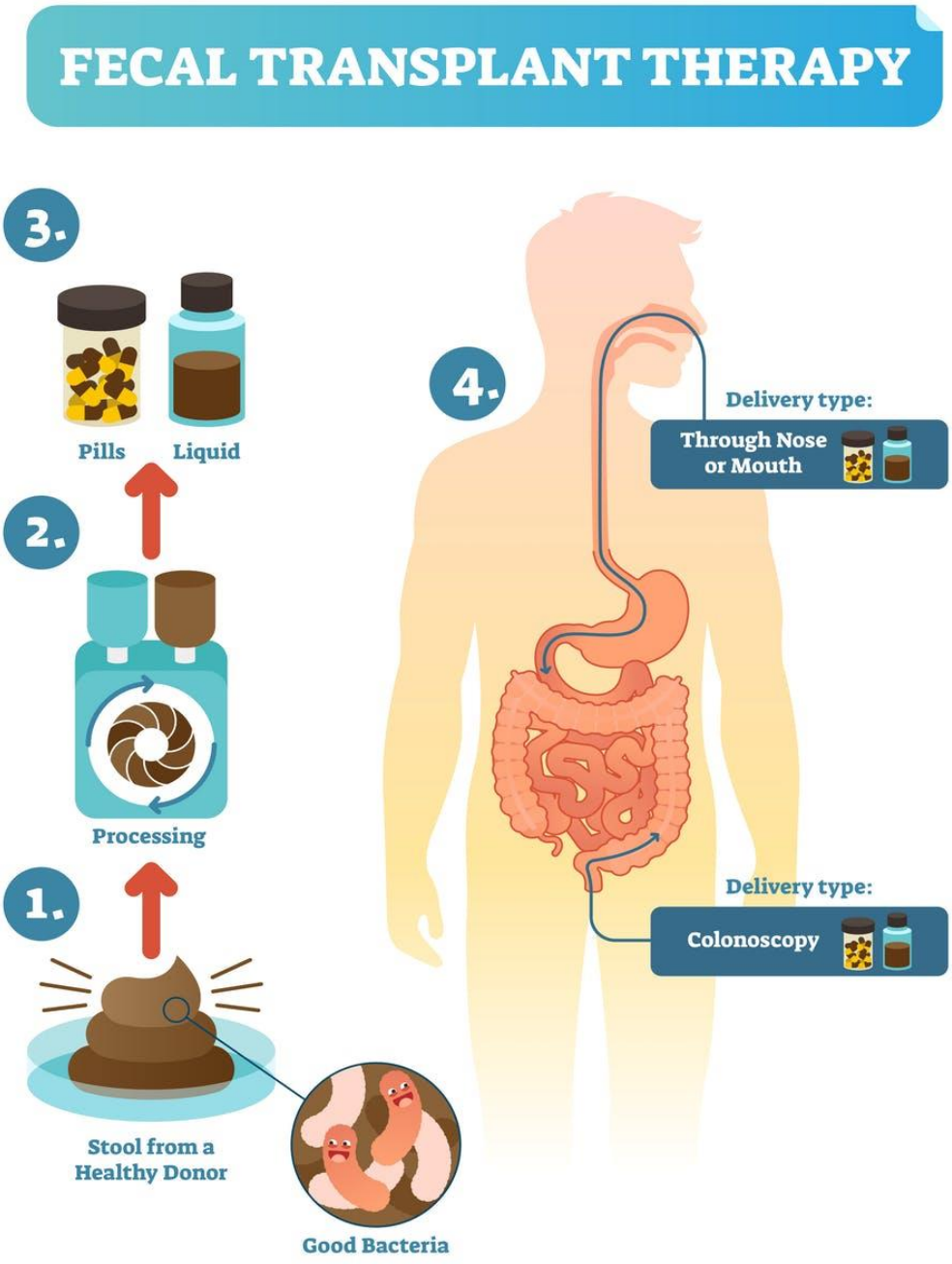
## 5.4. Fekalna transplantacija

U literaturi se u novije vrijeme kao alternativa sve češće spominje fekalna transplantacija. Želi se postići obnova crijevne flore oboljele osobe s ciljem da se u crijevo oboljele osobe prenose bakterije crijevne flore zdravog donora (Čivljak, R., i sur. 2014)

Transfer mikrobiote s jedne na drugu osobu tijekom povijesti koristila se u raznim kulturama kao dio tradicionalne medicine. Ideja je stara gotovo dvije tisuće godina. Pojam mikrobiote tada nije postojao niti se uopće govorilo o sadržaju same stolice. Autor Štimac D. u svojem znanstvenom članku navodi kako prvi zapis o takvom postupku datira iz tradicionalne kineske medicine u četvrtom stoljeću. Sama mikrobiota se kod čovjeka razlikuje u zdravlju i bolesti (Štimac D. 2019). Autor znanstvenog članka Beus A. navodi kako mehanizam djelovanja fekalne transplantacije nije posve jasan, ali ako je na vrijeme primijenjena ima dugotrajan uspjeh (Beus, A. 2011).

Tehnologija transfera stolice omogućava da se transfer može primatelju transferirati na više načina. Najrasprostranjeniji je putem kolonoskopije gdje se doseže područje završetka tankog crijeva i početka debelog crijeva. Alternativna metoda je putem klizme ako se doseg transfera želi ograničiti samo na završne segmente debelog crijeva (Štimac D. 2019). Davanje mješavine anaeroba u klizmi može rezultirati uklanjanjem *C. difficile* (Beus, A. 2011). Jednako tako transfer se može obaviti i preko nazojejunalne sonde gdje transferirana mikrobiota prolazi kroz čitavo tanko i debelo crijevo, pa to može utjecati na izlječenje. Pripravljaju se i kapsule koje se mogu unijeti peroralnim putem. Najprihvaćenija indikacija za tretman transferom fekalne mikrobiote je infekcija *C. difficile* kod bolesnika koji je rezistentan na antibiotike. Davatelji trebaju biti zdrave osobe, kod koje su isključene infektivne bolesti, gastrointestinalna oštećenja, ekspozicija antibioticima i imunosupresivima u posljednja tri mjeseca. Nadalje trebaju imati negativne testove krvi i stolice na brojne viruse i bakterije. U literaturi se navodi kako su meta-analize pokazale visoke primarne i konačne postotke izlječenja kod infekcije s *C. difficile* od 84%, odnosno 95% (Štimac D. 2019). U literaturi se navodi kako je publicirano više studija koje pokazuju da 85-90% bolesnika tretiranih fekalnom transplantacijom ne razvijaju infekciju uzrokovanu *C. difficile* u razdoblju praćenja od 3 do 5 godina. Razvija se i imunoterapija u vidu monoklonskih protutijela protiv toksina A i B, kao i cjepivo protiv *C. difficile* (Petković, D., i Vuković, B. 2017).

Fekalni uzorak za transfer može se pripremiti kao svježi ili smrznut. Unutar 6 sati od defekacije može se upotrijebiti svježa stolica. Smrznuti fekalni materijal mora se pohraniti na -80 °C. Na dan fekalne infuzije suspenzija stolice treba se zagrijati na 37 °C da se može učiniti transfer. Podaci u literaturi govore kako je u Kliničkom bolničkom centru u Rijeci izvedeno ukupno 14 postupaka na 6 bolesnika s indikacijom *C. difficile* s uglavnom vrlo dobrim učinkom. Važno je spomenuti da je fekalna mikrobiota jedan od novih pristupa u medicini, s prirodnim transferom mikrobiote zdravog davatelja bolesniku s potencijalno izlječivom bolešću (Štimac D. 2019).




Slika 5.4.1. Terapija fekalnom transplatacijom http://theconversation.com/stool-transplantation-shows-promise-treating-cancer-therapy-side-effect-106657 Pregledano 26.03.2019.

# 6. Liječenje i prevencija

Bakterija *C. difficile* je godine 1978. prepoznata je kao uzrok pseudomembranoznog enterokolitisa kod bolesnika liječenih antibioticima (Ribič, H. 2015). Kod antibiotske terapije važno je započeti s primjenom specifične antibiotske terapije i pridržavati se propisanih smjernica za liječenje infekcije *C. difficile* prema kliničkoj slici bolesnika (Matas, I., i sur. 2016). U prevenciji recidiva postoje drugi pokušaji liječenja kao što su primjena alternativnih antibiotika, preparati koji vežu toksine, korištenje probiotika i prebiotika, fekalna obnova ili imunološko liječenje (Beus, A. 2011). U literaturi se navodi kako od 100 bolesnika s najmanje jednim uzorkom tekuće stolice i kontrolnom skupinom sa stolicom, svaki pacijent je proveo najmanje 48 sati u bolnici prije uzorkovanja. Boravkom pacijenta u bolnici i trajanje liječenja antibioticima, uočava se značajna razlika u nalazima između bolesnika s *C. difficile* i bolesnika iz kontrolne skupine s pozitivnim bakterijama. Studije potvrđuju važnost pronalaženja bolesti povezane s *C. difficile* u 4% hospitaliziranih bolesnika (Kocić, B., i Stojanović, P. 2008). Od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika, prema jednom istraživanju u Americi, 15% bolesnika razvilo je bolest povezanu s *C. difficile*, samim time liječenje se produljilo prosječno za 3,6 dana, a troškovi liječenja porasli su za 54% u odnosu na bolesnike koji nisu razvili bolest. Nakon dva tjedna hospitalizacije učestalost infekcije *C. difficile* iznosi 10%, nakon četiri tjedna hospitalizacije iznosi 50% (Čivljak, R., i sur. 2014). *C. difficile* se nakon prve faze bolesti može ponovno javiti u 8-50% bolesnika. Prekid antibiotske terapije prva je mjera u liječenju infekcije uzrokovane *C. difficile* (Stojanović, P., i sur. 2007). U literaturi se navodi podatak kako rezultati triju nezavisnih studija pokazuju da se kod 15-23% bolesnika spontano javlja povlačenje simptoma tijekom 48-72 sata nakon prekida antibiotske terapije. U svakodnevnom radu nemoguće je predvidjeti spontano povlačenje simptoma kod bolesnika. Često prođe nekoliko dana od početka simptoma do postavljanja dijagnoze, pa samim time odlaganje etiološke terapije podrazumijeva pogoršanje kliničkog stanja bolesnika. Etiološka terapija podrazumijeva efikasnu pripremu antibiotika kojim se uništava *C. difficile* (Stojanović, P., i sur. 2007). Prevencija infekcije uzrokovane *C. difficile* u bolnicama vrlo je važna zbog smanjene potrošnje antibiotika (Ribič, H. 2015).

# 7. Mjere kontrole širenja infekcije uzrokovane *C. difficile*

## 7.1. Metode kontaktne izolacije

Metode kontaktne izolacije podrazumijevaju smještaj bolesnika u zasebne sobe ili njihovo kohortiranje. Važno je korištenje zaštitnih sredstava kao što su maske, pregače, rukavice, te prema potrebi naočale. Sve to se primjenjuje za bolesnike inficirane mikroorganizmima, kako bi se spriječio sam prijenos na druge bolesnike, zdravstvene djelatnike, te osobe koje posjećuju bolesnike (Kranjčević-Ščurić, M., Ščurić, I., Živoder, I., Kolundžić, S., i Cajhen, A. 2016). Kohortiranje bolesnika na odjelu može se razmatrati ukoliko klinička praksa ne dopušta izolaciju simptomatskih bolesnika u jednokrevetne sobe na odjelu. Svi materijali koji se koriste u izolaciji, ne koriste se nigdje drugdje. Vrlo je bitno naglasiti da što manje ljudi ulazi i izlazi iz izolacije. Bolesnik u izolaciji ima prava na sve dijagnostičke i terapijske postupke kao i svaki drugi bolesnik uz prethodne najave i planiranje izvedbe. Neophodno je da bolesnici koji pate od bilo kojeg oblika proljeva imaju zaseban WC. Ne bi se trebalo dopustiti korištenje općih sanitarnih čvorova za takve bolesnike. Dostupno je vrlo malo podataka o izlučivanju spora tijekom epizode proljeva povezanog s *C. difficile* (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Prema znanstveno relevantnim studijima, higijena ruku i okoliša, te standardne i kontaktne mjere osnovne su metode za sprječavanje širenja opasnih mikroorganizama u zdravstvenim ustanovama. Sve veće potrebe za izolacijom bolesnika dovele su do češćeg promišljanja o mjerama kontaktne izolacije na sigurnost bolesnika u svrhu prevencije nastanka neželjenih događaja. Najnovija istraživanja pokazala su da se kod prijenosa *C. difficile* kod 45% slučajeva radi o prijenosu iz rezervoara u okoliš ili od asimptomatskih kliconoša (Kranjčević-Ščurić, M., i sur. 2016.). Postignut je konsenzus da se izolacija može prekinuti, ako se mjere opreza zadrže sve dok se rad crijeva ne vrati u normalu najmanje 48 sati. Okoliš simptomatskih bolesnika je češće kontaminiran nego kod asimptomatskih nositelja. Nakon adekvatne terapije i normalan rad crijeva bolesnici mogu još uvijek imati toksine *C. difficile* u stolici. Najvažnije je da osnovne higijenske mjere moraju biti sastavni dio uobičajene svakodnevne prakse (Vonberg, R. P., i sur. 2008).



Slika 7.1.1. Mantil i rukavice potrebne kod kontaktne izolacije

https://www.contagionlive.com/news/shea-releases-guidance-on-duration-of-contact-precautions-for-mdr-infections Pregledano 26.03.2019.

## 7.2. Problem pri uvođenju mjera

Hospitalizirani bolesnici s kroničnim bolestima i komorbiditetima zahtijevaju liječenje dulji vremenski period, te je važno osigurati praznu sobu na bolničkom odjelu. Većina zdravstvenih ustanova ne posjeduje na svakom odjelu jednokrevetnu sobu. Unatoč navedenim problemima, odgovorni liječnik i glavna medicinska sestra trebali bi poduzeti mjere da se bolesnici s *C. difficile* organizacijski razmjeste po odjelu. Isto tako da se bolesnici s dobrim kliničkim stanjem otpuste kući, a sve s ciljem da se osigura zasebna soba (Matas, I., i sur. 2016). U implementaciji svih propisanih mjera za izolaciju rijetko koja zdravstvena ustanova može osigurati medicinsku sestru koja skrbi samo za navedenog bolesnika. Bitno je naglasiti da se svi planirani postupci kod bolesnika kod kojeg se treba provoditi zaštitna izolacija provede zadnji. Problemi koji se pojavljuju u većini zdravstvenih ustanova vezani su i uz održavanje bolničkih odjela, osobito kada treba osigurati spremačicu koja obavlja poslove samo na jednom radilištu (Matas, I., i sur. 2016).

## 7.3. Higijena ruku

Primarna mjera za smanjenje infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi je higijena ruku. Danas se koriste proizvodi na bazi alkohola. Izuzetak su ruke koje su u dodiru s tjelesnim tekućinama, sporogenim bakterijama ili su na očigled kontaminirane. Ako su ruke kontaminirane važno je oprati ruke vodom i sapunom. Bakterijske spore ne uništavaju se alkoholnim pripravcima. Bakterijske spore mogu se ukloniti iz ruku pranjem i ispiranjem koristeći tekući sapun ili antiseptičke detergente kao što je klorheksidin (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Kao vrlo važan dio mjere opreza pri kontaktu preporuča se korištenje rukavica za zaštitu ruku od kontaminacije *C. difficile*. Antiseptička sredstva ili pripravci za pranje ruku ne mogu pouzdano ukloniti spore *C. difficile*. Prema istraživanjima vrlo je jasna važnost upotreba rukavica, te je dokazano da je najučinkovitija u sprečavanju prijenosa *C. difficile* (Gerding, D. N., i sur. 2008).

Stoga je najvažnija uloga zdravstvenih radnika, koje treba poticati na obavezno nošenje rukavica kod skrbi za bolesnike povezane s *C. difficile*. Onečišćene rukavice treba ukloniti prije dodirivanja ne kontaminiranih površina. Tijekom uklanjanja rukavica može doći do onečišćenja ruku, te vrlo bitno pranje i sušenje ruku bez obzira na prethodno korištenje rukavica (Vonberg,

R. P., i sur. 2008). Treba naglasiti da rukavice ne zamjenjuju higijenu ruku. Kada se brinu za bolesnike s *C. difficile* skrbnici i članovi obitelji trebaju higijenu ruku vršiti sapunom i vodom, a ne s sredstvima za čišćenje koja se temelje na alkoholu (Gerding, D. N., i sur. 2008).



Slika 7.3.1. Pravilna higijena ruku

https://hr.carolchanning.net/zdorove/130931-bakteriya-klostridium-difficile.html Pregledano 26.03.2019.

## 7.4. Zaštitna odjeća

Pregače predstavljaju dodatni korak u standardnim mjerama predostrožnosti za kontrolu infekcije kako bi se spriječila kontaminacija redovite radne odjeće od strane infektivnih agensa. Autori navode kako *C. difficile* kontaminira uniforme medicinskih sestara tijekom rada. Preporuča se nošenje odgovarajućih plastičnih pregača/mantila. Neki autori navode da su uniforme medicinskih sestara bile *C. difficile*- pozitivne, te uniforme je osoblje pralo u kući, ali nije bilo podataka o tome jesu li uniforme bile izglačane ili kako su pohranjene. Treba naglasiti da bi kontaminacija *C. difficile* iz uniformi mogla predstavljati izravnu ili neizravnu kontaminaciju (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Nikako se ne preporuča pranje uniformi u kućnim uvjetima.

## 7.5. Čišćenje okoliša

Kontaminacija okoliša događa se kao rezultat proljeva povezanog s *C. difficile*, osobito ako bolesnici imaju velike količine tekuće stolice ili inkontinenciju stolice (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Na bolničkim odjelima i jedinicama intenzivne njege, kontaminacija *C. difficile* nađena je na 49% mjesta u prostorijama u kojima borave bolesnici s *C. difficile*, a u prostorijama u kojima borave asimptomatski nositelji nađena je na 29% mjesta. Najviše onečišćenja nalaze se na podovima i podlogama. Druga mjesta za koja se često utvrdi da su onečišćena uključuju prozore,

komode, toalete, plahte, tipke za pozivanje, vage, manžete za krvni tlak, elektroničke termometre, uređaje za kontrolu protoka za intravenske katetere i opremu za cijevi za hranjenje (Gerding, D. N., i sur. 2008). Nakon oslobađanja u okoliš, spore *C. difficile* mogu preživjeti dulji vremenski period. Razlog tome je njihova otpornost na tvari za sušenje, toplinu i dezinfekciju. Čišćenje samo detergentima može biti nedovoljno za okoliš kontaminiran *C. difficile,* te postoji potreba za učinkovitim sporocidnim proizvodima (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Autori navode kako se preporučaju dezinficijensi na bazi hipoklorita za redovitu uporabu pogotovo na često dodirivanim površinama u područjima za njegu pacijenata gdje nadzor ukazuje na prijenos *C. difficile* (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Natrijev hipoklorit u višim koncentracijama je neugodnog mirisa. Može uzrokovati koroziju na opremi i drugim neživim površinama ako se koristi duži vremenski rok, te može izazvati probleme s disanjem, posebno kod radnika koji obavljaju čišćenje (Gerding, D. N., i sur. 2008). Kvaterne otopine amonijaka također su korištene za dekontaminaciju *C. difficile* iz okoliša. Vodena peroksidna para se pokazala učinkovitom u eradikaciji *C. difficile,* te je ekološki i zdravstveno najprihvatljivija. Glutaraldehid je također djelotvoran u inaktivaciji spora *C. difficile,* ali zbog rizika za zdravlje ljudi i zbog sigurnosnih razloga za okoliš, ne bi se trebalo koristiti za dekontaminaciju okoliša (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Za iskorjenjivanje *C. difficile* spora iz okoline, maksimalna dopuštena koncentracija kemikalija može se razlikovati ovisno o nacionalnim zdravstvenim i sigurnosnim propisima. Svaka organizacija odgovorna je za čišćenje bolnica te mora imati posebne protokole za čišćenje soba bolesnika s *C. difficile*. Svi predmeti koje pacijenti i osoblje često dodiruju, trebali bi se dezinficirati najmanje jednom dnevno. U kliničkoj praksi važno je redovito educirati osoblje za čišćenje (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Iako je to teže primijeniti u kući, čišćenje površina kupaonice razrijeđenim hipokloritom, te pranjem ruku sapunom i vodom može smanjiti vjerojatnost recidiva bolesti kao posljedice reinfekcije bolesnika (Gerding, D. N., i sur. 2008).

## 7.6. Medicinska oprema

Za kontrolu izbijanja infekcije uzrokovane *C. difficile* treba koristiti predmete za jednokratnu uporabu. Kao primjer, rektalni termometri mogu odigrati značajnu ulogu u prijenosu *C. difficile*. Iako elektronički termometri ne moraju nužno biti kontaminirani s *C. difficile,* postoje brojna istraživanja u kojima su iz tih uređaja dobivene pozitivne kulture *C. difficile* (Vonberg, R. P., i sur. 2008). U literaturi autori navode da su otkrili da je 10 od 15 endoskopa kontaminirano *C. difficile* odmah nakon primjene kod bolesnika s *C. difficile*. Budući da jednokratna uporaba nije opcija za takvu skupu opremu, endoskopi se moraju uz puno pažnje obraditi prije daljnje uporabe. Dezinfekcija endoskopa per octenom kiselinom dovela je do inaktivacije spora *C.*

*difficile* nakon temeljitog čišćenja i vremena izlaganja od 5-10 minuta. Endoskopsko čišćenje nakon kojeg slijedi izlaganje sporocidnim dezinficijensima kao što je standardno u većini bolnica, treba biti dostatno za ubijanje spora *C. difficile*. Dodatni uređaji za koje se utvrdilo da su *C. difficile* pozitivni uključuju oksimetre i općenito instrumente i opremu, uključujući stetoskop i manžete za krvni tlak. Svi instrumenti trebaju biti samo za tog pacijenta i pažljivo očišćeni nakon svake upotrebe. Oprema za klizmu također može biti kritična u ovom kontekstu, iako je test bio negativan u jednom istraživanju (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Prilikom svake dezinfekcije treba slijediti preporuke proizvođača. Brza identifikacija pacijenata sa simptomatskim *C. difficile* je neophodna kako bi se provele mjere kontaktne izolacije i započelo liječenje, čime se smanjuje biološko opterećenje okoliša povezano s proljevom (Gerding, D. N., i sur. 2008).

# 8. Uloga medicinske sestre u obrazovanju

U kontroli infekcija s *C. difficile*, mjere treba dosljedno provoditi što se postiže kroz kontinuirano obrazovanje, kontrolu provedbe mjera i stalno poboljšavanje i uvođenje noviteta vezanih za prevenciju. Preporučuje se da osoba koja je zadužena za nadzor ima plan edukacije i kontrole provođenja mjera prevencije širenja *C. difficile*. Promatranje i nadzor obuhvaća provjeru izvršavanja pravilne higijene ruku, korištenje osobne zaštitne opreme, izolacijske mjere, te nadzor čišćenje soba (Ribič, H. 2015). Obrazovanje osoblja je jedna od najučinkovitijih mjera za ograničavanje širenja *C. difficile*. Edukacija uključuje informacije o osnovnim patogenim mehanizmima, potencijalnim rezervoarima, putu prijenosa, kontaminaciji okoliša, optimalnoj dekontaminaciji ruku, površina i mjerama za kontrolu infekcije. Posebno treba naglasiti važnost pridržavanja mjere opreza pri kontaktu i korištenje rukavica (Vonberg, R. P., i sur. 2008). U edukaciju osoblja treba uključivati medicinsko osoblje ( medicinske sestre i liječnici) kao i ne-medicinsko osoblje, posebno one koji su uključeni u čišćenje. Jedan od najdjelotvornijih mjera za sprečavanje širenja *C. difficile* uključuje informacije o patogenosti, rezervoaru i metodama mikrobiološkog širenja. Bitno je naglasiti važnost onečišćenja okoliša, učinkovitost higijene ruku i objekata, dekontaminacija instrumenata i površina, uloga zaštitnih rukavica i druge preventivne mjere (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Edukacija posjetitelja o kontaktnim mjerama također je potrebna kako bi se spriječilo daljnje širenje spora. Posjetitelje treba poticati na osnovne mjere kontrole infekcije, s naglaskom na odgovarajuću higijenu ruku (Vonberg, R. P., i sur. 2008). Osobe koje pate od akutnog proljeva ne bi trebale posjećivati bolesnike u bolnici. Važno je naglasiti da se *C. difficile* također može proširiti na obitelj, druge posjetitelje i zdravstvene djelatnike. Važno je da zdravstveni djelatnici obavijeste i educiraju bolesnike o širenju infekcije, o odgovarajućoj higijeni ruku, tehnici bez dodira, pravilnom korištenje tuša i toaleta. Informacije ne samo da smanjuju mogućnost onečišćenja okoliša i prijenos infekcija, nego oslobađa pacijenta negativnih osjećaja kao što strah i osjećaj stigmatizacije (Ribič, H. 2015).

# 9. Cilj i hipoteze istraživanja

Cilj istraživanja bio je na temelju 22 znanstvena članka i njihovih autora istražiti i usporediti učestalost pojave *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima, uvidjeti stope prijenosa proljeva, ponavlja li se bolest nakon prve infekcije uzrokovane *C. difficile*, te usporediti stope infekcija uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima.

Postavljene su 3 hipoteze:

H1- Učestalost *C. difficile* je velika u različitim zemljama i kontinentima.

H2- Širenje *C. difficile* najviše se bilježi u prostorijama gdje borave bolesnici s *C. difficile*, a nakon prvog napada proljeva često uslijedi recidiv bolesti.

H3- Uočava se porast stope infekcija uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima.

## 9.1. Metode istraživanja

Drugom polovicom 2019. godine podatci su prikupljeni pregledom i usporedbom objavljenih znanstvenih članaka u bazama podataka ( PubMed, Croatian Journal of Education, Croatian Journal of Infection, Hrčak, Acta Medica Croatica). Pronađeno je i uspoređeno 22 znanstvena članka. Teme pretraživanja literature bile učestalost *C. difficile*, putevi prijenosa, odnosno širenje *C. difficile*, pojava ponavljanja bolesti, te stope napada proljeva u različitim zemljama i kontinentima.

# 10. Rezultati

**Tablica 1. prikazuje usporedbu na temelju različitih znanstvenih članaka i njihovih autora, učestalosti pojave po bolnicama *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima**.

| **Autori znanstvenih članaka** | **Vrijeme istraživanja** | **Mjesto istraživanja** | **Uzorci istraživanja** | **Prisutnost / učestalost *C. difficile* u uzorku** |
|---|---|---|---|---|
| - Kouhsari E. i sur. 2019. godine. | - Između lipnja 2016. i studenoga 2017. godine. | -Iran.<br>-Tri bolnice tercijarne njege. | - 500 kliničkih i nekliničkih uzoraka stolice. | - *C. difficile* identificiran je kod 35 od 250 uzoraka stolice (14%). |
| - Migriauli I. i sur. 2018. godine. | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | - Gruzija.<br>-Dječja središnja bolnica M. Iashvili<br>- Dječja klinička bolnica za infektivne bolesti u Tbilisiju. | - Iz izvanbolničkih slučajeva bilo je 49 uzoraka (2 uzorka su bila pozitivna na *C. difficile*),<br>- a 162 uzoraka (19 zoraka bilo je pozitivno na *C. difficile*)iz bolesničkih slučajeva. | -Prisutnost *C. difficile* dokumentirana je u 21 uzorka od 211 (10%). |
| -Michal Stevens A. i sur. 2017. godine. | - Od 1997. do 2015. godine. | - GeoSentinel baze podataka. | -Identificirano 260 GeoSentinel zapisa. | - Učestalost *C. difficile* u uzorku nepoznato. |
| -Thongkoom P. i sur. 2016. godine. | -Od 01. siječnja 2009. do 30. lipnja 2015. godine. | -Bolnica Rajavithi. | -5.821 uzoraka stolice testiranih na *C. difficile* toksin. | -Pozitivno je bilo 561 (9.6%) na toksigene sojeve *C. difficile*. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| -Zhou Y. i sur. 2019. godine. | -Od lipnja 2016. do rujna 2017. godine. | -Središte Kine -bolnica Tongji. | -839 hospitaliziranih odraslih osoba. | -Pozitivnu kulturu *C. difficile* imalo je 107 (12,8%) bolesnika, a 73 (8,7%) bilo je zaraženih toksigenom *C. difficile*. |
| -Godinho LA. i sur. 2018. godine. | - Od 01. siječnja 2013. do 30. lipnja 2014. godine. | - Južna Afrika, Johannesburg -Tercijarna akademska bolnica. | - 154 odraslih bolesnika. | - 65 (42,2%) pacijenata imalo je prijem u bolnicu. - Samo su dva slučaja stečena u zajednici. Ukupno su umrla 73 (47,4%) bolesnika. |
| -Kurti Z. i sur. 2015. godine. | - Između 01. siječnja 2010. i 01. svibnja 2013. godine. | -Istočna Europa. | -Ukupno je 11751 pacijenta. | - 247 pacijenata imalo je dijagnosticiran *C. difficile*. |
| -Rupnik M. i sur. 2013. godine. | -Od 1990. do 01.08. 2013. godine. | -Mjesto istraživanja nepoznato. | - 900 prijava o infekciji uzrokovane *C. difficile*. | -Učestalost *C. difficile* u uzorku nepoznato. |
| -Petković, D., i Vuković, B. 2017. godine. | -Tijekom 1990-ih. | -Mjesto istraživanja nepoznato. | -Uzorak istraživanja nepoznato. | -Učestalost bila je 30-40 slučajeva na 100.000 stanovnika. |
| -Matas I. i sur. 2016. godine. | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | -Zemlje članica EU u bolnicama akutnog tipa. | - Godišnje se registrira 123 997 slučajeva infekcija uzrokovanih s *C. difficile*, a da je povezano sa zdravstvenom skrbi. | - Učestalost *C. difficile* u uzorku nepoznato. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Roberts K. i sur. 2008. godine. | -Tijekom veljače 2006.godine i ožujka 2007. godine. | -Velika Britanija. | -Uzorak istraživanja nepoznato. | -Rezultati potvrđuju zabrinutost jer se *C. difficile* često javlja u bolnicama i teško ga je iskorijeniti, te trenutačne mjere kontrole infekcije mogu biti neadekvatne. |
| -Dial S. i sur. 2004. godine. | -Od devetog mjeseca, počevši od kolovoza 2002. godine. | -Bolnica u Montrealu. | - 1187 bolesnika. | - Infekcija uzrokovana *C. difficile* razvila se u 81 bolesnikakoji su primali antibiotike dok su bili hospitalizirani. |
| -Čivljak R. i sur. 2014. godine. | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | - Amerika. | - Uzorak istraživanja nepoznato. | -15% razvilo je bolest povezanu s *C. difficile*.<br>-Nakon 3 tjedna hospitalizacije učestalost infekcije uzrokovane *C. difficile* iznosi10%, a nakon 4 tjedna 50%. |

Provedeno je istraživanje koje govori o tome kako okarakterizirati izolate *C. difficile* kod hospitaliziranih pacijenata, dobivenih u tri bolnice tercijarne njege u Iranu. Istraživanje se provodilo između lipnja 2016. godine i studenoga 2017. godine. Autori navode kako je od 500 kliničkih i ne kliničkih uzoraka stolice, toksični *C. difficile* identificiran kod 35 od 250 uzoraka stolice (14%) (Kouhsari E, Douraghi M, FakhreYaseri H, Talebi M, Ahmadi A, Sholeh M, Amirmozafari N. 2019).

Cilj sljedećeg istraživanje bio je procijeniti pojavu *C. difficile* kod hospitaliziranih pedijatrijskih pacijenata u Gruziji. U istraživanju su bile uključene dvije pedijatrijske bolnice. Dječja središnja bolnica M. Iashvili i Dječja klinička bolnica za infektivne bolesti u Tbilisiju. Laboratorijska ispitivanja provedena su u klinici NeoLab, Tbilisi, Georgia. Autori ovog istraživanja navode kako je prisutnost *C. difficile* dokumentirana u 21 uzorka od 211 (10%). Iz izvanbolničkih slučajeva bilo je 49 uzoraka (2 uzorka su bila pozitivna na *C. difficile*), a 162 uzoraka (19 uzoraka bilo je pozitivno na *C. difficile* ) iz bolesničkih slučajeva (Migriauli I, Meunargia V, Chkhaidze I, Sabakhtarishvili G, Gujabidze K, Khokrishvili G, Janashia J, Kamkamidze G. 2018).

Sljedeće istraživanje govori o zemljopisnim karakteristikama i putovanjima putnika s *C. difficile* u GeoSentinel bazi podataka od 1997. do 2015. godine. Autori navode kako je bilo identificirano 260 GeoSentinel zapisa (Michal Stevens A, Esposito DH, Stoney RJ, Hamer DH, Flores-Figueroa J, Bottieau E, Connor BA, Gkrania-Klotsas E, Goorhuis A, Hynes NA, Libman M, Lopez-Velez R, McCarthy AE, von Sonnenburg F, Schwartz E, van Genderen PJ, Scott Benson L, Leung DT, 2017).

Provedeno je istraživanje čiji je cilj bio istražiti učestalost toksigenih sojeva *C. difficile* u bolnici Rajavithi. Ovo je bila retrospektivna studija podataka testova na toksičnost na *C. difficile* u mikrobiološkom laboratoriju bolnice Rajavithi od 01. siječnja 2009. do 30. lipnja 2015. godine. Autori ovog istraživanja navode kako je od 5.821 uzoraka stolice testiranih na *C. difficile* toksin, 561 (9.6%) je bilo pozitivno na toksigene sojeve *C. difficile* (Thongkoom P, Kanchanahareutai S, Chantrakooptungkul S, Rahule S. 2016).

Autori idućeg istraživanja navode kako je cilj bio provođenje sustavnog epidemiološkog istraživanja *C. difficile* u bolnici Tongji, u središtu Kine. Od lipnja 2016. do rujna 2017. godine upisano je 839 hospitaliziranih odraslih osoba, među njima je 107 (12,8%) bolesnika imalo pozitivnu kulturu *C. difficile*, a 73 (8,7%) zaraženih toksigenom *C. difficile* (Zhou Y, Mao L, Yu J, Lin Q, Luo Y, Zhu X, Sun Z. 2019).

Sljedeće istraživanje govori o karakteristikama infekcije *C. difficile* kod pacijenata primljenih u tercijarnu akademsku bolnicu u Johannesburgu u Južnoj Africi. Ovo je retrospektivni rekordni pregled 154 odraslih bolesnika s potvrđenom infekcijom *C. difficile* promatranim od 01. siječnja 2013. do 30. lipnja 2014. godine, 65 (42,2%) bolesnika imalo je prijem u bolnicu, a ukupno 73 (47,4%) bolesnika su umrla, kako navode autori ovog istraživanja (Godinho LA, Feldman C. 2018).

Iduće istraživanje ima za cilj analizirati učestalost i moguće faktore rizika kod hospitaliziranih bolesnika liječenih infekcijom *C. difficile* u Istočnoj Europi. Ukupno je 11751 pacijent primljeno u kliniku između 01. siječnja 2010. i 01. svibnja 2013. Autori navode kako je 247 pacijenata imalo dijagnosticiran *C. difficile* (Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, Gönczi L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL. 2015).

Autori sljedećeg istraživanja navode kako je u gotovo 24-godišnjem razdoblju od 1990. do 01.08.2013. godine bilo 900 prijava o infekciji *C. difficile*. Nadalje, jedna Američka studija navodi da je 94% infekcija uzrkovanih *C. difficile* povezano sa zdravstvenim sustavom (Rupnik, M. i sur. 2013).

U izvještajima autora iz SAD-a bolest povezana s *C. difficile* tijekom 1990. godina bila je stabilna, kretala se oko 30-40 slučajeva na 100.000 stanovnika. Autori navode kako se tijekom

2000-ih utrostručila zajedno s brojem teških i smrtnih slučajeva *C. difficile* (Petković, D., i Vuković, B. 2017).

Iz stručnih i znanstvenih publikacija autori navode da na području zemalja članica EU u bolnicama akutnog tipa godišnje se registrira 123 997 slučajeva infekcija uzrokovanih s *C. difficile* (Matas, I. i sur. 2016).

Tijekom veljače 2006. godine i ožujka 2007. godine, u Velikoj Britaniji, u provedenom istraživanju cilj je bio kultivacija *C. difficile* iz zraka na odjelu za njegu starijih osoba (Roberts, K. i sur. 2008).

U kohortnom istraživanju od 1187 bolesnika u bolnici u Montrealu, u razdoblju od 9 mjeseca, počevši od kolovoza 2002. godine, infekcija uzrokovana *C. difficile* razvila se u 81 bolesnika koji su primali antibiotike dok su bili hospitalizirani (Dial, S. i sur. 2004).

Prema jednom istraživanju od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnikau Americi, 15% bolesnika razvilo je bolest povezanu s *C. difficile*, samim time liječenje se produljilo prosječno za 3,6 dana. Autori ovog istraživanja navode kako su troškovi liječenja porasli za 54% u odnosu na bolesnike koji nisu razvili bolest. Nakon dva tjedna hospitalizacije učestalost infekcije *C. difficile* iznosi 10%. Nakon četiri tjedna hospitalizacije iznosi 50% ( Čivljak, R.i. sur. 2014).

**Tablica 2. prikazuje usporedbu na temelju različitih znanstvenih članaka i njihovih autora, put prijenosa, te pojavu recidiva *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima.**

| **Autori znanstvenih članaka** | **Vrijeme istraživanja** | **Mjesto istraživanja** | **Put prijenosa *C. difficile*** | **Pojava recidiva *C. difficile*** |
|---|---|---|---|---|
| -Petković, D., i Vuković, B. 2017. godine. | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | - Požega<br>-Infektološki odjel. | - Put prijenosa *C. difficile* nepoznato. | -Nakon prvog napada, unutar 1-3 mjeseca, najčešće unutar 2 tjedna, uslijedi recidiv za u oko 25% slučajeva.<br>-U 45% slučajeva uslijede dugotrajne epizode *C. difficile*. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| -Skuhala, T., i Čajić, V. 2005. godine. | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | -Mjesto istraživanja nepoznato. | -Tijekom hospitalizacije zarazi se još 21% bolesnika. | - Pojava recidiva *C. difficile* nepoznato. |
| -Beus A. 2011. godine. | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | -Sjeverna Amerika. | -Put prijenosa *C. difficile* nepoznato. | -U oko 20 bolesnika koji su preboljeli prvi napad, oboljet će ponovo.<br>-Kod 45% koji su imali jedan recidiv, ponavljaju se epizode infekcije uzrokovane *C. difficile* mjesecima, ali i godinama. |
| -Vonberg R. P. i sur. 2008. godine. | -Baze podataka Outbreak. | - Europa. | -Stopa prijenosa između hospitaliziranih varira, te može iznositi čak 25%.<br>-Kod 19 put prijenosa nije bio određen ili autori nisu opisali.<br>-Preostalih 17 širenja patogena dogodilo se kontaktom. | -Pojava recidiva *C. difficile* nepoznato. |
| -Fekety R. i sur. 1997. godine. | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | -Sjedinjene Američke države. | -Put prijenosa *C. difficile* nepoznato. | -Prijavljena stopa recidiva varira od 5 do 66%, no stopa od 20% citirana je kao srednja stopa recidiva nakon terapije. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| -Kranjčević-Ščurić M. i sur. 2016. godine. | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | -Mjesto istraživanja nepoznato. | -Kod prijenosa *C. difficile* kod 45% slučajeva radi se o prijenosu iz rezervoara u okoliš ili od asimptomatskih kliconoša. | -Pojava recidiva *C. difficile* nepoznato. |
| -Gerding D. N. i sur. 2008. godine. | -Tijekom razdoblja od 3 godine. | -Američka bolnica.<br>-Bolnički odjeli i jedinice intenzivne njege. | -Kontaminacija *C. difficile* nađena je na 49% mjesta u prostorijama u kojem borave bolesnici s *C. difficile*.<br>- I na 29% mjesta u prostorijama koje zauzimaju asimptomatski nositelji. | -Pojava recidiva *C. difficile* nepoznato. |

Kod pojave recidiva nakon prvog napada, unutar 1-3 mjeseca, najčešće unutar 2 tjedna, uslijedi recidiv za oko 25% slučajeva. U 45% slučajeva uslijede dugotrajne epizode *C. difficile* navode autori ovog istraživanja (Petković, D., i Vuković, B. 2017).

Autori sljedećeg istraživanja navode kako je put prijenosa *C. difficile* zabilježen tijekom hospitalizacije gdje se zarazi još 21% bolesnika (Skuhala, T., i Čajić, V. 2005).

U sljedećem istraživanju u Sjevernoj Americi zapaža se sve veći broj oboljelih od infekcija uzrokovanih *C. difficile*. U oko 20 bolesnika koji su preboljeli prvi napad, oboljet će ponovo. Kod 45% koji su imali jedan recidiv, ponavljaju se epizode infekcije uzrokovane *C. difficile* mjesecima, ali i godinama (Beus, A. 2011).

Stopa prijenosa između hospitaliziranih pacijenata značajno varira i može iznositi čak 25%. Ukupno 36 epidemija uzrokovanih *C. difficile* trenutno su pohranjene u bazi podataka Outbreak, što nam govore podaci iz literature, u 19 od njihput prijenosa nije mogao biti određen ili ga autori nisu opisali, u preostalih 17 širenje patogena dogodilo se kontaktom putem prijenosa spora na rukama osoblja, širenjem pacijenta na pacijenta ili neizravno iz onečišćenog okoliša (Vonberg, R. P. i sur. 2008).

Autor Fekety u svojem istraživanju navodi kako prijavljena stopa recidiva varira od 5% do 66%, no stopa od 20% citirana je kao srednja stopa recidiva nakon antibiotske terapije (Fekety, R. i sur. 1997).

Najnovija istraživanja pokazala su da se kod prijenosa *C. difficile* kod 45% slučajeva radi o prijenosu iz rezervoara u okoliš ili od asimptomatskih kliconoša što nam govore autori članka (Kranjčević-Ščurić, M. i sur. 2016).

Tijekom razdoblja od 3 godine u Američkoj bolnici na bolničkom odjelu i jedinice intenzivne njege, kontaminacija *C. difficile* nađena je na 49% mjesta u prostorijama u kojima žive bolesnici s *C. difficile* i na 29% mjesta u prostorijama koje zauzimaju asimptomatski nositelji (Gerding, D. N. i sur. 2008).

**Tablica 3. prikazuje usporedbu na temelju različitih znanstvenih članaka i njihovih autora, stope napada proljeva uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima.**

| **Autori znanstvenih članaka** | **Vrijeme istraživanja** | **Mjesto istraživanja** | **Uzorci istraživanja** | **Stopa infekcija uzrokovanih *C. difficile*** |
|---|---|---|---|---|
| -Daneman N. i sur. 2015. godine. | -Između travnja 2011. i ožujka 2012.godine. | -Kanada.<br>-Bolnice za akutnu njegu u Ontariju. | -U bolnici bilo je 653 896 prijema. | -Infekcije *C. difficile* komplicirale su 2341 prijema (3,6 na 1000 prijema) u bolnicu. |
| Guerrant RL. | -1948. – 1957. godine. | -Cleveland u Ohiju. | -Uzorak istraživanja nepoznato. | - Ljudi su imali proljev uzrokovan *C. difficile* u prosjeku 1,52 puta godišnje. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| i sur. | -Između kolovoza 1975. godine i srpnja 1977. godine. | Virginia,Charlottesvill. | -Uzorak istraživanja nepoznato. | - Ukupna stopa napada proljeva uzrokovana *C. difficile* iznosila je 1,9 epizoda po osobi na godinu<br>-a, za djecu u dobi od tri godine iznosila je 2,5 epizode na godinu. |
| | -Vrijeme istraživanja nepoznato. | -Zemlje u razvoju. | -Uzorak istraživanja nepoznato. | -Stopa napada proljeva kretala se 5-12 epizoda na jedno dijete godišnje. |
| | | -Indija | -Uzorak istraživanja nepoznato. | -18,6 epizoda na jedno dijete na godinu. |
| | | -Virginija<br>-odjel intenzivne njege u bolnici Sveučilišta u Virginiji. | -Uzorak istraživanja nepoznato. | -7,7 slučajeva napada proljeva uzrokovanih *C. difficile* na 100 primanja na odjelu (JIL). |

Sljedeće istraživanje imalo je za cilj provesti populacijsku retrospektivnu kohortnu studiju svih pacijenata koji su primljeni u bolnice za akutnu njegu između travnja 2011. i ožujka 2012. u Ontariju u Kanadi. Infekcije *C. difficile* komplicirale su 2341 od 653 896 prijema (Daneman N, Guttmann A, Wang X, Ma X, Gibson D, Stukel TA. 2015).

Cilj sljedećeg istraživanja je pružiti pregled veličine, posebnih postavki i etiologije proljeva u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. U studiji napravljenoj u Clevelandu u Ohiju od 1948.-1957. godine, autori su saznali da su ljudi imali proljev u prosjeku 1,52 puta godišnje. U sličnoj studiji u Charlottesvilleu, Virginia, između kolovoza 1975. i srpnja 1977., ukupna stopa napada proljeva uzrokovana *C. difficile* iznosila je 1,9 epizoda na jednu osobu kroz godinu, a za djecu u dobi od 3 godine iznosila je 2,5 epizode godišnje. U zemljama u razvoju stopa napada

se kreće od 5-12 epizoda  na jedno dijete godišnje s najvišim stopama u prve dvije godine života. Kao primjer navodi se da u Indiji među gradskim siromašnima 18,6 epizoda  na jedno dijete kroz godina. Autori su otkrili 7,7 slučajeva napada proljeva uzrokovanih *C. difficile* na 100 primanja na odjel intenzivne njege u bolnici Sveučilišta u Virginiji (Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. 1990).

# 11. Rasprava

Pregledom i usporedbom znanstvenih članaka autor Kouhsari E., u trajanju između lipnja 2016. i studenoga 2017. godine, sa mjestom provođenja istraživanja u Iranu, navodi kako je *C. difficile* identificirana kod 35 od 250 uzoraka stolice ( 14%). Migriauli I. sa suradnicima gdje je vrijeme istraživanja nepoznato, u Gruziji u dvije pedijatrijske bolnice, spominje u svojem istraživanju podatak kako je prisutnost *C. difficile* dokumentirana u 21 uzorku od 211 (10%). Iz izvanbolničkih slučajeva bilo je 49 uzoraka (2 uzorka su bila pozitivna na *C. difficile*), a 162 uzoraka iz bolesničkih slučajeva (19 uzoraka bilo je pozitivno na *C. difficile*). U sljedećem istraživanju autor Kurti Z. sa suradnicima između 01. siječnja 2010. i 01. svibnja 2013. godine,u Istočnoj Europi navodi podatak da je 247 pacijenata imalo dijagnosticiran *C. difficile*. Autor Dial S., od 9 mjeseca počevši od kolovoza 2002. godine sa svojim suradnicima, u bolnici u Montrealu spominje da se infekcija uzrokovana *C. difficile* razvila u 81. bolesnika koji su primali antibiotike dok su bili hospitalizirani. Ovdje se vide veliki brojevi slučajeva uzorka stolice, no prisutnost *C. difficile* identificirana je kod svih između 10 % do 14%. Važno je naglasiti da je rano otkrivanje patogena bitno za optimalno upravljanje infekcijom, što će dovesti do boljih kliničkih ishoda. Autor Michal Stevens A., sa suradnicima u svojem istraživanju navodi kako je identificirano 260 GeoSentinel zapisa vezano za *C. difficile* u uzorku. Istraživanje je provedeno u trajanju od 1997. do 2015. godine., samim time se primjećuje veliki vremenski period, te nema nikakvih rezultata koliko iznosi učestalost *C. difficile* u uzorku. Na to se nadovezuje sljedeće istraživanje gdje autor Godinho LA., sa suradnicima u razdoblju od 01. siječnja 2013. do 30. lipnja 2014. godine opisuje kako je od 154 odrasla bolesnika, njih 65 imalo prijem u bolnicu. Dva slučaja su stečena u zajednici, a mjesto provedenog istraživanja bilo je u Južnoj Africi u Johannesburgu, tercijarna akademska bolnica. Vidljivo je da ni tu autori ne navode rezultate vezane o učestalosti pojave *C. difficile* u uzorku. Od velikog broja uzorka stolice testiranih na *C. difficile* autor Thongkoom P., u trajanju od 01. siječnja 2009. do 30. lipnja 2015. godine (opet se primjećuje veliki vremenski period trajanja istraživanja) u bolnici Rajavithi, te navodi podatak kako je bilo pozitivno 561 (9.6%) na toksigene sojeve *C. difficile*. Nadalje, autor Zhou Y., sa suradnicima, u razdoblju od lipnja 2016. godine do rujna 2017. godine, u središtu Kine, navodi kako je pozitivnu kulturu *C. difficile* imalo je 107 (12,8%) bolesnika, a 73 (8,7%) bilo je zaraženih toksigenom *C. difficile*. Iz ovih istraživanja može se naglasiti važnost brzog i preciznog otkrivanja kako bi se omogućilo liječenje infekcije uzrokovane *C. difficile*. Učestalost infekcije uzrokovane *C. difficile* bila je 30-40 slučajeva na 100.000 stanovnika, tijekom 1990-ih godina, što spominje autor Petković D. sa suradnicima u svojem istraživanju. Čivljak R. i suradnici navode podatak kako je 15% razvilo bolest povezanu s *C. difficile*. Nakon 3 tjedna

hospitalizacije učestalost infekcije uzrokovane *C. difficile* iznosi 10%, a nakon 4 tjedna 50%. **Dokazana je hipoteza da je učestalost *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima velika.** To se može potkrijepiti i istraživanjem autora Roberts K. i suradnika gdje rezultati potvrđuju zabrinutost jer se *C. difficile* često javlja u bolnicama i teško ga je iskorijeniti. Sukladno tome trenutačne mjere kontrole infekcije mogu biti neadekvatne. Ovo je istraživanje provedeno je tijekom veljače 2006. i ožujka 2007. godine u Velikoj Britaniji. Ovi podatci omogućuju ranu stratifikaciju hospitaliziranih bolesnika u skladu s njihovim rizikom za infekcije uzrokovane *C. difficile*. U razdoblju od 1990. do 01.08.2013. godine, autor Rupnik M. sa suradnicima navodi kako je bilo 900 prijava o infekcijama uzrokovanih *C. difficile*. Ovdje nema rezultata o mjestu provođenja istraživanja kao ni učestalost infekcije uzrokovane *C. difficile*. S ovim podacima se može usporediti istraživanje koje je proveo Matas I, sa suradnicima. Mjesto provođenja bile su zemlje članice EU gdje se godišnje registrira 123 997 slučajeva infekcija uzrokovanih *C. difficile*, a da je povezano sa zdravstvenom skrbi.

Što se tiče puta prijenosa Skuhala T., sa suradnicima navodi kako se tijekom hospitalizacije zarazi 21% bolesnika. Podaci iz literature govore kako se *C. difficile* u sastavu crijevne flore nalazi u oko 7% bolesnika pri samom prijemu u bolnicu. Autor Vonberg R.P. i suradnici navode kako je u bazi podataka Outbreak evidentirano ukupno 36 epidemija uzrokovanih *C. difficile*. Stopa prijenosa između hospitaliziranih varira i može iznositi čak 25%. U istom istraživanju autori navode kako u 19 put prijenosa nije bio određen ili ga autori nisu opisali, a preostalih 17 širenja patogena dogodilo se kontaktom. Istraživanje je provedeno u Europi, a rezultata o trajanju provedenog istraživanja nema. **Prema ovim podacima potrebne su daljnje studije da bi se poboljšalo razumijevanje epidemiologije *C. difficile* u uzroku stolice.** Kranjčević- Ščurić sa suradnicima u svojem članku spominje podatak drugih autora kako se kod prijenosa *C. difficile* 45% slučajeva radi o prijenosu iz rezervoara u okoliš ili od asimptomatskih kliconoša. Tijekom razdoblja od 3 godine Američka bolnica (bolnički odjeli i jedinice intenzivne njege) Gerding D.N. sa suradnicima navodi kako je kontaminacija *C. difficile* nađena na 49% mjesta u prostorijama gdje borave bolesnici i 29% mjesta u prostorijama koje zauzimaju asimptomatski nositelji. **Ovim podacima se potvrđuje hipoteza da se najviše širenja *C. difficile* bilježi u prostorijama gdje borave bolesnici. Sukladno tome može se zaključiti da je okoliš kritičan izvor kontaminacije koji povećava potencijal za širenje infekcije.** Kod pojave recidiva Petković D., sa suradnicima u svojem znanstvenom članku opisuje kako nakon prvog napada, unutar 1-3 mjeseca, najčešće unutar 2 tjedna, uslijedi recidiv za oko 25% slučajeva. U 45% slučajeva uslijede dugotrajne epizore *C. difficile*. Mjesto istraživanja bilo je na Infektološkom odjelu Opće županijske bolnice Požega, bez evidentiranog trajanja istraživanja. Beus A. jednako tako potvrđuje da se u oko 20 bolesnika koji su preboljeli

prvi napad, oboljet će ponovo. Kod 45% ljudi koji su imali jedan recidiv, ponavljaju se epizode infekcije uzrokovane *C. difficile* mjesecima ali i godinama. **Dokazana je i hipoteza da nakon prvog napada uslijedi recidiv. Fekety R. sa suradnicima jednako tako može potkrijepiti hipotezu, istraživanjem gdje se opisuje stopa recidiva koja varira između 5% do 66%.** U konačnici prema ovim podacima od ponavljanja bolesti može doći do gubitka potrebnih hranjivih tvari u organizam i samim time dolazi do iscrpljenja organizma.

Guerrant RL. i suradnici u svojim znanstvenim člancima opisuju prosjek odnosno stope infekcija uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima. Od 1948. do 1957. godine u Clevelandu u Ohiju, opisuju kako su ljudi imali proljev uzrokovan *C. difficile* u prosjeku 1,52 puta godišnje. Što se tiče djece, tu se vidi porast stope proljeva od 2,5 epizode na godinu. Jednako tako Guerrant RL. navodi kako se u zemljama u razvoju stopa napada proljeva uzrokovanih *C. difficile* kreće od 5-12 epizoda na jedno dijete godišnje s najvišim stopama u prve dvije godine života. Ovdje nema evidentirano trajanje provedenog istraživanja. U Indiji, također nema evidentirano trajanje provedenog istraživanja, no stopa napada proljeva uzrokovanih *C. difficile* iznosi 18,6 epizoda na jedno dijete na godinu dana, što je relativno puno nasuprot zemljama u razvoju i Virginiji. U Virginiji, na odjelu intenzivne njege u bolnici Sveučilišta u Virginiji opisuje se 7,7 slučajeva napada proljeva uzrokovanih *C. difficile* na 100 primanja na odjel (JIL). Nema ni ovdje evidentirani podatak o trajanju provedenog istraživanja. Daneman N. i suradnici između travnja 2011. i ožujka 2012. godine, u Kanadi, Ontariju, u bolnici za akutnu njegu navode podatke kako je u bolnici bilo 653 896 prijema, infekcije uzrokovane *C. difficile* komplicirale su 2341 prijema, točnije 3,6 na 1000 prijema u bolnicu. **Samim time potvrđuje se hipoteza da se uočava porast stope infekcija uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima.** Ove informacije omogućavaju praktičan pristup dijagnostici i liječenju uobičajenih bolesti uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima.

# 12. Zaključak

*Clostridioides difficile* je anaerobna, gram pozitivna bakterija koja je rasprostranjena je u prirodi, tlu i vodi. Spore se mogu naći na različitim površinama i predmetima. Javlja se u probavnom sustavu životinja, zdrave djece i malog postotka odraslih ljudi. *C. difficile* izlučuje se stolicom domaćina. Do proljeva dolazi ako se radi o toksigenom soju i povezana je sa uporabom antibiotika. Radi rezistencije na antibiotike liječenje je pravi izazov te se svakim danom razvijaju nove ne antibiotske mogućnosti terapije. Ima izuzetno velik epidemiološki karakter obzirom da na nju djeluje vrlo malo dezinficijensa i antiseptika, otežavajuća je okolnost i njezin dugi vijek preživljavanja u obliku spore. Nakon prestanka infekcije pacijent i prostor može biti mjesecima koloniziran i rezervar za druge prijemčive bolesnike. Brzina prepoznavanja simptoma, testiranje stolice i kontaktne mjere izolacije uz adekvato čišćenje i dekontaminaciju prostora glavna su strategija prevencije širenja i epidemije. Infekcija povezana s *C. difficile* jedna je od najučestalijih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi danas. Utječe na bolnički morbiditet i mortalitet, te produljuje liječenje i povećava troškove samog bolničkog liječenja.

Istraživanje je pokazalo da je učestalost *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima velika, što potvrđuje i činjenica iz provedenog istraživanja da velik broj ljudi u bolničkim uvjetima, a sve češće i u zajednici ima pozitivnu kulturu *C. difficile*. Može se zaključiti da je *C. difficile* jedan od najvećih faktora rizika kod bolesnika zbog povećane uporabe antibiotika. Značajno je da stopa prijenosa između pacijenata varira, no važno je napomenuti da se *C. difficile* prenosi se iz rezervoara u okoliš ili od asimptomatskih kliconoša. Istraživanje je pokazalo da se širenje *C. difficile* najviše bilježi u prostorijama gdje borave bolesnici. Nadalje, može se zaključiti da se nakon prvog napada bolesti često javlja recidiv. Od samog ponavljanja bolesti može doći do pada imuniteta bolesnika i iscrpljenja organizma. Istraživanjem se potvrdilo da se uočava porast stope infekcija uzrokovanih *C. difficile* u različitim zemljama i kontinentima. Samim time važno je brzo i precizno otkriti bolest kako bi se omogućilo adekvatno liječenje.

Važno je naglasiti da je osoblje koje je uključeno u zbrinjavanje bolesnika s *C. difficile* od velike važnosti. Bitan je pristup medicinskih sestara i ostalih zdravstvenih djelatnika koji rade sa takvim bolesnicima.Kvalitetnim obrazovanjem i edukacijom o širenju infekcije, odgovarajućoj higijeni ruku, putu prijenosa i kontaminaciji okoliša, oslobađa pacijenta negativnih osjećaja, straha i osjećaja stigmatizacije. Sve ove informacije smanjuju mogućnost kotaminiranja okoliša i prijenos infekcije uzrokovane *C. difficile*.

Prema ovom istraživanju važno je naglasiti da su potrebne i daljnje studije kako bi se poboljšalo razumijevanje infekcija uzrokovanih *C. difficile*.

U Varaždinu, 03.10.2019.

Sveučilište Sjever

SVEUČILIŠTE SJEVER

## IZJAVA O AUTORSTVU

## I
## SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenogili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Dejana Prepelić pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključiva autorica završnog rada pod naslovom „Mjere kontrole širenja infekcije uzrokovane sa *Clostridium difficile*“ te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:
*(Dejana Prepelić)*

Prepelić Dejana
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnost i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, Dejana Prepelić neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog rada pod naslovom „Mjere kontrole širenja infekcije uzrokovane sa *Clostridium difficile*“ čija sam autorica.

Student/ica:
*(Dejana Prepelić)*

Prepelić Dejana
(vlastoručni potpis)

# 13. Literatura


Betica-Radić, L. (2000). Antibiotici i probavni trakt. *Medicus*, *9*(2_Antibiotici), 185-191. https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=30020 Pregledano 11.03.2019.

Beus, A. (2011). Rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*: značenje i terapija. *Infektološki glasnik*, *31*(3), 155-161. https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=125717 Pregledano 13.03.2019.

Calabi, E., Ward, S., Wren, B., Paxton, T., Panico, M., Morris, H., ... & Fairweather, N. (2001). Molecular characterization of the surface layer proteins from *Clostridium difficile*. *Molecular microbiology*, *40*(5), 1187-1199. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2958.2001.02461.x Pregledano 19.03.2019.

Čivljak, R., Bukovski, S., Bambir, I., Stanić, M., Torić, L., Sović, S., ... & Čeljuska Tošev, E. (2014). Postantimikrobni proljev i bolest povezana s *Clostridium difficile*: opservacijsko retrospektivno istraživanje u Klinici za infektivne bolesti" Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. *Infektološki glasnik*, *34*(3), 133-143. https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=203381 Pregledano 21.03.2019.

Daneman N, Guttmann A, Wang X, Ma X, Gibson D, Stukel TA. (2015). The association of hospital prevention processes and patient risk factors with the risk of *Clostridium difficile* infection: a population-based cohort study. BMJ Qual Saf. 2015 Jul;24(7):435-43. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911052 Pregledano 24.07.2019.

Dial, S., Alrasadi, K., Manoukian, C., Huang, A., & Menzies, D. (2004). Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case–control studies. *Cmaj*, *171*(1), 33-38. http://www.cmaj.ca/content/171/1/33.short Pregledano 11.03.2019.

Fekety, R., McFarland, L. V., Surawicz, C. M., Greenberg, R. N., Elmer, G. W., & Mulligan, M. E. (1997). Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clinical Infectious Diseases*, *24*(3), 324-333.

https://academic.oup.com/cid/article/24/3/324/430693 Pregledano 13.03.2019.

Gerding, D. N., Muto, C. A., & Owens Jr, R. C. (2008). Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, *46*(Supplement_1), S43-S49.

https://academic.oup.com/cid/article/46/Supplement_1/S43/457041 Pregledano 19.03.2019.

Godinho LA, Feldman C. (2018). *Clostridium difficile* infection in Johannesburg, South Africa. Hosp Pract (1995). 2018 Dec;46(5):287-294.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30311514 Pregledano 15.08.2019.

Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. (1990). Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. Rev Infect Dis. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S41-50.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2406855 Pregledano 30.07.2019.

Kocić, B., & Stojanović, P. (2008). Klinički značaj nalaza *Clostridium difficile* kod hospitaliziranih bolesnika. *Medicinski Pregled/Medical Review*, *61*.

https://web.a.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=00258105&asa=Y&AN=40102849&h=sIZM0wfQ8dljo1WzYunomBqGT2Dgb%2bHIjp9l2iRHN35kj%2bgEqMhonPaCFDOElCd87n%2bHpy7D9XB2deb8zfh2sQ%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d00258105%26asa%3dY%26AN%3d40102849 Pregledano 21.03.2019.

Kouhsari E, Douraghi M, Fakhre Yaseri H, Talebi M, Ahmadi A, Sholeh M, Amirmozafari N. (2019) Molecular typing of *Clostridioides difficile* isolates from clinical and non-clinical samples in Iran.APMIS.2019 Apr;127(4):222-227.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30803047 Pregledano 22.08.2019.

Kovačević, N., Čanak G., & Preveden, T. (1998) Prediktori lošeg terapijskog odgovora na metronidazol u lečenju *Clostridium difficile* infekcije kod bolesnika starijeg životnog doba. *MEDICAL REVIEW*, 18.

http://dlv.org.rs/wp-content/uploads/2015/05/MedicinskiPregledSuplement2-2014comp.pdf#page=19 Pregledano 11.03.2019.

Kranjčević-Ščurić, M., Ščurić, I., Živoder, I., Kolundžić, S., & Cajhen, A. (2016). Utjecaj metoda kontaktne izolacije na sigurnost bolesnika Impact of contact isolation methods on the patient safety. *Sestrinski glasnik, 21*(1), 59-62.

https://hrcak.srce.hr/155359 Pregledano 13.03.2019.

Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, Gönczi L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL. (2015). Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. World J Gastroenterol. 2015 Jun 7;21(21).

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074711 Pregledano 30.07.2019.

Kyne, L., Hamel, M. B., Polavaram, R., & Kelly, C. P. (2002). Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clinical Infectious Diseases*, *34*(3), 346-353.

https://academic.oup.com/cid/article/34/3/346/387779 Pregledano 19.03.2019.

Lowy, I., Molrine, D. C., Leav, B. A., Blair, B. M., Baxter, R., Gerding, D. N., ... & Hay, C. A. (2010). Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *New England Journal of Medicine*, *362*(3), 197.

https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/cc9249?site=http://ccforum.biomedcentral.com Pregledano 11.03.2019.

Matas, I., Medić, A., Leto, I., & Dželalija, B. (2016). Smjernice za prevenciju *Clostridium difficile* u Općoj bolnici Zadar. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, *12*(48), 85-90.

http://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/viewFile/2319/2328 Pregledano 19.03.2019.

Michal Stevens A, Esposito DH, Stoney RJ, Hamer DH, Flores-Figueroa J, Bottieau E, Connor BA, Gkrania-Klotsas E, Goorhuis A, Hynes NA, Libman M, Lopez-Velez R, McCarthy AE, von Sonnenburg F, Schwartz E, van Genderen PJ, Scott Benson L, Leung DT; GeoSentinel Surveillance Network. (2017) *Clostridium difficile* infection in returning travellers. J Travel Med. 2017 May 1;24.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355613 Pregledano 24.07.2019.

Migriauli I, Meunargia V, Chkhaidze I, Sabakhtarishvili G, Gujabidze K, Khokrishvili G, Janashia J, Kamkamidze G. (2018). EPIDEMIOLOGY OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION IN HOSPITALISED PEDIATRIC PATIENTS IN GEORGIA. Georgian Med News. 2018 Feb;(Issue):172-176.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578445 Pregledano 30.07.2019.

Pépin, J., Saheb, N., Coulombe, M. A., Alary, M. E., Corriveau, M. P., Authier, S., ... & Nguyen, M. (2005). Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*–associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clinical Infectious Diseases*, *41*(9), 1254-1260.

https://academic.oup.com/cid/article/41/9/1254/277535 Pregledano 21.03.2019.

Petković, D., & Vuković, B. (2017). Terapijski tretman crijevne infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*-prikaz slučaja. *Medica Jadertina*, *47*(1-2), 71-77.

https://hrcak.srce.hr/index.php?id_clanak_jezik=262291&show=clanak Pregledano 11.03.2019.

Petrović, T., & Jakovac, S. (2018). Genotipizacija toksigenih sojeva *Clostridium difficile. Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis*, *54*(3), 297-303.

https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=299626 Pregledano 13.03.2019.

Ribič, H. (2015). Obvladovanje okužb s *Clostridium difficile* v bolnišnicah. *7. BANIČEVI DNEVI: OkužBE prEBAVIl*, *54*(2), 179-186.

http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/strokovna-srecanja/datoteke/20157_Banicevidnevi_zbornikfinalni.pdf#page=181 Pregledano

19.03.2019.

Roberts, K., Smith, C. F., Snelling, A. M., Kerr, K. G., Banfield, K. R., Sleigh, P. A., & Beggs, C. B. (2008). Aerial dissemination of *Clostridium difficile* spores. *BMC infectious diseases*, *8*(1), 7.

https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-8-7 Pregledano 21.03.2019.

Rupnik, M., Sočan, M., Kevorkijan, B. K., & Lejko-Zupanc, T. (2013). *Clostridium difficile* in okužbe, povezane z zdravstvom, v Sloveniji. *5. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom*, *52*(S 6), 259-64.

http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/strokovna-srecanja/datoteke/20135Baniceviokuzbepovezanezzdravstvom.pdf#page=260 Pregledano 11.03.2019.

Skuhala, T., & Čajić, V. (2005). Učinak antimikrobnih lijekova primjenjivanih u liječenju urogenitalnih infekcija na crijevnu floru-Pregled. *Infektološki glasnik*, *25*(1), 41-44.

https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=19601 Pregledano 21.03.2019.

Stojanović, P., Kocić, B., Ranđelović, G., Stanković-Đorđević, D., Miljković-Selimović, B., Mladenović-Antić, S., ... & Babić, T. (2007). Treatment of *Clostridium difficile*: Associated disease. *Acta medica Medianae*, *46*(2), 31-36.

http://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/0365-4478/2007/0365-44780702031S.pdf Pregledano 19.03.2019.

Štimac D. (2019). Fekalna implantacija – transfer fekalne mikrobiote Acta Med Croatica, 73 79-80

https://hrcak.srce.hr/218966 Pregledano 30.08.2019

Thomas, C., Stevenson, M., & Riley, T. V. (2003). Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, *51*(6), 1339-1350.

https://academic.oup.com/jac/article/51/6/1339/837531 Pregledano 13.03.2019.

Thongkoom P, Kanchanahareutai S, Chantrakooptungkul S, Rahule S. (2016) Characteristics and Demographic Distributions of Toxigenic *Clostridium difficile* Strains in Rajavithi Hospital, 2009-2015. J Med Assoc Thai. 2016 Feb;99 Suppl 2:S195-200.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27266236 Pregledano 30.07.2019.

Vonberg, R. P., Kuijper, E. J., Wilcox, M. H., Barbut, F., Tüll, P., Gastmeier, P., ... & Daha, T. (2008). Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology and Infection*, *14*, 2-20.

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-0691.2008.01992.x Pregledano 11.03.2019.

Zhou Y, Mao L, Yu J, Lin Q, Luo Y, Zhu X, Sun Z. (2019). Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in hospitalized adults and the first isolation of *C. difficile* PCR ribotype 027 in central China. BMC Infect Dis. 2019 Mar 7;19(1):232.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30845918 Pregledano 24.07.2019.