

Praćenje Clostridium difficile infekcija u Općoj bolnici Zadar tijekom razdoblja 2016. - 2019. godine

Mardetko, Jure

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:013947>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jure Marđetko

**PRAĆENJE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKCIJA U OPĆOJ
BOLNICI ZADAR TIJEKOM RAZDOBLJA 2016. – 2019. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentor:

Prof. dr. sc. Boris Dželalija, dr. med.

Split, srpanj 2020.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jure Mardetko

**PRAĆENJE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKCIJA U OPĆOJ
BOLNICI ZADAR TIJEKOM RAZDOBLJA 2016. – 2019. GODINE**

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

Prof. dr. sc. Boris Dželalija, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Postantibiotski proljev.....	2
1.2. <i>Clostridium difficile</i>	2
1.2.1. Mikrobiološke karakteristike	2
1.2.2. Asimptomatska kolonizacija.....	3
1.3. <i>Clostridium difficile</i> infekcija (CDI).....	4
1.3.1. Epidemiologija CDI.....	4
1.3.2. Patogeneza CDI	5
1.3.3. Rizični čimbenici za razvoj CDI.....	5
1.3.4. Kliničke manifestacije CDI.....	8
1.3.5. Dijagnoza CDI	9
1.3.6. Liječenje CDI.....	10
1.3.7. Prevencija CDI.....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	12
2.1. Cilj istraživanja	13
2.2. Hipoteze	13
3. ISPITANICI I METODE.....	14
3.1. Ispitanici	15
3.2. Mjesto istraživanja	15
3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka	15
3.4. Opis istraživanja.....	16
4. REZULTATI	17
4.1. Učestalost CDI u Općoj bolnici Zadar od 1. 6. 2016. do 31. 12. 2019. godine	18
4.2. Demografska obilježja ispitanika	19
4.3. Raspodjela ispitanika prema odjelima.....	20
4.4. Raspodjela ispitanika s obzirom na podrijetlo CDI	21
4.5. Raspodjela ispitanika s obzirom na vrijednost McCabe skora.....	23
4.6. Ishod liječenja ispitanika	24
4.7. Pojavnost rekurentnih CDI.....	26
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČCI	31
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	33

8. SAŽETAK.....	41
9. SUMMARY.....	43
10. ŽIVOTOPIS.....	45

1. UVOD

1.1. Postantibiotski proljev

Proljev kao nuspojava primanja antibiotske terapije javlja se u 5 – 30% pacijenata, bilo za vrijeme trajanja terapije ili do dva mjeseca nakon završetka terapije (1). Dva glavna mehanizma odgovorna za nastanak postantibiotskog proljeva jesu poremećaj crijevne mikrobiote te izravno djelovanje antibiotika na crijevnu sluznicu. Anaerobne crijevne bakterije metaboliziraju visokomolekularne ugljohidrate do kratkolančanih masnih kiselina koje se potom apsorbiraju. Promjenom sastava crijevne mikrobiote antibioticima dolazi do nakupljanja visokomolekularnih ugljikohidrata i povećanja osmolarnosti intraluminalnog sadržaja što onemogućava resorpciju vode i posljedično izaziva osmotski proljev. S druge strane, crijevne bakterije sudjeluju u dekonjugaciji i dehidroksilaciji žučnih kiselina u tankome crijevu. Poremećajem bakterijske flore nemetabolizirane žučne kiseline kao potentni sekretorni agensi izazivaju sekretorni proljev (2). Naposljetku dolazi i do prerastanja određenih patogenih bakterija, u prvom redu *Clostridium difficile* koji je odgovoran za 20 – 30% postantibiotskih proljeva te čak 50 – 75% postantibiotskih kolitisa (1).

1.2. *Clostridium difficile*

1.2.1. Mikrobiološke karakteristike

Clostridium difficile anaerobni je spirogeni, gram pozitivni bacil čije ime označava otežanu kultivaciju na rutinskim hranilištima, a prisutan je u vodi, povrću, bolničkom okruženju te probavnom traktu ljudi i domaćih životinja (3). *Clostridium difficile* prvi je put opisan 1935. godine kao dio crijevne bakterijske flore u novorođenčadi, a tek 70-ih godina prošlog stoljeća otkrivena je njegova uloga u patogenezi postantibiotskog pseudomembranoznog kolitisa (4, 5).

Kolonizacija s *Clostridium difficile* započinje oralnom ingestijom spora porijeklom od zaraženih osoba ili, pak, iz okoliša (6, 7). Za razliku od vegetativnog oblika koji zahtijeva anaerobne uvjete, spore *C. difficile* mogu preživjeti u aerobnim uvjetima mjesecima ili čak godinama (8). One su otporne na želučanu kiselinu što im dopušta germinaciju u vegetativne oblike u anaerobnim uvjetima kolona (9).

1.2.2. Asimptomatska kolonizacija

Unatoč brojnim studijama o patogenezi i razvoju *C. difficile* infekcije, uloga asimptomatske kolonizacije i njezina progresija k infekciji nije još u potpunosti shvaćena. Asimptomatska kolonizacija predstavlja prisutnost detektabilnih koncentracija *C. difficile* ili njegovih toksina uz odsutnost dijareje i kolonoskopskih ili patohistoloških nalaza karakterističnih za pseudomembranozni kolitis (10). Njezina prevalencija varira među različitim populacijskim skupinama. U zdravih odraslih osoba relativno je niska s kretanjem od 0 do 17.5%, no može se dramatično povećati kod osoba koje imaju kontakt sa zdravstvenim ustanovama, bilo kao pacijenti ili zdravstveni djelatnici (11-13), stoga ne čudi što starije osobe smještene u ustanovama za dugotrajnu njegu imaju stopu kolonizacije i do 51% (14, 15). Također, visoka je prevalencija asimptomatske *C. difficile* kolonizacije u odraslih osoba s nekim podležecim bolestima, primjerice cističnom fibrozom, a kao rizični faktori asimptomatske kolonizacije ističu se hospitalizacija u prethodnih 12 mjeseci, primjena kortikosteroida i prethodno preboljena *C. difficile* infekcija (16, 17).

Nadalje, visoka prevalencija *C. difficile* kolonizacije prisutna je u novorođenčadi i dojenčadi. U prva četiri tjedna života *C. difficile* kolonizira probavni sustav do 37% novorođenčadi, a tijekom prve godine života ta se brojka smanjuje na oko 10% (18, 19). Navršenom drugom godinom života prevalencija *C. difficile* kolonizacije u djece postaje usporediva s onom kod zdravih odraslih osoba te iznosi 0 – 17.5% (20-22). Iako bez kliničkih znakova infekcije, asimptomatski kolonizirani pojedinci rezervoar su *C. difficile* te kao takvi mogu potencijalno razviti simptomatsku infekciju, ali i zaraziti ostale (23, 24). Štoviše, asimptomatska kolonizacija mogla bi biti ključni faktor u progresiji k infekciji, što dokazuje značajno veći rizik za razvoj infekcije kod osoba koloniziranih toksigenim sojevima *C. difficile* u odnosu na nekolonizirane osobe (25). Nasuprot tome, postoje teorije o zaštitnom učinku asimptomatske kolonizacije za razvijanje infekcije. Naime, kolonizacija može potaknuti humoralni imunološki odgovor i produkciju protutijela koja pružaju zaštitu od razvoja infekcije (26). Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se bolje razjasnio mehanizam razvoja asimptomatske kolonizacije te ima li ista zaštitni učinak ili, pak, povećava rizik za razvoj *Clostridium difficile* infekcije.

1.3. *Clostridium difficile* infekcija (CDI)

1.3.1. Epidemiologija CDI

Od početka novog tisućljeća incidencija *Clostridium difficile* infekcija u stalnom je porastu diljem svijeta, a dodatno zabrinjava smanjenje osjetljivosti na liječenje (27). Od otkrića uloge *C. difficile* u patogenezi teškog postantibiotskog proljeva i pseudomembranoznog kolitisa 70-ih godina prošlog stoljeća, do danas *Clostridium difficile* infekcija postala je najčešćom infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi u SAD-u, s oko 500 000 slučajeva godišnje od čega 29 000 završi smrtnim ishodom (28, 29). Također, unazad više od deset godina, epidemije hipervirulentnim sojevima *C. difficile*, kao što je PCR ribotip 027, pojavljuju se na području SAD-a, Kanade i zapadne Europe s većim brojem slučajeva te povećanim morbiditetom i mortalitetom (30). Primjer toga je i pojava *Clostridium difficile* ribotip 176 epidemije u Općoj bolnici Zadar 2015. godine koja je zabilježena u prvom izvješću *Clostridium difficile* infekcije ovim ribotipom u Hrvatskoj (31).

Naravno, nisu zanemarivi ni golemi medicinski troškovi *C. difficile* infekcija za koje se u SAD-u izdvaja preko milijardu dolara godišnje, dok u Europskoj uniji taj iznos raste i do tri milijarde eura (32, 33).

Povećan rizik za razvoj CDI imaju hospitalizirani bolesnici te osobe smještene u ustanovama za dugotrajnu njegu (34), a posebno je zanimljiv porast broja CDI među dojenačkom populacijom u posljednjem desetljeću. Naime, *C. difficile* u velikog je broja dojenčadi zastupljen kao dio normalne crijevne mikrobiote i obično ne izaziva kliničke znakove CDI (35), zato su za otkrivanje uzroka povećanja incidencije među tom skupinom, potrebni dodatni podatci o CDI u pedijatrijskoj populaciji.

Prema podrijetlu, *C. difficile* infekcije mogu biti povezane sa zdravstvenom skrbi (engl. *healthcare-associated*, HA-CDI) ili izvanbolnički stečene (engl. *community-associated*, CA-CDI). Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) u skupinu CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi ubraja svaki slučaj pojave simptoma CDI najranije treći dan od primitka u bolnicu ili unutar 4 tjedna od otpusta iz zdravstvene ustanove. Izvanbolničke CDI, pak, definirane su pojavom simptoma izvan zdravstvene ustanove ili u prva dva dana od primitka u zdravstvenu ustanovu, pod uvjetom da u prethodnih 12 tjedana

nije bilo boravka u istoj. Posebna su skupina CDI s pojavom simptoma 4 – 12 tjedana nakon otpusta iz zdravstvene ustanove i njihovo se podrijetlo označava nepoznatim (36).

1.3.2. Patogeneza CDI

Glavni faktori virulencije u razvoju *Clostridium difficile* infekcije svakako su njegova dva visokomolekularna egzotoksina – toksin A (TcdA) i toksin B (TcdB) koji djeluju kao glikozil-transferaze koje prenose glukozu na stanične gvanozin-trifostataze te posljedično dovode do gubitka integriteta staničnih membrana i smrti epitelnih stanica debelog crijeva. Kao rezultat toga javlja se kolitis praćen masovnim gubitkom tekućine, što se klinički prezentira dijarejom (1,37). Osim navedena dva toksina, određeni sojevi *C. difficile*, primjerice ribotip 027, produciraju i binarni toksin (CDT), tzv. aktin-specifičnu difosfat ribozil transferazu koja je povezana s većom stopom smrtnosti bolesnika, a koju pojedini sojevi mogu sintetizirati i u odsutnosti sinteze egzotoksina A i B (38).

1.3.3. Rizični čimbenici za razvoj CDI

Tri su skupine čimbenika koji sudjeluju u razvoju CDI: A) zaštitni čimbenici od strane domaćina, B) bakterijski čimbenici te C) ekstrinzični čimbenici.

A) Zaštitni čimbenici od strane domaćina:

Crijevna mikrobiota. Složeni crijevni ekosustav sastoji se od preko tisuću bakterijskih vrsta koje najveću koncentraciju postižu u kolonu (39). Zdrava crijevna mikrobiota igra esencijalnu ulogu u procesima metabolizma, sazrijevanju imunološkog sustava i zaštiti od patogena. Tijekom života razni čimbenici, kao što su prehrana, geografski smještaj, upotreba antibiotika te gastrointestinalne bolesti, utječu na sastav crijevne mikrobiote (40, 41). Poremećaj, odnosno neravnoteža ovog ekosustava, takozvana crijevna disbioza, smanjuje otpornost na kolonizaciju patogenima te, između ostalog, olakšava germinaciju *C. difficile* i njegovo širenje probavnim traktom (42).

Žučne kiseline. U normalnim uvjetima 95% primarnih žučnih kiselina reapsorbira se u završnom dijelu tankog crijeva, a preostalih 5% podliježe dehidroksilaciji od strane crijevnih bakterija čime postaju sekundarne žučne kiseline koje štite od razvoja CDI. Smanjeni broj ovih bakterija rezultira smanjenom pretvorbom primarnih žučnih kiselina u sekundarne, što dokazano stimulira germinaciju spora *C. difficile* (43).

Bakteriocini. Bakteriocini predstavljaju antimikrobne peptide s uskim ili širokim spektrom aktivnosti protiv raznih bakterijskih vrsta. *In vitro* je dokazano da određeni sojevi *Bacillus*, *Lactococcus* i *Enterococcus* produciraju bakteriocine usmjerene prema *C. difficile*, a njihova funkcija oštećena je u *C. difficile* infekciji (44).

Imunološki čimbenici. Prepoznavanje *C. difficile* od strane domaćina s posljedičnim imunološkim odgovorom djeluje kao zaštitni čimbenik protiv razvoja CDI. Dokazano je da IgG protutijela usmjerena na TcdA nastala u sklopu humoralnog imunološkog odgovora štite od razvoja CDI i često su visokih vrijednosti u asimptomatskih kliconoša (26, 45). Također, dokazan je zaštitni učinak visokih koncentracija IgA, kao i ostalih komponenti majčina mlijeka, koje potentno neutraliziraju TcdA u dojenčadi koja se hrani majčinim mlijekom (46).

B) Bakterijski čimbenici:

Budući da je poznato kako netoksigeni sojevi *C. difficile* ne izazivaju infekciju, razvoj CDI usko je povezan s već spomenutim faktorima virulencije – toksinom A i B te binarnim toksinom. Ne iznenađuje, stoga, da su hipervirulentni sojevi, kao što je *C. difficile* ribotip 027, zbog povećane produkcije toksina češće izolirani u *C. difficile* infekciji negoli u slučaju asimptomatske kolonizacije (47).

C) Ekstrinzični čimbenici:

Antibiotici. Primjena antibiotika najčešći je rizični čimbenik za razvoj *Clostridium difficile* infekcije. Dramatični utjecaj antibiotika, osobito onih širokog spektra, na crijevnu mikrobiotu može perzistirati kroz dugo vrijeme i po završetku same terapije (48). Prvi opis postantibiotske CDI zabilježen je 1974. godine nakon primjene

klindamicina (49), a osim njega kao najčešći antibiotici povezani s CDI pokazali su se cefalosporini, penicilin i fluorokinoloni (50). Štoviše, dokazano je da dugotrajna primjena bilo kojeg antibiotika povećava rizik za razvoj CDI (51).

Inhibitori protonske pumpe. Još jednim važnim rizičnim čimbenikom za razvoj CDI pokazala se primjena inhibitora protonske pumpe. Dok normalna kiselost želučanog soka djeluje kao zaštitni mehanizam, povećanje pH vrijednosti može spriječiti uništavanje ingestiranih spora *C. difficile* (52). Unatoč tome, neke studije tvrde kako nema povezanosti između smanjenog stvaranja želučane kiseline i povećanog rizika za razvoj CDI (53). Budući da se primjena inhibitora protonske pumpe povećava na globalnoj razini, potrebna su dodatna istraživanja koja bi utvrdila potencijalni učinak ovih lijekova na razvoj asimptomatske kolonizacije, odnosno *Clostridium difficile* infekcije.

Zdravstvene ustanove. Povećana izloženost *C. difficile* zabilježena je u bolnicama i ustanovama za dugotrajnu njegu, ponajviše zbog kontaminacije površina i medicinskih uređaja, blizine zaraženih osoba te prijenosa spora zdravstvenim osobljem (11). Testiranjem novih pacijenata na toksigene sojeve *C. difficile* i izolacijom pozitivnih slučajeva od ostalih pacijenata postignuta je značajno manja stopa zaraze i incidencija nozokomijalnih CDI u jednoj prospektivnoj kohortnoj studiji provedenoj u Kanadi (54).

Dob. *Clostridium difficile* češće se pojavljuje među starijom populacijom, nerijetko s ozbiljnijim ishodom, što se objašnjava s nekoliko mehanizama. Kao prvo, oslabljeni urođeni i stečeni imunološki odgovor mogao bi biti uzrokom veće incidencije i teže kliničke slike CDI u starijih. Nadalje, starenjem se gubi raznolikost crijevne mikrobiote, što može pospješiti *Clostridium difficile* kolonizaciju, a posljedično povećati i broj infekcija (55). Osim toga, u ovoj je dobnoj skupini značajno veći broj kroničnih bolesti i infekcija, što često zahtijeva primjenu većeg broja lijekova, uključujući i antibiotika (56).

C. difficile u hrani. Za razliku od dobro utvrđenog prijenosa *C. difficile* pri kontaktu sa zaraženom osobom, njegova transmisija hranom i dalje je predmetom rasprave. Razne su studije dokazale prisutnost *C. difficile* u vodi, povrću, mesu i probavnom traktu domaćih životinja (57, 58). Po tome sudeći, redovna konzumacija zaražene hrane mogla bi dovesti do asimptomatske kolonizacije, no budući da se izvanbolnička CDI

pojavljuje relativno rijetko u odnosu na CDI povezane sa zdravstvenom skrbi, dvojbena je uloga ovakvog načina transmisije u razvoju CDI. Potrebna su dodatna istraživanja u vezi s tom pretpostavkom.

1.3.4. Kliničke manifestacije CDI

Klinička je slika CDI heterogena, varirajući od asimptomatskog kliconoštva do po život opasnog fulminantnog kolitisa. Inkubacijski period nije precizno definiran i razlikuje se od slučaja do slučaja. Infekcija može zahvatiti bilo koji dio kolona, a najčešće zahvaća distalni segment. Većina pacijenata s CDI razvija blagi proljev od kojeg se spontano oporavi u roku 5 – 10 dana po ukidanju antibiotske terapije. Proljev se u većini slučajeva razvije za vrijeme ili neposredno po završetku terapije iako se može pojaviti i tek nakon nekoliko tjedana. Od ostalih simptoma i kliničkih znakova javljaju se abdominalna bol u obliku grčeva, vrućica, mučnina, povraćanje te slabost uz gubitak teka (1).

U najtežim oblicima CDI postoji značajna dehidracija uz hipoalbuminemiju s perifernim edemima, što vodi k razvoju šoka. Ostale komplikacije uključuju toksični megakolon s prijetećom perforacijom crijeva, paralitički ileus, zatajenje bubrega, sepsu i smrt (1, 59). Stopa smrtnosti uslijed CDI iznosi oko 5%, a raste na 15 – 25% u slučaju razvoja komplikacija (60). Također, dvostruko je veća smrtnost pacijenata smještenih u jedinicama intenzivne njege (61). Čimbenici povezani s lošijim ishodom jesu starija dob, visoka vrijednost leukocita i/ili kreatinina te hipoalbuminemija (62).

Stopa recidiva iznosi 10 – 25% nakon prve epizode CDI te do čak 65% u bolesnika s dvije ili više preboljenih epizoda CDI (63). Treba naglasiti kako klinički nije moguće razlučiti radi li se o relapsu, tj. povratu infekcije istim sojem, ili, pak, o reinfekciji različitim sojem *C. difficile*, stoga je izrazom rekurentne CDI obuhvaćeno oboje. ECDC rekurentne CDI definira pojavom proljevastih stolica uz pozitivne laboratorijske testove na *C. difficile* nakon završenog liječenja CDI u razdoblju 2 – 8 tjedana nakon početka prve epizode (36). Čimbenici koji pridonose pojavi rekurentnih CDI jesu oslabljen imunološki odgovor na bakterijske toksine te izloženost sporama, a čini se kako rezistencija na antibiotsko liječenje u tome nema ulogu (64).

1.3.5. Dijagnoza CDI

Pri sumnji na postojanje *C. difficile* infekcije temeljnu ulogu u dijagnostici svakako imaju mikrobiološki testovi uzorka stolice bolesnika. Prema većini svjetskih preporuka i smjernica mikrobiološka dijagnostika CDI provodi se u dva koraka. Uzorci stolice pacijenta prvo se testiraju enzimskim imunotestom na glutamat dehidrogenazu (GDH) koji služi kao test probira, a potom se pozitivni uzorci testiraju na prisutnost *Clostridium difficile* toksina A i B. Jednostavno izvođenje i visoka specifičnost prednost je enzimskih imunotestova, no osjetljivost im je relativno niska (75 – 95%), zbog čega postoji mogućnost dobivanja lažno negativnih rezultata testiranja, stoga se u nekim mikrobiološkim laboratorijima provodi i visokoosjetljiva PCR dijagnostika za detekciju *tcdB* gena koji kodira toksin B (65). Ipak, treba naglasiti kako postoji mogućnost detekcije toksina i kod asimptomatskih kliconoša, stoga se nikako ne preporučuje ponavljati mikrobiološke testove u svrhu potvrde izlječenja (66).

Kao pomoćno sredstvo u dijagnostici CDI korisna je endoskopija, naročito u slučaju tipične prezentacije CDI s negativnim mikrobiološkim testovima te kod izostanka odgovora na standardnu antibiotsku terapiju (65). Preferira se fleksibilna sigmoidoskopija s minimalnom insuflacijom zraka kako bi se izbjegla potencijalna perforacija upalno promijenjenog crijeva. Pseudomembrane, koje se mogu vidjeti za vrijeme izvođenja pretrage, uzdignute su žućkasto bijele lezije promjera oko 2 cm, nepravilno raspoređene i međusobno odijeljene normalnom sluznicom. Ipak, ne pojavljuju se u svim slučajevima *Clostridium difficile* infekcije pa njihova odsutnost ne isključuje dijagnozu. Diferencijalno dijagnostički pseudomembrane se javljaju u sklopu Behcetove bolesti, kolagenoznog i ishemijskog kolitisa, upalnih crijevnih bolesti te u slučaju infekcija nekim drugim patogenima, kao što su CMV i enterohemoragijska *E. coli* (67).

Slikovne dijagnostičke metode najveće značenje imaju pri dijagnostici komplikacija CDI. Nativnim radiogramom abdomena mogu se prikazati distendirane crijevne vijuge, često sa značajnim zadebljanjem sluznice. Ultrazvučni pregled koristan je u procjeni širine crijevnih vijuga, a kontrastni CT abdomena i zdjelice indiciran je u slučaju sumnje na razvoj toksičnog megakolona i perforacije crijeva (64).

Laboratorijski nalazi obično pokazuju visoke vrijednosti leukocita i C-reaktivnog proteina, a u najtežim slučajevima javlja se hipoalbuminemija uz akutno zatajenje bubrega (68).

1.3.6. Liječenje CDI

Temelj liječenja *Clostridium difficile* infekcije sastoji se u ukidanju antibiotika odgovornog za nastanak infekcije te uvođenju terapije metronidazolom ili vankomicinom. Ipak, nedavna su istraživanja pokazala manju učinkovitost metronidazola u odnosu na vankomicin, stoga ga IDSA (engl. *Infectious Diseases Society of America*) i SHEA (engl. *Society for Healthcare Epidemiology of America*) u svojim smjernicama iz 2018. godine preporučuju samo u nemogućnosti primjene vankomicina (69). Relativno noviji lijek u liječenju CDI je fidaksomicin, bakteriocidni antibiotik uskog spektra s visokom učinkovitošću u suzbijanju *C. difficile* infekcije, a beznačajnim utjecajem na crijevnu mikrobiotu. Uz vankomicin je lijek prvog izbora u liječenju CDI po navedenim američkim smjernicama. Štoviše, njegova primjena, u odnosu na vankomicin, pokazala je manju stopu recidiva CDI koji predstavljaju poseban terapijski problem, javljajući se u 20 – 30% pacijenata i često s visokom stopom smrtnosti (33, 69, 70) Također, treba spomenuti i bezlotoksumab, humano monoklonsko protutijelo usmjereno na TcdB, čijom je dodatnom primjenom uz antibiotsku terapiju utvrđena niža stopa rekurentnih CDI i još jednom naglašena ključna uloga toksina B u patogenezi infekcije (71). Potrebna su dodatna istraživanja ne bi li se bezlotoksumab uvrstio u službene smjernice za liječenje CDI.

Kao što je već navedeno, prvi korak u izlječenju CDI svakako je prekid antibiotske terapije kako bi se omogućio oporavak crijevne mikrobiote. Na temelju te činjenice primjenom raznih probiotika pokušao se ubrzati taj process, no uloga probiotika u liječenju i prevenciji razvoja CDI i dalje je predmetom rasprave. Dok su neke studije pokazale ograničeni uspjeh primjene samo jednog probiotičkog soja u liječenju CDI (72), primjenom više probiotičkih sojeva *Lactobacillus* usporedno s antibiotskom terapijom u hospitaliziranih pacijenata utvrđena je značajno niža stopa *C. difficile* infekcija (73).

Nadalje, iako već stoljećima poznata metoda, transplantacija fekalne mikrobiote kao izravan način promjene crijevnog ekosustava u modernoj se medicini u svrhu liječenja *Clostridium difficile* infekcija koristi tek odnedavno. FMT (engl. *faecal microbiota transplantation*) u osnovi predstavlja transfer tekućeg filtrata stolice zdravog davatelja u pacijentov probavni trakt s ciljem obnavljanja crijevne mikrobiote. Stolica davatelja prethodno se detaljno analizira kako bi se smanjila mogućnost eventualnog prijenosa infekcije, odnosno izazivanja metaboličkih ili upalnih promjena u primatelja (74). Ova se metoda liječenja pokazala isplativom te vrlo učinkovitom u liječenju CDI refraktornih na antibiotsko liječenje (75). Štoviše, postoje podatci da FMT ima najveću stopu prevencije rekurentnih CDI među svim ostalim terapijskim opcijama, a svoje mjesto već je pronašla u američkim smjernicama za liječenje CDI iz 2018. godine koje ju preporučuju bolesnicima s multiplim rekurentnim epizodama bez odgovora na antibiotsko liječenje (69, 76).

1.3.7. Prevencija CDI

Odgovorno propisivanje antibiotika temelj je prevencije *Clostridium difficile* infekcija. Kad god je moguće, potrebno je ordinirati ciljanu antibiotsku terapiju na temelju izoliranog mikrobiološkog uzročnika, izbjegavajući empirijsku terapiju i antibiotike širokog spektra. Pravovremeno prepoznavanje pacijenata s CDI te njihova brza izolacija, kao i korištenje zaštitne opreme te redovito čišćenje i dezinficiranje njihove okoline od iznimne je važnosti. Naposljetku, s obzirom da je glavni put prijenosa bolničkih infekcija putem ruku zdravstvenih djelatnika, temeljito pranje ruku predstavlja krucijalni postupak u prevenciji širenja CDI (1, 66).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj je ovog istraživanja prikazati učestalost *Clostridium difficile* infekcija te demografska obilježja oboljelih u Općoj bolnici Zadar tijekom razdoblja 1. 6. 2016. – 31. 12. 2019. godine. Također, prikazat će se raspodjela *Clostridium difficile* infekcija s obzirom na njihovo podrijetlo te ishod liječenja, kao i ustanoviti povećavaju li određeni čimbenici učestalost smrtnog ishoda među oboljelima.

2.2. Hipoteze

1. *Clostridium difficile* infekcije (CDI) povezane sa zdravstvenom skrbi učestalije su nego izvanbolničke CDI.
2. Hospitalizacija ili boravak u zdravstvenoj ustanovi unutar tri mjeseca prije pojave *Clostridium difficile* infekcije povezani su s češćim smrtnim ishodom.
3. Bolesnici s *Clostridium difficile* infekcijom u kojih je zabilježen McCabe skor 3 češće završavaju smrtnim ishodom u odnosu na bolesnike kojima McCabe skor iznosi 2.
4. Rekurentne *Clostridium difficile* infekcije imaju povećanu stopu smrtnosti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitanici su svi bolesnici liječeni zbog *Clostridium difficile* infekcije (CDI) u Općoj bolnici Zadar u razdoblju od 1. lipnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine neovisno o medicinskoj dijagnozi, spolu, dobi i odjelu gdje su liječeni.

3.2. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno u Općoj bolnici Zadar.

3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje. Kao instrument istraživanja korišten je standardizirani obrazac *Formular C* iz *Protokola europskog praćenja infekcija izazvanih bakterijom Clostridium difficile*, verzija 2.2 kojim su prema definiranoj metodologiji Europskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti zabilježeni demografski podaci ispitanika, eventualno postojanje prethodne hospitalizacije ili boravka u zdravstvenoj ustanovi u prethodna tri mjeseca, datum i odjel prijema u bolnicu te McCabe skor ispitanika; kao i relevantni podaci vezani uz samu CDI, uključujući vrijeme početka simptoma i podrijetlo CDI, eventualno postojanje rekurentne CDI ili kompliciranog tijeka CDI te ishod liječenja uz datum otpusta ili smrti u bolnici.

Prikupljeni podaci obrađeni su u programskim paketima *Microsoft Office* za obradu teksta te izradu grafikona i tabličnih prikaza. Za usporedbu različitih kategorijskih varijabli korišten je hi-kvadrat test na razini značajnosti $P < 0.05$ u statističkom programu *MedCalc*, verzija 19.3 (Medcalc Software, Ostend, Belgija).

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Opće bolnice Zadar.

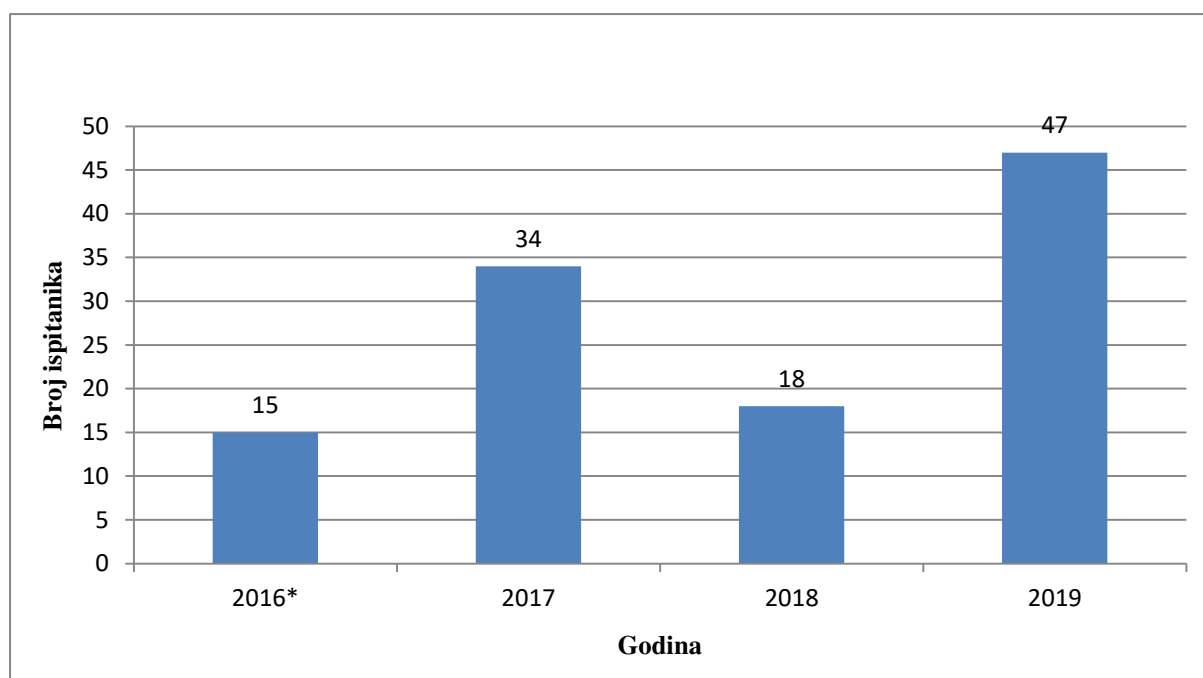
3.4. Opis istraživanja

Instrument istraživanja *Formular C* ispunjen je za ukupno 114 slučajeva *Clostridium difficile* infekcije, a zabilježeni podatci uneseni su u računalo, grafički su prikazani i rastumačeni. Na temelju različitih demografskih obilježja, vrijednosti McCabe skora, podrijetla CDI te eventualnog postojanja rekurentne CDI oblikovane su pojedine kategorije ispitanika, a razlike među njima ispitane su hi-kvadrat testom na razini značajnosti $P < 0.05$.

4. RESULTATI

4.1. Učestalost CDI u Općoj bolnici Zadar od 1. 6. 2016. do 31. 12. 2019. godine

U Općoj bolnici Zadar praćenje infekcija izazvanih bakterijom *Clostridium difficile* pomoću standardiziranih obrazaca sastavljenih od strane Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti započinje 1. lipnja 2016. godine, kada je Referentni centar za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske propisao navedeno praćenje kao obavezno. U razdoblju 1. lipnja 2016. – 31. prosinca 2019. godine u Bolnici je zabilježeno ukupno 114 slučajeva CDI. Očekivano najmanji broj od 15 (13.16%) ispitanika zabilježen je u razdoblju 1. lipnja – 31. prosinca 2016. godine. 34 (29.82%) ispitanika oboljelo je tijekom 2017., a 18 (15.79%) tijekom 2018. godine. Najveći broj *Clostridium difficile* infekcija, čak 47 (41.23%), zabilježen je tijekom 2019. godine (Slika 1).

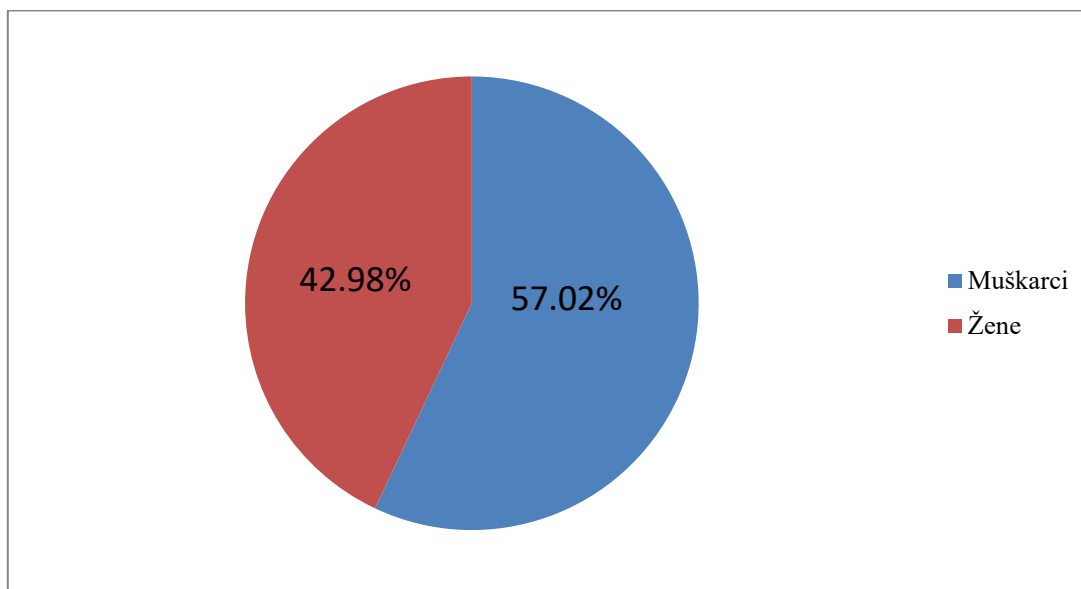


Slika 1. Prikaz broja ispitanika liječenih zbog *Clostridium difficile* infekcije u Općoj bolnici Zadar po godinama (N = 114)

* razdoblje 1. lipnja – 31. prosinca

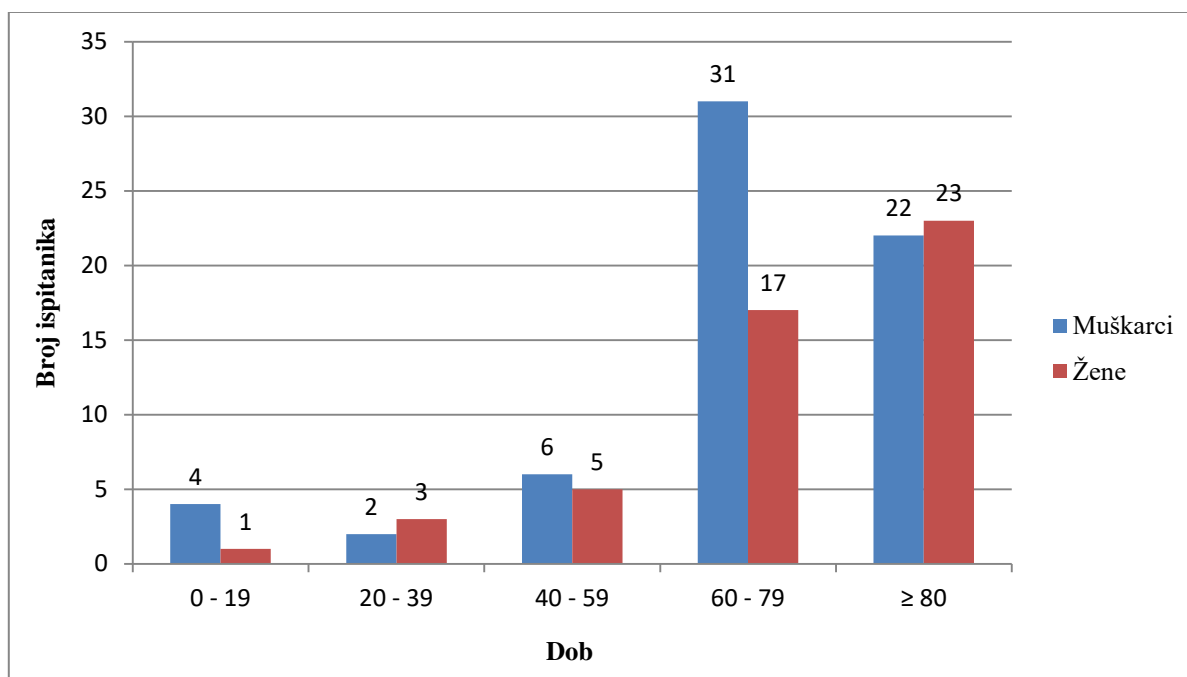
4.2. Demografska obilježja ispitanika

Od ukupno 114 ispitanika liječenih zbog CDI u Općoj bolnici Zadar od 1. lipnja 2016. – 31. prosinca 2019. godine, 49 (42.98%) ih je bilo ženskog spola, a 65 (57.02%) muškog spola (Slika 2).



Slika 2. Prikaz spolne raspodjele ispitanika liječenih zbog *Clostridium difficile* infekcije u Općoj bolnici Zadar tijekom razdoblja 1. lipnja 2016. – 31. prosinca 2019. godine

Prosječna dob svih 114 ispitanika iznosila je 69.64 godine. Kao što je prikazano na Slici 3, 5 (4.39%) ispitanika podjednako je zabilježeno u dobnim skupinama 0 – 19 i 20 – 39 godina. 11 (9.65%) ispitanika bilo je iz skupine 40 – 59 godina, a 48 (42.11%) iz skupine 60 – 79 godina. Najstarijih ispitanika dobi ≥ 80 godina zabilježeno je 45 (39.47%). Prosječna dob muških ispitanika iznosila je 67.69 godina, a najveći broj njih pripadao je dobnoj skupini 60 – 79 godina. Uz najveći broj ispitanica u dobnoj skupini ≥ 80 godina, prosječna dob svih ispitanica iznosila je 72.22 godine, što je za 4.53 godine više u odnosu na prosječnu dob muških ispitanika.



Slika 3. Prikaz raspodjele ispitanika liječenih zbog *Clostridium difficile* infekcije u Općoj bolnici Zadar od 1. lipnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine prema spolu i dobnim skupinama (N = 114)

4.3. Raspodjela ispitanika prema odjelima

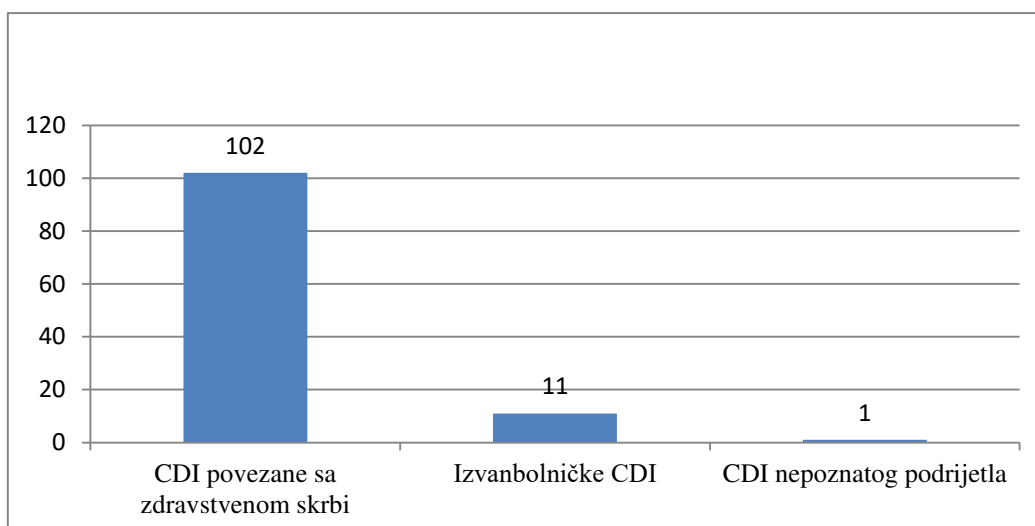
Od 114 ispitanika liječenih zbog CDI u Općoj bolnici Zadar tijekom razdoblja 1. lipnja 2016. – 31. prosinca 2019. godine, 18 (15.79%) ih je bilo smješteno na Odjelu za nefrologiju, 17 (14.91%) na Odjelu za infektologiju te 16 (14.04%) na Odjelu za gastroenterologiju. Po 10 (8.77%) ispitanika liječilo se na Odjelu za intenzivnu internističku skrb te na Odjelu za neurologiju. Na Odjelu za pulmologiju i Odjelu za vaskularnu kirurgiju zabilježeno je po 9 (7.89%) slučajeva CDI, dok je na Odjelu za hematologiju bilo 8 (7.02%) ispitanika. Manji broj slučajeva zabilježen je na ostalim odjelima koji su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Raspodjela ispitanika liječenih zbog *Clostridium difficile* infekcije u Općoj bolnici Zadar od 1. lipnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine prema odjelima na kojima su liječeni

ODJEL	N	%
Nefrologija	18	15.79
Infektologija	17	14.91
Gastroenterologija	16	14.04
Intenzivna internistička skrb	10	8.77
Neurologija	10	8.77
Pulmologija	9	7.89
Vaskularna kirurgija	9	7.89
Hematologija	8	7.02
Endokrinologija	4	3.51
Neurokirurgija	4	3.51
Pedijatrija	4	3.51
Ginekologija	2	1.75
Abdominalna kirurgija	1	0.88
Kardiologija	1	0.88
Opća kirurgija	1	0.88
Ukupno	114	100

4.4. Raspodjela ispitanika s obzirom na podrijetlo CDI

Od sveukupno 114 slučajeva *Clostridium difficile* infekcije, najveći broj činile su CDI povezane sa zdravstvenom skrbi, čak 102 (89.47%). Izvanbolnička CDI zabilježena je u 11 slučajeva (9.65%), dok je samo jedan slučaj (0.88%) označen kao CDI nepoznatog podrijetla (Slika 4). CDI povezane sa zdravstvenom skrbi bile su statistički značajno učestalije od izvanbolničkih CDI ($P < 0.001$).



Slika 4. Prikaz broja slučajeva *Clostridium difficile* infekcija s obzirom na njihovo podrijetlo (N = 114)

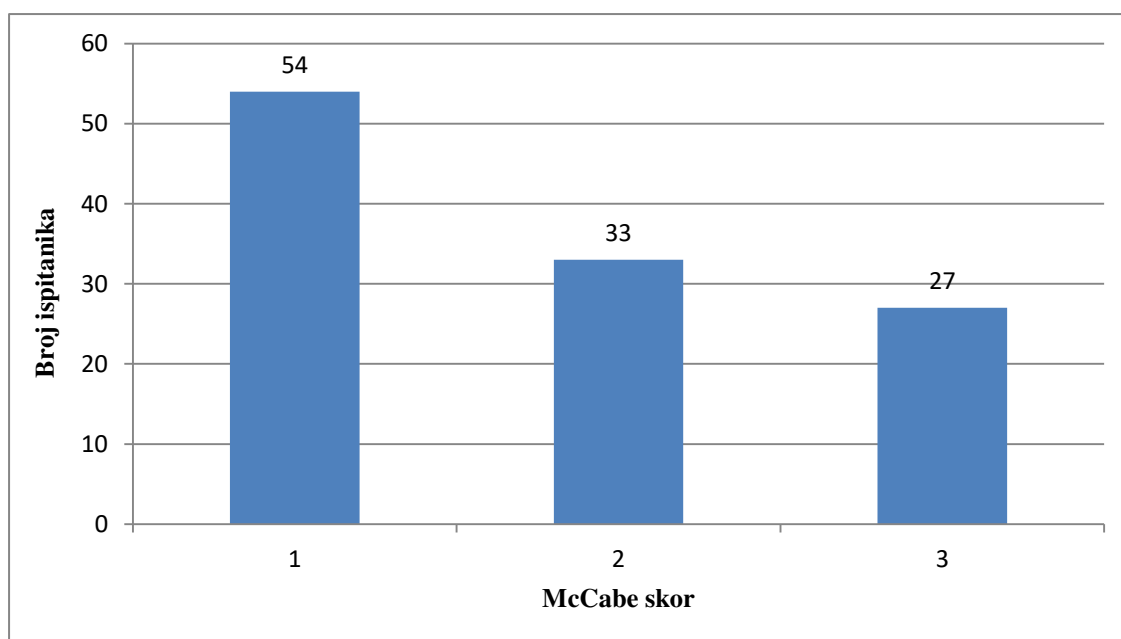
Od 102 slučaja CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi najveći broj, njih 80 (78.43%), podrijetlo je imao u Općoj bolnici Zadar. Podrijetlo iz drugih bolnica imalo je 12 (11.76%) slučajeva, a iz ustanova za kroničnu skrb 9 (8.82%) slučajeva. Svega jedan (0.98%) slučaj podrijetlom je bio iz dnevne bolnice, koja prema *Formularu C* spada pod kategoriju ostalih zdravstvenih ustanova (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela *Clostridium difficile* infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi prema zdravstvenim ustanovama iz kojih potječu

PODRIJETLO	N	%
Opća bolnica Zadar	80	78.44
Druga bolnica	12	11.76
Ustanova za kroničnu skrb	9	8.82
Ostale zdravstvene ustanove	1	0.98
Ukupno	102	100

4.5. Raspodjela ispitanika s obzirom na vrijednost McCabe skora

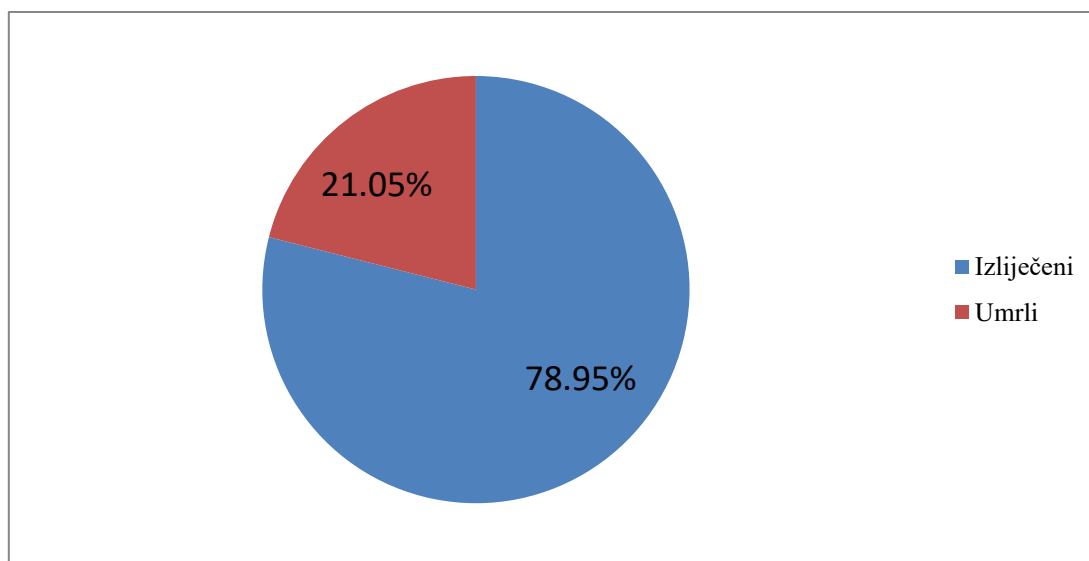
McCabe scoring, sustav vrjednovanja podležećih medicinskih stanja s obzirom na njihovu fatalnost, dijeli sve bolesti i medicinska stanja u tri skupine. Tako McCabe skor 1 predstavlja sve nefatalne osnovne bolesti s očekivanim preživljenjem iznad pet godina te je isti najčešće zabilježen među ispitanicima u ovom istraživanju, točnije u 54 (47.37%) slučaja. McCabe skor 2 dodjeljuje se u slučaju ultimativno fatalne osnovne bolesti s očekivanim preživljenjem 1 – 4 godine, a takvih je ispitanika bilo 33 (28.95%). Rapidno fatalne bolesti s očekivanim preživljenjem < 1 godine označavaju se McCabe skorom 3 koji je, pak, zabilježen u 27 (23.68%) ispitanika (Slika 5). Prosječna vrijednost McCabe skora svih ispitanika iznosila je 1.76.



Slika 5. Prikaz raspodjele ispitanika liječenih zbog *Clostridium difficile* infekcije u Općoj bolnici Zadar od 1. lipnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine s obzirom na vrijednost McCabe skora

4.6. Ishod liječenja ispitanika

Od ukupno 114 bolesnika liječenih zbog CDI u Općoj bolnici Zadar u razdoblju 1. lipnja 2016. – 31. prosinca 2019. godine, njih 90 (78.95%) izliječeno je i otpušteno iz Bolnice, dok ih je 24 (21.05%) preminulo (Slika 6). Među preminulima bilo je 19 ispitanika i 5 ispitanica s prosječnom dobi od 76.20 godina, što je za 6.56 godina više od prosječne dobi svih ispitanika.



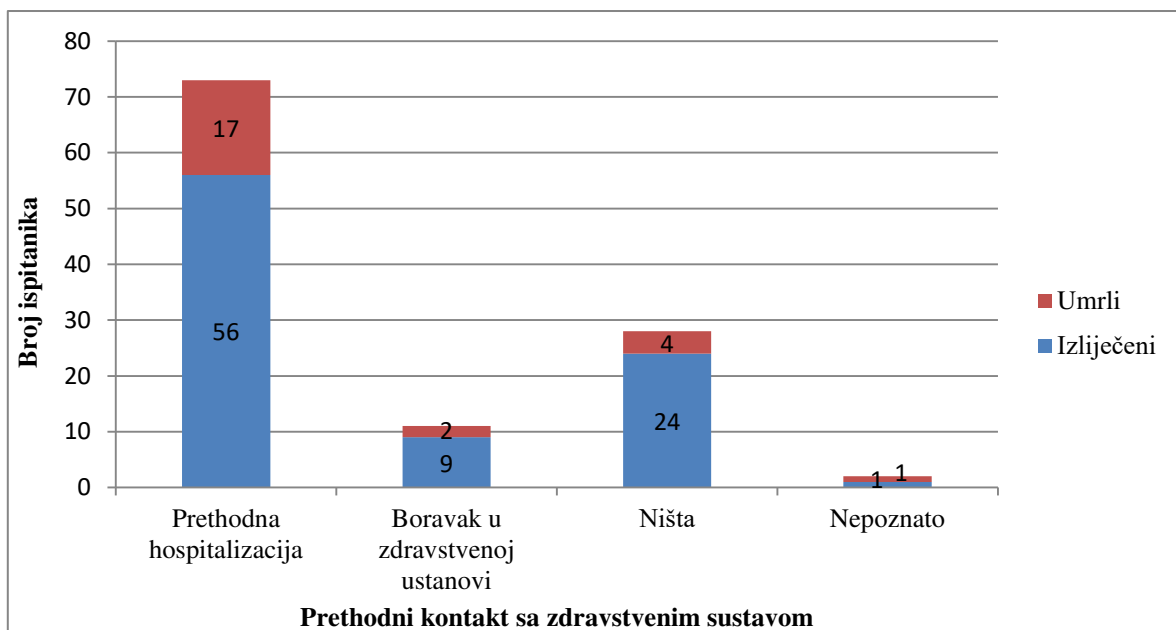
Slika 6. Prikaz raspodjele ispitanika liječenih zbog CDI u Općoj bolnici Zadar od 1. lipnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine s obzirom na ishod liječenja

Prema *Formularu C* iz *Protokola europskog praćenja infekcija izazvanih bakterijom Clostridium difficile, verzija 2.2* smrtni se ishod, ovisno o povezanosti s CDI, svrstava u jednu od četiri kategorije. Prvu kategoriju čine ispitanici u čijem je slučaju CDI definitivno doprinijela smrti, a takav je među ovom skupinom bio svega jedan (4.17%). CDI je moguće doprinijela smrti u 10 (41.67%) ispitanika, a bez povezanosti s CDI preminulo je 9 (37.50%) osoba. Posljednju kategoriju predstavljaju ispitanici čija je povezanost smrtnog ishoda s CDI nepoznata, a takvih je bilo četiri (16.67%).

Od 24 preminula ispitanika, u 22 (91.67%) slučajeva radilo se o CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, dok je u 2 (8.33%) ispitanika zabilježena izvanbolnička CDI.

Proječna vrijednost McCabe skora 24 preminula ispitanika u ovom istraživanju iznosi čak 2.83, što je za 1.07 više od prosječnog McCabe skora svih ispitanika. Štoviše, nijedan od preminulih ispitanika nije imao McCabe skor 1, četiri (16.67%) su imala McCabe skor 2, a u preostalih 20 (83.33%) preminulih zabilježen je McCabe skor 3. Utvrđeno je da je udio preminulih ispitanika s McCabe skorom 3 statistički značajno veći od udjela preminulih s McCabe skorom 2 ($P < 0.001$).

Nadalje, kao što je već spomenuto u uvodu, prethodna hospitalizacija ili boravak u zdravstvenoj ustanovi dokazano su među najvažnijim čimbenicima rizika za razvoj *Clostridium difficile* infekcije. Od ukupnog broja od 114 ispitanika, čak 84 (73.69%) hospitalizirano je ili je boravilo u ustanovi za kroničnu skrb ili dugotrajni boravak unutar tri mjeseca prije nastupa CDI. U 28 (24.56%) ispitanika isto nije zabilježeno, dok su za dva (1.75%) ispitanika podatci o tome bili nepoznati (Slika 7). Jedna od hipoteza ovog istraživanja bila je da su hospitalizacija ili boravak u zdravstvenoj ustanovi unutar tri mjeseca prije pojave *Clostridium difficile* infekcije povezani s češćim smrtnim ishodom. Međutim, nije utvrđena statistički značajna razlika između udjela preminulih u kojih su zabilježeni hospitalizacija te boravak u zdravstvenoj ustanovi unutar tri mjeseca prije pojave CDI i preminulih u kojih to isto nije zabilježeno ($P = 0.344$).

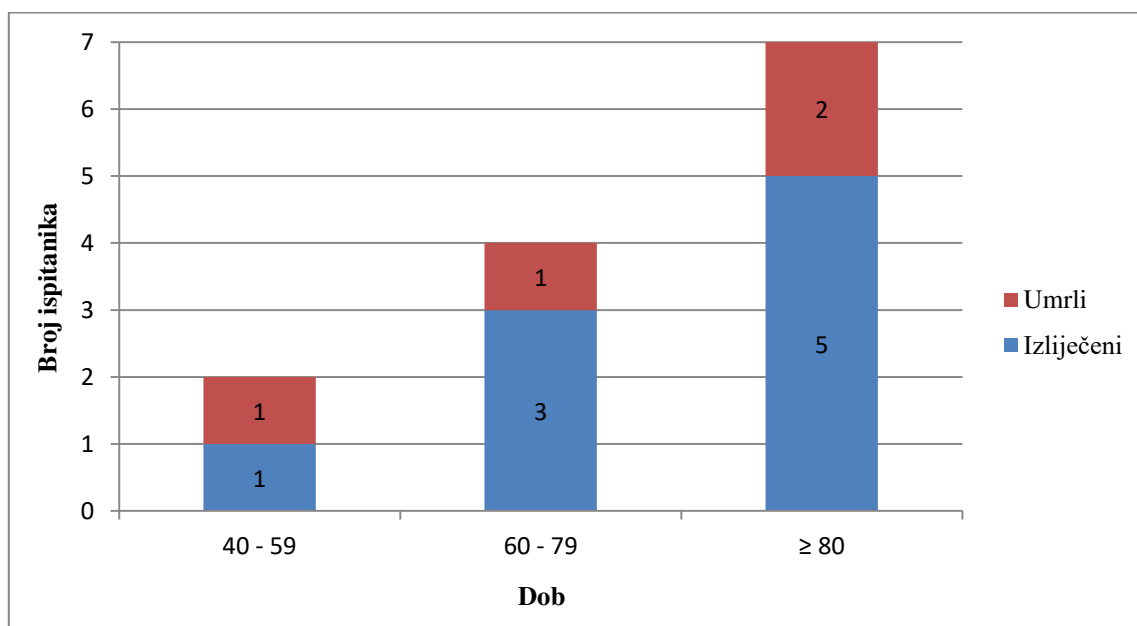


Slika 7. Prikaz raspodjele izliječenih i umrlih ispitanika s obzirom na postojanje kontakta s ustanovama zdravstvenog sustava unutar tri mjeseca prije pojave CDI

4.7. Pojavnost rekurentnih CDI

Od ukupno 114 slučajeva *Clostridium difficile* infekcije, pojava rekurentnih epizoda zabilježena je u 13 (11.40%) ispitanika, od čega 7 (53.85%) među osobama ženskog spola te 6 (46.15%) među osobama muškog spola.

Dva (15.38%) su slučaja rekurentne CDI zabilježena u skupini 40 – 59 godina, a četiri (30.77%) u skupini 60 – 79 godina. Najveći broj rekurentnih CDI, njih 7 (53.85%), bio je prisutan u ispitanika dobi ≥ 80 godina. 4 (30.77%) slučaja rekurentne CDI završila su smrtnim ishodom (Slika 8). Nema statistički značajne razlike između udjela preminulih s rekurentnom CDI i preminulih u kojih se nije radilo o rekurentnoj epizodi CDI ($P = 0.311$).



Slika 8. Prikaz broja izliječenih i preminulih ispitanika oboljelih od rekurentne *Clostridium difficile* infekcije prema dobnim skupinama

5. RASPRAVA

Clostridium difficile infekcija postala je najčešćim uzrokom proljeva stečenih u bolnici. U posljednjih desetak godina porast incidencije *Clostridium difficile* infekcija, kako onih povezanih sa zdravstvenom skrbi, tako i izvanbolničkih, zabilježen je na međunarodnoj razini (27).

U našem istraživanju od sveukupno 114 slučajeva *Clostridium difficile* infekcije, najveći broj činile su CDI povezane sa zdravstvenom skrbi, čak 102 (89.47%). Izvanbolničke CDI zabilježene su u 11 slučajeva (9.65%), dok je samo jedan slučaj (0.88%) označen kao CDI nepoznatog podrijetla. CDI povezane sa zdravstvenom skrbi bile su značajno učestalije od izvanbolničkih CDI. Usporedbe radi, nakon što je 2013. godine ECDC izdao protokol za praćenje infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile*, provedena je pilotska studija u kojoj je 37 bolnica iz 14 europskih zemalja dostavilo rezultate praćenja CDI tijekom tromjesečnog razdoblja. Gledajući podrijetlo *Clostridium difficile* infekcija, od 1078 ispitanika za koje su prikupljeni podatci, 82% označeno je kao CDI povezane sa zdravstvenom skrbi, 12% kao izvanbolničke CDI, dok se u 6% slučajeva radilo o CDI nepoznatog podrijetla (77). Udio CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi i udio izvanbolničkih CDI ne razlikuje se značajno od udjela u našem istraživanju. Ipak, sve više studija upozorava na progresivni porast udjela izvanbolničkih CDI. Naime, američka studija objavljena 2014. godine, prateći epidemiološka obilježja *Clostridium difficile* infekcija tijekom 2010. godine na području 7 američkih država, ustanovila je da su izvanbolničke CDI činile čak 32% od sveukupno 10 062 zabilježenih slučajeva, a zanimljivo je kako je incidencija izvanbolničkih CDI varirala ovisno o geografskom području povećavajući se u ruralnim sredinama (78). Slično tome, jedno istraživanje provedeno u Minnesoti zabilježilo je udio od čak 41% izvanbolničkih CDI od sveukupno 385 slučajeva tijekom 14-godišnjeg praćenja *C. difficile* infekcija (79). Neosporivo je da izvanbolničke CDI predstavljaju rastući javnozdravstveni problem u čijem će rješavanju biti potreban multidisciplinarni pristup (80).

Prethodna hospitalizacija ili boravak u ustanovi za dugotrajnu skrb dokazano su među najvažnijim čimbenicima rizika za razvoj *Clostridium difficile* infekcije (11). U našem istraživanju od sveukupno 114 ispitanika, čak 84 (73.69%) hospitalizirano je ili je boravilo u ustanovi za dugotrajnu skrb unutar tri mjeseca prije nastupa CDI. Naši se podatci ne razlikuju značajno od već navedene studije iz 2013. kada su hospitalizacija i boravak u zdravstvenoj ustanovi unutar tri mjeseca prije pojave CDI bili prisutni u 71% od 287 ispitanika za koje su

podatci o tome zabilježeni (77). Iako naše istraživanje nije utvrdilo da su hospitalizacija ili boravak u zdravstvenoj ustanovi unutar tri mjeseca prije pojave *Clostridium difficile* infekcije povezani s češćim smrtnim ishodom, postoje podatci koji govore suprotno. Naime, nedavna kanadska studija pokazala je povećanu stopu smrtnosti u bolesnika s CDI koji su bili hospitalizirani, odnosno boravili u ustanovi za dugotrajnu skrb unutar 12 mjeseci prije pojave infekcije, a pretpostavka je kako su imali nedavnu bolest koja ih je ostavila osjetljivijima za obolijevanje od CDI i u povećanom riziku za smrtni ishod (81). Potrebna su dodatna istraživanja koja bi istražila utjecaj prisutnih komorbiditeta i prethodnog boravka u zdravstvenim ustanovama na ishod liječenja bolesnika s CDI.

Nadalje, u ECDC-ovoj studiji iz 2013. godine McCabe skor zabilježen je u 285 ispitanika, od čega je 60% ispitanika imalo McCabe skor 1, 29% McCabe skor 2, a 11% ispitanika McCabe skor 3 (77). Udio ispitanika po skupinama s obzirom na vrijednost McCabe skora razlikuje se u odnosu na naše istraživanje u kojem je McCabe skor 1 zabilježen u 47.37% slučajeva, McCabe skor 2 u 28.95% slučajeva, a McCabe skor 3 u 23.68% ispitanika. Dvostruko veći udio ispitanika imao je rapidno fatalnu podležuću bolest u našem istraživanju u odnosu na ovu studiju, a da su teže podležće bolesti među važnijim prediktorima smrtnog ishoda u oboljelih od CDI, pokazuje činjenica da nijedan od preminulih ispitanika nije imao McCabe skor 1, četiri (16.67%) su imala McCabe skor 2, a u čak 20 (83.33%) preminulih zabilježen je McCabe skor 3. Slično pokazuje i američka studija objavljena 2016. godine koja je pratila pojavu *Clostridium difficile* infekcija u bolesnika dobi 60 godina ili više liječenih u bolnici u Detroitu tijekom sedmogodišnjeg razdoblja i utvrdila McCabe skor 2 i 3 neovisnim prediktorima smrtnosti oboljelih od CDI (82). U našem istraživanju udio preminulih ispitanika s McCabe skorom 3 značajno je veći od udjela preminulih s McCabe skorom 2, no, ipak, treba naglasiti kako su bili uključeni smrtni slučajevi bilo kojeg uzroka, bez obzira na povezanost s *Clostridium difficile* infekcijom. Istraživanje na većem broju ispitanika moglo bi utvrditi odnos vrijednosti McCabe skora i učestalosti smrtnog ishoda povezanog s *C. difficile* infekcijom.

Rekurentne infekcije u ECDC-ovoj studiji iz 2013. zabilježene su 12% slučajeva (77) što se ne razlikuje značajno od našeg istraživanja u kojem je 11.40% slučajeva CDI označeno kao rekurentne epizode. Unatoč sve većoj zabrinutosti zbog porasta incidencije rekurentnih CDI u posljednja dva desetljeća, podatci o stopama smrtnosti u slučaju istih i dalje su oskudni. Jedna američka studija pratila je stopu pojavnosti rekurentnih CDI i smrtnost uslijed istih tijekom sedmogodišnjeg razdoblja te je ustanovila povećanu smrtnost uslijed rekurentnih CDI. Naime, 36% bolesnika u kojih je zabilježena rekurentna CDI u navedenoj studiji preminulo je unutar 180 dana od završetka liječenja, dok je taj udio kod bolesnika u kojih se nije radilo o rekurentnoj infekciji iznosio 26% (83). S druge strane, postoje i podatci o opadanju stope smrtnosti u slučaju rekurentnih epizoda CDI. Jedna kanadska studija u kojoj je sudjelovalo 1527 ispitanika zabilježila je pad stope smrtnosti s porastom broja rekurentnih epizoda CDI. Naime, u slučaju inicijalne epizode CDI smrtnost u toj studiji iznosila je 10.9%, u slučaju prve rekurentne epizode 7.6%, a u slučaju druge rekurentne epizode 7% (84). Razlog različitim podacima u vezi smrtnosti uslijed rekurentnih *Clostridium difficile* infekcija vjerojatno leži u različitim demografskim obilježjima ispitanika u navedenim studijama i varijacijama u vremenu praćenja ispitanika po završetku rekurentne epizode CDI. Stopa smrtnosti u slučaju rekurentne CDI u našem istraživanju iznosila je 30.77%, no treba napomenuti kako se izliječeni ispitanici nisu pratili po otpustu iz Bolnice pa postoji mogućnost kako bi taj broj rastao u slučaju da su se ispitanici pratili kroz neko vrijeme i nakon toga. Kako god, daljnja su istraživanja potrebna ne bi li se utvrdilo povećavaju li zbilja rekurentne *Clostridium difficile* infekcije stopu smrtnosti bolesnika ili je, pak, smanjuju.

6. ZAKLJUČCI

1. Od 1. lipnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine u Općoj bolnici Zadar zabilježena je značajno veća učestalost *Clostridium difficile* infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u odnosu na izvanbolničke *Clostridium difficile* infekcije.
2. Ishod liječenja bolesnika u kojih je zabilježena hospitalizacija ili boravak u ustanovi za dugotrajnu skrb unutar tri mjeseca prije pojave *Clostridium difficile* infekcije nije se značajno razlikovao od ishoda liječenja bolesnika koji tijekom tog istog vremena nisu imali kontakt sa zdravstvenim ustanovama.
3. Bolesnici s *Clostridium difficile* infekcijom u kojih je zabilježen McCabe skor 3 značajno češće završavali su smrtnim ishodom u odnosu na bolesnike u kojih McCabe skor iznosi 2.
4. Stopa smrtnosti bolesnika s rekurentnom epizodom *Clostridium difficile* infekcije nije se značajno razlikovala od stope smrtnosti bolesnika u kojih se nije radilo o rekurentnoj infekciji.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Southwick F, Ivić I. Infektivne bolesti – kratki klinički tečaj. 2. izdanje, 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2017. str. 200-204.
2. Reisinger EC, Fritzsche C, Krause R, Krejs GJ. Diarrhea caused by primarily non-gastrointestinal infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(5):216-22.
3. Weese JS. Clostridium difficile in food--innocent bystander or serious threat?. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(1):3-10.
4. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child.* 1935;49:390-402.
5. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of Clostridium in hamsters. *J Infect Dis.* 1977;136(5):701-5.
6. Jump RL, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative Clostridium difficile survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and C. difficile-associated diarrhea?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(8):2883-7.
7. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to control and prevent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S43-9.
8. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(7):526-36.
9. Gil F, Lagos-Moraga S, Calderón-Romero P, Pizarro-Guajardo M, Paredes-Sabja D. Updates on Clostridium difficile spore biology. *Anaerobe.* 2017;45:3-9.
10. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L i sur. Asymptomatic Clostridium difficile colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis.* 2015;15:516.
11. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 1989;320(4):204-10.
12. Guerrero DM, Becker JC, Eckstein EC i sur. Asymptomatic carriage of toxigenic Clostridium difficile by hospitalized patients. *J Hosp Infect.* 2013;85(2):155-8.
13. Leekha S, Aronhalt KC, Sloan LM, Patel R, Orenstein R. Asymptomatic Clostridium difficile colonization in a tertiary care hospital: admission prevalence and risk factors. *Am J Infect Control.* 2013;41(5):390-3.
14. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):992-8.

15. Arvand M, Moser V, Schwehn C, Bettge-Weller G, Hensgens MP, Kuijper EJ. High prevalence of *Clostridium difficile* colonization among nursing home residents in Hesse, Germany. *PLoS One*. 2012. doi:10.1371/journal.pone.0030183
16. Bauer MP, Farid A, Bakker M, Hoek RA, Kuijper EJ, van Dissel JT. Patients with cystic fibrosis have a high carriage rate of non-toxigenic *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(7):O446-O449.
17. Kong LY, Dendukuri N, Schiller I i sur. Predictors of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization on hospital admission. *Am J Infect Control*. 2015;43(3):248-53.
18. Bolton, R. P., Tait, S. K., Dear, P. R., Losowsky, M. S. Asymptomatic neonatal colonisation by *Clostridium difficile*. *Arch. Dis. Child*. 1984;59, 466-72.
19. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):2-7.
20. Ozaki E, Kato H, Kita H i sur. *Clostridium difficile* colonization in healthy adults: transient colonization and correlation with enterococcal colonization. *J Med Microbiol*. 2004;53(Pt 2):167-72.
21. Terveer EM, Crobach MJ, Sanders IM, Vos MC, Verduin CM, Kuijper EJ. Detection of *Clostridium difficile* in Feces of Asymptomatic Patients Admitted to the Hospital. *J Clin Microbiol*. 2017;55(2):403-11.
22. Hafiz S, Oakley CL. *Clostridium difficile*: isolation and characteristics. *J Med Microbiol*. 1976;9(2):129-36.
23. Curry SR, Muto CA, Schlackman JL i sur. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1094-102.
24. Eyre DW, Griffiths D, Vaughan A i sur. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonisation and onward transmission. *PLoS One*. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0078445
25. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, Ziakas PD, Mylonakis E. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):381-91.
26. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342(6):390-7.
27. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(4):398-408.
28. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med*. 2006;145(10):758-64.

29. Lessa FC, Winston LG, McDonald LC; Emerging Infections Program *C. difficile* Surveillance Team. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2369-70.
30. Bacci S, Mølbak K, Kjeldsen MK, Olsen KE. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(6):976-82.
31. Matas I, Leto I, Dželalija B, Perica B, Tomčić B. Epidemija s *Clostridium difficile* ribotip 176 u Općoj bolnici Zadar 2015. godine, 11. Hrvatski kongres kliničke mikrobiologije, 8. Hrvatski kongres o infektivnim bolestima, Poreč, Hrvatska, 2016. str 193-4.
32. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 6:2-18.
33. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2 S88-S92.
34. Kim JH, Toy D, Muder RR. *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: hospital-associated illness compared with long-term care-associated illness. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(7):656-60.
35. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in *Clostridium difficile*-related hospitalizations among infants in the United States, 2000-2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1111-3.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of *Clostridium difficile* infections. Surveillance protocol version 2.2. Stockholm: ECDC; 2015.
37. Schirmer J, Aktories K. Large clostridial cytotoxins: cellular biology of Rho/Ras-glucosylating toxins. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004 Jul;1673(1-2):66-74.
38. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes*. 2014;5(1):15-27.
39. Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4162-5.
40. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010. doi:10.1371/journal.pone.0009836

41. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ i sur. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7.
42. Robinson CJ, Young VB. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2010;1(4):279-84.
43. Baktash A, Terveer EM, Zwitter RD i sur. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1242.
44. Rea MC, Clayton E, O'Connor PM i sur. Antimicrobial activity of lactacin 3,147 against clinical *Clostridium difficile* strains. *J Med Microbiol*. 2007;56(Pt 7):940-6.
45. Buonomo EL, Petri WA Jr. The microbiota and immune response during *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2016;41:79-84.
46. Rolfe RD, Song W. Immunoglobulin and non-immunoglobulin components of human milk inhibit *Clostridium difficile* toxin A-receptor binding. *J Med Microbiol*. 1995;42(1):10-9.
47. Warny M, Pepin J, Fang A i sur. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366(9491):1079-84.
48. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008. doi:10.1371/journal.pbio.0060280
49. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1974;81(4):429-33.
50. Bartlett JG. *Clostridium difficile*: progress and challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1213:62-9.
51. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):42-8.
52. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V i sur. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):225-33.
53. Khanafer N, Vanhems P, Barbut F i sur. Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe*. 2017;44:117-23.

54. Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R i sur. Effect of Detecting and Isolating Clostridium difficile Carriers at Hospital Admission on the Incidence of C difficile Infections: A Quasi-Experimental Controlled Study. *JAMA Intern Med.* 2016;176(6):796-804.
55. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut.* 2001;48(2):198-205.
56. Gao L, Maidment I, Matthews FE, Robinson L, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Medication usage change in older people (65+) in England over 20 years: findings from CFAS I and CFAS II. *Age Ageing.* 2018;47(2):220-5.
57. al Saif N, Brazier JS. The distribution of Clostridium difficile in the environment of South Wales. *J Med Microbiol.* 1996;45(2):133-7.
58. Bakri MM, Brown DJ, Butcher JP, Sutherland AD. Clostridium difficile in ready-to-eat salads, Scotland. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(5):817-8.
59. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S i sur. 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). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1-e48.
60. Czepiel J, Kędzierska J, Biesiada G i sur (2015) Epidemiology of Clostridium difficile infection: results of a hospital-based study in Krakow, Poland. *Epidemiology & Infection* 143:3235-43.
61. Sidler JA, Battegay M, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Weisser M. Enterococci, Clostridium difficile and ESBL-producing bacteria: epidemiology, clinical impact and prevention in ICU patients. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14009.
62. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563-78.
63. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent Clostridium difficile disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(1):43-50.
64. Simor AE. Diagnosis, management, and prevention of Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a review. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(8):1556-64.
65. Bartlett JG. Detection of Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31 Suppl 1:S35-S37.

66. Matas I, Medić A, Leto I, Dželalija B. Smjernice za prevenciju *Clostridium difficile* u Općoj bolnici Zadar. Hrvatski časopis za javno zdravstvo, 48. 2016. str: 85-90.
67. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon.* 2015;61(5):181-206.
68. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. *Indian J Med Res.* 2010;131:487-99.
69. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S i sur. 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). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):987-94.
70. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM i sur. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2011;364(5):422-31.
71. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR i sur. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2017;376(4):305-17.
72. Wullt M, Hagslätt ML, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(6-7):365-7.
73. Maziade PJ, Pereira P, Goldstein EJ. A Decade of Experience in Primary Prevention of *Clostridium difficile* Infection at a Community Hospital Using the Probiotic Combination *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R, and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 (Bio-K+). *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2:S144-S147.
74. Tauxe WM, Dhere T, Ward A, Racska LD, Varkey JB, Kraft CS. Fecal microbiota transplant protocol for *clostridium difficile* infection. *Lab Med.* 2015;46(1):e19-e23.
75. Arbel LT, Hsu E, McNally K. Cost-Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Recurrent *Clostridium Difficile* Infection: A Literature Review. *Cureus.* 2017;9(8):e1599.
76. Dutta SK, Girotra M, Garg S i sur. Efficacy of combined jejunal and colonic fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(9):1572-6.
77. van Dorp SM, Kinross P, Gastmeier P i sur. Standardised surveillance of *Clostridium difficile* infection in European acute care hospitals: a pilot study, 2013. *Euro Surveill.* 2016;21(29):10.2807.

78. Lessa FC, Mu Y, Winston LG i sur. Determinants of Clostridium difficile Infection Incidence Across Diverse United States Geographic Locations. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu048
79. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM. Outcomes in community-acquired Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(5):613-8.
80. Ofori E, Ramai D, Dhawan M, Mustafa F, Gasperino J, Reddy M. Community-acquired Clostridium difficile: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. *J Hosp Infect.* 2018;99(4):436-42.
81. Pereira JA, McGeer A, Tomovici A, Selmani A, Chit A. The Clinical Burden of Clostridioides difficile in Ontario, Canada. *Open Forum Infect Dis.* 2019;7(2):ofz523.
82. Chopra T, Awali RA, Biedron C i sur. Predictors of Clostridium difficile infection-related mortality among older adults. *Am J Infect Control.* 2016;44(11):1219-23.
83. Olsen MA, Yan Y, Reske KA i sur. Recurrent Clostridium difficile infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:164-70.
84. Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pépin J i sur. Clinical and healthcare burden of multiple recurrences of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62:574-80.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj je ovog istraživanja prikazati učestalost i epidemiološke osobitosti *Clostridium difficile* infekcija te demografska obilježja oboljelih u Općoj bolnici Zadar tijekom razdoblja 1. 6. 2016. – 31. 12. 2019. godine, kao i ustanoviti povećavaju li određeni čimbenici učestalost smrtnog ishoda među oboljelima.

Materijali i metode: Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje u kojem su sudjelovali svi bolesnici liječeni zbog *Clostridium difficile* infekcije u Općoj bolnici Zadar od 1. lipnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine. Kao instrument istraživanja koristio se standardizirani obrazac *Formular C* iz *Protokola europskog praćenja infekcija izazvanih bakterijom Clostridium difficile, verzija 2.2* kojim su zabilježeni osobni podatci ispitanika, kao i relevantni podatci vezani uz samu CDI, a statistički značajna razlika između određenih kategorija ispitanika ispitana je hi-kvadrat testom na razini značajnosti $P < 0.05$.

Rezultati: Od 1. lipnja 2016. – 31. prosinca 2019. godine u Općoj bolnici Zadar zabilježeno je ukupno 114 CDI, od čega 57% u muškaraca te 43% u žena. Od ukupnog broja slučajeva, 89% činile su CDI povezane sa zdravstvenom skrbi, 10% izvanbolničke CDI, dok je samo jedan slučaj bio nepoznatog podrijetla. Prosječna vrijednost McCabe skora svih ispitanika iznosila je 1.76, od čega je gotovo polovica ispitanika imala McCabe skor 1. Gledajući samo slučajeve sa smrtnim ishodom, prosječna vrijednost McCabe skora 24 preminula ispitanika iznosila 2.83, od čega je 83% imalo McCabe skor 3. Čak 74% svih ispitanika hospitalizirano je ili je boravilo u ustanovi za dugotrajnu skrb unutar tri mjeseca prije nastupa CDI, međutim, nije se utvrdila povezanost istog s konačnim ishodom liječenja. Rekurentne epizode činile su 11% svih CDI, a ishod liječenja istih nije se značajno razlikovao u odnosu na ishod svih ostalih slučajeva CDI.

Zaključak: CDI povezane sa zdravstvenom skrbi značajno su učestalije od izvanbolničkih CDI. Bolesnici u kojih je zabilježen McCabe skor 3 značajno češće završavaju smrtnim ishodom u odnosu na bolesnike u kojih McCabe skor iznosi 2. Stopa smrtnosti bolesnika s rekurentnom epizodom CDI ne razlikuje se značajno od stope smrtnosti bolesnika u kojih se ne radi o rekurentnoj infekciji.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Surveillance of *Clostridium difficile* infections in Zadar General Hospital from June 1, 2016 to December 31, 2019

Objectives: The aim of this study is to estimate the incidence and the epidemiological characteristics of *Clostridium difficile* infections and demographic characteristics of patients with CDI in Zadar General Hospital from June 1, 2016 to December 31, 2019, as well as to establish the effect of certain factors on the frequency of a fatal outcome.

Patients and Methods: We conducted a retrospective cohort study involving all patients treated for *Clostridium difficile* infection in the Zadar General Hospital from June 1, 2016 to December 31, 2019. We used a standardized *Form C* from the *Surveillance protocol version 2.2.* of the *European surveillance of Clostridium difficile infection* as a research instrument to record the personal data of the subjects, as well as relevant data related to CDI. We used chi-square test at the significance level $P < 0.05$ in order to establish a statistically significant difference between certain categories of subjects.

Results: From June 1, 2016 to December 31, 2019, a total of 114 *Clostridium difficile* infections were recorded at the Zadar General Hospital, of which 57% in men and 43% in women. 89% were healthcare-associated CDI and 10% were community-associated CDI, while only one case was of unknown association. The average McCabe score of all subjects was 1.76, of which almost half had McCabe score 1. On the other hand, the average McCabe score of all 24 subjects with fatal outcome was 2.83, of which 83% had McCabe score 3. 74% of all subjects were hospitalized or stayed in a long-term care facility within three months before the onset of CDI. However, its association with the final outcome of treatment was not established. Recurrent episodes accounted for 11% of all CDI cases, and the treatment outcome of those did not differ significantly from the outcome of other CDI cases.

Conclusion: Healthcare-associated CDIs are more common than community-associated CDIs. The proportion of deceased subjects with McCabe score 3 was significantly higher than the proportion of deceased subjects with McCabe score 2. Recurrent *Clostridium difficile* infection was not associated with increased mortality.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Jure Marđetko

Datum rođenja: 19. kolovoza 1996.

Mjesto rođenja: Zadar, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica Nikole Tesle 14H, Zadar

E-mail: jure.mardjetko@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2002. – 2010. - Osnovna škola Petra Preradovića u Zadru

2010. – 2014. – Klasična gimnazija Ivana Pavla II. u Zadru

2014. – 2020. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika

Poznavanje talijanskog jezika