

Postantimikrobni proljev odnosno čimbenici rizika i klinički ishod

Dumančić, Mirjana

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:314374>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Mirjana Dumančić

**Postantimikrobni proljev odnosno
čimbenici rizika i klinički ishod**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Mirjana Dumančić

**Postantimikrobni proljev odnosno
čimbenici rizika i klinički ishod**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu pod vodstvom prim. dr. sc. Roka Čivljaka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Popis i objašnjenje kratica

AAD — Postantimikrobni proljev (od engl. *antibiotic-associated diarrhea*)

CDAD — Bolest povezana s *C. difficile* (od engl. *Clostridium difficile-associated disease*)

CDC — Američki centri za kontrolu i prevenciju bolesti (od engl. *Centers for Diseases Control and Prevention*)

ESCMID — European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

IPP — inhibitori protonske pumpe

SZO — Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

	Stranica
1. Popis i objašnjenje kratica	I
2. Sadržaj	II
3. Sažetak	III
4. Summary	IV
5. Uvod	1
6. Hipoteza	8
7. Ciljevi rada	9
8. Ispitanici i metode	10
9. Rezultati	12
10. Rasprava	22
11. Zaključci	25
12. Zahvale	26
13. Literatura	27
14. Životopis	32

Sažetak

Postantimikrobni proljev odnosno čimbenici rizika i klinički ishod

Mirjana Dumančić

Postantimikrobni proljev (AAD) je komplikacija povezana s primjenom antibiotika. Incidencija AAD je različita s obzirom na vrstu antibiotika i čimbenike rizika u bolesnika i varira između 5–25%. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) je najčešći uzročnik AAD koji se pojavljuje u oko 25% slučajeva AAD, a od ostalih uzročnika spominju se još i *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Klebsiella oxytoca* i *Salmonella* spp. Poremećaj fiziološke crijevne flore koja dovodi do razmnožavanja patogenih mikroorganizama, toksični i alergijski učinci na sluznicu crijeva te farmakološki učinci na pokretljivost crijeva, mehanizmi su kojim antibiotici mogu dovesti do nastanka AAD. Postantimikrobni proljev može izazvati svaki antibiotik no najčešće se kao uzročnici spominju antibiotici širokog spektra kao što cefalosporini, penicilini, klindamicin i fluorokinoloni. Čimbenici rizika koji pogoduju nastanku postantimikrobnog proljeva su: različita stanja imunodeficijencije, starija životna dob, kirurški zahvati (posebno abdominalni), dugotrajna upotreba antibiotika, smanjeno izlučivanje želučane kiseline te duljina hospitalizacije. Klinička slika varira i najčešće se prikazuje kratkotrajnim proljevom bez većih znakova upale koji nakon prestanka uzimanja terapije spontano prolazi, no u težim slučajevima može doći i do razvoja po život opasnog kolitisa. U ovom radu prikazane su epidemiološke i kliničke osobitosti odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva i bolesti uzrokovane s *C. difficile* u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu tijekom dvogodišnjeg razdoblja.

Ključne riječi: antimikrobni lijekovi, postantimikrobni proljev, *Clostridium difficile*, hospitalizirani odrasli bolesnici, čimbenici rizika, klinički ishod

Summary

Antibiotic-associated diarrhea with respect to risk factors and clinical outcome

Mirjana Dumančić

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a complication related to the use of antibiotics. The incidence of AAD is different, depending on the type of antibiotic and risk factors, and varies between 5–25%. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) is the most common cause in 25% of AAD cases, while other causes include *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Klebsiella oxytoca* and *Salmonella* spp. Disturbed composition and function of normal intestinal flora leads to the overgrowth of pathogen microorganisms, toxic and allergic effects on the intestinal mucosa and pharmacological effect to gut motility are mechanisms which can, with the use of antibiotics lead to AAD. Antibiotic-associated diarrhea can be caused by any antibiotic, but the most frequent causes are broad-spectrum antibiotics, such as cephalosporins, penicillins, clindamycin, and fluoroquinolones. Risk factors that benefit the occurrence of AAD are: different types of immunodeficiency, older age, surgical procedures (esp. abdominal), longterm use of antibiotics, decreased gastric acid secretion, and the length of hospital stay. The clinical picture varies and is most frequently depicted with a short term diarrhea that resolves after quitting the antibiotic intake. In more severe cases it can lead to deadly pseudomembranous colitis. This work shows the epidemiological and clinical characteristics of adult patients hospitalized for AAD and CDAD at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljevic" in Zagreb during the two-year period.

Keywords: antimicrobials, antibiotic-associated diarrhoea, *Clostridium difficile*, hospitalized adults, risk factors, clinical outcome

Uvod

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), proljevom smatramo pojavu tri ili više stolica na dan, odnosno pojavu broja stolica koji odstupa od uobičajenoga za pojedinca, pri čemu su stolice vodenaste konzistencije koja poprima oblik posude. Proljev je najčešće simptom infekcije gastrointestinalnog sustava, a ne bolest sama po sebi, a može biti uzrokovan brojnim bakterijama, virusima i parazitima. Infekcija se najčešće prenosi kontaminiranom hranom i vodom, ili sa osobe na osobu, kao rezultat loše higijene (WHO 2013).

Postantimikrobni proljev (AAD, od engl. *antibiotic-associated diarrhea*) je komplikacija koja je povezana s upotrebom antibiotika koji oštećuje mikrobiotu crijeva te omogućuje prodor enteropatogena. Prestankom uzimanja antibiotika i simptomatskim liječenjem, u većine bolesnika može se postići samoizlječenje, no u srednje teškim i težim kliničkim oblicima AAD potrebno je provesti i antimikrobno liječenje (Hurley & Nguyen 2002).

Od etioloških uzročnika najčešće se kao uzročnik AAD spominje *Clostridium difficile* (*C. difficile*), dok se od ostalih uzročnika rjeđe u literaturi spominju i *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Klebsiella oxytoca* i *Salmonella* spp. Bolest povezana s *Clostridium difficile* (CDAD, od engl. *Clostridium difficile-associated disease*) predstavlja široki spektar kliničkih manifestacija, od asimptomatske kolonizacije, blažih oblika dijarejalne bolesti, pseudomembranoznog kolitisa pa sve do fulminantne bolesti s razvojem toksičnog megakolona (Hurley & Nguyen 2002).

Incidencija AAD i CDAD je tijekom 1990.-ih bila stabilna i kretala se oko 30–40 slučajeva na 100 000 stanovnika (McDonald 2006). Međutim, tijekom 2000.-ih se gotovo utrostručila, kao i broj teških i smrtnih slučajeva CDAD (Kelly & LaMont 2008). Infekcija sa *C. difficile* i CDAD postaje jedna od najčešćih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi te utječe na bolnički morbiditet i mortalitet, produljuje dane liječenja te utječe na povećanje troškova bolničkog liječenja. Prema jednom istraživanju u Sjevernoj Americi, od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika, 15% ih je razvilo CDAD zbog

čega im se produljilo liječenje za 3,6 dana, a troškovi liječenja su porasli za 54% u odnosu na bolesnike koji nisu razvili CDAD (Kyne et al. 2002).

Učestalost infekcije s *C. difficile* u bolesnika nakon dva tjedna hospitalizacije iznosi 10%, dok nakon četiri tjedna hospitalizacije doseže i do 50% (McFarland 1998). Učestalost PAP je veća u hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi odnosno starijih od 65 godina u kojih je CDAD češća (Brown et al. 1990). Istraživanje koje su proveli autori iz Massachusettsa u SAD pokazuje da se godišnja učestalost hospitalizacija djece zbog enterokolitisa uzrokovanog s *C. difficile* povećala od 1997. do 2006. godine sa 7,24 na 12,8/10000 hospitalizacija. Iako se čini da je ova promjena povezana s pojavom hipervirulentnog soja BI/NAP1/027, u istom istraživanju primjećen je i porast hospitalizacija djece vezanih uz rotavirusnu infekciju. Stoga nije jasno koliko je zapravo *C. difficile* čest uzročnik bolesti u djece (Zilberberg et al. 2010).

C. difficile je anaerobna, Gram-pozitivna sporogena bakterija koja ima sposobnost stvaranja toksina. Prvi je put opisan 1935. godine kada se smatrao sastavnim dijelom crijevne flore zdrave novorođenčadi (Hall & O'Toole 1935). Svoj naziv (*difficile*) duguje poteškoći vezanoj uz mogućnost izolacije i kultivacije na uobičajenim hranjivim podlogama za bakterije (engl. *difficult clostridium*). Izvan kolona bakterija može preživjeti u obliku spora koje su otporne na toplinu, kiselinu i antibiotike. Spore mogu dugo preživjeti i na različitim površinama i predmetima. Kada dospiju u crijevo, spore prelaze u vegetativni oblik koji producira toksine odgovorne za razvoj bolesti.

Kao mogući uzročnik pseudomembranoznog kolitisa i proljeva povezanog s upotrebom antibiotika, *C. difficile* se prvi puta spominje 1970.-ih godina kada je njegov toksin dokazan u stolici bolesnika s pseudomembranoznim kolitisom povezanim s primjenom antibiotika (George et al. 1978).

Posljednjih godina raste incidencija infekcija s *C. difficile*, a osim što je on postao vodeći uzročnik AAD, jedan je od najčešćih uzročnika infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi uopće (Cohen et al. 2010). Za razvoj infekcije potrebno je zadovoljiti nekoliko osnovnih uvjeta: izloženost

antibiotiku, prijenos *C. difficile* fekalno-oralnim putem te osjetljivost domaćina i virulenciju uzročnika (Johnson & Gerding 1998).

Najveći epidemijski potencijal ima soj *C. difficile* BI/NAP1/027 nazvan još i hipervirulentni soj. Njegov patogeni potencijal determiniraju tri čimbenika: produkcija toksina A i B, rezistencija na fluorokinolone te stvaranje još jednog, binarnog toksina. Svi hipervirulentni sojevi sadrže mutaciju *tcdC* regulatornog gena što za posljedicu ima nemogućnost inhibicije transkripcije proteina odgovornih za stvaranje toksina (Kelly & LaMont 2008).

Postantimikrobni proljev može izazvati svaki antibiotik, no najčešće se kao uzročnici AAD spominju antibiotici širokog spektra, kao što cefalosporini, penicilini, klindamicin i fluorokinoloni (Wiström et al. 2001). No, AAD uzrokovan s *C. difficile*, osobito novim hipervirulentnim sojem NAP1/BI/027, posljednjih se godina najčešće povezuje s primjenom fluorokinolona (Pépin et al. 2005). Poremećaj fiziološke crijevne flore koja dovodi do razmnožavanja patogenih mikroorganizama, toksični i alergijski učinci na sluznicu crijeva te farmakološki učinci na pokretljivost crijeva su mehanizmi kojim antibiotici mogu dovesti do nastanka AAD (Hogenauer, 1998). Način primjene antibiotika parenteralnim ili peroralnim putem nema utjecaja na pojavu proljeva (Wiström et al. 2001). Proljev se javlja u 5–10% bolesnika liječenih ampicilinom, 10–25% liječenih koamoksiklavom, 15–20% liječenih cefiksimom, te u 2–5% bolesnika liječenih cefalosporinima, fluorokinolonima, azitromicinom, klaritromicinom, eritromicinom, tetraciklinima i drugim antibioticima (Bartlett 2002). Čak i antibiotici koji se koriste za liječenje AAD i CDAD, poput metronidazola i vankomicina, mogu pridonijeti kolonizaciji s *C. difficile* i razvoju AAD i CDAD (Kelly et al. 1994).

Osim primjene antimikrobnih lijekova, najčešća stanja i bolesti koje pogoduju nastanku AAD i CDAD su: starija životna dob, kirurški zahvati (posebno abdominalni), dugotrajna upotreba antibiotika, smanjeno izlučivanje želučane kiseline te duljina hospitalizacije. Različiti postupci na gastrointestinalnom traktu, kao što su enteralna prehrana, primjena nazogastrične sonde, gastrostoma, endoskopija i primjena klizme, također mogu povećati rizik nastanka AAD (McFarland 1998). Različita stanja imunodeficiencije, kao što su primjena kemoterapije, imunosupresivne terapije, stanje nakon

transplantacije koštane srži, također se češće povezuju s pojavom AAD i CDAD (Anand & Glatt 1993). U bolesnika koji uzimaju inhibitore protonske pumpe (IPP) i antagoniste H₂ receptora veća je vjerojatnost nastanka AAD i CDAD i to za 1,42 do 2,75 puta u odnosu na one koji ne uzimaju lijekove iz ovih skupina, iako nije jasna korelacija rizika nastanka AAD i CDAD u odnosu na jačinu doze i duljinu trajanja liječenja ovim lijekovima (Barletta et al. 2013).

Klinička slika postantimikrobnog proljeva varira od blažih dijarealnih simptoma, do srednje teških i teških oblika bolesti, pa i po život opasnih stanja (Breitenfeld & Beus 2006). Blaži oblik bolesti očituje se samo pojavom proljevastih stolica. Stolice mogu biti vodenaste, smrdljive, zelenkaste, sa ili bez primjesa sluzi i krvi (Fekety 1997). Obično započinju tijekom antimikrobne terapije, ponekad 5–10 dana nakon završetka terapije, rjeđe do 10 tjedana nakon završetka antimikrobne terapije (Tedesco 1982).

Srednje teška i teška klinička slika povezuje se najčešće sa *C. difficile* kao uzročnikom, a očituje se slikom kolitisa, pseudomembranoznog kolitisa, fulminantnog kolitisa, a u težim slučajevima i razvojem toksičnog megakolona. Težina kliničke slike je nepredvidiva i najvjerojatnije povezana s virulencijom uzročnika kao i odgovorom domaćina (Kelly & LaMont 2008). Kolitis se prezentira vodenastim stolicama, ponekad i više od 10–15 na dan, grčevitim bolovima u donjem dijelu abdomena, dehidracijom, vrućicom te leukocitozom (prosječne vrijednosti leukocita periferne krvi od $10 \times 10^9/L$ (Wanahita et al. 2002).

Pseudomembranozni kolitis se očituje vodenastim stolicama, bolovima i grčevima u abdomenu, povišenom tjelesnom temperaturom, leukocitozom i rjeđe povraćanjem. Simptomi se mogu javiti tjedan dana nakon započete antibiotske terapije, no u 40% bolesnika se javljaju 2–8 tjedana nakon prekida antibiotske terapije. Uz ove simptome može biti prisutna hipokalijemija, hipoproteinemija i oštećenje bubrežne funkcije (Andrejak et al. 1996).

Tipične manifestacije fulminantnog kolitisa uključuju jaku difuznu bol u donjem dijelu abdomena, proljev, distenziju trbuha, povišenu tjelesnu

temperaturu, hipovolemiju, acidozu, hipoalbuminemiju i značajnu leukocitozu, čak do $\geq 40 \times 10^9/L$ (Bulusu et al. 2000). Proljev može biti manje naglašen u bolesnika s prolongiranim ileusom zbog nakupljanja sekreta koji zaostaje u proširenom i atoničnom kolonu. Moguća komplikacija fulminantnog kolitisa je toksični megakolon i perforacija crijeva. Klinička dijagnoza temelji se na nalazu dilatacije kolona promjera $>7\text{cm}$ udružene s teškom sistemskom toksemijom. Perforacija crijeva klinički se očituje rigiditetom abdominalne stijenke, odsutnošću peristaltike i pojavom lokalizirane jako bolnosti u lijevom donjem kvadrantu abdomena (Rubin 1995).

Rekurirajuća infekcija uzrokovana s *C. difficile* je ponovljena infekcija i javlja se u oko 20% bolesnika koji su preboljeli prvu epizodu infekcije sa *C. difficile* (Aslam et al. 2005). Ona može nastati iz dva razloga: jedan je klijanje vegetativnih formi *C. difficile* iz zaostalih spora u kolonu, a drugi je reinfekcija novim sojem *C. difficile*. Prema nekim istraživanjima 33–48% rekurirajućih infekcija s *C. difficile* posljedica je reinfekcije novim sojem. Razdoblje u kojem se prosječno javljaju recidivi uzrokovani istim sojem iznosi 14,5 dana nakon završenog liječenja, dok u slučaju oboljenja kod reinfekcije prosječno iznosi 42,5 dana (Barbut et al. 2000).

Dijagnoza AAD i CDAD postavlja se temeljem anamnestičkog podatka o primjeni antibiotske terapije, kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Molekularni testovi, poput RT-PCR (od engl. *real-time polymerase chain reaction*) veoma su osjetljivi i korisni za dokaz toksina *C. difficile* i etiološku potvrdu CDAD, ali je sve veći problem rastući broj lažno-pozitivnih rezultata, osobito u populaciji u kojoj je velik broj osoba koloniziran s *C. difficile* ili je stopa CDAD u populaciji niska (DuPont 2013). Pregledom uzoraka stolice mogu se dokazati ili isključiti ostali uzročnici proljeva, kao i prisutnost toksina A i B *C. difficile* u stolici (Fekety 1997). Uzorak stolice koji se uzima na analizu treba staviti u propisnu kutijicu i transportirati ga do laboratorija što je prije moguće. Ukoliko se iz nekog razloga ne može odmah transportirati ili izvršiti analiza, preporuka je da se uzorak pohrani u hladnjak pri temperaturi od $+2^{\circ}\text{C}$ do $+8^{\circ}\text{C}$ do 24 sata. Za pohranu na duže vrijeme potrebno je uzorak pohraniti u hladnjak na -70°C (Church 2010). Neadekvatno rukovanje uzorkom može smanjiti aktivnost toksina (Freeman & Wilcox 2003). Obzirom na

karakteristike *C. difficile* kao uzročnika bolničkih infekcija, u hospitaliziranih bolesnika s neobjašnjenom leukocitozom trebalo bi uvijek posumnjati na CDAD (Bulusu 2000). Endoskopski nalaz je važan u bolesnika čiji je nalaz stolice negativan na uzročnika ili ima težu kliničku sliku. Pregledom se mogu naći pseudomembranozne promjene koje se pri pregledu lako skidaju, malog su promjera, ali mogu i konfluirati (Morris et al.1990).

Liječenje PAP provodi se prekidom antimikrobne terapije tijekom koje je nastao AAD ili promjenom antibiotika, te rehidracijom, adekvatnom prehranom i drugim simptomatskim mjerama (Breitenfeld & Beus 2006). U slučaju kada je uzročnik proljeva poznat, primjenjuje se ciljana antimikrobna terapija (McFarland 1998). Specifično liječenje podrazumijeva primjenu antibiotika s poznatim učinkom na *C. difficile*. Danas se kao lijek izbora za liječenje blažih oblika CDAD, što zbog djelotvornosti, što zbog povoljne cijene, najčešće koristi metronidazol tijekom 10–14 dana. U slučaju težih oblika bolesti češće se liječenje započinje oralnim vankomicinom ili fidaksomicinom, osobito u slučaju recidiva. (DuPont 2013).

Liječenje prvog recidiva CDAD trebalo bi provoditi istim antibiotikom kao i u slučaju prve epizode, prema preporukama European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Zbog lakše podnošljivosti i potencijalne neurotoksičnosti i hepatotoksičnosti metronidazola sljedeće recidive preporuča se liječiti vankomicinom ili fidaksomicinom (Bauer et al. 2009; DuPont 2013).

Moguća je i primjena probiotika s idejom obnove mikrobiote crijeva, ali samo kao alternativna metoda liječenja, s idejom primjene bakterija koje su sastavni dio zdrave humane flore probavnog sustava. Oralno primijenjeni probiotoci trebali bi djelovati nakon ingestije tako što bi, mjenjajući imunitet sluznice i opći imunitet, popravljali nutritivski i mikrobn disbalans nastao u probavnom sustavu tijekom AAD i CDAD (Madsen 2001).

Prebiotici su neprobavljivi sastavni dijelovi hrane, niskomolekularni ugljikohidrati, koji povoljno djeluju selektivno stimulirajući rast i djelovanje stanovitog broja korisnih bakterija, a suprimirajući rast štetnih. Nalaze se u nekom povrću, a proizvode se i industrijski. Tu spadaju fruktooligosaharidi,

inulin, laktuloza i sl. Mogu se davati zajedno s probioticima da bi se postiglo simbiotsko djelovanje. Ova kombinacija pomaže probiotskim bakterijama preživljavanje pri prolazu kroz gornji dio probavnog sustava te njihovu implantaciju u kolonu, a stimuliraju i endogene bakterije (Madsen 2001).

U literaturi se u novije vrijeme kao alternativna, ali veoma uspješna metoda, sve češće spominje još i fekalna transplatacija kojom se u crijevo oboljele osobe prenose bakterije crijeвне flore zdravog donatora s ciljem obnove crijeвне flore oboljele osobe (Bakken 2009). U razvoju su i monoklonska protutijela protiv toksina kao i cjepiva protiv *C. difficile*, koja bi u budućnosti mogla smanjiti incidenciju CDAD (DuPont 2013). Teške komplikacije pseudomembranoznog kolitisa sa znakovima akutnog abdomena zahtijevaju hitno kirurško liječenje (Lipsett 1994).

U slučaju pojave bolesti, bilo AAD bilo CDAD, u hospitaliziranih bolesnika, važno je na vrijeme etiološki potvrditi bolest te poduzeti mjere prevencije širenja bolničkih infekcija. Prema preporukama CDC-a, ako je moguće, takvog bolesnika treba smjestiti u jednokrevetnu sobu sa zasebnom kupaoionicom i toaletom, a ukoliko je ovakav smještaj nedostupan, bolesnike kohortirati prema uzročniku. Potrebno je strogo primjenjivati mjere kontaktne izolacije i standardnih mjera zaštite što podrazumjeva upotrebu zaštitnih rukavica za svakog pojedinog bolesnika. Obavezno je higijensko pranje ruku tekućom vodom i sapunom jer alkoholni pripravci za dezinfekciju ruku nisu učinkoviti za neutralizaciju spora *C. difficile*. Okolinu bolesnika treba redovito dezinficirati s klornim preparatima. Rukovanje posteljinom bolesnika treba obavljati uz što manje otresanja i stvaranja prašine. Tlakomjer, stetoskop, termometar i drugi pribor treba primjenjivati individualno u svakog pojedinog bolesnika, a ako ni to nije moguće, i njih treba redovito dezinficirati (Cohen et al. 2010).

Hipoteza

Zbog neracionalne primjene antimikrobnih lijekova, povećana je incidencija postantimikrobnog proljeva i bolesti povezane s *C. difficile*.

Istraživanje epidemioloških osobitosti, a osobito čimbenika rizika, kao i kliničkih osobitosti AAD i CDAD može pridonijeti smanjenju morbiditeta i mortaliteta od postantimikrobnog proljeva kao i bolesti povezane s *C. difficile*.

Ciljevi rada

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti epidemiološke i kliničke osobitosti postantimikrobnog proljeva i bolesti uzrokovane s *C. difficile* u odraslih bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Specifični ciljevi bili su:

- 1) odrediti broj bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva u Klinici;
- 2) odrediti udio bolesnika s dokazanim *C. difficile*;
- 3) utvrditi učestalost pojedinih čimbenika rizika za razvoj postantimikrobnog proljeva odnosno bolesti uzrokovane s *C. difficile* u naših bolesnika;
- 4) utvrditi težinu kliničke slike i klinički ishod u naših bolesnika, kao i laboratorijske i kliničke prediktore težih oblika bolesti.

Ispitanici i metode

Istraživanje je načinjeno retrospektivnom analizom povijesti bolesti bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. lipnja 2013. godine.

Demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci o bolesnicima uneseni su u bazu podataka koja je kreirana za potrebe ovog istraživanja.

Antibiotici primijenjeni u naših bolesnika podijeljeni su u skupine prema mehanizmu djelovanja i njihovim specifičnostima unutar tih skupina. Npr. grupa beta-laktamskih antibiotika podijeljena je u penicilinske antibiotike, cefalosporine i karbapeneme. Primjena antibiotika kao čimbenik rizika za nastanak AAD u bolesnika se definirala kao uzimanje antibiotika unutar 30 dana prije početka pojave proljeva. Kao razlozi uzimanja antibiotika navedeni su ili infekcija pojedinog organskog sutava ili infekcija nastala nakon kirurškog zahvata. Uz uzimanje antibiotika unutar 30 dana, čimbenicima rizika za nastanak postantimikrobnog proljeva definirani su i starija životna dob (>60 godina), prethodna hospitalizacija (unutar 30 dana prije početka bolesti) i imunosupresivno liječenje (uključuje kemoterapijske protokole u malignim bolestima kao i primjenu imunosupresivnih lijekova u liječenju autoimunskih i/ili drugih kroničnih bolesti).

Navedeni su rutinski laboratorijski nalazi uzeti pri prijemu u bolnicu, osim ako nije drugačije navedeno.

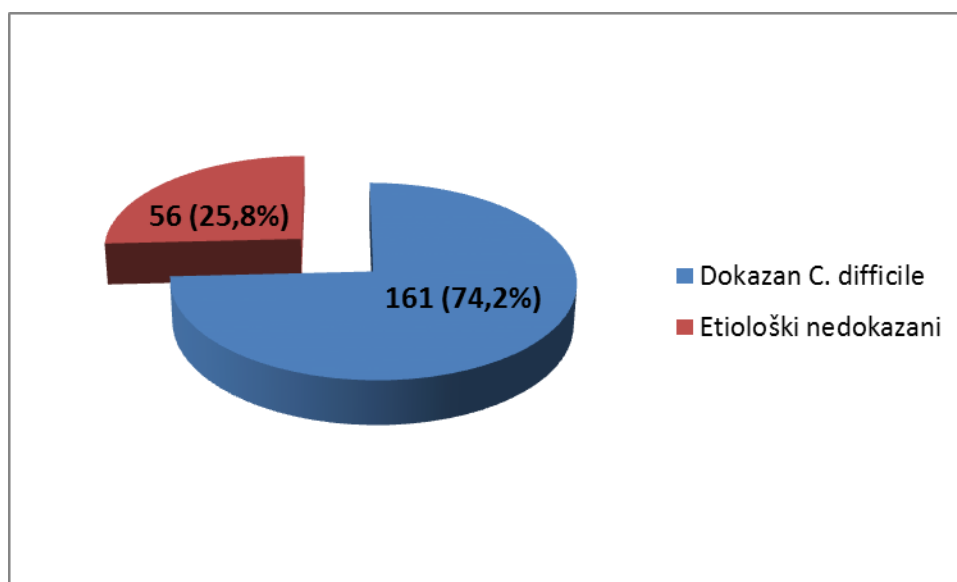
Posebno su prikazani bolesnici s dokazanim *C. difficile* u stolici kao uzročnikom postantimikrobnog proljeva. Za dokazivanje toksina A i B *C. difficile* u stolici korišten je imunoenzimski test ImmunoCard Toxin A&B, by Meridian.

U analizu su uključeni svi odrasli bolesnici s navršениh 18 godina starosti. Djeca i adolescenti, kao i ambulantno liječeni bolesnici, nisu bili uključeni u ovo istraživanje.

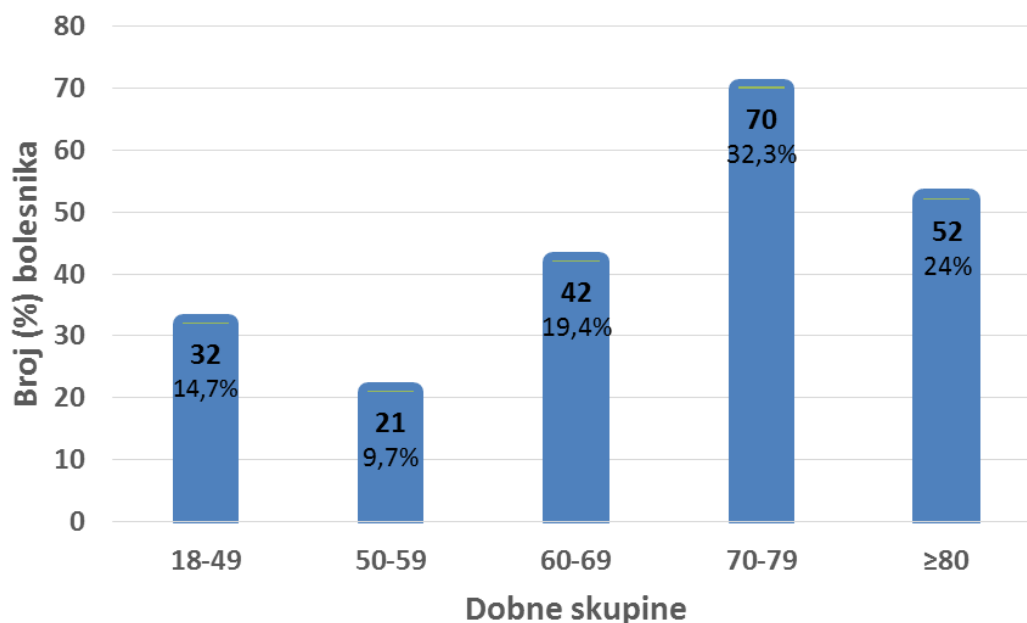
Korištene su primjerene metode deskriptivne statistike. Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Shapiro-Wilksovim testom. Za testiranje razlika numeričkih varijabli između grupa korišteni su parametrijski testovi (t-test) u slučaju normalne raspodjele, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele neparametrijski testovi (Mann-Whitney U ili Kruskal-Walis). Distribucije su prikazane grafički i tablično. Za usporedbu grupa prema nominalnim kategorijskim varijablama odnosno proporcijama korišten je χ^2 -test ili Fisherov egzaktni test. Razina statističke značajnosti određena je na $p < 0.05$.

Rezultati

U ispitivanom razdoblju u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu zbog postantimikrobnog proljeva hospitalizirano je 217 bolesnika; od toga je *C. difficile* kao etiološki čimbenik dokazan u 161 (74,2%) bolesnika (Slika 1). Niti u jednog bolesnika nije dokazan hipervirulentni soj *C. difficile*. Prosječna dob bolesnika iznosila je 72 godine (raspon 18–93 godine). Od ukupno 217 hospitaliziranih bolesnika, 105 (48,4%) je bilo muškog spola.



Slika 1. Broj bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva u Klinici (N=217) te udio onih s dokazanim *C. difficile* (2012.–2013. godine)



Slika 2. Raspodjela bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva u Klinici (N=217) prema dobnim skupinama (2012.–2013. godine)

Slika 2 prikazuje raspodjelu bolesnika hospitaliziranih zbog AAD prema dobnim skupinama. Dobnoj skupini 18–49 godina pripadalo je 32 (14,7%) bolesnika, dobnoj skupini 50–59 godina 21 (9,7%), 60–69 godina 42 (19,4%), 70–79 godina 70 (32,3%) te ≥80 godina 52 (24%) bolesnika.

Analizirani su neki od značajnijih čimbenika rizika za razvoj postantimikrobnog proljeva. Od 217 bolesnika, 164 (75,6%) bilo je starije od 60 godina, 153 (70,5%) bolesnika bilo je hospitalizirano unazad 30 dana od prijema u Kliniku zbog AAD, a prethodno imunosupresivno liječenje zabilježeno je kod 28 (12,9%) bolesnika. Dok je samo jedan čimbenik rizika bio prisutan u 35 (16,1%) bolesnika, neki su imali i više od jednog čimbenika rizika: 50 (23%) bolesnika imalo je dva, 111 (51,2%) tri, a 16 (7,4%) bolesnika čak četiri čimbenika rizika za nastanak AAD. Svega 5 (2,3%) bolesnika nije imalo niti jedan čimbenik rizika.

Antibiotici koji su se najčešće dovodili u vezu s nastankom AAD u naših bolesnika bili su: penicilini u 63 (29%), cefalosporini u 56 (25,8%), metronidazol u 40 (18,4%), kinoloni u 38 (17,5%), glikopeptidi u 20 (9,2%) i makrolidi u 18 (8,3%) slučajeva. Ostali antibiotici rjeđe su utvrđeni kao uzročnici AAD u naših bolesnika. Neki su bolesnici uzimali dva ili više antibiotike (Tablica 1).

Tablica 1. Antimikrobni lijekovi koji su bili povezani s nastankom postantimikrobnog proljeva u bolesnika hospitaliziranih u Klinici (N=217) prema skupinama (2012.–2013. godine)

Antimikrobni lijek	Broj bolesnika u kojih je lijek bio odgovoran za nastanak AAD	
	N	%
Penicilini	63	29,0
Cefalosporini	56	25,8
Metronidazol	40	18,4
Kinoloni	38	17,5
Glikopeptidi	20	9,2
Makrolidi	18	8,3
Karbapenemi	6	2,8
Linkozamidi	6	2,8
Aminoglikozidi	4	1,8
Sulfonamidi	4	1,8
Nitrofurantoin	3	1,4
Pirazinamid	1	0,5
Rifampicin	1	0,5

Legenda

AAD — postantimikrobni proljev (od engl. *antibiotic-associated diarrhea*); neki su bolesnici uzimali dva ili više antibiotika;

Najčešći razlozi uzimanja antimikrobnog lijeka bili su: infekcija mokraćnog sustava u 65 (30%), infekcija dišnog sustava u 48 (22,1%), gastrointestinalna infekcija u 25 (11,5%), kirurški zahvat u 10 (4,6%), nejasno febrilno stanje i odontogena infekcija u po 9 (4,1%), dok je u 51 (23,5%) slučajeva uzrok uzimanja antimikrobnog lijeka koji je izazvao AAD bila neka druga infekcija (Tablica 2).

Kao posebna podskupina, analizirani su bolesnici kojima je verificiran *C. difficile* toksin u stolici, a kojih je bilo 161 (74,2%). Učestalost pojedinih čimbenika rizika slična je kao i u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Povećanjem broja čimbenika rizika dolazi do većeg rizika obolijevanja od CDAD (Tablica 1). U skupini bolesnika kojima je *C. difficile* dokazan u stolici, najčešće korišteni antibiotici bili su: cefalosporini u 47 (29,2%), penicilini u 39 (24,2%), metronidazol u 35 (21,7%), kinoloni u 26 (16,1%), vankomicin u 15 (9,3%), makrolidi u 14 (8,7%), karbapenemi u 6 (3,7%), kotrimoksazol u 4 (2,5%) te linkozamidi, nitrofurantoin i aminoglikozidi svaki u po 3 (1,9%) bolesnika (Tablica 3).

Tablica 2. Razlog uzimanja antimikrobnog lijeka koji je bio povezan s nastankom postantimikrobnog proljeva u bolesnika hospitaliziranih u Klinici (N=217) prema indikacijama (2012.–2013. godine)

Razlog uzimanja antimikrobnog lijeka	Broj bolesnika s AAD	
	N	%
Infekcije mokraćnog sustava	65	30,0
Infekcije dišnog sustava	48	22,1
Gastrointestinalne infekcije	25	11,5
Kirurški zahvat	10	4,6
Nejasno febrilno stanje	9	4,1
Odontogena infekcija	9	4,1
CDAD	6	2,8
Duboka venska tromboza i tromboflebitis	5	2,3
Meningitis	4	1,8
Celulitis	3	1,4
Sepsa	2	0,9
Opekline	1	0,5
Infekcija koštano-zglobnog sustava	1	0,5
Ginekološka infekcija	1	0,5
Limfadenitis	1	0,5
Nepoznato	27	12,4

Legenda

AAD — postantimikrobni proljev (od engl. *antibiotic-associated diarrhea*);

CDAD — bolest povezana s *C. difficile* (od engl. *Clostridium difficile-associated disease*);

Tablica 3. Antimikrobni lijekovi koji su bili povezani s nastankom CDAD u bolesnika hospitaliziranih u Klinici (N=161) prema skupinama (2012.–2013. godine)

Antimikrobni lijek	Broj bolesnika u kojih je lijek bio odgovoran za nastanak CDAD	
	N	%
Cefalosporini	47	29,2
Penicilini	39	24,2
Metronidazol	35	21,7
Kinoloni	26	16,1
Vankomicin	15	9,3
Makrolidi	14	8,7
Karbapenemi	6	3,7
Kotrimoksazol	4	2,5
Linkozamidi	3	1,9
Nitrofurantoin	3	1,9
Aminoglikozidi	3	1,9

Legenda

CDAD — bolest povezana s *C. difficile* (od engl. *Clostridium difficile-associated disease*);

neki su bolesnici uzimali dva ili više antibiotika;

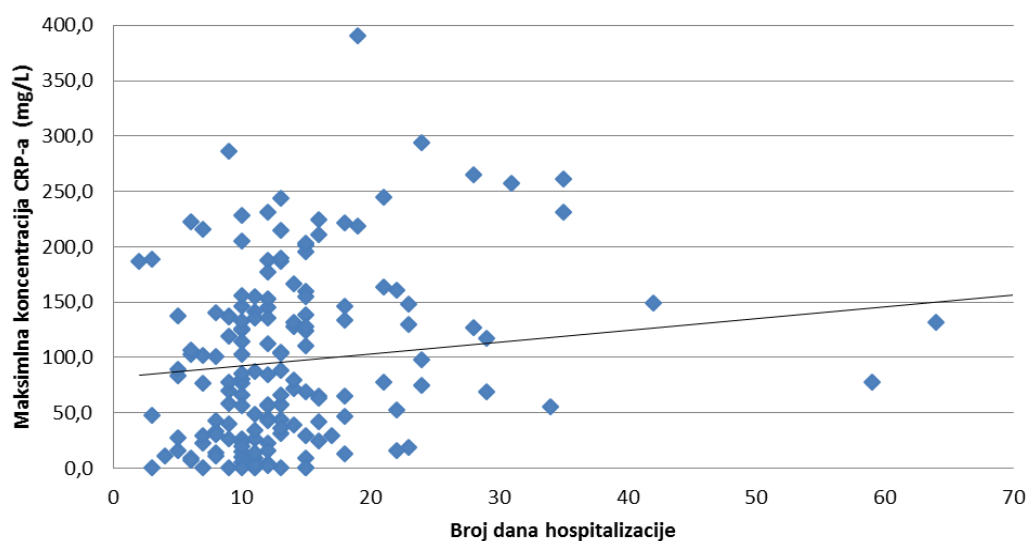
U 137 (85,1%) bolesnika kod prijema u bolnicu bolest se prezentirala proljevom s prosječno šest (raspon 1–21) vodenastih stolica dnevno. Primjese sluzi i krvi u stolici zabilježeno je kod 62 (38,5%) bolesnika. Abdominalna bol i/ili grčevi bili su prisutni u 85 (52,8%) bolesnika, a povraćanje u svega 28 (17,4%) bolesnika. U 84 (52,2%) bolesnika bio je prisutan febrilitet, u dva (1,2%) bolesnika čak viši od 40°C. Bolest je prosječno trajala 11 (raspon 1–67) dana.

Leukocitoza je zabilježena kod 128 (79,5%) bolesnika. Prosječan broj leukocita pri prijemu bio je $13,6 \times 10^9/L$ (raspon $4-71 \times 10^9/L$), a prosječna vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) iznosila je 84,9 mg/L (raspon 0,4–391 mg/L). Demografske osobine bolesnika, najznačajniji laboratorijski nalazi i najčešći simptomi bolesti u naših bolesnika prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. Najvažnije demografske, kliničke i laboratorijske značajke bolesnika hospitaliziranih u Klinici s postantimikrobnim proljevom kod kojih je dokazan *C. difficile* (2012.–2013. godine) (N=161)

Demografske značajke	
Spol: muški	76 (47,2%)
Prosječna dob u godinama (raspon)	69 (23–93)
Klinička prezentacija	
Febrilitet >37°C	84 (52,2%)
Povraćanje	28 (17,4%)
Proljev	137 (85,1%)
Prosječni broj stolica dnevno (raspon)	6 (1–21)
Bol u trbuhu/grčevi	85 (52,8%)
Trajanje bolesti u danima	11 (1–67)
Laboratorijski nalazi	
Leukociti ($\times 10^9/L$)	13,6 (4–71)
Maksimalna vrijednost. CRP (mg/L)	76,2 (0,4–391)
AST/ALT/GGT (u/L)	(16/14/26) (5/2/6–101/109/300)
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	15 (3–134)
Ukupni proteini (g/L)	62 (28–101)
Albumini (g/L)	33 (11–59)
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	90 (41–664)
Urea (mmol/L)	5,3 (0,9–59,4)
Trajanje bolničkog liječenja (dani)	12 (2–109)

Utvrđena je korelacija između razine CRP pri prijemu i broja dana hospitalizacije (Spearman's rho korelacijski koeficijent $-0,2$; $p=0,01$) (Slika 3). Nije utvrđena statistički značajna povezanost između ostalih laboratorijskih nalaza pri prijemu (vrijednosti leukocita i CRP) i težine kliničke slike (broj proljeva i trajanje bolesti) u bolesnika s etiološki dokazanom infekcijom uzrokovanom *C. difficile*.



Slika 3. Odnos dužine hospitalizacije (u danima) i razine CRP-a (Spearman's rho korelacijski koeficijent $-0,2$; $p=0,01$) u bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva u Klinici (N=217)

Svi bolesnici liječeni su simptomatski, što je uključivalo dijetalni režim prehrane, peroralnu i/ili parenteralnu rehidraciju te primjenu antipiretika. Antimikrobnu terapiju primilo je 215 (99,1%) bolesnika, a ona se sastojala od metronidazola u dozi 1500 mg/dan oralno podijeljeno u tri doze i/ili vankomicina u dozi od 500–1000 mg/dan oralno, ovisno o bubrežnoj funkciji bolesnika.

Tijekom razdoblja praćenja (6 mjeseci) recidiv je zabilježen u 15 (6,9%) bolesnika. Umrlo je devet (4,1%) bolesnika, od čega šest radi kardijalne dekompenzacije, a po jedan bolesnik zbog plućne embolije, infarkta miokarda i posljedica politraume.

Rasprava

Ovim radom prikazali smo epidemiološke i kliničke osobitosti odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva i bolesti uzrokovane s *Clostridium difficile* u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu tijekom dvogodišnjeg razdoblja. Obzirom da se ispitivana skupina bolesnika sastojala samo od hospitaliziranih bolesnika, a ne i onih liječenih ambulantno, za očekivati je bilo da su rezultati odraz teže kliničke slike.

Prosječna dob bolesnika s AAD iznosila je 72 godine, a u onih s CDAD 69 godina što je u skladu s rezultatima ostalih studija u kojima se kao najzastupljenija populacija bolesnika s AAD odnosno CDAD opisuju upravo stariji bolesnici koji često imaju pridružene komorbiditete, uglavnom kardiovaskularne, neurološke i endokrinološke bolesti, a koji također pridonose razvoju AAD/CDAD (Brown et al. 1990; McFarland 1998; Bartlett 2002). Čak 75,6% naših bolesnika s ADD bilo je starije od 60 godina.

Među našim ispitanicima kao jedini etiološki čimbenik za razvoj AAD bio je dokazan *C. difficile*, čak u 74,2% bolesnika. Obzirom da je on danas najčešći uzročnik AAD obično se u bolesnika koji se obrađuju zbog AAD najčešće i izvode testovi za dokaz toksina *C. difficile*. Međutim, diferencijalno-dijagnostički potrebno je misliti i na druge moguće uzročnike proljeva, kao što su salmonele, šigele, kampilobakteri, jersinije i dr. koji međutim u naših bolesnika nisu bili dokazani. Visoki pozitivitet na *C. difficile* u naših ispitanika vjerojatno je i posljedica toga što se radilo samo o hospitaliziranim bolesnicima za koje je očekivati da se prezentiraju težim kliničkim oblicima bolesti. I drugi radovi pokazali su da je učestalost CDAD veća u bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva (Wiström et al. 2001).

Od čimbenika rizika za razvoj AAD u naših ispitanika osim starije životne dobi kao značajan čimbenik rizika pokazala se hospitalizacija unazad 30 dana od prijema u Kliniku što je bilo prisutno u čak 70,5% naših ispitanika. Ostali čimbenici rizika bili su prisutni u manje od 15% bolesnika. Međutim, čak 81,6% ispitanika imalo je ≥ 2 čimbenika rizika što govori u prilog tome da

bolesnici s AAD, a osobito s CDAD spadaju u skupinu bolesnika s velikim komorbiditetom (Varughese et al. 2013). Kao dodatni čimbenik rizika za razvoj CDAD u literaturi se još navodi uzimanje lijekova za supresiju lučenja želučane kiseline (IPP, antagonisti H₂ receptora) što nije bio slučaj u naših ispitanika (Loo et al. 2011; Barleta et al. 2013).

Infekcije mokraćnog i dišnog sustava bile su najčešći razlog uzimanja antibiotika koji su u naših ispitanika bili odgovorni za nastanak AAD. Najčešće primjenjivani antibiotici odgovorni za nastanak AAD u naših ispitanika bili su penicilini (u 29%) i cefalosporini (u 25,8%); ostali antimikrobni lijekovi bili su odgovorni u manje od 20% slučajeva. Zanimljivo je da su u bolesnika s CDAD na prvom mjestu po učestalosti bili cefalosporini (29,2%), a tek onda penicilini (24,2%). Slične rezultate pokazuju i druge studije, iako se u nekima češće kao uzrok spominju klindamicin i fluorokinoloni (Wanahita et al. 2003; Skuhala & Čajić 2005; Kelly & LaMont 2008; Brown et al. 2013; Varughese et al. 2013).

Klinička obilježja naših bolesnika s AAD i CDAD ne odstupaju značajno od onih opisanih i u drugim istraživanjima (Pépin et al. 2004; Deshpande et al. 2013). Nisu nađene značajnije razlike među bolesnicima s AAD u kojih je bio dokazan *C. difficile* u odnosu na one s etiološki nedokazanom bolesti, kao niti povezanost između laboratorijskih nalaza pri prijemu (vrijednosti leukocita i CRP) i težine kliničke slike. Utvrđena je jedino korelacija između razine CRP pri prijemu i broja dana hospitalizacije kao surogata težine kliničke slike. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su laboratorijski nalazi manje značajni u predviđanju težine kliničke slike etiološki dokazanog CDAD, iako se u literaturi leukocitoza često opisuje kao surogat marker CDAD u bolesnika hospitaliziranih zbog proljeva (Bulusu et al. 2000; Wanahita et al. 2002; Wanahita et al. 2003).

Većina naših ispitanika uspješno je izliječena uz zabilježenu stopu smrtnosti od 4,1%, a stopu recidiva od svega 6,9% to je nešto manja od one opisane u drugim studijama gdje se ponovni nastup bolesti opisuje u do 25% slučajeva (Barbut et al. 2000; Beus 2011; Barletta et al. 2013). Manja stopa recidiva u naših ispitanika može biti posljedica uspješnije terapije koja se provodi u

bolnici pod kontroliranim uvjetima, ali i slabijeg obuhvata bolesnika koji ovim istraživanjem nisu praćeni prospektivno.

Iako smrtnost u naših ispitanika nije odstupala od one opisane u literaturi (Kuntz et al 2011), važno je naglasiti da je smrtnost bolesnika čiji je tijekom hospitalizacije kompliciran razvojem CDAD dvostruko veća od smrtnosti bolesnika koji tijekom hospitalizacije nisu akvirirali CDAD (Kyne et al. 2002). Stoga je važno njegovati principe racionalne primjene antimikrobnih lijekova s ciljem njihove manje potrošnje i manje stope komplikacija, uključujući i AAD. Prevencija bolničkih infekcije uzrokovanih s *C. difficile* iznimno je važna mjera smanjenja bolničkog morbiditeta i mortaliteta što skraćuje trajanje hospitalizacije te smanjuje troškove bolničkog liječenja.

Uz mogući gubitak iz praćenja dijela ispitanika zbog samog dizajna, nedostatak ovog istraživanja može biti i to što su njime obuhvaćeni samo bolesnici s AAD koji su bili hospitalizirani. Velik broj onih bolesnika koji nisu bili hospitalizirani imao je vjerojatno blaži oblik bolesti. Stoga je za sveobuhvatniji uvid u epidemiološke i kliničke osobitosti AAD i CDAD potrebno provesti istraživanje u koje će biti uključeni i ambulantno i bolnički liječeni bolesnici.

Zaključci

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da u populaciji odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu udio etiološki dokazanih s *C. difficile* kao dokazanim uzročnikom iznosi 74,2%.

U većini slučajeva radilo se o starijim bolesnicima s pridruženim komorbiditetom i drugim čimbenicima rizika; anamnestički podatak o hospitalizaciji unazad 30 dana od prijema u Kliniku bio je prisutan u čak 70,5% naših ispitanika.

Infekcije mokraćnog i dišnog sustava bile su najčešći razlog uzimanja antibiotika, a najčešće primjenjivani antibiotici odgovorni za nastanak AAD odnosno CDAD u naših ispitanika bili su penicilini i cefalosporini.

Klinička obilježja naših bolesnika s AAD nisu odstupala značajnije od onih s CDAD, a laboratorijski nalazi nisu se pokazali značajnima u predviđanju težine kliničke slike etiološki dokazanog CDAD.

Većina naših ispitanika uspješno je izliječena uz nisku stopu smrtnosti od 4,1% te nisku stopu recidiva od svega 6,9%.

Za sveobuhvatniji uvid u epidemiološke i kliničke osobitosti AAD i CDAD potrebno je provesti istraživanje u koje će biti uključeni i ambulantno liječeni bolesnici kako bi se obuhvatili i oni s blažim kliničkim oblicima bolesti.

Zahvale

Hvala mojoj obitelji, suprugu Vladi Taborskom i kćeri Mari-Elizabeti bez čije potpore i razumijevanja ne bih ovo postigla.

Mojoj majci Mariji, hvala na dosadašnjoj podršci i pomoći za moj uspjeh u životu.

Prim. dr. sc. Roku Čivljaku, mom mentoru, hvala na pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Doc. dr. sc. Daliboru Vukeliću i prof. dr. sc. Goranu Tešoviću hvala na stručnoj pomoći pri izradi diplomskog rada.

Prim. dr. Branki Benić iskrena zahvalnost na razumijevanju i potpori za upis na diplomski studij.

Zahvaljujem svim kolegicama i liječnicima te ostalom osoblju 6/3 odjela na prijateljskoj i ljudskoj podršci.

Na kraju bih se iskreno zahvalila osoblju II/L odjela za nesebičnu brigu oko moje majke.

Literatura

Anand A, Glatt AE (2013) *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. Clin Infect Dis 17(1):109–113.

Andrejak M, Lafon B, Decocq G, Chetaille E, Dupas JL, Ducroix JP, Capron JP (1996) Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: retrospective study of 48 cases diagnosed by colonoscopy. Therapie 51(1):81–86.

Aslam S, Hamill RJ, Musher DM (2005) Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis 5(9):549–557.

Bakken JS (2009) Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. Anaerobe 15(6):285–289.

Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC (2000) Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Clin Microbiol 38(6):2386–2388.

Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR (2013) Proton pump inhibitors and the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. Mayo Clin Proc 88(10):1085–1090.

Bartlett JG (2002) Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 346(5):334–339.

Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2009) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect 15(12):1067–1079.

Beus A (2011) Rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*: značenje i terapija. Infektološki glasnik 31(3):155–161.

Breitenfeld V, Beus A (2006) Postantimikrobna dijareja i *Clostridium difficile*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil. str. 291–293.

Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C (1990) Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol 11(6):283–290.

Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN (2013) Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 57(5):2326–2332.

Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G (2000) Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. Am J Gastroenterol 95(11):3137–3141.

Church DL (2010) *Clostridium difficile* toxin detection. U: Garcia LS, ur. Clinical Microbiology Procedures, Handbook. Washington, DC: ASM Press.

Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America (2010) Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 31(5):431–455.

Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ (2013) Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 68(9):1951–1961.

DuPont HL (2013) Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. Clin Gastroenterol Hepatol 11(10):1216–1223.

Fekety R (1997) Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 92(5):739–750.

Freeman J, Wilcox MH (2003) The effects of storage conditions on viability of *Clostridium difficile* vegetative cells and spores and toxin activity in human faeces. J Clin Pathol 56(2):126–128.

George RH, Symonds JM, Dimock F, Brown JD, Arabi Y, Shinagawa N, Keighley MR, Alexander-Williams J, Burdon DW (1978) Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1(6144):695.

Hall IC, O'Toole E (1935) Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 49:390.

Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC (1998) Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Infect Dis* 27(4):702–710.

Johnson S, Gerding DN (1998) *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 26(5):1027–1034.

Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT (1994) *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 330(4):257.

Kelly CP, LaMont JT (2008) *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med* 359(18):1932–1940.

Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA, Polgreen PM (2011) Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC Infect Dis* 11:194.

Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP (2002) Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 34(3):346–353.

Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML, Bartlett JG, Lillemoe KD (1994) Pseudomembranous colitis: a surgical disease? *Surgery* 116(3):491–496.

Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, Toye B, Beaudoin A, Frost EH, Gilca R, Brassard P, Dendukuri N, Béliveau C, Oughton M, Brukner I, Dascal A (2011) Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 365(18):1693–1703.

Madsen KL (2001) The use of probiotics in gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol* 15(12):817–822.

McDonald LC, Owings M, Jernigan JB (2006) *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996 to 2003. *Emerg Infect Dis* 12:409–415.

McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL (1995) Prevention of β -lactam associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 90(3):439–448.

McFarland LV (1998) Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 16(5):292–307.

Morris JB, Zollinger RM, Stellato TA (1990) Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. *Am J Surg* 160(5):535–539.

Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pépin K, Chouinard D (2004) *Clostridium difficile*–associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 171(5): 466–472.

Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L (2005) Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 41(9):1254–1260.

Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC (1995) Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 38(4):350–354.

Sartor RB (2005) Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. *Curr Opin Gastroenterol* 21:44–50.

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

Tedesco FJ (1982) Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 66(3):655.

Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM (2013) Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics--continuing education article. *J Pharm Pract* 26(5):476–482.

Wanahita A, Goldsmiht EA, Musher DM (2002) Conditions associated with leukocytosis in a tertiary care hospital, with particular attention to the role of infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 34(12):1585–1592.

Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, Musher DM (2003) *Clostridium difficile* infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 115(7):543–546.

WHO (2013) Diarrhoeal disease. World Health Organisation Fact Sheet No 330. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/> Accessed 10 September 2014

Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B (2001) Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 47(1):43–50.

Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C (2010) *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 16(4):604–9.

Životopis

Mirjana Dumančić, bacc. med. techn., rođena je 1965. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Anke Butorac u Luginjinoj završila je 1979. godine. Opće obrazovni program Centra za kulturu i umjetnost u Križanićevoj ulici završila je 1981. godine u Zagrebu, a 1983. godine stekla zvanje medicinske sestre općeg smjera pri Školi za medicinske sestre općeg smjera Vinogradska c. u Zagrebu. Godine 1995. diplomirala je na Višoj medicinskoj školi Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i stekla zvanje više medicinske sestre, pri Visokoj zdravstvenoj školi 2003. godine upisuje treću razlikovnu godinu, a 2010. godine stekla je stručno zvanje prvostupnice sestrinstva (bacc. med. techn).

U Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu zaposlena je od 1983. godine gdje je do 1994. godine radila na III. kliničkom odsjeku za infekcijske bolesti novorođenčadi i dojenčadi kao medicinska sestra u neposrednoj skrbi. Godine 1994. dolazi na 6/III klinički odjel za infekcijske bolesti djece predškolske i školske dobi na mjesto više medicinske sestre. Od 2005. obnaša funkciju glavne sestre 6/III kliničkog odjela. U tom periodu posvetila se pružanju i organizaciji zdravstvene skrbi iz područja dječje infektologije.

Uže područje stručnog i znanstvenog interesa su joj bolničke infekcije na dječjim odjelima, crijevne infekcije, respiratorne infekcije, osipne bolesti, izolacijske bolesti, kontrola kvalitete u zdravstvenoj njezi i upravljanje u sestrinstvu.

Usavršavala se 1991. godine u organizaciji Više medicinske škole Medicinskog fakulteta u Zagrebu u sklopu tečaja hitne medicinske pomoći za zbrinjavanje ranjenika u ratu, 1994. godine u organizaciji Hrvatske udruge za sestrinsku edukaciju (HUSE) u sklopu programa praktičnog poučavanja zdravstvene njege, 1995. godine u sklopu *Leadership development* programa (Lebanon/Zagreb Partnership) u Stubičkim Toplicama, od 1996. godine u sklopu *American International Health Alliance* programa (AIHA, Dartmount Hitchcock Medical Center, Lebanon, USA) sve do 1998. godine sudjelovala u projektima i programima na području upravljanja i rukovođenja, bolničkih

infekcija, zdravstvene njege djeteta i na programu edukacije za edukatore, 2004. godine u organizaciji Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi u sklopu akcije „Naša ljubaznost početak je svakog liječenja“, program komunikacijskih vještina u radu zdravstvenih radnika te 2011. godine u organizaciji Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu završila tečaj edukatora za edukaciju o akreditaciji bolničkih zdravstvenih ustanova.

U dijelu aktivnosti u profesionalnim udrugama, član je HUMS-a od 1983. godine, 1994. godine osniva Podružnicu HUMS-a Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ te od 1994. do 1998. godine obnaša dužnost predsjednice Podružnice, a od 2008. do 2012. godine obnašala je dužnost predsjednice Upravnog odbora HUMS-a.

Pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi bila je član povjerenstva za izradu Akreditacijskih standarda bolničkih ustanova 2010. godine, član povjerenstva za izradu standarda setrinske prakse za pedijatrijsku zdravstvenu njegu 2009. godine i član radne skupine za provedbu tečaja „Izvidi na bolničkim odjelima“ 2008. godine.

Stalni je edukator učenika srednjih medicinskih škola i medicinskih sestara pripravnica u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, voditelj tečaja postavljanje I.V. kanile za medicinske sestre dječjih odjela zaposlenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, predavač na predavanjima Hrvatske komore medicinskih sestara u okviru trajne edukacije medicinskih sestara i tehničara. Član je Povjerenstva Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ za prijam u radni odnos medicinskih sestara, član Povjerenstva Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ za priznavanje stručne kvalifikacije medicinskih sestara, član Jedinice za kvalitetu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Član je Organizacijskog i Stručnog odbora Infektološkog društva Hrvatske udruge medicinskih sestara (HUMS), Pedijatrijskog društva HUMS-a, te član Uredničkog odbora Sestrinskog glasnika, službenog časopisa HUMS-a, Hrvatske komore medicinskih sestara, Hrvatskog strukovnog sindikata medicinskih sestara i tehničara i Američke organizacije medicinskih sestara izvršnih direktorica (AONE). Od 2012. godine na dužnosti je predsjednice HUMS-a, službeni je predstavnik nacionalne udruge u Europskoj organizaciji

medicinskih sestara (EFN) i službeni predstavnik nacionalne udruge u Međunarodnom vijeću medicinskih sestara (ICN). Aktivno je sudjelovala na brojnim domaćim i međunarodnim stručnim i znanstvenim skupovima te objavila desetak radova u domaćim citiranim publikacijama.