

# Klinička i epidemiološka obilježja Clostridioides difficile infekcije u djece i mladih odraslih do 29 godina

---

**Glavčić, Marin**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:786341>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marin Glavčić**

**Klinička i epidemiološka obilježja *Clostridioides  
difficile* infekcije u djece i mladih odraslih do 29  
godina**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Mirjane Balen Topić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **POPIS KRATICA**

**ADP** – Adenozon-difosfat

**CD** – *Clostridioides difficile*

**CDI** – *Clostridioides difficile* infekcija

**FT** – Fekalna transplantacija

**GDP** – Glutamat dehidrogenaza antigen

**IV** – Intravenski

**JIL** – Jedinica intezivnog liječenja

**KKS** – Kompletna krvna slika

**PAD** – Postantimikrobna dijareja

**PO** – Per os

**SAD** – Sjedinjene Američke Države

**TcdA** – *Clostridioides difficile* toxin A

**TcdB** – *Clostridioides difficile* toxin B

**vs.** – Versus

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
3.1. Postantimikrobna dijareja .....	1
3.2. Clostridioides difficile.....	3
3.3. Epidemiologija .....	4
3.4. Klinička slika .....	5
3.5. Dijagnostika.....	6
3.6. Liječenje.....	7
3.7. Prevencija .....	9
4. HIPOTEZE .....	10
5. CILJEVI RADA .....	11
6. ISPITANICI I METODE .....	12
6.1. Ispitanici .....	12
6.2. Metode .....	12
6.3. Statistička obrada podataka .....	16
7. REZULTATI .....	17
8. RASPRAVA .....	30
9. ZAKLJUČCI.....	36
10. ZAHVALE .....	36
11. LITERATURA .....	37
12. ŽIVOTOPIS	

## 1. SAŽETAK

**Uvod:** *Clostridioides difficile* (CD) je glavni infektivni uzročnik postantimikrobne dijareje (PAD) te incidencija i značaj infekcije uzrokovane s CD (CDI) rastu diljem svijeta. Za razliku od bolesnika starije životne dobi, epidemiološka i klinička obilježja CDI u djece i mladih odraslih su slabije istražene.

**Cilj:** Opisati epidemiološka i klinička obilježja te utvrditi odnos epidemioloških okolnosti razbolijevanja i kliničke težine bolesti i ishoda liječenja u bolesnika <30 godina s CDI.

**Materijali i metode:** Radi se o retrospektivnom deskriptivnom istraživanju provedenom na bolesnicima dobi <30 godina hospitalno liječenim zbog laboratorijski potvrđene CDI u razdoblju od godine 2013. – 2019. u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

**Rezultati:** U ukupnom uzorku bolesnika s CDI, bolesnika dobi <30 godina je bilo 75/1811 (4%). Među njima je 61,3% bolesnika imalo CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi, 34,7% izvanbolnički stečenu CDI, a kod 4,0% se epidemiološke okolnosti razbolijevanja nisu mogle utvrditi. U promatranom razdoblju nije bilo značajnog trenda rasta udjela bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi ( $p=0,661$ ), no oni su bili značajno dulje hospitalizirani u odnosu na bolesnike s izvanbolnički stečenom CDI (srednja vrijednost hospitalizacije: 21,8 vs. 9,8 dana) ( $p=0,007$ ). Stopa smrti bolesnika s CDI <30 godina je bila 6,7%, dok je u populaciji djece (<18 godina) bila 2,2%.

**Zaključak:** Rezultati ove studije pokazuju da su među bolesnicima dobi <30 godina najčešće bile CDI povezane sa zdravstvenom skrbi, no njihov udio nije značajnije rastao u promatranom razdoblju te nije bilo značajne razlike u kliničkoj težini i prisutnim komplikacijama CDI unutar promatranih skupina po epidemiološkom načinu razbolijevanja. Analizom ishoda liječenja među promatranim skupinama nije utvrđena razlika u stopi smrti, kao niti razlika u potrebi za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja zbog same CDI, no utvrđeno je statistički značajno duže trajanje hospitalizacije u bolesnika koji su imali CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi.

**Ključne riječi:** *Clostridioides difficile*, *C. difficile* infekcija, djeca, mladi odrasli, ishod

## 2. SUMMARY

### **Clinical and epidemiological characteristics of *Clostridioides difficile* infection in children and young adults up to 29 years of age**

**Introduction:** *Clostridioides difficile* (CD) is a major infectious agent of postantimicrobial diarrhea (PAD) and the incidence and importance of infection caused by CD (CDI) is growing worldwide. In contrast to elderly patients, the epidemiological and clinical features of CDI in children and young adults are less well studied.

**Objective:** To describe the epidemiological and clinical features and to determine the relationship between the epidemiological circumstances of the disease and the clinical severity of the disease and the treatment outcome in patients <30 years with CDI.

**Materials and methods:** This is a retrospective descriptive study conducted on patients <30 years of age hospitalized for laboratory-confirmed CDI in the period from 2013 to 2019 at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević".

**Results:** In the total sample of patients with CDI, patients aged <30 years were 75/1811 (4%). Among them, 61.3% had health care associated CDI, 34.7% community-acquired CDI, and in 4.0% the epidemiological circumstances of the disease could not be determined. In the observed period, there was no significant trend of increase in the proportion of patients with health care associated CDI ( $p = 0.661$ ), but they were significantly longer hospitalized compared to patients with community-acquired CDI (mean hospitalization: 21.8 vs. 9.8 days) ( $p = 0.007$ ). The mortality rate of patients with CDI <30 years was 6.7%, while in the population of children (<18 years) it was 2.2%.

**Conclusion:** The results of this study show that among patients aged <30 years the most common were health care associated CDI, but their proportion has not increased significantly during observed period, and there was no significant difference neither in clinical severity nor in CDI complications among groups according to epidemiological circumstances of the disease development. The analysis of treatment outcomes between the observed epidemiological groups did not reveal a difference in the mortality rate, nor a difference in the need for treatment in intensive care unit due to CDI, but statistically significantly longer duration of hospitalization in patients with health care associated CDI was found.

**Key words:** *Clostridioides difficile*, *C. difficile* infection, children, young adults, outcome

## 3. UVOD

### 3.1. Postantimikrobna dijareja

Antibiotici su lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija. Kao i svaki drugi lijek, antibiotici uz svoje pozitivne učinke imaju i određene nuspojave. Postantimikrobna dijareja (PAD) je najčešća gastrointestinalna neželjena posljedica primjene antibiotika. Probavni sustav čovjeka u svom lumenu posjeduje bakterijsku floru koja je dio složene barijere koja priječi ulaz enteropatogena u naš organizam. Primjenom antibiotika se uništava mikrobiota crijeva i time se narušava integritet crijevne barijere i narušava funkcija rezistencija na kolonizaciju, što omogućuje razmnožavanje patogenih vrsta bakterija unutar crijeva (1).

Dijareja se kod odraslih definira kao prisutnost tri ili više tekućih stolica na dan dok se u djece definira kao često pražnjenje tekućih ili kašastih stolica koje brojem odstupaju od uobičajenog ritma pražnjenja stolice djeteta (2). Dijareja je simptom koji može biti posljedica infektivne ili neinfektivne upale crijeva, pojačane crijevne peristaltike, neoplastičkih bolesti i brojnih drugih patoloških procesa. Ako je dijareja popraćena općim simptomima, poput povišene tjelesne temperature, slabosti i glavobolje, tada je najčešće znak infektivne bolesti crijeva (3). Većina PAD-a je neinfektivne prirode te se kod neinfektivne PAD-e smatra da je poremećaj odnosa vrste, količine i funkcije crijevne mikrobiote glavni uzrok dijareje (4). *Clostridioides difficile* (CD) je glavni uzročnik infektivne PAD-e te se smatra uzročnikom oko jedne četvrtine svih slučajeva PAD-e. Zbog sposobnosti stvaranja i preživljavanja u obliku vrlo izdržljivih spora CD se nametnuo kao glavni uzročnik dijareje povezane sa zdravstvenom skrbi. CD je također glavni uzročnik (90%) najtežih kliničkih oblika PAD-e koji se manifestiraju kao pseudomembranozni kolitis (5).

Klinički znakovi PAD-e mogu sezati od blage nekomplicirane dijareje, preko težih oblika kolitisa pa sve do toksičnog megakolona ili pak smrti bolesnika (6). Određeni antibiotici su povezani s većim rizikom nastanka PAD-e. Među visokorizične antibiotike spadaju



prvenstveno klindamicin, cefalosporini 2. i 3. generacije, penicilini širokog spektra s inhibitorom beta-laktamaze te flourokinoloni (7). Podjela antibiotika prema riziku za razvoj PAD je prikazana u Tablici 1.

**Tablica 1.** Prikaz rizika za razvoj postantimikrobne dijareje pri primjeni određenih antibiotika. Prilagođeno prema (7).

Rizik za razvoj postantimikrobne dijareje		
Visoki	Srednji	Niski
Flourokinoloni Cefalosporini 2. i 3. generacije Klindamicin Ampicilin Penicilini širokog spektra s inhibitorom beta-laktamaza	Makrolidi Trimetoprim/sulfametoksazol Sulfonamidi	Aminoglikozidi Bacitracin Metronidazol Vankomicin Tetraciklini Karbapenemi

Značenje infekcije uzrokovane s CD značajno ovisi o dobi bolesnika – s porastom dobi bolest ima veću incidenciju, težu kliničku sliku i lošije ishode. Iako postoje studije koje izvješćuju o porastu incidencije *Clostridioides difficile* infekcije (CDI) u dječjoj dobi ona je još uvijek vrlo niska i iznosi 14/100000 (8). Tome pridonose sami čimbenici vezani uz dob kao što je manjak receptora za toksine CD u djece mlađe od dvije godine, kvaliteta crijevne flore ali i niža prevalencija kroničnih bolesti i komorbiditeta u djece i mladih odraslih (5). Crijevna flora prolazi kroz mnogobrojne promjene starenjem domaćina te se tako s dobi smanjuje raznolikost i mijenjaju se omjeri rodova bakterija koje čine crijevnju floru (9). S obzirom na nisku incidenciju i manji klinički značaj, epidemiološke i kliničke osobitosti CDI u djece su slabije istražene, a recentna istraživanja na tu temu u našoj populaciji nisu objavljena.

### 3.2. Clostridioides difficile

CD je gram pozitivna anaerobna bakterija koja pri nepovoljnim uvjetima pokreće proces sporulacije. Spore CD su otporne na oksidativni stres, ekstremne temperature, na isušivanje i na dezinficijense na bazi alkohola kakvi se koriste u ustanovama zdravstvene skrbi. Spore CD su široko rasprostranjene u ustanovama zdravstvene skrbi te se smatra da ih ljudi učestalo unose u svoj organizam no zahvaljujući normalnoj ravnoteži crijevne mikrobiote i održanoj rezistenciji na kolonizaciju ne dolazi do njihovog razmnožavanja i posljedično do razvitka kliničke slike CDI. Ingestijom spora započinje njihova aktivacija, za koju se smatra se je potaknuta okolišnim čimbenicima unutar probavnog sustava promijenjene mikrobiote, gdje glavnu ulogu u aktivaciji imaju konjugirane soli žučnih kiselina (10).

CD uzrokuje oštećenje epitela pomoću toksina A (TcdA) i toksina B (TcdB). TcdA je enzimaska ADP riboziltransferaza koja uzrokuje promjene u morfologiji stanice, među kojima je i gubitak strukturalnog integriteta stanice modifikacijom aktina pri čemu dolazi do povećane propusnosti čvrstih spojeva među stanicama što dovodi do oštećena epitelnih stanica i sekrecije tekućine u lumen crijeva (11). TcdB je glavni čimbenik virulencije koji vezanjem na stanice gastrointestinalnog sustava domaćina pomaže unosu TcdA u citosol stanice. TcdA i TcdB su proteini koji imaju sličnost u 63 posto sekvence aminokiselina te po novim istraživanjima oba toksina imaju dokazano citotoksično i enterotoksično djelovanje (12,13). Histopatološko obilježje CDI je oštećenje mukoznog epitela s predominantno neutrofilnim upalnim odgovorom. Kliničke posljedice CDI vide se kroz brojne simptome kao što su dijareja s ili bez primjese krvi, povraćanje ili pseudomembranozni kolitis (14). Infekcija toksinproducirajućim sojem CD može biti i asimptomatska, pogotovo u određenim populacijama kao što su djeca mlađa do jedne godine (15).

Početakom 2000-tih godina, prvo u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Kanadi, počele su se pojavljivati epidemije CDI (16–19), u kojima su se pacijenti prezentirali težom kliničkom slikom i učestalijim rekurentnim infekcijama. Soj CD koji je uzrokovao epidemije je nazvan North American Pulsed Field type 1 (NAP1) te se pokazalo kao virulentniji od

ostalnih dosadašnjih CD sojeva. NAP1 soj uz toksine A i B posjeduje i treći toksin, binarni toksin, koji posreduje u vezanju toksina A/B na stanice gastrointestinalnog sustava domaćina i tako svojim djelovanjem povećava virulenciju (19,20). Istraživanja su pokazala da je NAP1 soj zaslužan za otprilike 10-19% slučajeva CDI u djece (21). CDI uzrokovane NAP1 sojem je povezana s težom kliničkom slikom, učestalijim rekurentnim infekcijama te češćim infekcijama u djece koja prethodno nisu primala antibiotsku terapiju ni boravila u zdravstvenim ustanovama (21).

### **3.3. Epidemiologija**

Od 1979. godine je poznato da su zdravstvene ustanove kontaminirane sporama CD. Veliki problem predstavlja njihova izdržljivost jer spore mogu perzistirati do 20 tjedana u bolničkim prostorijama te ih u slučaju nepridržavanja mjera kontaktne izolacije zdravstveni i nezdravstveni djelatnici mogu prenijeti na pacijente (22,23). Također se zna da i asimptomatski pacijenti kolonizirani s CD mogu prenijeti uzročnika na nekolonizirane pacijente (5).

Brojni čimbenici rizika u djece za razvoj CDI su podjednaki kao i kod odrasle populacije, poput nedavnog izlaganja antibioticima, boravka u zdravstvenim ustanovama i kroničnih bolesti poput malignih, transplantiranih organa i upalnih bolesti crijeva (24,25). Prisutnost gastrostome, jejunostome i terapija antagonistima histamin-2 receptora su se pokazali kao dodatni čimbenici rizika za razvoj CDI u dječjoj populaciji (26–29).

Rizik za razvoj CDI raste s brojem istovremeno primijenjenih antibiotika, vrstom antibiotika, duljinom terapije u danima, starošću pacijenta, prisutnim komorbiditetima pacijenta te prijašnjim hospitalizacijama u zdravstvenim ustanovama ili ustanovama za trajnu skrb poput domova za osobe starije životne dobi (5). CDI povezane sa zdravstvenom skrbi su češće od CDI koje nastaju u općoj populaciji koja nije imala prethodni kontakt sa zdravstvenom skrbi (30).

Djeca čija je izloženost većem broju antibiotika iz različitih klasa prethodila CDI imaju teže oblike bolesti i učestalije rekurencije CDI (31,32). Teži oblici bolesti i prisutnost

komplikacija se pojavljuju u manjem broju slučajeva kod djece u odnosu na odraslu populaciju a posebice na odraslu populaciju stariju od 65 godina (24,33). U djece i mladih odraslih je uočena niža stopa smrti i manji medijan dana provedenih u bolnici usporedno s odraslima starijim od 65 godina. Kod odraslih starijih od 65 godina smrtnost iznosi 8.8 %, kod mladih odraslih je smrtnost nešto niža (6.9 %) dok je kod djece smrtnost najniža (3.1 %) (34).

Promjene karakteristika CDI u djece u proteklih nekoliko desetljeća uključuje povećanje broja djece s težom kliničkom slikom, sve češća pojava hipervirulentnih sojeva poput NAP1, povećana incidencija u slučajevima CDI koji nisu povezani s bolničkom skrbi te povećanje broja slučajeva kod one djece koje prethodno nisu uzimale antibiotike (20).

Promatrano po dobnim skupinama djeca hospitalno liječena zbog CDI imaju najnižu incidenciju CDI (1,2/1000 hospitalizacija), slijede ih mladi odrasli (3,5/1000 hospitalizacija) dok najveću (11,6/1000 hospitalizacija) incidenciju CDI imaju odrasli stariji od 65 godina (34). Incidencija CDI u djece i mladih odraslih tokom poslijednih nekoliko desetljeća je u konstantnom porastu (17,20,33–35).

### **3.4. Klinička slika**

Infekcija toksin-producirajućim sojem CD može biti i asimptomatska, poglavito u djece do treće godine života. Kod pacijenata na antibiotskoj terapiji simptomatska CDI može nastati za vrijeme terapije ili nekoliko tjedana nakon završetka terapije antibioticima. Dijareja kod CDI se može manifestirati različitim kliničkim spektrom, od samolimitirajuće dijareje koja ne zahtijeva specifično liječenje pa sve do intenzivne dijareje s preko 20 stolica na dan. Popratni simptomi mogu biti vrućica, abdominalna bol, povraćanje i brojni drugi. Broj leukocita u nalazu kompletne krvne slike (KKS) nerijetko je povišen i kao takav, uz hipoalbuminemiju i povišenu koncentraciju kreatinina u serumu može poslužiti kao prognostički čimbenik za predviđanje težine CDI.

S obzirom na kliničku sliku CDI možemo podijeliti po težini na blagu/srednje tešku, tešku ili kompliciranu (5). U prilog blage/srednje teške infekcije ide broj stolica manji od 10 u

periodu od 24 sata, izostanak povraćanja i krvi u stolici, tjelesna temperatura mjerena u uhu niža od 38.5 Celzijevih stupnjeva i broj leukocita u KKS-u manji od  $15 \times 10^9/L$ . U prilog teže kliničke slike ide više od 10 stolica u 24 sata uz moguće primjese krvi, jaki bolovi u trbuhu, mučnina, povraćanje, tjelesna temperatura viša od 38.5 Celzijevih stupnjeva, broj leukocita u KKS veći od  $15 \times 10^9/L$  te porast kreatinina veći od 1.5 puta u odnosu na bazalne vrijednosti ili vrijednost kreatinina u serumu veća od 133 mmol/L ako bazalne vrijednosti nisu poznate. Komplikirana CDI se prezentira simptomima poput hipotenzije, šoka, ileusa, toksičnog megakolona ili perforacije probavne cijevi (5).

### **3.5. Dijagnostika**

Dijagnoza CDI se temelji na prisutnosti kliničkih simptoma dijareje udružene s pozitivnim dijagnostičkim testom za dokaz prisutnosti CD - gena za kodiranje toksina ili samih toksina u stolici. Prisutnost kliničkih simptoma bolesti je nužno prije donošenja odluke o testiranju stolice pacijenta, zbog mogućnosti asimptomatskog nosilaštva CD (5).

Hall i O' Toole su 1935. godine prvi opisali jednu od bakterija koja nastanjuje probavnu cijev u novorođenčadi, a koja je kasnije pobliže opisana i nazvana CD (36). Kolonizacija s CD predstavlja dijagnostički problem kod djece mlađe od dvije godine zbog visoke učestalosti asimptomatskog kliconoštva u toj populaciji. Kada novorođenčad sa simptomima dijareje testiramo na toksinogene sojeve CD nalaz u većini slučajeva bude pozitivan no pokazano je da učestalost pozitivnog nalaza u te djece s dijarejom nije veća nego kod djece iste dobi bez dijareje (37). Upravo zbog visoke učestalosti kolonizacije probavne cijevi u djece mlađe od dvije godine se ne preporučuje njihovo testiranje na CD kada razviju simptome dijareje. Nije u potpunosti razjašnjeno na koji način su djeca otporna na toksinogene sojeve CD no istraživanja sugeriraju da je razlog tomu što djeci nedostaje receptor u stanicama probavne cijevi na koji se veže TcdA (1). Istraživanje u kojem su djeca testirana na mjesečnoj bazi tijekom prve godine svog života je pokazalo da su sva djeca u jednom trenutku bila kolonizirana s CD, bilo toksigenim ili netoksigenim sojevima. Uočen je trend učestalih promjena kolonizirajućih sojeva u te djece (38).

Učestalost kolonizacije probavne cijevi djece nakon treće godine života nalikuje onoj kod odrasle populacije i iznosi približno 1-3% (37).

Molekularna dijagnostika CD u stolici se vrši testom u dva koraka gdje se u prvom koraku iz uzorka stolice visoko senzitivnim imunoenzimskim testom dokazuje glutamat dehidrogenaza antigen (GDP), koji je zajednički svim sojevima CD bez obzira na to produciraju li toksine A/B ili ne. Ako je u uzorku bio dokazan GDP antigen, u drugom se koraku visoko specifičnim testom dokazuje gen za proizvodnju toksina TcdA/B. Testiranje je dovoljno učiniti jednom kako bi se dokazala ili isključila prisutnost CD u stolici te se testovi ne bi trebali ponavljati unutar 7 dana osim u slučaju da dođe do nagle promjene u kliničkoj slici pacijenta. Uspješnost terapije se mjeri poboljšanjem kliničke slike pacijenta a ne negativizacijom stolice na CD pri završenoj terapiji jer je dokazano da se testovima može dokazati patogen u stolici 6 tjedana i više nakon završene terapije i izlječenja pacijenta (39). Za potvrdu CDI nemolekularnim metodama koriste se imunoenzimski testovi za dokazivanje toksina A i/ili B iz stolice (5).

### **3.6. Liječenje**

Pri pojavi simptoma PAD prvi postupak je po mogućnosti prekinuti terapiju antibiotikom koji je prethodio nastanku PAD. Ako prekid terapije nije moguć trebalo bi antibiotik zamijeniti s nekim koji je povezan s manjim rizikom uzrokovanja PAD-e. Pri liječenju CDI se koristi terapija metronidazolom, vankomicinom a u posljednje vrijeme i fidaksomicinom. Navedeni antibiotici se administriraju *per os* (PO) dok metronidazol ima i mogućnost apliciranja intravenski (IV) jer jedini od navedenih tako apliciran može postići terapijsku koncentraciju u crijevima. Uz navedeno specifično liječenje potrebno je provoditi i potporno liječenje rehidracijom, korekcijom elektrolitnog disbalansa te primjerenom dijetom (1).

Kod blagih do srednje teških oblika CDI u odraslih preporučuje se kao inicijalna terapija vankomicin PO ili fidaksomicin u trajanju od 10 dana. Vankomicin i fidaksomicin u odraslih su superiorniji u odnosu na metronidazol no u slučaju kontraindikacija ili nemogućnosti korištenja vankomicina i fidaksomicina može se dati metronidazol PO kod prve blage do

srednje teške epizode CDI. Prednost metronidazola je njegova izrazito niska cijena no ponekad je potreban duži periodi primjene terapije od uobičajenih 10-14 dana, a i povezan je s većom učestalošću neželjenih reakcija od kojih je najčešća gastrointestinalna intolerancija, a najopasnija neuropatija (5,40). Kod teških oblika CDI u odraslih prva linija antibiotika je vankomicin PO koji je klinički podjednako učinkovit u odnosu na fidaksomicin, a koji ima prednost nad fidaksomicinom zbog svoje niže cijene, pogotovo ako se napravi oralni pripravak od IV oblika vankomicina (5). Kod kompliciranih oblika CDI u odraslih se preporučuje kombinacija vankomicina PO i metronidazola IV u trajanju od 10-14 dana.

Zbog manjka kvalitetnih studija i visokog postotka kolonizacije kod novorođenčadi, terapija CDI u djece je fokusirana na djecu stariju od godine dana (41). Kod djece je metronidazol terapija izbora za inicijalnu blagu/srednje tešku CDI a vankomicin PO je rezerviran za teže oblike inicijalne CDI te za terapiju rekurentnih infekcija kod djece. Kombinacija vankomicina PO i metronidazola IV se preporučuje kao terapija kompliciranih CDI u dječjoj populaciji (42,43).

U slučaju komplicirane CDI potrebna je rana konzultacija kirurga kako bi se spriječila mogućnost perforacije crijeva u tih pacijenata (5,24). Rekurentnu infekciju ne treba shvatiti kao posljedicu neuspjelog učinka antibiotika već kao nemogućnosti pacijenta da stvori dovoljno jak imunološki odgovor na CD te nemogućnost uspostave normalne ravnoteže mikroflore u crijevima (5).

Terapija izbora za rekurentne infekcije kod odraslih je vankomicin ili fidaksomicin PO, dok se kod djece preporučuje vankomicin PO s ili bez metronidazola IV (24,44). Pokazalo se da liječenje fidaksomicinom statistički značajno smanjuje broj rekurentnih CDI u odnosu na vankomicin u odrasloj populaciji (35.5% naprema 19.7%,  $p=.045$ ) dok kod djece nema dovoljno kvalitetnih dokaza koje bi podržale tu tezu (24,45).

Tijekom posljednjih nekoliko godina kao metoda izbora u liječenju učestalih rekurentnih infekcija u djece i odraslih se nametnula fekalna transplantacija (FT) (5). Randomizirana studija iz 2013. godine je promatrala terapijski učinak FT i vankomicina na rekurentne infekcije CDI. Studija je brzo okončana zbog očitih prednosti FT nad liječenjem vankomicinom PO ( $p < 0.001$ ) (46). Nakon prve FT u 81% pacijenata je došlo do izlječenja

dok je to bio slučaj u samo 31% pacijenata koji su primili terapiju vankomicinom (500mg PO četiri puta na dan u trajanju od 14 dana) (46). FT je indicirana za višestruke rekurentne infekcije CDI, za CDI koji ne odgovara na antibiotsku terapiju vankomicinom PO nakon 7 dana primjene i za teški oblik CDI s kolitisom koji ne odgovara na standardnu terapiju nakon 48 sati (47,48).

### 3.7. Prevencija

Prevencija CDI bi se trebala temeljiti na smanjenju izlaganja pacijenta CD i na metodama koje pomažu smanjenju rizika nastanka CDI ako pacijent dođe u kontakt s CD. Smanjenje rizika nastanka CDI se prvenstveno postiže poštivanjem službenih smjernica za terapiju antibioticima. Antibiotici poput penicilina kombiniranih s betalaktamazama, cefalosporina 2. i 3. generacije, klindamicina i flourokinolona su među glavnim uzročnicima PAD-a, stoga ih što je moguće više treba izbjegavati.

Određene mjere se tiču i mjera kontaktne zaštite, poput korištenja jednokratnih rukavica, zaštitnih pregača i maski za lice su nužni za izbjegavanje kontakta s pacijentovim tjelesnim izlučevinama i sporama CD. Jedna od najvažnijih mjera za sprječavanje širenja CDI je strogo provođenje higijene ruku prema preporukama centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*eng. Centre for disease control and prevention, CDC*) ili svjetske zdravstvene organizacije (*eng. World Health Organisation, WHO*) (49). Propisnim odlaganjem kontaminirane jednokratne opreme se priječi širenje spora u ostale dijelove bolnice. Idealno bi bilo kada pacijenti s CDI ne bi dijelili medicinsku opremu s ostalim pacijentima u bolnici i kad bi se koristili beskontaktni termometri. Ako nije moguće da pacijent s CDI ima svoju opremu i ako se ona dijeli s drugim pacijentima tada je obvezna propisna dezinfekcija te opreme spirocidnim agensima. Pacijente s CDI bi bilo poželjno smjestiti u izolirane sobe s posebnim sanitarnim čvorom kako bi se izbjegao njihov kontakt s ostalim pacijentima. Od iznimne važnosti je smanjiti količinu CD i njegovih spora u bolničkoj okolini. Dezinficiranje površina u sobi bolesnika se mora provoditi po posebnom režimu s natrijevim hipokloritom razrijeđenim s vodom u omjeru 1:10. Edukacija liječničkog i sestrinskog osoblja o kliničkim značajkama, načinu prijenosa i



epidemiologiji CDI je od presudne važnosti pri kontroli širenja CDI unutar bolničke sredine (7,49–51).

Probiotici pomažu pri primarnoj prevenciji CDI što pokazuje i nedavna metaanaliza koja obuhvaća 3939 pacijenata iz 23 studije je našla pozitivnu povezanost probiotika u smanjenju učestalosti postantimikrobne dijareje u djece (RR 0.46; 95% CI 0.35–0.61) (52). Probiotici također povoljno djeluju pri ponovnom uspostavljanju ravnoteže crijevne mikrobiote uslijed poremećaja izazvanim terapijom antibioticima (52).

#### **4. HIPOTEZE**

- I. Postoji trend rasta udjela pacijenata koji imaju CDI povezanu s bolničkom skrbi u skupini pacijenata dječje dobi i skupini mladih odraslih do 29 godina u promatranom vremenu
- II. Bolesnici dječje dobi i mladi odrasli do 29 godina koji imaju CDI povezanu s bolničkom skrbi imaju klinički težu bolest od onih koji imaju CDI nevezanu za bolničku skrb
- III. Bolesnici dječje dobi i mladi odrasli do 29 godina koji imaju CDI povezanu s bolničkom skrbi imaju lošije ishode od bolesnika s CDI nevezanom za bolničku skrb

## 5. CILJEVI RADA

Svrha predloženog istraživanja jest identificirati načine razbolijevanja bolesnika dječje dobi i mladih odraslih do 29 godina s dijarejom uzrokovanom bakterijom CD u našoj populaciji, kako bi se identificirale najugroženije skupine unutar tih populacija i prema tome mogle izabrati i usmjeriti metode prevencije.

Također, svrha ovog istraživanja jest utvrđivanje odnosa između načina razbolijevanja i kliničke težine i ishoda bolesti u hospitaliziranih bolesnika dječje dobi i mladih odraslih do 29 godina s dijarejom uzrokovanom s CD te će rezultati pokazati ovise li klinička težina i ishod bolesti o epidemiološkim okolnostima razbolijevanja.

Za ostvarenje svrhe ovog istraživanja postavljena su dva neposredna *primarna* i dva *sekundarna* cilja:

### Primarni ciljevi

- I. Utvrditi epidemiološka obilježja u bolesnika dječje dobi i mladih odraslih do 29 godina hospitalno liječenih zbog dijareje uzrokovane bakterijom CD
- II. Utvrditi klinička obilježja u bolesnika dječje dobi i mladih odraslih do 29 godina hospitalno liječenih zbog dijareje uzrokovane bakterijom CD

### Sekundarni ciljevi

- I. Utvrditi odnos epidemiološkog načina razbolijevanja i kliničke težine bolesti
- II. Utvrditi odnos epidemiološkog načina razbolijevanja i ishoda bolesti

## 6. ISPITANICI I METODE

### 6.1. Ispitanici

U istraživanje su uključena djeca u dobi do 18 godina i mladi odrasli u dobi od 18 do 29 godina, oba spola, hospitalno liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zbog dijareje uzrokovane bakterijom CD. Vremenski raspon provedenog istraživanja je prema datumu otpusta pacijenta iz Klinike od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2019. godine.

Kriterij za uključivanje bolesnika u istraživanje je bio prisutnost proljevastih stolica uz mikrobiološku potvrdu CDI iz uzorka stolice u kojih su mikrobiološkom dijagnostikom isključeni ostali uzročnici proljeva. Bolesnici s kliničkom dijagnozom postantimikrobnog proljeva kod kojih CDI nije laboratorijski potvrđena su isključeni iz ovog istraživanja.

### 6.2. Metode

Radi se o retrospektivnom deskriptivnom istraživanju. Sve potrebne varijable prikupljene su iz originalne arhivirane medicinske dokumentacije.

Etiološka dijagnoza je u Zavodu za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tijekom godine 2013. postavljana imunoenzimskim testom za dokazivanje TcdA i/ili TcdB iz stolice (ImmunoCard Toxins A&B, Meridian Bioscience, Francuska), a od godine 2014. testom u dva koraka kojim se u prvom koraku iz uzorka stolice imunoenzimskim testom (ImmunoCard CD GDH, Meridian Bioscience, Francuska) dokazuje glutamat dehidrogenaza antigen (GDP), koji je zajednički svim sojevima CD bez obzira na to produciraju li toksine A/B ili ne. Ako je u uzorku bio dokazan GDP antigen, u drugom se koraku dokazuje gen za proizvodnju toksina A/B CD pomoću testa (Illumigene CD, Meridian Bioscience, Francuska) koji koristi metodu izotermalne amplifikacije DNK, tzv. LAMP (eng. *loop-mediated isothermal DNA amplification*) za detekciju PaLoc regije genoma CD (eng. *pathogenicity locus*).

Prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja bolesnici će prema kriterijima ECDC-a (European Centre for Disease Control) biti podijeljeni u tri kategorije:

- 1) Bolesnici s izvanbolnički stečenom infekcijom (bolest je prisutna pri prijemu u Kliniku i bolesnik nije bio hospitaliziran u posljednja 2 mjeseca od dana prijema)
- 2) Bolesnici s infekcijom povezanom s bolničkom skrbi (podskupina A: bolest je nastala od trećeg dana sadašnje hospitalizacije nadalje – nozokomijalna CDI, podskupina B: bolesnik ima bolest pri prijemu u Kliniku i bio je hospitalno liječen unutar posljednjih mjesec dana od sadašnje hospitalizacije)
- 3) Bolesnici s nepoznatim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja (bolest je prisutna pri prijemu u Kliniku i bolesnik je bio prethodno hospitalno liječen, ali je otpušten iz bolnice 1-2 mjeseca prije pojave bolesti).

Prema prisutnim simptomima i laboratorijskim nalazima procijenit će se klinička težina bolesti, prema kojoj će se bolesnici razvrstati u tri skupine:

- 1) Blaga/umjereno teška bolest (<10 stolica/ 24h bez primjesa krvi, temperatura < 38.5° C, +/- povraćanje, u KKS < 15x10<sup>9</sup>/L leukocita)
- 2) Teška bolest (> 10 vodenastih stolica/ 24 h, primjesa krvi +/-, jaki bolovi u trbuhu, mučnina i povraćanje, vrućica > od 38.5° C, > od 15x10<sup>9</sup>/L leukocita u KKS, porast kreatinina za više od 1.5 x u odnosu na bazalne vrijednosti)
- 3) Teška komplicirana bolest (karakteristike teške bolesti uz razvoj toksičnog megakolona, ileusa/subileusa ili hipotenzije i šoka)

U bolesnika za koje u medicinskoj dokumentaciji postoje svi potrebni podatci, težina bolesti će se procijeniti i pomoću ATLAS sustava bodovanja u kojem se boduje dob (godine) te vrijednosti temperature, leukocita, albumina i primanje konkomitantne sistemske antibiotske terapije za vrijeme infekcije uzrokovane s CD u periodu više od jednog dana. Navedenim načinom bodovanja najmanji mogući ukupan broj bodova koji se može dodijeliti bolesniku je 0 a najveći 10, a bodovanje se vrši na sljedeći način:

<b>Parametar</b>	<b>0 bodova</b>	<b>1 bod</b>	<b>2 boda</b>
dob u godinama	< 60	60-79	≥ 80
temperatura	≤ 37.5°C	37.6-38.5°C	≥ 38.6°C
leukociti	< 16,000	16,000-25,000	> 25,000
albumini (g/L)	> 35	26-35	≤ 25
konkomitantna sistemska antibiotska terapija (≥ 1 dan)	Ne	-----	Da

Za procjenu težine predležćih kroničnih bolesti i zdravstvenih stanja, korišten je McCabe skor prema kojem se bolesnici raspoređuju u četiri kategorije: kategorija 0 – ne postoji nikakva kronična bolest ni medicinsko stanje; kategorija 1 – bolesti koje nisu smrtonosne i očekivano preživljenje je najmanje 5 godina; kategorija 2 – bolesti koje su u konačnici fatalne i očekivano preživljenje je između 1 i 5 godina; kategorija 3 – bolesti koje vrlo brzo dovode do smrtnog ishoda i očekivano preživljenje je manje od 1 godine.

Za pokazatelje ishoda bolesti analizirat će se duljina hospitalizacije nakon dijagnoze *C. difficile* infekcije, je li bolesnik boravio u jedinici intenzivnog liječenja zbog *C. difficile* infekcije te stopa smrti.

Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije arhivirane u informatičkom sustavu Klinike. U bazi podataka (Microsoft Excel 2016) su upisani sljedeći podatci:

**Demografski podatci:**

1. Dob bolesnika
2. Spol bolesnika

**Epidemiološki podatci:**

1. Godina hospitalizacije
2. Kalendarski mjesec hospitalizacije
3. Epidemiološki način razbolijevanja
4. Vrsta prethodno liječene infekcije (infekcija dišnog sustava, urogenitalna, gastrointestinalna, odontogena, infekcija mekih česti, perioperativna profilaksa ili liječenje, osteomijelitis, sepsa, endokarditis, infekcija središnjeg živčanog sustava, multiple infekcije, ostale infekcije, suspektna infekcija, maligna bolest, nepoznato)
5. Pretpostavljeni triger za nastanak *C. difficile* infekcije (cefalosporini, betalaktami + inhibitori betalaktamaze, penicilini, fluorokinoloni, klindamicin, makrolidi, sulfametoksazol/trimetoprim, kombinacija više antibiotika, citostatici, zračenje, ostalo, nepoznato)

**Klinički podatci:**

1. Laboratorijski dokazana CDI iz uzorka stolice (da/ne)
2. Dan bolesti pri prijemu
3. Najviša tjelesna temperatura
4. Broj stolica /24 h
5. Primjesa krvi u stolici
6. Prisutno povraćanje
7. Znaci hipovolemije/šoka
8. Renalna insuficijencija (oligurija, anurija)
9. Paralitički ileus
10. Subileus

11. Toksični megakolon
12. Ostale teže komplikacije CDI (da/ne)
13. Klinička težina bolesti
14. ATLAS skor
15. McCabe skor
16. Broj leukocita u KKS ( $\times 10^9$  /L)
17. Vrijednost serumskog kreatinina ( $\mu$  mol/L)
18. Vrijednost serumskog kreatinina 1,5x veća od bazalne vrijednosti (da/ne)
19. Vrijednost serumskih albumina (g/L)
20. Prva primijenjena terapija za CDI (metronidazol per os, vankomicin per os, metronidazol IV + vankomicin per os, fidaksomicin per os)
21. Učinak prve primijenjene terapije (povoljan učinak bez neželjenih pojava, gastrointestinalna intolerancija, osip/druge alergijske manifestacije, ostale neželjene pojave, nepoznato, klinički neuspjeh)
22. Primjena antibiotika za liječenje konkomitantne infekcije (grupa antibiotika)
23. Zabilježene komplikacije tijekom hospitalizacije (vrste komplikacija)
24. Trajanje hospitalizacije (dani)
25. Trajanje hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze kod nozokomijalnih CDI
26. Liječenje u jedinici intenzivne medicine zbog CDI (da/ne)
27. Ishod liječenja (preživio/umro)

### 6.3. Statistička obrada podataka

Za promatrane kategorijske varijable deskriptivna statistika sadržava frekvencije, relativne frekvencije, srednju vrijednost i standardnu devijaciju. Izračune prate i odgovarajući grafički prikazi. Za neprekidne varijable izračunata je karakteristična petorka (minimum, prvi kvartil, drugi kvartil ili medijan, treći kvartil, maksimum), prosjek i standardna devijacija.

Što se inferencijalnog dijela tiče, proveden je  $\chi^2$  test nezavisnosti varijabli, linearna regresija te studentov t-test za usporedbu očekivanja (ili njegova neparametarska inačica

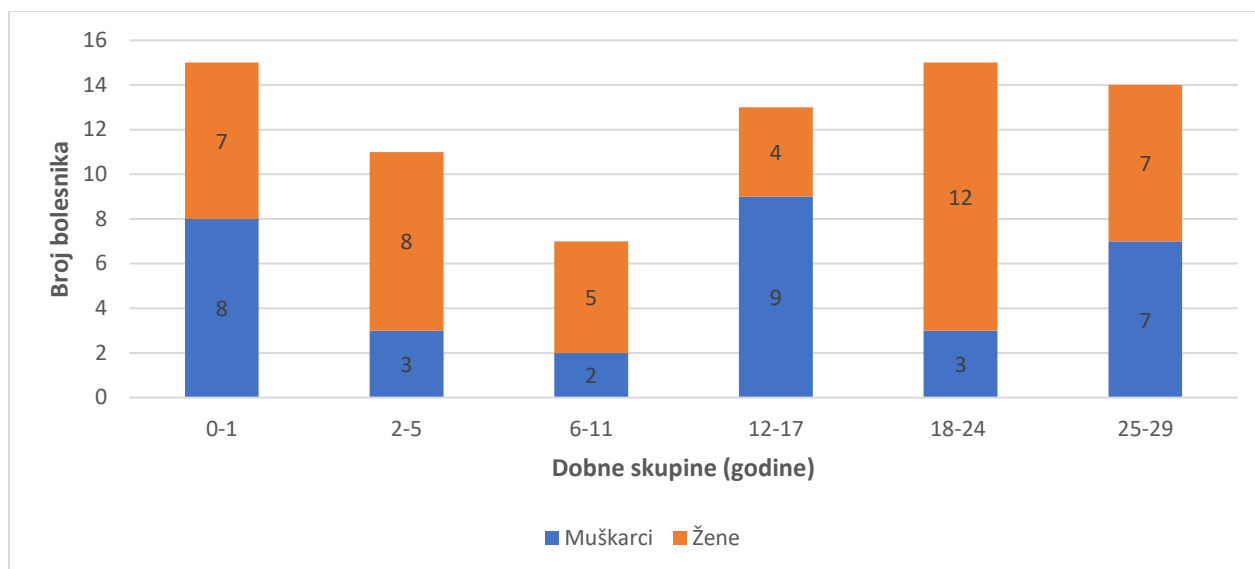
u slučaju odstupanja podataka od normalnosti). Također, s obzirom na rezultate testova te u slučaju nemogućnosti provedbe nekog testa (primjerice zbog neispunjavanja uvjeta za testiranje), koristili su se i dodatni testovi ili pak prikladni zamjenski testovi. Svi su testovi provedeni na razini statističke značajnosti od 5%. Iz usporedbi grupa prema epidemiološkom načinu razbolijevanja izuzeta je podskupina bolesnika s nepoznatim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja.

Od statističkih alata koristili su se Microsoft Excel 2016 i GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). U slučajevima kada su frekvencije pojedinih kategorija bile niske ( $N < 5$ ) koristila se korekcija p-vrijednosti prema Yatesu.

## **7. REZULTATI**

U promatranom razdoblju od 01.01.2013. – 31.12.2019. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ hospitalno je liječen ukupno 1811 bolesnik s laboratorijski potvrđenom CDI svih dobnih skupina. U ukupnom uzorku je bilo 75 (4,0 %) bolesnika mlađih od 30 godina, a među njima je bilo 46 bolesnika pedijatrijske dobi (<18 godina) koji su činili 2,4 % od ukupnog uzorka i 61.3% u podskupini bolesnika mlađih od 30 godina. Raspodjela bolesnika s laboratorijski potvrđenom CDI mlađih od 30 godina po dobnim podskupinama i po spolu je prikazana na Slici 1. Metodom linearne regresije nije utvrđen statistički značajna razlika u broju bolesnika po dobnim skupinama ( $p=0,448$ ) u promatranom razdoblju.

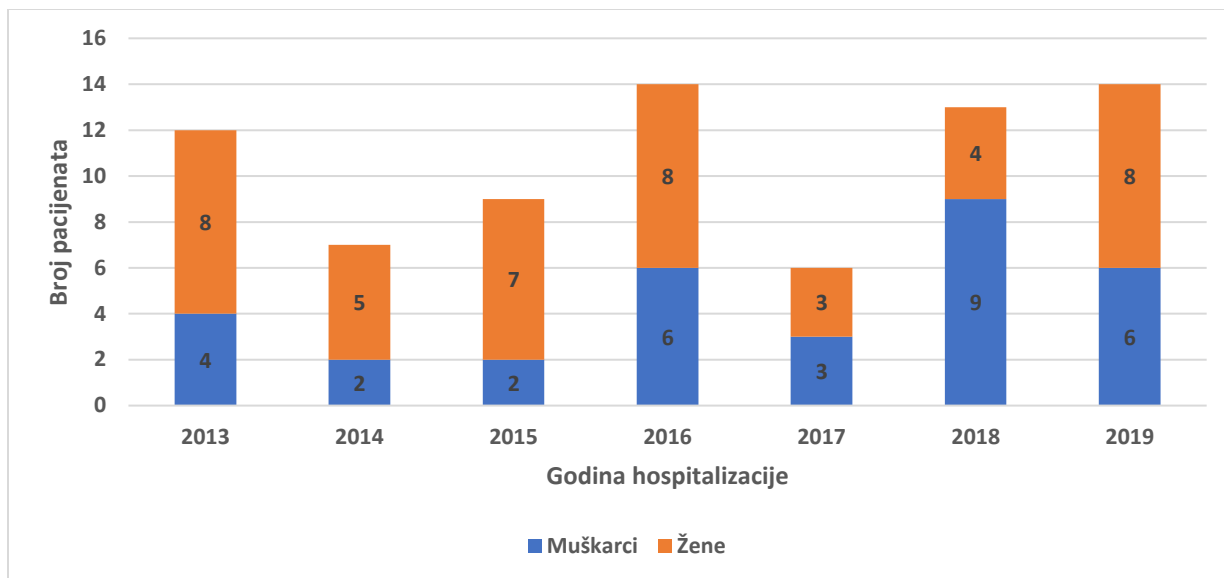




**Slika 1:** Raspodjela bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. po dobnim skupinama i po spolu.

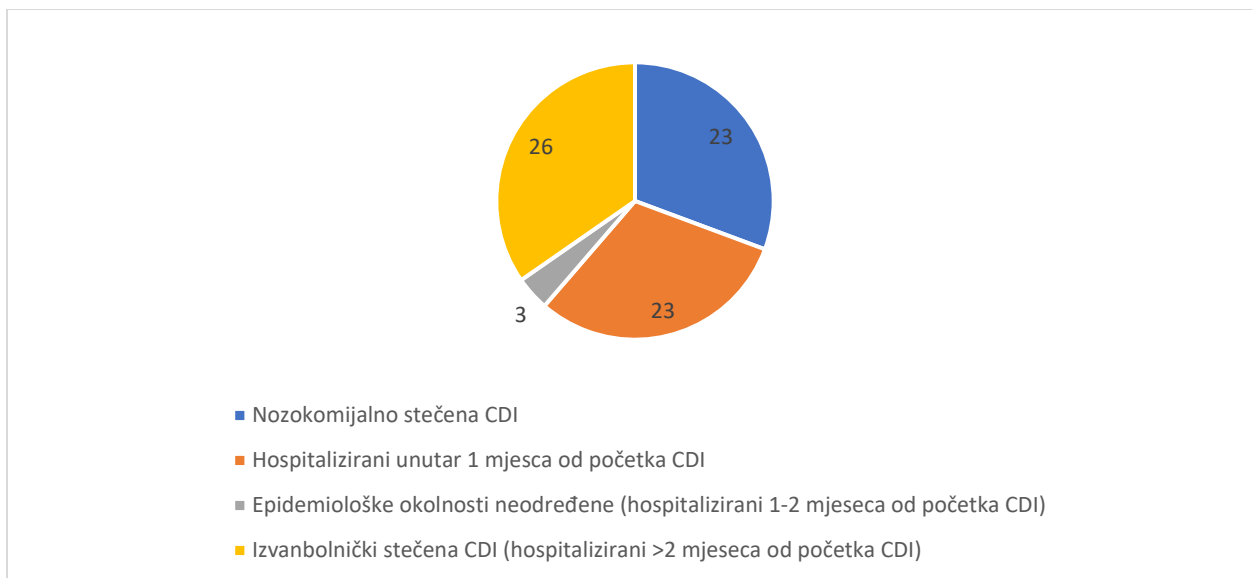
U promatranom uzorku bolesnika prevladavali su pacijenti ženskog spola. Ženskih pacijenata je bilo 43 (57%) dok je muških pacijenata bilo 32 (43%). Promatrajući omjere spolova prema godini hospitalizacije ne nalazi se statistički značajna razlika ( $p= 0,378$ ; test proporcija). Raspodjela bolesnika mlađih od 30 godina s laboratorijski potvrđenom CDI po godinama hospitalizacije i po spolu je prikazana na Slici 2.

U promatranoj pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina) bilo je 23 ženskih pacijenata (51,1%) dok je muških pacijenata bilo 22 (48,9%).



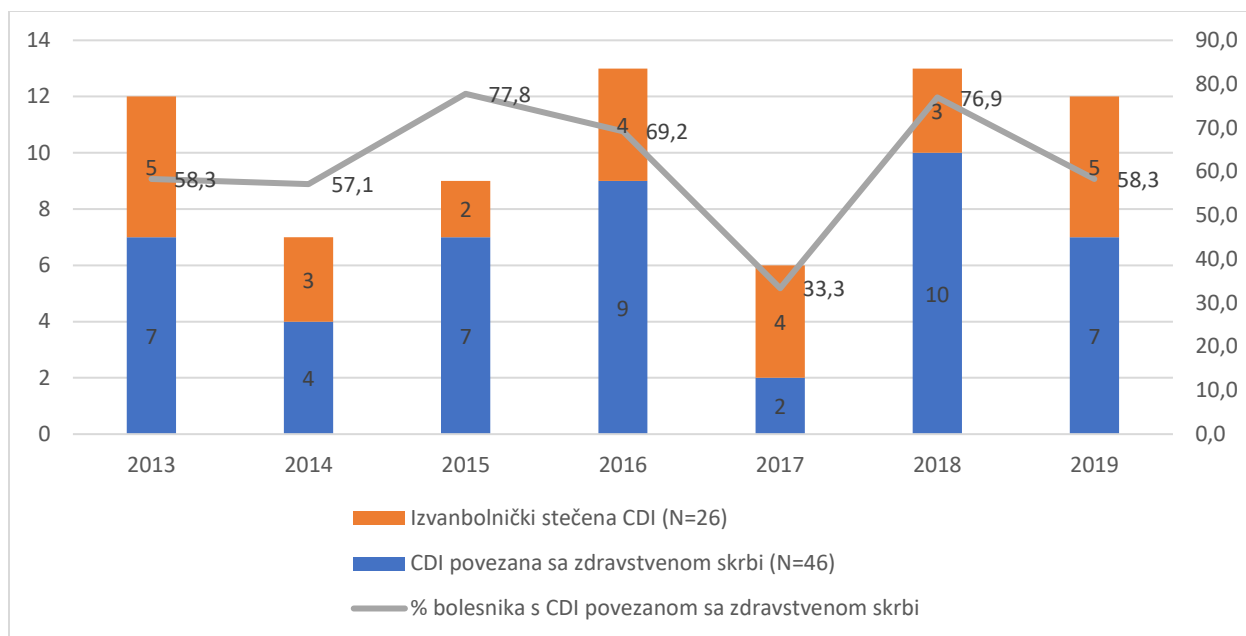
**Slika 2:** Raspodjela bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. po godinama hospitalizacije i po spolu.

U promatranom razdoblju od ukupno 75 djece i mladih odraslih starosti od 18-29 godina bilo je 46 (61,3%) pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi. U toj skupini pacijenata se nalaze dvije podskupine. Prva podskupina su pacijenti s CDI infekcijom stečenom za vrijeme hospitalizacije (nozokomijalna infekcija) i takvih pacijenata je bilo 23 (50,0%). U drugu podskupinu pacijenata spadaju pacijenti koji su boravili u bolničkom okruženju do mjesec dana ranije od početka CDI te je njih također bilo 23 (50,0%). Pacijenata s nozokomijalno stečenom CDI i pacijenata koji su boravili do mjesec dana ranije u bolničkoj ustanovi u ukupnom promatranom uzorku ima po 30,7%. Pacijenata s izvanbolnički stečenom CDI je bilo 26 (34,7%), dok se za 3 pacijenta (4,0%) nisu mogle utvrditi epidemiološke okolnosti razbolijevanja jer su boravili u bolničkom okruženju u periodu od jednog do dva mjeseca prije početka CDI. Raspodjela promatranih bolesnika s CDI prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja je prikazana na Slici 3.



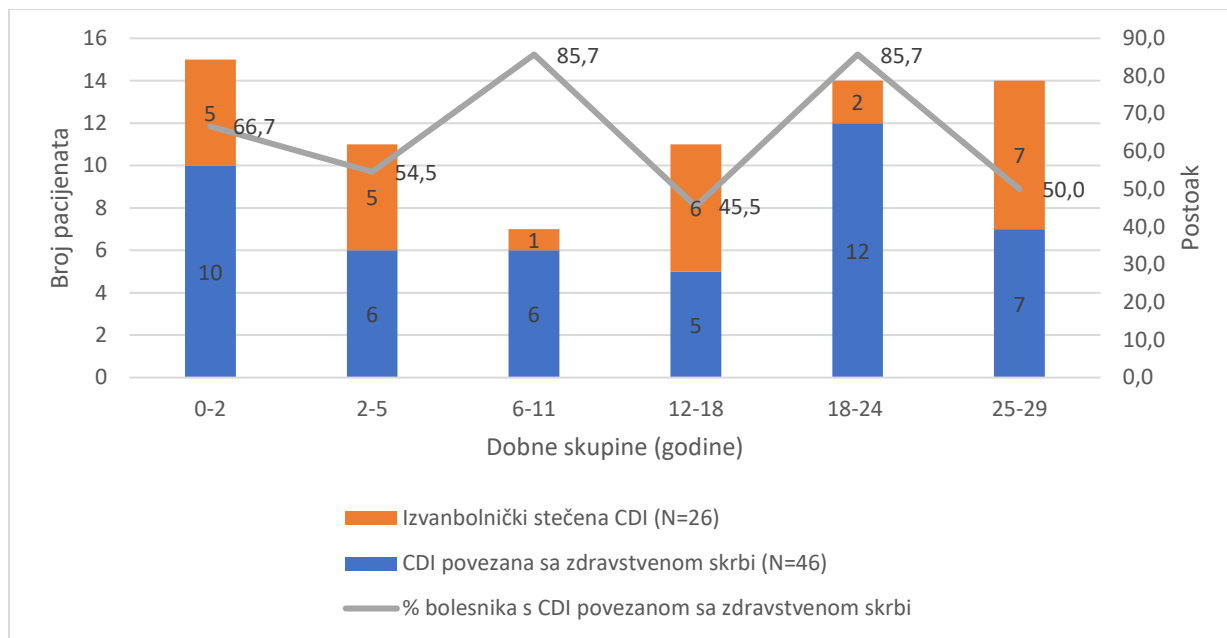
**Slika 3:** Raspodjela bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI) hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja

U promatranom razdoblju udio djece i mladih odraslih mlađih od 29 godina s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi kreće se u rasponu od 33,3% (2017. godine) do 77,8% (2015. godine) (Slika 4). Metodom linearne regresije nije utvrđen statistički značajan trend rasta udjela bolesnika oboljelih od CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi po godinama hospitalizacije bolesnika ( $p=0,661$ ).



**Slika 4:** Raspodjela bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI) prema godini oboljenja i prema epidemiološkom načinu razbolijevanja u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

Promatrajući po dobnim skupinama udio bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi unutar pojedinih dobnih skupina se kretao u rasponu od 45,5% (dobna skupina 12-18 godina) do 85,7% (dobne skupine 6-11 godina i 18-24 godine) u promatranom razdoblju (Slika 5). Metodom linearne regresije nije utvrđen statistički značajan trend rasta udjela bolesnika oboljelih od CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi s porastom dobi bolesnika ( $p=0,350$ ).



**Slika 5:** Raspodjela bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI) hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. prema dobnim skupinama i prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

U promatranom uzorku je raspon dobi bio 5 mjeseci – 29 godina (medijan: 16; srednja vrijednost: 13,4 godine).

U skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI je raspon dobi bio 5 mjeseci - 29 godina (medijan: 14,5, prosječna dob: 13,5 godina).

U skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi je raspon dobi bio 5 mjeseci - 29 godina (medijan: 14; prosjek dobi 13 godina).

Medijani dobi u promatranih bolesnika prema epidemiološkom načinu razbolijevanja u promatranom razdoblju su prikazani na Slici 6.

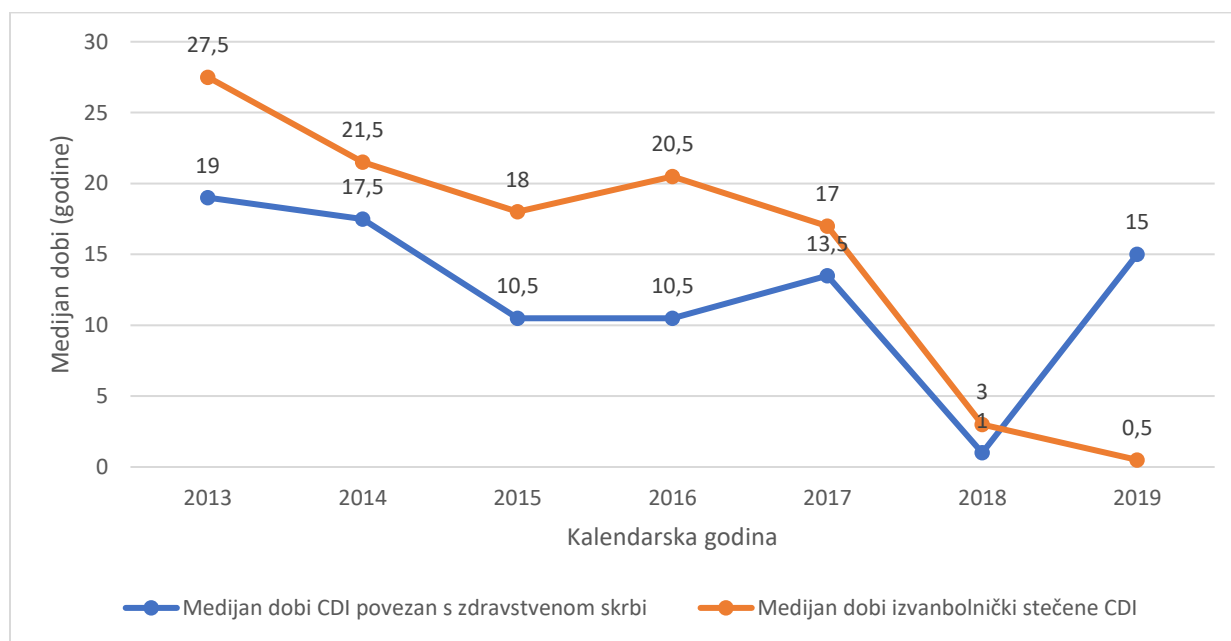
U promatranom vremenu između promatranih epidemioloških podskupina nije pronađena statistički značajnih razlika prosječne dobi promatranih skupina ( $p=0,868$ ; t-test) kao ni statistički značajna razlika medijana dobi promatranih skupina ( $p=0,806$ ; median test).

U promatranom vremenu između promatranih epidemioloških podskupina pedijatrijske populacije (< 18 godina) također nije pronađena statistički značajna razlika prosječnih dobi promatranih skupina ( $p=0,631$ ; t-test) kao ni statistički značajna razlika medijana dobi promatranih skupina ( $p=0,921$ ; median test).

U skupini pedijatrijskih bolesnika dobi do 18 godina je raspon dobi bio 5 mjeseci -17 godina (medijan: 4; prosječna dob: 6,6 godina).

Kod pedijatrijskih bolesnika s izvanbolničkom CDI je raspon dobi bio 5 mjeseci - 17 godina (medijan: 4; prosječna dob: 6,9 godine).

Kod pedijatrijskih bolesnika oboljelih s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi je raspon dobi bio 5 mjeseci - 17 godina (medijan: 4; prosječna dob: 5,7 godina).



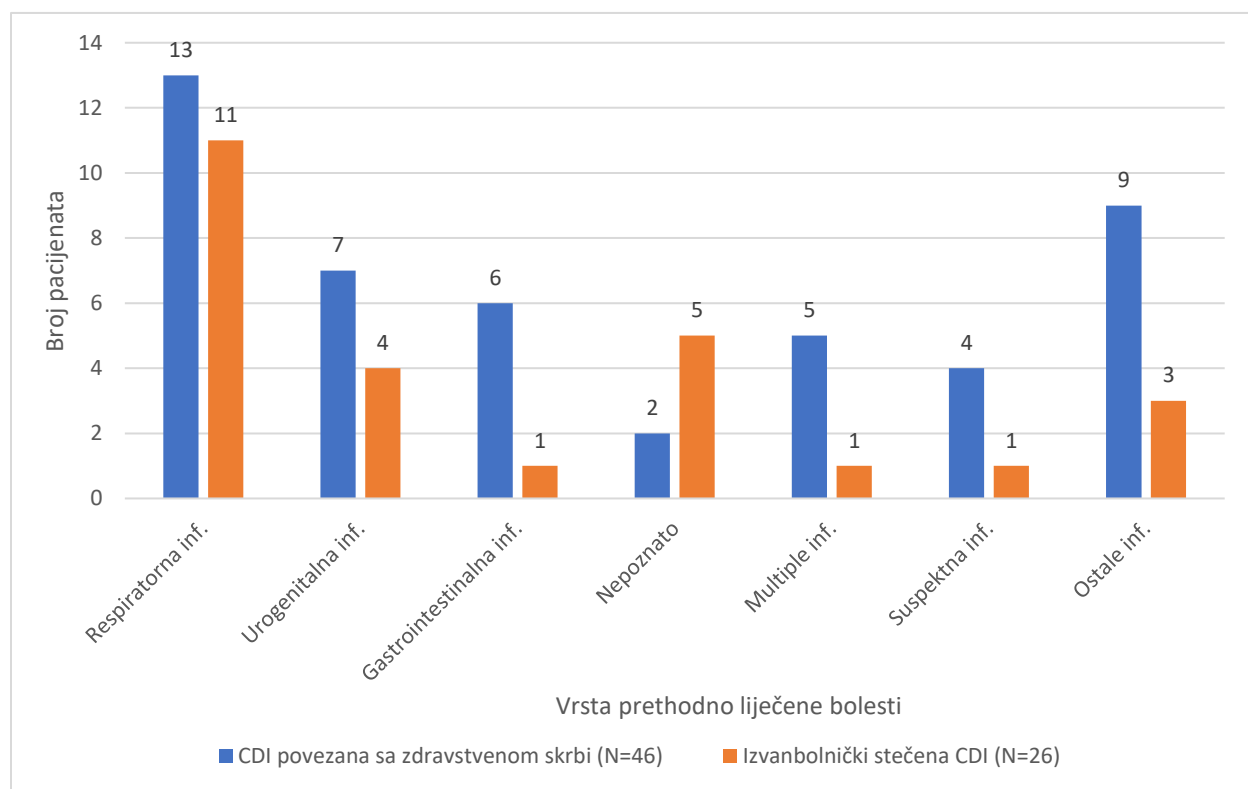
**Slika 6:** Prikaz medijana dobi bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI) hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. po godinama hospitalizacije i epidemiološkom načinu razbolijevanja

Vrsta liječene bolesti koja je prethodila CDI je prema promatranim epidemiološkim skupinama prikazana na Slici 7.

Među 46 pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi kao najčešće infekcije koje su prethodile CDI utvrđene su: respiratorna infekcija kod 13 (28,3%), urogenitalna kod 7 (15,2%), i gastrointestinalna kod 6 (13,0%).

Kod 26 pacijenata s izvanbolnički stečenom CDI kao najčešće infekcije koje su prethodile CDI nađene su: respiratorna infekcija kod 11 (42,3%), urogenitalna kod 4 (15,4%) i odontogena kod 3 (11,5%) pacijenta.

Prilikom usporedbe pojedine vrsta prethodno liječenih bolesti prije razvoja CDI prema promatranim epidemiološkim skupinama nije dobivena statistički značajna razlika ( $p=0.210$ ; hi-kvadrat test).



**Slika 7:** Prikaz vrsta prethodno liječenih bolesti u bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI) hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

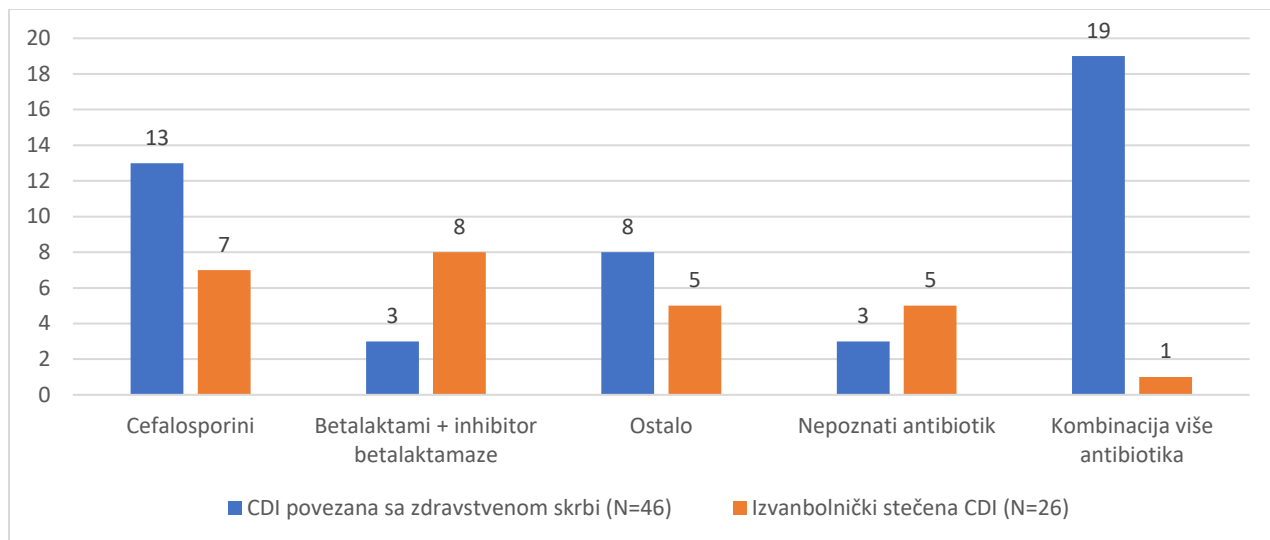
Vrsta prethodno korištenog antibiotika koji je vjerojatno inicirao razvoj CDI je prema epidemiološkom načinu razbolijevanja prikazan na Slici 8.

U skupini pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi najviše je bilo pacijenata koji su primali kombinaciju više antibiotika u vremenu koje je prethodilo razvitku CDI, čak njih 19 (41,3%) a slijede ih cefalosporini kod 13 pacijenata (28,3%). U ovoj promatranoj skupini nepoznat antibiotik ili betalaktame s inhibitorima beta laktamaze primala su po 3 (6,5%) pacijenta.

Među pacijentima s izvanbolnički stečenom CDI su među antibiotskom terapijom koja je prethodila razvoju CDI najčešće bili betalaktami s inhibitorima betalaktamaze kod 8 (32,0%) a slijedili su ih cefalosporini kod 7 (28,0%) pacijenata.

Prilikom usporedbe pojedine vrste pretpostavljenog okidača za razvoj CDI prema promatranim epidemiološkim skupinama dobivena je statistički značajna razlika ( $p=0.0017$ ; hi-kvadrat test). Statistički značajno češće je upotrebljavana kombinacije više antibiotika u pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, dok su statistički značajno češće upotrebljavani betalaktami u kombinaciji s inhibitorima betalaktamaze kod pacijenata s izvanbolnički stečenom CDI. U skupinu „Ostalo“ za obje promatrane skupine pacijenata na Slici 8. spadaju penicilini, flourokonoloni, makrolidi i karbapenemi.





**Slika 8:** Vrsta antibiotičke terapije koja je vjerojatno prouzročila razvoj *Clostridioides difficile* infekcije (CDI) u bolesnika mlađih od 30 godina hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

Vrijednosti McCabe skora I prisutni komorbiditeti u promatranoj populaciji su prema epidemiološkom načinu razbolijevanja prikazani u Tablici 1. U promatranim skupinama je pronađena statistički značajna razlika u vrijednostima McCabe score-a ( $p=0,003$ , t test) pri čemu su bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi imali značajno više vrijednosti McCabe skora (srednja vrijednost: 0.65 vs. 0.31).

Promatrajući pojedine komorbiditete uočava se da je statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine prisutna samo kod neuroloških komorbiditeta (0,0273; Fisherov test) koji su bili značajno češće prisutni u bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi.

**Tablica 1.** Komorbiditeti u bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

	<b>CDI<sup>1</sup> povezane sa zdravstvenom skrbi (N=46)</b>	<b>Izvanbolnički stečene CDI (N=26)</b>	<b>p<sup>4</sup></b>
	S.V. <sup>2</sup> (S.D.) <sup>3</sup>	S.V. (S.D.)	
<b>McCabe score</b>	0.65 (0.85)	0.31(0.47)	0,003
<b>Komorbiditetne bolesti/stanja</b>			
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>p<sup>5</sup></b>
<b>Gastrointestinalne</b>	4 (8,7 %)	5 (19,2 %)	0,353
<b>Imunodeficijencije</b>	2(4,3 %)	1 (3,8 %)	0,740
<b>Urogenitalne</b>	2 (4,3 %)	1 (3,8 %)	0,740
<b>Hormonske</b>	2 (4,3 %)	1 (3,8 %)	0,740
<b>Autizam</b>	0 (0,0 %)	1 (3,8 %)	0,704
<b>Ostale</b>	5 (10,9 %)	4 (15,4 %)	0,805
<b>Kardiovaskularne</b>	1 (2,2 %)	0 (0,0 %)	0,771
<b>Respiratorne</b>	2 (4,3 %)	0 (0,0 %)	0,740
<b>Maligne</b>	2 (4,3 %)	0 (0,0 %)	0,740
<b>Imunosuprimirani zbog kortikosteroida</b>	2 (4,3 %)	0 (0,0 %)	0,740
<b>Neurološke</b>	10(21,7 %)	0 (0,0 %)	0,027
<b>Citostatici</b>	1(2,2 %)	0 (0,0 %)	0,770

<sup>1</sup> *Clostridioides difficile* infekcija; <sup>2</sup> Srednja vrijednost; <sup>3</sup> Standardna devijacija; <sup>4</sup> t-test; <sup>5</sup> Fisherov test

Laboratorijska i klinička obilježja u promatranih bolesnika s CDI su prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja prikazana u Tablici 2.

Epidemiološke podskupine se nisu statistički značajno razlikovale niti po jednom promatranom laboratorijskom ili kliničkom obilježju.

**Tablica 2.** Laboratorijske i kliničke osobitosti u bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

<b>Varijabla</b>	<b>CDI<sup>1</sup> povezane sa zdravstvenom skrbi (N=46)</b>	<b>Izvanbolnički stečene CDI (N=26)</b>	<b>Broj valjanih podataka</b>	<b>p<sup>5</sup></b>
	<b>S.V.<sup>2</sup> (S.D.)<sup>3</sup></b>	<b>S.V. (S.D.)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Maksimalna tjelesna temperatura u uhu (°C)</b>	38,3 (1,22)	38,2 (1,18)	65 (94,2%)	0,681
<b>Maksimalan broj stolica u 24 h</b>	7,44 (3,42)	6,64 (3,51)	62 (89,9 %)	0,372
<b>Broj leukocita u KKS<sup>4</sup> (x10<sup>9</sup>/L)</b>	15,7 (14,37)	17,12 (13,72)	68 (98,6 %)	0,683
<b>Kreatinin u serumu (μmol/L)</b>	59,5 (32,6)	105,2 (149,4)	66 (95,7 %)	0,052
<b>Albumini u serumu (g/L)</b>	34,7 (8,2)	37,7(10,3)	57 (82,6 %)	0,272
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>		<b>p<sup>6</sup></b>
<b>Prisutna renalna insuficijencija</b>	1 (2,2 %)	1 (3,8 %)	69 (100,0 %)	0,740
<b>Primjesa krvi u stolici</b>	2 (4,3 %)	3 (11,5 %)	69 (100,0 %)	0,503
<b>Prisutno povraćanje</b>	7(15,2 %)	5 (19,2 %)	69 (100,0 %)	0,748
<b>Znaci hipovolemije/šok</b>	14 (30,4 %)	8 (30,8 %)	69 (100,0 %)	0,798
<b>Klinička težina bolesti</b>			69 (100,0 %)	
<i>Blaga/umjereno teška</i>	29 (63,0 %)	16 (61,5 %)		>0,999
<i>Teška</i>	14 (30,4 %)	9 (34,6 %)		0,795
<i>Teška komplicirana</i>	3 (6,5 %)	1 (3,8 %)		0,667
<b>Prisutne komplikacije</b>	7 (15,2 %)	1 (3,8 %)	69 (100,0 %)	0,244
<i>Subileus/ileus</i>	1 (2,2 %)	0 (0,0 %)		0,771
<i>Toksični megakolon</i>	1 (2,2 %)	1 (3,8 %)		0,740
<i>Hipotenzija i šok</i>	1 (2,2 %)	0 (0,0 %)		0,771
<i>Meteorizam</i>	4 (8,7 %)	0 (0,0 %)		0,312

<sup>1</sup>CDI: *Clostridioides difficile* infekcija; <sup>2</sup>S.V.: srednja vrijednost; <sup>3</sup>S.D.: standardna devijacija ; <sup>4</sup> Kompletna krvna slika; <sup>5</sup> t-test; <sup>6</sup>Fisherov test

Inicijalna primijenjena terapija po skupinama bolesnika s CDI ovisno o epidemiološkom načinu razbolijevanja i ishodi liječenja su prikazani u Tablici 3.

Naša studija pokazuje statistički značajno dulje prosječno trajanje hospitalizacije u promatranih pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u odnosu na pacijente s izvanbolnički stečenom CDI (21,8 vs. 9,8 dana) ( $p=0,007$ ; t-test). Medijan hospitalizacije ukupnog promatranog uzorka je iznosio 11 dana (raspon 1-89 dana). Medijan hospitalizacije kod izvanbolnički stečene CDI je iznosio 5 dana (raspon 1-39 dana) dok je kod bolesnika s CDI povezanim sa zdravstvenom skrbi iznosio 16,5 dana (raspon 1-89 dana). U pedijatrijskoj podskupini bolesnika (< 18 godina) je medijan trajanja hospitalizacije iznosio 10 dana (raspon 1-85 dana); kod pedijatrijskih izvanbolnički stečenih CDI je iznosio 4 dana (raspon 1-14 dana) dok je kod bolesnika s CDI povezanim sa zdravstvenom skrbi iznosio 18 dana (raspon 1-85 dana).

Promatrajući inicijalno primijenjenu terapiju između dvije promatrane skupine nisu pronađene statistički značajne razlike (Tablica 3.).

Od 73 pacijenta kojima smo imali podatke o inicijalnoj antibiotskoj terapiji njih 51 (69,9%) ih je adekvatno liječeno prema europskim smjernicama iz 2013. godine (44).

Od 46 pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi je umrlo njih troje (6,5 %). Umrli pacijenti su bili starosti 5 mjeseci, 23 godine i 25 godina. Pacijentica u dobi od 5 mjeseci je imala brojne komorbiditete poput imunodeficijencije, neurološke bolesti i hormonskih poremećaja. U skupini pacijenata s izvanbolnički stečenom CDI nije bilo umrlih. Stopa smrti promatrane pedijatrijske populacije u našem istraživanju iznosi 2,2% dok u promatranoj populaciji mladih odraslih (od 18 do 29 godine) stopa smrti iznosi 6,7%.

**Tablica 3.** Inicijalno primjenjeno liječenje i ishodi *Clostridioides difficile* infekcije u bolesnika mlađih od 30 godina s *Clostridioides difficile* infekcijom hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

<b>Varijabla</b>	<b>CDI<sup>1</sup> povezane sa zdravstvenom skrbi (N=46)</b>	<b>Vanbolnički stečene CDI (N=26)</b>	<b>p</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Inicijalno primjenjeno liječenje*</b>			
<i>Metronidazol per os</i>	24 (52,2 %)	16 (61,5 %)	0,470 <sup>5</sup>
<i>Vankomicin per os</i>	18 (39,1 %)	9 (34,6 %)	0,588 <sup>5</sup>
<i>Vankomicin per os + Metronidazol intra-venski</i>	3 (6,5 %)	0 (0,0 %)	0,474 <sup>6</sup>
<b>Liječenje u JIM<sup>2</sup> zbog CDI</b>	3 (6,5 %)	2 (7,7 %)	0,768 <sup>6</sup>
<b>Stopa smrti</b>	3 (6,5 %)	0 (0,0 %)	0,474 <sup>6</sup>
	<b>S.V.<sup>3</sup> (S.D.)<sup>4</sup></b>	<b>S.V. (S.D.)</b>	
<b>Trajanje hospitalizacije (dani)</b>	21,8 (20,5)	9,8 (10,3)	0,007 <sup>7</sup>

<sup>1</sup> *Clostridioides difficile* infekcija; <sup>2</sup> Jedinica intezivnog liječenja; <sup>3</sup> Srednja vrijednost ; <sup>4</sup> Standardna devijacija; <sup>5</sup> hi-kvadrat test; <sup>6</sup> Fishereov test; <sup>7</sup> t-test; \*Nedostaje podatak za 1 bolesnika

## 8. RASPRAVA

Rezultati provedenog istraživanja su pokazali da su u promatranoj populaciji bolesnici mlađi od 30 godina činili 4.0 % među bolesnicima svih dobnih skupina hospitalno liječenih zbog CDI, dok su bolesnici pedijatrijske populacije činili 2,4 % bolesnika u ukupnom uzorku. Udio pedijatrijske populacije je u našoj studiji manji nego u retrospektivnoj studiji američkih autora provedenoj u periodu od 2001. do 2010. godine na svim dobnim skupinama u SAD-u, koja je obuhvatila preko 2.2 milijuna pacijenata s CDI i u kojoj je 3,8% bolesnika pripadalo pedijatrijskoj populaciji (34)

Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu promjenu broja hospitalno liječenih bolesnika promatrane dobne skupina s CDI u promatranom razdoblju (p=0,448). Velika američka studija pokazuje porast broja hospitalno liječene djece oboljele od CDI s brojke

od 3565 u 1997. godini na brojku od 7779 pedijatrijskih pacijenata s CDI u 2006. godini ( $p < 0,001$ ) (53).

Za razliku od podataka iz drugih objavljenih studija, među pedijatrijskom populacijom našeg istraživanja su prevladavali pacijenti ženskog spola (51,1%), dok se u drugim studijama zabilježeni udio ženskog spola kretao od 37,4 – 49% (31,33,35,54).

Primjerice retrospektivna studija provedena od 2001. do 2006. godine na 4895 pacijenata pedijatrijske dobi u 22 pedijatrijske bolnice u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je pokazala da je 46% djece s CDI bilo ženskog spola (33). Nadalje, devetogodišnja retrospektivna studija provedena od godine 1997. do 2006. je obuhvatila 21973 djece otpuštene iz pedijatrijskih bolnica u SAD-u i pokazala je da je u njihovom istraživanju bilo statistički značajno manje ženske djece (49%;  $p = 0.001$ ) (35).

Prosječna starost naše promatrane pedijatrijske populacije je iznosila 6,6 godina dok je medijan iznosio 4 godine. Studija američkih autora (33) je također utvrdila medijan starosti pacijenata od 4 godine dok je u drugoj studiji američkih autora (35) medijan iznosio 10 godina. Retrospektivna studija američkih autora provedena je u periodu od 2001. do 2010. godine na svim dobnim skupinama u SAD-u i obuhvatila je preko 2.2 milijuna pacijenata s CDI i među njima je medijan starosti pedijatrijske populacije iznosio 6 godina (34).

Studija kohorte u Minnesoti je pronašla statistički značajnu razliku u dobi pedijatrijskih pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi i pacijenata s izvanbolnički stečenom CDI pri čemu su pacijenti s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi bili značajno stariji (medijan dobi 4.2 vs. 1.9;  $p = 0,05$ ) (8), no u našoj studiji značajna razlika nije nađena.

Rezultati provedenog istraživanja su nam pokazali da je u promatranom uzorku bilo 61.3 % pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, onih s izvanbolnički stečenom CDI 34,7% dok se za 4% pacijenata nisu mogle utvrditi epidemiološke okolnosti nastanka CDI. Slične rezultate je pokazala i jedna američke kohorta iz 2014. godine na 186 djece s CDI gdje je uočeno 61,0% pacijenata s CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi, onih s izvanbolnički stečenom CDI je bilo 31,0% dok se za 6,0% pacijenata nisu mogle utvrditi epidemiološke okolnosti nastanka (31).

Za razliku od navedenih rezultata, neke su studije utvrdile značajno veći udio djece s izvanbolnički stečenom CDI. Na populaciji od 92 hospitalno liječena pedijatrijska pacijenta s CDI u periodu od 1991. – 2009. godine je utvrđeno da CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi imalo 25 % a izvanbolnički stečene CDI njih 75% (8). Slične rezultate je pokazala i druga američka retrospektivna studija s uzorkom od 944 djece hospitalno i ambulantno liječeno u periodu od 2010. do 2011. godine, u kojoj je izvanbolnički stečenu CDI imalo 71% pacijenata (55).

Retrospektivna studija provedena od godine 2010. do 2018. u Švedskoj na 206 hospitaliziranih osoba mlađih od 19 godina pokazuje da je bilo 72,6% CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi, 17,8% izvanbolnički stečenih CDI dok se kod 9,7% bolesnika epidemiološke okolnosti razbolijevanja nisu mogle utvrditi (56). Udio izvanbolničkih CDI u navedenoj studiji je statistički granično značajno narastao promatrajući period od 2013. do 2018. godine (5,3% vs 25,7%;  $p=0.061$ ) (56).

Nizozemska studija provedena u 26 bolnica u šestogodišnjem periodu (2009.-2015. godine) na 135 hospitalizirane djece navodi kako je 55% navedene djece imalo izvanbolnički stečenu CDI (57).

Devetogodišnja retrospektivna studija provedena od 2003. do 2012. godine u Americi na 202 hospitalizirane djece s CDI pokazuje da je 71,3 % hospitalizacija bilo uslijed CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi, 18,8 % s izvanbolnički stečenom CDI i 9,9% s neutvrđenim epidemiološkim načinom razboljevanja (58). Kod gore navedenih studija koje promatraju hospitalizirane bolesnike s CDI uglavnom prevladavaju bolesnici s CDI povezanim sa zdravstvenom skrbi, dok navedene populacijske studije pokazuju veći udio bolesnika s izvanbolničkim CDI. Razlog tomu bi mogao biti da su one CDI koje su povezane sa zdravstvenom skrbi ipak možda klinički teže pa češće završavaju hospitalizacijom. U našoj studiji nije potvrđeno da bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi imaju teži oblik bolesti, no promatrajući sve dobne skupine američka studija na 485 bolesnika s ambulantno i hospitalno liječenim CDI pokazuje da bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi imaju statistički značajno više ( $p<0.01$ ) težih oblika bolesti od bolesnika s izvanbolničkom CDI (59). Drugo objašnjenje bi moglo biti u relativno visokom udjelu nozokomijalnih CDI, kojih je u našoj studiji bilo 50% od svih CDI

povezanih sa zdravstvenom skrbi, a koje nastaju tijekom hospitalizacije zbog nekih drugih bolesti te se stoga i hospitalno liječe.

Rezultati naše studije su pokazale da je visok udio bolesnika (48%) imao barem jedan komorbiditet. Bolesnici u našoj studiji su kao komorbiditet najčešće imali gastrointestinalnu bolesti i to u 19,2% slučajeva. Po učestalosti slijede neurološke bolesti s 15,4%, imunodeficijencije s 11,5%, dok ih je malignu bolest imalo njih 3.8%.

Studija američkih autora rađena na preko 4000 djece u SAD-u od 2001. do 2006. godine je pokazala da je čak 67% hospitalno liječene djece s CDI imalo prisutan barem jedan komorbiditet (33). Navedena studija je pokazala da su djeca s CDI u najčešće imala malignitet kao komorbiditet i to u 25% slučajeva. Slijede ih hematološke ili imunološke bolesti s 14%, zatim kardiovaskularne bolesti s 13%, neuromuskulturne s 12%, gastrointestinalne s 9% , respiratorne sa 7%, metaboličke s 6%, renalne s 3% dok na ostale bolesti otpada 9%. U usporedbi s navedenom studijom, naši bolesnici su imali komorbiditete rjeđe, a naročito su disproporcionalno manje imali maligne bolesti.

Očekivano, među našim bolesnicima u usporedbi s pacijentima koji su imali izvanbolnički stečenu CDI, statistički značajno veću vrijednost McCabe score-a ( $p=0,003$ ) su imali pacijenti s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, što je vjerojatno odraz češćih hospitalizacija i češćeg antibiotskog liječenja pacijenata s komorbiditetima, što im povećava vjerojatnost nastanka CDI.

U pedijatrijskoj podskupini naših pacijenata je medijan trajanja hospitalizacije bio 10 dana, dok su rezultati jedne američke retrospektivne studije provedene od 2001. do 2006. godine na 4895 pedijatrijskih pacijenata utvrdile medijan hospitalizacije u tih pacijenata od 12 dana (33).

Od 75 pacijenata uključenih u naše istraživanje njih 17 (22,7%) je boravilo u JIL-u dok ih je 5 (6,7%) boravilo u JIL-u zbog same CDI. Retrospektivna case-control studija turskih autora je pokazala da je u njihovoj populaciji djece mlađe od 18 godina od 2012-2014. godine 17,1 % pacijenata s CDI boravilo u JIL-u zbog same CDI (60).

S jednom umrlom 5-mjesečnom djevojčicom s brojnim komorbiditetima i kliničkom slikom teške CDI stopa smrtnosti u pedijatrijskoj populaciji u našem istraživanju iznosi 2,2%, što



se uklapa u raspon rezultata objavljenih u drugim studijama, no treba uzeti u obzir da se naša studija bazira na relativno malom broju bolesnika.

Velika retrospektivna američka studija na 13,8 milijuna hospitalizirane djece mlađe od 18 godina u razdoblju od godine 2005.-2009. je pokazala da promatrana djeca s CDI imaju stopu smrti od 1.2% dok djeca hospitalizirana zbog ostalih dijagnoza imaju stopu smrti od 0.5% (61). Ista studija je promatrala stopu smrti djece od navršene godine dana do 18. rođendana gdje su pokazali da je stopa smrti navedene djece s CDI iznosila 1.7% a kod djece hospitalizirane zbog svih ostalih dijagnoza 0.3% (61).

Studija provedena u 22 bolnice u SAD-u pokazuje stopu smrti od 4% na uzorku od 4895 hospitalno liječene djece zbog CDI. Ista studija je pronašla da se stopa smrti djece s CDI u promatranom periodu (od 2001. do 2006. godine) nije značajnije mijenjala (33). Još jedna velika retrospektivna studija američkih autora od 2001. do 2010. godine provedena na preko 2,2 milijuna bolesnika je našla da u djece s CDI stopa smrti iznosi 3,3 % a kod mladih odraslih (od 18 do 64 godine) 6,9% (34).

S 32,0% klinički teških i 5,3% teških kompliciranih CDI u našoj promatranoj populaciji, u usporedbi s kohortom iz Minnesote kod kojih je od 92 pacijenta njih 8,7% imalo teški a 4,3% teški komplicirani oblik CDI (8), izgleda da su naši pacijenti češće imali težu bolest. U navedenoj američkoj studiji je pronađena statistički značajna razlika u učestalosti teške CDI u izvanbolnički stečenoj CDI i kod pacijenata s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (2,9% vs 26,1%;  $p < 0.001$ ) što u našoj studiji nije nađeno (34,6% vs. 30,4%;  $p = 0,7947$ ) (8).

Jedna studija američkih autora koja je promatrala 21274 hospitalizacija djece s CDI kroz 1997., 2000., 2003. i 2006. godinu je pokazala da usporedno s našim rezultatom u njihovom uzorku je veći udio bolesnika imao prisutne kliničke parametre poput nalaza povišene tjelesne temperature (54,5% vs 44,0%), krv u stolici (31,8% vs 6,7%) te povraćanje u (27,2% vs 9,0%) (54).

Studija američkih autora provedena na 92 pedijatrijskih bolesnika oboljelih od CDI od godine 1991. do 2009. je pokazala da je 60,9% bolesnika prethodno bilo izloženo antibiotskoj terapiji a 19,2% inhibitorima protonske pumpe (8). U našoj studiji od ukupno

69 ispravnih anamnestičkih podataka vezanih za antibiotsku terapiju kod bolesnika mlađih od 30 godina njih 98,6% je bilo u kontaktu s antibioticima prije početka CDI.

Retrospektivna studija provedena na 200 hospitalizirane djece s CDI tijekom godine 2015. u jednoj općoj bolnici u Kataru pokazala je da su u promatranoj populaciji kao pretpostavljeni okidač razvoja najčešći bili betalaktami s inhibitorima betalaktamaze (50%) a slijedili su ih cefalosporini (21%) (62). Naše istraživanje pokazuje slične rezultate gdje su u slučaju monoterapije betalaktami s inhibitorima betalaktamaze i cefalosporini bili dvije najčešće primijenjene grupe antibiotika u obje promatrane epidemiološke skupine.

Suprotno našim rezultatima, studija američkih autora koja je promatrala samo djecu s izvanbolnički stečenom CDI je pokazala da je među tom populacijom kao antibiotik koji je prethodio izvanbolnički stečenom CDI bila najčešće kombinacija dva ili više antibiotika, u njih 40,1% (63). U našoj promatranoj populaciji je to bio slučaj u samo 3,8% pacijenata s izvanbolnički stečenom CDI, dok je visok udio prethodno upotrebljavane terapije s više antibiotika nađen u podskupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (41,3%). Navedeni podatak bi mogao odražavati praksu polipragmatske upotrebe antibiotika u bolničkim uvjetima u djece i mladih odraslih, i ukazati na potrebu strožeg poštovanja smjernica o racionalnoj upotrebi antibiotika u promatranoj populaciji u bolničkim uvjetima.

Pregledna studija iz 2013. godine (64) je promatrala podatke vezane uz CDI te vrstu inicijalne terapije kod hospitalizirane djece s CDI te je slično našim rezultatima pronašla radove koji pokazuju da se većinom (53-63%) kao prva opcija propisuje metronidazol PO (33,64–66).

## **9. ZAKLJUČCI**

Rezultati ove studije pokazuju da u promatranoj populaciji djece i mladih odraslih dobi do 29 godina, hospitalno liječenih zbog CDI, u promatranom razdoblju nije došlo do porasta udjela bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi.

U promatranoj populaciji nije bilo značajne razlike u kliničkoj težini CDI, niti prisutnim komplikacijama CDI, među bolesnicima koji imaju CDI povezanu s bolničkom skrbi i onih koji imaju CDI nevezanu za bolničku skrb.

Također, analizom ishoda liječenja među promatranim skupinama prema epidemiološkom načinu razbolijevanja, nije utvrđena razlika u stopi smrti, kao niti razlika u potrebi za liječenjem u JIM zbog same CDI, no utvrđeno je statistički značajno duže trajanje hospitalizacije u bolesnika koji su imali CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Mirjani Balen Topić na pruženoj pomoći, iznimnom trudu, strpljenju i prenesenom znanju. Znanja koja sam usvojio dok sam pisao Diplomski rad s doc. dr. sc. Mirjanom Balen Topić će mi uvelike služiti u daljnjem profesionalnom i akademskom usavršavanju.

Zahvaljujem se cijeloj obitelji i prijateljima koji su mi kroz sve godine fakulteta bili velika potpora te su mi studiranje svojim savjetima i usmjerenjima učinili uvelike bezbrižnijim.

## 11. LITERATURA

1. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A. Klinička Infektologija: Postantimikrobna dijareja i *Clostridium Difficile*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Diarrhoeal disease [Internet]. World Health Organisation (WHO) [Pristupljeno 20 Lipnja 2020]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
3. Proljev [Internet]. Hrvatska enciklopedija [Pristupljeno: 31 Svibnja 2021]. Dostupno na: <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=50629>
4. Young VB, Schmidt TM. Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by Large-Scale Alterations in the Composition of the Fecal Microbiota. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1203–6.
5. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9.izd Philadelphia: Elsevier; 2019.
6. McFarland L V. Antibiotic-associated diarrhea: Epidemiology, trends and treatment. Vol. 3, *Future Microbiology*. *Future Microbiol*; 2008. p. 563–78.
7. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, Mach T, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. Vol. 15, *Przegląd Gastroenterologiczny*. Termedia Publishing House Ltd.; 2020
8. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, *et al.* The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1401–6.
9. Aleman FDD, Valenzano DR. Microbiome evolution during host aging. *PLoS Pathog*. 2019;15(7).
10. Giel JL, Sorg JA, Sonenshein AL, Zhu J. Metabolism of bile salts in mice influences spore germination in *clostridium difficile*. *PLoS One*. 2010;5(1).
11. Hecht G, Pothoulakis C, LaMont JT, Madara JL. *Clostridium difficile* toxin A perturbs cytoskeletal structure and tight junction permeability of cultured human intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest*. 1988;82(5):1516–24.
12. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT:

- Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes*. 2013;5(1):15.
13. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, Sambol SP, Carter GP, Phumoonna T, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. *Nature*. 2009 30 ;458(7242):1176–9.
  14. Gebhard RL, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, McClain CJ, Ansel HJ, et al. Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of *clostridium difficile*-associated pseudomembranous colitis. *Am J Med*. 1985;78(1):45–8.
  15. Surawicz CM, McFarland L V., McFarland L V., Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: Use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000 [;31(4):1012–7.
  16. Kuijper EJ, Van Den Berg RJ, Debast S, Visser CE, Veenendaal D, Troelstra A, et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):827–30.
  17. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, Poxton I, Brazier J, Duerden B, et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Vol. 12, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 2–18.
  18. Paltansing S, van den Berg RJ, Guseinova RA, Visser CE, van der Vorm ER, Kuijper EJ. Characteristics and incidence of *clostridium difficile*-associated disease in The Netherlands, 2005. *Clin Microbiol Infect*. 2007 ;13(11):1058–64.
  19. Toltzis P, Kim J, Dul M, Zoltanski J, Smathers S, Zaoutis T. Presence of the Epidemic North American Pulsed Field Type 1 *Clostridium Difficile* Strain in Hospitalized Children. *J Pediatr* . 2009;154(4):607–8.
  20. Tamma PD, Sandora TJ. *Clostridium difficile* infection in children: Current state and unanswered questions. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012 ;1(3):230–43.
  21. Bryant K, McDonald LC. *Clostridium difficile* infections in children. Vol. 28, *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 145–6.
  22. Ellis Mulligan M, Rolfe RD, Finegold SM, George WL. Contamination of a hospital environment by *Clostridium difficile*. *Curr Microbiol*. 1979;3(3):173–5.
  23. Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J, et al. Isolation of *Clostridium*

- difficile from the Environment and Contacts of Patients with Antibiotic-Associated Colitis. *J Infect Dis.* 1981;143(1):42–50.
24. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Vol. 66, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2018. p. 1–48.
  25. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Prevalence of *clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients: A meta-analysis of published studies. *PLoS One.* 2015;10(4).
  26. Thibault A, Miller MA, Gaese C. Risk Factors for the Development of *Clostridium difficile* - Associated Diarrhea During a Hospital Outbreak . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991;12(6):345–8.
  27. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*- associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med.* 1998 ;129(12):1012–9.
  28. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DDK, Hernandez A V., et al. Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(4):452–60.
  29. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: A systematic review. Vol. 9, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2014.
  30. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, et al. *Clostridium difficile*—Associated Diarrhea and Colitis in Adults: A Prospective Case-Controlled Epidemiologic Study. *Arch Intern Med.* 1986;146(1):95–100.
  31. Nicholson MR, Thomsen IP, Slaughter JC, Creech CB, Edwards KM. Novel risk factors for recurrent *clostridium difficile* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):18–22.
  32. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Vol. 46, *Clinical Infectious Diseases*. *Clin Infect*

Dis; 2008.

33. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of clostridium difficile-associated disease among inpatients at children's hospitals in the united states, 2001-2006. *Pediatrics*. 2008;122(6):1266–70.
34. Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K. National age group trends in Clostridium difficile infection incidence and health outcomes in United States Community Hospitals. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
35. Deshpande A, Pant C, Anderson MP, Donskey CJ, Sferra TJ. Clostridium difficile Infection in the Hospitalized Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(10):1138–40.
36. Hall IC. INTESTINAL FLORA IN NEW-BORN INFANTS. *Am J Dis Child*. 1935;49(2):390.
37. Schutze GE, Willoughby RE. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics*. 2013;131(1):196–200.
38. Rousseau C, Poilane I, De Pontual L, Maherault AC, Le Monnier A, Collignon A. Clostridium difficile carriage in healthy infants in the community: A potential reservoir for pathogenic strains. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1209–15.
39. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of Skin Contamination and Environmental Shedding of Clostridium difficile during and after Treatment of C. difficile Infection . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(1):21–7.
40. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. Vol. 51, *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V.; 2018]. p. 319–25.
41. Faust SN, Wilcox MH, Banaszekiewicz A, Bouza E, Raymond J, Gerding DN. Lack of evidence for an unmet need to treat clostridium difficile infection in infants aged <2 years: Expert recommendations on how to address this issue. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):912–8.
42. Campbell CT, Poisson MO, Hand EO. An updated review of Clostridium difficile treatment in pediatrics. Vol. 24, *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. Pediatric Pharmacy Advocacy Group, Inc.; 2019. p. 90–8.
43. D'Ostroph AR, So TY. Treatment of pediatric Clostridium difficile infection: A review on treatment efficacy and economic value. Vol. 10, *Infection and Drug Resistance*. Dove

- Medical Press Ltd.; 2017. p. 365–75.
44. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Allerberger F, Bouza E, Coia JE, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(S2):1–26.
  45. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *clostridium difficile* infection: Fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2012 ;55(SUPPL.2).
  46. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile* . *N Engl J Med.* 2013 ;368(5):407–15.
  47. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill J V., Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1044–9.
  48. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. In: *Gut* . BMJ Publishing Group; 2017. p. 569–80.
  49. Pittet D. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care : A Summary First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. *World Heal Organ.* 2009;30(1):270.
  50. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in Acute Care Hospitals . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(S1):S81–92.
  51. Ellingson K, McDonald C. Commentary: Reexamining Methods and Messaging for Hand Hygiene in the Era of Increasing *Clostridium difficile* Colonization and Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):571–3.
  52. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea . Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2015
  53. Nylund CM, Goudie A, Garza JM, Fairbrother G, Cohen MB. *Clostridium difficile* infection in hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(5):451–7.



54. Borali E, Ortisi G, Moretti C, Stacul EF, Lipreri R, Gesu G Pietro, et al. Community-acquired *Clostridium difficile* infection in children: A retrospective study. *Dig Liver Dis* . 2015;47(10):842–6.
55. Wendt JM, Cohen JA, Mu Y, Dumyati GK, Dunn JR, Holzbauer SM, et al. *Clostridium difficile* infection among children across diverse us geographic locations. *Pediatrics*. 2014 [;133(4):651–8.
56. Malmqvist L, Ullberg M, Hed Myrberg I, Nilsson A. *Clostridium difficile* infection in children: Epidemiology and trend in a swedish tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J* . 2020;38(12):1208–13.
57. Van Dorp SM, Smajlovic E, Knetsch CW, Notermans DW, De Greeff SC, Kuijper EJ. Clinical and Microbiological Characteristics of *Clostridium difficile* Infection Among Hospitalized Children in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):192–8.
58. Pant C, Deshpande A, Gilroy R, Olyae M, Donskey CJ. Rising incidence of *clostridium difficile* related discharges among hospitalized children in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* . 2016;37(1):104–6.
59. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired *clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):89–95.
60. Karaaslan A, Soysal A, Yakut N, Akkoç G, Demir SO, Atıcı S, et al. Hospital acquired *Clostridium difficile* infection in pediatric wards: a retrospective case–control study. *Springerplus*. 2016;5(1):1329.
61. Gupta A, Pardi DS, Baddour LM, Khanna S. Outcomes in children with *Clostridium difficile* infection: results from a nationwide survey. *Gastroenterol Rep* . 2016;4(4):293.
62. Khalil A, Hendaus MA, Elmagboul E, Mohamed A, Deshmukh A, Elmasoudi A. Incidence of *clostridium difficile* infection and associated risk factors among hospitalized children in qatar. *Ther Clin Risk Manag* . 2019;15:1343–50. /
63. Adams DJ, Eberly MD, Rajnik M, Nylund CM. Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Children. *J Pediatr*. 2017 Jul 1;186:105–9.
64. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. *Clostridium difficile* infection in children. Vol. 167, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2013. p. 567–73.

65. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, Prasad P, Asti L, Zoltanski J, et al. Risk Factors and Outcomes Associated With Severe *Clostridium difficile* Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J* . 2012;31(2):134–8.
66. Miyajima F, Roberts P, Swale A, Price V, Jones M, Horan M, et al. Characterisation and Carriage Ratio of *Clostridium difficile* Strains Isolated from a Community-Dwelling Elderly Population in the United Kingdom. Heimesaat MM, editor. *PLoS One*. 2011;6(8):e22804.

## 12. ŽIVOTOPIS

Marin Glavčić je rođen u Splitu 30. ožujka 1997. godine gdje i završava Prirodoslovno-matematičku gimnaziju 2015. godine. Iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom školovanja bio je student demonstrator pri Katedri za anatomiju, Katedri za fiziologiju i imunologiju te Katedri za patofiziologiju. Aktivno je sudjelovao na brojnim domaćim i inozemnim međunarodnim kongresima (XXII International Conference - Fundamental Science and Clinical Medicine – for Young Scientists; Sankt Peterburg, 2019., Croatian Student Summit 16; Zagreb 2021., Zagreb International Medical Summit; Zagreb, 2021.). Autor je nekoliko znanstvenih radova. Jedan je od osnivača Studentske sekcije za patofiziologiju te jedan od organizatora „Dubrovnik summer school of pathophysiology“ i koji je okupio brojne renomirane znanstvenike iz Hrvatske i inozemstva.