

# Uloga medicinskih sestara/tehničara u smanjenju rizika i prevenciji infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridioides difficile*

---

Frigan, Ema

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:332421>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-02**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





**Sveučilište  
Sjever**

Završni rad br. 1672/SS/2023

**Uloga medicinskih sestara/tehničara u smanjenju  
rizika i prevenciji infekcije uzrokovane bakterijom  
*Clostridioides difficile***

Fričan Ema, 0336041665

Varaždin, svibanj 2023.





**Sveučilište  
Sjever  
Odjel za sestrinstvo**

Završni rad br. 1672/SS/2023

**Uloga medicinskih sestara/tehničara u smanjenju  
rizika i prevenciji infekcije uzrokovane bakterijom  
*Clostridioides difficile***

Student:

Ema Frigan ,0336041665

Mentor:

Dr. sc. Tomislav Meštrović, dr. med.

Varaždin, svibanj 2023.

# Prijava završnog rada

## Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestринство		
STUDIJ	preddiplomski stručni studij Sestrinstva		
PRISTUPNIK	Ema Frigan	MATIČNI BROJ	4435/336
DATUM	15.06.2023.	EDUKACIJA	Mikrobiologija s parazitologijom
NASLOV RADA	Uloga medicinskih sestara/tehničara u smanjenju rizika i prevenciji infekcije uzrokovane bakterijom Clostridioides difficile		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	The role of nursing professionals in reducing the risk and preventing infections caused by Clostridioides difficile		
MENTOR	izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović	ZVANJE	Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc. dr. sc. Sonja Obranić, predsjednica Povjerenstva 2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor 3. Valentina Vincek, pred., član 4. Mateja Križaj Grabant, pred., zamjenski član 5.		

## Zadatak završnog rada

BROJ: 1672/SS/2023

OPIS

Clostridioides difficile je gram-pozitivna anaerobna bakterija koja je najčešći uzročnik infektivnog proljeva. Učestalost i stopa smrtnosti od infekcije bakterijom C. difficile značajno su porasle u bolničkim i društvenim okruženjima tijekom posljednja dva desetljeća. Porast infekcija može biti uzrokovan višestrukim čimbenicima uključujući neodgovarajuću upotrebu antibiotika, loše standarde čistoće okoline pacijenta, promjene u praksi kontrole infekcija, velika izbijanja infekcije C. difficile u bolnicama, promjenu cirkulirajućih sojeva C. difficile i širenje hipervirulentije. Klinička slika bolesti varira u težini od blagog proljeva do fulminantnog kolitisa i smrti. Odgovarajuće liječenje infekcije zahtijeva razumijevanje različitih dijagnostičkih testova i terapijskih opcija, kao i relevantnih mjera za prevenciju infekcije. Liječenje infekcije bakterijom C. difficile uključuje pristup koji uključuje prekid primjene antibiotika koji potiču infekciju, izolaciju pacijenta i primjenu antibiotika ovisno o težini infekcije. Prevencija nastanka i širenja te liječenje infekcije bakterijom C. difficile u zdravstvenim ustanovama zahtijeva koordinirani pristup svih članova zdravstvenog tima. Temeljni tih nastojanja su smanjenje produžene primjene više antibiotika i sprječavanje prijenosa s pacijenta na pacijenta. Medicinske sestre/tehničari imaju najvažniju ulogu u sprječavanju širenja infekcije jer su prve u kontaktu s pacijentom i imaju mogućnost edukacije pacijenta te zdravstvenog osoblja

VARAŽDIN

OPIS

HELMON  
ALIFRAMER

## **PREDGOVOR**

Veliko hvala profesoru, ujedno i mentoru dr.sc. Tomislavu Meštoviću, dr. med., na stručnim savjetima i strpljenju.

Najtoplije zahvaljujem svim nastavnicima na Sveučilištu Sjever na svom stečenom znanju i praktičnoj nastavi, a najviše od svega bih htjela zahvaliti svojoj obitelji na podršci, poticaju, bezuvjetnoj ljubavi i financijskoj pomoći.

## Sažetak

*Clostridioides difficile* je gram-pozitivna anaerobna bakterija koja je najčešći uzročnik infektivnog proljeva. Učestalost i stopa smrtnosti od infekcije bakterijom *C. difficile* značajno su porasle u bolničkim i društvenim okruženjima tijekom posljednja dva desetljeća. Porast infekcije može biti uzrokovan višestrukim čimbenicima uključujući neodgovarajuću upotrebu antibiotika, loše standarde čistoće okoline pacijenta, promjene u praksi kontrole infekcija, velika izbijanja infekcije *C. difficile* u bolnicama, promjenu cirkulirajućih sojeva *C. difficile* i širenje hipervirulencije. Klinička slika bolesti varira u težini od blagog proljeva do fulminantnog kolitisa i smrti. Odgovarajuće liječenje infekcije zahtijeva razumijevanje različitih dijagnostičkih testova i terapijskih opcija, kao i relevantnih mjera za prevenciju infekcije. Liječenje infekcije bakterijom *C. difficile* uključuje pristup koji uključuje prekid primjene antibiotika koji potiču infekciju, izolaciju pacijenta i primjenu antibiotika ovisno o težini infekcije. Prevencija nastanka i širenja te liječenje infekcije bakterijom *C. difficile* u zdravstvenim ustanovama zahtijeva koordinirani pristup svih članova zdravstvenog tima. Temelji tih nastojanja su smanjenje produljene primjene više antibiotika i sprječavanje prijenosa s pacijenta na pacijenta. Medicinske sestre/tehničari imaju najznačajniju ulogu u sprječavanju širenja infekcije jer su prve u kontaktu s pacijentom i imaju mogućnost edukacije pacijenta i ostalog zdravstvenog i nezdravstvenog osoblja. Higijena ruku ključan je postupak koji se preporučuje za sprječavanje i kontrolu prijenosa patogena unutar zdravstvenih ustanova kako bi se osiguralo da pacijenti ostanu sigurni i da su njihovi rizici od obolijevanja od određene infekcije svedeni na minimum.

Ključne riječi: *Clostridioides difficile*, bolnička infekcija, liječenje, prevencija, medicinska sestra/tehničar

## Abstract

*Clostridioides difficile* is a gram-positive anaerobic bacterium that is the most common cause of infectious diarrhea. The incidence and mortality rate of *C. difficile* infection have increased significantly in hospital and community settings over the past two decades. The increase in infection can be caused by multiple factors including inappropriate use of antibiotics, poor standards of cleanliness of the patient environment, changes in infection control practices, large outbreaks of *C. difficile* infection in hospitals, changes in circulating strains of *C. difficile* and the spread of hypervirulence. The clinical picture of the disease varies in severity from mild diarrhea to fulminant colitis and death. Appropriate treatment of infection requires an understanding of the various diagnostic tests and therapeutic options, as well as relevant infection prevention measures. Treatment of *C. difficile* infection involves an approach that includes discontinuing the antibiotics that are causing the infection, isolating the patient, and using antibiotics depending on the severity of the infection. Prevention of the occurrence and spread and treatment of *C. difficile* infection in healthcare institutions requires a coordinated approach by all members of the healthcare team. The foundations of these efforts are the reduction of prolonged use of multiple antibiotics and the prevention of patient-to-patient transmission. Nurses/technicians have the most important role in preventing the spread of infection because they are the first in contact with the patient and have the opportunity to educate the patient and other medical and non-medical personnel. Hand hygiene is a key procedure recommended to prevent and control the transmission of pathogens within healthcare settings to ensure that patients remain safe and that their risks of contracting a particular infection are minimized.

Key words: *Clostridioides difficile*, nosocomial infection, treatment, prevention, nurse/technician



## Popis korištenih kratica

AAD	proljevanje uzrokovano antibioticima (eng. <i>antibiotic-associated diarrhea</i> )
CDAC	<i>C. difficile</i> -povezani kolitis (eng. <i>C. difficile-Associated Colitis</i> )
CDAD	proljevanje povezano s <i>C. difficile</i> (eng. <i>C. difficile-Associated Diarrhea</i> )
CDC	Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CDI	infekcije <i>C. difficile</i>
FMT	transplantacija fekalne mikrobiote (eng. <i>fecal microbiota transplantation</i> )
HA-CDI	infekcija bakterijom <i>C. difficile</i> stečena u bolnici (eng. <i>Hospital-acquired CDI</i> )
HPD	dekontaminacija vodikovim peroksidom (eng. <i>hydrogen peroxide decontamination</i> )
IDSA	Američko društvo za infektivne bolesti (eng. <i>Infectious Diseases Society of America</i> )
IVIG	intravenski imunoglobulini (eng. <i>intravenous immune globulin</i> )
LAMP	izotermna amplifikacija posredovana petljom (eng. <i>loop-mediated isothermal amplification</i> )
NAATs	testovi amplifikacije nukleinske kiseline (eng. <i>Nucleic acid amplification tests</i> )
NAP1	sjevernoamerička gel elektroforeza s pulsirajućim poljem tipa 1 (eng. <i>North American pulsed-field gel electrophoresis type 1</i> )
PCR	lančana reakcija polimerazom (eng. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PMC	pseudomembranozni kolitis (eng. <i>Pseudomembranous Colitis</i> )
SAD	Sjedinjene Američke Države
SHEA	Američko društvo za zdravstvenu epidemiologiju (eng. <i>Society for Healthcare Epidemiology of America</i> )
SLP	proteini površinskog sloja (eng. <i>antisurface layer proteins</i> )
UVD	dekontaminacija ultraljubičastim svjetlom (eng. <i>ultraviolet light decontamination</i> )

# Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. <i>Clostridioides difficile</i> .....	2
2.1. Građa bakterije <i>Clostridioides difficile</i> .....	2
2.2. Infekcija bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> .....	3
2.3. Epidemiologija .....	4
2.4. Rizični čimbenici za razvoj infekcije .....	5
2.5. Patofiziologija .....	7
2.6. Klinička slika.....	8
2.7. Dijagnostički postupci.....	12
2.7.1. Laboratorijska dijagnostička ispitivanja.....	13
2.7.2. Nelaboratorijski testovi .....	14
3. Liječenje i infekcije izazvane bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> .....	15
3.1. Liječenje antibioticima.....	15
3.2. Fekalna transplantacija.....	16
3.3. Terapija intravenskim imunoglobulinima .....	17
3.4. Ostali pristupi liječenju .....	19
4. Uloga medicinske sestre/tehničara u liječenju i prevenciji infekcija uzrokovanih bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> .....	21
4.1. Skrb za pacijenta s infekcijom bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> .....	21
4.2. Prevencija nastanka infekcije .....	23
4.3. Prevencija širenja infekcije .....	24
4.3.1. Higijena ruku.....	24
4.3.2. Higijena okoline pacijenta.....	27
4.3.3. Osobna zaštitna oprema .....	29
4.3.4. Izolacija pacijenta.....	31
4.3.5. Postupak s infektivnim rubljem.....	31
4.4. Edukacija i kontrola nadzora .....	32
5. Zaključak.....	33
6. Literatura .....	34
7. Popis slika .....	40

# 1. Uvod

*Clostridioides difficile* je gram-pozitivna bakterija koja je najčešći uzročnik infektivnog proljeva. Pojava novijeg hipervirulentnog soja sjevernoameričke gel elektroforeze s pulsirajućim poljem tipa 1 (eng. *North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 - NAP1*) pripisuje se porastu učestalosti i ozbiljnosti infekcija *C. difficile* (CDI) tijekom posljednjeg desetljeća. Učestalost i stopa smrtnosti od infekcije bakterijom *C. difficile* značajno su porasle u bolničkim i društvenim okruženjima tijekom posljednja dva desetljeća. Porast infekcije može biti uzrokovan višestrukim čimbenicima uključujući neodgovarajuću upotrebu antibiotika, loše standarde čistoće okoline pacijenta, promjene u praksi kontrole infekcija, velika izbijanja infekcije *C. difficile* u bolnicama, promjenu cirkulirajućih sojeva *C. difficile* i širenje hipervirulencije [1].

Otkrivanje visokorizičnih populacija može pomoći u brzom postavljanju dijagnoze i posljedično tome liječenju pacijenata. Za liječenje početne infekcije se preporučene primjena metronidazola i vankomicina oralno, a rekurzivni tretmani infekcije *C. difficile* sastoje se od suportivne terapije, prekida nepotrebnog antibiotika i specifične antimikrobne terapije. Štoviše, novi pristupi uključuju terapiju fidaksomicinom, monoklonskim protutijelima i terapiju posredovanu transplantacijom fekalne mikrobiote. Transplantacija fekalne mikrobiote pokazala relevantnu učinkovitost u prevladavanju infekcije bakterijom *C. difficile* i smanjenju njezinog ponovnog pojavljivanja [2].

Liječenje sumnjivog infektivnog proljeva kao i strategije kontrole infekcije za sprječavanje prijenosa *C. difficile* s pacijenta na pacijenta provode se standardnim protokolima. Mjere opreza pri kontaktu (izolacija pacijenata, korištenje ogrtača i rukavica) su ključne, kao i higijena ruku, čišćenje okoliša (sobe i odjela) i edukacija za sve pojedince (uključujući medicinske sestre i druge unutarne i vanjske kontakte) koji su u bliskom kontaktu s CDI pacijentima. Znanje medicinskih sestara o *C. difficile* i liječenju CDI-ja često se temelji na teoriji i ograničeno je na informacije koje su medicinske sestre naučile tijekom obrazovanja. Međutim, mjere predostrožnosti potrebne za upravljanje CDI-jem, posebice mjere predostrožnosti izolacije, zahtijevaju da sve bolničko osoblje, obitelji pacijenata i posjetitelji te sami pacijenti s CDI-jem budu dobro informirani o CDI-u i prevenciji infekcije. Iz perspektive medicinskih sestara i bolničkog osoblja, stalna edukacija i stalna obuka ključni su za sprječavanje širenja infekcije i otklanjanje strahova od rizika od infekcije [3].

## 2. *Clostridioides difficile*

*Clostridioides difficile* je oportunistički, gram-pozitivan, anaerobni bacil koji stvara spore i može se naći u probavnom traktu ljudi i životinja te u okolišu. U posljednjih nekoliko godina, *C. difficile* se sve više navodi kao najčešći patogen koji uzrokuje infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi, najčešći etiološki uzročnik infektivnog proljeva u razvijenim zemljama i vodeći uzrok izdataka za zdravstvenu skrb [4]. *Clostridioides difficile* vodeći je uzročnik infektivnog proljeva u hospitaliziranih pacijenata i odgovoran je za do 30% slučajeva proljeva. Antibiotička terapija je vodeći čimbenik rizika za infekciju *C. difficile*. Klinički spektar CDI-ja kreće se od blagog proljeva do po život opasnog pseudomembranoznog kolitisa [3].

### 2.1. Građa bakterije *Clostridioides difficile*

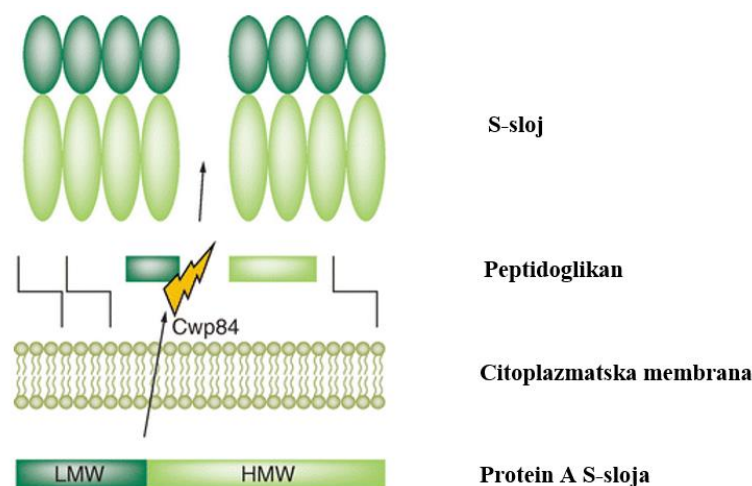
Nozokomijalno stečeni patogen *C. difficile* primarni je uzročnik proljeva povezanog s antibioticima i uzrokuje desetke tisuća smrti širom svijeta svake godine. *C. difficile* predstavlja parakristalni proteinski niz na površini stanice poznat kao S-sloj. Dokazano je da S-slojevi posjeduju širok raspon važnih funkcija, što ih, u kombinaciji s njihovom inherentnom dostupnošću, čini obećavajućom metom za lijekove. Neobično složeni S-sloj *C. difficile* prvenstveno se sastoji od proteina S-sloja visoke i niske molekularne težine. Tipični S-sloj sastoji se od jednog proteina raspoređenog u dvodimenzionalnom parakristalnom nizu, koji tvori krajnju vanjsku površinu stanice. S-sloj može dopustiti površinsku prezentaciju drugih proteina usidrenih dublje u staničnu stijenu, ali će daleko činiti većinu vanjske prezentirane stanične površine [4].

Proteini S-sloja mogu činiti 15% ukupnih proteina stanice, a njihova potreba za kontinuiranim obnavljanjem zahtijeva translaciju oko 500 molekula u sekundi. Iz visokih metaboličkih troškova S-sloja može se zaključiti da on mora ispuniti značajne i važne zahtjeve stanice. Mnoge važne funkcije S-sloja uključuju, ali nisu ograničene na:

- određivanje oblika arhealne stanice
- molekularno prosijavanje
- razgradnju
- transport ili skladištenje hranjivih tvari ili proteina koji su uključeni u isto

- adheziju stanice domaćina i/ili invaziju
- izbjegavanje imunološkog sustava
- zaštitu od konkurentskih mikroorganizama [5]

Za razliku od većine S-slojeva, koji se sastoje od jednog proteina, zreli S-sloj *C. difficile* je uglavnom heterodimeran, ali može sadržavati više od 30 drugih proteina. Većinu S-sloja čine proteini S-sloja niske i visoke molekularne težine (prije poznati kao P36 i P47), koji su kodirani jednim genom: slpA. Protein S-sloja visoke molekularne težine se sastoji od tri navodne domene vezanja stanične stijenke, dok je nabor proteina S-sloja niske molekularne težine potencijalno jedinstven za *C. difficile*. Dva proteina tvore heterodimer na površini stanice sa proteinom S-sloja visoke molekularne težine koji tvori donji sloj, a protein S-sloja niske molekularne težine LMW SLP tvori gornji, površinski izloženi sloj. Unatoč suprotnim indikacijama iz ranih studija čini se da S-sloj *C. difficile* nije normalno glikoziliran, iako je skupina gena za glikozilaciju identificirana u nekim sojevima (slika 2.1.1) [4].



Slika 2.1.1 Prikaz strukture bakterije *Clostridioides difficile*

Izvor: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/ebo.13.187>

## 2.2. Infekcija bakterijom *Clostridioides difficile*

Kao što je već navedeno *C. difficile* je gram-pozitivan, anaerobni bacil koji stvara spore i proizvodi toksine, a koji je 2016. službeno preimenovan u *Clostridioides difficile*. Novo ime odražava taksonomske razlike između ove vrste i ostalih članova roda *Clostridium*. Spore *C. difficile* prenose se fekalno-oralnim putem, a uzročnik je široko prisutan u okolišu.

Potencijalni rezervoari za *C. difficile* uključuju asimptomatske kliconoše, zaražene pacijente, kontaminirani okoliš i životinjski crijevni trakt (pasji, mačji, svinjski, ptičji). Otprilike 5% odraslih i 15-70% dojenčadi kolonizirano je bakterijom *C. difficile*, a prevalencija kolonizacije nekoliko je puta veća u hospitaliziranih pacijenata ili štićenika domova za njegu. *C. difficile* su prvi put izolirali Hall i O'Toole iz stolice zdravog novorođenčeta 1935. godine. Sve do 1970-ih smatran je mikroorganizmom koji je rijetko, ali prisutan u normalnoj crijevnoj mikrobioti. Nakon uvođenja antibiotika, povećala se uloga *C. difficilea* u patogenezi bolesti debelog crijeva. Godine 1974. Tedesco i suradnici otkrili su da je 21% pacijenata liječenih klindamicinom razvilo proljev. Pseudomembrane su nađene u 50% slučajeva, što je otkriveno daljnjim endoskopskim pregledom. Krajem dvadesetog stoljeća značajno je porasla učestalost infekcije bakterijom *C. difficile*. Trenutno je CDI jedna od najznačajnijih bolničkih infekcija koja zahvaća sve bolničke odjele [6].

Klinička slika bolesti varira u težini od blagog proljeva do fulminantnog kolitisa i smrti. Odgovarajuće liječenje infekcije zahtijeva razumijevanje različitih dijagnostičkih testova i terapijskih opcija, kao i relevantnih mjera za prevenciju infekcije. Iako se tradicionalno ne smatra dijelom ljudskog mikrobioma, procjenjuje se da *C. difficile* može činiti 1-3% komenzalne flore kod odraslih ljudi. Bakterija *C. difficile* je sveprisutna u okolišu i široko rasprostranjena u zdravstvenim ustanovama. Spore se progutaju kontaktom s kontaminiranim površinama i, pod povoljnim uvjetima (kod osjetljivih domaćina), proklijat će u vegetativni morfortip koji može proizvoditi toksine, ako je uključen toksigeni soj. Antibioticima posredovana supresija normalne mikrobiote ljudskog crijeva snažno je povezana s kolonizacijom i proliferacijom bakterije *C. difficile*, a klijanje spora ovisi o specifičnim žučnim solima proizvedenim u tankom crijevu [7].

### **2.3. Epidemiologija**

U Europi i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), stope incidencije bolničke infekcije bakterijom *C. difficile* (eng. *C. difficile infection* - CDI) kreću se od osam do dva slučaja na 100 bolesničkih dana, što pokazuje stabilan trend tijekom posljednjeg desetljeća. Međutim, zbog sveukupnog tereta koji predstavlja ova infekcija, Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC) su je klasificirali među patogene koji predstavljaju "hitnu prijetnju" javnom zdravlju. Samo u SAD-u, CDI je bio odgovoran za procijenjenih 250 000 kliničkih infekcija i bio je povezan s do 13 000

smrtnih slučajeva u 2013. godini. U europskim bolnicama 40 000 pacijenata s CDI-jem potencijalno je nedijagnosticirano svake godine. Učestalost infekcije bakterijom *C. difficile* strogo je povezana s izloženošću antimikrobnim lijekovima, budući da promjena u sastavu crijevne mikrobiote uzrokovana antibioticima dovodi do gubitka otpornosti na kolonizaciju, a kod koloniziranog domaćina izloženost antibioticima vjerojatno doprinosi patogenezi aktivne infekcije kroz oštećenje sekundarne proizvodnje žučne kiseline. Konkretno, proizvodnja tauroholata primarne žučne kiseline inducira *C. difficile* stimuliranjem klijanja spora, a smanjenje crijevnih bakterija izazvano antimikrobnim lijekovima može utjecati na sposobnost domaćina da pretvori primarnu u sekundarnu žučnu kiselinu, pridonoseći tako razvoju aktivne infekcije u kolonizirani domaćin [8].

Prema najnovijim procjenama CDC-a, *C. difficile* inficira otprilike pola milijuna Amerikanaca svake godine. Među onima koji su bili inficirani bakterijom *C. difficile*, oko 29 000 pacijenata imalo je smrtni ishod unutar mjesec dana od početne dijagnoze, a 15 000 od tih smrti moglo se izravno pripisati infekciji bakterijom *C. difficile*. Suprotno uvriježenom mišljenju da je *C. difficile* obično bolnička infekcija, nedavne studije su otkrile da je približno 41% infekcija uzrokovanih *C. difficile* stečeno u zajednici. Studije su pokazale pomicanje trenda u najčešće pogođenim populacijama pacijenata s povećanom incidencijom infekcije *C. difficile* među mlađim pacijentima i pacijentima koji prethodno nisu bili izloženi antibioticima. Otprilike 83 000 pacijenata s *C. difficile* imalo je barem jedan recidiv, a 29 000 ih je umrlo od početne dijagnoze unutar 30 dana. Zlouporaba antibiotika povećava rizik pacijenata od infekcije *C. difficile*. Više od polovice hospitaliziranih pacijenata tijekom hospitalizacije će dobiti antibiotik, a 30% do 50% propisanih antibiotika su nepotrebni ili netočni. Prema procjenama CDC-a, tijekom 5 godina moglo bi se uštedjeti do 3,8 milijardi dolara medicinskih troškova [9].

## **2.4. Rizični čimbenici za razvoj infekcije**

Značajni čimbenici rizika za CDI vezani uz pacijenta su izloženost antibioticima, starija dob i hospitalizacija, a predstavljaju primarne čimbenike rizika [10]. Najvažniji sekundarni čimbenici rizika uključuju komorbiditet ili temeljna stanja, upalne bolesti crijeva (eng. inflammatory bowel diseases - IBD), imunodeficijenciju i virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus - HIV), pothranjenost, nisku razinu serumskog albumina (<2,5 g/dL), neoplastične bolesti, cističnu fibrozu i dijabetes [11].

Primjena antimikrobnih lijekova širokog spektra koji oštećuju rast normalne flore i potiču proliferaciju toksigene *C. difficile* i dalje je najpriznatiji čimbenik rizika. Stoga antimikrobna terapija igra središnju ulogu u razvoju CDI. Bilo koja vrsta antibiotika, uglavnom klindamicin, cefalosporini, fluorokinoloni (moksifloksacin, gatifloksacin i levofloksacin), ampicilin/amoksicilin, makrolidi, ko-trimoksazol i tetraciklini mogu uzrokovati CDI. Gotovo svaki antibiotik je povezan s razvojem CDI-ja, uključujući lijekove koji se koriste za liječenje CDI-ja: metronidazol i vankomicin. Penicilini i cefalosporini širokog spektra, klindamicin i fluorokinoloni imaju veći rizik za indukciju CDI-ja od drugih antibiotika. Rizik za razvoj CDI-ja je 8 do 10 puta veći tijekom antimikrobne terapije i 4 tjedna nakon toga, te 3 puta veći u sljedeća 2 mjeseca. Dob bolesnika > 65 godina povećava rizik za razvoj CDI-ja 5 do 10 puta, u usporedbi s pacijentima < 65 godina. Ipak, značajan udio CDI-ja javlja se u mlađoj populaciji. Dob > 65 godina značajan je čimbenik rizika ne samo za sam CDI, već i za loš klinički ishod, uključujući težinu i smrtnost [10].

Iako je većina slučajeva CDI-ja povezana s izloženošću zdravstvenoj skrbi, bilo hospitalizacijom ili boravkom u staračkom domu, nedavne studije sugeriraju da incidencija CDI-ja stečenog u zajednici raste i nedavno je dosegla do 30% svih slučajeva CDI-ja. Postotak hospitaliziranih pacijenata s kolonizacijom bakterijom *C. difficile* razlikuje se ovisno o zemlji, dobnoj skupini pacijenata i duljini hospitalizacije. Tijekom prvih dana hospitalizacije, incidencija kolonizacije bakterijom *C. difficile* kreće se od 2,1 do 20%, a raste s dužim boravkom u bolnici, npr. od 20 do 45,4% unutar 2 tjedna i preko 50% nakon 1 mjeseca hospitalizacije. Mora se napomenuti da kolonizacija ne mora nužno značiti simptomatsku infekciju; sugerira se da samo 25-30% asimptomatskih koloniziranih pacijenata razvije proljev [6].

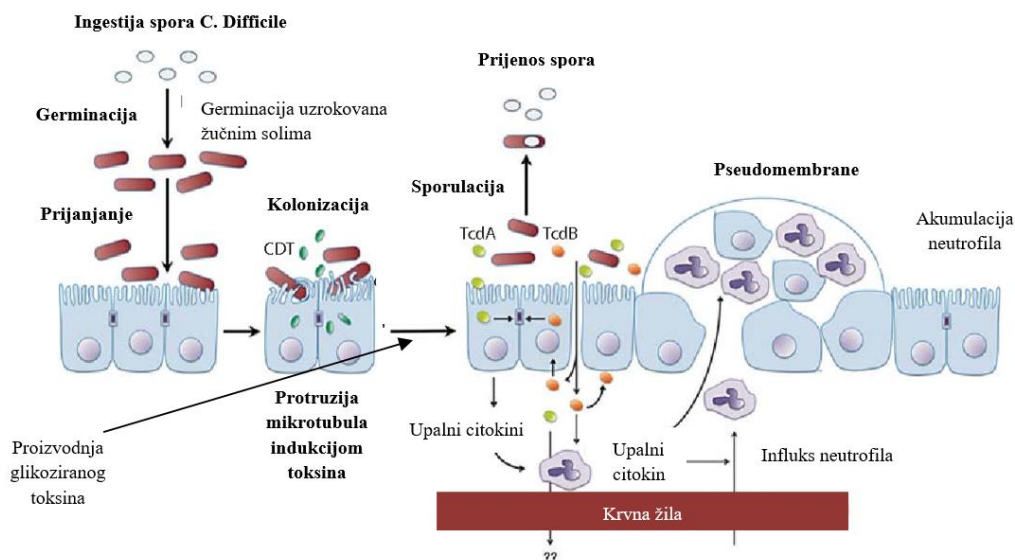
Spore bakterije *C. difficile* prežive u okolišu nekoliko mjeseci. Sanitarni čvorovi, klinički namještaj, telefoni i medicinski uređaji (termometri, stetoskopi) mogu poslužiti kao rezervoari za spore bakterije *C. difficile*. Spore se mogu prenijeti na pacijente preko ruku zdravstvenog osoblja; stoga je dobra higijena ruku sapunom i vodom te redovita uporaba vinilnih rukavica ključna za prekid prijenosa. Korisnici domova za starije osobe izloženi su većem riziku od CDI-ja nego ukupna populacija, ali nižem nego hospitalizirani pacijenti (15%). To je uglavnom zbog starije životne dobi, komorbiditeta, češćih hospitalizacija i češće antibiotske terapije u ovoj skupini u odnosu na neinstitucionaliziranu populaciju. Bakterija *C. difficile* je najčešći uzročnik nozokomijalnog proljeva, a pretpostavlja se da supresija želučane kiseline može utjecati na razvoj CDI-ja, ali naknadna analiza prilagođena drugim komorbiditetima nije



potvrdila ovu hipotezu. To je u skladu s opažanjima da želučana kiselina nije ubila spore bakterije *C. difficile* [12].

## 2.5. Patofiziologija

Bakterija *C. difficile* kolonizira debelo crijevo ljudi. Zdrave odrasle osobe s odgovarajućim imunološkim odgovorom postaju asimptomatski nositelji bolesti. Novorođenčad također ima visoku stopu asimptomatskog nosioca, zbog nedostatka crijevnih receptora za *C. difficile*. Primjena antibiotika mijenja mikrobnu floru debelog crijeva, čineći ga osjetljivim na infekciju bakterijom *C. difficile*, a do prijenosa bolesti dolazi fekalno-oralnim putem. Proljev i kolitis, obilježja infekcije bakterijom *C. difficile*, uzrokuju egzotoksini glikozilacije klostridija, toksin A (TcdA) koji je enterotoksin i toksin B (TcdB) koji je citotoksičan (slika 2.5). Nekoliko patoloških sojeva proizvodi dodatni toksin poznat kao binarni toksin, čija uloga nije razjašnjena. Toksin A ima mjesto vezanja receptora ugljikohidrata koje olakšava unutarstanični transport toksina A i toksina B. Nakon što postanu unutarstanični, oba toksina uzrokuju inaktivaciju puteva posredovanih Rho obitelji proteina, što rezultira oštećenjem kolonocita, prekidom međustaničnih tijesnih spojeva i kolitisom. Toksin-A uzrokuje izravnu aktivaciju neutrofila dok su i toksin A i toksin B uključeni u kemotaksu neutrofila [13].



Slika 2.5 Prikaz patofiziologije razvoja CDI-ja

Izvor: <https://www.semanticscholar.org/paper/Clostridium-difficile-Toxins%3A-Mediators-of-Shen/9d70d736960b7419f63a00e88d3a8aa068b964a1>

Infekcija s bakterijom *C. difficile* uglavnom nastaje kao posljedica prijenosa sporama. Spore su otporne na toplinu, kiseline i antibiotike. Glavna zaštitna barijera protiv CDI-ja je normalna crijevna mikroflora. Nakon što dospiju u crijevo, žučne kiseline imaju važnu ulogu u indukciji klijanja spora *C. difficile*. Žučne kiseline su derivati kolesterola koji se proizvode i transformiraju u jetri. Oni olakšavaju apsorpciju masti i vitamina topivih u mastima u crijevima. Podržavaju probavu, poboljšavaju gastrointestinalni motilitet i aktivno utječu na bakterijsku floru [14]. Razlikuju se primarne i sekundarne žučne kiseline. Primarne žučne kiseline, kolna kiselina i henodeoksikolna kiselina, sintetiziraju se u jetri iz kolesterola i izlučuju se u crijevo nakon jela. Tada se, kao rezultat aktivnog transporta, oko 95% primarnih žučnih kiselina reapsorbira u završnom dijelu crijeva. Preostale, nereapsorbirane žučne kiseline mogu biti podvrgnute 7 $\alpha$ -dehidroksilaciji pomoću crijevnih bakterija, pretvarajući se u sekundarne žučne kiseline, deoksikolnu kiselinu i litokolnu kiselinu. *In vitro*, primarne žučne kiseline općenito stimuliraju klijanje spora *C. difficile*; sekundarne bakterije inhibiraju ovaj proces [15]. Štoviše, u bolesnika s CDI-jem postoje promjene u fekalnom sadržaju žučnih kiselina. Dokazana je veća koncentraciju sekundarnih žučnih kiselina u fecesu zdravih ljudi u usporedbi s CDI-jem, dok je koncentracija primarnih žučnih kiselina viša u pacijenata s rekurentnim CDI-jem u usporedbi s pacijentima s prvom infekcijom [33]. Međutim, mora se naglasiti da je utjecaj žučnih kiselina vjerojatno složeniji od jednostavnog modela u kojem primarne žučne kiseline striktno potiču, a sekundarne žučne kiseline inhibiraju klijanje i vegetaciju bakterije *C. difficile* [16].

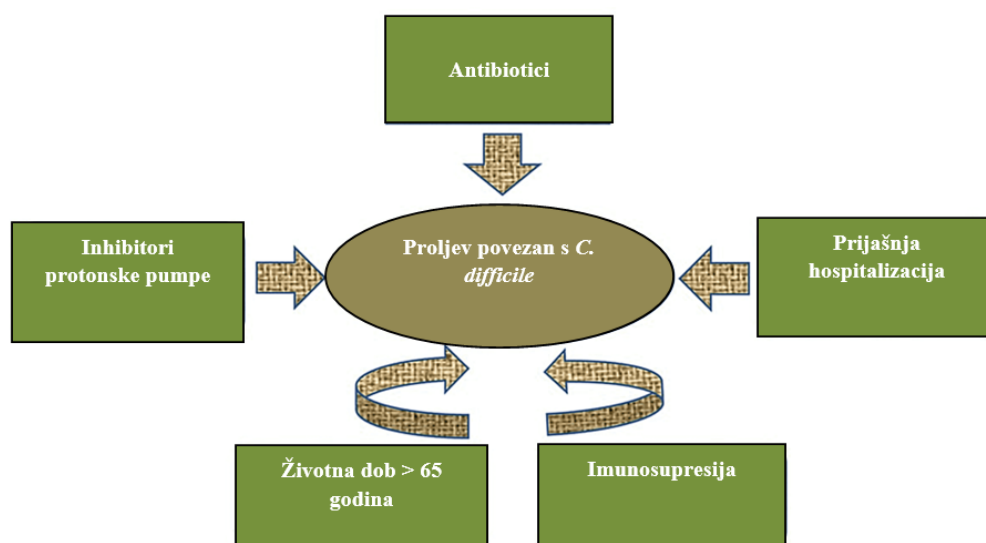
## 2.6. Klinička slika

Bakterija *C. difficile* je važan nozokomijalni patogen i najčešće dijagnosticiran uzročnik infektivnog proljeva u hospitaliziranih pacijenata. Infekcija bakterijom *C. difficile* stečena u bolnici (eng. *Hospital-acquired CDI* - HA-CDI) definira se kao pojava simptoma više od 48 sati nakon prijema u zdravstvenu ustanovu ili manje od 4 tjedna nakon otpuštanja iz bolnice. Međutim, značajan postotak CDI-ja javlja se kod osoba kojima nije primjenjivana antibiotska terapija niti su nedavno bile hospitalizirane. Navedena skupina prepoznata je kao izvanbolnički stečeni CDI definiran kao pojava simptoma u zajednici ili tijekom prvih 48 sati nakon prijema u bolnicu, u slučaju da u zadnjih 12 tjedana nije bilo hospitalizacije. Pojava simptoma koja se javlja u zajednici između 4 i 12 tjedana nakon otpusta iz bolnice definira se kao nejasni CDI [17]. Klinička manifestacija CDI-ja se može podijeliti u nekoliko kategorija, a

uključuje fazu nositelja, proljev povezan s *C. difficile* (eng. *C. difficile-Associated Diarrhea* - CDAD), *C. difficile*-povezani kolitis (eng. *C. difficile-Associated Colitis* - CDAC), pseudomembranozni kolitis (eng. *Pseudomembranous Colitis* - PMC), fulminantni kolitis i ponavljajući CDI.

Prijenosnici su pojedinci koji izlučuju *C. difficile* stolicom, ali nemaju proljev i ovisno o svom statusu mogu biti rezervoari bakterije *C. difficile*. Prema nekoliko studija, učestalost stadija nositelja u zdravih odraslih osoba, hospitaliziranih pacijenata i pacijenata s dugim boravkom u bolnici je približno 3%, 20-30%, odnosno 50%. Asimptomatski inficirani pacijenti služe kao potencijalni rezervoari za kontinuiranu kontaminaciju bolničkog okoliša bakterijom *C. difficile*. Posljedično, prijenosnici olakšavaju širenje spora u okoliš u nižim koncentracijama od pacijenata s proljevom ili drugim simptomima [18].

Bakterija *C. difficile* je uzrok približno 25-30% svih slučajeva proljeva uzrokovanih antibioticima (eng. *antibiotic-associated diarrhea* - AAD) (slika 2.6.1). Definira se kao neobjašnjivi proljev koji se javlja između 2 sata i 2 mjeseca nakon uzimanja antibiotika i često je praćen bolovima u trbuhu i grčevima. Proljev je definiran kao 3 ili više neoblikovanih stolica tijekom najmanje 2 uzastopna dana. Osim toga, proljev povezan s bakterijom *C. difficile* se utvrđuje kada se toksin A identificira u stolici, bez obzira na izolaciju bakterije *C. difficile* iz stolice. Nekada se smatralo da je CDAD povezan s hospitalizacijom. Međutim, prema izvješćima CDC-a posljednjih godina, izloženost je najvažniji čimbenik rizika za CDAD. Iako pregled literature pokazuje da su različite skupine antibiotika povezane s CDAD-om u hospitaliziranih pacijenata, važan srodni antibiotik ili skupina antibiotika još uvijek nije jasna [19].



Slika 2.6.1 Shematski prikaz proljeva povezanog s *C. difficile*

Izvor: <https://www.cureus.com/articles/100248-do-probiotics-prevent-clostridium-difficile-associated-diarrhea#!/>

Kolitis bez stvaranja pseudomembrane najčešća je klinička manifestacija CDI-ja. Kolitis povezan s bakterijom *C. difficile* rezultira značajnim troškovima zdravstvene zaštite, produljenim hospitalizacijama i povećanim morbiditetom. Simptomi uključuju bol u trbuhu, mučninu, malaksalost, anoreksiju, vodenasti proljev i moguću prisutnost tragova krvi u stolici. Osim toga, mogu se pojaviti niska temperatura, dehidracija, pireksija i leukocitoza. Visoki broj bijelih krvnih stanica mora se pažljivo razmotriti za CDI u pacijenata liječenih antibakterijskim lijekovima, čak i u odsutnosti proljeva [20].

Pseudomembranozni kolitis je opisni izraz za oblik kolitisa koji je prvi put opisan kao poslijeoperacijska komplikacija gastrojejunostomije za opstruktivni peptički ulkus. Posljednjih godina većina slučajeva pseudomembranoznog kolitisa pripisuje se antimikrobnom liječenju koje je promijenilo normalnu floru bolesnika (slika 2.6.1). Otprilike, većina slučajeva PMC-a povezana je s primjenom klindamicina, međutim, zabilježen je niz drugih srodnih antibakterijskih sredstava. Kliničke manifestacije PMC-a uključuju grčeve u trbuhu, dehidraciju, hipoalbuminemiju (manje od 30 mg/L), vodenasti proljev i porast upalnih stanica, serumskih proteina i sluzi. Nadalje, žučkasti plakovi veličine 2–10 mm uočavaju se u kolorektalnoj sluznici i ponekad u terminalnom ileumu nakon sigmoidoskopskog pregleda i najbolji su znakovi za otkrivanje PMC-a. Zbog mogućih toksičnih učinaka infekcije, ključno je odabrati odgovarajuće antibakterijske lijekove za liječenje pseudomembranoznog kolitisa. Valja napomenuti da se recidivi javljaju u oko 10-25% izliječenih bolesnika [21].



### Slika 2.6.2 Prikaz pseudomembranoznog kolitisa

Izvor: <http://www.histopathology-india.net/PCo.htm>

Fulminantni kolitis, koji se javlja u otprilike 3% bolesnika s CDI-jem, odgovoran je za većinu ozbiljnih komplikacija uključujući perforaciju, produljeni ileus, megakolon i smrt. Značajan porast fulminantnog kolitisa posljednjih godina povezan je s hipervirulentnim sojem *C. difficile* koji rezultira razvojem simptoma, zatajenjem više organa i povećanom smrtnošću. Osim toga, nekoliko je studija izvijestilo o važnosti infekcije *C. difficile* u upalnoj bolesti crijeva. Upalna bolest crijeva bi mogao predstavljati klinički izazov zbog neke sličnosti simptoma s CDI-jem, čak i u odsutnosti nedavne primjene antibiotika. Za *C. difficile* je također zabilježeno da je uključen u pogoršanje ulceroznog kolitisa. Neophodno je rutinski procijeniti *C. difficile* u bolesnika s teškim IBD-om, osobito prije započinjanja daljnje imunosupresivne terapije. Međutim, otkrivanje *C. difficile* kod pacijenata koji boluju od ulceroznog kolitisa je teško zbog širokog spektra bolesti. Simptomi koji ukazuju na fulminantni kolitis uključuju bolove u trbuhu, mučninu i povraćanje, umor, vodenasti proljev i prisutnost krvi u stolici (slika 2.6.3) [22].

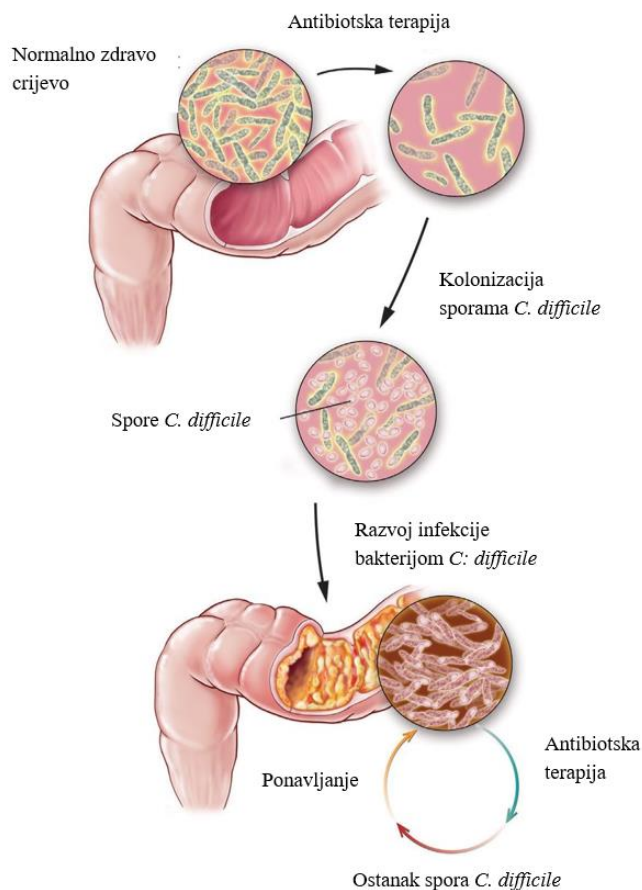


Slika 2.6.3 Prikaz simptoma fulminantnog kolitisa

Izvor: <https://www.verywellhealth.com/colitis-symptoms-5194239>

Ponavljajuća infekcija jedan je od najvećih izazova u CDI-ju koji se javlja zbog relapsa ili ponovne infekcije (slika 2.6.4). Relativna učestalost svakog mehanizma recidiva nije dobro opisana, međutim, u mnogim objavljenim člancima, 33%-75% slučajeva rekurentnog CDI-ja pripisuje se infekciji novim sojem. Približno 25% pacijenata liječenih metronidazolom ili

vankomicinom, tipično unutar 4 tjedna od završetka antibiotske terapije, doživi ponavljajuće simptome. Glavni uzrok rekurentnog CDI nije prepoznat, no čini se da poremećaj normalne crijevne flore i defektni imunološki odgovor protiv *C. difficile* i/ili njegovih toksina igraju važnu ulogu u razvoju rekurentnog CDI-ja [2].



Slika 2.6.4 Prikaz ponavljajuće infekcije bakterijom *C. difficile*

Izvor: <https://www.ccjm.org/content/87/6/347>

## 2.7. Dijagnostički postupci

Prema kliničkim kriterijima, dijagnoza infekcije bakterijom *C. difficile* se temelji na odgovarajućem kliničkom kontekstu, anamneze nedavne primjene antibiotika i proljev. Za dijagnozu se predlažu i drugi znakovi kao što su vrućica, bolovi u trbuhu, leukocitoza i pireksija u kombinaciji s laboratorijskim pretragama. Nedavno su Američko društvo za zdravstvenu epidemiologiju (eng. *Society for Healthcare Epidemiology of America* - SHEA) i Američko društvo za infektivne bolesti (eng. *Infectious Diseases Society of America* - IDSA) objavili smjernice za liječenje bolesnika s CDI-jem. Prema smjernicama SHEA/IDSA, sve



laboratorijske pretrage treba učiniti na neformiranim uzorcima stolice osim ako se sumnja na ileus. Zbog prisutnosti i toksigenih i netoksogenih sojeva *C. difficile* u asimptomatskih pacijenata, testiranje nije potrebno za zaražene ili izliječene osobe. Osim toga, obično je dovoljna obrada jednog uzorka od simptomatskog pacijenta, a SHEA i IDSA ne preporučuju rutinsko testiranje više uzoraka. Štoviše, ponovljeno testiranje tijekom iste epizode proljeva ima ograničenu vrijednost. Postoji mnogo različitih dijagnostičkih testova za identifikaciju infekcije bakterijom *C. difficile*. Važno je biti svjestan ograničenja svakog testa i potrebe da se slijede protokoli za pravilan odabir i rukovanje uzorkom [23].

### 2.7.1. Laboratorijska dijagnostička ispitivanja

Vodenasti proljev ili rijetka stolica najbolji su uzorak za dijagnozu CDAD-a. Uzorci fecesa trebaju biti što svježiji i predani u čistom, vodonepropusnom spremniku. Povećanje oporavka *C. difficile* i njegovih toksina putem medija za prijenos ili anaerobnih uvjeta nije preporučeno zbog povećanja stope lažno pozitivnih rezultata. Uzorke treba odmah dostaviti u laboratorij i pohraniti na 2° do 8°C do testiranja zbog inaktivacije toksina na sobnoj temperaturi. Štoviše, iz istog razloga treba izbjegavati ponovno zamrzavanje i odmrzavanje uzorka. Za dugotrajnu pohranu, uzorke fecesa treba pohraniti u otopini fosfatnog pufera na 4°C. Za ispitivanje izbivanja bolesti preporučuje se čuvanje uzorka pozitivnih na toksin na 4 ili -20°C. Za detekciju *C. difficile* dovoljan je jedan ili dva uzorka od bolesnika s proljevom. Testiranje triju stolica može povećati vjerojatnost pozitivnog testa za 10% [24].

U kliničkim laboratorijima, visoka cijena i potreba za anaerobnim medijem i stručnim tehničarima čine analizu kulture bakterije *C. difficile* toliko zahtjevnim da se ne provodi rutinski. Kao rezultat toga, preporuča se kultura bakterije u slučaju konzultacija sa specijalistom za infektivne bolesti i/ili gastroenterologom. Cikloserin-cefoksitin-fruktozni agar, kao selektivni i diferencijalni agarni medij, prvi je izbor izolacijskog medija za izdvajanje bakterije *C. difficile* iz fekalnih uzoraka. Kultivirani izolati važni su za epidemiološka ispitivanja. Nakon pozitivnog rezultata kulture, potrebno je napraviti test toksina kako bi se potvrdila sposobnost proizvodnje toksina [24].

Testovi amplifikacije nukleinske kiseline (eng. *Nucleic acid amplification tests* - NAATs) su najnovije metode za detekciju bakterije *C. difficile*. Dostupni NAAT-ovi za identifikaciju gena *C. difficile* su lančana reakcija polimerazom (eng. *Polymerase Chain Reaction* - PCR),

PCR u stvarnom vremenu i izotermna amplifikacija posredovana petljom (eng. *loop-mediated isothermal amplification* - LAMP). Ovi testovi detektiraju različite mete unutar lokusa patogenosti genoma bakterije *C. difficile* kao što su *tcdA*, *tcdB*, *tcdC* i drugi geni kao što su *16S*, *gluD* i *trioza fosfat izomeraza*. PCR testovi kao potencijalna zamjena za manje osjetljive i manje specifične testove imaju osjetljivost i specifičnost od 90%-100%, odnosno 94%-100% [23].

Metode kao što su bojanje po Gramu, kontrainmunoelktroforeza, kromatografija, brzi membranski testovi i analiza fekalnih leukocita i krvi u usporedbi s drugim testovima pokazuju nisku osjetljivost i specifičnost [24].

### **2.7.2. Nelaboratorijski testovi**

Endoskopija (sigmoidoskopija i kolonoskopija) je invazivna pretraga koja se općenito ne koristi za početnu dijagnozu CDI-ja osim ako postoji visoka razina sumnje bez obzira na normalne rezultate testova stolice. U bolesnika s pseudomembranoznim kolitisom, otkrivanje se temelji na izravnoj vizualizaciji pomoću sigmoidoskopije ili kolonoskopije. Iako je endoskopija potrebna za specifičnu dijagnozu pseudomembranoznog kolitisa, ona nije dovoljna za dijagnosticiranje svih slučajeva CDAD-a [25].

Kolonoskopija u bolesnika s fulminatnim kolitisom povećava rizik od perforacije crijeva. Kompjuterizirana tomografija, kao neinvazivna metoda niske osjetljivosti i specifičnosti, rijetko se koristi za postavljanje početne dijagnoze pseudomembranoznog kolitisa ili fulminantnog CDI-ja. Može biti od pomoći u procjeni težine bolesti i utvrđivanju prisutnosti perforacije [25].



### 3. Liječenje i infekcije izazvane bakterijom *Clostridioides difficile*

Liječenje infekcije bakterijom *C. difficile* uključuje pristup koji uključuje prekid primjene antibiotika koji potiču infekciju, izolaciju pacijenta i primjenu antibiotika ovisno o težini infekcije. Liječenje CDI-ja ne preporučuje se u asimptomatskih osoba jer dostupni podaci pokazuju da liječenje asimptomatskih osoba ne bi spriječilo simptomatski prijenos ili infekciju. Liječenje u slučajevima CDI-ja klasificirano je u dvije glavne kategorije, nekirurško i kirurško liječenje [2].

#### 3.1. Liječenje antibioticima

Kratkotrajna antibiotska terapija klinički je učinkovita za mali postotak pacijenata, ali je kod većine nužna specifična antimikrobna terapija. Ne preporuča se primjena sredstava protiv motiliteta poput narkotika i loperamida jer mogu pojačati težinu kolitisa. Empirijska antibiotska terapija u pacijenata s teškim proljevom i rizične populacije trebala bi započeti odmah dok se čekaju rezultati testova stolice [2].

Metronidazol i oralni vankomicin preporučuju se kao antibiotici za liječenje početne infekcije. Metronidazol kao jeftin i učinkovit prvi izbor lijeka s niskom razinom rezistencije i malo nuspojava koristi se za liječenje blage do umjerene bolesti oralnim ili intravenskim putem, ali se ne smije koristiti za kritično bolesne pacijente. Metronidazol ima sličnu učinkovitost kao vankomicin u liječenju blage do umjerene infekcije. Za razliku od vankomicina, metronidazol ima dobru apsorpciju i njegova fekalna koncentracija je vrlo niska ili nikakva u zdravih dobrovoljaca i asimptomatskih nositelja bakterije *C. difficile*. U dozi od 500 mg oralno 3 puta na dan ili 250 mg oralno, 4 puta dnevno tijekom 10 dana, metronidazol je prvi izbor za blagi do umjereni CDI [26].

Oralni vankomicin, 500 mg 4 puta dnevno tijekom 10 dana, primjenjuje se u pacijenata koji ne podnose metronidazol. Primjena vankomicina putem klistira koristi se za pacijente s kirurškim ili anatomskim abnormalnostima. Važno je napomenuti da se rutinska primjena vankomicina ne preporučuje zbog rizika od razvoja rezistencije na vankomicin kod drugih organizama, posebice enterokoka [27]. Međutim, u slučaju teške infekcije preporučuje se liječenje oralnim vankomicinom. S druge strane, u slučaju neuspjeha liječenja niskim dozama

oralnog vankomicina i također u pacijenata s kompliciranim CDI-jem, preporučuje se primjena visokih doza (250–500 mg svakih 6 sati) oralnog vankomicina u kombinaciji s intravenskim metronidazolom, 500 mg 3 puta dnevno. Nakon liječenja vankomicinom, može se pojaviti 15-50% stope recidiva. Kao što je već navedeno, otprilike 15% i 20% liječenih pacijenata s CDI-jem doživjet će recidiv bolesti unutar 4 tjedna nakon liječenja. Liječenje prvog recidiva CDI-ja je isto kao i liječenje prve epizode CDI-ja. U pacijenata s drugim recidivom CDI-ja, vankomicin bi trebao biti lijek izbora [26].

Fidaksomicin je novi makrociklik koji bi mogao biti bolji od oralnog vankomicina u pacijenata s višestrukim recidivima. Niska stopa rezistencije na antibiotike, minimalan učinak na fekalnu mikrobiotu i sprječavanje recidiva uzrokovali su da FDA odobri fidaksomicin za liječenje CDI-ja. Fidaksomicin se može primijeniti za liječenje pacijenata s visokim rizikom od recidiva CDI-ja, pacijenata zaraženih nehipervirulentnim sojem, onih s višestrukim epizodama recidiva i onih koji ne podnose oralni vankomicin. Ostali antibiotici koji se mogu koristiti protiv *C. difficile* uključuju fusidatnu kiselinu, teikoplanin, rifaksimn, ramoplanin, nitazoksamid i tigeciklin [26].

### **3.2. Fekalna transplantacija**

Postupak transplantacije fekalne mikrobiote (eng. *fecal microbiota transplantation* - FMT) poznat je više od 1000 godina, a prvi ga je opisao liječnik tradicionalne kineske medicine Ge Hong, koji je živio u razdoblju dinastije Dong Lin (284. - 364. pr. Kr.). On je primjenjivao ljudsku fekalnu suspenziju oralno pacijentima s teškim proljevom ili trovanjem hranom. U Europi je ovu ideju prvi upotrijebio u veterinarskoj medicini talijanski anatom Fabricius Aquapendente u sedamnaestom stoljeću. Moderna medicina prva je izvela fekalnu transplantaciju 1958. godine, a Eiseman i suradnici su koristili fekalni klistir kao terapiju za pseudomembranozni enterokolitis (*C. difficile* u to vrijeme nije bio rutinski identificiran). Prvo izvješće o fekalnoj transplantaciji u pacijenata s potvrđenom infekcijom *C. difficile* objavljeno je 1983. godine [28].

Danas se abnormalna crijevna mikrobiota smatra ključnim čimbenikom u razvoju CDI-ja. Relativno kratka antimikrobna terapija može dramatično smanjiti količinu crijevne mikrobiote, ali oporavak može trajati nekoliko mjeseci. Tijekom tog specifičnog razdoblja pacijentima nedostaje zaštitna barijera, a uz izlaganje sporama infekcija se može brzo razviti.

Iako se crijevna mikrobiota sastoji od tisuća vrsta mikroba, smatra se da *Bacteroides* i *Firmicutes* imaju dominantnu ulogu u imunološkim odgovorima protiv bakterija *C. difficile*. Ukidanje antibiotika zajedno s FMT-om ima najveću stopu prevencije ponovnog CDI-ja među svim terapijskim opcijama. Nood i suradnici su proveli otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje u kojem su uspoređivali tri protokola liječenja: infuziju donorskog fecesa kojoj je prethodio skraćeno liječenje vankomicinom i ispiranje crijeva, standardni protokol vankomicina i standardni protokol vankomicina s ispiranjem crijeva. Osamdeset i jedan posto pacijenata u FMT skupini imalo je povlačenje CDI-ja u usporedbi sa samo 31% pacijenata koji su primali samo vankomicin i 23% koji su primali vankomicin s ispiranjem crijeva ( $p < 0,001$  u usporedbi s obje kontrolne skupine). Štoviše, nisu primijećene značajne razlike u nuspojavama između tri ispitivane skupine, osim blagog proljeva i grčeva u truhu u FMT skupini na dan infuzije. Nakon FMT-a, pacijenti su pokazali povećanu fekalnu bakterijsku raznolikost, sličnu onoj u zdravih darivatelja [29].

Transplantacija smrznutim fekalnim materijalom, koju su prvi opisali Borody i Khoruts, pojednostavila je postupak. Uzorci stolice mogu se pohraniti na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  i koristiti sljedećih 5-6 mjeseci. Neke banke stolice produljuju razdoblje skladištenja za 2 godine. Postupak FMT-a još nije standardiziran. Donirana stolica se pomiješa s normalnom fiziološkom otopinom, homogenizira i filtrira kako bi se odvojili čvrsti dijelovi i dobio tekući materijal. Transplantacija stolice može se primijeniti putem oralnih kapsula, postupka preko donjeg gastrointestinalnog trakta (kolonoskopija, retencijski klistir) ili postupka preko gornjeg gastrointestinalnog trakta (nasojejunalna/nazoduodenalna sonda) [30]. Neke potencijalne komplikacije FMT-a povezane su s metodom primjene (npr. perforacija kod kolonoskopije, aspiracijska pneumonija kod primjene preko gornjeg gastrointestinalnog trakta). Međutim, učestalost komplikacija povezanih s FMT-om vjerojatno je slična učestalosti komplikacija kada se ti postupci izvode za druge indikacije. Čini se da je učinkovitost FMT-a veća nakon primjene u donjem dijelu gastrointestinalnog trakta u usporedbi s primjenom u gornjem dijelu. Retencijski klistir je postupak s niskom cijenom, lako dostupan i s relativno malim rizikom od komplikacija, međutim, može biti teško održati transplantaciju stolice i u takvoj situaciji pacijentima je potreban ponovljeni klistir [31].

### **33 Terapija intravenskim imunoglobulinima**

Primjena intravenskih imunoglobulina (eng. *intravenous immune globulin* - IVIG) u liječenju infekcije bakterijom *C. difficile* se prvi put spominje 1991. godine. Leung i suradnici su koristili IVIG za liječenje petero djece koja su bolovala od CDI-ja s višestrukim recidivima unatoč primjeni antibiotika. Ispitane su aktivnosti T i B stanica pacijenata. Funkcija T-stanica bila je netaknuta. Međutim, razine IgG anti-toksin A protutijela pacijenata bile su znatno niže nego kod zdrave djece. Autori su zaključili da bi pasivna imunizacija eksperimentalne skupine transfuzijom anti-toksin A IgG-a protutijela pomoću IVIG-a pomogla u njihovom oporavku. Sva djeca kojima je primjenjen IVIG imala su klinički povlačenje proljeva tijekom terapije. Od tada su višestruki *in vitro* i *in vivo* pokusi potvrdili da IVIG neutralizira toksin A i toksin B. IVIG nastaje skupljanjem imunoglobulina od nekoliko donora, od kojih većina izražava visoke titre serumskih protutijela protiv toksina A i antitoksina B. Osim toga, visoke razine protutijela protiv toksina A i antitoksina B bile su prisutne i u IVIG pripravku i u primatelja nakon infuzije [32].

Dok su neka rana izvješća ukazivala da su protutijela protiv toksina B glavne determinante zaštite od kolitisa, kasnija su izvješća povezala težinu bolesti patološki i klinički s razinama antitoksina A. Kasnije se pokazalo da protutijela protiv toksina B imaju dodatnu ulogu u stvaranju imuniteta protiv CDI-ja kada se dodaju protutijelima protiv toksina A, ali nemaju značajnu ulogu sama po sebi [32].

Inicijalne studije koje su provedene kako bi se identificirao specifični podtip imunoglobulina odgovoran za moduliranje zaštitnog učinka IVIG-a rezultirale su različitim nalazima. Na primjer, dok su Kyne i suradnici dokazali da serumska protutijela protiv toksina A IgG koreliraju sa zaštitom od CDI-ja, pokazalo se da je aktivnost neutralizacije toksina prisutna isključivo u IgA klasi protutijela *in vivo* i *in vitro*, posebno IgA1. Slično, Johal i suradnici su dokazali da su stanice i makrofagi koji proizvode IgA debelog crijeva smanjeni u biopsijama debelog crijeva pacijenata s CDI-jem, a te su razine bile čak niže kod pacijenata koji su naknadno imali recidiv u usporedbi s onima koji su imali samo jednu epizodu CDI-ja. Međutim, analiza IVIG pripravaka pokazala je visoke razine anti-toksin A IgG protutijela, ali nemjerljiva anti-toksin A IgA protutijela [33]. Isto tako, razine protutijela protiv toksina A IgA u serumu bile su nepromijenjene nakon infuzije IVIG-a u svih 5 pacijenata koje su opisali Leung i suradnici. Druga su izvješća pokazala ulogu antitijela na proteine površinskog sloja (eng. *surface layer proteins* - SLP), najobilnije površinski lokalizirane proteine koje eksprimira *C. difficile*, u razvoju simptoma. Iako se razine IgM, IgA i IgG anti-SLP protutijela nisu razlikovale među asimptomatskim nosiocima CDI-ja, pacijentima sa simptomatskom bolešću i zdravim kontrolnim skupinama, razine IgM anti-SLP bile su više u pacijenata koji

nisu doživjeli relaps u usporedbi s onima koji su imali relaps. Nadalje, liječenje anti-SLP protutijelima rezultiralo je povećanom fagocitozom bakterije *C. difficile* i eliminacijom neutrofilima [34].

### 3.4. Ostali pristupi liječenju

Cijepljenje DNA nudi jedinstvenu platformu za proučavanje optimalnih antigenskih regija iz oba toksina jer ovaj pristup može testirati imunogenost kandidata za antigene u životinjama izravno bez prve proizvodnje stvarnih antigenskih proteina *in vitro*. Nakon što se izazovu odgovori antitijela visoke razine, ista regija antigena može se koristiti za proizvodnju rekombinantnih proteina toksina na bazi podjedinice kao cjepiva. Nadalje, isti antigeni toksina mogu se koristiti za proizvodnju hiperimunih seruma koji se mogu primijeniti za pasivnu zaštitu antitijelima. Monoklonska protutijela također se mogu proizvesti iz domaćina s visokim odgovorom koji su primili novu N-terminalnu regiju iz *C. difficile* toksina B [35].

Različite farmaceutske tvrtke ulažu brojne napore kako bi razvili cjepiva protiv CDI-ja. Pasivna zaštita antitoksinskim monoklonskim antitijelima također se pokazala učinkovitom u smanjenju ponovljenog CDI-ja. Važan element za aktivne i pasivne pristupe cijepljenju je otkriće visokokvalitetnih zaštitnih odgovora antitijela protiv dva ključna toksina *C. difficile*. Iako, antitoksin antitijela su naširoko istražena, manje se zna o potencijalu imunogenosti toksina B. Možda je veličina i vrlo nestabilna priroda oba toksina, posebno toksina B, učinila upotrebu rekombinantnih cjepiva pune duljine na bazi proteina manje praktičnom. Dok je općenito dobro utvrđeno da su područja vezanja C-terminalnog receptora oba toksina (A i B) idealni kandidati za izazivanje odgovora zaštitnih antitijela, druga područja oba toksina u izazivanju odgovora zaštitnih antitijela tek treba istražiti [36].

Stopa neuspjeha postojećih antibiotika u borbi protiv infekcije *C. difficile* je visoka i dalje raste, često se opažaju ponavljajuće infekcije. To se može pripisati pretjeranoj i širokoj upotrebi antibiotika. Posljedično, izbori za liječenje infekcije *C. difficile* primjenom konvencionalnih antibiotika postaju ograničeni, a razvoj alternativnih terapijskih pristupa, uključujući lijekove biljnog porijekla koji se obično koriste u tradicionalnoj medicini, nedvojbeno je potreban kako bi se spriječilo i obuzdalo širenje otpornosti i osiguralo učinkovita terapija protiv CDI-ja. Drevne su civilizacije biljne ekstrakte smatrale značajnima za razne bolesti. Procjenjuje se da u svijetu postoji oko 250 000 vrsta viših biljaka, a farmakološke aktivnosti za većinu njih tek treba istražiti. Prirodni proizvodi i njihovi derivati

su izvor za više od 50% lijekova koji su trenutno dostupni u cijelom svijetu, u čemu je doprinos viših biljaka oko 25% [37].

Mikrobni organizmi i više biljke korišteni su kao prirodni izvori za otkrivanje novih lijekova. Artemisinin, kinin i licochalcon A, primjeri su proizvoda biljnog podrijetla, a amfotericin B najvažnije su antiparazitske komponente izolirane iz mikroorganizama. Mnogi drugi prirodni biljni proizvodi pokazali su antiparazitsko djelovanje u laboratoriju i predstavljaju zanimljive i nove strukture za razvoj novih i hitno potrebnih antiparazitika. Eterična ulja biljaka pokazala su protuupalno, antibakterijsko, antiprotozojsko i antifungalno djelovanje. U usporedbi s antibioticima, biljni ekstrakti i eterična ulja sadrže različite antibakterijske agense koji bi mogli upotrijebiti niz inhibicijskih mehanizama, otežavajući patogenima da počnu rezistenciju. Antiparazitska svojstva mnogih novih grupa prirodnih proizvoda identificirana su njihovom učinkovitošću i selektivnošću kao što su kao alkaloidi biljnog podrijetla, terpeni i fenoli. Prirodni proizvodi bili su produktivan izvor novih bioaktivnih spojeva, omogućujući otkriće terapijskih sredstava za liječenje ne samo zaraznih bolesti nego i raka i drugih imunodeficijenција. Ekstrakti i eterična ulja bili su učinkoviti u kontroli rasta širokog spektra mikroorganizama, uključujući bakterije, parazite, kvasce i filamentozne gljive [38].

## **4. Uloga medicinske sestre/tehničara u liječenju i prevenciji infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridioides difficile***

Prevencija nastanka i širenja te liječenje infekcije bakterijom *C. difficile* u zdravstvenim ustanovama zahtijeva koordinirani pristup svih članova zdravstvenog tima. Temelji tih nastojanja su smanjenje produljene primjene više antibiotika i sprječavanje prijenosa s pacijenta na pacijenta. Medicinske sestre/tehničari imaju najznačajniju ulogu u sprječavanju širenja infekcije jer su prve u kontaktu s pacijentom i imaju mogućnost edukacije pacijenta i ostalog zdravstvenog i nezdravstvenog osoblja. Osim odgovarajuće i točne uporabe jednog jedinog antimikrobika u pacijenta s visokim rizikom za razvoj CDI-ja, poboljšanje cjelokupne prakse propisivanja antibiotika i zajedničkih smjernica IDSA/SHEA o uspostavi institucionalnog programa za poboljšanje antimikrobnog liječenja, higijena ruku i okoliša, pravilna primjena osobne zaštitne opreme, pravilno postupanja s bolničkim rubljem te edukacija, važni su pristupi u sprječavanju širenja infekcije za što su odgovorni medicinske sestre/tehničari.

Glavne točke uporišta za smanjenje prijenosa infekcije uključuju:

- primjenu mjera opreza pri kontaktu (uporaba rukavica, pregača ili ogrtača tijekom njege pacijenta)
- odgovarajuću higijenu ruku
- korištenje sporicidnih sredstava za čišćenje i dezinfekciju okoliša [39]

### **4.1. Skrb za pacijenta s infekcijom bakterijom *Clostridioides difficile***

Budući da infekcija bakterijom *C. difficile* često povezana s trenutnim protokolom liječenja antibioticima, ključno je prestati s trenutnim antibiotikom koji uzrokuje infekciju bakterijom *C. difficile* i zamijeniti ga drugim lijekom za koji je manje vjerojatno da će uzrokovati ovu bakteriju. Kao što je već navedeno, može se primijeniti metronidazol u kombinaciji s vankomicinom za pomoć u liječenju teške infekcije *C. difficile*. Kirurški zahvat može biti potreban u teškim slučajevima ako je debelo crijevo oštećeno. Za sprječavanje dehidracije potrebno je suportivno liječenje pravilnom prehranom i odgovarajućim unosom tekućine. Medicinske sestre/tehničari imaju važnu ulogu u liječenju simptoma infekcije

bakterijom *C. difficile* poput proljeva i bolova u trbuhu. Medicinske sestre/tehničari također upućuju pacijente i osoblje na mjere opreza za sprječavanje prijenosa infekcije [40].

Pacijenti s infekcijom bakterijom *C. difficile* imaju vodenasti proljev. U teškim slučajevima, proljev se može pojaviti i do 15 puta dnevno, uzrokujući tešku dehidraciju. Medicinska sestra/tehničar će redovito procjenjivati postoje li znakovi hipovolemije i dehidracije. Žeđ, glavobolja, nemir i nemogućnost koncentracije prvi su znakovi dehidracije. Potrebno je pažljivo pratiti loš turgor kože, včažnost sluznice, vrtoglavicu i slabost. Isto tako, važno je procijeniti i pratiti vitalne znakove jer do pada krvnog tlaka dolazi kada je pacijent dehidriran zbog smanjenja volumena krvi. Otkucaji srca i disanja mogu se povećati u pokušaju kompenzacije. Medicinska sestra/tehničar će pratiti unos i izlaz tekućine. Količina urina točan je pokazatelj ravnoteže tekućine, a slaba količina urina zajedno s tamnom bojom urina može ukazivati na dehidraciju [41].

Važno je i pratiti izgled, količinu i učestalost stolica pacijenta. Budući da pacijenti s infekcijom bakterijom *C. difficile* često imaju rijetku vodenastu stolicu, potrebno je pratiti broj pražnjenja crijeva i promatrati pojavu komplikacija poput krvi ili gnoja u stolici. Prema uputama liječnika, medicinska sestra/tehničar će primijeniti oralnu ili intravensku nadomjesnu terapiju tekućinom. Nadoknada tekućine neophodna je za vraćanje cirkulacijskog volumena i ispravljanje neravnoteže elektrolita. U pacijenata s težim slučajevima infekcije, vjerojatno će biti potrebna kontinuirana primjena tekućine intravenozno, a pacijenta treba poticati da konzumira vodu i druge tekućine. Isto tako, medicinska sestra/tehničar će primijeniti antibiotike prema indikacijama i uputama liječnika iako uporaba antibiotika uzrokuje infekciju bakterijom *C. difficile*, ali je također potrebno liječenje [40].

Infekcija bakterijom *C. difficile* uzrokuje bolove u trbuhu, grčeve i upalu debelog crijeva. Česti proljev također uzrokuje peckanje i nelagodu u perianalnom području. Medicinska sestra/tehničar će procijeniti pacijentovu bol i u sestrijsku dokumentaciju evidentirati njezine karakteristike. Potrebno je pažljivo pratiti pojavu nadutosti abdomena, što može signalizirati pogoršanje stanja i pojavu komplikacije kao što je toksični megakolon. Potrebno je i procijeniti pacijentove napore za ublažavanje boli. To može pomoći u određivanju i procjeni učinkovitih metoda ublažavanja boli, kao i drugih intervencija koje treba isprobati. Nakon procjene razine boli pomoću jedne od skala za procjenu boli, medicinska sestra/tehničar će primijeniti lijekove za ublažavanje iste, međutim, potrebno je imati na umu da su lijekovi poput nesteroidnih protuupalnih lijekova poput naproksena, ibuprofena i indometacina kontraindicirani jer mogu povećati rizik od infekcije *C. difficile*. Također je utvrđeno da



opioidi povećavaju rizik od teških bolesti, komplikacija, duljeg boravka u bolnici i ponovnog prijema. Pacijenta je potrebno poticati Potaknite da koristi nefarmakološke metode ublažavanja boli. Medicinska sestr/tehničar će pacijenta podučiti o korištenju pozicioniranja, odmora, distrakcije, tehnika disanja i grijaćih jastučića za povećanje udobnosti. Česti proljevi mogu uzrokovati iritaciju kože perianalnog područja. Pacijenta je potrebno poticati Potaknite da koristi nefarmakološke metode ublažavanja boli. Medicinska sestr/tehničar će pacijenta podučiti o korištenju pozicioniranja, odmora, distrakcije, tehnika disanja i grijaćih jastučića za povećanje udobnosti. [40].

## 4.2. Prevencija nastanka infekcije

Adekvatno, točno i pravovremeno antimikrobno liječenje važna je preventivna strategija za smanjenje nastanka infekcije bakterijom *C. difficile* i općenito mikroorganizama otpornih na antibiotike. Tradicionalno se liječenje antibioticima smatralo primarnom odgovornošću medicinskog i ljekarničkog osoblja. Tehnička stručnost koju liječnici specijalisti za zarazne bolesti, farmaceuti i medicinski mikrobiolozi donose u liječenju antimikrobnim lijekovima od presudne je važnosti, ali postoji mogućnost da njihove uloge podržavaju medicinske sestre/tehničari, osobito zato što su medicinske sestre/tehničari ključni u primjeni lijekova [42]. Uloge kliničkih medicinskih sestara/tehničara uključuju sljedeće:

- ispitivanje i isticanje suboptimalne terapije lijekovima
- osiguravanje da su antibiotici propisani u skladu s preporučenim smjernicama
- osiguravanje trenutnog započinjanja odgovarajuće terapije
- osiguravanje trajanja odgovarajuće terapije
- preispitivanje mogućnosti prelaska s intravenske na oralnu terapiju [43]

Medicinske sestre/tehničari mogu osigurati da su lokalne smjernice o antimikrobnim lijekovima utemeljene na dokazima uspostavljene i da se redovito pregledavaju, da se provodi revizija smjernica o antimikrobnim lijekovima i da se podaci o primjeni antibiotika prijavljuju kliničarima i upravi. Cilj programa upravljanja antimikrobnim lijekovima koji se odnosi na CDI trebao bi biti smanjiti učestalost i trajanje uporabe antibiotika i promicati politiku antibiotika uskog spektra koja posebno ograničava uporabu cefalosporina, linkozamida i kinolona [42].

### 4.3. Prevencija širenja infekcije

Kao što je već navedeno, bakterija *C. difficile* se prenosi preko spora koje se pakupe ili neizravnim kontaktom sa kontaminiranom površinom ili izravnim kontaktom sa zaraženom osobom (ljudi u bolnici, vjerojatno preko ruku). Posljednjih godina utvrđeno je da kontaminacija površina i opreme ima ključnu ulogu u prijenosu infekcije *C. difficile* između pacijenata.

Medicinske sestre imaju ključnu ulogu u sprječavanju prijenosa *C. difficile*. Spore se prenose s pacijenta na pacijenta preko nepropisno dezinficiranih ruku i korištenjem kontaminirane zajedničke opreme. Pažljiva higijena ruku, upotrebom sapuna i vode, i strogo pridržavanje protokola izolacije stoga su temelj za učinkovitu prevenciju prijenosa infekcije. Treba se pridržavati pranja ruku i stroge izolacije pri njezi pacijenata čak i nakon povlačenja simptoma CDI-ja, budući da su još uvijek sposobni izbacivati spore dugo nakon što se klinički simptomi povuku. Važno je da medicinske sestre komuniciraju sa svojim institucionalnim epidemiološkim osobljem kako bi odredile odgovarajuće trajanje izolacije za pacijenta s trenutnom ili prethodnom anamnezom CDI-a na bazi od slučaja do slučaja. Također, medicinske sestre/tehničari moraju paziti na čišćenje opreme koju dijele pacijenti i surađivati sa službama za prevenciju širenja infekcije kako bi učinkovito očistile područja potencijalne kontaminacije [44].

#### 4.3.1. Higijena ruku

Ruke zdravstvenih radnika jedan su od važnih puteva prijenosa infekcije *C. difficile*. Higijena ruku podrazumijeva pranje ruku sapunom i vodom kako bi se mehanički uklonili spore s ruku. Iako su mnoga istraživanja vjerovala da je pranje ruku sapunom i vodom (ili antiseptičkim sapunom) učinkovitije od bezvodnih sredstava za trljanje ruku na bazi alkohola za uklanjanje bakterije *C. difficile*, primjena sredstava za trljanje ruku na bazi alkohola i dalje je učinkovit način za smanjenje ukupne incidencije infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi [39].

Higijena ruku ključan je postupak koji se preporučuje za sprječavanje i kontrolu prijenosa patogena unutar zdravstvenih ustanova kako bi se osiguralo da pacijenti ostanu sigurni i da su njihovi rizici od obolijevanja od određene infekcije svedeni na minimum. Higijena ruku važna

je praksa za sve zdravstvene radnike (liječnike/liječnice, primalje, medicinske sestre, farmaceute, stomatologe i druge pružatelje skrbi, uključujući zdravstvene radnike u zajednici i članove obitelji) kako bi zaštitili pacijente i sebe [45]. Pravilna higijena ruku prikazana je na slici 4.3.1.1.



Slika 4.3.1.1 Prikaz pravilne higijene ruku

Izvor: <https://www.zdravstvena-njega.hr/wp-content/uploads/2021/01/RU-ZNJ-02-Pranje-ruku-u-kuci-pacijenta.pdf>

Metode koje se koriste kako bi se osigurala učinkovita higijena ruku mogu se podijeliti u dvije kategorije:

1. Trljanje ruku sredstvom za pranje ruku na bazi alkohola - trljanje ruku je zlatni standard za provođenje higijene ruku u svim prilikama osim onih opisanih za pranje ruku sapunom i vodom, tj. trljanje ruku je radnja koja se preporučuje zdravstvenim radnicima za svakodnevnu rutinu (dnevna dekontaminacija ruku)

2. Pranje ruku sapunom i vodom: - još uvijek zauzima središnje mjesto u higijeni ruku i treba ga koristiti kada su ruke vidljivo prljave ili vidljivo zaprljane krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama; nakon korištenja toaleta; i kada postoji jaka sumnja ili dokazana izloženost potencijalnim patogenima koji stvaraju spore, uključujući tijekom izbivanja proljeva [45]

Razumijevanje i primjena ispravne metode i tehnike u pravom trenutku vrlo je vjerojatno da će rezultirati optimalnom usklađenošću s higijenom ruku i maksimalnom sigurnošću pacijenata i osoblja. Uvijek je važno spriječiti i kontrolirati širenje svih bakterija, virusa i parazita povezanih s proljevom. Sredstva za čišćenje ruku na bazi alkohola u blizini pacijenta ili uz krevet pacijenta potrebna su iz više razloga:

- jednostavni su za korištenje i stoga je vjerojatnije da će se zdravstveni radnici bolje pridržavati potrebe za higijenom ruku
- dokazano je da su učinkoviti u uništavanju niza patogena i stoga smanjuju rizik pacijenata od dobivanja infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi
- učinkoviti su u ubijanju oblika *C. difficile* bez spora koji može biti prisutan u većem broju od spora
- umivaonici za pranje ruku nisu uvijek lako dostupni, a čak i ako su dostupni tik uz pacijenta, pranje traje najmanje dvostruko više vremena od trljanja, što su sve čimbenici koji umanjuju potpuno pridržavanje higijene ruku [46]

Istraživanja utemeljena na dokazima pojačavaju potrebu za prisutnošću sredstava za čišćenje ruku na bazi alkohola kako bi se osigurala maksimalna sigurnost pacijenata. Budući da se preporučuje pranje ruku sapunom i vodom kada postoji sumnja ili dokazana izloženost potencijalnim patogenima koji stvaraju spore (ovo uključuje izbivanje *C. difficile*), vrlo je malo vjerojatno da će korištenje sredstava za pranje ruku na bazi alkohola na vidljivo čistim rukama dovesti pacijente u opasnost unakrsne infekcije. Zapravo, sredstva za trljanje ruku na bazi alkohola učinkovita su u ubijanju oblika *C. difficile* bez spora koji također može biti prisutan. Stoga će odgovarajuća uporaba rukavica i prihvaćanje bilo kojeg od načina provođenja higijene ruku na naizgled čistim rukama osigurati čiste i sigurne ruke. Zaključak je zapamtiti poruku da ruke treba temeljito oprati sapunom i vodom kada su vidljivo prljave ili vidljivo zaprljane krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama [45].

Naširoko korištena sredstva za dezinfekciju ruku na bazi alkohola su neučinkovita protiv spora *C. difficile*. Studije su opetovano potvrdile da pranje sapunom i vodom učinkovitije smanjuje prisutnost spora na rukama od sredstava za dezinfekciju na bazi alkohola. Važno je znati da sapun i voda ne ubijaju spore *C. difficile*, oni jednostavno olakšavaju uklanjanje s ruku. Iako pranje ruku sapunom i vodom u trajanju od 15 do 30 sekundi jasno smanjuje količinu spora, prednosti higijene ruku teže je dokazati na razini ustanove, što možda odražava poteškoće u postizanju održive usklađenosti u velikim razmjerima. Studije pokazuju mješovite rezultate; neki potvrđuju smanjenja stopa CDI-ja na razini cijele ustanove nakon poboljšanja u korištenju sapuna i vode, dok drugi ne uspijevaju potvrditi očekivanu razliku između sapuna i vode u odnosu na korištenje dezinficijensa za ruke na bazi alkohola [47].

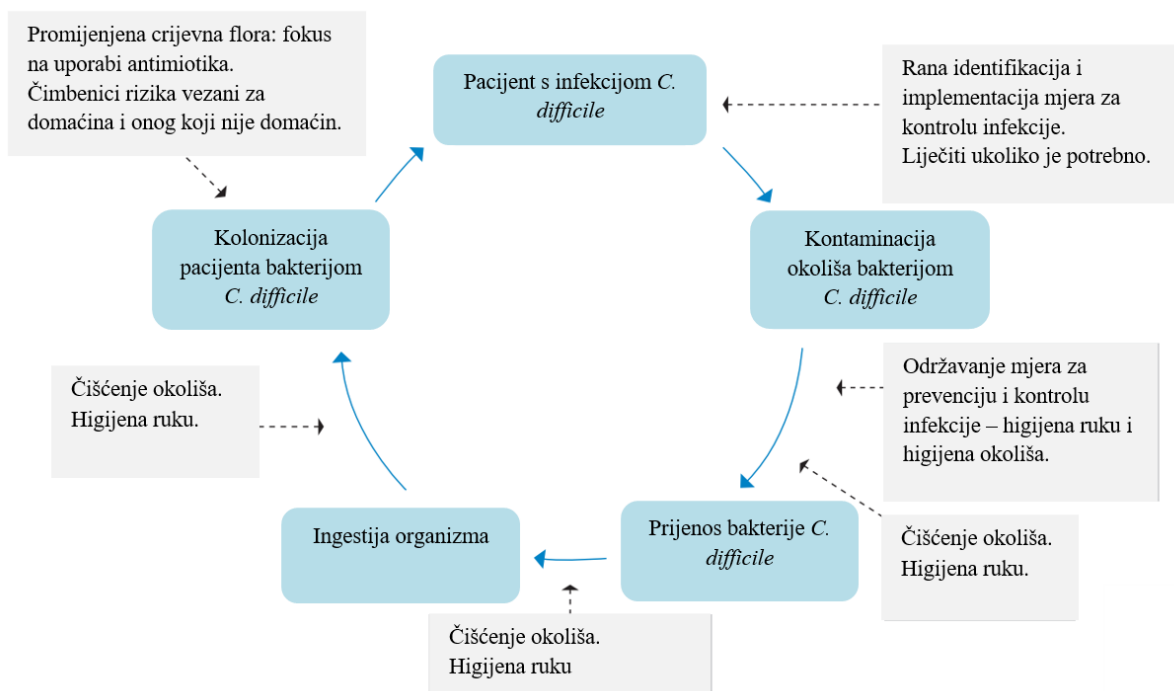
Nedavne smjernice naglašavaju upotrebu sapuna i vode posebno u okruženjima s visokom incidencijom CDI-ja, dok dopuštaju higijenu ruku sapunom i vodom ili sredstvima za čišćenje na bazi alkohola u rutinskim okruženjima s niskom incidencijom CDI-ja. Međutim, većina bolnica i dalje preporučuje higijenu ruku sapunom i vodom za sve pacijente s CDI-jem, bez obzira na lokalne stope incidencije, s obzirom na neučinkovitost sredstava za dezinfekciju na bazi alkohola. Smjernice obično naglašavaju činjenicu da je pranje ruku ključno u određenim situacijama (kao što je već opisano). Iako je pranje ruku sapunom i vodom i dalje prihvaćena metoda za rutinsku antisepsu ruku, sredstva za dezinfekciju ruku na bazi alkohola treba promicati kao zlatni standard za higijenu ruku posebno s obzirom na njihov dramatičan učinak na poboljšanje pridržavanja higijene ruku i osiguravanje čistih i sigurnih ruku [46].

Budući da učinkovitost higijene ruku ovisi o pridržavanju, više studija nastojalo je identificirati uspješne tehnike za poboljšanje stope pranja ruku među zdravstvenim radnicima. Iako se nijedna tehnika pojedinačno nije pokazala potpuno učinkovitom, nekoliko ih je dovelo do skromno poboljšanog pridržavanja redovitog pranja ruku. Potencijalno učinkovite intervencije uključuju podučavanje zdravstvenih radnika strukturiranoj tehnici pranja ruku, korištenje pristupa revizije i povratnih informacija te premještanje umivaonika na prikladna mjesta u blizini pacijenta [48].

#### **4.3.2. Higijena okoline pacijenta**

Bakterija *C. difficile* može postojati u spornom ili vegetativnom obliku. Bolesnici s CDI-jem mogu kontaminirati okoliš sporama, koje se povećavaju kada pacijenti imaju

proljev. Kontaminirano okruženje može naknadno djelovati kao spremnik za prijenos, na primjer preko ruku zdravstvenih radnika (slika 4.3.2.1). Međutim, primarni način prijenosa bakterije *C. difficile* je s osobe na osobu fekalno-oralnim putem. Spore bakterije *C. difficile* mogu preživjeti u okolišu mjesecima, predstavljajući stalni rizik osim ako se ne izvrši odgovarajuća higijena okoliša. Higijena okoliša sve se više prepoznaje kao važan čimbenik u prevenciji CDI-ja [49].



Slika 4.3.2.1 Ciklus infekcije bakterijom *Clostridioides difficile* i mogućnosti sprječavanja i kontrole širenja

Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052676/>

Uz visoke stope kontaminacije na višestrukim površinama u okolini pacijenata i sklonost ustrajnosti, smještaj u prostoriju u kojoj je prethodni korisnik imao CDI nezavisan je čimbenik rizika za razvoj infekcije. Bakterija *C. difficile* može se izolirati iz uzoraka okoline u gotovo svim sobama u kojima je prethodno boravio pacijent s CDI-jem, a pronađen je u više od 25% soba čak i nakon čišćenja. Iako se smatra da visoke stope kontaminacije okoliša povećavaju rizik od CDI-ja, soj koji uzrokuje bolest često je drugačiji od soja izoliranog iz pacijentove neposredne okoline. Molekularna epidemiološka istraživanja pokazala su veće od očekivanog genetske raznolikosti među CDI izolatima, što sugerira da se samo mali broj slučajeva CDI-ja može pripisati izravnoj akviziciji unutar bolničkog okruženja [49].

Kao što je već navedeno, okolina pacijenta je važan izvor prijenosa za CDI-ja. Nekoliko je studija pokazalo raširenu i čestu kontaminaciju opreme i prostorija pacijenata. Učestalost onečišćenja okoline povezana je s vremenskim tijekom i statusom liječenja pacijenata s CDI-jem, a studija je pokazala da je učestalost onečišćenja okoline najveća prije liječenja i ostaje visoka u vrijeme povlačenja proljeva. To ima jasne implikacije za medicinske sestre, koje mogu pomoći u prekidanju kruga prijenosa ranom identifikacijom i izolacijom pacijenata koji imaju CDI. Površine mogu ostati kontaminirane čak i nakon terminalnog čišćenja, potencijalno zbog toga što su prostorije neadekvatno očišćene i/ili zbog činjenice da *C. difficile* nije osjetljiv na najčešće korištena sredstva za dezinfekciju površina, kao što su fenoli i kvaterni amonijevi spojevi, jer ti agensi nisu sporocidni. Pokazalo se da su natrijev hipoklorit i vodikov peroksid učinkoviti u ubijanju spora *C. difficile*; međutim, vrijeme kontakta i koncentracija dezinficijensa važna su razmatranja [52].

Nekoliko smjernica preporučuje korištenje dezinficijensa u elementu čišćenja okoline za prevenciju širenja infekcije. U većini slučajeva ove se preporuke odnose na upotrebu natrijevog hipoklorita. U prostorima u kojima su smješteni pacijenti s CDI-jem, sve površine (osobito vodoravne predmete koji se često dodiruju) u dohvat pacijenta, sanitarni čvor pacijenta i namještaj trebaju se čistiti najmanje jednom dnevno neutralnim deterdžentom nakon čega slijedi dezinfekcijsko sredstvo koje djeluje protiv bakterije *C. difficile*. Važno je da medicinske sestre razumiju svoju ulogu u čišćenju okoline pacijenta [53].

U novije su vrijeme razvijene i implementirane automatizirane metode bez dodira za uklanjanje bakterije *C. difficile* i drugih patogena koji uzrokuju infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi. Dvije najčešće proučavane metode bez dodira za dekontaminaciju *C. difficile* su dekontaminacija vodikovim peroksidom (eng. *hydrogen peroxide decontamination* - HPD) i dekontaminacija ultraljubičastim svjetlom (eng. *ultraviolet light decontamination* - UVD). U kontroliranim laboratorijskim studijama obje su metode pokazale učinkovitost u gotovo potpunom uklanjanju bakterije *C. difficile*. Općenito se preporučuje da se površine prethodno očiste prije uporabe UVD ili HPD, jer se smatra da organske tvari smanjuju učinkovitost ovih metoda [54].

### **4.3.3. Osobna zaštitna oprema**

Mjere opreza pri kontaktu uključuju primjenu osobne zaštitne opreme koja uključuje ogrtač, kiruršku masku i rukavice pri ulasku u sobu bilo kojeg pacijenta sa suspektnim ili potvrđenim CDI-jem. Pacijenti s infekcijom *C. difficile* obično kontaminiraju više dijelova tijela (prsa, abdomen, šake i ruke), površine u okolišu (ograde kreveta, stolovi, telefoni i tipke za pozive) i bolničku opremu. Mjere opreza pri kontaktu s ogrtačem i rukavicama imaju za cilj smanjiti prijenos infekcije na ruke, odjeću i opremu zdravstvenog radnika putem kontakta s tim površinama [51].

Osobna zaštitna oprema za mjere predostrožnosti pri kontaktu treba biti osigurana izvan sobe ili određenog prostora za spavanje (ili kada je dostupna, u predsoblju) pacijenta za kojeg se sumnja ili je potvrđeno da ima CDI. Zdravstveni radnici, obitelji i posjetitelji trebaju koristiti sljedeću osobnu zaštitnu opremu u kontaktu s pacijentima za koje se sumnja ili je potvrđeno da imaju CDI:

- rukavice

- potrebno koristiti za ulazak u sobu pacijenta kabinu ili određeni krevet tijekom njege pacijenta i za kontakt s okolinom pacijenta

- potrebno ukloniti i odbaciti u spremnik za otpad bez dodirivanja, a higijenu ruku treba izvršiti nakon izlaska iz sobe pacijenta, kabine ili određenog prostora za spavanje

- ogrtač

- potrebno nositi ogrtač dugih rukava ako se očekuje da će odjeća ili podlaktice biti u izravnom kontaktu s pacijentom ili s okolnim površinama ili predmetima u okruženju za njegu pacijenta

- ako je potrebno nositi ogrtač, treba ga obući prije ulaska u sobu, kabinu ili određeni krevet

- ogrtač treba skinuti i odbaciti u spremnik bez dodirivanja odmah nakon indikacije za uporabu, a higijenu ruku treba učiniti prije napuštanja okoline pacijenta [47]

Važno je napomenuti da se ista osobna zaštitna oprema ne smije se nositi za više od jednog pacijenta, već ju je potrebno promijeniti i provoditi higijenu ruku između kontakata sa svakim pacijentom u istoj prostoriji.



#### 4.3.4. Izolacija pacijenta

Pacijente za koje se sumnja ili je potvrđeno da imaju CDI-jem treba smjestiti u jednu sobu s privatnim sanitarnim čvorom. Vrata sobe mogu ostati otvorena. Kada su sobe za jednog pacijenta ograničene, potrebno je provesti procjenu rizika na mjestu pružanja skrbi kako bi se odredio smještaj pacijenata i/ili prikladnost za kohortiranje. Samo pacijenti s laboratorijski potvrđenim CDI-jem trebaju biti uvršteni u kohorte, međutim, svakom pacijentu treba dodijeliti poseban toalet ili ormarić. U zajedničkoj sobi pacijent s proljevom ne smije dijeliti sanitarni čvor s drugim pacijentom. Pacijente koji će biti u sobi s pacijentom za kojeg se sumnja ili ima dokazanu infekciju bakterijom *C. difficile* treba odabrati na temelju njihove sposobnosti i sposobnosti njihovih posjetitelja da se pridržavaju potrebnih mjera opreza [47].

Kada se razmatra kohortiranje, potrebno je konzultirati stručnjaka za kontrolu infekcija. Ako grupiranje pacijenata s potvrđenom dijagnozom CDI-ja nije moguće i koristi se kabina ili određeni krevet u zajedničkoj sobi, zavjese za privatnost trebale bi biti navučene između kreveta u svakom trenutku. Znakove za kontrolu infekcija treba postaviti na ulazu u sobu pacijenta ili određeni prostor za spavanje, pokazujući da su potrebne mjere opreza prilikom kontakta. Trajanje kontaktnih mjera opreza koje preporučuje Služba za kontrolu infekcija ovisi o lokalnim stopama incidencije CDI-ja. Najmanje se preporučuje izolacija 48 sati nakon povlačenja simptoma, međutim, u uvjetima visoke incidencije izolacija se može produžiti do otpusta. Potonja preporuka za produženu izolaciju temelji se na dokazima da se izlučivanje bakterije *C. difficile* može nastaviti najmanje 1 do 4 tjedna nakon provođenja liječenja [46].

#### 4.3.5. Postupak s infektivnim rubljem

U zdravstvenoj ustanovi rublje se odnosi na posteljinu i deke, ručnike, osobnu odjeću, odjeću za pacijente, uniforme, ogrtače i zastore za kirurške zahvate. Rublje se može kategorizirati kao čisto, rabljeno i zarazno. Infektivno ili kontaminirano rublje može biti izvor patogenih mikroorganizama i put prijenosa bolničke infekcije. Iako je rizik od prijenosa bolesti vjerojatno mali, standardne mjere opreza i mjere za uklanjanje mikrobne kontaminacije rabljenog i nošenog rublja važni su aspekti za smanjenje rizika od prijenosa bolesti na pacijente i osoblje.

Higijena ruku mora se provesti nakon rukovanja rabljenim rubljem i prije rukovanja čistim rubljem. Kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija, rubljem treba rukovati uz minimalnu manipulaciju i ne smije se držati uz odjeću niti stavljati na pod. Infektivno rublje se označava kao takvo kako bi se spriječilo da se pere zajedno s ostalim rubljem. Čisto rublje mora biti zaštićeno od onečišćenja iz okoline i odloženo od prljavog rublja. Proces pranja infektivnog rublja trebao bi uključivati ciklus dezinfekcije. Poznato je da ciklusi pranja rublja s toplom vodom (iznad 60°C) deaktiviraju mikroorganizme, no smjernice se razlikuju u pogledu preporučene temperature i trajanja; temperatura varira između 65-71°C i trajanje od 3-25 minuta. Ciklusi niske temperature zahtijevaju dodavanje deterdženta koji sadrži izbjeljivač, no to možda neće biti dovoljno da ubije sve mikroorganizme [47].

#### **4.4. Edukacija i kontrola nadzora**

Medicinske sestre imaju važnu ulogu u edukaciji pacijenata i njihovih posjetitelja o infekciji bakterijom *C. difficile*, njezinom prijenosu i mjerama prevencije prijenosa, uključujući kako pravilno koristiti osobnu zaštitnu opremu i gdje provoditi higijenu ruku. Ako posjetitelj provodi njegu pacijentu, potrebno je nositi ogrtače ili pregače i rukavice te oprati ruke. Budući da je vjerojatno da će bakterija *C. difficile* kontaminirati kupaonicu kada pacijenti koriste sanitarni čvor, posjetiteljima treba savjetovati da ne koriste kupaonicu pacijenta. Medicinska sestra također treba dati informacije pacijentu ne samo tijekom infekcije, već i nakon infekcije. Recidiv CDI-ja je uobičajena pojava, a medicinske sestre mogu educirati pacijente o potencijalnom riziku od recidiva, osobito ako pacijenti budu ponovno izloženi antibioticima u bliskoj budućnosti. Ovo je potencijalno važna poruka pri otpustu [47].

Nadzor nad pojavom i širenjem infekcije je iznimno važan dio aktivnosti prevencije i kontrole infekcije. Dok nadzor općenito provodi osoblje za prevenciju i kontrolu infekcija, medicinske sestre/tehničari koje rade u kliničkim područjima trebaju biti oprezni s incidencijom CDI-ja u svojoj organizaciji i na odjelu, kako bi bolje razumjeli i upravljali rizikom za pacijente. Osim toga, medicinske sestre/tehničari koje skrbe o pacijentima s CDI-jem imaju važnu ulogu u praćenju učestalosti i konzistencije stolice. To se može postići korištenjem alata kao što je Bristol Stool Chart. Korištenje takvog alata može pomoći u provođenju visokih standarda sestrinske dokumentacije, na objektivan način, i dragocjenih informacija za osoblje koje se bavi prevencijom i kontrolom infekcija pri određivanju zahtjeva za izolaciju. Potrebno je

provoditi i nadzor procesnih mjera. Revizije pridržavanja mjera opreza pri kontaktima i čišćenju okoline mogu omogućiti osoblju odjela vitalne informacije o vlastitoj uspješnosti pri liječenju pacijenata s CDI-jem, a ti se podaci mogu koristiti za prepoznavanje i usmjeravanje edukacijskih potreba [55].

## 5. Zaključak

Infekcija bakterijom *C. difficile* čest je uzrok proljeva u hospitaliziranih pacijenata i može imati značajan učinak na ishode pacijenta i resurse zdravstvenih usluga te predstavlja ozbiljan problem u zdravstvu s rastućom pojavnosću u cijelom svijetu, što može uzrokovati značajan pobol i smrtnost. Uzimajući u obzir porast incidencije infekcije čak i u populacijama za koje se prije smatralo da su pod niskim rizikom te također kako bi se identificirale rizične populacije i pratila incidencija važno je da zdravstvene ustanove preispitaju svoje nacionalne nadzore za kontrolu infekcije.

Nove opcije za liječenja infekcije bakterijom *C. difficile* uključuju primjenu novih antibiotika, transplantaciju fekalne mikrobiote, cjepiva, monoklonska antitijela i probiotičku terapiju. Odgovarajuća primjena antibiotika i mjere opreza pri kontaktu koje uključuju korištenje rukavica, pranje ruku i dezinfekcija okoline, zajedno s integriranim programima nadzora mogu biti učinkoviti za kontrolu izbijanja infekcija.

Medicinske sestre/tehničari imaju važnu ulogu u prevenciji infekcije bakterijom *C. difficile* budući mogu sudjelovati pri prikladnoj uporabi antibiotika, edukaciji pacijenata, poticanju i održavanju strategija prevencije i kontrole te pomoći pri visokim standardima čistoće okoline i nadzora.

## 6. Literatura

- [1] I. See, Y. Mu, J. Cohen, Z.G. Beldavs, L.G. Winston, G. Dumyati, i sur. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis, br. 58, svibanj 2014, str. 1394-1400.
- [2] M. Goudarzi, S.S. Seyedjavadi, H Goudarzi, E Mehdizadeh Aghdam, S Nazeri. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. Scientifica, br. 2014, lipanj 2014, str. 1-9.
- [3] I. Guillemin, A. Marrel, A. Beriot-Mathiot, C. Doucet, O. Kazoglou, C. Luxemburger, i sur. How do *Clostridium difficile* infections affect nurses' everyday hospital work: A qualitative study. Int J Nurs Pract, br. 21, svibanj 2015, str. 38-45.
- [4] G.K. Ong, T.J. Reidy, M.D. Huk, F.R. Lane. *Clostridium difficile* colitis: A clinical review. Am J Surg, br. 213, ožujak 2017, str. 565-571
- [5] K.E. Dingle, X. Didelot, M.A. Ansari, D.W. Eyre, A. Vaughan, D. Griffiths, i sur. Recombinational switching of the *Clostridium difficile* S-layer and a novel glycosylation gene cluster revealed by large-scale whole-genome sequencing. J Infect Dis, br. 207, veljača 2013, str. 675-686.
- [6] J. Czepiel, M. Drózdž, H. Pituch, E.J. Kuijper, W. Perucki, A. Mielimonka, i sur. *Clostridium difficile* infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, br. 38, srpanj 2019, str. 1211-1221.
- [7] G. Vedantam, A. Clark, M. Chu, R. McQuade, M. Mallozzi, V.K. Viswanathan. *Clostridium difficile* infection. Gut Microbes, br. 3, ožujak 2012, str. 121-134.
- [8] D. Comparcini, V. Simonetti, F.V. Segala, F. Di Gennaro, D. Fiore Bavaro, M.A. Pompeo, i sur. Nurses' Knowledge, Attitudes and Practices on the Management of *Clostridioides difficile* Infection: A Cross-Sectional Study. Antibiotics, br. 12, siječanj 2023, str. 1-10.
- [9] V. Arriola, J. Tischendorf, J. Musuuza, A. Barker, J.W. Rozelle, N. Safdar. Assessing the Risk of Hospital-Acquired *Clostridium Difficile* Infection With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis. Infect Control Hosp Epidemiol, br. 37, prosinac 2016, str. 1408-1417.

- [10] J. Czepiel, J. Kędzierska, G. Biesiada, M. Birczyńska, W. Perucki, P. Nowak, i sur. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection: results of a hospital-based study in Krakow, Poland. *Epidemiology & Infection*, br. 143, studeni 2015, str. 3235-3243.
- [11] M. Goudarzi, H. Goudarzi, M. Alebouyeh, M.A. Rad, F.S.S. Mehr, M.R. Zali, i sur. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* clinical isolates in Iran. *Iran Red Crescent Med J*, br. 15, kolovoz 2013, str. 704-711.
- [12] A. Deshpande, V. Pasupuleti, P. Thota, C. Pant, D.D.K. Rolston, A.V. Hernandez, i sur. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and metaanalysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, br. 36, travanj 2015, str. 452-460.
- [13] H. Barth, K. Aktories, M.R. Popoff, B.G. Stiles. Binary bacterial toxins: biochemistry, biology, and applications of common *Clostridium* and *Bacillus* proteins. *Microbiol Mol Biol Rev*, br. 68, rujun 2004, str. 373-402.
- [14] T.J. Kochan, M.J. Somers, A.M. Kaiser, M.S. Shoshiev, A.K. Hagan, J.L. Hastie i sur. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog*, br. 13, lipanj 2017, str. 1-15.
- [15] R. Thanissery, J.A. Winston, C.M. Theriot. Inhibition of spore germination, growth, and toxin activity of clinically relevant *C. difficile* strains by gut microbiota derived secondary bile acids. *Anaerobe*, br. 45, lipanj 2017, str. 86-100.
- [16] A. Baktash, E.M. Terveer, R.D. Zwiittink, B.V.H. Hornung, J. Conver, E.I. Kujper, i sur. Mechanistic insights in the success of fecal microbiota transplants for the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Front Microbiol*, br. 9, lipanj 2018, str. 1-12.
- [17] J.M. Wenisch, D. Schmid, H.-W. Kuo, E. Simons, F. Allerberger, V. Michl, i sur. Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: determinants for severe disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, br. 31, kolovoz 2012, str. 1923-1930.
- [18] M.M. Riggs, A.K. Sethi, T.F. Zabarsky, E.C. Eckstein, R.L.P. Jump, C.J. Donskey. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis*, br. 45, listopad 2007, str. 992-998.
- [19] B. Elliott, B.J. Chang, C.L. Golledge, T.V. Riley. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Intern Med J*, br. 37, kolovoz 2007, str. 561-568.

- [20] C. Vaishnavi. Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. Indian J Med Res, br. 131, travanj 2010, str. 1-9.
- [21] C. Thomas, M. Stevenson, T. Riley. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. J Antimicrob Chemother, br. 51, lipanj 2003, str. 1339-1350.
- [22] S.D. Adams, D.W. Mercer. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. Current Opinion in Critical Care, br. 13, kolovoz 2007, str. 450-455.
- [23] K.C. Carroll. Tests for the diagnosis of *Clostridium difficile* infection: the next generation. Anaerobe, br. 17, kolovoz 2011, str. 170-174.
- [24] J. Freeman, M.H. Wilcox. The effects of storage conditions on viability of *Clostridium difficile* vegetative cells and spores and toxin activity in human faeces. J Clin Pathol, br. 56, veljača 2003, str. 126-128.
- [25] M. Kazanowski, S. Smolarek, F. Kinnarney, Z. Grzebieniak. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities - a systematic review. Tech Coloproctol, br. 18, ožujak 2013, str. 1-10.
- [26] A. Apisarnthanarak, B. Razavi, L.M. Mundy. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. Clin Infect Dis, br. 35, rujan 2002, str. 690-696.
- [27] A.L. Vecchio, G.M. Zacur. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol, br. 28, siječanj 2012, str. 1-9.
- [28] F. Zhang, W. Luo, Z. Fan, G. Ji. Should we standardize the 1700 year old fecal microbiota transplantation? Am J Gastroenterol, br. 107, studeni 2012, str. 1-16.
- [29] S.K. Dutta, M. Girotra, S. Garg, A. Dutta, E.C. von Rosenvinge, C. Maddox, i sur. Efficacy of combined jejunal and colonic fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Gastroenterol Hepatol, br. 12, rujan 2014, str. 1572-1576.
- [30] E.M. Terveer, Y.H. van Beurden, A. Goorhuis, J.F.M.L. Seegers, M.P. Bauer, E. van Nood, i sur. How to: establish and run a stool bank. Clin Microbiol Infect, br. 23, prosinac 2017, str. 1-17.

- [31] A. Bafeta, A. Yavchitz, C. Riveros, R. Batista, P. Ravaud. Methods and reporting studies assessing fecal microbiota transplantation: a systematic review. *Ann Intern Med*, br. 167, srpanj 2017, str. 34-39.
- [32] M.S. Abougergi, J.H. Kwon. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection: A Review. *Dig Dis Sci*, br. 56, siječanj 2011, str. 19-26.
- [33] K. Katchar, C.P. Taylor, S. Tummala, X. Chen, J. Sheikh, C.P. Kelly. Association between IgG2 and IgG3 subclass responses to toxin A and recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, br. 5, lipanj 2007, str. 707-713.
- [34] J.B. O'Brien, M.S. McCabe, V. Athie-Morales, G.S. McDonald, D.B. Ni Eidhin, D.P. Kelleher. Passive immunisation of hamsters against *Clostridium difficile* infection using antibodies to surface layer proteins. *FEMS Microbiol Lett*, br. 246, svibanj 2005, str. 199-205.
- [35] K. Jin, S. Wang, C. Zhang, Y. Xiao, S. Lu, Z. Huang. Protective antibody responses against *Clostridium difficile* elicited by a DNA vaccine expressing the enzymatic domain of toxin B. *Hum Vaccin Immunother*, br. 9, siječanj 2013, str. 63-73.
- [36] I. Lowy, D.C. Molrine, B.A. Leav, B.M. Blair, R. Baxter, D.N. Gerding, i sur. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*, br. 362, siječanj 2010, str. 197-205.
- [37] H.M. Shoaib, A.G. Muazzam, A. Mir, S.Y. Jung, A. Matin. Evaluation of inhibitory potential of some selective methanolic plants extracts on biological characteristics of *Acanthamoeba castellanii* using human corneal epithelial cells in vitro. *Parasitol Res*, br. 112, ožujak 2013, str. 1179-1188.
- [38] A. Thompson, D. Meah, N. Ahmed, R. Conniff-Jenkins, E. Chileshe, C.O. Phillips, i sur. Comparison of the antibacterial activity of essential oils and extracts of medicinal and culinary herbs to investigate potential new treatments for irritable bowel syndrome. *BMC Complement Altern Med*, br. 13, studeni 2013, str. 1-11.
- [39] D.J. Weber, W.A. Rutala, M.B. Miller, K. Huslage, E. Sickbert-Bennett. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control*, br. 38, siječanj 2010, str. 25-33.



- [40] <https://www.nursetogether.com/clostridioides-difficile-c-diff-nursing-diagnosis-care-pla/> (dostupno 15.05.2023.)
- [41] <https://www.nhs.uk/conditions/c-difficile/> (dostupno 15.05.2023.)
- [42] E. Charani, A.H. Holmes. Antimicrobial stewardship programmes: the need for wider engagement. *BMJ Quality & Safety*, br. 22, studeni 2013, str. 885-887.
- [43] D. Ladenheim, D. Rosembert, C. Hallam, C. Micallef. Antimicrobial stewardship: the role of the nurse. *Nursing Standard*, br. 28, listopad 2013, str. 46-49.
- [44] <https://magazine.nursing.jhu.edu/2011/12/clostridium-difficile-infection-what-nurses-need-to-know/> (dostupno 19.05.2023.)
- [45] S. Kalenić, A. Budimir Bošnjak, L. Acketa, D. Belina, I. Benko, D. Bošnjak, i sur. Smjernice za higijenu ruku u zdravstvenim ustanovama. *Liječ Vjesn*, br. 133, veljača 2011, str. 155-170.
- [46] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144042/> (dostupno 21.05.2023.)
- [47] B.G. Mitchell, P.L. Russo, P. Race. *Nurs Stand*, br. 28, srpanj 2014, str. 43-48.
- [48] M. Pokrywka, M. Buraczewski, D. Frank, H. Divon, J. Farrelli, K. Shutt, i sur. . Can improving patient hand hygiene impact *Clostridium difficile* infection events at an academic medical center? . *Am J Infect Control*, br. 45, rujan 2017, str. 959-963.
- [49] P. Deschênes, F. Chano, L.L. Dionne, D. Pittet, Y. Longtin. Efficacy of the World Health Organization-recommended handwashing technique and a modified washing technique to remove *Clostridium difficile* from hands. *Am J Infect Control*, br. 45, kolovoz 2017, str. 844-848.
- [50] S. Warrack, M. Duster, S. Van Hoof, M. Schmitz, N. Safdar. *Clostridium difficile* in a children's hospital: assessment of environmental contamination. *Am J Infect Control*, br. 42, srpanj 2014, str. 802-804.
- [51] D.M. Guerrero, M.M. Nerandzic, L.A. Jury, S. Jinno, S. Chang, C.J. Donskey. Acquisition of spores on gloved hands after contact with the skin of patients with *Clostridium difficile* infection and with environmental surfaces in their rooms. *Am J Infect Control*, br. 40, kolovoz 2012, str. 556-558.

[52] P.W. Smith, H. Sayles, A. Hewlett, R.J. Cavalieri, S.G. Gibbs, M.E. A study of three methods for assessment of hospital environmental cleaning. *Healthcare Infection*, br. 18, lipanj 2013, str. 80-85.

[53] E.R. Dubberke, P. Carling, R. Carrico, C.J. Donskey, V.G. Loo, L.C. McDonald, i sur. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*, br. 35, lipanj 2014, str. 628-645.

[54] E. Schoyer, K. Hall. Environmental Cleaning and Decontamination to Prevent *Clostridioides difficile* Infection in Health Care Settings: A Systematic Review. *J Patient Saf*, br. 16, rujan 2020, str. 12-15.

[55] C.P. Kelly, J.T. LaMont. *Clostridium difficile* - more difficult than ever. *New England Journal of Medicine*, br. 359, listopad 2008. str. 1932-1940.

## 7. Popis slika

Slika 2.1.1 Prikaz strukture bakterije <i>Clostridioides difficile</i> .....	3
Slika 2.5 Prikaz patofiziologije razvoja CDI-ja .....	7
Slika 2.6.1 Shematski prikaz proljeva povezanog s <i>C. difficile</i> .....	9
Slika 2.6.2 Prikaz pseudomembranoznog kolitisa .....	10
Slika 2.6.3 Prikaz simptoma fulminantnog kolitisa .....	11
Slika 2.6.4 Prikaz ponavljajuće infekcije bakterijom <i>C. difficile</i> .....	12
Slika 4.3.1.1 Prikaz pravilne higijene ruku .....	25
Slika 4.3.2.1 Ciklus infekcije bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> i mogućnosti sprječavanja i kontrole širenja .....	28

## Izjava o autorstvu





SVEUČILIŠTE  
SJEVER



### IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski 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 znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, EMA FRIGAN (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica (završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom U ODRATNOJ SENSITIVNOSTI U ODRATNOJ RIZIKA I PREVENCIJI INFEKCIJE RUGIANE B. C. DIFFICILE (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

EMA FRIGAN  
(vlastoručni potpis)

Sukladno čl. 83. Zakonu o znanstvenoj djelatnosti 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.

Sukladno čl. 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje znanstvena i umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.