Postantibiotski proljev uzrokovan Clostridium difficile u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju 2007.-2014. godine

Pavić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:356155

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Pavić

POSTANTIBIOTSKI PROLJEV UZROKOVAN CLOSTRIDIUM DIFFICILE U BOLESNIKA LIJEČENIH U KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KBC SPLIT U RAZDOBLJU OD 2007. – 2014. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina:

2014./2015.

Mentor:

Doc. dr. sc. Dragan Ledina

U Splitu, srpanj 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Pavić

POSTANTIBIOTSKI PROLJEV UZROKOVAN CLOSTRIDIUM DIFFICILE U BOLESNIKA LIJEČENIH U KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KBC SPLIT U RAZDOBLJU OD 2007. – 2014. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina:

2014./2015.

Mentor:

Doc. dr. sc. Dragan Ledina

U Splitu, srpanj 2015.

ZAHVALA

Od srca zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Draganu Ledini što mi je pomogao na zadnjoj stepenici mojih fakultetskih dana pri izdradi ovog diplomskog rada.

Posvećujem ovaj diplomski rad svojoj majci, Nenadu, obitelji i prijateljima jer su ostali uz mene do samoga kraja.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Postantibiotski proljev 2

1.2. Clostridium difficile 2

1.3. Epidemiologija 3

1.4. Etiologija 4

1.5. Patogeneza 4

1.6. Rizični faktori 5

1.7. Klinička slika 6

1.8. Recidivi 7

1.9. Dijagnostika 8

1.10. Liječenje 9

1.11.Prevencija 11

2. CILJ RADA 12

3. ISPITANICI I POSTUPCI 14

3.1. Ustroj istraživanja 15

3.2. Sudionici u istraživanju 15

3.3. Mjesto istraživanja 15

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka 15

4. REZULTATI 16

4.1. Demografske karakteristike ispitanika 17

4.2. Recidivi postantibiotskog proljeva 21

4.3. Antibiotici povezani s pojavom postantibiotskog proljeva 28

4.4. Terapija 32

4.5. Komorbiditeti 34

4.6. Drugi faktori rizika – prethodna hospitalizacija 36

4.7. Smrtnost 39

5. RASPRAVA 40

6. ZAKLJUČCI 46

7. LITERATURA 48

8. SAŽETAK 51

9. SUMMARY 55

10. ŽIVOTOPIS 59

1. UVOD

1.1. Postantibiotski proljev

Postantibiotski proljev jedan je od najčešćih komplikacija koje se javljaju zbog upotrebe antibiotika, a mogu ga uzrokovati gotovo svi antibiotici. Gastrointestinalni trakt posjeduje složenu prirodnu barijeru koju čini normalna bakterijska mikroflora te na taj način onemogućava umnažanje patogenih bakterija u crijevima. Primjenom antibiotika taj se zaštitni mehanizam oštećuje te dolazi do umnažanja enteropatogena (1). Osim antibiotika, na taj način mogu djelovati i neki antitumorski lijekovi koji imaju antibiotsku aktivnost, primjerice metotreksat. Postantibiotski proljev se može povezati s bilo kojim antibiotikom, ali najčešće se javlja nakon upotrebe klindamicina, aminopenicilina, cefalosporina i fluorokinolona (2,4).

Najčešći uzročnik postantibiotskog proljeva je *Clostridium difficile*. Posljednja dva desetljeća došlo je do porasta incidencije *C. difficile* infekcija, a smatra se da je tome uzrok sve češća i neracionalnija upotreba antibiotika, a samim time i pojava virulentnijih uzročnika. Veliki zdravstveni problem su i recidivi postantibiotskog proljeva koji se javljaju u četvrtine liječenih te na taj način dodatno povećavaju ne samo troškove liječenja nego i morbiditet i mortalitet najčešće starijih hospitaliziranih bolesnika (3,9).

1.2. Clostridium difficile

Clostridium difficile je gram pozitivna, anaerobna, sporogena bakterija koja spada u rod *Clostridium*, a uvrštena je u porodicu *Bacillaceae* zajedno sa rodom *Bacillus*. Rod *Clostridium* sadrži anaerobne, katalaza negativne (iako postoje neke vrste roda *Clostridium* koje mogu stvarati minimalne količine katalaze) sporogene štapiće duljine 4 – 8 µm i debljine 1 – 1,5 µm. Iako postoje striktno anaerobne vrste koje ne rastu niti uz prisutstvo kisika u tragu, postoje i one koje podnose do 5% kisika uz 10% CO_2 i 85% N, te one vrste koje slabo rastu u atmosferi s 5 – 10% CO_2. Klostridiji su prošireni po prirodi te se nalaze u crijevima čovjeka i životinja (4).

Clostridium difficile može postojati u vegetativnom obliku i u obliku spora. Izvan gastrointestinalnog trakta preživljava u obliku spora, koje su vrlo otporne na toplinu, kiseline i antibiotike te se odupiru uništavanju standardnim dezinficijensima. Kada uđe u gastrointestinalni sustav, iz spora prelazi u svoj vegetativni oblik te počinje proizvodnju svojih toksina (7,9).

U razvoju infekcija koje su uzrokovane bakterijama roda *Clostridium* sudjeluju brojni enzimi i egzotoksini. Bolesti uzrokovane klostridijima mogu se podijeliti na invazivne i one uzrokovane toksinima. *Clostridium difficile* proizvodi dva egzotoksina; toksina A koji ima enterotoksično djelovanje i toksin B koji djeluje samo citotoksično (4).

Bakterije roda *Clostridium* su osjetljive na antibiotike, ali ipak postoje razlike između pojedinih vrsta kao i u okviru jedne vrste u kojoj se može razviti otpornost prema pojedinim antibioticima. *Clostridium difficile* je najčešće otporna prema klindamicinu, cefalosporinima i aminopenicilinima (4).

1.3. Epidemiologija

U posljednja dva desetljeća došlo je do porasta oboljenja i smrtnosti uzrokovanih *C. difficile* infekcijom zbog pojave virulentnijih uzročnika i neracionalne primjene antibiotika. Novi soj *C. difficile* (NAP1 / 027 / BI) je jedan od uzroka povećanja incidencije, ozbiljnosti, smrtnosti i recidiva postantibiotskog proljeva. NAP1 / 027 / BI soj proizvodi visoke koncentracije toksina, lakše se prenosi i ima visoku otpornosti na fluorokinolone zbog mutacije gena (što bi moglo dovesti do povećanja djelotvornosti toksina A za 16 puta i toksina B za 23 puta) (3).

Zahvaljujući otpornosti svojih spora (otporne su prema mnogim dezinficijensima), *C. difficile* može dugo preživjeti u okolišu, što mu omogućava da se dugo zadrži u bolničkoj okolini. Može se naći na različitim površinama u bolnici sa kojima bolesnici dolaze u kontak, ali jednako tako i na rukama i odjeći zdravstvenog osoblja, koje vjerojatno ima glavnu ulogu u širenju zaraze. U širenju zaraze su osim bolesnika koji imaju proljev vrlo važni i asimptomaski kliconoše koji mogu služiti kao rezervoar *C. difficile*, pogotovo u bolničkim uvjetima. Također, bolesnici se mogu zaraziti i u izvanbolničkom okolišu (1,4). Povećala se učestalost oboljenja u izvanbolničkom okolišu i to u populaciji za koju se mislilo da je sa niskim rizikom, poput trudnica, djece, zdravih osoba koje nisu prethodno uzimale antibiotik niti su bile hospitalizirane ili imale bilo koji drugi rizični faktor koji bi ih povezivao s *C. difficile* infekcijom. Sumnja se da su u takvim slučajevima izvori zaraze prehrambeni proizvodi i domaće životinje, ali njihova uloga u prijenosu nije poznata (3,7).

Najizloženije grupe ljudi su teško bolesne i stare osobe (>65 god.) koje uzimaju antibiotike, dugotrajno borave u bolnici ili u ustanovama za dugoročnu skrb (dom za starije i nemoćne osobe) (3).

Oko 50% zdrave dojenčadi nosi uglavnom slabe toksigene sojeve bez ikakvih znakova bolesti. Razlog tome je vjerojatno zaštitno djelovanje glikoproteina fetulina u majčinom mlijeku (1,4).

1.4. Etiologija

Smatra se da je otprilike četvrtina postantibiotskih proljeva uzrokovana *C. difficile*. *Clostridium difficile* je najčešći, ali ne i jedini uzročnik postantibiotskog proljeva i pseudomembranoznog kolitisa. Može se pronaći i kao dio gastrointestinalne flore normalne populacije. Od mogućih drugih uzročnika postantibiotskog proljeva navode se *C. perfrigens*, *S. aureus* te netifusne salmonele. Ipak, najčešće su postantibiotski proljevi neutvrđene etiologije (1,5).

Clostridium difficile je glavni uzročnik teškog psuedomembranoznog kolitisa. Toksigeni sojevi *C. difficile* u različitim količinama stvaraju A i B toksine. Sojevi *C. difficile* koji su izolirani *in vitro* su različito osjetljivi na antibiotike, ali zato su svi sojevi osjetljivi na metronidazol i vankomicin. *Clostridium difficile* može uzrokovati kolitis i u onim slučajevima gdje je i on sam osjetljiv na antibiotik koji provocira postantibiotski proljev. Kod takvih slučajeva se pretpostavlja da *C. difficile* preživi u obliku spora koje onda proklijaju nakon prestanka davanja antibiotika (1).

1.5. Patogeneza

Clostridium difficile infekcije možemo podijeliti na endogene i egzogene. Endogene infekcije potječu od sojeva nosioca (koje su bile dio normalne crijevne flore, ali su nabujale zbog upotrebe antibiotika koji su uništili ostalu floru) te egzogene koje potječu „izvana“ tj. preko ruku zdravstvenih djeltanika ili kontaminirane okoline (2).

Clostridium difficile se širi feko - oralnim putem. U probavni trakt ulaze spore koje su otporne na okolišne čimbenike kao i na kiseli želučani sadržaj. U tankom crijevu progutane

spore klijaju u vegetativni oblik. Osim toga, primjenom antibiotika remeti se normalna bakterijska flora kolona te dolazi do kolonizacije *C. difficile* u debelom crijevu. Nakon toga, dolazi do rasta bakterija, njihovog umnažanja i proizvodnje toksina te samim time oštećenja crijeva i nastanka simptoma bolesti (2).

Sojevi *C. difficile* koji uzrokuju postantibiotski proljev posjeduju najmanje dva činitelja virulencije, a to su toksin A i B koji su citotoksični. Toksin A ima enterotoksično djelovanje koji izaziva izlučivanje tekućine u crijevima i za razliku od drugih enterotoksina, oštećuje tkiva i uzrokuje krvarenje. Toksin B djeluje samo citotoksično. Za razliku od toksina A, on je 1000 puta toksičniji na kulturi tkiva, ali je djelotvoran samo u kombinaciji s A toksinom (1,4).

Na infekciju su posebno osjetljive stare i bolesne osobe. Toksin A djeluje tako da uzrokuje nekrozu enterocita te izaziva jaki upalni odgovor u lamini propriji. Na stijenci kolona dolazi do oštećenja sluznice, crvenila te nastanka edema i ulceracija sluznice, a stvaraju se i blijedožućkaste naslage (membrane) koje mogu biti u kontinuitetu ili se između njih može nalaziti zdrava sluznica. Gledano pod mikroskopom, membrane se sastoje od nekrotičnih stanica i leukocita. Pseudomembranozne naslage se najčešće stvaraju u kolonu, i to distalno, ali se u nekim rijetkim slučajevima proces može proširiti i na distalni ileum (1,4,8).

1.6. Rizični faktori

Prepoznavanje populacije s visokim rizičnim faktorom je bitno za brzu dijagnostiku i liječenje bolesnika s postantibiotskim proljevom. Čimbenike rizika za razvoj infekcije možemo podijeliti na primarne i sekundarne (2).

Najvažniji primarni faktori rizika su dob (<1 i >65 godina), predhodno bolničko liječenje i antibiotska terapija. Najvažniji sekundarni rizični čimbenici su drugi komorbiditeti, upalne bolesti crijeva, imunodeficijencija, pothranjenost, niska razina albumina (<2,5 g/dl), maligne bolesti, cistična fibroza i dijabetes (2,7).

Upotreba antibiotika širokog spektra narušava rast normalne crijevne flore i na taj način potpomaže širenje toksigenih sojeva *C. difficile* te je samim time najvažniji rizični faktor. Najčešći antibiotici koji uzrokuju infekciju su klindamicin, cefalosporini,

fluorokinoloni, ampicilin / amoksicilin, potom makrolidi, kotrimoksazol i tetraciklini. Upotreba metronidazola i vankomicina, koji se koriste kao prvi lijekovi izbora za liječenje *C. difficile* infekcije, može dovesti do *C. difficile* infekcije. Za nastanak teškog psuedomembranoznog kolitisa uglavnom su odgovorni klindamicin i linkomicin (2).

Antitumorski lijekovi koji imaju antibiotsku aktivnost mogu biti povezani s povećanim rizikom od *C. difficile* infekcijom. Studije pokazuju različite rezultate pri upotrebi inhibitora protonske pumpe i H2 blokatora u razvoju infekcije, ali čini se da oni imaju puno manju važnost od antibiotika (2).

Od mogućih faktora rizika, neke studije pokazuju potrošnju kontaminiranog mesa i hrane kao važnih čimbenika rizika za nastanak infekcije (2).

1.7. Klinička slika

Postantibiotski proljev može nastati za vrijeme uzimanja antibiotika (već i nakon malih doza lijeka) ili nekoliko dana pa sve do šest tjedana nakon prestanka uzimanja antibiotika. Znatno češće se proljev javlja nakon peroralnog i dugotrajnog uzimanja antibiotika što govori u prilog tomu da bolesti predhodi uništavanje normalne crijevne mikroflore i bujanju patogena. Da bismo uopće govorili o proljevu, potrebno je da osoba ima 3 ili više rijetkih stolica u najmanje dva uzastopna dana (1,2).

Clostridium difficile je jedan on najčešćih uzročnika postantibiotskog proljeva. Infekcija može biti bolnička ili izvanbolnička. Bolnička infekcija je ona u kojoj su se simptomi pojavili više od 48 sati nakon ulaska u bolnicu i manje od 4 tjedna nakon otpusta iz bolnice, a izvanbolničke su one koje se nalaze izvan tih okvira (2).

Klinička slika postantibiotskog proljeva može biti vrlo raznolika; od asimptomatske infekcije sve do fulminantnog kolitisa. Također, u velikog broja bolesnika uopće se ne može dokazati infekcija *C. difficile* (1). Studije pokazuju da oko 20% odraslih hospitaliziranih bolesnika su asimptomatski nosioci *C. difficile*, dok se u ustanovama za dugoročnu skrb (poput domova za starije i nemoćne osobe) te brojke kreću i do 50%. Iako oni sami nemaju kliničkih simptoma, ipak služe kao rezervoari infekcije (8). Vrlo često se postantibiotski proljev manifestira kratkotrajnim proljevom bez većih znakova upale te se u takvim slučajevima (ukoliko je to moguće) prekida antibiotska terapija (ili se mijenja za neku drugu)

i simptomi se brzo smiruju (1). Najčešća klinička manifestacija postantibiotskog proljeva je *C. difficile* kolitis. Simptomi su učestale vodenaste stolice sa ili bez patoloških primjesa (sluzave, krvave ili sluzavokrvave), bolovi i grčevi u trbuhu, povraćanje, meteorizam, slabost, dehidracija i povišena tjelesna temperatura (2,8). Teži oblik bolesti se manifestira kao pseudomembranozni kolitis. Klinička slika je jače izražena nego kod običnog kolitisa, sa većim brojem stolica (može ih biti 10 – 15 ili čak i više u jednom danu) te se češće javljaju patološke primjese. Bolest može trajati tjednima, pogotovo ako se nastavi davati antibiotik koji je i provocirao bolest. Na rektosigmoidoskopiji i kolonoskopiji vidljiva je pseudomembranozna upala sluznice, u vidu brojnih ulceracija i žuto – bijelih plakova (pseudomembrana) koji mogu biti razdvojeni zdravom sluznicom ili biti u kontinuitetu. Fulminantni kolitis je najteži oblik bolesti te se javlja u otprilike 3% slučajeva. Kod ovog oblika javljaju se jaki bolovi u trbuhu, proljevi, meteorizmi, hipovolemija (može se razviti i hipovolemijski šok), hipoalbuminemija, acidoza, a najopasnije moguće komplikacije su ileus, toksični megakolon i perforacija crijeva. Značajniji porast učestalosti fulminantnog kolitisa u posljednjih nekoliko godina je povezan s virulentnijim sojem *C. difficile* (1,2,8).

Klinički izazov mogu predstavljati upalne bolesti crijeva koje se mogu zamijeniti s postantibiotskim proljevom. Kod bolesnika s upalnim crijevnim bolestima (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) češći je razvoj postantibiotskih proljeva nakon upotrebe antibiotika, te se bolest može minifestirati kao toksični megakolon i fulminantni pseudomembranozni kolitis (1).

Također, ono što je značajno u kliničkoj slici postantibiotskih proljeva uzrokovanih *C. difficile* jest pojava recidiva koji se javljaju u 10 – 25% slučajeva usprkos liječenju (2).

1.8. Recidivi

Veliki problem postantibiotskog proljeva su recidivi koji se javljaju u 10 – 25% liječenih bolesnika u razdoblju od 1 do 6 tjedana nakon liječenja. Recidiv se može javiti jednom, ali i po nekoliko puta. Uzroci recidiva mogu biti zaostale spore *C. difficile* u oštećenoj crijevnoj mikroflori ili je pak riječ o reinfekciji. Pojava recidiva je važan problem jer značajno utječe na dužinu hospitalizacije i troškove liječenja. Rizični faktori za recidiviranje postantibiotskog proljeva su dugotrajna upotreba antibiotika (pogotovo klindamicina, cefalosporina i aminopenicilina te fluorokinolone), starija životna dob (>65

godina), duljina bolničkog liječenja, nazokomijalna infekcija *C. difficile*, drugi komorbiditeti (često uz renalnu insuficijenciju) i upotreba inhibitora protonske pumpe. Mogući faktori rizika su prirođena ili stečena imunodeficijencija i kronične upalne crijevne bolesti. Bolesnici s najmanje jednom epizodom recidiva imaju 45 - 65% šansu za novi recidiv (1,3,14,15).

1.9. Dijagnostika

Prema kliničkim kriterijima, dijagnoza *C. difficile* infekcije temelji se na odgovarajućoj kliničkoj slici, nedavnom uzimanja antibiotske terapije i proljevu. Drugi znakovi, kao što su bolovi u trbuhu, meteorizam i visoka temperatura u kombinaciji s pozitivnim laboratorijskim testovima također govore u prilog dijagnozi (2).

Uzimanje koprokulture (za dokaz samog *C. difficile*) i dokaz *C. difficile* toksina se smatraju zlatnim standardom u dijagnostici postantibiotskog proljeva. Vodenasti proljevi ili rijetka stolica najbolji su uzorci za testiranje. Uzorci stolice trebaju biti svježi i potrebno je izbjegavati njihovo smrzavanje i zagrijavanje jer može doći do inaktivacije toksina. Za analizu je dovoljna jedna stolica jer više stolica ne povećava vjerojatnost otkrivanja *C. difficile* (2,15).

Za dokazivanje uzročnika u stolici najčešće se koristi cikloserin – cefoksitin – fruktoza agar (CCFA). CCFA je selektivni medij za izolaciju i identifikaciju *C. difficile* iz stolice. CCFA inhibira rast normalne crijevne flore, ali ne i *C. difficile*. *Clostridium difficile* raste u obliku karakterističnih žutih kolonija i mijenja originalni rozi agar u žuti te je na taj način već i makroskopski prepoznatljiv. Organizmi koji se izoliraju testiraju se na *C. difficile* toksin (5).

Clostridium difficile toksin se najčešće detektira testom neutralizacije u staničnoj kulturi CCNA (eng. Cell Culture Neutralization Assay) i ELISA (eng. enzyme-linked immunosorbent assay) testom. CCNA služi za detekciju toksina B, no taj test traje predugo i potrebna je posebna laboratorijska oprema. ELISA služi za dokazivanje samo toksina A ili oba toksina. Ova metoda je brža, lakša i jeftinija od CCNA (2).

Endoskopija (sigmoidoskopija i kolonoskopija) je invazivni dijagnostički test koji se obično ne koristi za početnu metodu dijagnostike postantibiotskog proljeva osim kod sumnje na infekciju usprkos negativnim laboratorijskim testovima. Kolonoskopija kod bolesnika sa

fulminantnim kolitisom povećava opasnost od perforacije. Kompjuterizirana tomografija (CT) se uglavnom koristi u dijagnostici komplikacija postantibiotskog proljeva (2).

Od drugih laboratorijskih parametara može biti prisutna leukocitoza, hipoalbuminemija te nalaz karakterističan za dehidraciju (1).

1.10. Liječenje

Liječenje postantibiotskog proljeva ovisi o težini kliničke slike, te o tome je li riječ o prvoj ili recidivirajućoj infekciji. Produženo liječenje antibioticima povezano je sa značajnim produženjem proljeva i povećanim rizikom od recidiva bolesti. Prvi korak u liječenju je prekid uzimanja antibiotika koji su provocirali bolest ili zamjena za neki drugi antibiotik (ako je to moguće) ukoliko se bolest javila za vrijeme uzimanja antibiotske terapije. Liječenje se može podijeliti u dvije grupe; nekirirško i kirurško (1,2).

Svakog bolesnika sa sumnjom ili dokazanom *C. difficile* infekcijom potrebno je izolirati i primjeniti preventivne mjere kako se infekcija ne bi širila. Liječenje asimptomatskih nosioca se ne preporuča. Upotreba antimotilitetnih sredstava se ne preporučuje jer može povećati ozbiljnost kolitisa. Treba odmah započeti empirijsku terapiju bolesnika s proljevom dok se čekaju rezultati stolice. Najčešća preporučena terapija za liječenje postantibiotskog proljeva kod odraslih u blagim oblicima bolesti je oralna primjena metronidazola ili u slučaju njegovog nepodnošenja, vankomicina. Metronidazol se preporuča kao prva linija terapije zbog nižih troškova liječenja i spriječavanja širenja enterokoka otpornih na vankomicin. Terapija se započinje sa oralnim matronidazolom, a na intravenski način primjene se prelazi kod osoba koje nisu sposobne uzimati ga oralno. Primjena oralnog vankomicina je prikladna za početnu terapiju trudnica, dojilja ili osoba koje su alergične na metronidazol. Vankomicin koji se uzme oralno se ne apsorbira sistemski te zbog toga postiže visoku koncentraciju u debelom crijevu (intravenski se ne primjenjenjuje jer se slabo izlučuje u debelo crijevo) te je zbog toga pogodan za liječenje teških i kompliciranih postantibiotskoh proljeva. Također, kod teških infekcija moguća je zajednička primjena oralnog vankomicina i intravenskog metronidazola. Vankomicin se može upotrebljavati kao i klistir kod onih bolesnika koji imaju anatomske abnormalnosti probavnog sustava ili su imali kirurški zahvat koji im trenutno onemogućuje oralnu primjenu lijeka. Preporučena terapija je 10 do 14 dana (2,7,8,11).

Kod djece i adolescenata se za početno liječenje blagog ili umjerenog postantibiotskog proljeva koristi metronidazol, a vankomicin je alternativa. Vankomicin se također preporuča kod teškog i kompliciranog postantibiotskog proljeva. Trajanje terapije je 10 do 14 dana kao i kod odraslih (6).

Produljeno trajanje liječenja povećava šansu recidiva bolesti. Od 10 do 25% liječenih bolesnika ima recidiv postantibiotskog proljeva. Fidaksomicin je novija terapijska opcija za pacijente sa recidivom ili visokim rizikom od recidiva. Djeluje protiv sojeva roda klostridija, pretežno protiv *C. difficile*. Fidaksomicin djeluje baktericidno za razliku od metronidazola i vankomicina koji imaju bakteriostatsko djelovanje na *C. difficile*. Prednost fidaksomicina je i u tome što ima uži antimikrobni spektar od vankomicina i metronidazola te na taj način manje narušava normalnu crijevnu mikrofloru. Minimalno se apsorbira nakon oralnog davanja, a izlučuje se gotovo u potpunosti stolicom (7,8,11,13).

Osim antibiotskog liječenja postantibiotskog proljeva, potrebna je i suportivna skrb bolesnika koja uključuje korekciju izgubljene tekućine i elektrolita (8).

Kao alternativni način liječenja u zadnje vrijeme počinje se koristiti fekalna transplantacija FMT (eng. fecal microbiota transplantation). Fekalna transplantacija se koristi kod liječenja recidiva postantibiotskog proljeva. Studije pokazuju i do 89% uspješnosti ove metode liječenja. U ovom postupku izabiru se zdravi donori čija se stolica testira na patogene bakterije i parazite (da se smanji mogućnost rizika prijenosa zaraznih uzročnika bolesnicima) te se potom u obliku oralnih kapsula transplatira u bolesnike. Na taj se način nastoji donorskom normalnom crijevnom mikroflorom eradicirati *C. difficile* u crijevima bolesnika (2,10,13).

U razvoju su i monoklonska protutijela protiv toksina te cjepivo protiv *C. difficile*, koja bi u budućnosti mogla smanjiti incidenciju ove bolesti (16).

Kirurško liječenje postantibiotskog proljeva je rezervirano samo u slučaju teških infekcija kod kojih se razviju komplikacije poput toksičnog megakolona, perforacije ili prijeteće perforacije crijeva i nekrotizirajućeg kolitisa (2,8).

1.11. Prevencija

Prevencija i kontrola *Clostridium difficile* infekcija zahtjeva rano otkrivanje i izolaciju zaraženih bolesnika (9). *Clostridium difficile* se vrlo lako može širiti kao bolnička infekcija te su upravo zbog toga potrebne preventivne mjere da bi se takva mogućnost smanjila na minimum (1). Dvije najvažnije stavke u prevenciji širenja postantibiotskog proljeva su racionalna primjena antibiotika i smanjivanje transmisije (2). Svakog bolesnika sa sumnjom ili dokazanom infekcijom treba izolirati u posebnu sobu sa svojim sanitarnim čvorom, odvojenu od drugih bolesnika koji nisu zaraženi. Potrebna je adekvatna higijena ruku zdravstvenog osoblja, upotreba zaštitinih rukavica i haljina te detaljna dezinfekcija bolničkih površina jer su spore *C. difficile* izuzetno otporne. Također, preporuča se korištenje jednokratne medicinske opreme kada god je to moguće (9). Zbog velike učestalosti pojave postantibiotskog proljeva u bolesnika koji su uzimali antibiotike mogu se uzimati i probiotici koji poboljšavaju imunitet, ponovno uspostavljaju ravnotežu crijevne flore, štite crijevnu barijeru te na taj način mogu pomoći u smanjivanju incidencije CDI (2).

2. CILJ RADA

1. Utvrditi dobnu i spolnu raspodjelu bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile*.

2. Utvrditi nakon kojeg antibiotika se najčešće pojavljuje proljev uzrokovan *Clostridium difficile*.

3. Utvrditi nakon kojih antibiotika se najčešće pojavljuju recidivi postantibiotskog proljeva uzrokovanog *Clostridium difficile*.

4. Utvrditi koliko dugo traju recidivi postantibiotskog proljeva te nakon kojeg antibiotika najduže traju.

5. Utvrditi koji komorbiditet je povezan s recidiviranjem postantibiotskog proljeva.

Hipoteze:

1. Na učestalost postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile* utječe dob, spol i predhodno uzeti antibiotik.

2. Učestalost postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile* je češća kod upotrebe antibiotika širokoga spektra.

3. Na učestalost postantibiotskog proljeva utječu prethodne hospitalizacije.

4. Na recidive postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile* utječu dob, spol i predhodni komorbiditeti.

.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Studija je strukturirana kao retrospektivno istraživanje.

3.2. Sudionici u istraživanju

Studija uključuje 55 bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva uzrokovanog *Clostridium difficile* u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2007. god. do 31. prosinca 2014. god. Kriterij uključenja je postavljena otpusna dijagnoza postantibiotskog proljeva uzrokovanog *Clostridium difficile*.

3.3. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno u Klinici za infektologiju KBC Split.

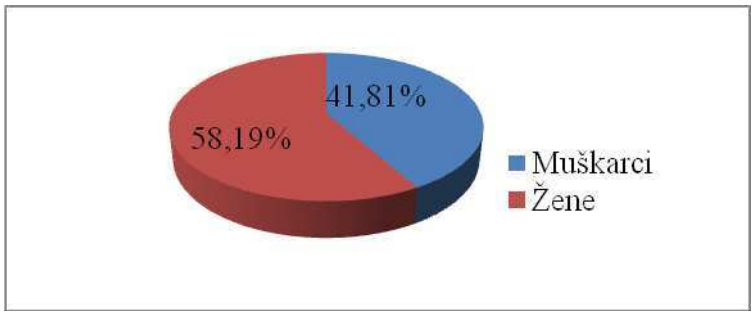
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti ispitanika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2007. god. do 31. prosinca 2014. god. Prikupili smo sljedeće podatke: spol, dob, prethodne bolesti (komorbiditete), prethodne hospitalizacije, nakon kojih se antibiotika pojavljuj tegobe, njihovo trajanje, terapiju i relapse.

Za statističku analizu svi su podatci uneseni u Office Excel program za Windows u kojem su napravljene tablice za daljnju statističku obradu. Koristili smo statistički paket SPSS. Za obradu podataka koristili smo $\chi 2$ (chi-square) test za nezavisne uzorke i Fisherov egzaktni test. Rezultate smo prikazali grafički i u tablicama te smo ih interpretirali na razini značajnosti $p<0,05$.

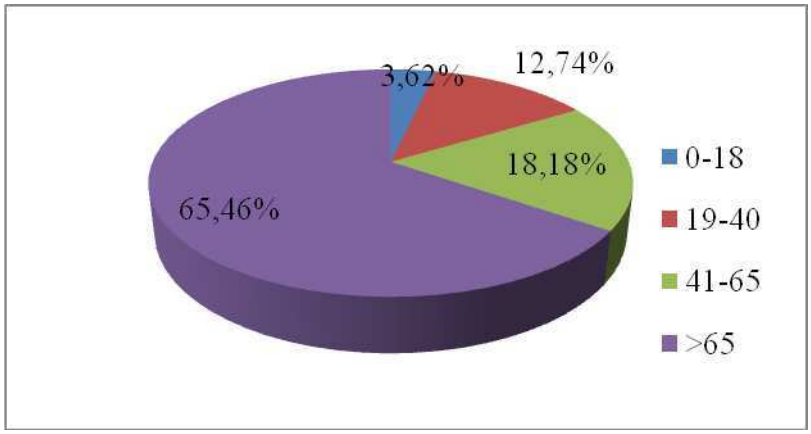
4. REZULTATI

4.1. Demografske karakteristike ispitanika

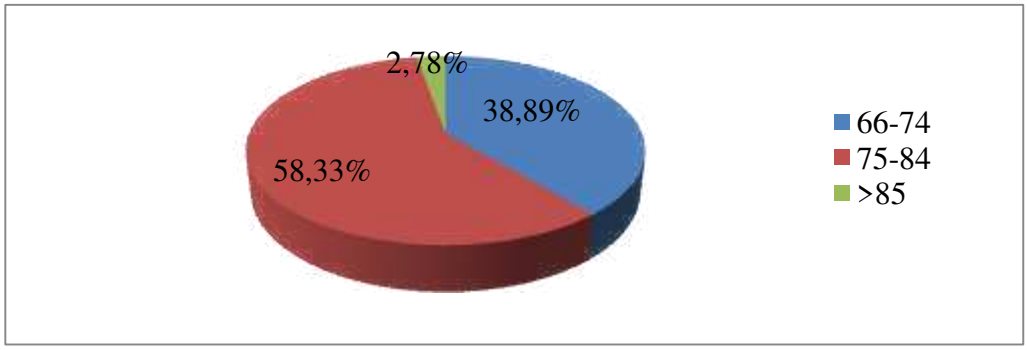


Slika 1. Prikaz spolne raspodjele bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Ukupan broj oboljelih od postantibiotskog proljeva iznosio je 55, a od toga su bile 32 žene (58,19%) i 23 muškarca (41,81%). U Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god. žene su 1,39 puta češće bolnički liječene zbog postantibiotskog proljeva.



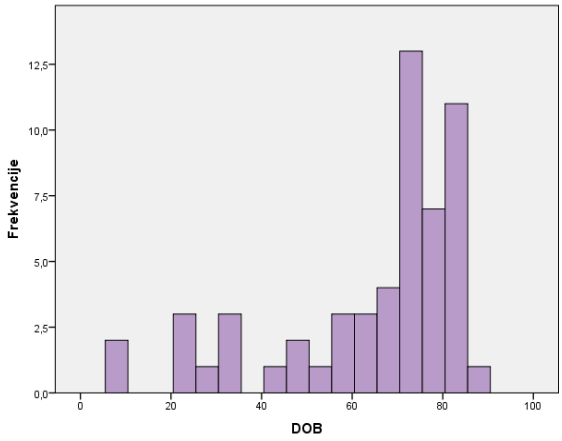
Slika 2. Prikaz dobne raspodjele bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.



Slika 3. Prikaz dobne raspodjele bolesnika starijih od 65 godina liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Gledano prema dobnim skupinama, u dobi od 0-18 god. su 2 (3,62%) bolesnika, u skupini od 19-40 god. 7 (12,74%) bolesnika, u skupini od 41-65 god. 10 (18,18%) bolesnika te u dobi većoj od 65 god. 36 (65,46%) bolesnika. Zbog visoke učestalosti infekcije u starijoj životnoj dobi (>65 godina), podijeli smo zasebno tu dobnu skupinu i dobili ove rezultate: u dobnoj skupini od 66-74 god. (mlađe starije osobe) 14 (38,89%) bolenika, u skupini od 75-84 god. (stare osobe) 21 (58,33%) bolesnik, a u skupini starijoj od 85 god. (vrlo stare osobe) 1 (2,78%) bolesnik.

Tablica 1. Prikaz histogram, aritmetičke sredine, medijana i percentila za dob u svih bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.



N	Ukupno	55
Aritmetička sredina		64,07
Medijan		72,00
Percentili	25	56,00
	50	72,00
	75	80,00

Aritmetička sredina dobi svih ispitanika zajedno iznosi 64,07 godine, a medijan 72 godine. U našem uzorku 25% liječenih osoba ima manje od 56 godina, a 75% liječenih ima manje od 80 godina.

Aritmetička sredina za dob za muškarce je 64,96 god., a za žene 63,44, dok je medijan za muškarce 72 god., a za žene 71,5.

Željeli smo vidjeti razlikuju li se mušarci od žena prema dobnoj kategoriji (0-18, 19-40, 41-65, >65 god.). Testirali smo nultu hipotezu da nema razlike nasuprot da ima razlike.

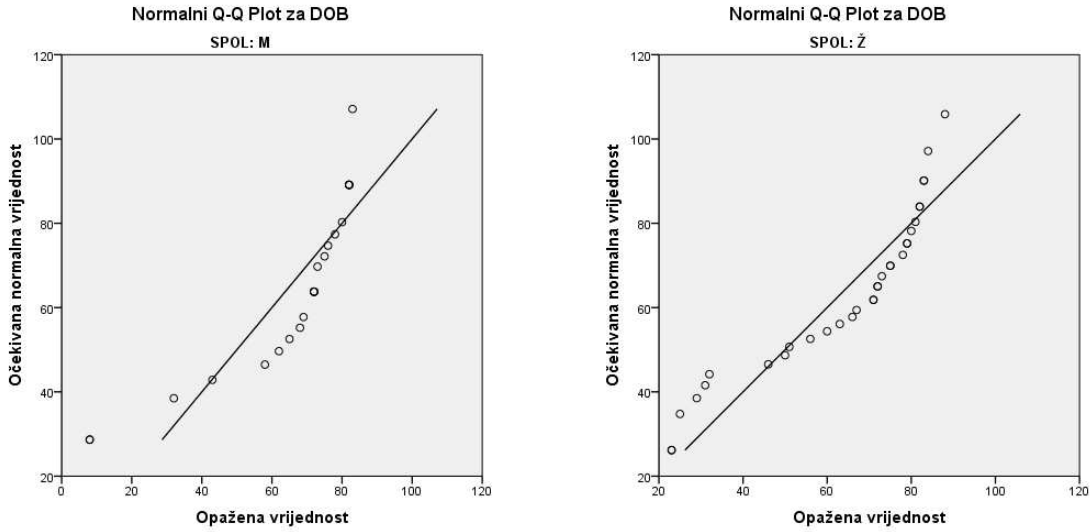
Tablica 2. Kontigencijska tablica sa opaženim i očekivanim frekvencijama za spol po dobnim kategorijama

		Spol		
Dob		M	Ž	Ukupno
0-18	Frekvencija	2	0	2
	Očekivana frekvencija	,8	1,2	2,0
	% od ukupno	3,6%	0,0%	3,6%
19-40	Frekvencija	1	6	7
	Očekivana frekvencija	2,9	4,1	7,0
	% od ukupno	1,8%	10,9%	12,7%
41-65	Frekvencija	4	6	10
	Očekivana frekvencija	4,2	5,8	10,0
	% od ukupno	7,3%	10,9%	18,2%
>65	Frekvencija	16	20	36
	Očekivana frekvencija	15,1	20,9	36,0
	% od ukupno	29,1%	36,4%	65,5%
Ukupno	Frekvencija	23	32	55
	Očekivana frekvencija	23,0	32,0	55,0
	% od ukupno	41,8%	58,2%	100,0%

Tablica 3. Rezultati testa statističke razlike spola u odnosu prema dobnoj kategoriji u bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

	Vrijednost	df	Asimp. Sig. (2-strani)	Egzakt. Sig. (2-strani)
Pearson Chi-Square	5,079[a]	3	,166	,173
Omjer vjerojatnosti	6,104	3	,107	,140
Fisherov egzaktni test	4,524			,184
N od važećih slučaja	55			

Zbog malenih frekvencija poduzoraka i očekivanih frekvencija, proveli smo Fisherov egzaktni test te dobili p-vrijednost 0,184. Na razini značajnosti od 5% ne možemo odbaciti nul hipotezu da nema razlike između obilježja spola prema dobnoj kategoriji.

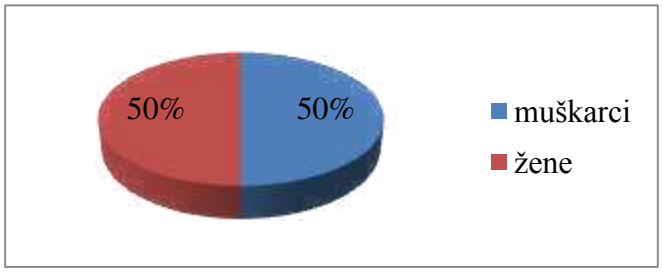


Slika 4. Prikaz Q-Q plotova dobi za muške i ženske bolesnike liječene zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Vizualnim testom koristeći se QQ-plot grafovima smo zaključili kako dob za muškarce, kao ni za žene nije normalno distribuirana jer opažene vrijednosti dobi ne leže na predviđenom pravcu koji predstavlja očekivane vrijednosti za dob kada bi ista bila normalno distribuirana.

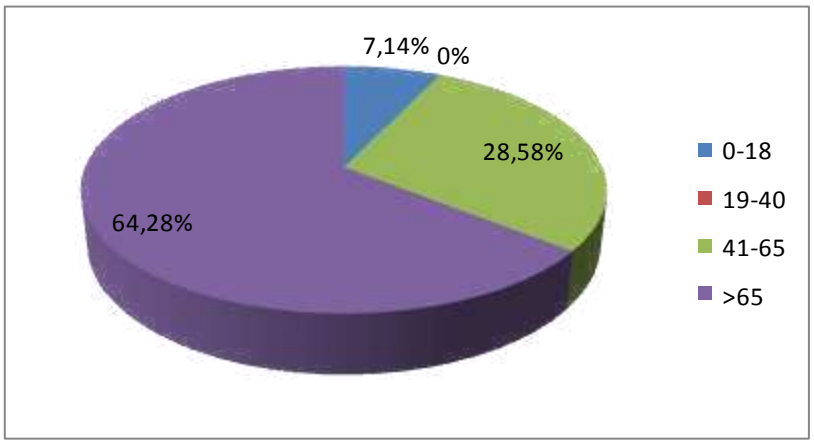
4.2. Recidivi postantibiotskog proljeva

Od ukupnog broja liječenih (55), njih 14 (25,45%) je imalo recidiv postantibiotskog proljeva uzrokovanog *Clostridium difficile*.

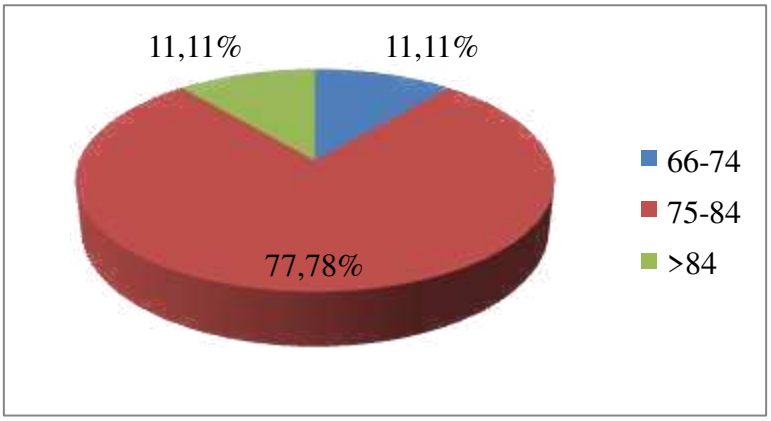


Slika 5. Prikaz spolne raspodjele bolesnika liječenih zbog recidiva postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Broj oboljelih od recidiva postantibiotskog proljeva je 14, a od toga je 7 (50%) muškaraca i 7 (50%) žena. Od 32 oboljele žene, njih 21,87% je dobilo recidiv, a od 23 oboljela muškarca 30,43%. U Klinici za infektologiu KBC Split u razdoblju između 2007.-2014. muškarci su 1,39 puta češće razvijali recidiv nego žene.



Slika 6. Prikaz dobne raspodjele bolesnika sa recidivom postantibiotskog proljeva liječenih na Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.



Slika 7. Prikaz dobne raspodjele bolesnika starijih od 65 godina liječenih zbog recidiva postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

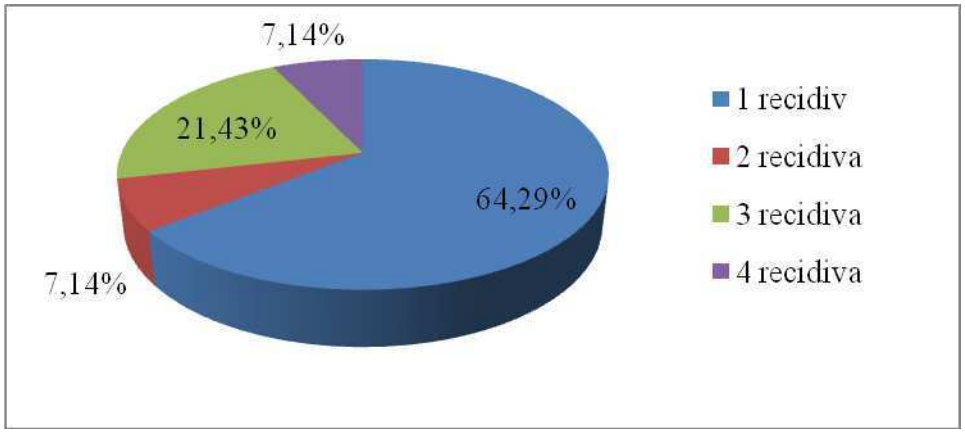
U dobnoj skupini od 0-18 godina je 1 (7,14%) bolesnik, od 19-40 godina nije bio ni jedan zabilježeni slučaj, u dobnoj skupini od 41-65 4 (28,58%) bolesnika, a u starijih od 65 godina 9 (64,28%) bolesnika. Kao i u prethodnom slučaju, zbog najvećeg broja oboljelih u starijoj životnoj dobi, podijelili smo tu skupinu zasebno i dobili ove rezultate: u dobnoj skupini od 66-74 godine je 1 (11,11%) bolesnik, u skupini od 75-84 godine 7 (77,78%) bolesnika te u skupini starijoj od 85 godina 1 (11,11%) bolesnik.

Tablica 4. Prikaz aritmetičke sredine, medijana i percentila za dob u svih bolesnika liječenih zbog recidiva postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

N	Ukupno	14
Aritmetička sredina		67,79
Medijan		78,00
Percentili	25	56,25
	50	78,00
	75	82,25

Aritmetička sredina za dob svih ispitanika liječenih zbog recidiva postantibiotskog proljeva iznosi 67,79 godina, dok medijan iznosi 78 godina. 25% bolesnika je mlađih od 56,25 godina, a njih 75% je mlađe od 82,25 godina.

Aritmetička sredina za dob muškaraca liječenih zbog recidiva postantibiotskog proljeva iznosi 65,86 god., a žena 69,71, dok medijan za muškarce i žene iznosi 78 god.



Slika 8. Prikaz broja recidiviranja postantibiotskog proljeva u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

U našem uzorku, postotak bolesnika koji je 1 put imao recidiv iznosi 64,29%, 3 puta je recidiv imalo 21,43% bolesnika, a 2 i 4 puta 7,14% bolesnika.

Tablica 5. Prikaz trajanja recidiva (u danima) postantibiotskog proljeva u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. godine

Trajanje recidiva	N=14	%
<15 dana	1	7,14
15 - 30 dana	2	14,28
30 - 45 dana	7	50
45 - 60 dana	4	28,58

Recidivi postantibiotskog proljeva su u 50% slučajeva trajali između 30 i 45 dana, a samo u 7,14% kraće od 15 dana.

Željeli smo vidjeti razlikuju li se muškarci od žena u recidivu bolesti. Proveli smo χ2 (chi-square) test za nezavisne uzorke gdje je nulta hipoteza da nema razlike nasuprot alternativne na ima razlike.

Tablica 6. Kontigencijska tablica sa opaženim i očekivanim frekvencijama za muškarce i žene

			Recidivi		
			Da	Ne	Ukupno
Spol	M	Frekvencija	7	16	23
		Očekivana frekvencija	5,9	17,1	23,0
		% od ukupno	12,7%	29,1%	41,8%
	Ž	Frekvencija	7	25	32
		Očekivana frekvencija	8,1	23,9	32,0
		% od ukupno	12,7%	45,5%	58,2%
Ukupno		Frekvencija	14	41	55
		Očekivana frekvencija	14,0	41,0	55,0
		% od ukupno	25,5%	74,5%	100,0%

Tablica 7. Rezultati statističkog testa za nezavisne uzorke testiranja muškaraca u odnosu na žene prema učestalosti recidiva u bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.- 2014. god.

	Vrijednost	df	Asimp. Sig. (2-strani)	Egzakt Sig. (2-strani)	Egzakt Sig. (1-strani)
Pearson Chi-Square	,517[a]	1	,472	,539	,341
Korekcija kontinuiteta	,164	1	,685		
Omjer vjerojatnosti	,512	1	,474	,539	,341
Fisherov egzaktni test				,539	,341
N od važećih slučaja	55				

Za naš χ2 test vrijednost statistike je 0,517 sa jednim stupnjem slobode (df=1), dok je p-vrijednost 0,472. Na razini značajnosti od 5% ne možemo odbaciti nul hipotezu da nema razlike u odnosu nastanka recidiva bolesti između muškaraca i žena ($p > 0,05$).

Zanimalo nas je postoji li statistički značajna razlika između recidiva liječenih muškaraca i žena prema dobnoj kategoriji. Proveli smo test za nezavisne uzorke gdje je nulta hipoteza da nema razlike recidiva među obilježja spola i dobne kategorije nasuprot alternativne da ima.

Tablica 8. Kontigencijska tablica sa opaženim i očekivanim frekvencijama spola prema dobnoj kategoriji

Dob		Spol		Ukupno
		M	Ž	
0-18	Frekvencija	1	0	1
	Očekivana frekvencija	,5	,5	1,0
	% od ukupno	7,1%	0,0%	7,1%
41-65	Frekvencija	1	3	4
	Očekivana frekvencija	2,0	2,0	4,0
	% od ukupno	7,1%	21,4%	28,6%
>65	Frekvencija	5	4	9
	Očekivana frekvencija	4,5	4,5	9,0
	% od ukupno	35,7%	28,6%	64,3%
Ukupno	Frekvencija	7	7	14
	Očekivana frekvencija	7,0	7,0	14,0
	% od ukupno	50,0%	50,0%	100,0%

Tablica 9. Rezultati statističkog testa za nezavisne uzorketestiranja razlike muškaraca u odnosu na žene prema dobi u bolesnika liječenih zbog recidiva recidiva postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

	Vrijednost	df	Asimp. Sig. (2-strani)	Egzakt Sig. (2-strani)
Pearson Chi-Square	2,111[b]	2	,348	,559
Omjer vjerojatnosti	2,544	2	,280	,559
Fisherov egzaktni test	1,989			,559
N od važećih slučaja	14			

Proveli smo Fisherov egzaktni test i dobili p-vrijednost 0,599. Na razini značajnosti od 5% ne možemo odbaciti nul hipotezu da nema razlike recidiva između liječenih muškaraca i žena prema dobnoj kategoriji.

Željeli smo testirati postoji li statistički značajna razlika između recidiva prema dobnoj kategoriji. Nulta hipoteza je bila da ne postoji razlika recidiva prema dobnoj kategoriji.

Tablica 10. Kontigencijska tablica sa opaženim i očekivanim frekvencijama za recidive u odnosu na dobnu kategoriju

		Recidivi		
Dob		Da	Ne	Ukupno
0-18	Frekvencija	1	1	2
	Očekivana frekvencija	,5	1,5	2,0
	% od ukupno	1,8%	1,8%	3,6%
19-40	Frekvencija	0	7	7
	Očekivana frekvencija	1,8	5,2	7,0
	% od ukupno	0,0%	12,7%	12,7%
41-65	Frekvencija	4	6	10
	Očekivana frekvencija	2,5	7,5	10,0
	% od ukupno	7,3%	10,9%	18,2%
>65	Frekvencija	9	27	36
	Očekivana frekvencija	9,2	26,8	36,0
	% od ukupno	16,4%	49,1%	65,5%
Ukupno	Zbroj	14	41	55
	Očekivani zbroj	14,0	41,0	55,0
	% od ukupno	25,5%	74,5%	100,0%

Tablica 11. Rezultati statističkog testa za nezavisne uzorke testiranja razlike recidiva u odnosu na dob u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007. do 2014. godine

	Vrijednost	df	Asimp. Sig. (2-strani)	Egzakt Sig. (2-strani)
Pearson Chi-Square	4,144[a]	3	,246	,262
Omjer vjerojatnosti	5,679	3	,128	,205
Fisherov egzaktni test	4,358			,204
N od važećih slučaja	55			

Napravili smo Fisherov egzaktni test i dobili p-vrijednost 0, 204. Na razini značajnosti od 5% ne možemo odbaciti nul hipotezu da nema razlike recidiva prema dobnim kategorijama.

4.3. Antibiotici povezani s pojavom postantibiotskog proljeva

U bolesnika liječenih od postantibiotskog proljeva njih 31 (56,36%) je predhodno koristilo samo jedan antibiotik, 8 (14,5%) ih je koristilo kombinciju 2 ili više antibiotika, kod 15 (27,3%) nije bilo podataka o predhodno korištenom antibiotiku, a 1 (1,8%) nije uzimao nikakvu antibiotsku terapiju te se kod njega radilo o *C. difficile* infekciji neutvrđene etiologije.

Tablica 12. Prikaz rezultata predhodne terapije svih bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

		Frekvencija	%	Važeći %	Kumulativni %
Antibiotici	Cefalosporini	16	29,1	29,1	45,5
	Aminopenicilini	8	14,5	14,5	14,5
	Kombinacija	8	14,5	14,5	69,1
	Fluorokinoloni	5	9,1	9,1	54,5
	Metronidazol	1	1,8	1,8	70,9
	Ureidopenicilin	1	1,8	1,8	100,0
	Nepoznato	15	27,3	27,3	98,2
	Bez terapije	1	1,8	1,8	16,4
	Ukupno	55	100,0	100,0	

Tablica 13. Prikaz antibiotika povezanih s pojavom postantibiotskog proljeva (korišten samo jedan antibiotik) u bolesnika liječenih na Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Antibiotici	N=31	%
Cefalosporini (I.,II. i III. generacija)	16	51,61
Aminopenicilini	8	25,81
Fluorokinoloni	5	16,14
Metronidazol	1	3,22
Ureidopenicilin	1	3,22

U našem uzorku, bolesnici koji su uzimali lijek iz skupine cefalosporina (51,61%) su češće razvijali postantibiotski proljev nego iz drugih skupina antibiotik. Poslije cefalosporina bili su aminopenicilini (25,81%) te fluorokinoloni (16,14%). Bolesnici koji su uzimali cefalosporine su 2 puta češće razvijali postantibiotski proljev u odnosu na aminopeniciline i 3.2 puta češće u odnosu na fluorokinolone. Oni koji su uzimali antibiotike kategorije aminopenicilina su 1.6 puta češće razvijali postantibiotski proljev u odnosu na fluorokinolone.

Tablica 14. Prikaz antibiotika povezanih s pojavom recidiva postantibiotskog proljeva u bolesnika liječenih na Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

		Frekvencija	%	Važeći %	Kumulativni %
Antibiotici	Aminopenicilini	1	7,1	7,1	7,1
	Cefalosporini	8	57,1	57,1	64,3
	Flouorokinoloni	2	14,3	14,3	78,6
	Nepoznato	3	21,4	21,4	100,0
	Ukupno	14	100,0	100,0	

Oni bolesnici koji su uzimali antibiotike iz skupine cefalosporina (57,1%) su češće razvijali recidive postantibiotskog proljeva. Poslije njih su bili lijekovi iz skupine fluorokinolona (14,3%) te aminopenicilina (7,1%). Bolesnici koji su uzimali cefalosporine su 4 puta češće razvijali recidive u odnosu na fluorokinolone i 8 puta češće u odnosu na

aminopeniciline, a bolesnici koji su uzimali fluorokinolone su 2 puta češće uzrokovali recidive u odnosu na aminopeniciline.

Tablica 15. Prikaz trajanja postantibiotskog proljeva nakon upotrebe određenih skupina antibiotika u bolesnika liječenih na Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Antibiotici	N=31	dani
Cefalosporini	16	32
Aminopenicilini	8	18
Fluorokinoloni	5	30
Metronidazol	1	8
Ureidopenicilin	1	13

Prosječno najduže trajanje postantibiotskog proljeva je nakon upotrebe cefalosporina (32 dana), zatim fluorokinolona (30 dana) i aminopenicilina (18 dana).

Tablica 16. Prikaz trajanja recidiva postantibiotskog proljeva nakon upotrebe određenih skupina antibiotika u bolesnika liječenih na Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Antibiotici	N=11	dani
Cefalosporini	8	40
Fluorokinoloni	2	42
Aminopenicilini	1	15

Recidivi postantibiotskog proljeva najduže traju kod upotrebe fluorokinolona (42 dana) te cefalosporina (40 dana). Za 3 pacijenta (21,42%) nije bilo podataka.

Zanimalo nas je postoji li razlika recidiva za različite antibiotike s tim da smo u analizu uzeli samo bolesnike sa poznatim antibiotikom ili njihovom kombinacijom. Testirali smo razliku Fisherovim egzaktnim testom za nezavisne uzorke gdje je nulta hipoteza bila da nema razlike izmedu obilježja nasuprot alternativne da ima.

Tablica 17. Kontigencijska tablica sa opaženim i očekivanim frekvencijama za recidive po antibioticima

Antibiotici		Recidivi		Ukupno
		Da	Ne	
Aminopenicilini	Frekvencija	1	7	8
	Očekivana frekvencija	2,3	5,7	8,0
	% od ukupno	2,6%	17,9%	20,5%
Cefalosporini	Frekvencija	8	8	16
	Očekivana frekvencija	4,5	11,5	16,0
	% od ukupno	20,5%	20,5%	41,0%
Fluorokinoloni	Frekvencija	2	3	5
	Očekivana frekvencija	1,4	3,6	5,0
	% od ukupno	5,1%	7,7%	12,8%
Kombinacija	Frekvencija	0	8	8
	Očekivana frekvencija	2,3	5,7	8,0
	% od ukupno	0,0%	20,5%	20,5%
Metronidazol	Frekvencija	0	1	1
	Očekivana frekvencija	,3	,7	1,0
	% od ukupno	0,0%	2,6%	2,6%
Ureidopenicilin	Frekvencija	0	1	1
	Očekivana frekvencija	,3	,7	1,0
	% od ukupno	0,0%	2,6%	2,6%
Ukupno	Frekvencija	11	28	39
	Očekivana frekvencija	11,0	28,0	39,0
	% od ukupno	28,2%	71,8%	100,0%

Tablica 18. Rezultati statističkog testa za nezavisne uzorke testiranja razlike recidiva po antibiotiku u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

	Vrijednost	df	Asimp. Sig. (2-strani)	Egzakt Sig. (2-strani)
Pearson Chi-Square	9,000[a]	5	,109	,086
Omjer vjerojatnosti	11,462	5	,043	,050
Fisherov ekzaktni test	8,708			,075
N od važećih slučaja	39			

Dobili smo p vrijednost 0,075, pa na razini značajnosti od 5% ne možemo odbaciti hipotezu da nema razlike recidiva po antibiotiku. Ali ako za razinu značajnosti odaberemo 10%, tada možemo odbaciti nul hipotezu kako nema razlike recidiva po antibiotiku.

4.4. Terapija

Tablica 19. Prikaz terapije za liječenje postantibiotskog proljeva kod svih bolesnika na Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

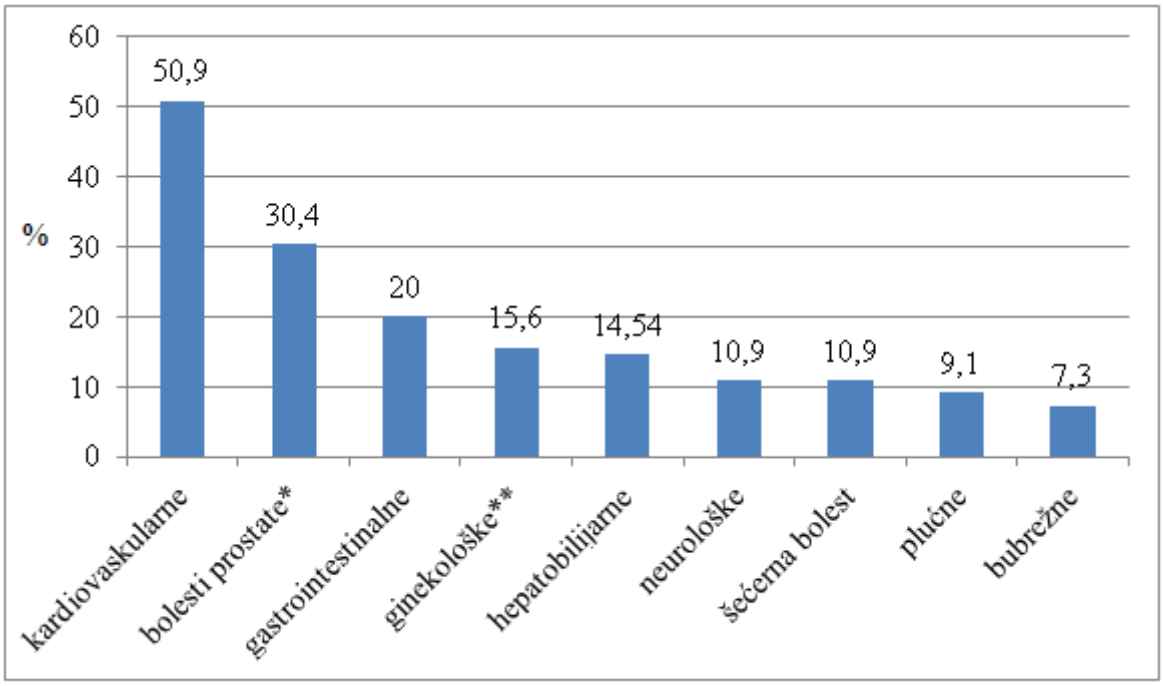
TERAPIJA	N=55	%
Metronidazol	44	80
Metronidazol + vankomicin	7	12,73
Vankomicin	2	3,63
Simptomatska	2	3,63

Tablica 20. Prikaz terapije za liječenje recidiva postantibiotskog proljeva bolesnika na Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Terapija	N=14	%
Metronidazol	6	42,86
Metronidazol + vankomicin	6	42,86
Vankomicin	2	14,28

U našoj Klinici najveći broj bolesnika je liječen samo sa metronidazolom (80%). Metronidazol se koristio za recidive u 42,86% slučajeva. Vankomicin kao jedini lijek izbora se koristio samo u slučaju recidiva (14,86%). Kombinacija metronidazola i vankomicina se uglavnom koristila za liječenje recidiva (42,86%), a kao terapija bolesnika bez recidiva samo jednom (1,82%). Simptomatska terapija se koristila u 3,63% slučajeva.

4.5. Komorbiditeti

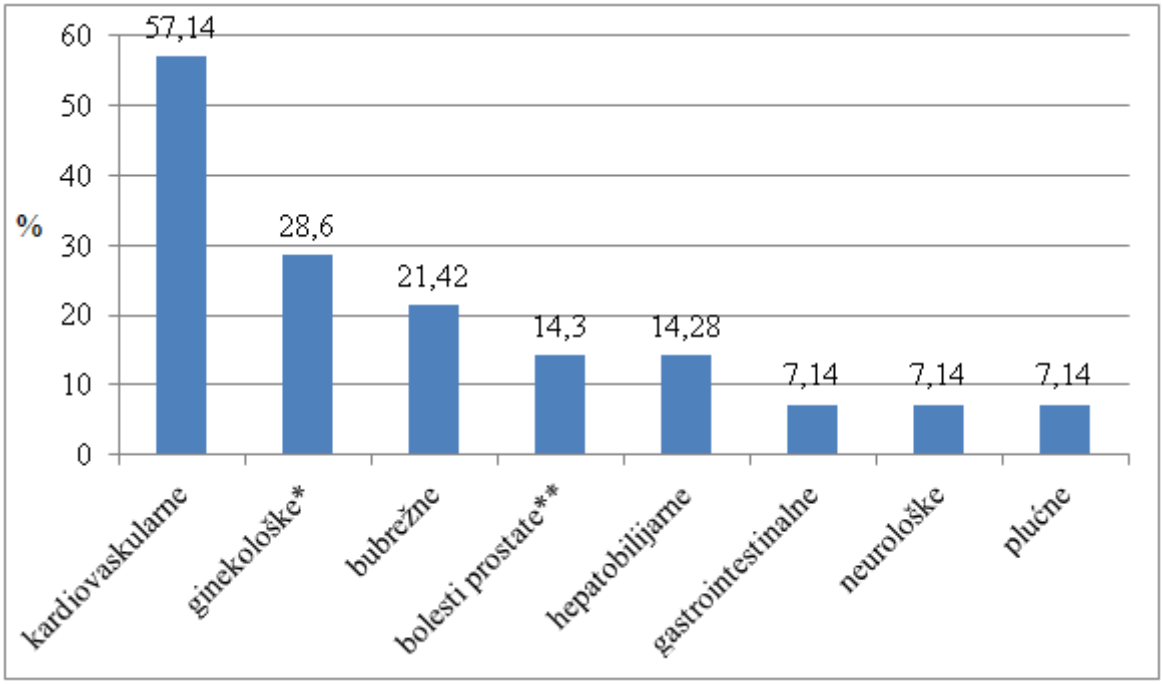


*odnosi se na muškarce

**odnosi se na žene

Slika 9. Prikaz bolesti drugih organskih sustava u bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Obrađeni bolesnici su u 50,9% slučajeva imali kardiovaskularne bolesti. Sljedeće po učestalosti su bile gastrointestinalne (20%), potom hepatobilijarne (14,54%), neurološke bolesti i šećerna bolest (10,9%), pa plućne (9,1%), te bubrežne (7,3%). Ginekološke bolesti se odnose samo na ženske ispitanice (32) i njhova učestalost je 15,6%, a bolesti prostate samo na muške ispitanike (23) s učestološću od 30,4%.



*odnosi se na žene

**odnosi se na muškarce

Slika 10. Prikaz bolesti drugih organskih sustava u bolesnika liječenih zbog recidiva postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

U slučaju recidiva, najčešće bolesti su bile kardiovaskularne (57,14%), potom bubrežne (21,42%), hepatobilijarne (14,28%) te neurološke, plućne i gastrointestinalne (7,14%). Ginekološke bolesti se odnose samo na ženske ispitanice (7) i njihova učestalost je 28,6%, a bolesti prostate samo na muške ispitanike (7) s učestološću od 14,3%.

U istraživanju smo promatrali jesu li komorbiditet i recidiv nezavisna obilježja. Veličina uzorka je 55, osim u slučaju ginekoloških bolesti (32) i bolesti prostate (23). Za svaku od pojedinih bolesti je napravljen Fisherov egzaktni test za testiranje razlika između bolesti i recidiva. Nul hipotezu je bila kako nema razlike u obilježima u odnosu komorbiditeta i recidiva u odnosu da ima razlike između obilježja.

Tablica 21. Prikaz p-vrijednosti u odnosu komorbiditeta i recidiva kao nezavisnih obilježja

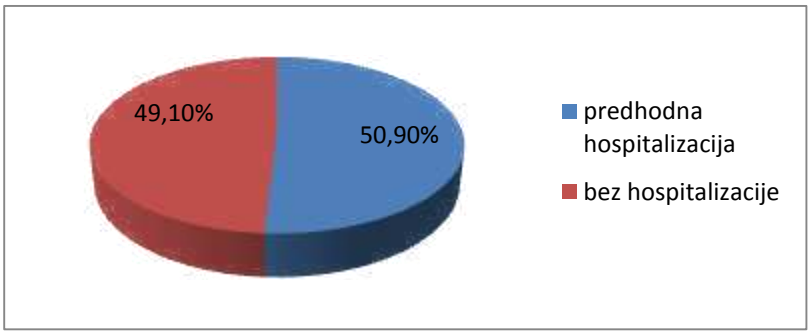
Bolesti	p-vrijednost
kardiovaskularne	0,869
neurološke	1
šećerna bolest	0,282
plućne	1
hepatobilijarne	1
bubrežne	0,106
gastrointestinalne	0,299
ginekološke*	0,658
bolesti prostate**	0,548

*odnosi se na žene

**odnosi se na muškarce

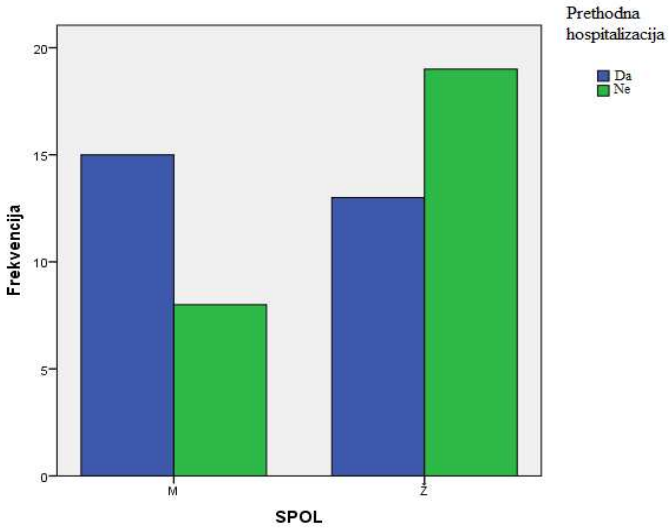
Na razini značajnosti od 5% ne odbacujemo nul hipotezu kako nema razlike u obilježima u odnosu komorbiditeta i recidiva. Da je razina značajnosti kod bubrežnih bolesti 11%, mogli bismo odbaciti nul hipotezu.

4.6. Drugi faktori rizika – prethodna hospitalizacija



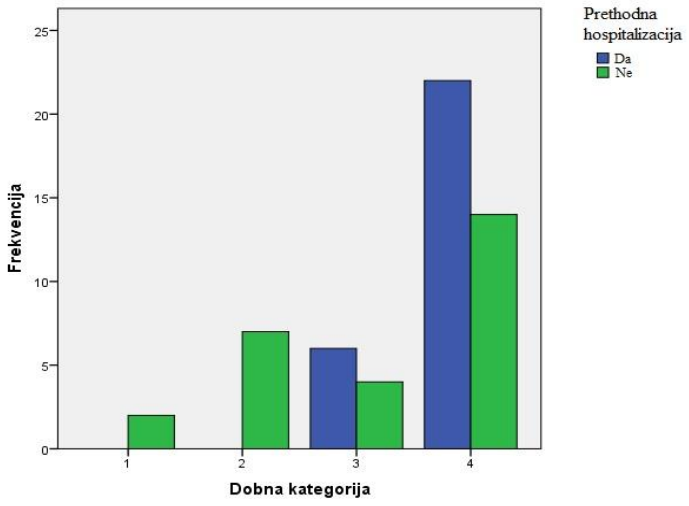
Slika 11. Prikaz učestalosti prethodnih hospitalizacija (<90 dana) kao faktora rizika u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Od ukupno 55 oboljelih, njih 28 (50,9%) je prethodno bilo hospitalizirano (do 90 dana prije pojave simptoma postantibiotskog proljev) na nekim drugim odjelima.



Slika 12. Dijagram spola prema prethodnoj hospitalizaciji u bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

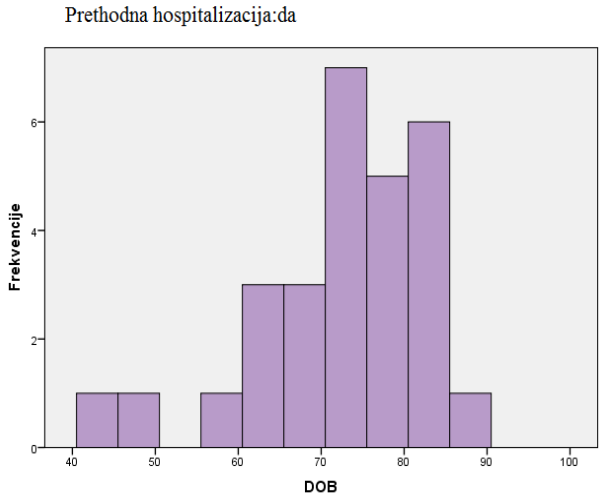
Veći broj oboljelih muškaraca je prethodno hospitaliziran (65,21%), nasuprot žena gdje je situacija obrnuta (40,06% zena).



Slika 13. Dijagram dobnih kategorija prema prethodnoj hospitalizaciji u bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Prethodno je hospitalizirano 60% bolesnika treće (41-65 god.) i 61,11% bolesnika četvrte starosne kategorije (>65 god.). Prva (0-18 god.) i druga (19-40 god.) starosna kategorija, odnosno bolesnici do četrdesete godine starosne dobi, nisu bili prethodno hospitalizirani.

Tablica 22. Prikaz histograma, aritmetičke sredine, medijana i percentila za dob u svih bolesnika koji su prethodno bili hospitalizirani

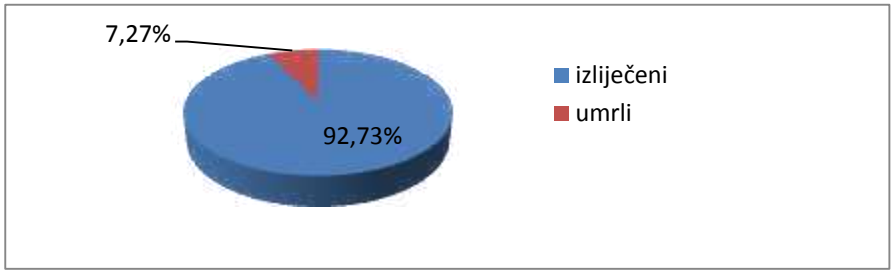


N	Ukupno	28
Aritmetička sredina		72,50
Medijan		75,00
Percentili	25	66,50
	50	75,00
	75	81,50

Aritmetička sredina za dob svih ispitanika koji su bili prethodno hospitalizirani iznosi 72,5 godina, dok medijan iznosi 75 godina. 25% bolesnika je mlađih od 66,5 godina, a njih 75% je mlađe od 81,5 godina.

Aritmetička sredina za dob muškaraca koji su bili prethodno hospitalizirani iznosi 70,4 god., a za žene 74,92, dok medijan za muškarce iznosi 72 god., a za žene 79.

4.7. Smrtnost



Slika 14. Prikaz smrtnosti bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007.-2014. god.

Od ukupnog broja oboljelih od postantibiotskog proljeva (55), 51 (92,73%) pacijent je izliječen, a 4 (7,27%) su imala smrtni ishod. Od ukupnog broja recidiva (14), jedan (7,14%) je bio smrtni slučaj što znači da od ukupnog boja umrlih, 25% čine recidivi. Podjednako su bila zahvaćena oba spola.

5. RASPRAVA

Za naše istraživanje prikupljali smo podatke u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2014. god. gdje smo uspjeli prikupiti 55 slučajeva dokazane infekcije s *Clostridium difficile* koji je uzrokovao postantibiotski proljev. Dijagnostička metoda kojom su se potvrdile ove infekcije je bio dokaz A i/ili B toksina u uzorku stolice. Za potrebe ovog istraživanja promatrali smo demografske karakteristike oboljelih, učestalost recidiva, predhodno uzimanu antibiotsku terapiju, druge komorbiditete, prethodnu hospitalizaciju, potom terapiju postantibiotskog proljeva te smrtnost bolesnika.

Demografski gledano, udio žena koji je liječen zbog postantibiotskog proljeva iznosio je 58%, a muškaraca 42%, što znači da su žene bile 1,39 puta češće liječene od postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile* u odnosu na muškarce u razdoblju između 2007.-2014. godine. Druge studije pokazuju učestalost oboljenja žena od 50 – 62%, što se podudara i s našim rezultatima (18,19). Medijan životne dobi svih naših ispitanika je 72 godine, a jednake smo podatke pronašli u literaturi kod drugih istraživanja (16,18). U dobnoj skupini mlađoj od 18 godina (dječja dob) samo su muškarci oboljevali (4%). Iako postantibiotski proljev nije čest kod djece, studije pokazuju da je njegova incidencija u porastu, te tako jedna studija provedena u Sjevernoj Americi iznosi podatke da je sve veći broj oboljelih od postantibiotskog proljeva u dječjoj populaciji te se bilježi preko 50% više oboljelih i to nevezano za antibiotsku terapiju (17).

Željeli smo vidjeti ima li u našoj studiji razlike u oboljenju između muškaraca i žena prema dobnoj kategoriji (0-18, 19-40, 41-65, >65 god.), ali nismo uspjeli dokazati da postoji statistički značajna razlika između obilježja spola oboljelih prema dobnoj kategoriji. Jedan od sigurnih faktora rizika za oboljevanje od postantibiotskog proljeva je i starija životna dob (>65), a mi smo utvrdili da u našoj studiji nema po tome ralike (20). U dobnoj skupini starijoj od 65 godina bilo je 65% bolesnika (najviše između 75 i 84 godine života), a taj postotak, pa čak i veći kreće se i u drugim ustanovama (63-83%) (20,24). Razlozi visoke učestalosti postantibiotskog proljeva u starijoj životnoj dobi su češća i duža upotreba antibiotika, učestalije bolničko liječenje i pridruženi komorbiditeti koji dodatno smanjuju otpornost organizma prema infekciji (2,7).

Antibiotici spadaju u najčešće faktore rizika za razvoj postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile*. Kao najčešći uzročnici se spominju klindamicin, cefalosporini, fluorokinoloni i aminopenicilini, iako ga mogu uzrokovati gotovo svi antimikrobni lijekovi,

uključujući i lijekove za terapiju samog postantibiotskog proljeva, metronidazol i vankomicin (2). Kako se radi o lijekovima koji se kod nas koriste kao lijekovi izbora za liječenje postantibiotskog proljeva, za očekivati je da bi uskoro morali razmišljati o uvođenju i drugih lijekova za liječenje postantibiotskog proljeva, poput fidaksomicina, ali i alternativnih metoda liječenja kao što su probiotici, vezači toksina, imunoterapija i fekalna transplantacija (21,22). U našoj studiji smo proveli istraživanje koji antibiotici su češće uzrokovali oboljevanje od postantibiotskog proljeva. Od ukupno 55 ispitanika, njih 56% je koristilo samo jedan antibiotik, 15% je koristilo kombinaciju dva ili više antibiotika, za 27% nije bilo podataka, a 2% je bilo bez prethodne antibiotske terapije te se radilo o infekciji *C. difficile* neutvrđene etiologije. Za našu analizu smo koristili samo podatke o bolesnicima koji su uzimali prethodno jedan antibiotik. Bolesnici koji su uzimali lijekove iz skupine cefalosporina (52%) su češće razvijali postantibiotski proljev u odnosu na druge antibiotike. Iza njih su bili oni koji su koristili aminopeniciline (26%) te fluorokinolone (16%). Time smo dokazali da su cefalosporini dva puta češći uzročnici postantibiotskog proljeva u odnosu na aminopeniciline i tri puta češći u odnosu na fluorokinolone. Ureidopenicilin je samo u jednom slučaju (3%) bio uzročnik postantibiotskog proljeva kao i metronidazol.

Brojne studije pokazuju učestalost postantibiotskog proljeva nakon upotrebe cefalosporina između 25% i 29%, što je znatno manje u odnosu na naše ispitivanje. Nakon upotrebe aminopenicilina, postantibiotski se proljev javljao u 26% - 38% slučajeva (slično s našim rezultatima) te nakon fluorokinolona u 29% slučajeva (češće nego u našim rezultatima) (16,18).

Kod recidiva postantibiotskog proljeva, bolesnici koji su uzimali antibiotike iz skupine cefalosporina (57%) su češće oboljevali nego oni koji su uzimali antibiotike iz skupine fluorokinolona (14%) i aminopenicilina (7%). U slučaju recidiva, cefalosporini su četiri puta češći uzročnici od fluorokinolona i osam puta od aminopenicilina. Zbog malog uzorka ispitanika nismo uspjeli dokazati da postoji statistički značajna razlika recidiva po uzimanom antibiotiku.

U našem istraživanju smo utvrdili da postantibiotski proljev najduže traje nakon upotrebe cefalosporina (prosječno 32 dana) te fluorokinolona (30 dana), dok su recidivi nešto duži prilikom upotrebe fluorokinolona (42 dana) u odnosu na cefalosporine (40 dana). Proljev je puno duže trajao kod starijih bolesnika sa komorbiditetom nego u mlađih i zdravih. U

obrađenoj literaturi nismo našli podatke koji opisuju koliko traju proljevi nakon upotrebe određenog antibiotika, tako da naše rezultate nismo mogli usporediti s drugima.

Recidivi postantibiotskog proljeva se javlja u 20% slučajeva, a 45% onih koji su imali jedan recidiv će opet oboljeti. U 33-45% slučajeva recidiv je posljedica reinfekcije novim sojem *C. difficile*. Isti soj koji je uzrokovao prvu bolest ukoliko dođe do recidiva, recidivira za 14 dana od prekida antibiotske terapije, a ako je riječ o novom soju, javi se za 42 dana. Rizik recidiva raste s obzirom na dob, pogotovo u starijih od 65 godina. Recidivi su ozbiljni, teški te još uvijek nerješivi problemi pogotovo kod onih kod kojih se više puta vraćaju (16,17,24,25). Rezultati naše studije pokazuju da 25% oboljelih recidivira, što u prosjeku odgovara gornjoj granici drugih podataka iz literature koji se kreću od 7% do 24% (18,20). Iako je, gledano prema spolu, broj oboljelih bio jednak, kada smo usporedili recidive sa ukupnim brojem muških i ženskih bolesnika, dobili smo rezultate da su u Klinici za infektologiju KBC Split u periodu između 2007.-2014. god. muškarci 1,39 puta češće razvijaju recidiv nego žene. Recidiv se najčešće javljao kod osoba starijih od 65 godina (64%). Medijan životne dobi kod bolesnika sa recidivom iznosi 78 godina. U 64% slučajeva recidiv se razvio samo jednom, dva puta se razvio u 7% slučajeva, tri puta u 21% te četiri puta u 7% slučajeva. U našoj Klinici u razdoblju od 2007.-2014. recidivi su najčešće trajali između 30 i 45 dana (50%), a u najmanjem broju slučajeva kraće od 15 dana (7%). Nismo uspjeli dokazati statistički značajnu razliku između muškaraca i žena u nastanku recidiva, kao ni recidiva prema dobnim kategorijama.

U terapiji postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile* kao prvi lijek izbora se preporuča upotreba metronidazola, pogotovo ako je riječ o blažem kliničkom obliku. Teži oblici ili recidivi se liječe vankomicinom ili fidaksomicinom (kod nas nije u upotrebi) (2,8). Prema preporukama Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti, liječenje prvog recidiva bi se trebalo provoditi istim antibiotikom kojim je liječena prva epizoda bolesti (najčešće je riječ o metronidazolu), a u slučaju sljedećih recidiva koriste se drugi antibiotici (uglavnom vankomicin ili fidaksomicin) (16). Najčešća korištena terapija kod naših bolesnika bila je u 80% slučajeva samo metronidazolom što se podudara s ostalim studijama (50-85%). Kombinacija metronidazola i vankomicina koristi se u 13% slučajeva, a slični su podaci nađeni i u literaturi (12%) (18,20,24,26). Kod recidiva se podjednako često koristio sam metronidazol, kao i u kombinaciji sa vankomicinom (43%), a samo s vankomicinom je liječeno 14% bolesnika koji su imali recidiv. Vankomicin se u niti jednom

slučaju nije sam koristio kao prva linija terapije postantibiotskog proljeva. U dva slučaja se koristila samo simptomastka terapija zbog blage i kratke kliničke slike. Svi naši bolesnici su osim antibiotske terapije liječeni i simptomatski, što je uključivalo dijetalni režim prehrane, peroralnu i/ili parenteralnu rehidraciju te primjenu antipiretika.

Kao faktor rizika, veliku ulogu igraju i postojeći komorbiditeti. Pacijenti sa kroničnim bolestima, pogotovo oni sa kroničnim bubrežnim bolestima, HIV-om, s transplantiranim organima i s upalnim crijevnim bolestima imaju povećani rizik oboljevanja, kao i povećanu vjerojatnost za druge morbiditete i mortalitet (23,26). Kada usporedimo naše istraživanje s drugima u svijetu, postantibiotski proljeve se kod nas češće javljao u bolesnika s kardiovaskularnim (50%), gastrointestinalnim (20%) i hepatobilijarnim (14%) bolestima, a rjeđe u šećernoj bolesti (10%) i plućnim (9%) bolestima. U neurološkim i bubrežnim (10%) bolestima je učestalost bila slična. U svijetu se te brojke kreću oko 30% za kardiovaskularne, 2% za gastrointestinalne i 3% za hepatobilijarne, a 10% za šećernu bolest i 18% za plućne bolesti (18,20).

U slučaju recidiva najčešće su bile bolesti kardiovaskularnog sustava (57%) i bubrežne bolesti (21%).

Značajan rizični faktor u oboljenju su i predhodne hospitalizacije (23). Pola ispitanika je unatrag 90 dana bilo predhodno hospitalizirano na nekim drugim odjelima, što dokazuje da je uistinu povećani rizik oboljenja u bolničkim sredinama, a to se poklapa i s drugim istraživanjima u kojima je, primjerice, 71% bolesnika bilo ranije hospitalizirano (unatrag 30 dana) (16). Većinom se radilo o starijim bolesnicima (medijan životne dobi je iznosio 75 godine), koji su mahom imali i druge faktore rizika, poput upotrebe antibiotske terapije i druge komorbiditete. Prethodno je hospitalizirano 60% bolesnika u dobnoj skupini između 41 i 65 godina, a 61% oboljelih starijih od 65 godina je bilo prethodno hospitalizirano. Od ukupnog broja muškaraca koji su oboljeli, njih 65% je bilo prethodno hospitalizirano, a od ukupnog broja žena njih 40%.

Postantibiotski proljev može dovesti i do fatalnog ishoda. U teškim neliječenim slučajevima smrtnost može biti i od 10% do 20%. Mogu nastati ozbiljne komplikacije poput hipovolemičkog šoka, toksičnog megakolona, sepse, perforacije cijeva, peritonitisa i enteroragije (1). Smrtnost od postantibiotskog proljeva u našem istraživanju je iznosila 7% kod svih ispitanika, a od toga je jedan bio recidiv. Oba spola su bila podjednako zastupljena

(50%). Dvije pacijentice su umrle zbog nastanka toksičnog megakolona s razvojem peritonitisa i septičkog šoka. Jedan pacijent je umro zbog encefalitisa uslijed ishemije SŽS, a drugi zbog plućne embolije. Svi su pacijenti bili teško bolesni sa multiplim pridruženim komorbiditetima. Ovisno o liječenju i pridruženim komorbiditetima, smrtnost je u drugim studijama iznosila od 4% do 26% (16,20).

6. ZAKLJUČCI

1. U Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju između 2007.-2014. žene su 1,39 puta češće hospitalizirane od muškaraca zbog postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile*. Medijan životne dobi za žene je iznosio 71,5 godine, a za muškarce 72 godina.

2. Postantibiotski proljev uzrokovan *C. difficile* se češće pojavljivao u bolesnika koji su uzimali antibiotike iz skupine cefalosporina (52%), potom aminopenicilina (26%) te fluorokinolona (16%). Cefalosporini su 2 puta češće uzrokovali postantibiotski proljev u odnosu na aminopeniciline i 3.2 puta češće u odnosu na fluorokinolone. Aminopenicilini su u odnosu na fluorokinolone 1.6 puta češće uzrokovali postantibiotski proljev.

3. Recidivi postantibiotskog proljeva se češće pojavlju nakon upotrebe cefalosporina (57%), potom fluorokinolona (14%) te aminopenicilina (7%). Cefalosporini su 4 puta češće uzrokovali postantibiotski proljev u odnosu na fluorokinolone i 8 puta u odnosu na aminopeniciline. Fluorokinoloni su 2 puta češće uzrokovali postantibiotski proljev u odnosu na aminopeniciline.

4. Recidivi postantibiotskog proljeva u 50% slučajeva traju između 30 i 45 dana, u 29% slučajeva 46 do 60 dana, u 14% slučajeva 15 do 30 dana, a samo u 7% slučajeva kraće od 15 dana. Recidivi najduže traju nakon upotrebe fluorokinolona (prosječno 42 dana), potom cefalosporina (prosječno 40 dana) te aminopenicilina (prosječno 15 dana).

5. Najčešći komorbiditeti koji su postojali uz recidiv postantibiotskog proljeva su bile kardiovaskularne bolesti (57%), bubrežne (21%), potom hepatobilijarne (14%), te neurološke, plućne, gastrointestinalne (7%). Ginekološke bolesti kod žena su se javljaju u 29% slučajeva, a bolesti prostate kod muškaraca u 14% slučajeva.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Begovac J, Božinović D, Lisić D, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija, 1. izdanje. Zagreb: Profil; 2006 str. 291-3.

2. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. Clostridium difficile infection: epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. Scientifica. 2014; 2014:916826.

3. Kim JW. Risk factors for delayes recurrence of Clostridium difficile infection. Intestinal Res. 2014; 12(4):266-7.

4. Kalenić S, Mlinarić-Missoni, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izdanje. Zagreb: Merkur A.B.D; 2005 str. 282-4, 291 .

5. Mahon CR, Manuselis G. Diagnostic Microbiology, editors. Philadelphia. Saunders. 1995; 572

6. Allen UD, Robinson JL. Clostridium difficile in paediatric populations. Paediatr Child Health. 2014; 19(1):43-54.

7. Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. Gut Liver. 2014; 8(1):1-6.

8. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities-a systematic review. Tech Coloproctol. 2014; 18(3):223-32.

9. Chen X, Lamont JT. Overwiev of Clostridium difficile infection: implication for China. Gastroenterol Rep (Oxf). 2013; 1(3):153-8.

10. Zanella Terrier MC, Simonet ML, Bichard P, Frossard JL. Recurrent Clostridium difficile infection: the importance of intestinal microbiota. World J Gastroenterol. 2014; 20(23):7416-23.

11. Bagdasarian N, Rao K, Malani NP. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. Jama. 2015; 313(4):398-408.

12. Duggan ST. Fidaxomicin: in Clostridium difficile infection. Drugs. 2011; 71(18):2445-56.

13. Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, Schwartz RM, Epstein ME, Honig G. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent Clostridium difficile infection. BMC Infect Dis. 2015; 15(1):191.

14. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, Donskey CJ, Fraser TG. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015; 36(4):452-60.

15. Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111(43):723-31.

16. Čivljak R, Bukovski S, Bambir I, Stanić M, Torić L, Sović S et al., editors. Postmirkobni proljev i bolest povezana s Clostridium difficile: opservacijsko retroskeptivno istraživanje u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.Infektološki glasnik. 2014; 34:3,133-43.

17. Beus A. Rekurirajuće infekcije uzrokovane Clostridium difficile: značenje i terapija. Infektološki glasnik. 2011. 31:3,155-61.

18. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, Pomar V, Mirelis B, Navarro F et al., editors. Epidemiology of Clostridium difficile infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital – based study in Barcelona, Spain. J Clin Microbiol. 2013; 51(5):1465-73.
19. Lyytikäinen O, Turunen H, Sund R, Rasinperä M, Könönen E, Ruutu P, et al., editors. Hospitalizations and deaths associated with Clostridium difficile infection, Finland, 1996-2004. Emerg Infect Dis. 2009; 15(5):761-5.
20. Ahmetagic S, Salkic N, Ahmetagic A, Custovic A, Tihic N, Smajlovic J et al., editors. Clostridium difficile infection in hospitalized patients at University Clinical Center Tuzla, Bosnia ane Herzegovina: a 4 years experience. Mater Sociomed. 2013; 25(3):153-7.
21. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009; 15: 1067–79.
22. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(l2):1–26.
23. Daryl D. DePestel, David M. Aronoff. Epidemiology of Clostridium difficile infection. J Pharm Pract. 2013; 26(5): 464–75.
24. Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD et al., editors. Burden of Clostridium difficile infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. World J Gastroenterol. 2015; 21(21):6728-35.
25. Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfection of Clostridium difficile – associated diarrhea. J Clin Microbiol. 2000; 38(6):2386-8.
26. Keddis MT, Khanna S, Noheria A, Baddour AL, Pardi DS, Qian Q. Clostridium difficile infection in patients whit chronic kidney disease. Mayo Clin Proc. 2012; 87(11):1046-53.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja

Odrediti nakon kojeg antibiotika se najčešće pojavljuje postantibiotski proljev uzrokovan *C. difficile* te povezanost dobi i spola sa pojavom postantibiotskog proljeva. Također odrediti nakon kojeg antibiotika se najčešće pojavljuju recidivi, koliko traju recidivi te koji su komorbiditeti povezani s recidivima postantibiotskog proljeva u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007. – 2014. godine.

Ustroj istraživanja

Restrospektivno istraživanje.

Mjesto istraživanja

Klinika za infektologiju KBC Split.

Sudionici istraživanja

U istraživanje je uključeno 55 bolesnika liječenih zbog postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile* u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblu od 2007. do 2014. godine. Kriterij uklučenja je bila otpusna dijagnoza postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile*. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti ispitanika.

Glavne mjere ishoda

Povezanost uzročnika infekcije sa spolom, dobi i komorbiditetom. Povezanost upotrebe antibiotika s postantibiotskim proljevom uzrokovanim *C. difficile* i recidivom postantibiotskog proljeva, te trajanje recidiva.

Rezultati

Žene su 1,39 puta češće bolnički liječene zbog postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile* od muškaraca. Medijan životne dobi oboljelih iznosi 72 god. Najveći broj oboljelih nalazio se u dobnoj skupini starijoj od 65 god. (65%). Utvrdili smo da nema statistički značajne razlike između obilježja spola prema dobnoj kategoriji (p=0,184). Od ukupnog broja oboljelih (55), njih 25% je razvilo recidiv postantibiotskog proljeva. Muškarci su 1,39 puta češće razvijali recidiv. Medijan životne dobi oboljelih od recidiva iznosi 78 god., a najveći broj oboljelih se očekivano nalazio u dobnoj skupini starijoj od 65 god. U 64% bolesnika se

recidiv javio samo jedan put, a u 50% slučajeva recidivi su u prosjeku trajali između 30 i 45 dana. Utvrdili smo da nema statistički značajne razlike u odnosu nastanka recidiva bolesti između muškaraca i žena (p=0,472), kao ni recidiva između liječenih muškaraca i žena prema dobnoj kategoriji (p=0,599) i recidiva prema dobnim kategorijama (p=0,204).

Bolesnici koji su uzimali lijek iz skupine cefalosporina (52%) su češće razvijali postantibiotski proljev nego iz drugih skupina antibiotika. Poslije cefalosporina bili su aminopenicilini (26%) te fluorokinoloni (16%).

Recidivi postantibiotskog proljeva su se razvijali češće u bolesnika koji su uzimali antibiotike iz skupine cefalosporina (57%), potom iz skupine fluorokinolona (14%) te aminopenicilina (7%). Najduže trajanje postantibiotskog proljeva je nakon upotrebe cefalosporina (32 dana). Recidivi postantibiotskog proljeva najduže traju kod upotrebe fluorokinolona (42 dana). Utvrdili smo da nema statistički značajne razlike recidiva po antibiotiku (p=0,075).

U terapiji svih oboljelih je najviše korišten metronidazol (80%), a kod terapije recidiva je podjednako često korišten sam metronidazol kao i kombinacija metronidazola i vankomicina (43%).

Najčešći komorbiditet u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2007. – 2014. god. su očekivano bile kardiovaskularne bolesti (50%). Pola oboljelih je kao dodatni faktor rizika imalo prethodnu hospitalizaciju (<90 dana). Veći broj oboljelih muškaraca (65,21%) je bio prethodno hospitaliziran nego žena (40%). Prethodno je hospitalizirano 60% bolesnika između 41-65 god. i 61% bolesnika starijih od 65 god. Medijan životne dobi svih prethodno hospitaliziranih je 75 god. Od postantibiotskog proljeva je umrlo 7% bolesnika.

Zaključci

Na učestalost postantibiotskog proljeva uzrokovanog *C. difficile* utječu starija životna dob (>65 god.) i spol (1,39 puta češće oboljevaju žene).

Na recidive postantibiotskog proljeva također utječe starija životna dob (>65 god.) i spol (1,39 puta češće obole muškarci).

Učestalost postantibiotskog proljeva je češća kod upotrebe antibiotka širkog spektra.

Bolest se češće javlja nakon upotrebe cefalosporina, potom aminopenicilina i fluorokinolona u odnosu na druge antibiotike.

Recidivi postantibiotskog proljeva se češće javljaju nakon upotrebe cefalosporina, potom fluorokinolona pa aminopenicilina. Recidivi bolesti u prosjeku traju između 30 i 45 dana (u 50% slučajeva). Najčešći komorbiditeti su kardiovaskularni (51%).

U terapiji postantibiotskog proljeva u KBC Split u razdoblju od 2007. – 2014. god. se najviše koristi sam metronidazol ili u kombinaciji s vankomicinom.

9. SUMMARY

Thesis title:

Postantibiotic diarrhea caused by Clostridium difficile in patients at the Department of Infectious disease, Clinical Hospital Split observed from 2007 until 2014.

Objective

To determine which antibiotic causes the postantibiotic diarrhea caused by *C. difficile* most frequently, the relationship between age and gender and the occurence of the postantibiotic diarrhea. To determine which antibiotic is most frequently followed by relapses, the length of duration of the relapses, and what the comorbidity linked to the relapse of the postantibiotic diarrhea is in patients at the Department of Infectious Disease, Clinical Hospital Split in the period from 2007 until 2014.

Design

This study is retrospecitve.

Settings

Depratment of Infectious Disease, Clinical Hospital Split.

Participants

The reserach includes 55 patients with postantibiotic diarrhea caused by *C. difficile* at the Infectious Disease, Clinical Hospital Split in the period from 2007 until 2014. The criterion for inclusion was the discharge diagnosis of postantibiotic diarrhea caused by *C. difficile*. The data was collected from the patients' medical history.

Main outcome measures

The relationship of the cause of the infection with gender, age and comorbidity. The relationship between the usage of antibiotics and the postantibiotic diarrhea caused by *C. difficile* and the relapse of the postantibiotic diarrhea, as well as the duration of the relapse.

Results

Women are 1,39 times more often treated for postantibiotic diarrhea caused by *C. difficile* than men. The age median of the patients is 72 years. The largest number of patients

was in the >65 age group (65%). We determined that there are no statistically significant differences between the genders within the age category (p=0,184). Of all the patients considered (55), 25% had developed the relapse of the postantibiotic diarrhea. Men develop the relapse 1,39 times more often than women. The age median of patients with relapse is 78, and the majority of patients with relapse were, as expected, in the >65 age group. In 64% of the patients the relapse appeared just once, and in 50% of the cases the relapses lasted between 30 and 45 days. We determined that there are no statistically important differences in the occurence of relapses between men and women (p=0,472), as well as the relapses of the treated men and women according to age group (p=0,599) and the relapses according to age groups (p=0,204).

The patients who were taking drugs from the cephalosporin group (52%) developed the postantibiotic diarrhea more often than other groups of antibiotics. The cephalosporin was followed by aminopenicillin (26%) and fluoroquinolone (16%).

The relapses of the postantibiotic diarrhea developed more more frequently in patients who were taking the antibiotics from the cephalosporin group (57%), followed by the fluorochinolon group (14%) and aminopenicillin (7%). The longest duration of the postantibiotic diarrhea is after the use of cephalosporin (32 days). The relapses of the postantibiotic diarrhea last the longest with the use od fluorochinolon (42 days). We determined that there were no statistically significant differences of the relapses by antibiotic (p=0,075).

In treatment of all the patients metronizadol was the most frequently used drug (80%), and in treatment of the patients with relapse metronidazol was used as often as the combination of metronidazol and vancomycin (43%).

The highest comorbidities at the Infectious Disease, Clinical Hospital Split in the period from 2007 until 2014 were, as expected, coronary diseases (50%). Half the patients had previous hospitalization as an additional risk factor (<90 days). A higher number of male patients (65,21%) were previously hospitalized than female patients (40%). 60% of patients between the ages of 41 and 65 had been previously hospitalized, and 61% of patients age >65. The median age of all previously hospitalized patients is 75. From the postantibiotic diarrhea died 7% of the patients.

Conclusion

The frequency of the postantibiotic diarrhea caused by *C. difficile* is influenced by older age (>65) and gender (women develop it 1,39 times more often than men).

The relapses of the postantibiotic diarrhea are also influenced by older age (>65) and gender (men develop it 1,39 times more frequently).

The frequency of the postantibiotic diarrhea is higher with the use of broad-spectrum antibiotics.

The disease appears more frequently with use of cephalosporin, followed by aminopenicillin and fluorochinolon, than with use of other antibiotics.

The relapses of the postantibiotic diarrhea appear more frequently after using cephalosporin, followed by fluorochinolon and aminopenicillin. The relapses of the disease last on average between 30 and 45 days (in 50% of the cases). The most common comorbidities are cardiovascular (51%).

In treatment of the postantibiotic diarrhea at the Infectious Disease, Clinical Hospital Split in the period from 2007 until 2014 the most frequently used drugs are metronidazol on its own, or in combination with vancomycin.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Petra Pavić

Adresa: Ruđera Boškovića 16, 21000 Split

Mobitel: 095 / 804 04 28

Elektronska pošta: ppavic20@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 16. studenog 1990. godine, Split

Obrazovanje

1997. – 2005. Osnovna škola „Split 3“, Split

2005. – 2009. Druga jezična gimnazija, Split

2009. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Strani jezici

Engleski jezik: aktivno znanje

Talijanski jezik: osnovno znanje