



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



DARIJA KNEŽEVIĆ

**UTICAJ UVOĐENJA PROTOKOLA
EDUKACIJE MEDICINSKIH SESTARA
NA UČESTALOST INFEKCIJA UZROKOVANIH
CLOSTRIDIUM DIFFICILE U BOLNIČKOJ SREDINI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2023.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



DARIJA KNEŽEVIĆ

**THE IMPACT OF INTRODUCING A NURSING
EDUCATION PROTOCOL ON THE INCIDENCE OF
CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTIONS IN THE
HOSPITAL ENVIRONMENT**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2023.

MENTOR:

Dr Miroslav Petković, redovni profesor, uža naučna oblast Medicinska
mikrobiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

ČLANOVI KOMISIJE ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE:

Dr Vlastimir Vlatković, vanredni profesor, uža naučna oblast Interna medicina,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik komisije

Dr Maja Travar, vanredni profesor, uža naučna oblast Medicinska i klinička
mikrobiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član komisije

Dr Jelena Pavlović, docent, uža naučna oblast Sestrinstvo,
Medicinski fakultet Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu, član komisije

Datum odbrane:

Mentor: Prof. dr Miroslav Petković, redovni profesor Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Naslov doktorske disertacije: Uticaj uvođenja protokola edukacije medicinskih sestara na učestalost infekcija uzrokovanih *Clostridium difficile* u bolničkoj sredini

Rezime: Promjenljiva epidemiologija, povećana virulencija *Clostridium difficile* i upotreba antimikrobnih lijekova poslednjih godina predstavljaju izazov za liječenje i prevenciju ovih infekcija u zdravstvenim ustanovama. Cilj istraživanja je bio razvijanje, provođenje i procjena protokola za prevenciju infekcija uzrokovanih sa *C. difficile* u bolničkoj sredini kroz obrazovanje medicinskih sestara s ciljem postizanja boljeg ishoda liječenja i smanjenja stope incidencije infekcija uzrokovanih sa *C. difficile* u bolničkoj sredini. Kvazi-eksperimentalno, intervencijsko istraživanje (istraživanje preventabilnih mjera) je provedeno među medicinskim sestrama u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske. Obrazovni moduli sadržavali su detaljno opisane mjere prevencije za sprečavanje širenja *C. difficile* infekcija (CDI), a ispitivanje znanja procjenjivalo se upitnicima sa višestrukim izborom urađenim tako da je samo jedan odgovor tačan. Retrospektivno je analizirana CDI kod pacijenata sa laboratorijski dokazanim prisustvom toksina *C. difficile* za pred-intervencijski i post-intervencijski period istraživanja. Medicinske sestre su pokazale visoko statistički značajno ($p < 0,001$) bolje znanje o *C. difficile* i prevenciji CDI na testu nakon edukacije. Prije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI incidencija je iznosila 11,04 na 10.000 pacijent bolničkih dana, nakon edukacije 6,49/10.000 (RR = ,42). U većini posmatranih klinika došlo je do značajnog pada incidencije u periodu prije edukacije, osim na hirurškoj klinici gdje je zabilježeno blago povećanje incidencije (4,56/10.000; 5,05/10.000). Prije postavljanja dijagnoze CDI 49 (42,2%) pacijenta koristilo u terapiji jedan antibiotik, 30 (25,9%) je koristilo dva, 13 (11,2%) je liječeno sa tri i više, dok 24 (20,7%) pacijenata nije koristilo antibiotike u terapiji. Skoro polovina primjenjivanih antibiotika 54 (46,6%) je bila iz grupe koja predstavlja visok rizik na nastanak CDI. Analiza multivarijabilne logističke regresije pokazala je da su starija životna dob, komplikovan tok bolesti, leukocitoza i povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (> 200 mg/L) povezani sa većim rizikom za smrtni ishod. Rezultati istraživanja su pokazali da kontinuirana medicinska edukacija o CDI može da doprinese smanjenju incidencije CDI u bolničkoj sredini. Neophodno je da se

neprekidno procenjuje znanje o CDI kod medicinskih sestara kako bi se mogli planirati edukativni programi, a sve u svrhu boljeg ishoda liječenja pacijenata.

Ključne riječi: *Clostridium difficile* infekcija, prevencija, medicinske sestre, edukacija, činioci rizika, ishod oboljenja

Naučna oblast: sestrinstvo, medicinsko laboratorijska dijagnostika

Naučno polje: zdravstvene nauke

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B 510

Tip odabrane licence Kreativne zajednice: Autorstvo - nekomecijalno (CC BY - NC)

Supervisor: Professor Miroslav Petković, Full Professor, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Doctoral thesis: The impact of introducing a nursing education protocol on the incidence of *Clostridium difficile* infections in the hospital environment

Summary: The changing epidemiology, the increased virulence of *Clostridium difficile* and the use of antimicrobial drugs in recent years, represent a challenge for the treatment and prevention of these infections in healthcare institutions. The aim of this research was to develop, implement and evaluate a protocol for the prevention of infections caused by *C. difficile* in the hospital environment through the education of nurses with the aim of achieving a better treatment outcome and reducing the incidence rate of infections caused by *C. difficile* in the hospital environment. Quasi-experimental, interventional research (preventive measures research) was conducted among nurses at the University Clinical Center of the Republika Srpska. The educational modules included detailed prevention measures to prevent the spread of *C. difficile* infections (CDI), and the knowledge test was assessed with multiple-choice questionnaires designed in a way that only one answer was correct. CDI was retrospectively analyzed in patients with laboratory-proven presence of *C. difficile* toxin for the pre-intervention and post-intervention research period. Nurses showed a highly statistically significant ($p < 0.001$) better knowledge about *C. difficile* and CDI prevention on the test conducted after the education. Before the training for nurses on CDI prevention measures, the incidence was 11.04 per 10,000 patient hospital days, while after the training it was 6.49/10,000 (RR = 0.42). At the majority of the observed clinics, there was a significant drop in incidence in the period before education, except for the surgical clinic, where a slight increase in incidence was recorded (4.56/10,000; 5.05/10,000). Before the diagnosis of CDI, 49 (42.2%) patients used one antibiotic in their treatment, 30 (25.9%) used two, 13 (11.2%) were treated with three or more, while 24 (20.7%) patients did not use any antibiotics at all. Almost half of the applied antibiotics, 54 (46.6%), were from the group that represents a high risk for the initiation of CDI. Multivariable logistic regression analysis showed that older age, complicated course of the disease, leukocytosis and elevated values of C-reactive protein (> 200 mg/L) are associated with a higher risk of death. The research results showed that continuous medical education about CDI can contribute to reducing the incidence of CDI in the hospital environment. It is necessary to continuously assess the knowledge of CDI among nurses so that

educational programs can be planned, all for the purpose of better patient treatment outcomes.

Keywords: *Clostridium difficile* infection, Prevention, Nurses, Education, Risk factors, Disease outcome

Scientific area: Nursing, Medical laboratory diagnostics

Scientific field: Health sciences

Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B 510

Type of the selected licence of the Creative Commons how to use the content of the doctoral dissertation: Attribution - NonCommercial - ShareAlike.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. <i>Clostridium difficile</i>	3
1.1.1. Toksini <i>Clostridium difficile</i>	4
1.1.1.1. Visokovirulentni ili epidemijski sojevi <i>Clostridium difficile</i>	5
1.1.2. Endospore <i>Clostridium difficile</i>	5
2.1. <i>Clostridium difficile</i> infekcija (CDI)	7
2.1.1. Određenja slučajeva infekcije uzrokovane <i>Clostridium difficile</i>	7
2.1.2. Činioci rizika	10
2.1.3. Epidemiologija	11
2.1.4. Patogeneza.....	13
2.1.4.1. Uloga imunskog odgovora u patofiziologiji CDI	15
2.1.5. Klinička slika.....	16
2.1.6. Dijagnostika.....	17
2.1.6.1. Koprokultura	19
2.1.6.2. Test na citotoksine	20
2.1.6.3. Testovi za glutamat dehidrogenazu (GDH)	20
2.1.6.4. Test amplifikacije nukleinske kiseline (NAAT).....	21
2.1.7. Liječenje	21
2.1.7.1. Transplatacija fekalnih mikrobiota	23
2.1.8. Troškovi liječenja CDI	25
2.1.9. Prevencija <i>Clostridium difficile</i> infekcija	26
2.1.9.1. Model paketa njege	27
2.1.9.2. Izolacija pacijenta sa CDI	28
2.1.9.3. Dezinfekcija bolničke sredine.....	29
2.1.9.4. Prevencija kod asimptomatski slučajeva CDI	30
2.1.9.5. Ishrana pacijenta putem enteralnih sondi.....	31
2.1.9.6. Fekalna inkontinencija	31
2.1.9.6.1. GLOBIAD skala.....	32
2.1.9.6.2. Intrarektalni kateter Flexi-Seal® FMS.....	33
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	36
3. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	37
4. MATERIJAL I METODE	38

4.1. Oblik istraživanja	38
4.1.1. Definicija infekcije uzrokovane sa <i>C. difficile</i> (CDI).....	38
4.1.2. Porijeklo CDI.....	39
4.2. Mjesto i vrijeme provođenja istraživanja	40
4.3. Ispitanici / pacijenti	40
4.4. Ispitanici / medicinske sestre	42
4.4.1. Instrumenti.....	42
4.4.1.1. Anketni upitnik za ciljanu procjenu prevencije CDI	42
4.4.1.2. Interaktivni obrazovni moduli za sprečavanje i kontrolu CDI.....	43
4.4.1.3. Anketni upitnici u obliku testa za medicinske sestre	45
4.4.1.4. Intrarektalni kateter za zbrinjavanje fecesa.....	45
4.5. Faze istraživanja.....	46
4.6. Statistička analiza rezultata	47
5. REZULTATI.....	49
5.1. Sociodemografske karakteristike medicinskih sestara.....	49
5.2. Procjena znanja i shvatanja medicinskih sestara o prevenciji CDI.....	51
5.2.1. Infrastrukturni kapaciteti u provođenju prevencije CDI.....	51
5.2.2. Znanje ispitanika o edukaciji u cilju prevencije CDI	52
5.2.3. Procjena kompetencija medicinskog osoblja.....	57
5.2.4. Rano otkrivanje i izolacija, odgovarajuće testiranje.....	60
5.3. Znanje medicinskih sestara o <i>C. difficile</i> , Modul 1.....	65
5.4. Znanje medicinskih sestara o prevenciji CDI, Modul 2	70
5.5. Znanje medicinskih sestara o fekalnoj inkontinenciji i Flexi-Seal®FMS, Modul 3.....	77
5.6. Nadzor nad infekcijama uzrokovanim bakterijom <i>C. difficile</i>	83
5.6.1. Porijeklo slučaja CDI	87
5.6.2. Antibiotici i CDI.....	94
5.6.3. Ishod liječenja CDI.....	100
5.6.4. Troškovi liječenja CDI	103
6. DISKUSIJA	110
7. ZAKLJUČCI	141
8. LITERATURA	144
9. PRILOZI.....	165
9.1. PRILOG 1	165
9.2. PRILOG 2	171
9.3. PRILOG 3	172

9.4. PRILOG 4	174
9.5. PRILOG 5	177
9.6. Popis skraćenica	179

1. UVOD

Clostridium difficile (*Clostridioides*, po klasifikaciji iz 2016. godine) je jedan od vodećih uzročnika infekcija povezanih sa zdravstvenom zaštitom, koje naročito pogađaju starije i hospitalizovane. Infekcija kolona Gram pozitivnom bakterijom *C. difficile* (CDI) može biti opasna po život i gotovo 20% bolesnika je kolonizovano ovom bakterijom tokom hospitalizacije, a među njima više od 30% dobije dijareju ^[1-3]. Nakon širenja visokovirulentnih sojeva, ponajviše ribotipa 027 (*engl.* ribotype 027, North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 ili restriction endonuclease analysis group BI, NAP1/027/B1) primjećen je porast teških slučajeva, što su pokazale studije iz Evrope i Sjeverne Amerike ^[4,5]. Problem predstavljaju i recidivi infekcije koji se javljaju kod 25% (6 ± 42%) svih slučajeva CDI, doprinoseći još većem ugrožavanju zdravlja pacijenata ^[6]. Ove infekcije kod hospitalizovanih dovode do produženog boravka u bolnici, nepovoljnih ishoda i povećanja troškova. CDI prisutna je u bolničkom okruženju duže od 50 godina, ali u posljednje dvije decenije u svijetu i u Republici Srpskoj ili Bosni i Hercegovini predstavlja jedan od rastućih javnozdravstvenih problema. Zbog toga je Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (*engl.* Centers for Disease Control and Prevention, CDC) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) opisuje kao „prijeteću infekciju zbog mogućnosti pojave *C. difficile* visokootpornog na antibiotike“ ^[7,8]. Istraživanje prevalencije oboljenja povezanih sa zdravstvenom zaštitom i upotrebom antibiotika Evropskog centra za prevenciju i kontrolu infekcija (*engl.* European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) u bolnicama za akutne poremećaje zdravlja prepoznao je *C. difficile* kao osmog najčešćeg prijavljenog mikroorganizma ^[9]. Prepoznajući značaj ovih infekcija, ECDC je tokom 2016. godine razvio protokol i pokrenuo aktivni nadzor nad infekcijama povezanim sa *C. difficile*. Republika Srbija je krajem 2018. godine pokrenula ovaj nadzor, dok se Bosna i Hercegovina još uvijek nije priključila. Ovaj nadzor bi omogućio da se procjeni učestalost infekcija u bolnicama za akutne poremećaje zdravlja, da se uporede stope sa drugim bolnicama u zemlji i Evropi, procjene neželjeni ishodi infekcija, uključujući i smrt, i promoviše uvođenje dijagnostičkih postupaka koji imaju visoku dijagnostičku tačnost, kao i utvrđivanje novih ribotipova pomoću lančane reakcije polimeraze (*engl.* Polymerase Chain Reaction, PCR) ^[10].

S obzirom na visoku učestalost CDI i nepostojanju primarne prevencije (imunizacije), zdravstveni radnici bi trebalo da poznaju aktuelne smjernice za prevenciju CDI, kao i

prednosti i ograničenja zasnovanih na dokazima koje podupiru ove smjernice. Izazov za prevenciju CDI u zdravstvenim ustanovama predstavlja i to što se uglavnom radi o pacijentima starije životne dobi (> 65 godina), sa kongnitivnim poremećajima, prisustvom komorbiditeta, čestom inkontinencijom fecesa, ograničenom broju jednokrevetnih soba i nedostatku pogodnih sredstava za higijenu ruku ^[11]. Asimptomatska kolonizacija prisutna je kod 3-5% zdravih odraslih osoba i kod oko 50% pacijenata u bolnicama i ustanovama za dugotrajnu njegu, što predstavlja veliki mogući rezervoar infekcije.

Nedavne epidemiološke i molekularne studije navode na to da su značajni putevi prenošenja bolničke infekcije povezani sa asimptomatskim kliconošama *C. difficile*, a mali procenat sa simptomatskim. Zato medicinske sestre imaju važnu ulogu u upravljanju i sprečavanju CDI i mogu da pomognu u smanjenju morbiditeta i mortaliteta od ove infekcije ^[12,13].

Mnogobrojni činioci doprinose nastanku bolničke infekcije: osobine samih pacijenata (težina njihove osnovne bolesti i ukupni zdravstveni status), osobine njege i liječenja pacijenata (korišćenje antibiotika, invazivnih medicinskih procedura), administrativni aspekti (odnos broja medicinskih sestara i pacijenata, nivo obrazovanja medicinskih sestara, rad medicinskih sestara sa punim ili dijelom radnog vremena, rad na određeno ili neodređeno vrijeme), kao i primjena aseptičnih tehnika od strane zaposlenih u zdravstvenim ustanovama ^[14].

Spore koje *C. difficile* stvara kao zaštitni oblik teško je uništiti i one doprinose povećanju stope ovih infekcije. Spore *C. difficile* su otporne na najčešće korišćena sredstva za čišćenje koja ne sadrže hlor. Na širenje CDI među pacijentima utiče i to što zdravstveno osoblje ne primjenjuje odgovarajuće mjere prevencije ^[15].

Za provođenje prevencije infekcija neophodno je prepoznavanje područja na koja će se primjeniti praksa zasnovana na dokazima. U sljedećem koraku je potrebno prepoznati četiri do pet intervencija zasnovanih na dokazima, kao dio njege. Koncept paketa njege (*engl. care bundles*) sastoji se od četiri do pet elemenata, od kojih su neki zasnovani na visokom nivou dokaza, izvode se kolektivno i pouzdano radi poboljšanja kvaliteta njege. Najpoznatiji model paketa njege je u prevenciji infekcije ^[16]. Iako se primjena antimikrobnih sredstava smatra glavnim činiocem rizika za nastanak CDI (poželjna ciljana antibiotska terapija), primjena preventivnih mjera je neophodna za smanjenje širenja infekcije u bolnicama.

Sprečavanje nastanka CDI zahtjeva multidisciplinarni pristup i stalnu komunikaciju sa timom za intrahospitalne infekcije. Tim je odgovoran za razvoj, provođenje i upravljanje

strategijom prevencije CDI ^[17]. Postoje dokazi da obrazovne intervencije poboljšavaju znanje i praksu medicinskih sestara u vezi sa prevencijom infekcija kako u bolnicama, tako i u domovima za njegu starijih osoba. Obrazovne intervencije za medicinsko osoblje obuhvatale su informacije o etiologiji, epidemiologiji, dijagnostici, liječenju, putevima prenošenja i prevenciji CDI zasnovanih na dokazima, kao što su higijena ruku, mjere izolacije i upotreba antibiotika. Obrazovanje pacijenata provedeno je prvenstveno putem brošura i letaka koji su naglasili važnost higijene ruku u sprečavanju prijenosa *C. difficile* [18–20].

Fekalna ili crijevna inkontinencija (FI) predstavlja izazov za sigurnu i uspješnu zdravstvenu njegu akutnih i kritično oboljelih pacijenata sa CDI. Ovi pacijenti imaju smanjen kvalitet života zbog štetnog uticaja na psihičko, socijalno i fizičko funkcionisanje. Zdravstveni profesionalci koji rade sa ovim osobama moraju da budu svjesni njenih fizičkih i emocionalnih posljedica ^[21]. U većini slučajeva, njega pacijenata sa FI usmjerena je na obezbjeđivanje higijenskih potreba pacijenata. Međutim, kada jaka, nekontrolisana dijareja predstavlja prijetnju oštećenju integriteta kože nepokretnih pacijenata, onda bi medicinske sestre trebalo da uzmu u razmatranje primjenu nekih od medicinskih sredstava za prikupljanje fecesa. Nekontrolisana dijareja, takođe povećava rizik od unakrsne kontaminacije i infekcije patogenima kao što je *C. difficile* ^[22]. Bolnicama su dostupni namjenski osmišljeni intrarektalni kateteri (Zassi[®], Flexi-Seal[®], InstaFlow[®] i ActiFlow[®]) koji se mogu sigurno i uspješno koristiti za sakupljanje fekalija, štite perinealnu kožu od kontakta sa fecesom, od djelovanja fekalnih enzima i vlage, i tako se izbjegava kontaminacija rana. Ostale pogodnosti uključuju smanjen rizik od infekcije i poštovanje dostojanstva pacijenta, ali i ukupnog smanjenja troškova u poređenju s tradicionalnim načinima uklanjanja fecesa ^[23].

1.1. *Clostridium difficile*

Clostridium difficile (*C. difficile*) je striktno anaerobna, Gram pozitivna bakterija, štapićastog oblika koja stvara spore, preimenovana 2016. godine u *Clostridioides difficile*. Novi naziv ukazuje na taksonomske razlike između ove vrste i ostalih pripadnika roda *Clostridium* ^[2,24]. *C. difficile* je prvi put opisan 1935. kao *Bacillus difficilis* (lat. težak) iz razloga što bakteriju bilo teško izolovati iz fekalne mikroflore zdrave novorođenčadi. Kao uzročnik infekcije ljudi, ova bakterija je ostala sve do 1977. godine neprepoznata, kada su je povezali sa kolitisom i dugotrajnom primjenom antibiotika ^[25]. Bakterija *C. difficile* je

široko rasprostranjena u prirodi, može da se izoluje iz vode, zemljišta, hrane, te fecesa ljudi i domaćih životinja (pasa, svinja, goveda) [26].

1.1.1. Toksini *Clostridium difficile*

Bolesti povezane s prisustvom *C. difficile* (*engl. Clostridium difficile* Associated Disease, CDAD) su toksinima izazvane bolesti. Glavni činilac virulencije bakterije su dva velika egzotoksina: enterotoksin A (toksin A ili TcdA) i citotoksin B (toksin B ili TcdB). Enterotoksin oštećuje aktin u ciljnim ćelijama što dovodi do infiltracije neutrofila, upale i nekroze epitelnih ćelija. Citotoksin B oštećuje epitelne ćelije, što povećava vaskularnu propustljivost i dovodi do krvarenja [27,28]. Osim TcdA i TcdB, ograničen broj izolata *C. difficile* kao što su PCR ribotip 027 može da proizvede i binarni toksin (*engl. C. difficile* transferase, CDT). Patofiziološka uloga CDT u CDI još uvijek nije dovoljno razjašnjena. CDT može često da se utvrdi kod sojeva *C. difficile* koji su povezani sa težom kliničkom slikom i većom stopom smrtnosti pacijenata. CDT pripada porodici binarnih ADP-ribozilirajućih toksina, koji se sastoji od dvije odvojene komponente toksina: CDTa, enzimske ADP-riboziltransferaze, koja mijenja aktin i CDTb koji se veže za ćelije domaćina i učestvuje u prenosu CDTa u citoplazmu [29].

Geni koji kodiraju enterotoksin A i citotoksin B (*tcdA* i *tcdB*), nalaze se na patogenskom lokusu (PaLoc), hromozomski integrisanoj DNK sekvenci od 19,6 kb (Slika 1). PaLoc sadrži i tri druga gena: *tcdR*, kodirajući alternativni sigma činilac RNK polimeraze, koji je odgovoran za ekspresiju *tcdA* i *tcdB* podjedinicu odgovornu za vezivanje binarnog toksina, gen *tcdE* koji kodira holin neophodan za vanćelijsko oslobađanje oba toksina i gen *tcdC* koji negativno reguliše ekspresiju TcdA i TcdB [30,31].



Slika 1. Shematski prikaz PaLoc područja kod *C. difficile*, koji sadrži sljedeće gene: *tcdR*, *tcdB*, *tcdE*, *tcdC* i *tcdA*. Ispod svakog gena naveden je broj parova baza (bp)

Preuzeto i prilagođeno: Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A. Clostridium difficile Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. Toxins (Basel). 2016; 8(5):134.

Ovi toksini pomoću glikoziltransferaze prenose glikozilne ostatke u male Ras homologne GTPaze, što dovodi do gubitka integriteta crijevne mukoze i smrti ćelije.

Dolazi do masovnog gubitka tečnosti u debelom crijevu, što se ispoljava kliničkom slikom akutne dijareje ^[32].

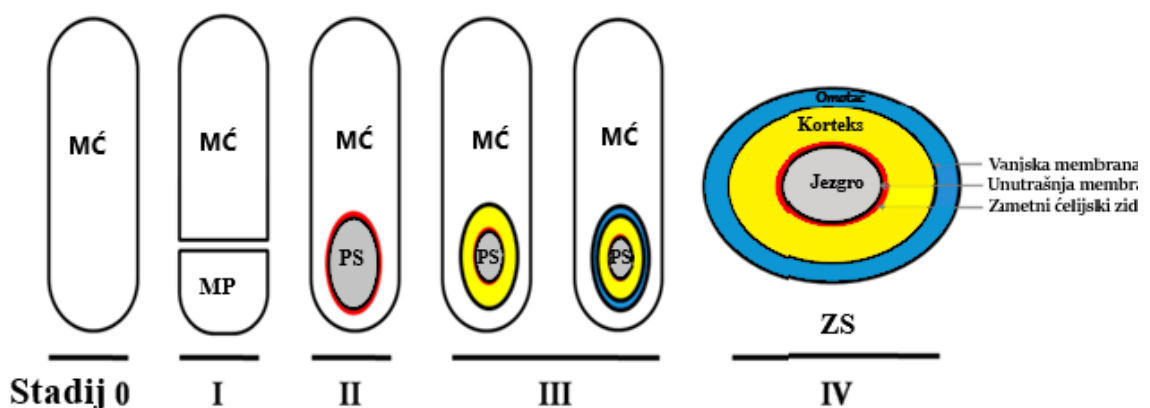
1.1.1.1. Visokovirulentni ili epidemijski sojevi *Clostridium difficile*

Nekoliko različitih ribotipova *C. difficile* povezano je sa CDI. Istraživanja su pokazala da su ribotipovi 001, 002, 014, 046, 078, 126 i 140 rasprostranjeni na Bliskom istoku. U Aziji su zastupljeniji ribotipovi 001, 002, 014, 017 i 018. Sojevi *C. difficile* u Evropi i Sjevernoj Americi uključuju ribotipove 001, 014, 020, 027 i 078 ^[33]. Nakon širenja visokovirulentnih sojeva, ponajviše ribotipa 027, primjećen je porast teških slučajeva CDI, veća stopa recidiva i povećan mortalitet. Visokovirulentni sojevi *C. difficile*, kao što je ribotip 027 (posebno njegove spore), lakše se šire u bolnicama, jer su otporni na sredstva za čišćenje i dezinficijense ^[34]. Antimikrobna otpornost se navodi kao jedan od uzroka epidemija, pa je i dokazano da je ribotip 027 smanjio osjetljivost na metronidazol, rifampicin, moksifloksacin, klindamicin, imipenem i hloramfenikol ^[35,36]. Epidemijski sojevi ribotipa 027 imaju deleciju unutar nukleotida 117 gena *tcdC* što dovodi do gubitka njegove funkcije i nemogućnost inhibicije transkripcije proteina odgovornih za proizvodnju toksina A i B ^[4,37]. Istraživanje Warny i sar. (2005.) je pokazalo da NAP1/027/B1 zbog ove mutacije proizvodi 16 puta više toksina A, a 23 puta više toksin B od kontrolnih sojeva ^[38].

1.1.2. Endospore *Clostridium difficile*

Zbog strogih anaerobnih uslova, infektivni i prenosivi morfotip *C. difficile* je endospora. Kod osjetljivih pacijenata, endospore *C. difficile* klijaju u debelom crijevu u vegetativne ćelije i uslov su za pojavu infekcije. Tokom CDI, *C. difficile* izaziva sporulaciju, kao neophodan dio životnog ciklusa ove bakterija. Endospore su odgovorne za postojanost *C. difficile* kod pacijenata i horizontalno širenje infekcije među hospitalizovanim pacijentima. Sojevi *C. difficile* koji nemaju mogućnost stvaranja endospora tokom CDI ne mogu da opstanu u kolonu i da se šire ^[39]. Pošto su endospore metabolički uspavane, endospore *C. difficile* su otporne na antibiotike, imunski sistem domaćina na njih ne djeluje, a nakon što dospiju u spoljašnju sredinu, otporne su i na dezinfekciona sredstva koja ne sadrže hlor, a koja se obično koriste u bolnicama ^[40,41]. Signali koji pokreću sporulaciju *C. difficile*, *in vivo* ili *in vitro* nisu još uvijek dovoljno istraženi, ali mogu da budu povezani s podražajima iz spoljašnje sredine kao što je nedostatak hranljivih materija, postojanje kvorumskog signalnog sistema pomoćnog regulatora gena i drugih neprepoznatih stresogenih činilaca. Kod nekih drugih vrsta *Clostridium spp.* i

Bacillus spp., orfanske histidin kinaze (OhKa) upravljaju procesom sporulacije koje mogu da fosforilišu glavni regulator transkripcije Spo0A [42-44]. Regulator Spo0A, takođe sadrži gene koji su jedinstveni za *C. difficile*, kao što su *CD1352*, *CD1492*, *CD1579*, *CD1949* i *CD2492*, koji kodiraju OhKa. Inaktivacija ovih gena koji kodiraju Spo0A dovodi do asporogenog fenotipa, dok inaktivacija kinaze 3,5 puta smanjuje kapacitet sporulacije *C. difficile*. Istraživanje Underwood i sar. (2009.) pokazala je da inaktivacija Spo0A ili kinaze dovodi do značajnog nedostatka u proizvodnji toksina *C. difficile* [45]. Slično, kao i kod ostalih klostridija, spore *C. difficile* nastaju za oko 12 sati od početka sporulacije, sporulacija *C. difficile* je heterogena i obično od jedne vegetativne ćelije nastaje jedna endospora [46]. Morfologija spora *C. difficile* slična je kao kod drugih bakterija, koje stvaraju endospore (npr. *B. subtilis*). Proces sporulacije *C. difficile* prolazi kroz četiri morfogenetske faze: (I) nakon ćelijske diobe asimetrična septacija dijeli ćeliju na prednji manji odjeljak i veću matičnu ćeliju; (II) završetkom razdvajanja DNK, matična ćelija obuhvata manji odjeljak (sada nazvan prospora) tokom procesa koji slični fagocitozi, tako da se prospora u potpunosti nađe u citoplazmi matične ćelije; (III) tokom metaboličkog mirovanja stvara se korteks i slojevi spora, tako da iz prospore nastaje zrela spora; (IV) matična ćelija lizira i oslobađa zrele spore (Slika 2) [47].



Slika 2. Faze procesa sporulacije i građa spore *C. difficile*.
(MĆ, matična ćelija; MP, manja pregrada; PS, prospora; ZS, zrela spora).

Preuzeto i prilagođeno: Zhu D, Sorg JA, Sun X. *Clostridioides difficile* Biology: Sporulation, Germination, and Corresponding Therapies for *C. difficile* Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:29.

Iako se mehanizmi koji pokreću stvaranje endospora razlikuju između različitih vrsta sporogenih bakterija, morfološka građa endospore je slična. Središnji dio endospore zauzima jezgro koji sadrži genomsku DNK, mRNK, ribosome, proteine i vrlo je bogato kalcijum piridin-2,6-dikarboksilnom kiselinom (CaDPA). Jezgro endospore okruženo je

unutrašnjom membranom, zametnim ćelijskim zidom, koji sadrži peptidoglikan, korteksom ispunjenim specijalnim peptidoglikanom, vanjskom membranom i slojevima proteinskog omotača. Kod nekih sojeva *C. difficile*, sloj egzosporija okružuje omotač^[48].

Spore *C. difficile* moraju klijeti *in vivo* kako bi se razvile u vegetativne oblike bakterije koji mogu da proizvede toksine neophodne za razvoj CDI. Za razliku od endospora nekih dobro opisanih sporogenih bakterija, *C. difficile* endospore su jedinstvene po svojim zahtjevima za klijanje, zato što su jedine do sada poznate bakterijske vrste koje klijanju u prisustvu žučnih soli i L-glicina^[49]. Ovo je ujedno i razlog prilagođavanja i širenja *C. difficile* preko gastrointestinalnog trakta sisara. Francis i sar. (2013.) su otkrili da je za klijanje endospora *C. difficile* neophodan jedinstveni receptor, koji se razlikuje od GerA receptora prisutnih u većini endospora drugih bakterijskih vrsta. Klijanje endospora *C. difficile* pokreće pseudoproteaza CspC, koja djeluje kao receptor za klijanje kod *C. difficile* i dokazuje da je klijanje posredovano žučnim kiselinama važno za rast *C. difficile*. Zaustavljanje reakcije endospora *C. difficile* sa žučnim kiselinama može da bude osnova za nove terapijske načine liječenja CDI^[50].

Iako su istraživanja prepoznala nekoliko važnih komponenti za sporulaciju, odnosno germinaciju *C. difficile*, još uvijek nije poznato zašto *C. difficile* pokreće proces sporulacije. Takođe, pseudoproteaze Csp važne za klijanje, način njihove interakcije i prijenos signala žučnih kiselina, još uvijek nisu poznati^[47].

2.1. *Clostridium difficile* infekcija (CDI)

Infekcije debelog crijeva uzrokovane bakterijom *C. difficile* se javljaju kod pacijenata sa poremećenom normalnom crijevnom florom, obično zbog nedavne upotrebe antibiotika. Infekcija se stiče uglavnom u zdravstvenim ustanovama, ali ima i slučajeva koji se javljaju i u vanbolničkom okruženju, tj. u opštoj populaciji. CDAD obično počinje sa akutnom dijarejom, a recidivi su relativno česta pojava^[51]. Prvi opisani slučaj CDAD zabilježen je 1892. godine na Univerzitetu Johns Hopkins kod pacijentice koja je podvrguta hirurškoj resekciji želuca. Rano u postoperativnom periodu pacijentica je razvila tešku dijareju i umrla 15. postoperativnog dana. Nakon obdukcije otkrivene su pseudomembrane u tankom crijevu, koje su citološki odgovarale upalnim karakteristikama CDAD^[52,53].

2.1.1. Određenja slučajeva infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*

Intrahospitalnom CDI ili slučajevi CDI s nastankom u zdravstvenoj ustanovi, povezani sa zdravstvenom ustanovom (*engl.* Healthcare Facility-Onset, Healthcare Facility-Associated, HO-HCFA) smatraju se slučajevi čiji su simptomi nastali nakon 48 časova ili

kasnije od prijema u bolnicu. Slučajevi CDI sa nastankom u vanbolničkim uslovima, povezani sa zdravstvenom ustanovom (*engl.* Community-Associated, Healthcare Facility-Associated, CO-HCFA) su slučajevi koji su nastali van bolnice tokom četiri sedmice od prethodnog otpusta iz zdravstvene ustanove. Uobičajno slučaj CDI uključuje najmanje jedan od sljedećih nalaza:

1. Prisustvo dijareje, određene kao javljanje tri ili više tečnih stolica u posljednja 24 časa;
2. Pozitivan laboratorijski test na toksigeni soj *C. difficile*, toksin A i/ili B ili binarni toksin u fecesu ili dokaz bakterije *C. difficile* koja proizvodi toksin u kulturi fecesa ili drugim laboratorijskim metodama, npr. PCR;
3. kolonoskopski/histopatološki nalaz pseudomembranoznog kolitisa ^[54,55].

Rekurentni slučaj CDI određuje se kao nova epizoda CDI, tj. imaju ponovnu pojavu dijareje sa pozitivnim laboratorijskim testom, koja se javlja više od dvije, a manje od 8 sedmica nakon početka prve epizode, pod uslovom da su simptomi prethodne epizode povukli sa ili bez primjenjene terapije ^[56].

Otpriblike 18% do 35% pacijena liječenih od CDI ima ponovljenu najmanje još jednu epizodu infekcije u periodu od 2 do 8 sedmica od primoinfekcije sa *C. difficile* ^[57]. Epizode CDI koje se javljaju nakon primoinfekcije mogu da se označe kao „recidiv“ s istim sojem ili kao „rekurentna infekcija“ s novim sojem *C. difficile*. U svakodnevnoj praksi nije moguće razlikovati rekurentni oblik bolesti zbog relapsa (ponovno javljanje simptoma u još uvijek prisutnoj CDI) od rekurentne infekcije kao posljedice reinfekcije ^[58]. Činioci rizika za rekurentni slučaj CDI su starija životna dob, kardiovaskularna oboljenja, kolonizacija sa meticilin otpornim *Staphylococcus aureus* (MRSA), venska tromboembolija, dugotrajna upotreba inhibitora protonske pumpe i antibiotika, hipoalbuminemija, pojava CDI u populaciji, produžena hospitalizacija i lakša klinička slika CDI. Takođe, i česte, ponovljene hospitalizacije pacijenata su u direktnoj vezi sa rekurentnim CDI ^[59]. U kliničkoj praksi je teško razlikovati recidiv, koji uključuje isti soj i ponovljenu infekciju drugim sojem. Istraživanje Kim i sar. (2014.), koje je istraživalo vrste ribotipova uzastopnih epizoda CDI, otkrilo je da je 49% pacijenata imalo recidiv uzrokovan istim ribotipom *C. difficile*, a 51% je bila reinfekcija uzrokovana drugim ribotipom. Ukoliko je CDI bilo uzrokovano ribotipovima 017 i 018, recidiv je bio češći ^[60].

Evropsko udruženje za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (*engl.* European Society of Clinical Microbiology and Infection, ESCMID) teški slučaj CDI određuje kao epizodu CDI sa jednim ili više znakova i simptoma teškog kolitisa, a fulminantni (brzog i ozbiljnog toka) slučaj CDI zbog sistemskog djelovanja toksina *C. difficile* sa razvojem

šoka, ileusa i/ili megakolona koji zahtijeva prijem u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) ili kolektomiju zbog perforacije crijeva ili kada je krajni ishod smrt pacijenta ^[55]. Američko udruženje za infektivne bolesti i Američko epidemiološko udruženje (*engl.* Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America, IDSA/SHEA) dalje određuje teški CDI kao CDI sa povećanim vrijednostima leukocita (> 15.000 po μL) ili serumskog kreatinina > 1,5 mg/dL ^[61]. Kao pokazatelje teške CDI, druge smjernice dodaju i groznicu, prijem u JIL, endoskopski uočene pseudomembrane, bol u predjelu abdomena, hipoalbuminemiju (serumski albumin < 3 g/dL) i bubrežna oboljenja ^[57,62]. Prema tome, činioci rizika za razvoj teške i fulminantne CDI su starija životna dob (> 70 godina), imunodeficijencije, prethodne hospitalizacije u bolničku ili rehabilitacijsku ustanovu, smještaj u domu za starija lica, hipoalbuminemiju i poremećaj bubrežne funkcije ^[58].

Vanbolničkim slučajem CDI ili slučajem infekcije uzokovane *C. difficile* u populaciji (*engl.* Community-Associated CDI, CA-CDI) se smatra onaj, ako su se simptomi javili prije ili tokom 48 časova od hospitalizacije, a u prethodnih 12 sedmica nije bilo prijema u zdravstvene ustanove ^[57]. Uglavnom CDI se smatra bolničkom infekcijom, međutim pojava simptomatske infekcije uzrokovane *C. difficile* među prethodno zdravim, mlađim stanovništvom ukazivala je na povezanost CDI sa vanbolničkom sredinom, tj. zajednicom. Vanbolnički slučajevi CDI su posljednjih godina u porastu, tako da je trećina američkih slučajeva CDI vanbolnička. Osobe koji imaju vanbolničku CDI su uglavnom srednje životne dobi ^[63]. Istraživanja su pokazala da se upotreba antibiotika pokazala kao činilac rizika, tri četvrtine inficiranih osoba je uzimalo antibiotike 12 sedmica prije početka infekcije ^[64,65], ali neka druga istraživanja su navodila na to da su antibiotici u manjoj mjeri povezani sa pojavom vanbolničke CDI u odnosu na bolničku ^[66]. Dodatni činioci rizika za vanbolničku CDI su hospitalizacija u prošloj godini, ženski pol, blizina dojenčadi, upotreba inhibitora protonske pumpe ili blizina štala domaćih životinja ^[67].

Ne postoji jasno određenje za asimptomatske slučajeve CDI zato što se kriterijumi koji se koriste za određenje asimptomatske CDI znatno razlikuju među istraživanjima. Pojmove kao što su kolonizacija i prenosioci asimptomatske CDI autori istraživanja koriste naizmjenično. Furuya-Kanamori i sar. (2015.) određuju asimptomatsku kolonizaciju bakterijom *C. difficile* kao odsustvo dijareje (ili ako je prisutna, onda se ne može povezati sa CDI) bez kolonoskopskog/histopatološkog pseudomembranoznog kolitisa, testiranih pozitivno na *C. difficile* i/ili njegove toksine ^[68]. Asimptomatski prenosioci CDI se određuju kao osobe, koje su pozitivne na toksigeni skrining test na *C. difficile* tokom

perioda ispitivanja, a mogu da budu trajni, prolazni ili neodređeni prenosnici CDI ^[69]. Nije dovoljno razjašnjeno zašto neki pacijenti ostanu asimptomatski, uprkos kolonizaciji *C. difficile*, a kod drugih se razvije teška klinička slika CDAD. Kyne i sar. (2009.) su tokom određivanja antitijela za toksine *C. difficile* otkrili povećan nivo IgG antitijela na toksin A kod asimptomatskih prenosilaca *C. difficile* ^[70].

2.1.2. Činioci rizika

Najvažniji činioci rizika za infekciju uzrokovanu *C. difficile* su starija životna dob (> 65 godina), upotreba laksativa, inhibitora protonske pumpe ili antagonista histaminskih H2 receptora, maligna oboljenja i hemoterapija, zatajenje bubrežne funkcije, operacije na gastrointestinalnom traktu, ciroza jetre, dijabetes, postavljena nazogastrična sonda, mehanička ventilacija, produžena hospitalizacija i prethodna antimikrobna terapija. Mnogi od ovih činilaca rizika su prisutni kod pacijenata hospitalizovanih u JIL, tako da su veće incidence CDI upravo na ovim odjelima ^[71]. Skoro svi antimikrobni lijekovi su povezani sa CDI, uključujući i antibiotike koji se inače koriste u liječenju CDI, kao što su metronidazol i vankomicin. Penicilini i cefalosporini širokog spektra djelovanja, klindamicin i fluorohinoloni imaju veći rizik za razvoj CDI od ostalih antibiotika (Tabela 1) ^[72].

Tabela 1. Klase antibiotika i njihova povezanost sa *C. difficile* infekcijom.

Klase antibiotika i rizik za kolonizaciju sa <i>C. difficile</i>		
Visok rizik	Umjeren rizik	Nizak rizik
Klindamicin	Makrolidi	Aminoglikozidi
Ampicillin	Drugi penicilini	Rifampicin
Amoksicilin	(Amoksicilin/klavulanska kiselina)	Tetraciklin
Cefalosporini	Sulfonamidi	Hloramfenikol
Fluorohinoloni	Trimetoprim-sulfametoksazol	Vankomicin
		Bacitracin
		Metronidazol
		Teikoplanin
		Karbapenemi
		Daptomicin

Rizik od CDI je 8 do 10 puta veći tokom i 4 sedmice nakon antimikrobne terapije, te 3 puta veći u naredna 2 mjeseca od završetka liječenja ^[73].

Pacijenti stariji od 65 godina imaju 5 do 10 puta veći rizik za pojavu CDI u poređenju sa mladim pacijentima. Starija životna dob je značajan činilac rizika za lošiji klinički ishod CDI, teža je i klinička slika i veći je mortalitet ^[72]. Spore *C. difficile* opstaju u spoljašnjoj sredini i do nekoliko mjeseci. Toaleti, bolnički namještaj, telefoni i medicinski uređaji (termometri, stetoskopi) mogu da posluže kao rezervoari za spore *C. difficile* ^[74].

Upotreba inhibitora protonske pumpe i antagonista histaminskih H2 receptora povećava pH želuca, što stvara pogodnu sredinu za kolonizaciju bakterija i proliferaciju u crijevnom lumenu [75]. Terapija inhibitorom protonske pumpe je mogući promjenjivi činioc rizika za rekurentnu CDI. Ipak, ova pretpostavka ostaje protivrječna, jer je nekoliko ispitivanja i sistematskih pregleda literature pronašlo značajnu povezanost, dok druga nisu uspjela povezati upotrebu inhibitora protonske pumpe, kao činioca rizika za razvoj CDI [76,77].

Pacijenti sa hroničnom upalnom bolešću crijeva (*engl.* Inflammatory bowel disease, IBD) imaju povećan rizik od CDI, lošije prediktivne ishode infekcije, veće stope kolektomije i mortaliteta, kao i veće stope recidiva. Međutim, još uvijek nije jasno da li je *C. difficile* uzrok IBD ili posljedica upalnog procesa u crijevima. Pacijenti sa IBD koji imaju infekciju uzrokovanu sa *C. difficile* obično su mlađe životne dobi, manje su izloženi antibioticima i većina slučajeva CDI kod ovih pacijenata predstavljaju vanbolnički stečene infekcije. Zbog velike prevalencije CDI kod pacijenata hospitalizovanih s pogoršanim IBD, preporučuje se testiranje svih pacijenata sa IBD, koji su hospitalizovani sa pogoršanjem bolesti na *C. difficile* [78].

O patologiji CDI kod djece zna se mnogo manje nego kod odraslih, zbog toga što postoji varijabilnost u samoj prirodi infekcije u različitim periodima pedijatrijskog uzrasta. Stope asimptomatske kolonizacije CDI kod djece mlađe od 2 godine uglavnom su > 10%, ali za razliku kod odraslih i starije djece, kolonizacija *C. difficile* u ovoj mlađoj dobi rijetko prelazi u simptomatsku dijareju. Međutim, zbog velike zastupljenosti kolonizacije, novorođenčad i mala djeca mogući su rezervoar za širenje *C. difficile* [79]. Kod djece starije od 3 godine sastav gastrointestinalnog mikrobioma približano je sličan onom kod odraslih, pa je kolonizacija *C. difficile* u crijevima teža i stopa CDI kod ove djece slična kao kod mlađih i sredovječnih odraslih osoba [80,81]. Studije koje procjenjuju uticaj CDI na hospitalizovanu djecu su ograničene zato što se vjerovalo se da *C. difficile* uzrokuje manje značajno oboljenje kod djece u odnosu na odrasle. Međutim, u nekoliko ispitivanja prijavljeni su teški slučajevi CDI u pedijatrijskoj populaciju uzrokovani ribotipom NAP1/027/B1 [82-84].

2.1.3. Epidemiologija

Infekcije uzrokovane *C. difficile* predstavljaju jedan od najčešćih uzroka povećanog mortaliteta i morbiditeta u nekim dijelovima svijeta, naročito u Evropi i Sjevernoj Americi. Sistematski pregled literature iz 2019. godine koji je obuhvatio 229 publikacija pokazao je da se godišnja stopa incidencije CDI u svijetu kreće od 1,1 do 631,8 na 100.000

stanovnika. Ukupna stopa bolničkih slučajeva CDI iznosila je 2,24 (95% CI = 1,66 - 3,03) na 1.000 prijema/godinu i 3,54 (95% CI = 3,19 - 3,92) na 10.000 pacijent-dana/godinu. Procijenjene stope CDI na JIL i u hitnim službama iznosile su 11,08 (95% CI = 7,19 - 17,08) i 10,80 (95% CI = 3,15 - 37,06) na 1.000 prijema godišnje ^[85].

ECDC je od 1. januara 2016. započeo koordinaciju nadzora nad CDI u bolnicama za akutnu njegu u zemljama EU/EEA. ECDC protokol za nadzor pruža standardizovan alat za mjerenje i praćenje stope incidencije CDI u bolnicama, povezujući epidemiološke i mikrobiološke podatke. Tokom 2016. godine 20 zemalja EU/EEA dostavilo je podatke o CDI ECDC iz 556 bolnica. Tokom perioda nadzora, ukupno je prijavljeno 7.711 slučajeva CDI, tako da je prosječna stopa incidencije u Evropi iznosila je 2,6 na 10.000 pacijenata/dana i bila je slična onoj iz 2013. godine (2,0 - 6,6 na 10.000 pacijenta/dana). Od ukupno 5.756 slučajeva (74,6%) CDI povezanih sa zdravstvenom zaštitom u Evropi, 7,9% slučajeva je bilo rekurentnih, 16,7% slučajeva je imalo teži oblik infekcije, a 3,9% je završilo smrtnim ishodom ^[86].

CDI su vodeći uzrok dijareje uzrokovane antibioticima i jedna od najčešćih infekcija povezana sa zdravstvenom njegom u SAD. Aktivni sistem nadzora nad CDI u SAD zasnovan je na podacima o populaciji i laboratorijskim izvještajima, a provodi se kroz CDC program za pojavu infekcija, koje su povezane sa zdravstvenom zaštitom. Podaci iz ovog programa koriste se za mjerenje opterećenja CDI u populaciji, karakterizaciju sojeva *C. difficile* koji mogu da izazovu infekciju i za praćenje trendova oboljenja tokom vremena. Program nadzora CDI pomaže u istraživanju javnog zdravlja, uključujući specijalne studije koje imaju za cilj prepoznavanje činitelja rizika za pojavu infekcija uzrokovanih sa *C. difficile*, ciljanje populacije za vakcine i praćenje uspjeha strategija prevencije. Po nedavnim procjenama CDC, *C. difficile* inficira oko pola miliona Amerikanaca godišnje. Smrtni ishodi su utvrđeni kod oko 29.000 pacijenata u samo mjesec dana od postavljanja početne dijagnoze CDI, a kod 15.000 od ovih smrtnih slučajeva može da se direktno pripiše CDI. Otprilike 83.000 pacijenata sa *C. difficile* imalo je bar jedan recidiv. Suprotno mišljenju da je *C. difficile* tipično bolnička infekcija, nedavna istraživanja su otkrila da je oko 41% infekcija uzrokovanih sa *C. difficile* stečeno u zajednici. Što se tiče promjena u populaciji najčešće oboljelih pacijenta, istraživanja su pokazala sve veću incidenciju infekcije sa *C. difficile* među mlađim pacijentima i pacijentima koji prethodno nisu primali antibiotike ^[87,88]. Sve je više dokaza o rastućem značaju CDI u drugim dijelovima svijeta, kao što su Azija i Latinska Amerika ^[85,89].

2.1.4. Patogeneza

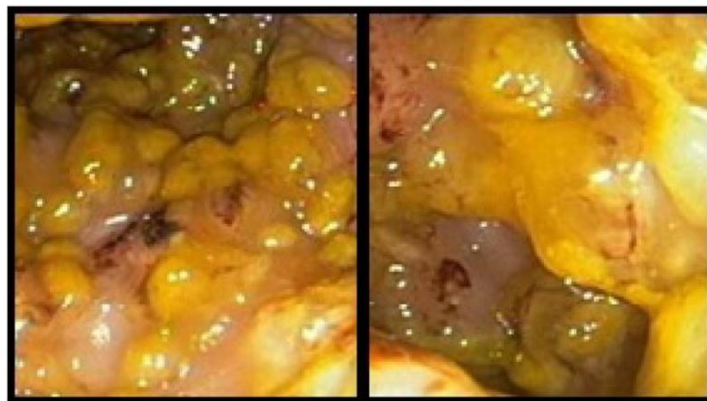
Infekcije uzrokovane sa *C. difficile* se dijele na endogene, nastale od sojeva nosioca (koje su dio normalne crijevne flore, ali su nastale zbog upotrebe antibiotika, koji su uništili ostalu floru) i egzogene koji potiču iz bolničkih izvora ili kontaminirane okoline. Većina infekcija uzrokovanih anaerobnim bakterijama potiču iz endogenog izvora, međutim CDI uglavnom potiču iz egzogenog. Sposobnost stvaranja spora razlog je zbog kojeg *C. difficile*, inače strogi anaerob u vegetativnom obliku, preživljava u okolini i predstavlja egzogeni izvor infekcije. Asporogeni sojevi *C. difficile* ne mogu da prežive u spoljašnjoj sredini niti da se prenose između domaćina ^[90,91].

Infekcije sa *C. difficile* uglavnom nastaju unosom spora. *C. difficile* se širi horizontalno, fekalno-oralnim putem. Najvažnija zaštitna barijera protiv CDI je normalna crijevna mikroflora. Spore su otporne na toplotu, kiseline i antibiotike. Nakon što dospiju u lumen crijeva, dolazi do klijanja spora pod djelovanjem žučnih kiselina ^[92]. Razlikujemo primarne i sekundarne žučne kiseline. Primarne žučne kiseline, holna i henodeoksiholna kiselina sintetišu se u jetri iz holesterola i nakon jela izlučuju u crijeva. Kao posljedica aktivnog prenosa, oko 95% primarnih žučnih kiselina resorbuje se u debelom crijevu. Preostale, neresorbovane žučne kiseline crijevne bakterije, koje čine normalnu crijevnu mikrofloru, 7 α -dehidroksilacijom pretvaraju u sekundarne žučne kiseline, deoksiholnu i litholnu kiselinu ^[93]. *In vitro*, primarne žučne kiseline podstiču klijanje spora *C. difficile*, a sekundarne kočće ovaj proces. Pacijenti sa CDI imaju izmjenjen sadržaj žučnih kiselina u fecesu. Rezultati istraživanja Allegretti i sar. (2016.) su pokazali veću koncentraciju sekundarnih žučnih kiselina kod zdravih osoba u odnosu na osobe sa CDI. Koncentracija primarnih žučnih kiselina bila je veća kod pacijenata sa rekurentnim CDI ^[94]. Nakon što se poremeti crijevna mikroflora, dolazi do prevage i kolonizacije sa *C. difficile* u debelom crijevu (prva faza u patogenezi). Proteolitički enzimi razgrađuju peptidoglikan spore, dolazi do oslobađanja CaDPA i rehidracije spore, a krajni ishod je vegetativni oblik bakterijske ćelije. *C. difficile* se intestinalno održava tako što se pričvrsti za epitelne ćelije, zaštićene slojem guste sluzi. Pomoću flagela i proteolitčkih enzima (kolagenaze, hijaluronidaze, hondroitin-sulfataze) bakterija prodire kroz mukus, a adhezini omogućavaju pričvršćivanje bakterije za enterocite. Drugu fazu patogenog procesa predstavlja proizvodnja toksina. Postoji više od 400 sojeva *C. difficile*, a samo sojevi koji proizvode toksine mogu da izazovu CDI ^[95-97].

Toksini endocitozom ulaze u epitelne ćelije kolona i oštećuju aktinski citoskelet uzrokujući nekrozu enterocita. Sojevi *C. difficile* koji uzrokuju postantibiotsku dijareju

posjeduju najmanje dva toksina. Toksin A onemogućava prijanjanje ćelija sluznice kolona na bazalnu membranu crijeva i oštećuje crijevne resice. Toksin B ulazi u ćeliju endocitozom i izaziva apoptozu. Za razliku od toksina A, toksin B ima 1.000 puta snažnije citotoksično dejstvo. TcdA i TcdB pripadaju porodici velikih klostridijskih glikozilirajućih proteina (308 i 270 kDa) i glukozilacijom koče ćelijske GTP-aze, kao što su Rho i ras, važne u regulaciji ćelijskih signalnih puteva. Rho protein učestvuje u polimerizaciji aktina, koji je neophodan za stabilnost ćelijskog citoskeleta. Mehanizam ćelijske intoksikacije može da se prikaže u sljedeća četiri koraka: 1) vezivanje toksina za ćelijske receptore i endocitoza toksina; 2) stvaranje pora na endozomu i translokacija N-terminalnog domena glukoziltransfe-aze (GTD) kroz vezikularnu membranu; 3) spontano cijepanje toksina i oslobađanje GTD u citoplazmu i 4) glukozilacija Rho i ras GTPaza ^[98].

Kao posljedica inaktivacije Rho proteina, upalni proces se pojačava. Djelovanjem toksina na zid kolona nastaje oštećenje sluznice, crvenilo, te pojava edema i ulceracija sluznice. Kod težih slučajeva CDI, na površini crijevne sluznice javljaju se mikroulceracije prekrivene blijedožučkastim naslagama (pseudomembrane). Pseudomembrane su nastale od oštećenih enterocita, neutrofila i fibrina, veličine su do 2 cm, između kojih se nalazi zdrava sluznica, a mogu da budu i u kontinuitetu (Slika 3). Histopatološkim pregledom na membranama se uočavaju nekrotične ćelije i leukociti. Pseudomembranozne naslage se najčešće stvaraju distalno u kolonu, ali se u nekim rijetkim slučajevima proces može da proširi i na distalni ileum ^[99].



Slika 3. Difuzne pseudomembrane koje prekrivaju edematoznu sluznicu u rektosigmoidnom kolonu kod obolelog sa *C. difficile* infekcijom uočene tokom fleksibilne sigmoidoskopije.

Preuzeto i prilagođeno: Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. Dis Mon. 2015;61(5):181-206.

2.1.4.1. Uloga imunskog odgovora u patofiziologiji CDI

U početku infekcije (do 12 sati), patogenezu CDI uglavnom karakteriše akutna crijevna upala posredovana urođenim imunskim odgovorom. Nekroza ćelija domaćina, vaskularna propustljivost i infiltracija neutrofila dovode do leukocitoze, obilne dijareje, a kod težih slučajeva i do dehidracije, hipoalbuminemije i toksičnog megakolona. Drugi činioci virulencije bakterija, kao što su proteini površinskog sloja ćelije i proteini flagela, utvrđuju signalni molekuli ćelije domaćina, koji pokreću nishodno ćelijsko posredovane imunske puteve ^[100]. Na samom početku infekcije, prvi korak u odbrani domaćina od CDI predstavlja sprečavanje vezivanja bakterije ili izlučenih toksina za crijevne epitelne ćelije. Sloj sluzi koji prekriva epitel stvara odbrambenu barijeru protiv bakterija, međutim mnogi patogeni, uključujući *C. difficile*, razvili su načine kako da smanje proizvodnju mucina tokom infekcije ^[101].

Oba toksina podstiču monocite i makrofage, koji oslobađaju proinflamatorne medijatore, kao što su interleukin 8 (IL-8) i inflamatorni protein 2 makrofaga u lamini propriju, te dolazi do nakupljanja neutrofila. Signalizacija između ćelija doprinosi kolonizaciji i ispoljavanju činilaca virulencije. Pomoću receptora sličnih Tollu (*engl.* Toll-like receptors, TLR) i to TLR4 i TLR5, ćelije crijevnog epitela mogu da prepoznaju proteine *C. difficile*, kao što su proteini površinskog sloja (SLP), proteini ćelijskog zida (Cwp66 i Cwp84) i flagelarni proteini (FliC i FliD) ^[102,103]. Nakon probijanja zaštitne epitelne barijere, TcdA, TcdB i drugi proteini *C. difficile* dolaze u kontakt sa submukoznim makrofagima, monocitima i dentritskim ćelijama i podstiču širenje upalne kaskade dodatnim oslobađanjem proinflamatornih citokina IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 i alfa činioca nekroze tumora (*engl.* Tumor Necrosis Factor, TNF) ^[100]. Međutim, infekcija uzrokovana toksinima „virulentnih“ sojeva *C. difficile* može da bude asimptomatska, što navodi na to da su i neki drugi činioci uključeni u patogenezu CDI ^[98]. Jačina kliničkog ispoljavanja zavisi od imunskog odgovora na *C. difficile*. Određene klase imunoglobulina važne su u imunosti na *C. difficile*. Uloga IgA je da štiti crijevnu sluznicu od antigena *C. difficile*. Istraživanja su pokazala da je nizak nivo IgA u kolonu u direktnoj vezi sa dužinom trajanja simptoma CDI i rekurentnim infekcijama. Pacijenti koji trećeg dana od početka dijareje imaju visoke koncentracije serumskih IgM na TcdA, TcdB i netoksične antigene imaju značajno veću vjerovatnoću da će imati samo jednu epizodu infekcije. Za razliku od njih, pacijenti sa niskim nivoom anti-SLP IgM imaju 25 puta veći rizik za pojavu recidiva u poređenju sa onima kod kojih je ta vrijednost bila viša. Smatra se da visok nivo IgG za toksine *C. difficile* i površinske proteine u vrijeme kolonizacije štiti od razvoja CDI.

Pacijenti sa niskim nivoom IgG antitijela za toksin A imaju težu kliničku sliku za razliku od onih sa višim nivoima, koji se obično spontano oporavljaju [104,105].

Pojava leukocitoze u većem dijelu populacije može da znači da je osoba postala domaćin *C. difficile*, dok kod određenog dijela populacije (oboljeli od raka koji su na hemoterapiji, primaoci hematopoetskih matičnih ćelija) to nije tako. Takve osobe mogu da imaju nizak broj leukocita, što sprečava otkrivanje infekcije. Neutrofili su prvi leukociti koji su usmjereni ka crijevu nakon kolonizacije sa *C. difficile*, te se zbog toga smatra da oni određuju težinu bolesti. Jedan od mehanizama kojim neutrofilni granulociti kontrolišu CDI je taj što se toksin ove bakterije veže na FPR-1 receptor (*engl.* Formyl Peptide Receptor-1, FPR-1) neutrofila i uzrokuje proizvodnju reaktivnih vrsta kiseonika (ROS). Zbog toga je *C. difficile* razvio način kojim se vrlo uspješno štiti od djelovanja tog odgovora, tako što luči enzim glutamat dehidrogenazu. Ovaj enzim omogućava bakteriji da izbjegne fagocitozu i neutrofilima izazvan oksidativni stres. Da bi neutrofili imali značajniju ulogu u borbi protiv *C. difficile*, njihov nastanak u organizmu mora da bude dobro uravnotežen i kontrolisan, jer jedino na taj način neće doći do oštećenja tkiva domaćina. Osim neutrofila, i eozinofili imaju bitnu ulogu u odbrani od ove infekcije, ali ne kao ćelije sa antibakterijskom ulogom protiv *C. difficile*. Za sada se proučava samo na koji je način snižena, normalna ili povišena koncentracija eozinofila povezana sa ozbiljnošću bolesti. Nedavna istraživanja su pokazala da bi se kod inficiranih pacijenata sa niskom koncentracijom eozinofila u krvi pouzdano mogla da predvidi dugotrajna dijareja i smrt u prvih 12 dana terapije [31].

2.1.5. Klinička slika

Klinička slika CDI je vrlo raznolika i kreće se od asimptomatske infekcije, blage ili umjerene dijareje, pa sve do životno ugrožavajućeg fulminantnog kolitisa. Ova podjela oboljenja je neophoda kako bi se odredila vrsta antimikrobnog sredstva za liječenje, da li je uz to potrebna operacija, kako bi se infekcija suzbila ili je neohodna intezivna njega [106]. Period inkubacije nije tačno određen, prema nekim istraživanjima kreće se od 2 do 3 dana, a novija govore da bi inkubacija mogla da bude i duža od 3 dana. Profuzne dijareje (3 do 20 dnevno) bez primjesa krvi se kod većine slučajeva javlja tokom ili neposredno nakon antimikrobne terapije, ali ima slučajeva da se javi i nakon nekoliko nedjelja. Većina obolelih sa CDI ima blažu kliničku sliku, koju karakteriše dijareja bez znakova i simptoma kolitisa koja spontano prolazi 5 do 10 dana nakon prestanka antimikrobne terapije.

Najčešća klinička manifestacija CDI je *C. difficile* kolitis. Simptomi i znaci umjerene kliničke slike su učestale tečne stolice, neprijatnog mirisa, zelenkaste boje sa ili bez patoloških primjesa (sluzave, krvave ili sluzavokrvave), povišena tjelesna temperatura i groznica, te bolovi i grčevi u donjim kvadrantima abdomena. Kod blage i umjerene CDI uočavaju se povišene vrijednosti leukocita ($\geq 15.000/\mu\text{L}$) i nivoa serumskog kreatinina ($\geq 1,5$ puta) u odnosu na stanje prije bolesti. Teži oblik bolesti manifestuje se kao pseudomembranozni enterokolitis, visoka febrilnost (tjelesna temperatura do 40°C) i hipoalbuminemija (nivo serumskih albumina $\leq 2,5$ g/dL). Kod teške kliničke slike javljaju se znaci i simptomi opasni po život, kao što su mučnina i povraćanje, slabost, gubitak apetita, izražena dehidracija, meteorizam, periferni edem i hipovolemijski šok ^[107]. Najteži oblik bolesti je fulminantni kolitis koji se javlja kod $< 5\%$ slučajeva. Značajniji porast učestalosti fulminantnog kolitisa posljednjih nekoliko godina je povezan s visokovirulentnim sojevima *C. difficile*, kao što je NAP1/027/BI. Simptomi i znaci kod ovog oblika CDI su izrazito jaki bolovi u abdomenu, profuzna dijareja, meteorizmi, hipovolemija (može da se razvije i hipovolemijski šok), hipoalbuminemija, acidoza, a najopasnije moguće komplikacije su ileus, toksični megakolon (kolon uvećan do 6 cm) i postoji opasnost od perforacije crijeva. Ponekad kod ovih slučajeva nije prisutna dijareja, jer se ileus brzo razvija, pa je neophodna hitna hirurška intervencija. Vrijednosti leukocita mogu da budu i $\geq 50.000/\mu\text{L}$, a ako je nivo serumskih laktata > 5 mmol/L, to je loš prognostički znak ^[108]. Stopa mortaliteta od CDI procjenjuje se na 5%, kod CDI sa komplikacijama na 15-25%, odnosno 34% u JIL. Komorbiditeti, kao što su ishemijska oboljenja jetre, bubrega i srca doprinose većoj stopi mortaliteta naročito u starijoj životnoj dobi (> 70 godina) ^[109].

2.1.6. Dijagnostika

Dijagnoza CDI se postavlja na osnovu kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Laboratorijske metode koje su se koristile za otkrivanje *C. difficile* na početku ere CDI trajale su dugo, što je ograničavalo njihovu praktičnost u dijagnostici. Kada su se pojavili enzimski imunološki testovi (*engl.* Enzyme ImmunoAssay, EIA) za *C. difficile*, mnoge laboratorije su počele da ih koriste prije svega zbog brzine, praktičnosti i ekonomičnosti ovih metoda. Međutim, kasnije se pokazalo da ove metode imaju nisku osjetljivost koja je različita (60-81%), što je dovelo do uvođenja tehnika zasnovanih na nukleinskim kiselinama za otkrivanje *C. difficile* u kliničkim uzorcima. Bitan je izbor reprezentativnog uzorka fecesa, jer trenutno dostupni laboratorijski testovi ne razlikuju simptomatsku CDI

od asimptomatske. Laboratorije mogu da primjene odgovarajuće kriterijume za neodgovarajuće uzorke za testiranje. Stalna edukacija ljekara i medicinskih sestara, kao i praćenje povratnih informacija, neophodni su kako bi se smanjio procenat nepotrebnih testiranja ^[110]. Tečna ili rijetka stolica, po Bristolskoj skali fecesa ≥ 5 , najbolji su uzorci za testiranje kako bi se prepoznali asimptomatski nosioci. Bristol skalu za kategorizaciju fecesa razvili su Lewis i Heaton za praćenje promjena u crijevnoj funkciji. ECCMID u svojim najnovijim smjernicama za dijagnostiku i liječenje CDI koristi Bristol skalu fecesa za kategorizaciju dijareje povezane sa ovom infekcijom ^[111,112]. Rektalni uzorci nisu pogodni za testiranje zbog malog volumena uzorka. Međutim, brisevi mogu da se testiraju amplifikacijom nukleinske kiseline (*engl.* Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) u epidemiološkim studijama ili u slučaju da pacijent ima ileus. Uzorci fecesa trebalo bi da budu svježiji i potrebno je izbjegavati njihovo zamrzavanje i zagrijavanje, jer može da dođe do inaktivacije toksina. Preporuka je da se uzorci testiraju u roku dva sata od njihovog uzimanja, jer nakon ovog vremena dolazi do značajnog smanjenja broja vegetativnih ćelija bakterije iako postoje dokazi na neke spore mogu da prežive na 4°C. Za analizu na toksine *C. difficile*, uzorci fecesa mogu se čuvati na 4°C najviše 3 dana. Nakon toga, uzorci se moraju zamrznuti na -80°C. Nikako ne bi trebalo da se uzorci više puta odmrzavaju i zamrzavaju, jer to može negativno da utiče na titar toksina ^[113,114]. Uzorke fecesa djece mlađe od 3 godine trebalo bi testirati samo u posebnim slučajevima (npr. novorođenčad sa Hirschsprungovom bolešću ili u slučaju izbijanja epidemije), jer je asimptomatski prenos uobičajen u ovoj populaciji ^[115]. Za analizu je dovoljna jedna stolica, jer više stolica ne povećava vjerovatnoću otkrivanja *C. difficile*. Ponovljena testiranja povećavaju vjerovatnoću lažno pozitivnih rezultata zbog nedostatka specifičnih metoda. Ova praksa je bila uobičajna kada se EIA na toksine koristio kao samostalni test za otkrivanje *C. difficile* zbog nedovoljne osjetljivosti ovih testova ^[113]. Kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati, neophodno je uzorke uzeti prije početka liječenja. Studija Sunkesula i sar. (2013.) je pokazala da 14%, 35% i 45% PCR pozitivnih testova prelazi u negativne nakon prvog, drugog i trećeg dana liječenja ^[116]. Trenutno je na raspolaganju nekoliko laboratorijskih testova za otkrivanje *C. difficile*: testovi za utvrđivanje toksina u stolici (EIA; test na citotoksine /*engl.* Cell Culture Cytotoxicity Assay, CCA), testovi za zajednički antigen *C. difficile*, EIA za glutamat dehidrogenazu (GDH) ili dokazivanje toksičnog soja *C. difficile* (toksigena kultura stolice; NAAT). Osetljivost ovih testova je različita i kreće se od 53 do 60% za EIA, do 95% za NAAT. Prosječna specifičnost je > 90% za ove metode. Međutim, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) zavisi od prevalencije bolesti,

što znači da su niže prijavljene stope CDI povezane sa nižom PPV. Koprokultura za dokazivanje samog *C. difficile* i dokazivanje *C. difficile* toksina se smatraju referentnim metodama u dijagnostici CDI. Međutim, nijedna od ovih metoda se ne koristi u rutinskoj laboratorijskoj dijagnostici zbog tehničkih problema i dugog vremena testiranja ^[117].

2.1.6.1. Koprokultura

Koprokultura je neophodna za pripremu izolata za molekularnu tipizaciju pri epidemiološkim istraživanjima. Smjernice IDSA/SHEA preporučuju toksigenu kulturu kao standard prema kojem bi se trebali ravnati rezultati drugih kliničkih testova. Toksigena kultura je neophodna da bi se utvrdilo da izloveni soj *C. difficile* proizvodi toksine. Postoji mnogo različitih metoda kultivacije *C. difficile*, a suština svih je upotreba anaerobnog agara ili bujonske kulture sa selektivnim i diferencijalnim sredstvima, koji sprečavaju rast ostale fekalne mikroflore, a pomažu rast *C. difficile* ^[118].

Prvi analitički korak je oporavak spora *C. difficile* primjenom toplotnog ili alkoholnog šoka prije inokulacije. Uzorci stolice se ili zagrijavaju na 80°C ili miješaju sa jednakom zapreminom apsolutnog etanola. Na ovaj način se uklanjaju mikroorganizmi crijevne mikroflore, dok se spore *C. difficile* oporavljaju. Zatim se uzorak inokuliše u diferencijalni i selektivni medijum koji omogućava klijanje spora. Poznati medijum za oporavak *C. difficile* iz uzoraka stolice je cikloserin-cefoksitin-fruktoza-agar (CCFA). Cikloserin i cefoksitin su prisutni u koncentraciji koja koči rast većine Gram negativnih i Gram pozitivnih bakterija, bez uticaja na rast *C. difficile*. Fruktoza je važan nutritivni sastojak podloge jer *C. difficile* fermentuje fruktozu, a kao indikator za pH koristi se neutralna crvena boja. Kulture se inkubiraju najmanje 48 sati na 36°C ± 1°C u atmosferi bez kiseonika, a često se drže i do 7 dana prije nego što se označe kao negativne. Kolonije *C. difficile* izrasle na CCFA su ravne, sivkaste i sjajne sa širokim rubovima i tipičnim mirisom koji podsjeća na miris konjskog đubriva. Pod ultraljubičastim svjetlom kolonije su fluorescentno-žuto-zelene. Mikroskopskim posmatranjem preparata *C. difficile* iz kulture uočavaju se Gram pozitivne, štapićaste ćelije *C. difficile* dužine 4-8 µm i debljine 1-1,5 µm sa subterminalnim ili terminalnim sporama. Određivanje vrste može da se vrši biohemijskim testovima za anaerobne bakterije ^[119,120].

Iako toksigena kultura ima visoku osjetljivost > 95% za otkrivanje *C. difficile*, kao rutinska dijagnostička metoda nije klinički prihvatljiva zbog trajanja (traje 2-3 dana, a rezultati se moraju čekati i do 9 dana). Osim toga, toksigena kultura često je povezana sa

lažno pozitivnim rezultatima zbog prisustva netoksigenih sojeva. Zbog ovih ograničenja, toksigena kultura obično se koristi kao referentna metoda, a ne kao dijagnostička ^[121].

2.1.6.2. Test na citotoksine

Referentne metode za otkrivanje toksina *C. difficile* su test neutralizacije u ćelijskoj kulturi (CCCA) i EIA. CCCA služi za otkrivanje slobodnih toksina (uglavnom toksina B) u fecesu. Izvodi se pripremom i inokulacijom filtrata fecesa na sloj određene ćelijske linije, te uočavanjem citopatogenog dejstva. Za CCCA koristi se nekoliko različitih ćelijskih linija (humani diploidni fibroblasti, Vero ćelije, McCoy ćelije, MRC-5 plućni fibroblasti i Hep2 ćelije). Nakon 24 do 48 sati inkubacije, ako se primijeti citopatogeno dejstvo na ćelijama izvodi se test neutralizacije, kako bi se potvrdilo da je izazvan toksinima *C. difficile*, a ne nespecifičnom toksičnošću. Test neutralizacije provodi sa *C. sordellii* ili antiserumom *C. difficile*. CCCA uprkos visokoj osjetljivosti (90%) i specifičnosti (92%), trenutno koristi ograničen broj laboratorija zbog nedostatka standardizacije (vrste ćelija koje se koriste, razrjeđivanje uzoraka stolice, period inkubacije), dužine trajanja testa i neophodne laboratorijske opreme ^[119].

EIA uglavnom dokazuju oba toksina A i B (sa ili bez razlikovanja), koristeći monoklonska ili poliklonska antitijela. Dostupni su mnogi komercijalni EIA, kao što su ELISA (*engl.* Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) za dokazivanje toksina A ili A i B i imunohromatografski test za dokazivanje toksina A i/ili B. Ova metoda je brža (1-2 sata), lakša i jednostavnija za upotrebu od CCCA. Zbog niske cijene i jednostavnosti ovo je najčešće korišćena metoda u svim laboratorijama ^[107]. Granice određivanja ove metode kreću se od 100 do 1.000 pg toksina. Ove granice su mnogo veće od donje granice utvrđivanja kod CCCA (< 10 pg) i vjerovatno objašnjavaju relativno lošu osjetljivost EIA. Osjetljivost se razlikuje u različitim izvještajima: od 85% do 95% u ranim studijama, a nedavna istraživanja izvještavaju osjetljivost od 33,3% do 59,4% za toksin A i čak 38% za toksine A i B. Mnoga istraživanja zbog niske osjetljivosti isključuju njihovu upotrebu kao samostalnih testova u dijagnostici CDI ^[106,122].

2.1.6.3. Testovi za glutamat dehidrogenazu (GDH)

Glutamat dehidrogenaza je enzim, koji je prisutan i kod toksigenih i kod netoksigenih sojeva *C. difficile*. Može da se utvrdi pomoću EIA (ELISA ili imunohromatografski testovi; GDH EIA), gdje se rezultati obično prikazuju kao promjena boje, što se otkriva vizuelno ili fotospektrometrijski ili vizuelno na membrani ^[123]. Pozitivan rezultat samo ukazuje na prisustvo *C. difficile*, bez mogućnosti utvrđivanja da li soj ima sposobnost da

proizvodi toksine. Ovi testovi pokazuju osjetljivost 85-95%, te specifičnost 89-99%. Različite smjernice sada predlažu GDH EIA kao metodu skrininga CDI. Zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti (80,0-100%), negativan test na GDH isključuje infekciju. Međutim, ovaj test bi trebalo da se oprezno tumači jer negativna prediktivna vrijednost zavisi od prevalencije bolesti. Pozitivan rezultat GDH mora da se potvrdi drugim specifičnijim testom za utvrđivanje toksina ^[113].

2.1.6.4. Test amplifikacije nukleinske kiseline (NAAT)

Amplifikacija DNK *C. difficile* vrši se pomoću PCR, koji utvrđuje gene koji kodiraju toksine, *tcdA* gen za toksin A i *tcdB* gen za toksin B. NAAT i geni binarnog toksina (*cdt*) i delecija na nukleotidu 117 na *tcdC*, tako da predstavljaju moguću prednost otkrivanja PCR ribotipa 027. Međutim, ovaj test ne može da razlikuje prisustvo patogena od aktivne proizvodnje toksina ili infekcije. Iako je NAAT skuplji od ostalih metoda, široko je prihvaćen kao laboratorijski dijagnostički alat zbog visoke osjetljivosti koja iznosi oko 100% i brzine obrade uzoraka ^[123]. Nakon što su u SAD široko počeli da koriste NAAT za dijagnostikovanje CDI, primjećeno je značajno povećanje slučajeva *C. difficile* u bolnicama. Istraživanja koja su retrospektivno uspoređivala ukupnu učestalost CDI prije i nakon uvođenja NAAT, otkrile su za > 50% povećanje stope bolničkih CDI. Detaljna analiza NAAT otkrila je da iako je vrlo osjetljiva u otkrivanju prisustva toksigenog *C. difficile*, nije dovoljno specifična za razlikovanje kolonizacije *C. difficile* od aktivne infekcije ^[117]. U istraživanju Polage i sar. (2015.) otkriveno je da je od svih pozitivnih PCR testiranih na *C. difficile* samo 44,7% imalo pozitivan EIA za toksine *C. difficile*. Daljom analizom ovih grupa pacijenata, gotovo sve komplikacije ili smrti povezane sa CDI u roku od 30 dana desile su se kod pacijenata sa rezultatima pozitivnim na toksine. Oni pacijenti koji su imali pozitivan PCR, a bili negativni na toksine imali su slične ishode kao i pacijenti bez infekcije uzrokovane *C. difficile* ^[124].

2.1.7. Liječenje

Prvi korak u liječenju je prekid uzimanja antibiotika koji je uzrokovao infekciju zato što produženo liječenje antibioticima može da utiče na rizik od recidiva CDI. Empirijska antibiotska terapija CDI može da se uključi samo u slučajevima kada se očekuje značajno kašnjenje u laboratorijskoj potvrdi dijagnoze ili u slučaju fulminantne CDI. Vankomicin ili fidaksomicin su lijekovi izbora za liječenje prve epizode CDI. Preporučuje se davanje vankomicina oralno u dozi od 125 mg četiri puta dnevno ili 200 mg fidaksomicina dva puta dnevno. Terapija bi trebalo da traje 10 dana. Ako vankomicin ili fidaksomicin nisu

dostupni, a pacijent ima blaži oblik infekcije može da se koristi metronidazol 500 mg tri puta dnevno *per os* 10 dana. Dugotrajna terapija metronidazolom se ne preporučuje zbog neurotoksičnosti. Primjena oralnog vankomicina je terapija izbora kod fulminantnog oblika CDI i to u dozi od 500 mg četiri puta dnevno ^[125].

Ako je prisutna crijevna opstrukcija, onda se metronidazol u dozi od 500 mg *i.v.* daje zajedno sa oralnim ili rektalnim vankomicinom svakih 8 sati. Fulminantnu infekciju sa razvijenim komplikacijama, kao što su toksični megakolon, ileus ili šok trebalo bi liječiti oralnim vankomicinom u dozi od 500 mg četiri puta dnevno. U slučaju da je CDI komplikovan sa ileusom, vankomicin može da se primijeni rektalno. Preporučena doza vankomicina od 500 mg u 100 mL 0,9% NaCl daje se kao klizma svakih 6 sati. Terapija vankomicinom trebalo bi da se pojača primjenom metronidazola 500 mg *i.v.* tri puta dnevno. Subtotalna rektalna kolektomija, kao hirurška metoda liječenja, primjenjuje se kod teških oblika CDI sa toksičnim megakonom, perforacijom ili prijetećom perforacijom crijeva i nekrotizirajućim kolitisom. Drugi pristup koji može da dovede do boljih rezultata liječenja je ispiranje debelog crijeva kroz ileostomu, nakon kojeg slijedi ispiranje sa vankomicinom ^[126]. Preporuka je da se za prvi recidiv CDI primjenjuje produžena oralna terapija vankomicinom sa pulsničnim ili postepenicim smanjivanjem doza: 125 mg četiri puta dnevno 10-14 dana, nakon čega se smanjuje na dva puta dnevno tokom jedne sedmice, zatim jednom dnevno tokom jedne sedmice i na kraju jednom na dva ili tri dana u trajanju 2-8 sedmica. Prvi recidiv CDI može da se liječi i fidaksomicinom 10 dana umjesto standardnim 10-dnevnim režimom vankomicina ako se vankomicin koristio na samom početku liječenja. Ako se metronidazol koristio kao početna terapija prve epizode CDI, onda se za liječenje prvog recidiva koristi vankomicin u standardnom 10-dnevnom režimu. Liječenje metronidazolom ne smije da se ponavlja. Za liječenje višestruko ponavljajućih CDI preporučuje se produžena primjena vankomicina sa pulsničnim ili postepenicim smanjivanjem doza. Umjesto vankomicina može da se koristi i 200 mg fidaksomicina dva puta 10 dana ili rifaksimina 400 mg tri puta dnevno 20 dana nakon standardnog 10-dnevnog režima primjene vankomicina (Tabela 2) ^[125].

Tabela 2. Liječenje odraslih sa *C. difficile* infekcijom prema IDSA/SHEA smjernicama

Vrsta infekcije	Dodatne informacije	Preporučena terapija
Prva epizoda CDI: blaga do umjereno teška	Leukocitoza $\leq 15.000/\mu\text{L}$, kreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$	Vankomicin 125 mg <i>per os</i> 4x dnevno tokom 10 dana ili fidaksomicin 200 mg <i>per os</i> 2x dnevno tokom 10 dana; ako nisu dostupni: metronidazol 500 mg <i>per os</i> 3x dnevno tokom 10 dana.
Prva epizoda CDI: teška	Leukocitoza $> 15.000/\mu\text{L}$, kreatinin $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$	Vankomicin 125 mg <i>per os</i> 4x dnevno tokom 10 dana ili fidaksomicin 200 mg <i>per os</i> 2x dnevno tokom 10 dana
Prva epizoda CDI: fulminantni kolitis	Šok, ileus, toksični megakolon	Vankomicin 500 mg 4x dnevno <i>per os</i> ili preko nazogastrične sonde, kod ileusa, razmisliti o dodavanju vankomicina rektalno i metronidazol 500 mg <i>i.v.</i> svakih 8 sati treba zajedno sa vankomicinom.
Prvi relaps		Ako je prva epizoda CDI liječena sa metronidazolom: vankomicin 125 mg <i>per os</i> 4x dnevno tokom 10 dana; ako je prva epizoda CDI liječena standardnom dozom vankomicina: vankomicin, produženo liječenje sa postepeno smanjivanim dozama: 125 mg 4x dnevno tokom 10-14 dana, 2x dnevno tokom jedne sedmice, 1x dnevno tokom jedne sedmice, a zatim svaka 2 do 3 dana tokom 2-8 sedmica, ili 200 mg fidaksomicina 2x dnevno tokom 10 dana.
Recidivi CDI		Vankomicin, produženo liječenje sa postepeno smanjivanim dozama, ili vankomicin 125 mg 4x dnevno tokom 10 dana, nakon čega slijedi rifaksimim α 400 mg 3x dnevno 20 dana ili 200 mg fidaksomicina 2x dnevno 10 dana, ili fekalna mikrobna transplantacija

Preuzeto i prilagođeno: 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). Clin Infect Dis. 2018;66(7): e1–e48.

2.1.7.1. Transplatacija fekalnih mikrobiota

Metoda transplatacije fekalnih mikrobiota (*engl.* Fecal Microbiota Transplantation, FMT), nazvana još i kao transplantacija fecesa ili fekalna bakterioterapija, jedan je od važnijih, novijih pristupa liječenju CDI. FMT predstavlja infuziju suspenzije fecesa zdravog donora u debelo crijevo pacijenta. FMT se postiže obnavljanje crijevne flore oboljele osobe prenošenjem bakterija crijevne flore zdravog donora ^[127,128]. Kod pacijenata sa CDI postoje tri primarna razloga za FMT: (1) višestruka ponovljena CDI, (2) umjerena CDI bez odgovora na standardnu terapiju (vankomicin ili fidaksomicin) najmanje jednu sedmicu, i (3) teška ili fulminantna CDI bez odgovora na standardnu terapiju tokom 48 časova ^[129]. Crijevni komenzali sprečavaju kolonizaciju patogenim mikroorganizmima, ne

samo zauzimanjem životnog prostora i preuzimanjem hrane, već i na brojne posredne načine, kao što je podsticanje lokalnog imunskog odgovora ili proizvodnjom raznih jedinjenja s antimikrobnim dejstvom. Tako, na primjer, vrste roda *Lactobacillus* stvaraju mliječnu kiselinu koja učestvuje u razgradnji bakterijskog zida, a sastav žučnih kiselina, koji je odraz ukupnog metabolizma crijevne mikrobiote, bitno utiče na klijanje spora *C. difficile* ^[130]. Brojna istraživanja su pokazala povezanost infekcije i disbioze. Širenjem nekih oportunističkih (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* i bakterija porodice *Enterobacteriaceae*) i patogenih bakterija (*Salmonella enterica*, *C. difficile*), dolazi do snažnog upalnog odgovora, nakon čega slijedi promjena crijevne mikrobiote ^[131,132]. Da bi se izvela FMT neophodno je da se obezbjedi zdrav donor, neophodna laboratorijska oprema za obradu i čuvanje fecesa, kao i medicinska oprema za prenos fecesa u tanko ili debelo crijevo pacijenta. Istraživanja su pokazala da se izbor davaoca, obrada i skladištenje fecesa donekle razlikuju, ali već postoje i standardizovani postupci. Davaoci za FMT mogu da budu stariji od 18 godina, pacijentu poznati (članovi porodice ili prijatelji) ili nepoznati, tj. oni koji žele da daju feces (volonteri). Članovi porodice, posebno rođaci prvog reda po majci, sa primaocem dijele najveći broj mikroorganizama ^[127]. Na koji način će da se izvede FMT zavisi od kliničke slike, ali i zahtjeva pacijenta. Trenutne metode FMT, koje se koriste su: a) za gornji dio gastrointestinalnog trakta to je endoskopija, preko nazoduodenalne sonde ili gutanjem želatinozne kapsule, b) za početni dio debelog crijeva to je kolonoskopija, c) za završni dio debelog crijeva to je klizma, rektalna sonda ili sigmoidoskopija. Kombinovani način primjene je poželjan u složenijim slučajevima, kao što je ileus ili anatomski poremećaj gastrointestinalnog trakta ^[133]. Studija Reigadas i sar. (2020.) pokazala je da je korišćenje želatinoznih kapsula tokom procedure FMT siguran, dobro podnošljiv i veoma uspješan postupak kod rekurentnih slučajeva CDI. Primarno izlječenje postignuto je kod 81,3% pacijenata, a ukupna stopa izlječenja iznosila je 87,5% ^[134]. Pacijenti koji su podvrgnuti FMT često su vezani za krevet i neophodna im je posebna njega. Medicinske sestre imaju važnu ulogu u njezi pacijenata sa CDI kojima je urađena FMT, naročito ako su ti pacijenti smješteni u JIL. Enterične preventivne mjere i pravilna izolacija pacijenata sa CDI neki su od najvažnijih postupaka njege ovih pacijenata. Smanjenjem broja spora *C. difficile* poboljšava se uspjeh primjene FMT kod pacijenata sa CDI. Pacijent bi trebalo da bude zamoljen da ne vrši nuždu najmanje 4 časa nakon izvođenja FMT, a ako može da izdrži i duže, mora da se postavi u polusjedeći položaj 24 časa i da mu se daju lijekove protiv dijareje ^[135].

2.1.8. Troškovi liječenja CDI

Ekonomski uticaj infekcija uzrokovanih *C. difficile* može da bude direktan ili indirektan, tj. i na zdravstveni sistem i na pacijente. Troškovi liječenja i njege bolničkih pacijenata sa CDI su veći zbog dužeg trajanja hospitalizacije, boravka u JIL, dodatnih laboratorijskih testiranja, upotrebe skupih lijekova i liječenja sekundarnih komplikacija hirurškim metodama. Ovaj ekonomski teret CDI dodatno otežavaju i rekurentne infekcije dovodeći do ponovljenih hospitalizacija. Indirektni ekonomski uticaj se odnosi na pacijente i društvo i može da bude povezan sa gubitkom radne sposobnosti, izostankom sa posla ili manjim ličnim primanjima. Pored većih troškova liječenja pacijenata, epizode CDI imaju i negativan ekonomski uticaj kroz opterećenje medicinskih sestara i njegovatelja ^[136].

Stopa CDI povezanih sa zdravstvenom zaštitom je u stalnom porastu, procjenjuje se da pacijenti sa dijagnostikovanom CDI povećavaju troškove bolničkog liječenja za 54%. U Evropi se direktni troškovi liječenja CDI procjenjuju na 3 milijarde € godišnje i razlikuju se među državama: 9.575 € po slučaju u Francuskoj, 7.147-7.654 € u Njemačkoj, 13.958-14.023 € u Italiji, 4.396 € u Španiji, 2.860 € u Irskoj i 4.000 £ u UK. Zbog produžene hospitalizacije pacijenata sa CDI odnosno 3-20 dodatnih bolničkih dana u SAD, godišnji troškovi liječenja su veći za oko 1 milijardu US\$ ^[137].

U istraživanjima opisani dodatni bolnički troškovi, koji se mogu pripisati CDI razlikuju se prema korišćenim odrednicama i metodologijama. Procjene ekonomskog i kliničkog opterećenja CDI mogu da pomognu u procjeni mogućih koristi u odnosu na zdravstvene izdatke i preživljavanje, primjenu novih terapija ili preventivnih mjera za kontrolu širenja infekcije i smanjenje rizik od recidiva ^[138].

Novi načini liječenja CDI, kao što su upotreba fidaksomicina i FMT postepeno zamjenjuju dosadašnje standardno liječenje metronidazolom i vankomicinom. Iako su skuplje, nove terapije mogu da budu isplativije zbog uspjeha u prevenciji recidiva. Analiza ekonomskog proračuna u Kanadi je pokazala da bi primjena FMT za liječenje rekurentnog CDI uštedjela 1,5 miliona kanadskih dolara (CAD\$) nakon prve godine, a 2,9 miliona CAD\$ nakon 3 godine od primjene. Ako bi se umjesto vankomicina, primjenjivala FMT, kao standardno liječenje za rekurentne slučajeve CDI u Australiji, procijenjena nacionalna ušteda u zdravstvenoj zaštiti bi bila preko 4.000 AU\$ po liječenoj osobi, uz značajno povećanje kvaliteta života ^[139,140]. Istraživanje Rubio-Terrés (2019.), pokazalo je da liječenje fidaksomicinom smanjuje troškove liječenja u poređenju sa vankomicinom, što je dovelo do uštede od 647 € po slučaju ^[141].

2.1.9. Prevencija *Clostridium difficile* infekcija

Bolničke dijareje najčešće su posljedice infekcija sa *C. difficile*, a prevencija ovih infekcija predstavlja javnozdravstveni značaj. Međutim, smanjenje stope CDI je izazovno zbog složene patogeneze, velikih rezervoara kolonizovanih pacijenata i prisustva infektivnih spora. U trenutno dostupnoj literaturi nedostaju visokokvalitetni dokazi za evaluaciju intervencija zato što su mnoge bolnice u svijetu uvele skupne intervencije, kako bi smanjile stope CDI sa promjenljivim rezultatima ^[20]. Širenje CDI posljedica je nekontrolisane upotrebe antibiotika i neodgovarajuće kontrole bolničkih infekcija. Zbog toga, prevencija i kontrola infekcija sa *C. difficile* u zdravstvenim ustanovama danas zahtjeva dva osnovna pristupa: sprečavanje horizontalnog širenja *C. difficile* i smanjenje rizika od CDI, ako dođe do širenja infekcije. Prvi pristup kontrole CDI podrazumjeva izolaciju inficiranog pacijenta i čišćenje i dezinfekciju bolničke sredine u skladu sa smjernicama. Drugi pristup postiže se kontrolom primjene antibiotika. Manja je vjerovatnoća da će se razviti CDI nakon izloženosti *C. difficile* ukoliko je manje pacijenata kojima su nepotrebno propisani antibiotici i/ili onih pacijenata koji su na antibiotskoj terapiji sa antibioticima visokog rizika za razvoj CDI ^[142]. Svjetska zdravstvena organizacije (SZO) je pokrenula globalni akcioni plan za borbu protiv antimikrobne otpornosti podizanjem znanja i svijesti o racionalnoj upotrebi antimikrobnih sredstava, a sve zbog toga kako bi se smanjila incidencija infektivnih bolesti. Programi upravljanja antibioticima zahtjevaju velike resurse tako da se intervencijski naponi mogu da razlikuju između zemalja sa razvijenim ekonomijama i zemalja sa niskim i srednjim prihodima. Ključni ograničavajući faktori podrazumjevaju nedostatak jasne političke prosvjećenosti, neodgovarajuće finansiranje, preopterećenost sistema zdravstvene zaštite, slab zakonski i regulatorni okvir, neujednačen pristup dijagnostici, nepostojanje sistema elektronskih zdravstvenih kartona, ograničeno znanje i svijest o antibioticima sa širokim spektrom djelovanja, problemi sa pristupom antibioticima i nedostatkom obučene radne snage ^[143].

Infekcije uzrokovane sa *C. difficile* svake godine dovode do značajanog morbiditeta i mortaliteta u SAD. Kako bi se olakšali naponi za prevenciju bolničkih infekcija, CDC je razvio protokol za procjenu prevencije. To je okvir za poboljšanje kvaliteta, koji pruža usmjeren pristup prevenciji infekcija u zdravstvu. Pored protokola za procjenu prevencije CDI, postoje još i protokoli za procjenu prevencije infekcija krvotoka povezanih sa centralnim venskim kateterom i infekcija urinarnog trakta povezanih sa urinarnim kateterom. Protokol za procjenu prevencije sastoji se od 3 primarne komponente: (1) izbor zdravstvenih ustanova i/ili specifičnih jedinica s prekomjernim opterećenjem bolničkim

infekcijama, (2) procjene ciljanih mjesta kako bi se utvrdili nedostaci u politikama i praksama prevencije infekcija korišćenjem standardnih alata za procjenu, i (3) prevencija infekcija provođenjem intervencija za rješavanje utvrđenih nedostataka. Koristeći ovu metodologiju, partneri u prevenciji mogu da upotrebe raspoloživa sredstva, kako bi uspješnije postigli ciljeve smanjenja broja bolničkih infekcija, usmjeravajući svoje napore na mjesta i nedostatke kojima je najpotrebnije poboljšanje ^[144].

Dodatnom smanjenju CDI u bolnicama doprinosi i rano postavljanje dijagnoze, jer se mjere prevencije primjenjuju na samom početku infekcije, čime se sprečava prenošenje *C. difficile* sa inficiranih pacijenata. Mogući razlozi za kašnjenje u dijagnostikovanju CDI su neprepoznavanje pacijenata sa dijarejom, kašnjenje u prikupljanju uzorka stolice za laboratorijsko testiranje na *C. difficile* ili kašnjenje sa testiranjem nakon što se uzorak prikupi. Rezultati istraživanja Kundrapu i sar. (2013.) su pokazali da prosječno vrijeme od pojave dijareje do postavljanja dijagnoze infekcije iznosi oko 2 dana u bolnicama za akutnu njegu i četiri dana u ustanovama za dugotrajnu njegu. Činioci koji su doprinijeli kašnjenju postavljanja dijagnoze su uglavnom bili da se uzorak stolice ne uzima na vrijeme, te odbacivanje uzoraka zbog nepropisnog obilježavanja ili curenja iz flakona. Sve ovo dovelo je do kašnjenja u liječenju ili do toga da su lakši slučajevi primali empirijsku terapiju, a laboratorijski rezultati su pokazali da su bili negativni na *C. difficile* testu ^[145].

2.1.9.1. Model paketa njege

Mnoge profesionalne organizacije, kao što su IDSA/SHEA, preporučuju skup mjera, odnosno model paketa njege (*engl.* care bundle) u prevenciji infekcija uzrokovanih sa *C. difficile* kao niz mjera i postupaka u zdravstvenoj njezi za određenog pacijenta, koje kada su izvedene zajedno daju znatno bolje rezultate nego kada se provode pojedinačno ^[61]. Koncept paketa njege u savremenoj kliničkoj praksi podrazumjeva sredstvo za pružanje dosljedne kliničke njege najvišeg kvaliteta, tako što je svaki element potvrđen opsežnim kliničkim istraživanjem. Paket njege je u suštini proces tokom kojeg se za pojedini postupak svakom pacijentu pristupa na isti način, a takođe služi i kao podsjetnik u svakodnevnom radu. Među prvim razvijenim paketima njege bili su paket njege za sprečavanje: „infekcija povezanih sa upotrebom centralnog venskog katetera“, „infekcija operativnog polja“, „pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom“ i „urinarnih infekcija povezanih sa upotrebom urinarnog katetera“. Usvajanje paketa njege može da se posmatra kao temeljna promjena u razmišljanju od prihvatanja nekih štetnih ishoda kao dio neizbježnog rezultata pružene njege na koncept značajnog smanjenja ili čak uklanjanja

takvih štetnih ishoda. Filozofija same zamisli paketa njege dobro je usklađena sa procesom „Planiraj, uradi, provjeri, djeluj“ (*engl.* „Plan, Do, Check, Act“, PDCA), gdje postoji praćenje usklađenosti provođenja komponenti paketa, kao i ishoda za pacijenata ^[146].

Paketi njege podrazumjevaju skup mjera zasnovanih na dokazima (dokazi randomizovanih kontrolisanih istraživanja), koji su pokazali da primjenjivani zajedno daju bolje rezultate i imaju veći uticaj od provođenja pojedinačnih mjera. Upotrebom paketa standardizuju se pojedine procedure njege u bolničkim ustanovama, jer su oni jednostavni (sastoje se od tri do pet djelova), jasni i sažeti. Zdravstveno osoblje je bolje edukovano, ima jasna uputstva, što čini njegu sigurnijom. Osim stvaranja sigurnog okruženja njege pacijenta, uvođenja paketa podstiče i multidisciplinarnu saradnju, jer bi paket njege trebalo da se razvija uz podršku kliničara. Da bi uvođenje paketa bilo uspješno, bez obzira na vrstu i broj intervencija, svaki nezavisni element mora da se provodi kolektivno sa potpunom dosljednošću kako bi se postigli najpovoljniji ishodi (pristup „sve ili ništa“). Uspješno uvođenje paketa njege zahtjeva da mjere budu prilagođene lokalno i kulturološki, na odgovarajući način praćen i zapisan u kontrolne liste, kako bi se osigurala usklađenost svih uključenih članova zdravstvenog tima. Multidisciplinarni pristup u kombinaciji sa multimodalnom strategijom na nivou cijele institucije koji podrazumjeva: motivaciju, podizanje svijesti, obuku, edukaciju, mjerenje i povratne informacije potrebni su za podsticanje i održavanje uvođenja paketa njege u bolničkim sredinama ^[147].

Strategije i smjernice za prevenciju infekcija uzrokovanih sa *C. difficile* zasnivaju se na paketu mjera ili skupu podataka koji vode do najboljeg mogućeg ishoda. Paket njege za prevenciju CDI se sastoji od pojedinačnih elemenata, tj. intervencija i to: dijagnostičkog testiranja, empirijske kontrole, kontaktne izolacije, higijene ruku i dezinfekcije bolničke sredine. Uspješno uvođenje CDI paketa njege zavisi od više osoba: ljekara, medicinskih sestara, njegovatelja, osoblja zaduženog za provođenje higijene, članova porodice i ostalih koji su u kontaktu sa pacijentima ^[148].

2.1.9.2. Izolacija pacijenta sa CDI

Da bi se spriječilo širenje *C. difficile*, neophodno je pacijente sa CDI brzo prepoznati kako bi se započelo liječenje i primjena mjera kontaktne izolacije. Rezultati studije Gase i sar. (2013.) su pokazali da je 10% pacijenata koji su ispunjavali kriterijum za nadzor CDI u bolnici (dijagnostifikovani nakon ≥ 4 dana), već na samom prijemu u bolnicu imali prisutnu dijareju ^[149].

Smjernice za prevenciju infekcija uzrokovanih sa *C. difficile*, ESCMID i IDSA/SHEA preporučuju kontaktne mjere prevencije sa sumnjivom ili potvrđenom CDI, kako bi se smanjilo širenje *C. difficile*. Posebna pažnja trebalo bi da se posveti dezinfekciji okoline, jer su spore *C. difficile* otporne na većinu sredstava koja se koriste za dezinfekciju bolničke sredine i mogu da prežive duži period na bolničkim površinama. Kontaktne mjere prevencije uključuju smještaj u jednokreventnu sobu, ako je dostupna, i korišćenje namjenske opreme koja ostaje u prostoriji kad god je to moguće, npr. stetoskopi, termometri i manžete aparata za mjerenje krvnog pritiska. Oprema koja ne može da se dodjeli svakom pojedinačnom pacijentu, pravilno se čisti, neposredno prije korišćenja na drugom pacijentu. Zdravstveni radnici moraju da oblače i skidaju zaštitne ogrtače i rukavice pri ulasku i izlasku iz sobe, kao i da obavezno obavljaju higijenu ruku na izlasku iz sobe. Ukoliko nisu dostupne jednokreventne sobe, onda se primjenjuje kohortiranje pacijenta sa CDI, a odluku i način izvođenja donosi stručno lice iz tima za kontrolu infekcija. Ako kohortiranje pacijenata sa potvrđenom dijagnozom CDI nije moguće i ako se u bolesničkoj sobi koristi kabina ili poseban prostor za krevet, onda bi paravani koji služe za privatnost pacijenata trebalo uvijek da su postavljeni između kreveta. Na ulazu u bolesničku sobu, kabinu ili ograničen prostor za krevet mora da bude postavljen znak za kontrolu infekcije, koji označava da su potrebne mjere prevencije pri ulasku. Temperaturna lista ili istorija bolesti za pacijenta, za koga se sumnja ili je potvrđeno da ima infekciju sa *C. difficile*, ne smije da se unosi u pacijentovu sobu, kabinu ili poseban prostor za krevet ^[61,150].

2.1.9.3. Dezinfekcija bolničke sredine

Preporučuje se posebna pažnja na čišćenje i dezinfekciju bolničke sredine, jer su spore *C. difficile* otporne na većinu trenutno dostupnih dezinficijensa koji se koriste u bolnicama (alkoholi, jodofori, hlorheksidin) i zbog toga mogu dugo da prežive na bolničkim površinama. Preporuka dosadašnjih smjernica sprečavanje širenja *C. difficile* u zdravstvenim ustanovama je pridržavanje smjernica za dezinfekciju i sterilizaciju. Za dezinfekciju bolničke sredine koja je kontaminirana sporama *C. difficile* savjetuje se upotreba 1:10 razrijeđenog rastvora hipohlorita sa odgovarajućim vremenom izlaganja (najmanje 10 minuta). Poznato je da hipohlorit sprečava sporulaciju i kada se koristi za dezinfekciju bolničke sredine dovodi do značajnog smanjenja CDI. Međutim, da bi hipoklorit bio uspješan trebalo bi da se koristi u visokim koncentracijama, čime se povećava njegova toksičnost i korozivnost. U studiji u bolnicama Holandiji testirana su četiri proizvoda, koja se najčešće koriste za čišćenje i dezinfekciju, kako bi se pronašla

druga moguća sredstva za uništavanje spora *C. difficile*. Testirano je dejstvo ovih proizvoda na tri različita ribotipa *C. difficile*: epidemijski ribotip 027, endemski ribotip 014 i netoksični ribotip 010. Rezultati ove studije pokazali su da su dezinfekcione maramice bile uspješnije od sprejeva, a maramice natopljene sa 1,5% vodonik peroksidom (H₂O₂) su pokazale najjače baktericidno dejstvo [151]. Meta-analiza 12 studija i 2 sistematska pregleda literature iz 2020. godine je pokazala da značajno smanjenje CDI nakon upotrebe hlornih dezinficijensa (u odnosu na kvaternarna amonijum jedinjenja) i dekontaminacije H₂O₂ nakon standardnog čišćenja hlornim dezinficijensima (u odnosu na samo čišćenje H₂O₂). Četiri od šest studija su otkrile značajno smanjenje CDI nakon primjene dekontaminacije ultraljubičastim (UV) zracima nakon standardnog čišćenja hlornim dezinficijensima. Ručnim čišćenjem ne mogu da se dekontaminiraju sve potrebne površine u bolničkim sobama gdje su bili smješteni pacijenti sa CDI. Zbog toga su razvijene i uvedene automatizovane metode bez dodira, kako bi se uklonile spore *C. difficile* i drugi patogeni koji uzrokuju bolničke infekcije. Dvije najčešće proučavane metode za dekontaminaciju *C. difficile* bez dodira su dekontaminacija: H₂O₂ i UV zracima. U kontrolisanim laboratorijskim istraživanjima, obe metode su pokazale skoro potpuno uklanjanje *C. difficile*. Preporučuje se da se površine očiste prije upotrebe UV zraka i H₂O₂, jer se smatra da organske supstance smanjuju dejstvo ovih metoda [152].

2.1.9.4. Prevencija kod asimptomatski slučajeva CDI

Većina bolničkih slučajeva CDI otkriva se kao primoinfekcija. Podaci iz nekoliko novijih istraživanja ukazuju da je asimptomatska infekcija sa *C. difficile* otkrivena pri prijemu u bolnicu činilac rizika za razvoj CDI kod tih pacijenata. Međutim, u ovim istraživanjima se obično koristio PCR kao dijagnostički test. PCR će otkriti asimptomatsko kliconoštvo prije nego testovi za utvrđivanje toksina. Što je veća analitička osjetljivost testa, veća je vjerovatnoća da će se otkriti asimptomatski nosioci *C. difficile* u grupi pacijenata koji imaju dijareju iz nekog drugog razloga (npr. laksativi).

Smjernice za prevenciju infekcija uzrokovanih sa *C. difficile*, ESCMID i IDSA/SHEA preporučuju izolaciju pacijenata sa sumnjivom ili potvrđenom CDI, primjenu mjera prevencije (zaštitnih ogrtača i rukavica) tokom njege ovih pacijenata i higijenu ruku prije i nakon kontakta sa pacijentima sa CDI, po mogućnosti sapunom i vodom. Nijedna od ovih smjernica ne preporučuje mjere prevencije kod asimptomatskih nosioca [61,150].

Prevencija CDI može da bude bezuspješna ako je incidencija CDI u bolnici lažno povišena zbog otkrivanja asimptomatskog nosioca, koji je bio prisutan pri prijemu.

U skladu sa podacima koji ukazuju na kratak period inkubacije, u studijama koje je obuhvatila meta-analiza iz 2018. godine većina pacijenata s dijagnozom CDI nisu bili asimptomatski nosioci pri prijemu, što pokazuje da se u većini slučajeva radi o bolnički stečenoj CDI. Stoga je sprečavanje širenja *C. difficile* najvažnije za prevenciju CDI ^[142].

2.1.9.5. Ishrana pacijenta putem enteralnih sondi

Epidemiologija infekcije sa *C. difficile* se vremenom mijenjala. Zato je neophodno pratiti karakteristike pacijenata sa rizikom od infekcije i činioce koji su povezani sa lošom prognozom CDI. Hospitalizovani pacijenti koji su hranjenjeni preko enteralne sonde često imaju dijareju, ali *C. difficile* nije dobro proučen kao etiološki uzročnik ovih slučajeva bolničke dijareje. Istraživanja su pokazali da je prethodna upotreba antibiotika, abdominalna distenzija, povišene vrijednosti leukocita i enteralno hranjenje putem sonde kod pacijenata sa bolničkom dijarejom povezani sa ishodom kolitisa. Istraživanje Wang i sar. (2020.) je pokazalo da pacijenti koji su smješteni u JIL, a hrane se preko enteralne sonde imaju visoku prevalenciju CDI i poremećenu crijevnu mikrobiotu. Takođe, primjećen je povećan broj bakterija iz roda *Bacteroides* kod CDI pacijenata, koji su imali postavljenu enteralnu sondu, i da su povezane sa pojavom i razvojem CDI ^[153].

Dijareja zbog *C. difficile* kod pacijenata koji su hranjeni enteralnom sondom može da bude uzrokovana prenosom bakterija sa ruku medicinskog osoblja tokom rutinske manipulacije sistemom za hranjenje sondom, iz kontaminiranih enteralnih preparata ili zbog nedostatka dijetalnih vlakana. Hranjenje nazoduodanalnom i nazojejunalnom sondom neposredno je povezano sa većom učestalošću CDI, jer hranjenje ispod želučane kisele barijere može da olakša preživljavanje organizma. Pacijente sa dijarejama, koji se hrane preko enteralnih sondi potrebno je rutinski testirati na *C. difficile* ^[154].

2.1.9.6. Fekalna inkontinencija

Pojam FI odnosi se na nekontrolisani gubitak tečne ili čvrste stolice koji predstavlja socijalni, ali i higijenski problem. Neugodno je stanje i ima značajan uticaj i na pacijente i na medicinske sestre. Moguće posljedice FI su:

- blaga iritacija kože,
- perianalni dermatitis,
- smanjena apsorpcija vode u digestivnom traktu,
- širenje infekcija (*C. difficile*, *Norovirus*),
- sepsa.

FI je veliki profesionalni izazov za medicinske sestre i njegovatelje. Čest je problem kod hospitalizovanih, odraslih pacijenata. Procjene prevalencije inkontinencije variraju, pa se kreću od 2,2% do 2,5% ^[155]. Istraživanje iz Amerike, Stokes i sar. (2016.), otkrilo je visoku prevalenciju FI kod starijih pacijenata na intenzivnoj njezi i starijih pacijenata. Više od 10% imalo je *C. difficile* infekciju ^[156]. Slično je bilo i u istraživanju Garcia i sar. (2012.) gdje se prevalencija FI sa dijarejom kretala od 9% do 37% kod pacijenata u JIL. Ovi pacijenti obično su imali narušen integritet kože, kao što je perinealni dermatitis ili dekubitus sakralne regije. Najvažniji klinički izazov bili su smanjenje rizika od unakrsne infekcije i zaštita integriteta kože ^[157].

2.1.9.6.1. GLOBIAD skala

Jaka, nekontrolisana dijareja predstavlja prijetnju integritetu kože. Oštećenje perianalne kože nastaje zbog prisustva bakterija i enzima u fekalijama (proteaze i lipaze). Dolazi do nastanka fekalnog dermatitisa, gubitka integriteta kože, dekubitusa, infekcija mekih tkiva i urinarnog sistema. Povećava se i rizik za unakrsnu kontaminaciju i infekciju patogenima, kao što je *C. difficile*.

Dermatitis povezan sa inkontinencijom (*engl.* Incontinence-Associated Dermatitis, IAD) je specifična vrsta nadražajnog, kontaktnog dermatitisa. IAD se javlja kod osoba sa nekontrolisanim oticanjem urina ili feces. Glavni simptom IAD je eritem i edem perianalne i/ili genitalne kože. Osim toga, mogu da se pojave i bule, erozije i sekundarne infekcije kože. IAD pogađa jednu do pet od 10 osoba s inkontinencijom i rizični je činioc za pojavu dekubitusa. GLOBIAD (*engl.* Ghent GLOBAL IAD, GLOBIAD) skala određuje ozbiljnost IAD na osnovu vizuelnog pregleda zahvaćenih područja kože. Skala za procjenu IAD je rezultat dvogodišnjeg projekta, koji je uključio 22 međunarodna stručnjaka i 823 kliničara iz 30 zemalja. Cilj je bio da se predlože međunarodno dogovorene odrednice ozbiljnosti IAD, te da se standardizuje dokumentacija ovog stanja u kliničkoj praksi i istraživanju. GLOBIAD skala svrstava IAD na osnovu težine lezije kože i razlike u prisutnosti trajnog crvenila (kategorija 1) i prisutnosti gubitka kože (kategorija 2), a obe kategorije su podijeljene na osnovu odsustva (kategorija A) i prisutnosti (kategorija B) kliničkih znakova infekcije ^[158,159].

Prepoznavanje rizika od IAD stečenog u bolnici može da spriječi komplikacije, kao što su dekubitus i unakrsne infekcije, ali i povećane troškove liječenja ovih pacijenata. Pravovremeno preduzete mjere prevencije IAD poboljšavaju kvalitet života pacijenata i

smanjuju dužinu boravka u bolnici, tako da su prevencija i liječenje IAD važne sestrinske intervencije ^[160].

2.1.9.6.2. Intrarektalni kateter Flexi-Seal® FMS

Nova medicinska sredstva za privremeno zbrinjavanje fecesa mogu značajno da pomognu smanjenju rizika od prenošenja infekcije. Ova sredstva sprečavaju kontakt medicinskog osoblja sa fecesom pacijenta, izbjegava se kontaminacija okoline pacijenta i osigurava stalno i sigurno preusmjeravanje fecesa. Finansijska korist zbog primjene ovih sredstava je naročito značajna, jer se smanjuje nastanak IAD i dekubitusa, sprečava širenje bolničkih infekcija, a manji su troškovi potrošnog materijala. Intrarektalni kateteri (tj. mekani silikonski kateteri velikog otvora s retencijskim balonom namijenjenim za stabilizaciju katetera u rektumu) mogu da se koriste za privremeno liječenje dijareje i FI, za zaštitu perinealne kože i rana i kako bi se spriječila unakrsna infekcija ^[23].

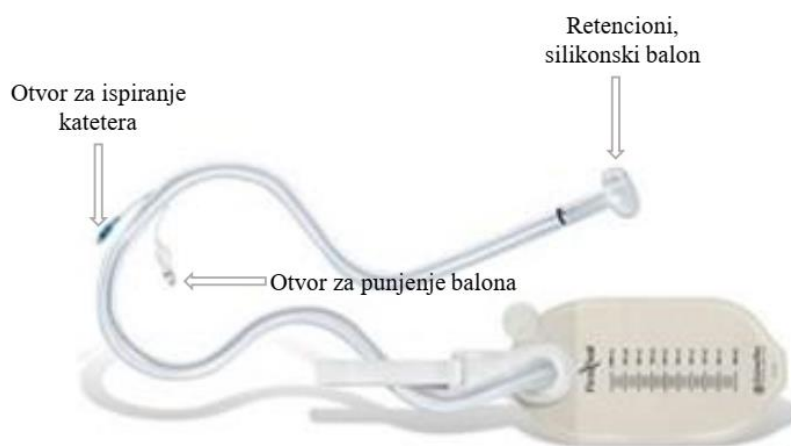
Osim što su jednostavni za primjenu, predstavljaju odličnu zamjenu za tradicionalne načine zbrinjavanja FI, kao što su umeci, pelene, fekalne vrećice i rektalne sonde. Istraživanja su pokazala da korišćenje inovativnih sredstava u njezi pacijenata sa FI utiče na smanjenje broja promjena postaljine, epizoda zaprljanja zavojnog materijala i troškova osoblja koje je uključeno u njegu ^[161].

Flexi-Seal® medicinsko sredstvo za zbrinjavanje fecesa (*engl.*: Fecal Management System, FMS) je intrarektalni kateter (Slika 4), namijenjen za inkontinentne pacijente, koji su nepokretni ili ležeći, sa više tečnih ili polutečnih stolica (Bristol skala 6 ili 7). Sigurno zadržava stolicu, štiti rane pacijenta od fekalne kontaminacije i smanjuje rizik od oštećenja kože i širenja infekcije (*C. difficile*). Mekani silikonski kateter se ubacuje u rektum i tamo ga zadržava balon niskog pritiska. Dovoljno je širok, otprilike 22 mm kako bi se omogućio nesmetan protok fecesa. Na kateteru postoji i otvor za ispiranje kako bi se održala prohodnost katetera, ali i primjenila ljekovita klizma. Na drugom kraju spojena je vrećica za prikupljanje fecesa za jednokratnu upotrebu. Značaj korišćenja ovog medicinskog sredstva za privremeno zbrinjavanje je i u tome da se održava dostojanstvo pacijenta ^[162].

Flexi-Seal® FMS je zatvoreni sistem, osmišljen tako da značajno smanji širenje infekcije zadržavanjem fecesa ^[163]. Zatvoreni sistem može da pomogne i u sprečavanju širenja bakterija fecesom, koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (*engl.* Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBL) i MRSA, a ne samo spora *C. difficile* što je i potvrđeno u *in vitro* istraživanju Jones i sar. (2011.). Otvor za uzimanje uzorka omogućava pristup kateteru za sigurno i lako sakupljanje fecesa. Osmišljen je tako da

smanji rizik od izloženosti zaražavanju fecesom ^[164]. Smatra se sigurnim i prijavljene su manje komplikacije, kao što su previše naduvan retencioni balon, privremena analna atonija i curenje fecesa oko katetera.

Primjena lijekova za antitrombolitičku terapiju, npr. aspirina može da dovede do rektalnog krvarenja kod pacijenata dok je Flexi-Seal® FMS *in situ* ^[165]. Butts i sar. (2019.) su u svom izvještaju prijavili rijetke komplikacije, kao što je nastanak retrovaginane fistule kod 18-godišnje žene, mjesec dana nakon postavljanja intrarektalnog katetera ^[166]. Da ne bi došlo do nepredviđenih komplikacija, Flexi-Seal® FMS ne smije da se postavlja pacijentima koji su mlađi od 18 godina, kao i kod onih koji su osjetljivi na silikon, imaju čvrstu ili polučvrstu stolicu, koji su u prethodnih godinu dana imali operaciju u donjem dijelu digestivnog trakta ili povredu rektuma ili anusa, koji imaju stenozu rektuma ili anusa, kao i oštećenje rektalne sluznice (laceracije, fisure, proktitis, ishemijski proktitis, radijacijska oštećenja, ožiljci) ^[23].



Slika 4. Intrarektalni kateter Flexi-Seal® FMS

Preuzeto i prilagođeno: Goh M, Chew MH, Au-Yong PS, Ong CE, Tang CL. Nonsurgical faecal diversion in the management of severe perianal sepsis: a retrospective evaluation of the flexible faecal management system. Singapore Med J. 2014;55(12):635-9.

Odluku o postavljanju Flexi-Seal® FMS donosi ljekar. Postavljanju Flexi-Seal® FMS mora da prethoditi digitalni rektalni pregled kako bi se utvrdilo da je rektum prazan, što obavlja zdravstveni radnik koji je obučen za izvođenje pregleda (ljekar ili u najboljem slučaju medicinska sestra, koja će da izvrši postavljanje Flexi-Seal® FMS). Postavljanje izvodi medicinska sestra koja je prošla edukaciju za Flexi-Seal® FMS. Medicinske sestre moraju da pokažu da su prošle edukaciju i da su odgovorne i sposobne da opravdaju svoje

postupke i odluke ^[167]. Pacijenti moraju da budu upoznati sa razlogom upotrebe Flexi-Seal® FMS i mogućim komplikacijama. Ako postoje poteškoće u komunikaciji, pacijentu bi trebalo da se pomogne da donese i saopšti svoju odluku. Taj pristanak mora da bude dokumentovan u medicinskoj evidenciji pacijenta, pored informacija koje su date ^[163].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja:

- Razvijanje, provođenje i procjena protokola za prevenciju infekcija uzrokovanih sa *C. difficile* u bolničkoj sredini kroz obrazovanje medicinskih sestara s ciljem postizanja boljeg ishoda liječenja i smanjenja stope incidencije infekcija uzrokovanih sa *C. difficile* u bolničkoj sredini.

Hospitalizovani pacijenti imaju povećan rizik za nastanak infekcija uzrokovanih *C. difficile*. Izmjenjena virulencija sojeva *C. difficile* i povećana upotreba antimikrobnih lijekova posljednjih godina predstavljaju izazov za liječenje ovih infekcija u zdravstvenim ustanovama. Do širenja CDI među hospitalizovanim dolazi i zato što se zdravstveni radnici, uključujući medicinske sestre, često ne pridržavaju pravilne higijene ruku, čišćenja opreme i bolesničkih soba.

Zbog promjenljive epidemiologije *C. difficile*, potrebno je obrazovati medicinske sestre o provođenju mjera prevencije prilikom kontakta sa pacijentima koji imaju CDI, ali i o kriterijumima za dobijanje odgovarajućeg uzorka fecesa, kako bi se spriječilo širenje *C. difficile* kod hospitalizovanih, na njihovu porodicu i same medicinske sestre i blagovremeno postavila etiološka dijagnoza CDI. Svrha ovog istraživanja je bila usvajanje sveobuhvatnog znanja medicinskih sestara o prevenciji i kontroli CDI.

Iz gore navedenog postavljeno je istraživačko pitanje: „Da li će protokol mjera usmjerenih na njegu bolesnika sa CDI zasnovanu na dokazima, poboljšanje mjera za higijenu ruku među medicinskim sestrama, provođenje preporučenog čišćenja opreme i površina u bolesničkim sobama i poštovanje mjera kontaktne izolacije, uzimanje uzoraka fecesa dovesti do smanjenja incidencije CDI kod hospitalizovanih?“

3. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

H1: Nakon provedenog obrazovanja, znanje medicinskih sestara o prevenciji i kontroli *C. difficile* infekcija u bolničkoj sredini biće značajno veće od osnovnog znanja, što će da dovede do uspješnijeg provođenja preventivnih mjera i smanjenja stope incidencije infekcija sa *C. difficile* u bolničkoj sredini.

4. MATERIJAL I METODE

4.1. Oblik istraživanja

Radi se o kvazi-eksperimentalnom, intervencijskom istraživanju (istraživanje preventabilnih mjera).

PICO (*engl.* Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome, PICO) proces rješavanja naučnog problema:

1. „P“ - populacija od interesa: Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
2. „I“ - intervencija od interesa: razvoj i provođenje protokola zasnovanog na dokazima za poboljšanje usklađenosti preventabilnih mjera (higijena ruku, kontaktna izolacija, čišćenje opreme i površina, njega bolesnika – postavljanje Flexi-Seal® sistema za zbrinjavanje fecesa (FMS), uzimanje uzorka fecesa)
3. „C“ - komparacija: šestomjesečni vremenski period u odnosu na period od šest mjeseci prije intervencije
4. „O“ - mjera ishoda: incidencija CDI nakon intervencije

4.1.1. Definicija infekcije uzrokovane sa *C. difficile* (CDI)

Intrahospitalnom CDI smatra se slučaj čiji su simptomi nastali nakon 48 časova ili kasnije od prijema u bolnicu ili ako je slučaj nastao van bolnice tokom četiri nedjelje od prethodnog otpusta iz zdravstvene ustanove.

Slučaj CDI je uključivao sljedeće nalaze:

1. Prisustvo dijareje, određene kao postojanje tri ili više tečnih stolica u posljednja 24 časa;
2. Pozitivan laboratorijski test na toksigeni soj *C. difficile*, toksin A i/ili B ili binarni toksin u fecesu ili dokaz *C. difficile* da proizvodi toksin u kulturi fecesa ili drugim laboratorijskim metodama, npr. PCR.
3. kolonoskopski/histopatološki nalaz pseudomembranoznog kolitisa ^[168].

Ponovljeni slučajevi CDI su ispunjavali definiciju slučaja, tj. da su pacijenti imali ponovnu dijareju nakon završetka terapije, sa pozitivnim laboratorijskim nalazom, koja je nastala više od dvije, a manje od osam nedjelja nakon početka prethodne epizode (bez obzira na mjesto nastanka epizode). Termin „ponovljeni slučaj“ koristio se da se označi i recidiv bolesti izazvan istim sojem *C. difficile* i reinfekcija nekim drugim sojem.

Slučajevi CDI sa pojavom simptoma više od osam nedjelja nakon početka prethodne epizode su smatrani novim slučajevima CDI.

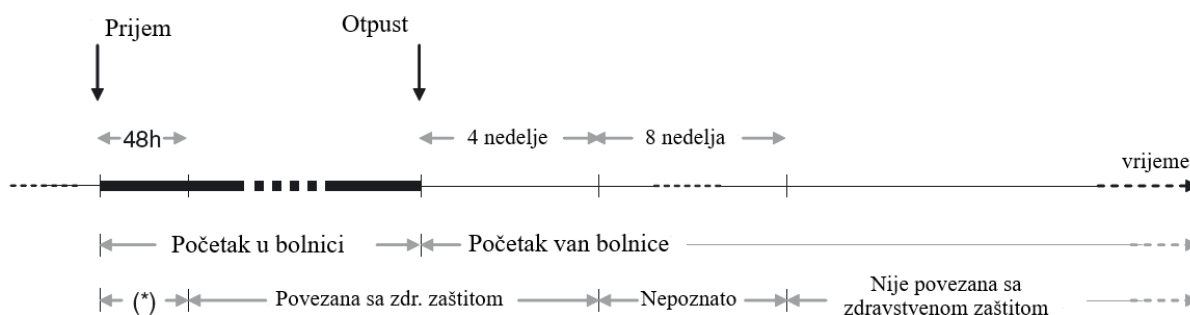
Smatralo se da je smrtni ishod liječenja pacijenata povezan sa CDI kada nije bilo drugih uzroka ili se dogodila unutar 10 dana nakon postavljanja dijagnoze CDI ili je bila posljedica poznatih komplikacija povezanih sa CDI ^[169].

4.1.2. Porijeklo CDI

Prema kriterijumima ECDC pacijenti su podijeljeni u tri kategorije prema porijeklu CDI:

- Bolnička CDI: slučaj sa pojavom simptoma trećeg dana ili kasnije od prijema u bolnicu (dan prijema se računao kao prvi), odnosno u roku od četiri nedjelje od otpusta iz bilo koje zdravstvene ustanove;
- Vanbolnička CDI: pacijenta sa simptomima nastalim van zdravstvenih ustanova (bez otpusta iz zdravstvene ustanove u prethodnih 12 nedjelja) ili simptomima nastali na dan prijema u zdravstvenu ustanovu ili narednog dana (pacijent nije bio u zdravstvenim ustanovama u prethodnih 12 nedjelja);
- Nepoznata veza: CDI prisutna pri prijemu na kliniku i pacijent koji je otpušten iz zdravstvene ustanove 4-12. nedjelje prije pojave simptoma.

Prema porijeklu ^[170], CDI može da bude povezana sa zdravstvenom zaštitom, da nastane u populaciji ili je nepoznatog porijekla, prema mjestu i vremenu nastanka simptoma (Slika 5).



*Infekcija može biti bolnička (povezana sa zdravstvenom zaštitom) ili vanbolnička

Slika 5. Epidemiološka definicija slučajeva CDI

Preuzeto i prilagođeno: 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 Oct;12 Suppl 6:2-18.

4.2. Mjesto i vrijeme provođenja istraživanja

Istraživanje je provedeno u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske (UKC RS) na Klinici za anesteziju i intenzivno liječenje (KAIL), Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane (KIM), Klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju (KOA), Klinici za unutrašnje bolesti (KUB), Klinici za onkologiju (KO) i Klinici za infektivne bolesti (KIB), u periodu od maja do decembra 2020. godine. Ove klinike su izabrane za studiju zbog toga što predstavljaju rizična mjesta za nastanak intrahospitalnih infekcija, odnosno organizacione jedinice zdravstvene ustanove na kojima se liječe pacijenti sa povećanim rizikom za intrahospitalne infekcije (Pravilnik o mjerama za sprečavanje i suzbijanje infekcija povezanih sa pružanjem usluga zdravstvene zaštite / broj: 11/08-020-23/18) ^[171].

Za potrebe istraživanja dobijena je saglasnost Etičkog odbora UKC RS (broj odluke: 01-19-612-2/19) i Etičkog odbora za istraživanje na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci (broj odluke: 18/4.4/20).

4.3. Ispitanici / pacijenti

Sve potrebne varijable prikupljene su iz izvorne laboratorijske i medicinske dokumentacije svih pacijenata sa CDI za predintervencijski i intervencijski period. U istraživanje je uključena evidencija pacijenata koji su zadovoljili kriterijume uključivanja između jula i decembra 2019. godine (prije intervencije) i jula i decembra 2020. godine (poslije intervencijskog perioda).

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su:

- pacijenti stariji od 18 godina;
- pacijenti na KAIL, KIM, KOAH, KUB, KIB, i KO UKC RS koji zadovoljavaju definiciju CDI; da je datum pojave simptoma CDI bio u periodu istraživanja, čak i ako je pacijent primljen prije početka istraživanja;
- da je pacijent primljen u bolnicu tokom perioda istraživanja sa znacima i simptomima CDI prisutnim prilikom prijema, iako je ova epizoda CDI već dijagnostikovana prije prijema (npr. u prijemnoj ambulanti);
- da se radilo o ponovljenim slučajevima CDI.

Kriterijumi za neuključivanje u istraživanje bili su:

- pacijenti mlađi od 18 godina;
- pacijenti dnevnih bolnica, npr. jednodnevna hirurgija, pacijenti na hemodijalizi i ambulantni pacijenti;
- pacijenti sa CDI stečenom u zajednici.

Etiološka dijagnoza CDI je u Zavodu za kliničku mikrobiologiju UKC RS postavljena imunohromatografskim testom za dokazivanje toksina A i toksina B iz uzoraka stolice pomoću VEDA LAB Toxin A+B (*Clostridium difficile*) DUO (ZAT du Londeau - Rue de l'expansion, Cerisé - BP 181 - 61006 Alençon, Francuska) i PCR metodom za dokazivanje binarnog toksina kod ribotipa 027 *C. difficile* (Cefeid Xpert® *C. difficile* BT, Röntgenvägen 5, SE-17154, Solna, Švedska).

Zbog upoređivanja varijabli koje su mogle da doprinesu razlikama učestalosti CDI, uzeli su se i podaci o pacijentima koji uključuju: starosnu dob, pol, datum i trajanje hospitalizacije, primarna dijagnoza, komorbiditeti, antibiotici koji su davani prije i tokom hospitalizacije, ali prije laboratorijskog testiranja na *C. difficile*, upotreba antacida, probiotika i kortikosteroida tokom hospitalizacije, prethodna anamneza o CDI, datum laboratorijskog testiranja na *C. difficile*, prethodni prijem u zdravstvene ustanove u posljednja tri mjeseca u odnosu na pojavu CD (bolnica ili druga zdravstvena ustanova npr. ustanova za dugotrajno liječenje (starački dom, rehabilitacioni centar, dom za dugotrajnu njegu, itd.), broj stolica tokom 24 časa, broj leukocita u perifernoj krvi, vrijednost serumskog kreatinina i albumina, vrijednost C-reaktivnog proteina, primjena terapije za CDI (metronidazol *per os*, vankomicin *per os*, metronidazol *i.v.*, vankomicin *i.v.*, fidakso-micin *per os*), kao i finansijski okviri liječenja pacijenata za navedene periode istraživanja.

Za procjenu težine hronične bolesti i zdravstvenog stanja, korišćen je McCabe skor prema kojem se pacijenti raspoređuju u četiri kategorije:

1. nefatalna bolest (očekuje se preživljavanje najmanje pet godina, npr.: dijabetes; karcinom ili hematološki malignitet sa > 80% petogodišnjeg preživljavanja; inflamatorni poremećaji (npr. reumatski artritis); hronična stanja: gastrointestinalna, genito-urinarna; akušerska stanja; infekcije (virus humane imunodeficijencije, hepatitis C virus, hepatitis B virus); sve ostale bolesti;
2. fatalna bolest (očekivano preživljavanje 1-5 godina npr.: hronične leukemije, mijelomi, limfomi, metastatski karcinomi, bolesti bubrega krajnjeg stadijuma (bez transplantacije); bolesti motornih neurona, multipla skleroza koja ne odgovara na liječenje; Alchajmerova bolest / demencija, dijabetes koji zahtijeva amputaciju ili postamputaciju;
3. brza fatalna bolest (očekivano preživljavanje < 1 godine: krajni stadijum hematoloških malignih bolesti (neodgovarajući za transplantaciju ili u fazi recidiva), srčana insuficijencija (EF < 25%), bolesti jetre u krajnjem stadijumu (neodgovarajući za

transplantaciju sa ascitesom koji ne odgovara na terapiju, encefalopatija ili varikoziteti); višestruko otkazivanje organa u JIL; plućna bolest sa *cor pulmonale*;

4. nepoznato.

Ishod liječenja: status pacijenta pri otpuštanju iz bolnice ili na kraju praćenja u bolnici:

- otpušten živ: pacijent je otpušten živ; ili pacijent je i dalje u bolnici, a živ na kraju praćenja tokom ove hospitalizacije;
- smrt, CDI sigurno ili vjerovatno doprinijela smrti, veza sa CDI nepovezana ili nepoznata;
- nepoznat ishod po pacijenta.

4.4. Ispitanici / medicinske sestre

Ispitanici su bili medicinske sestre/tehničari, svih obrazovnih profila, zaposleni na KAIL, KIM, KOAH, KUB, KIB i KO UKC RS, starosti 18-65 godina, koji su imali položen državni ispit i radili smjene od 8 ili 12 časova. Koristeći program G*Power 3.1.9.4. program, a da bi se postigla snaga studije od 95%; pri α 0,05 na osnovu sličnih istraživanja, za ovu studiju bile je potrebno 47 ispitanika. Uzimajući u obzir uobičajnu stopu odustajanja od 10% za korišćeni eksperimentalni dizajn studije, minimalan uzorak je iznosio 57 ispitanika. Studijom je prvobitno obuhvaćeno 75 ispitanika, ali je 15 isključeno zbog nepotpunih odgovora. Dobijeni konačni uzorak je iznosio 60 ispitanika/medicinskih sestara koje su u potpunosti završile program edukacije, pred-testiranje i post-testiranje nakon obrazovnih modula. Za izbor uzorka ispitanika iz ukupne populacije medicinskih sestara zaposlenih na pomenutim klinikama koristila se metoda slučajnog uzorka. I svim drugim zdravstvenim profesionalcima, koji su izrazili želju za obrazovanjem, omogućeno je da prisustvuju obrazovnim modulima, ali validacija njihovog znanja nije ušla u rezultate istraživanja.

4.4.1. Instrumenti

4.4.1.1. Anketni upitnik za ciljanu procjenu prevencije CDI

Anketni upitnik namjenjen je za procjenu znanja, stavova i shvatanja o postupcima prevencije infekcije sa *C. difficile*, medicinske sestre koje su uključene u istraživanje su popunjavale prije početka edukacije. Originalni anketni upitnik osmišljen je od strane CDC, kao standardizovani metod za procjenu bolnica, kako bi se prepoznali nedostaci u procedurama prevencije CDI. Anketni upitnik namjenjen je za procjenu postupaka prevencije infekcije sa *C. difficile* se sastoji od 5 domena:

- opšta infrastruktura, kapaciteti i procesi;
- upotreba antibiotika;
- rano otkrivanje i izolacija, odgovarajuće testiranje;
- mjere opreza pri kontaktu/higijena ruku;
- čišćenje/dezinfekcija bolničke sredine.

Ova procjena pomaže u usmjeravanju preventivnih napora na područja gdje su oni neophodni ^[144].

4.4.1.2. Interaktivni obrazovni moduli za sprečavanje i kontrolu CDI

Obrazovni moduli sadržavali su detaljno opisane mjere prevencije za sprečavanje širenja *C. difficile* u bolničkim uslovima u skladu sa smjernicama ^[61,150,163], a čija primjena utiče na sigurnost bolesnika tokom hospitalizacije i na ishod liječenja. Primjenjena strategija za sprečavanje CDI zasnivala se na uvođenju koncepta „paket njege“ zasnovanom na naučnim dokazima i u skladu sa Pravilnikom o sadržaju programa i mjerama za sprečavanje i suzbijanje intrahospitalnih infekcija („Službeni glasnik Republike Srpske“ broj 22/13), Pravilnikom o mjerama za sprečavanje i suzbijanje infekcija povezanih sa pružanjem usluga zdravstvene zaštite (broj: 11/08-020-23/18) i Programom mjera za sprečavanje i suzbijanje, uklanjanje i iskorjenjivanje zaraznih bolesti za područje Republike Srpske za 2019. godinu („Službeni glasnik Republike Srpske“ broj 7/19) kao i Poslovnikom o radu Odjeljenja za kontrolu sredine i prevenciju intrahospitalnih infekcija UKC RS ^[171–173].

Svaki obrazovni modul je uključivao teorije učenja odraslih osoba ^[174] za interaktivno, samousmjereno učenje pomoću koje se razvijala interaktivna nastava, povećavala motivacija i zanimanje medicinskih sestara, a istovremeno je omogućavala lakše praćenje i pamćenje same problematike. Za uspješnije učenje koristio se širok obim nastavnih sredstava (tabla, flipčart, računari i LCD projektor, moderacijske kartice, modeli i makete, set za FI kod nepokretnih bolesnika, model za primjenu klizme i sl.). Svaka didaktička sednica počela je sa unapred pripremljenim Microsoft Office PowerPoint izlaganjem nakon čega je slijedilo interaktivno učenje u grupi (rasprave, prikaz slučajeva, primjeri iz prakse). Usvajanje planiranih znanja i vještina bila je osnova za vrednovanje uspjeha svakog obrazovnog modula.

Modul 1: *C. difficile* uzročnik intrahospitalne infekcije

Ciljevi obrazovanja: omogućiti medicinskim sestrama znanja kako bi se uspostavila standardizovana sestrinska praksa za upravljanje hospitalizovanim, sa rizikom od CDI, uključujući:

- patogenezu CDI,
- prepoznavanje i procjenu pacijenata u riziku od CDI,
- taksonomija stolice pomoću klasifikacijske tablice fecesa kako bi se pomoglo u procjeni simptoma pacijenta.

Ishodi: medicinske sestre će biti u stanju/sposobne da:

- razumiju značaj CDI,
- nabroje rizične faktore za nastanak CDI,
- prepoznaju znake i simptome CDI,
- primjene Bristol skalu prilikom prikupljanja uzoraka fecesa,
- tumače rezultate laboratorijskih testova za *C. difficile*.

Modul 2: Prevencija CDI

Cilj obrazovanja: upoznavanje medicinskih sestara sa mjerama prevencije kod pacijenata za koje se sumnja ili su pozitivni na *C. difficile* zasnovanim na naučnim dokazima.

Ishodi: medicinske sestre će biti u stanju/sposobne da:

- objasne razloge za provođenje prevencije,
- razumiju značaj prevencije CDI,
- nabroje strategije prevencije CDI,
- objasne načine provođenja mjera prevencije,
- primjenjuju specifične mjere prevencije tokom njege pacijenata sa CDI.

Modul 3: FLEXY SEAL, set za FI kod nepokretnih bolesnika, kako se ne bi stvarao aerosol od tečnih stolica.

Cilj obrazovanja: osposobljavanje medicinskih sestara za primjenu medicinskog sredstva za privremeno zbrinjavanje fecesa Flexi-Seal™ SIGNAL™ (Convatec Inc, SAD) ^[163], kao i za samotehniku ubacivanja i uklanjanja ove rektalne sonde.

Ishodi: medicinske sestre će biti u stanju/sposobne da:

- prepoznaju značaj medicinskih sredstva za privremeno zbrinjavanje fecesa,

- navedu prednosti Flexi-Seal™SIGNAL™(Convatec Inc, SAD) u odnosu na tradicionalne metode njege pacijenata sa FI,
- nabroje indikacije i kontraindikacije za primjenu rektalnih sondi,
- razviju vještine postavljanja i uklanjanja Flexi-Seal™SIGNAL™(Convatec Inc, SAD).

4.4.1.3. Anketni upitnici u obliku testa za medicinske sestre

Anonimni anketni upitnici u obliku testa za ispitivanje znanja i stavova medicinskih sestara o CDI i prevenciji iste, osmišljeni su za potrebe ovog istraživanja na osnovu sadržaja obrazovnih modula. Ispitivanje znanja procjenjivalo se sa upitnicima sa višestrukim izborom urađenim tako da je samo jedan odgovor tačan.

Ovi testovi su sadržavali 10-15 pitanja podjeljenih u dva dijela:

- prvi dio: uključuje pitanja o sociodemografskim obilježjima ispitanika,
- drugi dio: uključuje pitanja vezana za procjenu znanja o CDI i prevenciji iste.

Testovi koji su se ponudili ispitanicima na početku obrazovnih modula (pred-test za procjenu osnovnog znanja) i na kraju sesije (post-test za procjenu naučenog) su bili isti. Tačan odgovor na svako pitanje ocjenjivao se sa 1, a netačan sa 0. Konačna ocjena znanja dobila se tako što se zbir tačnih odgovora podjelio s brojem pitanja, te se količnik ova dva broja pomnožio sa brojem 10. Na ovaj način omogućio se raspon ocjena između 0 i 10.

4.4.1.4. Intrarektalni kateter za zbrinjavanje fecesa

Tokom obrazovanja medicinske sestre su bile upoznate sa medinskim sredstvom za privremeno zbrinjavanje fecesa Flexi-Seal™SIGNAL™(Convatec Inc, SAD). Ovo medicinsko sredstvo se koristi kod pacijenata sa nekontrolisanom dijarejom koja povećava rizik od unakrsne kontaminacije i CDI. Obrazovanje medicinskih sestara za sticanja vještina postavljanja i uklanjanja Flexi-Seal™SIGNAL™ izvodio se na modelu za primjenu klizme (Enema Administration Simulator LF00957U Instruction Manual, Life form®, Nasco, SAD).

Flexi-Seal™SIGNAL™ je bez lateksa i koristi se za svakog pojedinačnog pacijenta, što znači da može da se ukloni i ponovo postavi u slučaju pomjeranja katetera ili u malo vjerovatnom slučaju ispadanja katetera. Osnovni, sastavni dio Flexi-Seal™SIGNAL™ kompleta je mekani, silikonski kateter koji se ubacuje u rektum i tamo ga zadržava balon niskog pritiska. Na drugi kraj spaja se vrećica za jednokratnu upotrebu za prikupljanje fecesa.

Fabrički upakovan komplet sadrži: 1 silikonski kateter, 1 Luer špricu i 3 vrećice za prikupljanje fecesa i naljepnice za bilježenje detalja o ubacivanju. Uz komplet je bilo

potrebno još da se obezbjede rukavice za jednokratnu upotrebu, hidrosolubilni lubrikant, stetoskop, zaštitne podloge za posteljinu (pamučne i/ili gumene komprese), flaster.

Flexi-Seal™SIGNAL™ kao medicinsko sredstvo se ne koristi za liječenje dijareje. Medicinski tim mora da utvrdi uzrok dijareje i liječi je. Flexi-Seal™SIGNAL™ se ne smije koristiti duže od 29 dana uzastopno. Dok je Flexi-Seal™SIGNAL™ *in situ* ne smije se ništa ubacivati u analni kanal.

Postavljanju Flexi-Seal™SIGNAL™ mora da predhodi digitalni rektalni pregled, kako bi se utvrdilo da je rektum prazan, koji će da obavi zdravstveni radnik koji je obučen za obavljanje ovog pregleda (ljekar ili u najboljem slučaju medicinska sestra koja će vršiti postavljanje FMS).

Odluku o primjeni Flexi-Seal™SIGNAL™ donosi ljekar, a postavlja ga medicinska sestra koja je prošla obrazovanje za Flexi-Seal® FMS, pa ja zbog toga bilo važno da medicinske sestre dobiju potrebna znanja i vještine o ovom medicinskom uređaju.

4.5. Faze istraživanja

Istraživanje se odvijalo kroz 7 faza prilagođenih razvoju i implementaciji protokola za smanjenje CDI.

Faza 1. Osmišljavanje i razvijanje interaktivnih obrazovnih modula (3) za prevenciju i kontrolu CDI namjenjenih medicinskim sestrama. Interaktivni edukacijski moduli su osmišljeni na osnovu detaljnog pregleda literature u međunarodnim bazama podataka o prevenciji CDI zasnovanih na dokazima pomoću ključnih pojmova za pretraživanje. Sadžaj obrazovnih modula i testova za procjenu znanja o CDI i prevenciji istih osmišljavao je i razvijao istraživač i mentor zajedno sa članovima tima za Kontrolu sredine i prevenciju intrahospitalnih infekcija UKC RS koga čine mikrobiolog, diplomirane medicinske sestre i diplomirani sanitarni inženjeri.

Faza 2. Retrospektivni pregled podataka o stopi incidencije CDI prije primjene protokola (1. jula do 31. decembar 2019. godine) kao i finansijski aspekti koštanja liječenja pacijenata sa CDI za nevedeni period.

Faza 3. Informisanje ispitanika i uključivanje u studiju. Svi ispitanici prije uključivanja u studiju su jasno, pismeno i usmeno informisani o cilju i protokolu istraživanja. Tom prilikom su im se detaljno opisale sve faze istraživanja i pročitale pripremljeno pismeno obavještenje o načinu provođenja studije. Nakon toga su svoj pristanak za učešće u istraživanju potvrdili potpisivanjem Informisanog pristanka za učesnike u istraživanju.

Zatim su svi ispitanici popunili anketni upitnik namjenjen je za procjenu znanja, stavova i shvatanja o postupcima prevencije infekcije sa *C. difficile*.

Faza 4. Intervencijska faza. Izvođenje obrazovnih sesija koje su trajale oko 45 minuta u popodnevnim satima ili vikendom kako se ne bi ometao proces rada medicinskih sestara. Kako bi sve medicinske sestre bile obrazovane o CDI i preventivnim mjerama, svi moduli su bili prezentovani u sve 4 radne smjene. Na početku svake sesije istraživač je sproveo desetominutni pred-test procjene znanja za određivanje osnovnog znanja o CDI i prevenciji, a isti test se koristio i nakon obrazovanja za procjenu dobijenog znanja. Svim učesnicima na obrazovnim sesijama podjelio se obrazovni materijal kako bi se sa temama koje su se obrađivale na obrazovnim modulima upoznale i medicinske sestre koje nisu bile u mogućnosti da prisustvuju (odsutne sa posla zbog bolovanja, godišnjeg odmora ili iz nekih drugih razloga).

Faza 5. Retrospektivni pregled podataka o stopi incidencije CDI, a nakon primjene protokola (1. jula do 31. decembra 2020. godine) kao i finansijski aspekti liječenja pacijenata sa CDI za navedeni period.

Faza 6. Formiranje baze podataka. Obrasci sa svim podacima spajali su se u jedan dokument u softverskom programu Microsoft Excel 2013. (*engl.* Spreadsheet .xls) koji je sastavni dio Protokola istraživanja, kako bi se obezbjedila zaštita podataka u obradi rezultata istraživanja.

Faza 7. Nakon obrade podataka, uz saglasnost mentora, pristupilo se pisanju i objavljivanju naučnih radova i izradi doktorske disertacije.

4.6. Statistička analiza rezultata

Za statističku obradu podataka korišćen je softverski paket SPSS, verzija 25.0 uz 95% interval povjerenja statističke značajnosti (*engl.* confidence interval, CI). Stopa incidencije intrahospitalnih CDI izračunata je kao odnos broja infekcija/10.000 pacijent dana.

Nominalne varijable su predstavljene kao broj (procenat), dok su konstantne varijable prikazane kao srednja vrijednost (SV), standardna devijacija (SD), medijana (Md), interkvartilni raspon (IQR), minimalni i maksimalni skor. Za prikazivanje normalnosti distribucije korišćen je Shapiro-Wilkov test i histogram.

Za testiranje statističke značajnosti kategorijskih varijabli korišćeni su Pearsonov χ^2 test kontigencije za nezavisne varijable i McNemar test za dihotomne varijable.

Prema potrebi, za poređenje istraživačkih grupa korišćeni su Studentov t-test za nezavisne varijable, ako su posmatrana obilježja imala normalnu raspodjelu i Mann-Whitney U test, ako su obilježja odstupala od normalne raspodjele.

Za poređenje srednjih vrijednosti obilježja iste grupe CDI pacijenata mjerenog u dva navrata koristio se t-test zavisnih (uparenih) uzoraka. Vilkoksonov test se primjenjivao kao alternativa t-testu ponovljenih mjerenja za testiranje razlika između grupa mjerenim u dva navrata ili pod dva različita uslova.

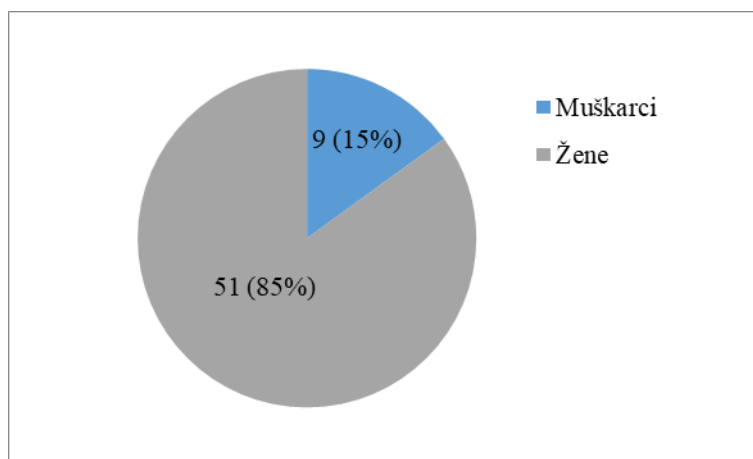
U cilju utvrđivanja statističke značajnosti između rezultata tri ili više grupa korišćen je neparametrijski Kruskal-Wallis H test. Urađena je i dodatna analiza (multivarijabilna logistička regresija) kako bi se utvrdila kombinacija parametara koji predviđaju CDI kod pacijenata sa smrtnim ishodom. Vrijednosti $p < 0,05$ se smatrala statistički značajnom.

Svi rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički.

5. REZULTATI

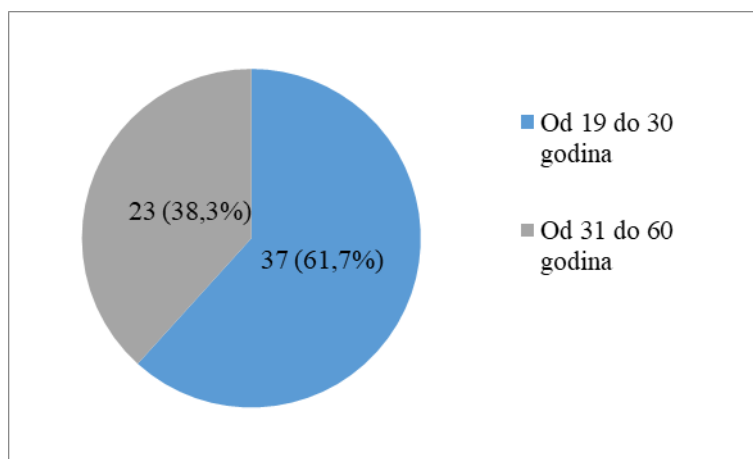
5.1. Sociodemografske karakteristike medicinskih sestara

Od ukupno 60 ispitanih medicinskih sestara 51 (85%) ih je bilo ženskog pola, dok je preostalih 9 (15%) bilo muškog pola (Slika 6).



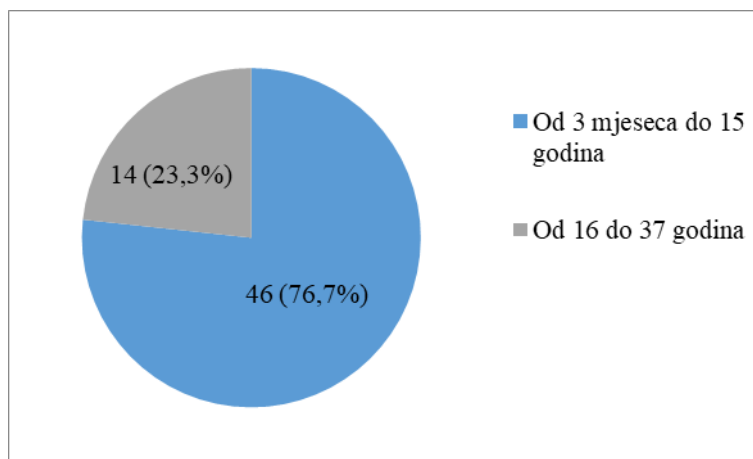
Slika 6. Distribucija ispitanika prema polu

Prosječna starost ispitanika je bila $31,06 \pm 10,74$ godina, najmlađi ispitanik je imao 19 godina, dok je najstariji ispitanik imao 60 godina. Ispitanike smo podijelili na dvije starosne kategorije. Grupu mlađih ispitanika (od 19 do 30 godina) kojih je bilo 37 (61,7%) i grupu starijih ispitanika od 31 do 60 godina, kojih je bilo 23 (38,3%) (Slika 7).



Slika 7. Distribucija ispitanika prema starosti

Slika 8 prikazuje da je radni staž od 3 mjeseca do 15 godina imalo 46 (76,7%) ispitanih medicinskih sestara, dok je radni staž od 16 do 37 godina imalo 14 (23,3%) ispitanika. Najkraći radni staž je bio 3 mjeseca, dok je najduži radni staž iznosio 37 godina. Prosječan radni staž ispitanika je bio $9,00 \pm 10,63$ godina (Slika 8).



Slika 8. Distribucija ispitanika prema dužini radnog staža

Srednju medicinsku školu je završilo 42 zdravstvenih radnika (70%), fakultet zdravstvene njege I ciklus 14 (23,3%), dok je fakultet zdravstvene njege II ciklus završilo 4 (6,7%) medicinskih sestara (Tabela 3).

Tabela 3. Distribucija ispitanika prema nivoima obrazovanja

Nivo obrazovanja	Broj (%)
Srednja medicinska škola	42 (70,0)
Fakultet zdravstvene njege I ciklus	14 (23,3)
Fakultet zdravstvene njege II ciklus	4 (6,7)

U Tabeli 4 prikazana je distribucija ispitanika prema klinikama na kojima su zaposleni. U JIL, KUB, KOAH, KIB i KO radi po 12 (20%) medicinskih sestara (Tabela 4).

Tabela 4. Distribucija ispitanika prema mjestu zaposlenja

Klinika	Broj (%)
Jedinica za intenzivno liječenje	12 (20,0)
Klinika za unutrašnje bolesti	12 (20,0)
Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	12 (20,0)
Klinika za infektivne bolesti	12 (20,0)
Klinika za onkologiju	12 (20,0)

5.2. Procjena znanja i shvatanja medicinskih sestara o prevenciji CDI

Tabela 5 prikazuje informisanost ispitanika o prevenciji CDI i vrijeme dobijanja informacija o prevenciji. Svi ispitanici (100%) su naveli da su usmeno ili pismeno bili nekada informisani o prevenciji CDI. Trideset četiri ispitanika (56,7%) je navelo da je o prevenciji CDI informisano tokom školovanja za medicinsku sestru, 21 (35%) tokom obavljanja svog posla, dok je 5 (8,3%) ispitanika navelo da je o prevenciji CDI informisano tokom posjete medicinske sestre iz tima za kontrolu infekcija (Tabela 5).

Tabela 5. Informisanost o prevenciji CDI i vrijeme dobijanja informacija

Informisanost i vrijeme dobijanja informacija o prevenciji CDI	Broj (%)
Informisanost (usmena ili pismena) o prevenciji CDI	
Da	60 (100)
Ne	0 (0,0)
Vrijeme dobijenih informacija o prevenciji CDI	
Tokom školovanja za medicinsku sestru	34 (56,7)
Tokom obavljanja svog posla	21 (35,0)
Tokom posjete medicinske sestre tima za kontrolu infekcija	5 (8,3)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija

5.2.1. Infrastrukturni kapaciteti u provođenju prevencije CDI

Dvadeset pet ispitanika (41,7%) navelo je da zna da se na klinici na kojoj rade provodi ili provodila stalna edukacija o prevenciji CDI, 27 (45%) je navelo da se ovakva edukacija ne provodi ili nije provodila, dok je 8 (13,3%) ispitanika navelo da ne zna odgovor na ovo pitanje.

Dvadeset tri (38,3%) ispitanika je navelo da na klinici na kojoj rade postoji tim/radna grupa koja se bavi prevencijom CDI, 30 (50%) ispitanika navodi da ovakav tim ne postoji, dok je 7 (11,7%) ispitanika navelo da ne zna odgovor na ovo pitanje. Šest (10%) ispitanika je navelo da na klinici postoje medicinske sestre koje su angažovane na aktivnostima prevencije CDI, 44 (73,3%) ih je navelo da na njihovoj klinici nema medicinskih sestara sa ovakvim angažovanjem, dok 10 (16,7%) ispitanika navodi da ne zna odgovor na ovo pitanje. Šest (10%) ispitanika je navelo da na klinici postoje ljekari koji su angažovani na aktivnostima prevencije CDI, 42 (70%) ih je navelo da na njihovoj klinici nema ljekara sa ovakvim angažovanjem, dok 12 (20%) ispitanika navodi da ne zna odgovor na ovo pitanje (Tabela 6).

Tabela 6. Znanje ispitanika o infrastrukturnim kapacitetima u provođenju prevencije CDI

Znanje o infrastrukturnim kapacitetima	Broj (%)
Provođenje stalne edukacije na klinici o prevenciji infekcija uzrokovanih sa <i>C. difficile</i>	
Da	25 (41,7)
Ne	27 (45,0)
Ne znam	8 (13,3)
Postojanje tima/radne grupe na klinici koja se bavi prevencijom CDI	
Da	23 (38,3)
Ne	30 (50,0)
Ne znam	7 (11,7)
Postojanje medicinskih sestara na klinici koje su angažovane na aktivnostima prevencije CDI	
Da	6 (10,0)
Ne	44 (73,3)
Ne znam	10 (16,7)
Postojanje ljekara na klinici koji je angažovan na aktivnostima prevencije CDI	
Da	6 (10,0)
Ne	42 (70,0)
Ne znam	12 (20,0)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija

5.2.2. Znanje ispitanika o edukaciji u cilju prevencije CDI

Tabela 7 pokazuje znanje ispitanika o edukaciji u cilju prevencije CDI. Većina ispitanika, njih 56 (93,3%) navodi da se povremeno provode stalne edukacije na klinici o pravilnoj higijeni ruku zaposlenom osoblju, jedan ispitanik (1,7%) navodi da se takve edukacije ne provode, dok 3 (5%) ispitanika ne zna da li se ovakve edukacije provode.

Većina ispitanika, njih 43 (71,7%) navodi da se redovno provode stalne edukacije na klinici o pravilnoj higijeni ruku zaposlenom osoblju, 7 ispitanika (11,7%) navodi da se takve edukacije ne provode, dok 10 (16,7%) ispitanika ne zna da li se ovakve edukacije provode. Većina ispitanika, njih 51 (85%) navodi da se povremeno provode stalne edukacije na klinici o pravilnoj upotrebi lične zaštitne opreme (LZO), 5 ispitanika (8,3%) navodi da se takve edukacije ne provode, dok 4 (6,7%) ispitanika ne zna da li se ovakve edukacije provode. Trideset devet ispitanika (65%) navodi da se redovno provode stalne edukacije na klinici o pravilnoj upotrebi LZO, 12 ispitanika (20%) navodi da se takve edukacije ne provode, dok 9 (15%) ispitanika ne zna da li se ovakve edukacije provode (Tabela 7).

Tabela 7. Znanje ispitanika o edukaciji u cilju prevencije CDI

Znanje o edukaciji	Broj (%)
Povremeno provođenje stalne edukacije na klinici o pravilnoj higijeni ruku zaposlenom osoblju	
Da	56 (93,3)
Ne	1 (1,7)
Ne znam	3 (5,0)
Redovno provođenje stalne edukacije na klinici o pravilnoj higijeni ruku zaposlenom osoblju	
Da	43 (71,7)
Ne	7 (11,7)
Ne znam	10 (16,7)
Povremeno provođenje stalne edukacije na klinici o pravilnoj upotrebi LZO	
Da	51 (85,0)
Ne	5 (8,3)
Ne znam	4 (6,7)
Redovno provođenje stalne edukacije na klinici o pravilnoj upotrebi LZO	
Da	39 (65,0)
Ne	12 (20,0)
Ne znam	9 (15,0)

LZO, lična zaštitna oprema

Ispitanici koji su na prethodno pitanje, o povremenom ili redovnom provođenju stalne edukacije o pravilnoj upotrebi LZO odgovorili potvrdno, postavljena su dodatna pitanja. Trideset pet (58,3%) ispitanika je odgovorilo potvrdno na pitanje da li je edukacija o pravilnoj upotrebi LZO obuhvatila koji su to djelovi LZO, četiri ispitanika (6,7%) je odgovorilo odrično, dok je 21 (35%) ispitanika odgovorilo sa ne ili ne znam na prethodno pitanje.

Trideset pet (58,3%) ispitanika je odgovorilo potvrdno na pitanje da li je edukacija o pravilnoj upotrebi LZO obuhvatila kako obući LZO, četiri ispitanika (6,7%) je odgovorilo odrično, dok je 21 (35%) ispitanika odgovorilo sa ne ili ne znam na prethodno pitanje. Trideset četiri (56,7%) ispitanika je odgovorilo potvrdno na pitanje da li je edukacija o pravilnoj upotrebi LZO obuhvatila kako skinuti LZO, 5 ispitanika (8,3%) je odgovorilo odrično, dok je 21 (35%) ispitanika odgovorilo sa ne ili ne znam na prethodno pitanje (Tabela 8).

Tabela 8. Znanje ispitanika o provođenju stalne edukacije o pravilnoj upotrebi LZO

Znanje ispitanika o pravilnoj upotrebi LZO	Broj (%)
Da li je edukacija o pravilnoj upotrebi LZO obuhvatila koji su to dijelovi LZO?	
Da	35 (58,3)
Ne	4 (6,7)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	21 (35,0)
Da li je edukacija o pravilnoj upotrebi LZO obuhvatila kako obući LZO?	
Da	35 (58,3)
Ne	4 (6,7)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	21 (35,0)
Da li je edukacija o pravilnoj upotrebi LZO obuhvatila kako skinuti LZO?	
Da	34 (56,7)
Ne	5 (8,3)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	21 (35,0)

LZO, lična zaštitna oprema

U Tabeli 9 je prikazano znanje ispitanika o provođenju edukacije o protokolima za kontaktne mjere zaštite CDI i znanje ispitanika koji su odgovorili potvrdno na ovo pitanje o tome da li edukacija o protokolima kontaktnih mjera zaštite uključuje upotrebu brošura, opreme ili izolaciju pacijenta. Trideset četiri ispitanika (56,7%) je navelo da se povremeno provode edukacije o protokolima za kontaktne mjere zaštite svom zaposlenom osoblju, 15 (25%) ispitanika je navelo da se ovakve edukacije ne provode povremeno, dok 11 (18,3%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Dvadeset tri ispitanika (38,3%) je navelo da se redovno provode edukacije o protokolima za kontaktne mjere zaštite svom zaposlenom osoblju, 22 (36,7%) ispitanika je navelo da se ovakve edukacije ne provode redovno, dok 15 (25%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Za ispitanike koji su odgovorili potvrdno na prethodno pitanje o povremenom ili redovnom provođenju edukacije o protokolima za kontaktne mjere zaštite postavljena su dodatna pitanja.

Na pitanje da li je edukacija o kontaktnim mjerama zaštite uključila korišćenje brošura 19 (31,7%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, 4 (6,7%) je odgovorilo odrično, dok je 37 (61,7%) ispitanika na prethodno pitanje odgovorilo sa ne ili ne znam. Na pitanje da li je edukacija o kontaktnim mjerama zaštite uključila korišćenje namjenske ili jednokratne opreme 19 (31,7%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, 4 (6,7%) je odgovorilo odrično, dok je 37 (61,7%) ispitanika na prethodno pitanje odgovorilo sa ne ili ne znam.

Dvadeset tri (38,3%) ispitanika je na pitanje da li je edukacija o kontaktnim mjerama zaštite uključila izolaciju pacijenta odgovorilo potvrdno, 4 (6,7%) je odgovorilo odrično,

dok preostalih 37 (61,7%) ispitanika nije ni odgovaralo na ovo pitanje, jer je na prethodnom pitanju odgovor bio ne ili ne znam (Tabela 9).

Tabela 9. Znanje ispitanika o provođenju edukacije o kontaktnim mjerama zaštite od CDI

Znanje ispitanika o edukaciji o protokolima za kontaktne mjere zaštite	Broj (%)
Povremeno provođenje edukacije o protokolima za kontaktne mjere zaštite svom zaposlenom osoblju	
Da	34 (56,7)
Ne	15 (25,0)
Ne znam	11 (18,3)
Redovno provođenje edukacije o protokolima za kontaktne mjere zaštite svom zaposlenom osoblju	
Da	23 (38,3)
Ne	22 (36,7)
Ne znam	15 (25,0)
Da li je edukacija o protokolima kontaktnih mjera zaštite uključila korišćenje brošura o prevenciji CDI?	
Da	19 (31,7)
Ne	4 (6,7)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	37 (61,7)
Da li je edukacija o protokolima kontaktnih mjera zaštite uključila korišćenje namjenske ili jednokratne opreme?	
Da	19 (31,7)
Ne	4 (6,7)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	37 (61,7)
Da li je edukacija o protokolima kontaktnih mjera zaštite uključila izolaciju pacijenta?	
Da	23 (38,3)
Ne	0 (0,0)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	37 (61,7)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija

Četrdeset jedan ispitanik (68,3%) je naveo da se po potrebi (npr. za vrijeme epidemije) provode edukacije o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI, 14 (23,3%) ispitanika je naveo da se ovakve edukacije ne provode povremeno. Četrdeset dva ispitanika (70%) je naveo da se redovno (npr. najmanje jednom godišnje) provode edukacije o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI, 11 (18,3%) ispitanika je naveo da se ovakve edukacije ne provode redovno, dok 7 (11,7%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Za ispitanike koji su odgovorili potvrdno na prethodno pitanje o povremenom ili redovnom provođenju edukacije o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI postavljena su dodatna pitanja. Na pitanje da li je edukacija o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI uključila dezinfekciju površina neposredne okoline pacijenta 39 (65%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, dok je 18 (30%) ispitanika na prethodno pitanje odgovorilo sa ne ili

ne znam. Na pitanje da li je edukacija o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI uključila dezinfekciju medicinske opreme koju koristi više pacijenata samo 33 (55%) ispitanika je odgovorilo potvrdno. Na pitanje da li je edukacija o dezinfekciji bolesničkih soba uključila upotrebu dezinfekcionih sredstava koji su uspješni protiv spora *C. difficile* 31 (51,7%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, 2 (3,3%) ispitanika je navelo da ne zna odgovor, dok je 18 (30%) ispitanika na prethodno pitanje odgovorilo sa ne ili ne znam. Na pitanje da li je edukacija o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI uključila pridržavanje uputstava za upotrebu dezinfekcionih sredstava 32 (53,3%) ispitanika je odgovorilo potvrdno (Tabela 10).

Tabela 10. Znanje ispitanika o provođenju edukacije o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI

Znanje ispitanika o edukaciji o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima borave pacijenti sa CDI	Broj (%)
Povremeno provođenje edukacije o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI	
Da	41 (68,3)
Ne	14 (23,3)
Ne znam	5 (8,3)
Redovno provođenje edukacije o dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI	
Da	42 (70,0)
Ne	11 (18,3)
Ne znam	7 (11,7)
Da li je edukacija o dezinfekciji uključila dezinfekciju površina neposredne okoline pacijenta?	
Da	39 (65,0)
Ne	3 (5,0)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	18 (30,0)
Da li je edukacija o dezinfekciji uključila dezinfekciju medicinske opreme koju koristi više pacijenata?	
Da	33 (55,0)
Ne	9 (15,0)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	18 (30,0)
Da li je edukacija o dezinfekciji uključila upotrebu dezinfekcionih sredstava koji su uspješni protiv spora <i>C. difficile</i>?	
Da	31 (51,7)
Ne	9 (15,0)
Ne znam	2 (3,3)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	18 (30,0)
Da li je edukacija o dezinfekciji uključila pridržavanje uputstava za upotrebu dezinfekcionih sredstava?	
Da	32 (53,3)
Ne	9 (15,0)
Ne znam	1 (1,7)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	18 (30,0)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija

5.2.3. Procjena kompetencija medicinskog osoblja

Tabela 11 prikazuje znanje ispitanika o procjeni kompetencija pridržavanja medicinskog osoblja mjera pravilne higijene ruku i korišćenja LZO u skladu sa standardima i pravilima. Trideset dva (53,3%) ispitanika je navelo da se procjena pridržavanja mjera pravilne higijene ruku provodi po potrebi (npr. za vrijeme epidemije), 23 (38,3%) je navelo da se ovakva procjena ne provodi, dok je 5 (8,3%) ispitanika navelo da ne zna odgovor na ovo pitanje.

Dvadeset sedam (45%) ispitanika je navelo da se procjena pridržavanja mjera pravilne higijene ruku provodi redovno (najmanje jednom godišnje), 26 (43,3%) je navelo da se ovakva procjena ne provodi, dok je 7 (11,7%) ispitanika navelo da ne zna odgovor na ovo pitanje. Trideset (50%) ispitanika je navelo da se procjena pridržavanja mjera korišćenja LZO provodi povremeno, 22 (36,7%) je navelo da se ovakva procjena ne provodi, dok je 8 (13,3%) ispitanika navelo da ne zna odgovor na ovo pitanje. Dvadeset devet (50%) ispitanika je navelo da se procjena pridržavanja mjera korišćenja LZO provodi redovno, 22 (36,7%) je navelo da se ovakva procjena ne provodi, dok je 9 (15%) ispitanika navelo da ne zna odgovor na ovo pitanje (Tabela 11).

Tabela 11. Znanje ispitanika o procjeni pridržavanja medicinskog osoblja mjera pravilne higijene ruku i korišćenja LZO

Znanje ispitanika o procjeni pridržavanja mjera higijene ruku i korišćenja LZO	Broj (%)
Povremeno provođenje procjene pridržavanja mjera pravilne higijene ruku	
Da	32 (53,3)
Ne	23 (38,3)
Ne znam	5 (8,3)
Redovno provođenje procjene pridržavanja mjera pravilne higijene ruku	
Da	27 (45,0)
Ne	26 (43,3)
Ne znam	7 (11,7)
Povremeno provođenje procjene pridržavanja mjera korišćenja LZO	
Da	30 (50,0)
Ne	22 (36,7)
Ne znam	8 (13,3)
Redovno provođenje procjene pridržavanja mjera korišćenja LZO	
Da	29 (48,3)
Ne	22 (36,7)
Ne znam	9 (15,0)

LZO, lična zaštitna oprema

Za ispitanike koji su potvrdno odgovorili na prethodno pitanje da li se povremeno ili redovno provodi procjena pridržavanja mjera korišćenja LZO, postavljena su dodatna podpitanja. Na pitanje da li procjena o pravilnoj upotrebi LZO obuhvata koji su djelovi

LZO, 24 (40%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, 10 (16,7%) odrično, dok 26 (43,3%) ispitanika nije odgovorilo potvrdno na prethodno pitanje.

Na pitanje da li procjena o pravilnoj upotrebi LZO obuhvata kako obući LZO, 23 (38,3%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, 9 (15%) odrično, dok 28 (46,7%) ispitanika nije odgovorilo potvrdno na prethodno pitanje. Na pitanje da li procjena o pravilnoj upotrebi LZO obuhvata kako skinuti LZO, 26 (43,3%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, 10 (16,7%) odrično, dok 24 (40%) ispitanika nije odgovorilo potvrdno na prethodno pitanje (Tabela 12).

Tabela 12. Znanje ispitanika o pridržavanju mjera medicinskog osoblja korišćenja LZO, za ispitanike koji su potvrdno odgovorili na prethodno pitanje

Znanje ispitanika o pridržavanju mjera korišćenja LZO	Broj (%)
Da li procjena o pravilnoj upotrebi LZO obuhvata koji su djelovi LZO?	
Da	24 (40,0)
Ne	10 (16,7)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	26 (43,3)
Da li procjena o pravilnoj upotrebi LZO obuhvata kako obući LZO?	
Da	23 (38,3)
Ne	9 (15,0)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	28 (46,7)
Da li procjena o pravilnoj upotrebi LZO obuhvata kako skinuti LZO?	
Da	26 (43,3)
Ne	10 (16,7)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	24 (40,0)

LZO, lična zaštitna oprema

Trideset dva ispitanika (53,3%) je navelo da se povremeno provodi kontrola dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI, 14 (23,3%) ispitanika je navelo da se ovakve kontrole ne provode povremeno, dok 14 (23,3%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Trideset ispitanika (50%) je navelo da se redovno provodi kontrola dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI, 14 (23,3%) ispitanika je navelo da se ovakve kontrole ne provode redovno, dok 16 (26,7%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Za ispitanike koji su odgovorili potvrdno na prethodno pitanje o povremenom ili redovnom provođenju kontrole dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI postavljena su dodatna pitanja. Na pitanje da li je procjena dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI uključila kontrolu dezinfekciju površina neposredne okoline pacijenta 30 (50%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, ni jedan ispitanik nije odgovorio odrično (0%), dok je 30 (50%) ispitanika na prethodno pitanje odgovorilo sa ne ili ne znam. Na pitanje da li je kontrola dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni

pacijenti sa CDI uključila dezinfekciju medicinske opreme koju koristi više pacijenata 29 (48,3%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, a 30 (50%) ispitanika odgovorilo sa ne ili ne znam. Na pitanje da li je kontrola dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI uključila upotrebu dezinfekcionih sredstava koji su uspješni protiv spora *C. difficile* 30 (50%) ispitanika je odgovorilo potvrdno. Na pitanje da li je kontrola dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI uključila pridržavanje uputstava za upotrebu dezinfekcionih sredstava 20 (33,3%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, 5 (8,3%) je odgovorilo odrično, 5 (8,3%) je odgovorilo da ne zna, dok je 30 (50%) ispitanika na prethodno pitanje odgovorilo sa ne ili ne znam (Tabela 13).

Tabela 13. Znanje ispitanika o kontroli provođenja dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI

Znanje ispitanika o kontroli dezinfekcije bolesničkih soba u kojima borave pacijenti sa CDI	Broj (%)
Povremeno provođenje kontrole dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI	
Da	32 (53,3)
Ne	14 (23,3)
Ne znam	14 (23,3)
Redovno provođenje kontrole dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI	
Da	30 (50,0)
Ne	14 (23,3)
Ne znam	16 (26,7)
Da li je kontrola dezinfekcije uključila dezinfekciju površina neposredne okoline pacijenta?	
Da	30 (50,0)
Ne	0 (0,0)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	30 (50,0)
Da li je kontrola dezinfekcije uključila dezinfekciju medicinske opreme koju koristi više pacijenata?	
Da	29 (48,3)
Ne	1 (1,7)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	30 (50,0)
Da li je kontrola dezinfekcije uključila upotrebu dezinfekcionih sredstava koji su uspješni protiv spora <i>C. difficile</i>?	
Da	30 (50,0)
Ne	0 (0,0)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	30 (50,0)
Da li je kontrola dezinfekcije uključila pridržavanje uputstava za upotrebu dezinfekcionih sredstava?	
Da	20 (33,3)
Ne	5 (8,3)
Ne znam	5 (8,3)
Odgovor Ne ili Ne znam na prethodno pitanje	30 (50,0)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija

5.2.4. Rano otkrivanje i izolacija, odgovarajuće testiranje

Tabela 14 pokazuje znanje ispitanika o uzimanju uzorka i testiranju fecesa na *C. difficile*. Od ukupnog broja ispitanika 24 (40%) navodi da na uputnici za laboratorijskog testiranje stoje jasno naznačene indikacije za testiranje na *C. difficile*, 26 (43,3%) navodi da se ove informacije ne navode na uputnici, dok 10 (16,7%) ne zna odgovor na ovo pitanje. Dvadeset devet (48,3%) ispitanika navodi da se na njihovoj klinici izbjegava uzimanje uzorka fecesa za testiranje na *C. difficile* ako pacijent ima neki drugi poznati uzrok dijareje (npr. primjena laksativa), 21 (35%) navodi da se u ovim slučajevima uzorkuje feces, dok 10 (16,7%) navodi da ne zna odgovor na ovo pitanje. Trideset pet (58,3%) ispitanika navodi da se kod izliječenih CDI pacijenata izbjegava uzimanje uzorka fecesa na *C. difficile*, 16 (26,7%) navodi da ne izbjegava uzimanje uzorka fecesa u ovom slučaju, dok 9 (15%) ne zna odgovor na ovo pitanje. Trideset tri (55%) ispitanika je potvrdilo da se se laboratorijski testovi na za dokazivanje *C. difficile* naručuju u roku od 24 sata za pacijente sa sumnjom na CDI, 18 (30%) je odgovorilo odrično, dok 9 (15%) ispitanika ne zna odgovor na ovo pitanje. Trideset dva (53,3%) ispitanika je navelo da se feces uzorkuje odmah nakon što ljekar napiše uputnicu za testiranje na *C. difficile*, 19 (31,7%) je odgovorilo odrično, dok 9 (15%) ispitanika ne zna odgovor na ovo pitanje. Trideset četiri (56,7%) ispitanika je potvrdilo da medicinske sestre dobijaju izveštaje o pozitivnim rezultatima testa na CDI, 17 (28,3%) je odgovorilo odrično, dok 9 (15%) ispitanika ne zna odgovor na ovo pitanje (Tabela 14).

Tabela 14. Znanje ispitanika o uzimanju uzorka i testiranju fecesa na *C. difficile*

Znanje ispitanika o uzimanju uzorka i testiranju fecesa na <i>C. difficile</i>	Broj (%)
Da li se na uputnici za laboratoriju navode indikacije za testiranje fecesa na <i>C. difficile</i>?	24 (40,0)
Da	26 (43,3)
Ne	10 (16,7)
Ne	
Da li se na vašoj klinici izbjegava uzimanja uzorka fecesa za testiranje na <i>C. difficile</i> kada pacijent ima poznat uzrok dijareje (npr. primjena laksativa)?	29 (48,3)
Da	21 (35,0)
Ne	10 (16,7)
Ne znam	
Da li na vašoj klinici izbjegava uzimanja uzorka fecesa za testiranje na <i>C. difficile</i> kod izliječenih CDI pacijenata?	35 (58,3)
Da	16 (26,7)
Ne	9 (15,0)
Ne znam	
Da li se testovi na <i>C. difficile</i> naručuju u roku od 24 sata za pacijente sa sumnjom na CDI?	33 (55,0)
Da	18 (30,0)
Ne	9 (15,0)
Ne znam	
Da li se feces uzorkuje odmah nakon što ljekar napiše uputnicu za testiranje na <i>C. difficile</i>?	32 (53,3)
Da	19 (31,7)
Ne	9 (15,0)
Ne znam	
Da li medicinske sestre dobijaju izveštaje o pozitivnim rezultatima testa na CDI?	
Da	34 (56,7)
Ne	17 (28,3)
Ne znam	9 (15,0)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija

Trideset šest ispitanika (60%) je navelo da se kontaktne mjere za prevenciju CDI primjenjuju kod pacijenata odmah od momenta samog početka akutne dijareje i/ili od naručivanja laboratorijskog testa, 13 (21,7%) ispitanika je navelo da se ove mjere ne primjenjuju odmah, dok 11 (18,3%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Trideset devet ispitanika (65%) je potvrdilo da se za CDI pacijente primjenjuju kontaktne mjere prevencije najmanje još 48 časova nakon prestanka dijareje, 9 (15%) ispitanika je odgovorilo odrično, dok 12 (20%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Trideset sedam ispitanika (61,7%) je potvrdilo da su na njihovim klinikama CDI pacijenti smješteni u jednokrevetne sobe ili sa drugim CDI pacijentima (“kohortirani”), 11 (18,3%) ispitanika je navelo da se ne provodi izolacija CDI pacijenata, dok 12 (20%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje.

Sedamnaest ispitanika (28,3%) je navelo da za pacijente sa sumnjivom ili potvrđenom CDI koristite medicinsku opremu za jednokratnu upotrebu ili opremu koja je namenjena samo ovim pacijentima (stetoskopi, termometri, manžetne za sfingomanometre), 31 (51,7%) ispitanika je odgovorilo odrično, dok 12 (20%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Devet ispitanika (15%) je potvrdilo da na njihovim klinikama na vratima bolesničke sobe u kojoj je smješten CDI pacijent stoje jasno označene mjere opreza, 48 (80%) je navelo da ovakve oznake se ne stavljaju na bolesničke sobe, dok 3 (5%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. (Tabela 15).

Tabela 15. Znanje ispitanika o kontaktnim mjerama prevencije i izolacije CDI pacijenata

Znanje ispitanika o kontaktnim mjerama prevencije i izolacije CDI pacijenata	Broj (%)
Da li se kontaktne mjere za prevenciju CDI primjenjuju kod pacijenata odmah od momenta samog početka akutne dijareje i/ili od momenta naručivanja laboratorijskog testa?	36 (60,0)
Da	13 (21,7)
Ne	11 (18,3)
Ne znam	
Da li se na vašoj klinici za CDI pacijente primjenjuju kontaktne mjere prevencije najmanje 48 časova nakon prestanka dijareje?	
Da	39 (65,0)
Ne	9 (15,0)
Ne znam	12 (20,0)
Da li su na vašoj klinici CDI pacijenti smješteni u jednokrevetne sobe ili sa drugim CDI pacijentima (“kohortirani”)?	
Da	37 (61,7)
Ne	11 (18,3)
Ne znam	12 (20,0)
Da li za pacijente sa sumnjivom ili potvrđenom CDI koristite medicinsku opremu za jednokratnu upotrebu ili namenjena samo ovim pacijentima (stetoskopi, termometri, manžetne za sfingomanometre)?	17 (28,3)
Da	31 (51,7)
Ne	12 (20,0)
Ne znam	
Da li na vratima bolesničke sobe u kojoj je smješten CDI pacijent stoje jasno označene mjere opreza?	
Da	9 (15,0)
Ne	48 (80,0)
Ne znam	3 (5,0)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija

U Tabeli 16 je prikazano znanje ispitanika o provođenju edukacije CDI pacijenata i njihovih porodica/posjete o pravilnoj higijeni ruku i korišćenju LZO. Trideset tri ispitanika (55%) je navelo da se na njihovoj klinici CDI pacijenti edukovani o pravilnoj higijeni ruku, 9 (15%) ispitanika je navelo da CDI pacijenti nisu edukovani, dok 18 (30%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Dvadeset tri ispitanika (38,3%) je navelo da je porodica/posjeta CDI pacijenata edukovana o korišćenju LZO prilikom kontakta sa ovim pacijentima, 15 (25%) ispitanika je odgovorilo odrično, dok 22 (36,7%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Na pitanje da li je porodica/posjeta CDI pacijenata edukovana o pravilnoj higijeni ruku 30 (50%) ispitanika je odgovorilo potvrdno, 22 (36,7%) je odgovorilo odrično, dok je 8 (13,3%) ispitanika na prethodno pitanje odgovorilo sa ne znam. (Tabela 16).

Tabela 16. Znanje ispitanika o edukaciji pacijenata i porodice/posjete o higijeni ruku i LZO

Znanje ispitanika o edukaciji pacijenata i porodice/posjete o higijeni ruku i LZO	Broj (%)
Da li su na vašoj klinici CDI pacijenti edukovani o pravilnoj higijeni ruku?	
Da	33 (55,0)
Ne	9 (15,0)
Ne znam	18 (30,0)
Da li je porodica/posjeta CDI pacijenata edukovana o korištenju LZO prilikom kontakta sa ovim pacijentima?	
Da	23 (38,3)
Ne	15 (25,0)
Ne znam	22 (36,7)
Da li je porodica/posjeta CDI pacijenata edukovana o pravilnoj higijeni ruku?	
Da	30 (50,0)
Ne	22 (36,7)
Ne znam	8 (13,3)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; LZO, lična zaštitna oprema

Dvanaest ispitanika (20%) je navelo da na svojoj klinici dobijaju redovne izvještaje o podacima CDI za cijelu bolnicu, 31 (51,7%) ispitanika je navelo da ne dobija ove informacije, dok 17 (28,3%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Sedamnaest ispitanika (28,3%) je navelo da dobija redovne izvještaje o podacima CDI (npr. stope, standardne omjere infekcije, broj CDI) za svoju kliniku, 28 (46,7%) ispitanika je navelo da ne dobija ove informacije, dok 15 (25%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje. Sedamnaest ispitanika (28,3%) je navelo da dobija redovne izvještaje o podacima o upotrebi antibiotika (npr. odgovarajući antibiotik, doza, trajanje, indikacija), 28 (46,7%) ispitanika je navelo da ne dobija ove informacije, dok 17 (28,3%) ispitanika nije znalo odgovor na ovo pitanje (Tabela 17).

Tabela 17. Dobijanje redovnih izvještaja o podacima za bolnicu i/ili kliniku o slučajevima CDI i upotrebi antibiotika

Dobijanje redovnih izvještaja o podacima za bolnicu i/ili kliniku o slučajevima CDI i upotrebi antibiotika.	Broj (%)
Da li dobijate redovne izvještaje o podacima CDI za cijelu bolnicu?	
Da	12 (20,0)
Ne	31 (51,7)
Ne	17 (28,3)
Da li dobijate redovne izvještaje o podacima CDI za vašu kliniku?	
Da	17 (28,3)
Ne	28 (46,7)
Ne znam	15 (25,0)
Da li dobijate redovne izvještaje o podacima o upotrebi antibiotika?	
Da	17 (28,3)
Ne	28 (46,7)
Ne znam	15 (25,0)

CDI, *Clostridium difficile* infekcija

5.3. Znanje medicinskih sestara o *C. difficile*, Modul 1

Tabela 18 pokazuje da je na pitanje koji je tip mikroorganizma *C. difficile* prije edukacije 35 (58,3%) ispitanika znalo tačan odgovor da je *C. difficile* anaerobni bacil, dok je nakon edukacije taj broj statistički značajno porastao na 56 (93,3%) ispitanika ($p < 0,001$). Na pitanje koji postotak zdravih odraslih osoba u svojoj crijevnoj mikroflori ima *C. difficile* prije edukacije da je to 5% je odgovorilo 39 (65%) ispitanika, da bi nakon edukacije taj broj bio visoko statistički značajno viši ($p < 0,001$). Da su svi ponuđeni odgovori tačni (produžena hospitalizacija, nedavna izloženost antibioticima, starija životna dob, imunosupresivna terapija i upotreba antacida i laksativa) činioci rizika za CDI prije edukacije je znalo 22 (36,7%) ispitanika, da bi nakon edukacije taj broj visoko statistički značajno ($p < 0,001$) porastao na 53 (88,3%) ispitanika. Prije edukacije je samo 13 (21,7%) ispitanika znalo koji su antibiotici najčešće povezuju sa nastankom CDI, da bi nakon edukacije taj broj statistički značajno porastao na 46 (76,7%) ispitanika ($p < 0,001$). Na pitanje da li samo *C. difficile* uzrokuje postantibiotsku dijareju, nakon edukacije broj ispitanika koji je znao tačan odgovor na ovo pitanje bio statistički značajno veći ($p < 0,001$). Na pitanje koja je razlika između *C. difficile* odgovornog za intrahospitalne infekcije danas i soja odgovornog za infekcije tokom 1980-ih i 1990-ih godina, prije edukacije je samo 28 (46,7%) ispitanika znalo da su svi ponuđeni odgovori tačni (proizvodi veće količine citotoksina A i B, sadrži dodatni klostridijalni toksin, ima povećan kapacitet sporulacije i otpornost na fluorohinolone). Nakon edukacije, broj ispitanika koji je znao tačan odgovor na ovo pitanje je bio statistički značajno ($p < 0,001$) veći (Tabela 18).

Tabela 18. Razlike u znanju medicinskih sestara prije i poslije edukacije o *C. difficile* i činiocima rizika za nastanak CDI

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Tip mikroorganizma <i>C. difficile</i>							
Netačno	4	16,0	21	84,0	25	41,7	< 0,001
Tačno	0	0,0	35	100,0	35	58,3	
Ukupno	4	6,7	56	93,3	60	100,0	
Crijevana mikroflora zdravih osoba i <i>C. difficile</i>							
Netačno	5	23,8	16	76,2	21	35,0	< 0,001
Tačno	0	0,0	39	100,0	39	65,0	
Ukupno	5	8,3	55	91,7	60	100,0	
Činioci rizika za CDI							
Netačno	7	18,4	31	81,6	38	63,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	22	100,0	22	36,7	
Ukupno	7	11,7	53	88,3	60	100,0	
Antibiotici se povezani sa nastankom CDI							
Netačno	12	25,5	35	74,5	47	78,3	< 0,001
Tačno	2	15,4	11	84,6	13	21,7	
Ukupno	14	23,3	46	76,7	60	100,0	
<i>C. difficile</i> i postantibiotska dijareja							
Netačno	4	20,0	16	80,0	20	33,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	40	100,0	40	66,7	
Ukupno	4	6,7	56	93,3	60	100,0	
Razlika između soja <i>C. difficile</i> danas i soja iz 1980. i 1990.?							
Netačno	11	34,4	21	65,6	32	53,3	< 0,001
Tačno	1	3,6	27	96,4	28	46,7	
Ukupno	12	20,0	48	80,0	60	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekciji; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Da je period inkubacije *C. difficile* od dva dana do 8 nedjelja je prije edukacije znalo 50 (83,3%) ispitanika, a nakon edukacije je taj broj porastao na 56 (93,3%), međutim, nije uočena značajna razlika. Prije i poslije edukacije nije uočena značajna razlika u znanju ispitanika o najčešćem simptomu CDI, svi ispitanici su i prije i poslije edukacije znali da je to dijareja. Međutim, prije edukacije samo je 17 (28,3%) ispitanika znalo da sva ponuđena stanja (pseudomembranozni kolitis, kolitis povezan sa antibioticima, slučajevi dijareje povezani sa primjenom antibiotika i toksični megakolon) mogu biti posljedice CDI, međutim, nakon edukacije taj broj je bio statistički značajno veći ($p < 0,001$), pri čemu je tačan odgovor na ovo pitanje nakon edukacije dalo 44 (73,3%) medicinskih sestara. Na pitanje koji je zlatni standardni test za utvrđivanje CDI, prije edukacije je znalo samo 10 (16,7%) ispitanika da je to koprokultura praćena testom na citokine, da bi nakon edukacije znanje o zlatnom standard za dijagnostiku CDI poraslo, pri čemu je tačan odgovor znalo 32 (53,3%) ispitanika ($p < 0,001$) (Tabela 19).

Tabela 19. Razlike u znanju medicinskih sestara prije i poslije edukacije o kliničkoj slici i dijagnostici CDI

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Period inkubacije CDI							
Netačno	3	30,0	7	70,0	10	16,7	0,070
Tačno	1	2,0	49	98,0	50	83,3	
Ukupno	4	6,7	56	93,3	60	100,0	
Najčešći simptom CDI							
Netačno	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Tačno	0	0,0	0	0,0	60	100,0	
Ukupno	0	0,0	60	100,0	60	100,0	
Posljedica CDI							
Netačno	16	37,2	27	62,8	43	71,7	< 0,001
Tačno	0	0,0	17	100,0	17	28,3	
Ukupno	16	26,7	44	73,3	60	100,0	
Zlatni test za utvrđivanje CDI							
Netačno	27	54,0	23	46,0	50	83,3	< 0,001
Tačno	1	10,0	9	90,0	10	16,7	
Ukupno	28	46,7	32	53,3	60	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekciji; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

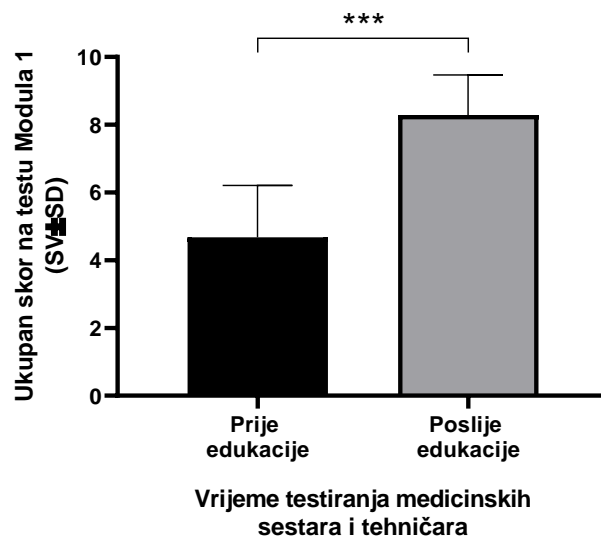
Tabela 20 pokazuje da je na pitanje da li je potrebno liječiti sve slučajeve dijareje povezane sa *C. difficile* prije edukacije 23 (38,3%) ispitanika znalo tačan odgovor, dok je nakon edukacije broj ispitanika koji su dali tačan odgovor da nije potrebno liječiti sve slučajeve dijareje statistički značajno ($p < 0,001$) porastao na 51 (85%) ispitanika. Koji je antibiotik prvog reda za liječenje dijareje uzrokovane *C. difficile* 36 (60%) ispitanika je prije edukacije znalo da je to peroralni vankomicin, da bi nakon edukacije taj broj bio visoko statistički značajno viši ($p < 0,001$). Da liječenje sa metronidazolom ne smije da se ponavlja, prije edukacije je znalo 27 (45%), da bi nakon edukacije taj broj bio visoko statistički značajno ($p < 0,001$) viši i porastao na 47 (78,3%) ispitanika sa tačnim odgovorom. Prije edukacije je samo 21 (35%) ispitanika znalo da se rekurentni slučajevi bolesnika sa CDI tretiraju sa peroralnim fidaksomicinom i FMT, da bi nakon edukacije broj ispitanika sa tačnim odgovorom statistički značajno porastao na 39 (65%) ispitanika ($p < 0,001$) (Tabela 20).

Tabela 20. Razlike u znanju medicinskih sestara o liječenju slučajeva dijareje povezane sa *C. difficile*

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Liječenje svih slučajeva CDI							
Netačno	8	21,6	29	78,4	37	61,7	< 0,001
Tačno	1	4,3	22	95,7	23	38,3	
Ukupno	9	15,0	51	85,0	60	100,0	
Antibiotik prvog reda							
Netačno	6	25,0	18	75,0	24	40,0	< 0,001
Tačno	0	0,0	36	66,7	36	60,0	
Ukupno	6	10,0	54	90,0	60	100,0	
Ponavljjanje liječenja oralnim metronidazol							
Netačno	11	33,3	22	66,7	33	55,0	< 0,001
Tačno	2	7,4	25	92,6	27	45,0	
Ukupno	13	21,7	47	78,3	60	100,0	
Liječenje rekurentnih slučajeva							
Netačno	17	43,6	22	56,4	39	65,0	0,001
Tačno	4	19,0	17	81,0	21	35,0	
Ukupno	21	35,0	39	65,0	60	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekciji; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Slika 9 prikazuje da su medicinske sestre pokazale statistički visoko značajno ($p < 0,001$) bolje znanje o *C. difficile* i CDI na testu Modula 1 nakon edukacije. Prosječna vrijednost ukupnog skora na testu znanja o *C. difficile* i CDI je bila značajno veća nakon izvršene edukacije ($8,29 \pm 1,18$) u odnosu na prosječne vrijednosti ukupnog skora na testu prije izvršene edukacije ($5,01 \pm 2,00$) (Slika 9).



Slika 9. Prosječne vrijednosti ukupnog skora testa Modula 1 prije i poslije edukacije SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; ***, $p < 0,001$; Vilkoksonov test ekvivalentnih parova

5.4. Znanje medicinskih sestara o prevenciji CDI, Modul 2

Od ukupnog broja ispitanika prije edukacije samo je 31 (51,7%) znalo da *C. difficile*, MRSA, vankomicin rezistentni enterokok (VRE) mogu da opstaju u neposrednoj okolini pacijenta danima i sedmicama, dok je nakon edukacije znanje o ovome pokazao statistički značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika (57, 97%).

Prije edukacije je samo 15 (25%) ispitanika znalo da su tipovi 5, 6 i 7 prihvatljivi uzorci za dijagnostičko testiranje fecesa po Bristolskoj skali, međutim, nakon edukacije značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika je znao koji tipovi fecesa su prihvatljivi za testiranje, njih 43 (71,7%). Samo 19 (31,7%) ispitanika je prije edukacije znalo u kojim slučajevima nije neophodno testiranje fecesa na *C. difficile*. Nakon edukacije 51 (85%) ispitanika je znalo da indikacija za testiranje nije ukoliko je negativan test na *C. difficile* u poslednjih 7 dana, ukoliko je dijareja nastala kao posljedica primjene laksativa u prethodnih 48 časova i ukoliko postoji nalaz koji potvrđuje da je pacijent izliječen u prethodnih 7 dana. Uočena je statistički značajna razlika prije i poslije edukacije ($p < 0,001$).

Prije edukacije 35 (58,3%) ispitanika je znalo da je 20-50% bolesničke sobe u kojoj je smješten pacijent sa CDI kontaminiran sa sporama *C. difficile*, međutim, nakon edukacije značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika je znao procenat kontaminacije, njih 49 (81,7%). Četrnaest (23,3%) ispitanika je znalo da procedura obavljanja analne higijene ili hranjenja pacijenta povećava rizik od CDI, međutim, nakon edukacije statistički značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika je pokazalo znanje o tome koja procedura povećava rizik od dobijanja CDI, njih 49 (81,7%) (Tabela 21).

Tabela 21. Razlike u znanju medicinskih sestara prije i poslije edukacije o kontaminaciji bolesničke sobe sa sporama *C. difficile*

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Vrijeme preživljavanja bakterija u neposrednoj okolini pacijenta							
Netačno	3	10,3	26	89,7	29	48,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	31	100,0	31	51,7	
Ukupno	3	5,0	57	95,0	60	100,0	
Uzimanje uzoraka fecesa po Bristolskoj skali							
Netačno	16	35,6	29	64,4	45	75,0	< 0,001
Tačno	1	6,7	14	93,3	15	25,0	
Ukupno	17	28,3	43	71,7	60	100,0	
Slučajevi kada nije neophodno testiranje fecesa na <i>C. difficile</i>							
Netačno	9	22,0	32	78,0	41	68,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	19	100,0	19	31,7	
Ukupno	9	15,0	51	85,0	60	100,0	
Kontaminacija sporama <i>C. difficile</i> bolesničke sobe							
Netačno	11	44,0	14	56,0	25	41,7	< 0,001
Tačno	0	0,0	35	71,4	35	58,3	
Ukupno	11	18,3	49	81,7	60	100,0	
Procedure njege pacijenta i rizik od CDI							
Netačno	9	19,6	37	80,4	46	76,7	< 0,001
Tačno	2	14,3	12	85,7	14	23,3	
Ukupno	11	18,3	49	81,7	60	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekciji; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Prije edukacije 8 (13,3%) ispitanika je znalo da je racionalna primjena antibiotika u odnosu na upotrebu rukavica tokom njege, higijenu ruku i profilaktičku upotrebu metronidazola najuspješnija mjera za prevenciju pojave simptomatske infekcije sa *C. difficile*, dok je nakon edukacije taj broj bio statistički značajno manji ($p = 0,039$), pri čemu je 1 (1,7%) ispitanik pokazao znanje o najuspješnijoj mjeri prevencije CDI. Da je pranje ruku sapunom i vodom najuspješniji način sprečavanja prenosa *C. difficile* kontaminiranim rukama znalo je prije edukacije 9 (15%) ispitanika, nakon edukacije je 53 (83,3%) znalo koji je najuspješniji način prevencije, što je bila statistički značajna razlika ($p < 0,001$).

Znanje o redosledu postupaka tokom izvođenja planirane procedure sa pacijentom koji ima CDI prije edukacije pokazalo je 47 (78,3%) ispitanika, da bi nakon edukacije statistički značajno ($p = 0,003$) veći broj ispitanika pokazalo znanje o redosljedu postupaka, njih 58 (96,7%). Da površine kontaminirane sa *C. difficile* trebaju da se dezinfikuju sa 10% hipohloritom i vodom prije edukacije je znalo 37 (61,7%) ispitanika, da bi nakon edukacije statistički značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika, njih 57 (95%) pokazalo znanje o odgovarajućem preparatu za dezinfekciju. Šesnaest ispitanika (26,7%) je prije edukacije znalo da čvrste površine koje su tretirane sa preporučenim rastvorom za čišćenje površina kontaminiranih sa *C. difficile* treba da ostanu vlažne najmanje 1 minut, nakon edukacije 49 (81,7%) ispitanika je znalo ovu informaciju, statistički značajno veći broj ($p < 0,001$). Da nakon čišćenja rastvorom sa sporocidnim dejstvom, vlažnu površinu treba ostaviti da se osuši prije edukacije je znalo značajno ($p < 0,001$) više ispitanika prije edukacije u odnosu na period poslije edukacije, kada je samo 1 (1,7%) ispitanika pokazao znanje iz ove oblasti (Tabela 22).

Tabela 22. Razlike u znanju medicinskih sestara prije i poslije edukacije o mjerama prevencije CDI

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Najuspješnija mjera za prevenciju CDI							
Netačno	51	98,1	1	1,9	52	86,7	0,039
Tačno	8	13,6	0	0,0	8	13,3	
Ukupno	59	98,3	1	1,7	60	100,0	
Najbolji način sprečavanja prenosa <i>C. difficile</i> kontaminiranim rukama							
Netačno	4	7,8	47	92,2	51	85,0	< 0,001
Tačno	3	33,3	6	66,7	9	15,0	
Ukupno	7	11,7	53	83,3	60	100,0	
Redosljed postupaka tokom izvođenja procedure sa CDI pacijentom							
Netačno	1	7,7	12	92,3	13	21,7	0,003
Tačno	1	2,1	46	97,9	47	78,3	
Ukupno	2	3,3	58	96,7	60	100,0	
Rastvor za dezinfekciju kontaminiranih površine sa <i>C. difficile</i>							
Netačno	1	4,3	22	95,7	23	38,3	< 0,001
Tačno	2	5,4	35	94,6	37	61,7	
Ukupno	3	5,0	57	95,0	60	100,0	
Površine tretirane sa rastvorom treba da ostanu vlažane							
Netačno	11	25,0	33	75,0	44	73,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	16	100,0	16	26,7	
Ukupno	11	18,3	49	81,7	60	100,0	
Rastvorom sa sporicidnim dejstvom i vlažna površina							
Netačno	41	69,5	0	0,0	41	68,3	< 0,001
Tačno	18	94,7	1	5,3	19	31,7	
Ukupno	59	98,3	1	1,7	60	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekciji; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

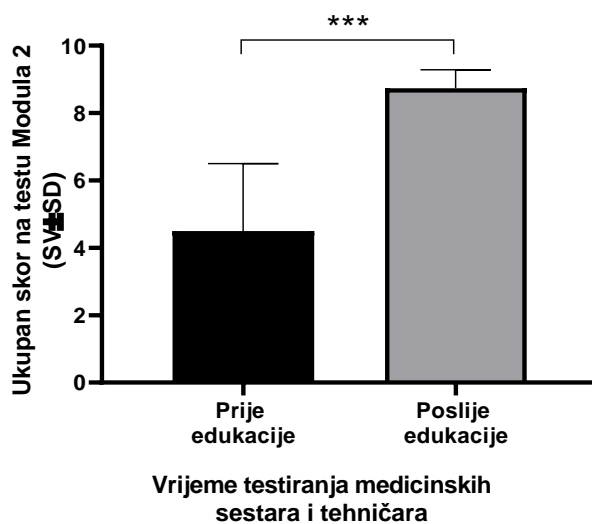
Pri prikazu slučaja ispitanicima u kome se navelo da je 79-godišnji pacijent sa urinarnom infekcijom prije 14 dana je liječen od moždanog udara na klinici za neurologiju i primljen je na njihovu kliniku i pitanja šta su faktori rizika za nastanak CDI, prije edukacije je znalo 25 (41,7%) ispitanika da je to liječenje antibioticima i životna dob, a nakon edukacije je ovo znalo 57 (95%) ispitanika, pri čemu je uočena visoka statistički značajna razlika prije i poslije edukacije ($p < 0,001$). Da ukoliko pacijent ima česte, tečne stolice i žali se na bolove u stomaku procedure koje bi medicinska sestra trebalo da preuzme podrazumijevaju obavješavanje ljekara, slanje uzorka fecesa na laboratorijsko testiranje, primjena mjera prevencije CDI, izolacija i edukacija pacijenta, znalo je prije edukacije 35 (58,3%), a nakon edukacije 58 (96,7%) ispitanika ($p > 0,001$). Da su glavne procedure koje medicinska sestra treba da preuzme kada sazna da je pacijent pozitivan na *C. difficile* podrazumijevaju obavješavanje ljekara o rezultatima laboratorijskog testiranja, primjena mjera prevencije CDI, izolacija i potvrditi da je pacijent edukovan, prije edukacije je znalo 37 (61,7%) ispitanika, a nakon edukacije njih statistički značajno više ($p < 0,001$), 57 (95%). Znanje da rano otkrivanje simptomatskog pacijenta sa činiocima rizika za pojavu CDI dovodi do pravovremenog liječenja, sprečavanja širenja infekcije, brze izolacije pacijenta i sprečavanja kontaminacije bolesničke sredine, prije edukacije je znao 31 (51,7%) pacijent, a nakon edukacije njih 58 (96,7%) (Tabela 23).

Tabela 23. Razlike u znanju medicinskih sestara prije i poslije edukacije o studiju slučaja pacijenta sa CDI

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Faktori rizika za CDI kod pacijenta sa IUT koji je liječen od moždanog udara							
Netačno	3	8,6	32	91,4	35	58,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	25	43,9	25	41,7	
Ukupno	3	5,0	57	95,0	60	100,0	
Procedure bi medicinska sestra trebala preduzeti u odnosu na simptome							
Netačno	1	4,0	24	96,0	25	41,7	< 0,001
Tačno	1	2,9	34	97,1	35	58,3	
Ukupno	2	3,3	58	96,7	60	100,0	
Procedure bi trebalo preduzeti u odnosu pozitivan test na <i>C. difficile</i>							
Netačno	3	13,0	20	87,0	23	38,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	37	100,0	37	61,7	
Ukupno	3	5,0	57	95,0	60	100,0	
Rano otkrivanje simptomatskog pacijenta sa faktorima rizika za CDI							
Netačno	2	6,9	27	93,1	29	48,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	31	100,0	31	51,7	
Ukupno	2	3,3	58	96,7	60	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; IUT, infekcija urinarnog trakta; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Slika 10 pokazuje da su medicinske sestre pokazale visoko statistički značajno ($p < 0,001$) bolje znanje o prevenciji CDI na testu Modula 2 nakon edukacije. Prosječna vrijednost ukupnog skora na testu znanja o prevenciji CDI je bila značajno veća nakon izvršene edukacije ($8,70 \pm 0,67$) u odnosu na prosječne vrijednosti ukupnog skora na testu prije izvršene edukacije ($4,5 \pm 2,13$) (Slika 10).



Slika 10. Prosječne vrijednosti ukupnog skora testa Modula 2 prije i poslije edukacije SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; *** $p < 0,001$; Vilkoksonov test ekvivalentnih parova

5.5. Znanje medicinskih sestara o fekalnoj inkontinenciji i Flexi-Seal®FMS, Modul 3

Prije i poslije edukacije nije uočena značajna razlika u znanju ispitanika o tome da li je IAD naziv za oštećenje kože nastalo zbog kontakta sa urinom ili fecesom. Međutim, da je jedan od glavnih razloga za nastanak IAD prekomjerna hidratacija kože i povećanje propusnosti *stratum corneum* prije edukacije znalo je 35 (64,8%) ispitanika, da bi nakon edukacije taj broj bio značajno veći ($p < 0,001$) i iznosio 54 (90%). Prije edukacije samo 41 (68,3%) ispitanika znalo da bakterije u koži doprinose nastanku IAD pretvarajući ureu iz urina i fecesa u bazu, pa je pH kože alkalna i koža kao takva postaje propusnija, međutim, nakon edukacije broj ispitanika koji je znao ovu informaciju je bio statistički značajno ($p < 0,001$) veći, pri čemu je 58 (96,7%) ispitanika znalo ovu informaciju. Takođe, i da feces sadrži enzime koji može da ošteti *stratum corneum* je prije edukacije znao 41 (68,3%) ispitanik, a nakon edukacije je ovu informaciju znao značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika, njih 58 (96,7%) (Tabela 24).

Tabela 24. Razlike u znanju medicinskih sestara prije i poslije edukacije o definiciji i etiologiji IAD

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
IAD je naziv za oštećenje kože zbog kontakta sa urinom ili fecesom							
Netačno	0	0,0	7	100,0	7	11,7	0,07
Tačno	1	1,7	52	86,7	53	88,3	
Ukupno	1	1,7	59	98,3	60	100,0	
Razlog za nastanak IAD je prekomjerena hidracija kože							
Netačno	6	24,0	19	76,0	25	41,7	< 0,001
Tačno	0	0,0	35	64,8	35	58,3	
Ukupno	6	10,0	54	90,0	60	100,0	
Bakterije u koži doprinose nastanku IAD, koža postaje propusnija							
Netačno	0	0,0	19	100,0	19	31,7	< 0,001
Tačno	2	4,9	39	95,1	41	68,3	
Ukupno	2	3,3	58	96,7	60	100,0	
Feces sadrži enzime koji mogu da oštete <i>stratum corneum</i>							
Netačno	0	0,0	19	100,0	19	31,7	< 0,001
Tačno	2	4,9	39	95,1	41	68,3	
Ukupno	2	3,3	58	96,7	60	100,0	

IAD, dermatitis povezan sa inkontinencijom; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Uočeno je visoko statistički značajno veće znanje ispitanika o tome da kod IAD na mjestu oštećenja kože nema nekrotičnog tkiva ($p < 0,001$), pri čemu je ovo prije edukacije znalo 28 (46,7%) ispitanika, da bi nakon edukacije taj broj porastao na 52 (86,7%). Takođe, da se IAD često miješa sa stadijumima 3 i 4 dekubitusa, prije edukacije je pogrešno odgovor dalo značajno ($p < 0,001$) više ispitanika, njih 46 (76,7%), da bi nakon edukacije taj broj iznosio 25 (41,7%). Da, kada se IAD razvije, lezije nemaju papule ili pustule je prije edukacije znalo 23 (38,3%) ispitanika, da bi nakon edukacije taj broj bio statistički značajno ($p = 0,001$) veći. Prije i posle edukacije uočena je razlika i u znanju ispitanika o tome da su sekundarne kožne infekcije poput kandidijaze česte kod pacijenata sa IAD ($p = 0,002$) (Tabela 25).

Tabela 25. Razlike u znanju medicinskih sestara prije i poslije edukacije o dijagnostici IAD

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Kod IAD na mjestu oštećenja kože nema nekrotičnog tkiva							
Netačno	5	15,6	27	84,4	32	53,3	< 0,001
Tačno	3	10,7	25	89,3	28	46,7	
Ukupno	8	13,3	52	86,7	60	100,0	
IAD se često miješa sa stadijumima 3. i 4. dekubitusa							
Netačno	10	71,4	4	28,6	14	23,3	< 0,001
Tačno	25	54,3	21	45,7	46	76,7	
Ukupno	35	58,3	25	41,7	60	100,0	
Kod IAD razvije, lezije nemaju papule ili pustule.							
Netačno	7	30,4	16	69,9	23	38,3	0,001
Tačno	11	29,7	26	70,3	37	61,7	
Ukupno	18	30,0	42	70,70	60	100,0	
Sekundarne infekcije kože poput kandidijaze česte su kod IAD							
Netačno	0	0,0	49	81,7	49	81,7	0,002
Tačno	1	1,7	10	16,7	11	18,3	
Ukupno	1	1,7	59	98,3	60	100,0	

IAD, dermatitis povezan sa inkontinencijom; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Tabela 26 pokazuje da je prije edukacije samo 37 (61,7%) ispitanika znalo da su činioci rizika za nastanak IAD neodgovarajuća ishrana, loša lična higijena i nedovoljna fizička aktivnost, dok je nakon edukacije taj broj značajno ($p < 0,001$) porastao na 59 (98,3%) ispitanika. Prije edukacije je samo 31 (51,7%) ispitanik znao da je starija životna dob nezavisni faktor rizika za nastanak IAD, da bi nakon edukacije taj broj bio značajno veći i

iznosio 57 (95%). Da je učestalost IAD veća kod FI nego kod urinarne inkontinencije je prije edukacije znalo 49 (81,7%) ispitanika, da bi nakon edukacije taj broj bio značajno ($p < 0,001$) veći. Prije i poslije edukacije nije uočena razlika u znanju ispitanika o tome da steroidna i hemoterapeutska sredstva koja se izlučuju urinom i fecesom ne utiču na nastanak IAD, da neodgovarajuće tretiranje urinarne i FI doprinosi razvoju IAD, kao i da nekontrolisana dijareja povećava rizik od unakrsne kontaminacije i infekcije sa *C. difficile* (Tabela 26).

Tabela 26. Razlike u znanju medicinskih sestara prije i posle edukacije o činiocima rizika za nastanak IAD

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Činioci rizika za nastanak IAD							
Netačno	1	4,3	22	95,7	23	38,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	37	62,7	37	61,7	
Ukupno	1	1,7	59	98,3	60	100,0	
Starija životna dob nezavisni je činilac rizika za nastanak IAD							
Netačno	3	10,3	26	89,7	29	48,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	31	54,4	31	51,7	
Ukupno	3	5,0	57	95,0	60	100,0	
Steroidni i hemoterapeutski lijekovi koji se izlučuju urinom i fecesom nemaju uticaja na nastanak IAD							
Netačno	21	75,0	7	25,0	28	46,7	0,129
Tačno	19	59,4	13	40,6	32	53,3	
Ukupno	40	66,7	20	33,3	60	100,0	
Neodgovarajuće tretiranje urinarne i fekalne inkontinencije doprinosi razvoju IAD							
Netačno	0	0,0	15	100,0	15	25,0	1,000
Tačno	0	0,0	45	100,0	45	75,0	
Ukupno	0	0,0	60	100,0	60	100,0	
Učestalost IAD veća je kod fekalne inkontinencije nego kod urinarne							
Netačno	1	9,1	10	90,9	11	18,3	0,002
Tačno	0	0,0	49	100,0	49	81,7	
Ukupno	1	1,7	59	98,3	60	100,0	
Nekontrolisana dijareja povećava rizik od unakrsne kontaminacije sa <i>C. difficile</i>							
Netačno	0	0,0	11	100,0	11	18,3	1,000
Tačno	0	0,0	49	100,0	49	81,7	
Ukupno	0	0,0	60	100,0	60	100,0	

IAD, dermatitis povezan sa inkontinencijom; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

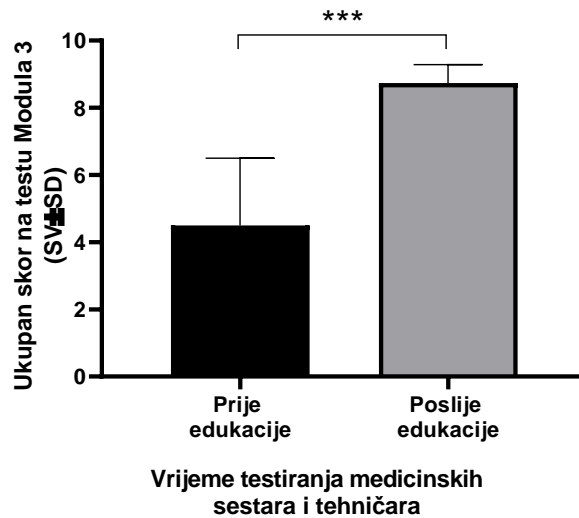
Prije i poslije edukacije uočena je razlika u znanju ispitanika o tome da upotreba katetera za sakupljanje urina i fecesa sprečava stvaranje IAD, kao i da se medicinsko sredstvo Flexi-Seal® sistem za zbrinjavanje fecesa (FMS) koristi kod pacijenata sa nemogućnošću kontrolisanja pražnjenja crijeva i/ili koji imaju više tečnih stolica ($< 0,001$). Uočeno je da je prije edukacije samo 39 (65%) ispitanika znalo da je FMS zatvoreni sistem, osmišljen tako da minimizira širenje infekcije sa *C. difficile* zadržavanjem fecesa, da bi nakon edukacije značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika znao da je ova informacija tačna, njih 59 (98,3%). Takođe, prije edukacije 38 (63,3%) ispitanika je znalo da treba biti oprezan sa upotrebom FMS kod pacijenata sa trombocitopenijom, da bi nakon edukacije broj ispitanika sa znanjem ove tvrdnje bio značajno ($p < 0,001$) veći i iznosio 58 (96,7%). Prije edukacije je 20 (33,3%) ispitanika znalo da se FMS smije koristiti na pacijentima koji su imali operaciju donjeg dijela digestivnog trakta ≤ 12 mjeseci, da bi nakon edukacije značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika znalo ovu informaciju, njih 53 (88,3%). Uočeno je da je prije edukacije samo 49 (81,7%) ispitanika znalo da je u liječenju inkontinencije potrebna procjena pacijenta kako bi se utvrdili uzroci i utvrdio plan njege, da bi nakon edukacije ovu informaciju znao značajno ($p = 0,002$) veći broj ispitanika, njih 59 (98,3%) (Tabela 27).

Tabela 27. Razlike u znanju medicinskih sestara i prije i poslije edukacije o FMS

Prije edukacije	Poslije edukacije						p (MN)
	Netačno		Tačno		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Upotreba katetera za sakupljanje urina i fecesa sprečava stvaranje IAD							
Netačno	3	10,3	26	89,7	29	48,3	< 0,001
Tačno	0	0,0	31	100,0	31	51,7	
Ukupno	3	5,0	57	95,5	60	100,0	
FMS se koristi kod pacijenata sa nemogućnosti kontrolisanja crijeva i/ili koji imaju više tečnih stolica							
Netačno	4	0,0	41	91,1	45	75,0	< 0,001
Tačno	0	0,0	15	100,0	15	25,0	
Ukupno	4	6,67	56	93,3	60	100,0	
FMS je zatvoreni sistem, osmišljen tako da minimizira širenje CDI zadržavanjem fecesa							
Netačno	1	4,8	20	95,2	21	35,0	< 0,001
Tačno	0	0,0	39	100,0	39	65,0	
Ukupno	1	1,7	59	98,3	60	100,0	
FMS se smije koristiti kod pacijenata koji su imali operaciju donjeg dijela digestivnog trakta ≤ 12 mjeseci							
Netačno	7	100,0	0	0,0	7	11,7	< 0,001
Tačno	33	62,3	20	37,7	53	88,3	
Ukupno	40	66,7	20	33,3	60	100,0	
Treba biti oprezan sa upotrebom FMS kod pacijenata sa trombocitopenijom							
Netačno	2	9,1	20	90,9	22	36,7	< 0,001
Tačno	0	0,0	38	65,5	38	63,3	
Ukupno	2	3,3	58	96,7	60	100,0	
U liječenju inkontinencije potrebna je procjena pacijenta kako bi se utvrdili uzroci i utvrdio plan njege							
Netačno	1	9,1	10	90,9	11	18,3	0,002
Tačno	0	0,0	49	100,0	49	81,7	
Ukupno	1	1,7	59	98,3	60	100,0	

FMS, medicinsko sredstvo Flexi-Seal® sistem za zbrinjavanje fecesa; IAD, dermatitis povezan sa inkontinencijom; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Slika 11 pokazuje da su medicinske sestre pokazale visoko statistički značajno ($p < 0,001$) bolje znanje o FI i njenom uticaju na pojavu IAD kao i mogućnosti prevencije širenja *C. difficile* pomoću primjene intrarektalnog katetera, Flexi-Seal[®] FMS na testu Modula 3 nakon edukacije. Prosječna vrijednost ukupnog skora na testu znanja o FI, IAD i FMS je bila značajno veća nakon izvršene edukacije ($8,66 \pm 1,50$) u odnosu na prosječne vrijednosti ukupnog skora na testu prije izvršene edukacije ($6,82 \pm 1,50$) (Slika 11).



Slika 11. Prosječne vrijednosti ukupnog skora testa Modula 3 prije i poslije edukacije SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; *** $p < 0,001$; Vilkoksonov test ekvivalentnih parova.

5.6. Nadzor nad infekcijama uzrokovanim bakterijom *C. difficile*

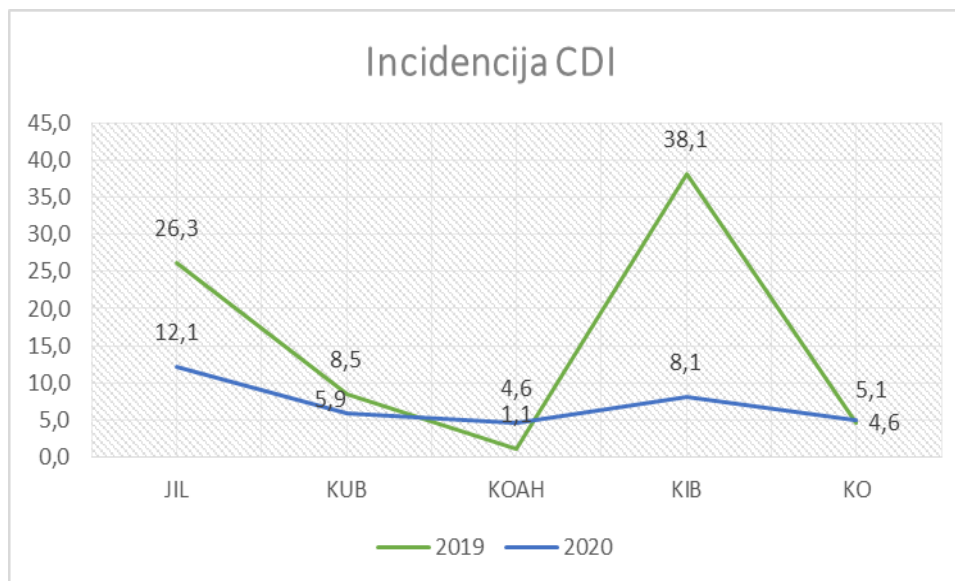
Prije edukacije, u periodu od 01.07. do 31.12.2019. u UKC RS liječeno je 74 pacijenata sa dijagnostikovanom CDI, dok je nakon edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI, u periodu od 01.07. do 31.12.2020. u UKC RS hospitalizovano 42 pacijenata sa dijagnostikovanom CDI. Prije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI incidencija CDI je iznosila 11,04 na 10 000 pacijent bolničkih dana. Nakon edukacije o mjerama prevencije CDI incidencija je iznosila 6,49. Intervencija (edukacija) je smanjila rizik za 0,42, odnosno 42% (Tabela 28).

Tabela 28. Incidencija CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI

Klinika	Vrijeme ispitivanja					
	Prije edukacije (01.07.- 31.12.2019.)			Poslije edukacije (01.07. - 31.12.2020.)		
	b.o.dani	Broj	%	b.o.dani	Broj	%
Jedinica za intezivno liječenje	2.666	7	9,5	5.782	7	16,7
Klinika za unutrašnje bolesti	33.994	29	39,2	30.486	18	42,9
Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	9.069	1	1,4	8.718	4	9,5
Klinika za infektivne bolesti	8.133	31	41,9	9.859	8	19,0
Klinika za onkologiju	13.144	6	8,1	9.896	5	9,5
Ukupno	67.006	74	100,0	64.741	42	100,0
Incidencija	11,04/10.000			6,49/10.000		
RR	0,42 (42%)					

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; RR, relativni rizik

Na većini posmatranih klinika došlo je do značajnog pada incidencije u periodu poslije edukacije, osim na KO gdje je zabilježeno blago povećanje incidencije (4,6/10.00; 5,1/10.000) (Slika 12).



Slika 12. Incidencija CDI na posmatranim klinikama prije i poslije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI

JIL, Jedinica za intenzivno liječenje; INT, Klinika za unutrašnje bolesti; KAOH, Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju; INF, Klinika za infektivne bolesti; ONK, Klinika za onkologiju

Tabela 29 pokazuje klinike na kojima su pacijenti sa CDI prije i poslije edukacije bili smješteni i liječeni. Nakon edukacije je statistički značajno ($p = 0,041$) više pacijenata liječeno u JIL u odnosu na period prije edukacije (16,7%:9,5%), takođe, prije edukacije je značajno veći broj pacijenata liječen na KIB (41,9%), dok je nakon edukacije taj procenat iznosio 19% (Tabela 29).

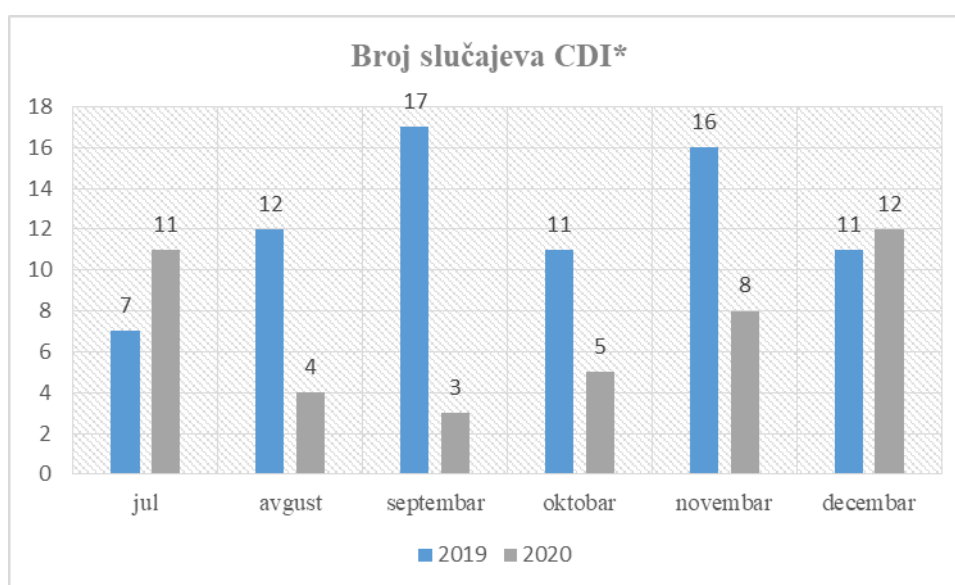
Tabela 29. Razlike u klinikama na kojima su pacijenti sa CDI smješteni prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Klinika	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Klinika							
Jedinica za intenzivno liječenje	7	9,5	7	16,7	14	12,1	0,041
Klinika za unutrašnje bolesti	29	39,2	18	42,9	47	47,0	
Klinika za opštu i abd. hirurgiju	1	1,4	4	9,5	5	40,5	
Klinika za infektivne bolesti	31	41,9	8	19,0	39	33,6	
Klinika za onkologiju	6	8,1	5	11,9	11	9,5	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost.

Koronavirusnu bolest 2019 (*engl.* Coronavirus disease 2019, COVID-19) kao primarno oboljenje, zbog koga su bili hospitalizovani CDI pacijenti u drugoj polovini 2020. godine je imalo 17 (40,5%) pacijenata. Većinom su to bili pacijenti hospitalizovani na KUB 8 (44,4%), zatim u KIM 6 (85,7%) i na KIB 3 (37,5%).

Slika 13 pokazuje da je postojala statistički značajna razlika u distribuciji CDI po mjesecima u posmatranom periodu istraživanja ($p = 0,021$). U drugoj polovini 2019. godine najveći broj slučajeva CDI zabilježen je tokom mjeseca septembra (17) i novembra (16), dok su u drugoj polovini 2020. godine to bili mjeseci jul (11) i decembar (12) (Slika 13).



Slika 13. Distribucija slučajeva CDI po mjesecima od 1.7.-31.12.2019. i 1.7.-31.12.2020. godine
* χ^2 , hi kvadrat test; $p = 0,021$

Od ukupno 116 pacijenata sa dijagnostikovanom CDI 74 (63,8%) ih je hospitalizovano prije edukacije, a 42 (36,2%) poslije edukacije. Tabela 30 pokazuje da je uočena visoka statistički značajna razlika ($p = 0,008$) u polu između pacijenata prije i poslije edukacije. Tokom posmatranog perioda ukupno je inficirano sa *C. difficile* 64 (55,2%) muških osoba i 52 (44,8) ženskih. Prije edukacije su muškarci (45,9%) značajno rjeđe bili oboljeli od CDI u odnosu na period poslije edukacije (71,4%), dok su žene prije edukacije češće oboljevale (54,1%) u odnosu na period poslije edukacije (28,6%) (Tabela 30).

Tabela 30. Razlike u polu pacijenata sa CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara

Prije edukacije	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Pol							
Muškarci	34	45,9	30	71,4	64	55,2	0,008
Žene	40	54,1	12	28,6	52	44,8	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

* χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

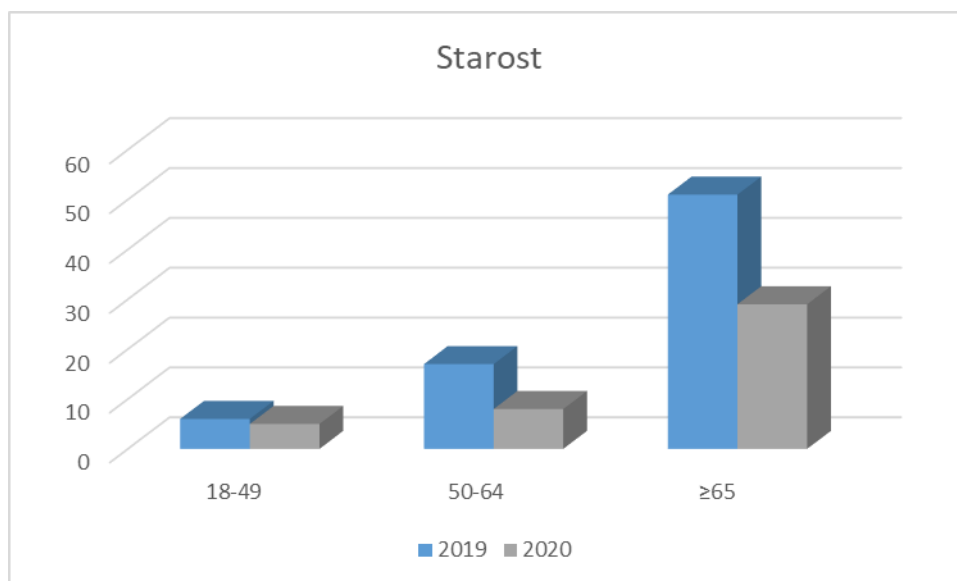
Tabela 31 pokazuje da je prosječna vrijednost starosti pacijenata sa CDI prije ($66,25 \pm 13,12$) i poslije ($66,14 \pm 12,56$) edukacije bila slična, bez statistički značajne razlike u starosti prije i poslije edukacije (Tabela 31).

Tabela 31. Prosječne vrijednosti starosti pacijenata sa CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Starost	Vrijeme ispitivanja				p (W)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		
	SV	SD	SV	SD	
Starost (u godinama)	66,25	13,12	66,14	12,56	0,717

SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; W, Vilkoksonov test; p, statistička značajnost

Slika 14 pokazuje da je najčešći činitelj rizika za CDI u populaciji u odnosu na period prije i poslije ispitivanja bila starost ≥ 65 godina (Slika 14).



Slika 14. Razlike u godinama starosti pacijenata sa CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

5.6.1. Porijeklo slučaja CDI

Tokom perioda nadzora, prethodni prijem u ustanove zdravstvene zaštite u posljednja tri mjeseca u odnosu na pojavu CDI je bio kod 66 (56,9%) pacijenata, a u najvećem broju to su bile bolnice za akutne poremećaje zdravlja 59 (50,9%). Prethodna hospitalizacija u ustanove za odrasle i sa stacionarnim dijelom (UDL) je zabilježena kod samo 2 (1,7%) pacijenata sa CDI. Tabela 32 prikazuje da nisu uočene razlike u učestalosti prethodnog prijema i u mjestu prijema pacijenta u zdravstvenu ustanovu u posljednja 3 mjeseca prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI (Tabela 32).

Tabela 32. Razlike u učestalosti prethodnog prijema i mjestu prijema pacijenta u zdravstvenu ustanovu u poslednja 3 mjeseca prije i poslije edukacije medicinskih sestara

Prethodni prijem i mjesto prijema u zadnja 3 mjeseca	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Prethodni prijem							
Da	45	60,8	21	50,0	66	56,9	0,358
Ne	28	37,8	21	50,0	49	42,2	
Ne znam	1	1,4	0	0,0	1	0,9	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	
Mjesto prijema bilo je							
BOLNICA	37	50,0	22	52,4	59	50,9	0,170
UDL	2	2,7	0	0,0	2	1,7	
UDL i BOLNICA	6	8,1	0	0,0	6	5,2	
Drugo	29	39,2	20	47,6	49	42,2	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

UDL, ustanova za odrasle i starije sa stacionarnim djelom; BOLNICA, bolnica za akutne poremećaje zdravlja; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

Iako je prije edukacije porijeklo slučaja CDI bilo bolničko kod 83,6% pacijenata, a nakon edukacije kod 71,4%, nije uočena značajna razlika u odnosu na vrijeme ispitivanja. Međutim, uočeno je da značajno veći broj pacijenata prije edukacije navodi drugu bolnicu kao porijeklo infekcije (6,8%) u odnosu na period poslije edukacije (0%), takođe, 8,1% ih prije edukacije kao porijeklo bolničke infekcije navodi ustanovu za odrasle i starije sa stacionarnim djelom (UDL), dok nakon edukacije ni jedan ispitanik ne navodi UDL kao porijeklo infekcije, dok pacijenti poslije edukacije u značajno većem procentu (28,6%) navode da im je nepoznato porijeklo infekcije, za razliku od 16,2% pacijenata ispitivanih prije edukacije (p = 0,041). Porijeklo bolničke CDI i prije (83,6%) i poslije (71,4%) edukacije medicinski sestara zabilježeno je iz trenutne bolnice (Tabela 33).

Tabela 33. Razlike u učestalosti porijekla slučaja CDI i porijekla bolničke infekcije prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Porijeklo slučaja CDI i porijeklo bolničke infekcije	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Porijeklo slučaja CDI							
Bolnička CDI	62	83,6	30	71,4	92	79,3	0,163
Vanbolnička CDI	11	14,9	12	28,6	23	19,8	
Nepoznata veza	1	1,4	0	0,0	1	0,9	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	
Porijeklo bolničke CDI							
Trenutna bolnica	51	68,9	30	71,4	81	69,8	0,041
Druga bolnica	5	6,8	0	0,0	5	4,3	
UDL	6	8,1	0	0,0	6	5,2	
Porijeklo infekcije nepoznato	12	16,2	12	28,6	24	20,7	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; UDL, ustanova za odrasle i starije sa stacionarnim djelom; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

Od ukupnog broja CDI slučajeva, kod 62 (53,4%) pacijenata simptomi su bili prisutni na prijemu, a ponovljena CDI je zabilježena kod 27 (23,3%) pacijenata. Tabela 33 prikazuje da nisu uočene razlike u učestalosti simptoma CDI prisutnih na prijemu, kao niti u pojavi ponovljene CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI (Tabela 34).

Tabela 34. Razlike u simptomima prisutnim na prijemu i ponovljenim slučajevima CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Učestalost simptoma prisutnih na prijemu i rekurentne CDI	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Simptomi CDI prisutni na prijemu							
Da	42	56,8	20	47,6	62	53,4	0,442
Ne	31	41,9	22	52,4	53	45,7	
Nepoznato	1	1,4	0	0,0	1	0,9	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	
Ponovljena CDI							
Da	16	21,6	11	26,2	27	23,3	0,576
Ne	58	78,4	31	73,8	89	76,7	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost.

Klasifikacija težine osnovne bolesti (McCabe skor) određena je za 115/116 (99%) pacijenata. Tabela 31 prikazuje da nisu uočene razlike u učestalosti težine CDI prema McCabe skoru prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI (Tabela 35).

Tabela 35. Razlike u učestalosti težine osnovne bolesti prema McCabe skoru prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Klasifikacija težine bolesti prema McCabe skoru	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
McCabe skor							
Nefatalna bolest	33	44,6	24	57,1	57	49,1	0,506
Fatalna bolest	31	41,9	15	35,7	46	39,7	
Brza fatalna bolest	9	12,2	3	7,1	12	10,3	
Nepoznato	1	1,4	0	0,0	1	0,9	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

Tabela 36 pokazuje da nije uočena statistički značajna razlika u trajanju tekuće hospitalizacije u danima između pacijenata sa CDI ispitivanih prije ($16,11 \pm 12,46$) i poslije ($16,88 \pm 12,27$) edukacije o prevenciji CDI (Tabela 36).

Tabela 36. Prosječne vrijednosti trajanja hospitalizacije u danima pacijenata sa CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Trajanje hospitalizacije	Vrijeme ispitivanja				p (W)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		
	SV	SD	SV	SD	
Trajanje hospitalizacije (u danima)	16,11	12,46	16,88	12,27	0,767

SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; W, Wilkoxsonov test; p, statistička značajnost.

Tokom perioda istraživanja u Zavodu za kliničku mikrobiologiju UKC RS sa KIB, KUB, KOAH i KIM ukupno je laboratorijski testirano 724 uzoraka stolice za dokazivanje antigena pozitivnih na *C. difficile*. Pozitivnih pacijenata na toksin A i/ili B je bilo 116. Primjećena je dominacija toksina A *C. difficile* pozitivnih pacijenata (62,9%) u odnosu na toksin AB *C. difficile* (31,1%) odnosno toksin B *C. difficile* (6%). Međutim, nisu uočene razlike u rezultatu mikrobiološkog testiranja na prisustvo i toksina A i toksina B u uzorcima stolice prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI (Tabela 37). Izolati *C. difficile* iz 45 uzoraka stolice poslani su na ribotipizaciju, a u populaciji analiziranih pacijenata ribotip 027 je dokazan kod 8 (10,8%) u 2019. godini i kod 11 (26,2%) u 2020. godini.

Tabela 37. Razlike u učestalosti rezultatu mikrobiološkog testiranja prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Rezultat mikrobiološkog testiranja	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Rezultat mikrobiološkog testiranja							
Toksin A	49	66,2	24	57,1	73	62,9	0,250
Toksin B	6	8,1	1	2,4	7	6,0	
Toksin A + Toksin B	19	25,7	17	40,5	36	31,1	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

Tabela 38 pokazuje da nije uočena statistički značajna razlika u broju stolica u danima između pacijenata sa CDI ispitivanih prije ($9,67 \pm 5,36$) i poslije ($11,47 \pm 6,46$) edukacije o prevenciji CDI (Tabela 38).

Tabela 38. Prosječne vrijednosti broja stolica pacijenata sa CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Broj stolica	Vrijeme ispitivanja				p (W)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		
	SV	SD	SV	SD	
Broj stolica (u danima)	9,67	5,36	11,47	6,46	0,181

SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; W, Wilkoxsonov test; p, statistička značajnost

Laboratorijske vrijednosti leukocita, C-reaktivnog proteina (CRP), albumina i kreatinina u serumu kod pacijenata sa CDI prikazani su u Tabeli 39. Analiza podataka je pokazala da su pacijenti sa CDI imali značajno veći broj leukocita u perifernoj krvi, znatno povišene vrijednosti CRP, niže vrijednosti albumina u serumu i veće vrijednosti kreatinina u serumu u odnosu na bazalne vrijednosti. Međutim nije uočena statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima leukocita, CRP, albumina i kreatinina između pacijenata sa CDI ispitivanih prije i poslije edukacije o prevenciji CDI (Tabela 39).

Tabela 39. Laboratorijski nalazi kod pacijenata sa CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Laboratorijski nalazi	Vrijeme ispitivanja				p (W/t)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		
	SV	SD	SV	SD	
Broj leukocita u KKS ($\times 10^9/L$)	14,02	9,24	14,91	16,46	0,694*
C-reaktivni protein (mg/L)	114,83	114,28	123,71	126,91	0,745**
Albumini u serumu (g/U)	35,46	9,01	34,21	8,24	0,822**
Kreatinin u serumu ($\mu\text{mol/L}$)	175,54	163,81	140,21	156,38	0,608*

KKS, kompletna krvna slika; SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; *W, Wilkoxsonov test; **t, t-test zavisnih uzoraka; p, statistička značajnost.

Poslije edukacije pantoprazol je značajno češće korišćen kod pacijenata sa CDI (57,1%) u odnosu na pacijente ispitivane prije edukacije (47,3%) ($p = 0,020$). Razlika u upotrebi probiotika prije o poslije edukacije nije uočena. Pronizon je nakon edukacije značajno češće korišćen (40,5%) u odnosu na period prije edukacije (5,4%), takođe, prije edukacije

bez kortikosteroida u terapiji je bilo 90,5% pacijenata, da bi nakon edukacije taj procenat bio visoko statistički značajno manji ($p < 0,001$) i iznosio 54,8% (Tabela 40).

Tabela 40. Razlike u učestalosti upotrebe antacida, probiotika i kortikosteroida prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Upotreba antacida, probiotika i kortikosteroida	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Antacidi							
Pantoprazol	35	47,3	24	57,1	59	50,9	0,020
Famotidin	1	1,4	1	2,4	2	1,7	
Pantaza	0	0,0	3	7,1	3	2,6	
Ranital	11	14,9	0	0,0	11	9,5	
Nolpaza	2	2,7	0	0,0	2	1,7	
Bez antacida	25	33,8	14	33,3	39	33,6	
Probiotici							
Bulardi	58	78,4	31	73,8	89	76,7	0,821
Lineks	1	1,4	1	2,4	2	1,7	
Bez probiotika	15	20,3	10	23,8	25	21,6	
Kortikosteroidi							
Pronizon	4	5,4	17	40,5	21	18,1	< 0,001
Deksametazon	2	2,7	2	4,8	4	3,4	
Hidrokortizon	1	2,4	0	0,0	1	0,9	
Bez kortikosteroida	67	90,5	23	54,8	90	77,6	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

5.6.2. Antibiotici i CDI

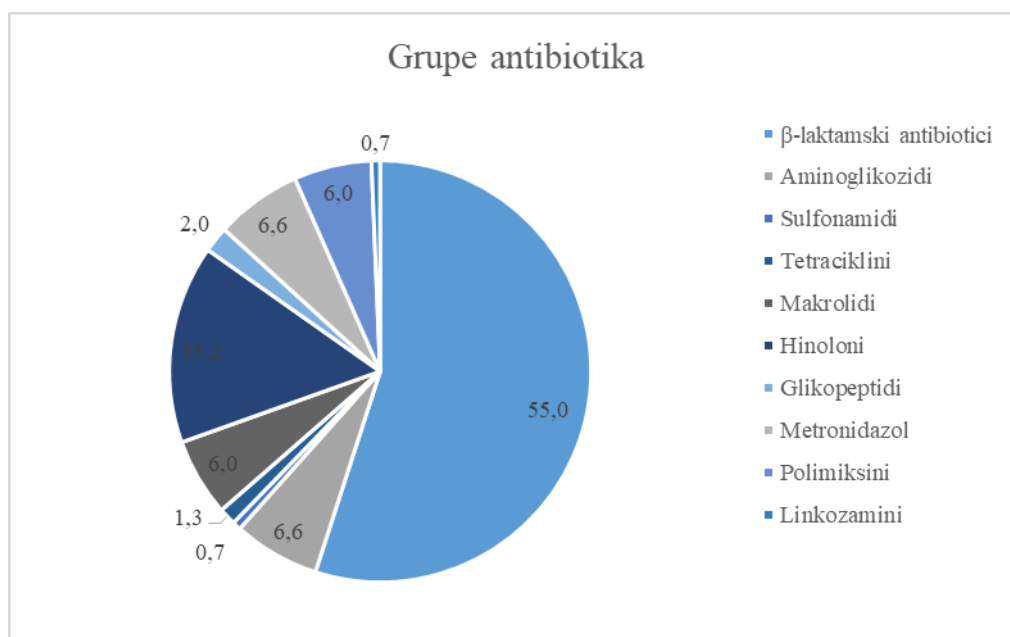
Tabela 41 pokazuje da je prije postavljanja dijagnoze CDI 49 (42,2%) pacijenta koristilo u terapiji jedan antibiotik, 30 (25,9%) je koristilo dva antibiotika, 13 (11,2%) je liječeno sa tri i više antibiotika, dok 24 (20,7%) pacijenata nije koristilo antibiotike u terapiji. Skoro polovina primjenjivanih antibiotika (46,6%) bila je u grupi koja predstavlja visok rizik na nastanak CDI (Tabela 41).

Tabela 41. Broj korišćenih antibiotika i rizik za CDI kod pacijenata prije postavljanja dijagnoze

Broj korišćenih antibiotika i rizik za CDI prije postavljanja dijagnoze	Broj (%)
Broj korišćenih antibiotika	
Jedan antibiotik	49 (42,2)
Dva antibiotika	30 (25,9)
Tri antibiotika i više	13 (11,2)
Bez terapije antibioticima	24 (20,7)
Nivo rizika za CDI	
Visok rizik	54 (46,6)
Umjereni rizik	17 (14,7)
Nizak rizik	21 (18,1)
Bez terapije antibioticima	24 (20,7)

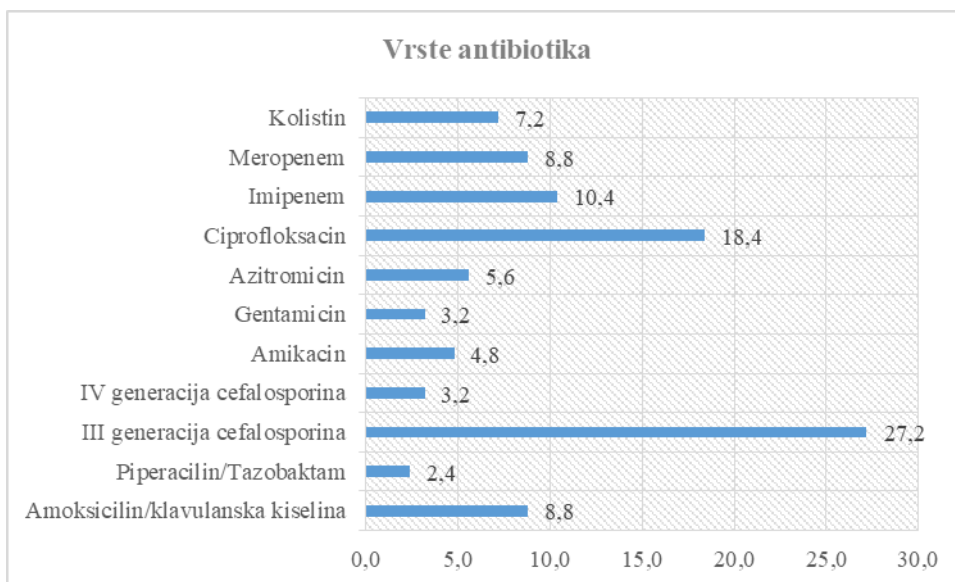
CDI, *Clostridium difficile* infekcija

Kod pacijenata koji su koristili antibiotike prije postavljanja laboratorijske dijagnoze CDI utvrđeno je da su to većinom bili antibiotici iz grupe beta (β)-laktamskih antibiotika (55%), a zatim iz grupe hinolona (15,2%). Samo kod jednog pacijenta su korišćeni antibiotici iz grupe linkozamina i to klindamicin (0,7%) (Slika 15).



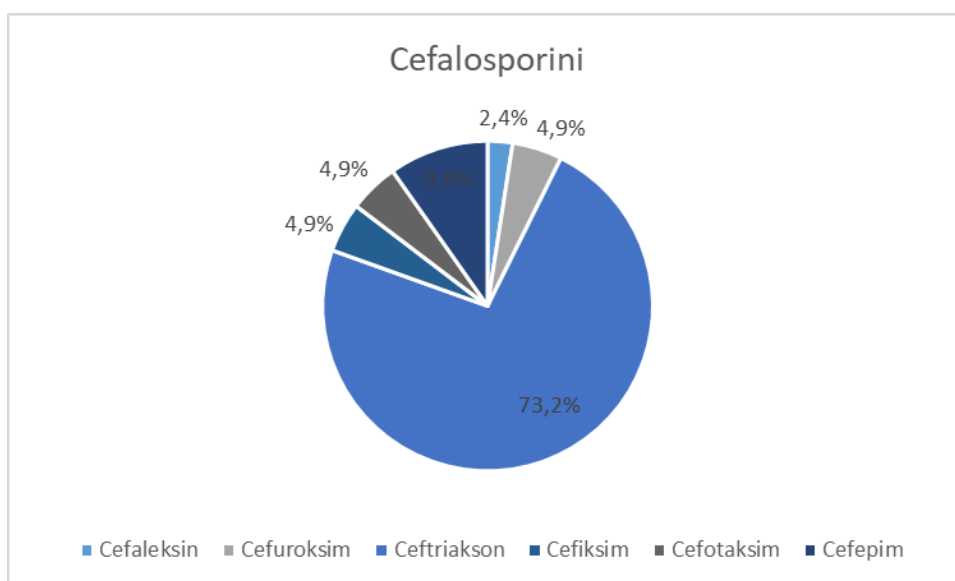
Slika 15. Antibiotici korišćeni za prije postavljanja laboratorijske dijagnoze CDI

Na Slici 16 su prikazani vrste najčešće korišćenih antibiotika prije postavljanja laboratorijske dijagnoze CDI i uočeno je da su cefalosporini treće generacije (27,2%) najčešće bili korišćeni antibiotici, a zatim ciprofloksacin (18,4%) i imipenem (10,4%) (Slika 16).



Slika 16. Vrste najčešće korišćenih antibiotika prije postavljanja dijagnoze CDI

Od cefalosporina koji su korišćeni u terapiji prije dijagnoze, kod 73,2% pacijenata je korišćen cefriakson, 9,8% cefepim, po 4,9% cefuroksim, cefiksim i cefotaksim i kod 2,4% pacijenata cefaleksim (Slika 17).



Slika 17. Učestalost upotrebe cefalosporina prije postavljanja dijagnoze CDI

Tabela 42 pokazuje da je uočena visoka statistički značajna razlika u učestalosti primjene metronidazola i vankomicina prije i poslije dijagnoze CDI. Metronidazol ($p < 0,001$) i vankomicin ($p < 0,001$) su visoko statistički značajno češće korišćeni poslije postavljanja dijagnoze CDI u odnosu na period prije postavljanja dijagnoze CDI. Metronidazol je poslije dijagnoze korišćen kod 76,7%, a vankomicin kod 39,7% pacijenata, dok je metronidazol prije postavljanja dijagnoze korišćen kod 8,6%, a vankomicin kod 2,6% pacijenata sa CDI (Tabela 42).

Tabela 42. Razlike u učestalosti primjene metronidazola i vankomicina kod pacijenata prije i poslije postavljanja dijagnoze CDI

Prije dijagnoze	Poslije dijagnoze						
	Da		Ne		Ukupno		p (MN)
	Br	%	Br	%	Br	%	
Metronidazol							
Da	4	40,0	6	60,0	10	8,6	< 0,001
Ne	85	80,2	21	19,8	106	91,4	
Ukupno	89	76,7	27	23,3	116	100,0	
Vankomicin							
Da	1	33,3	2	66,7	3	2,6	< 0,001
Ne	45	39,8	68	60,2	113	97,4	
Ukupno	46	39,7	70	60,3	116	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Tabela 43 pokazuje da je prije dijagnoze oralni unos metronidazola bio visoko statistički značajno ($p > 0,001$) manji (6,9%), da bi poslije postavljanja dijagnoze bio veći (64,7%), parenteralni unos metronidazola je poslije dijagnoze bio veći (12,9%) u odnosu na parenteralni unos prije postavljanja dijagnoze (1,7%). Vankomicin je oralno prije dijagnoze unesen kod 1,7% pacijenata, a parenteralno kod 0,9%, da bi nakon postavljanja dijagnoze bio oralno unesen kod 16,4%, a parenteralno kod 23,3% ($p < 0,001$) (Tabela 43).

Tabela 43. Razlike u načinu unosa metronidazola i vankomicina kod pacijenata prije i poslije postavljanja dijagnoze CDI

Prije dijagnoze	Poslije dijagnoze								p (MN)
	Oralni unos		Parenteralni unos		Bez vankomicina		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	Br	%	
Metronidazol									
Oralni unos	4	50,0	0	0,0	4	50,0	8	6,9	< 0,001
Parenteralni unos	0	0,0	1	50,0	1	50,0	2	1,7	
Bez metronidazola	71	67,0	14	13,2	21	80,8	106	91,4	
Ukupno	75	64,7	15	12,9	26	22,4	116	100,0	
Vankomicin									
Oralni unos	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2	1,7	< 0,001
Parenteralni unos	0	0,0	1	3,7	0	0,0	1	0,9	
Bez vankomicina	19	16,8	26	23,0	68	60,2	113	97,4	
Ukupno	19	16,4	27	23,3	70	60,3	116	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; MN, McNemar test; p, statistička značajnost

Tabela 44 prikazuje razlike između grupa pacijenata podijeljenih na grupe prema tome da li je u pitanju primarna ili ponovljena CDI u odnosu na način unosa metronidazola i vankomicina kod pacijenata prije i poslije postavljanja dijagnoze CDI. Uočeno je da je prije postavljanja dijagnoze CDI metronidazolom oralnim putem visoko statistički značajno češće ($p = 0,005$) liječena primarna (14,8%) od rekurentne CDI (4,5%), dok je parenteralnim putem liječeno 7,4% pacijenata sa primarnom CDI, a ni jedan (0%) pacijent sa rekurentnom CDI. Poslije postavljanja dijagnoze CDI nije uočena statistički značajna razlika u primjeni metronidazola oralnim ili parenteralnim putem između grupa pacijenata podijeljenih prema tome da li je bila u pitanju primarna ili ponovljena CDI. Uočeno je da je prije postavljanja dijagnoze CDI vankomicinom oralnim putem visoko statistički značajno češće ($p = 0,006$) liječena primarna (7,4%) od ponovljene CDI (0%), takođe, parenteralnim

putem liječeno je 3,7% pacijenata sa primarnom CDI, a ni jedan (0%) pacijent sa ponovljenom CDI. Poslije postavljanja dijagnoze CDI nije uočena statistički značajna razlika u primjeni vankomicina oralnim ili parenteralnim putem između grupa pacijenata podijeljenih prema tome da li je bila u pitanju primarna ili ponovljena CDI (Tabela 44).

Tabela 44. Način unosa metronidazola i vankomicina kod pacijenata prije i poslije postavljanja dijagnoze u odnosu na vrstu CDI

Način unosa metronidazola i vankomicina	Ponovljeni slučajevi CDI						P (χ^2)
	Primarna CDI		Ponovljena CDI		Ukupno		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Metronidazol prije dijagnoze							
Oralni unos	4	14,8	4	4,5	8	6,9	0,005
Parenteralni unos	2	7,4	0	0,0	2	1,7	
Bez metronidazola	21	77,8	85	95,5	106	91,4	
Metronidazol poslije dijagnoze							
Oralni unos	20	74,1	55	61,8	75	64,7	0,460
Parenteralni unos	2	7,4	13	14,6	15	12,9	
Bez metronidazola	5	18,5	21	23,6	26	22,4	
Vankomicin prije dijagnoze							
Oralni unos	2	7,4	0	0,0	2	1,7	0,006
Parenteralni unos	1	3,7	0	0,0	1	0,9	
Bez vankomicina	24	88,9	89	100,0	113	97,4	
Vankomicin poslije dijagnoze							
Oralni unos	2	7,4	17	19,1	19	16,4	0,101
Parenteralni unos	4	14,8	23	25,8	27	23,3	
Bez vankomicina	21	77,8	49	55,1	70	60,3	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost.

Postojala je visoko statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u načinu liječenja pacijenata sa CDI na osnovu težine kliničke slike, tako da je 54,3% pacijenta nije liječeno u skladu sa smjernicama. Najveća nepravilnost je uočena kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom (85,7%) i sa teškom kliničkom slikom sa komplikacijama (82,6%). Pravilan način izbora liječenja se uglavnom pokazao kod pacijenata sa blagom i/ili umjerenom kliničkom slikom (63,9%) (Tabela 45).

Tabela 45. Upotreba antimikrobnih lijekova prema težini kliničke slike CDI

Težina kliničke slike	Upotreba antibiotika						P (χ^2)
	Pravilno (n = 53)		Nepravilno (n = 63)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Blaga/umjerena	46	63,9	26	36,1	72	62,1	
Teška	3	14,3	18	85,7	21	18,1	< 0,001
Teška sa komplikacijama	4	17,4	19	82,6	23	19,8	
Ukupno	53	45,7	63	54,3	116	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

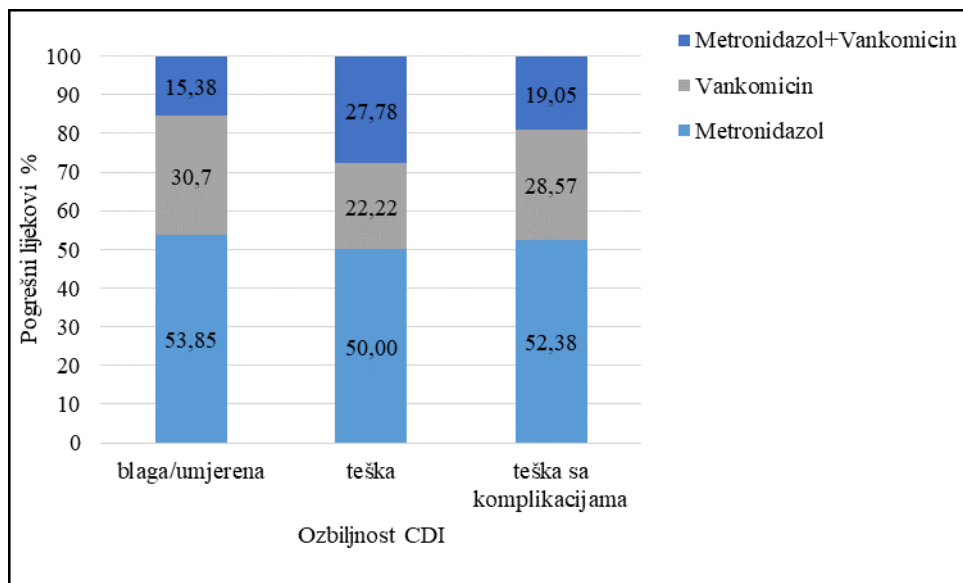
Tabela 46 pokazuje da je uočena statistički značajna razlika u načinu liječenja CDI kod pacijenata sa primarnom infekcijom i sa ponovljenom infekcijom ($p = 0,006$). Ponovljena infekcija je u 80,8% slučajeva liječena nepravilnim izborom antibiotika kao i načinom unosa lijeka u organizam (Tabela 46).

Tabela 46. Upotreba antimikrobnih lijekova i vrsta CDI

Vrsta CDI	Upotreba antibiotika						P (χ^2)
	Pravilno (n = 53)		Nepravilno (n = 63)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Primoinfekcija	47	52,8	42	47,2	26	22,4	
Ponovljena infekcija	5	19,2	21	80,8	89	76,7	0,006
Nepoznata	1	100,0	0	0,00	1	0,9	
Ukupno	53	45,7	63	54,3	116	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

Kod većine oblika ispoljavanja kliničke slike CDI, od pogrešne terapije u preko 50% slučajeva je propisivan metronidazol. Kod blage i/ili umjerene kliničke slike, metronidazol je korišćen nepravilno zato što se radilo o ponovljenoj CDI, a kod teške i teške sa komplikacijama zbog toga što je put unosa lijeka bio pogrešan (*per os*). Vankomicin se kod svih oblika kliničke slike CDI promjenjivao pogrešnim putem unosa lijeka u organizam (*i.v.*) tako da se 30,7% slučajeva porešno koristio kod lakšog/umjerenog oblika CDI, 28,57% teškog sa komplikacijama i 22,22% kod teškog oblika. Uočeno je da je kombinacija oba lijeka davana kod svih oblika CDI, a većinom kod teškog oblika kliničke slike (27,78%) (Slika 18).



Slika 18. Komponente pogrešnog lijeka u odnosu na ozbiljnost CDI

5.6.3. Ishod liječenja CDI

Razlika u komplikovanom toku i ishodu liječenja CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI nije uočena. Komplikovan tok CDI je imalo 49 (42,4%) pacijenata, dok je CDI sigurno doprinijela smrtnom ishodu zabilježen kod 14 (12,1%) slučajeva i vjerovatno doprinijela smrtnom ishodu kod 8 (6,9%) (Tabela 47).

Tabela 47. Razlike u toku i ishodu liječenja CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Tok i ishod liječenja pacijenata sa CDI	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Komplikovani tok CDI							
Da	27	55,1	22	44,9	49	42,4	0,096
Ne	47	70,1	13	31,0	67	57,8	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	
Ishod liječenja CDI							
Otpušten živ	62	83,8	28	66,7	90	77,6	0,099
CDI sigurno doprinijela smrti	6	8,1	8	19,0	14	12,1	
CDI vjerovatno doprinijela smrti	3	4,1	5	11,9	8	6,9	
Smrt / nepoznata veza sa CDI	3	4,1	1	2,4	4	3,4	
Ukupno	74	63,8	42	36,2	116	100,0	

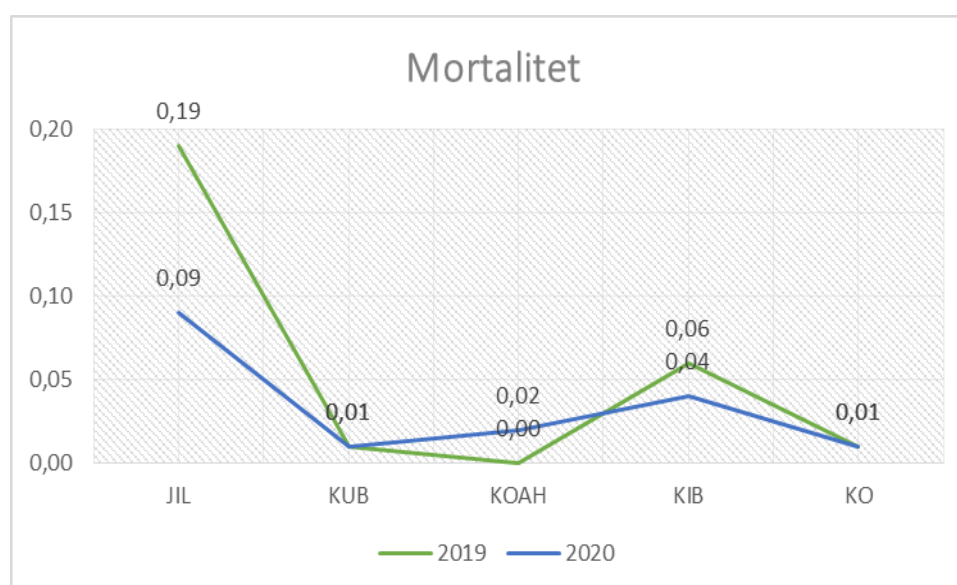
CDI, *Clostridium difficile* infekcija; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

Letalitet od CDI u drugoj polovini 2019. godine je iznosio 17,6%, a u drugoj polovini 2020. godine 33,3%. Najviša stopa letalieta je zabilježena u JIL (71,4%) (Tabela 48).

Tabela 48. Letalitet CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI

Klinika	Vrijeme ispitivanja					
	Prije edukacije (01.07. - 31.12.2019.)			Poslije edukacije (01.07. - 31.12.2020.)		
	Oboljeli	Umrli	%	Oboljeli	Umrli	%
Jedinica za intezivno liječenje	7	5	71,4	7	5	71,4
Klinika za unutrašnje bolesti	29	2	6,9	18	4	22,2
Klinika za opštu i abdominalnu hirur.	1	0	0,0	4	2	50,0
Klinika za infektivne bolesti	31	5	9,7	8	4	50,0
Klinika za onkologiju	6	1	16,7	5	1	20,0
Ukupno	74	13	17,6	42	14	33,3

Na Slici 19 je prikazana stopa mortaliteta od CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI u odnosu na broj bolesničkih dana na 10.000. U drugoj polovini 2020. godine zabilježen pad mortaliteta na većini posmatranih klinika osim na KOAH (0; 0,02/10.000) (Slika 19).



Slika 19. Mortalitet CDI tokom posmatranog perioda

JIL, Jedinica za intezivno liječenje; INT, Klinika za unutrašnje bolesti; KAOH, Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju; INF, Klinika za infektivne bolesti; ONK, Klinika za onkologiju

Prosječan vremenski period (u danima) od trenutka postavljanja laboratorijske dijagnoze CDI do smrtnog ishoda zbog sigurne i/ili vjerovatne povezanosti sa CDI je iznosio prije edukacije $12,56 \pm 14,60$, a poslije edukacije $12,62 \pm 15,42$ (Tabela 49).

Tabela 49. Vremenski period procjene broja smrtnih ishoda od CDI u danima od postavljanja dijagnoze tokom hospitalizacije

Smrtnost CDI	Vrijeme ispitivanja							
	Prije edukacije (n = 9)				Poslije edukacije (n = 13)			
	SV	SD	Min	Max	SV	SD	Min	Max
Broj dana	12,56	14,60	2	42	12,62	15,42	1	58

SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija

Tabeli 50 pokazuje da je uočena statistički značajna razlika u odnosu vremenskog perioda (u danima) i smrtnog ishoda od CDI u odnosu na vrstu CDI ($p < 0,05$). Najveći broj smrtnih ishoda je zabilježen u periodu manjem od 10 dana od trenutka postavljanja laboratorijske dijagnoze CDI 15 (68,2%) i u svim slučajevima se radilo o primoinfekciji (Tabela 50).

Tabela 50. Vremenski period smrtnog ishoda u odnosu na CDI epizodu

Vremenski period CDI od dijagnoze do smrti	CDI epizode						p (χ^2)
	Primoinfekcija (n = 19)		Ponovljena (n = 3)		Ukupno (n = 116)		
	Br	%	Br	%	Br	%	
Period procjene broja umrlih; dani							
< 10	15	100,0	0	0,0	15	68,2	0,02
10-20	2	66,7	1	33,3	3	13,6	
> 20	2	50,0	2	50,0	4	18,2	
Ukupno	19	86,4	3	13,6	22	100,0	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost

Starija životna dob, komplikovan tok bolesti, leukocitoza i povišene vrijednosti CRP (> 200 mg/L) su bili povezani sa većim rizikom za smrtni ishod (Tabela 51).

Tabela 51. Činioci rizika za smrtni ishod od CDI

Parametar ^a	OR	95% CI	p
Starost > 65	3,426	0,944 - 12,437	0,038
Komplikovan tok	11,850	2,622 - 53,642	< 0,001
Leukocitoza	3,794	1,193 - 12,066	0,024
CRP > 200mg/L	3,635	1,143 - 11,562	0,029

^aReferentna kategorija: smrtni ishod povezan sa CDI; OR, odnos rizika; CI, interval povjerenja; CRP, C-reaktivni protein; p, statistička značajnost

5.6.4. Troškovi liječenja CDI

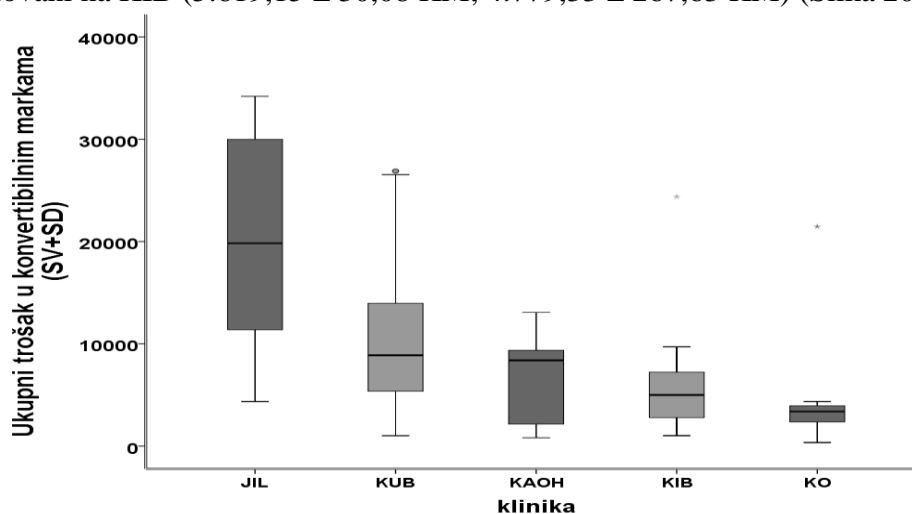
Tabela 52 pokazuje da postoji visoko statistički značajna razlika u ukupnim troškovima liječenja pacijenata sa CDI u konvertibilnim markama (KM) između posmatranih klinika ($p < 0,001$). Na većini posmatranih klinika primjećen je pad ukupnih troškova liječenja CDI pacijenta u drugom dijelu istraživanja, osim na KOAH (Tabela 52).

Tabela 52. Ukupni finansijski troškovi liječenja pacijenata sa CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI po ispitivanim klinikama

Klinika	Vrijeme ispitivanja						p (χ^2)
	Prije edukacije (n=74)		Poslije edukacije (n=42)		Ukupno (n=116)		
	Br	KM	Br	KM	Br	KM	
JIL	7	170.782,58	7	150.476,4	14	321.258,99	<0,001
KUB	29	326.014,58	18	174.098,08	47	500.112,67	
KAOH	1	13.067,54	4	21.821,07	5	34.888,61	
KIB	31	174.193,56	8	38.234,64	39	212.428,20	
KO	6	34.910,23	5	21.821,07	11	50.536,76	

JIL, Jedinica za intenzivno liječenje; KUB, Klinika za unutrašnje bolesti; KAOH - Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju; KIB, Klinika za infektivne bolesti; KO, Klinika za onkologiju; KM, konvertibilne marke; χ^2 , hi kvadrat test; p, statistička značajnost.

Prosječne vrijednosti ukupnih finansijskih troškova liječenja CDI pacijenta u KM odnosu na klinike prikazane su na Slici 20. Najveći prosječni troškovi liječenja CDI pacijenata i prije i poslije edukacije medicinskih sestara bili su u JIL ($24.397,51 \pm 38.248,78$ KM; $21.496,63 \pm 9.942,98$ KM), a najmanji za one koji su hospitalizovani na KIB ($5.619,15 \pm 30,08$ KM; $4.779,33 \pm 267,63$ KM) (Slika 20).



Slika 20. Prosječne vrijednosti ukupnog troška liječenja između ispitivanih klinika prije i poslije edukacije medicinskih sestara

JIL, Jedinica za intenzivno liječenje; KUB, Klinika za unutrašnje bolesti; KAOH - Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju; KIB, Klinika za infektivne bolesti; KO, Klinika za onkologiju; SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; W, Wilkoxsonov test; p, statistička značajnost

Tabela 53 pokazuje da nema statistički značajne razlike u ukupnim, prosječnim finansijskim troškovima liječenja između pacijenata sa CDI ispitivanim tokom ispitivanog perioda (Tabela 53).

Tabela 53. Ukupni finansijski troškovi liječenja pacijenata sa CDI prije i poslije edukacije medicinskih sestara o prevenciji CDI

Ukupni finansijski trošak u KM	Vrijeme ispitivanja				P (W)
	Prije edukacije (n = 74)		Poslije edukacije (n = 42)		
	SV	SD	SV	SD	
Ukupni trošak	9715,65	9263,63	9529,92	8257,26	0,242

SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; KM, konvertibilna marka; W, Vilkoksonov test; p, statistička značajnost

Međutim, postojalo je statistički značajno povećanje troškova liječenja CDI pacijenta sa COVID-19 oboljenjem u odnosu na CDI pacijente bez COVID-19 oboljenja ($p < 0,05$), uz značajnu razliku ($r = 0,03$). Medijana troškova liječenja ovih pacijenata porasla je sa (Md = 6.653,00) do (Md = 11.329,00) (Tabela 54).

Tabela 54. Prosječne vrijednosti ukupnih finansijski troškovi liječenja CDI pacijenata sa COVID-19 oboljenjem u odnosu troškova liječenja CDI pacijenata bez COVID-19 oboljenja

Ukupni finansijski trošak u KM	Br	CDI pacijenti			P W
		Percentili			
		P ₂₅	P ₅₀ (Md)	P ₇₅	
CDI COVID-19 pacijenti	17	5.259,50	11.329,00	19.832,00	0,039
CDI ne COVID-19 pacijenti	74	3.983,00	6.653,50	12.358,00	

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; KM, konvertibilne marke; P, percentili; Md, mediana; W, Vilkoksonov test; p, statistička značajnost

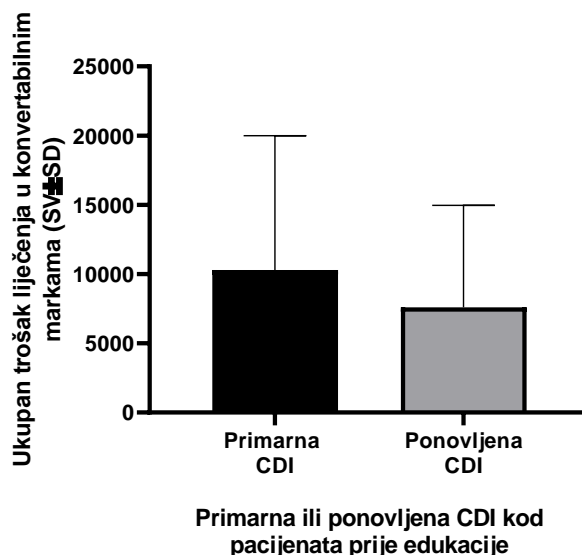
Tabela 55 pokazuje da postoji statistički značajna razlika u ukupnim finansijskim troškovima liječenja između CDI pacijenata koji su imali COVID-19 oboljenje ($13.330,06 \pm 9.973,47$) kao primarnu dijagnozu u odnosu na one koji nisu imali COVID-19 ($6.840,36 \pm 5.688,72$) tokom posmatranog perioda istraživanja 2020. godine ($p < 0,05$) (Tabela 55).

Tabela 55. Ukupni finansijski troškovi liječenja CDI pacijenata sa COVID-19 i ne COVID-19

Ukupni finansijski trošak u KM 2020.	CDI pacijenti				p M-W
	COVID-19 (n=17)		ne COVID-19 (n=25)		
	SV	SD	SV	SD	
Ukupni trošak	13.330,06	9.973,47	6.840,36	5.688,72	0,035

SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; KM, konvertibilne marke; M-W, Man Whitney U test; p, statistička značajnost

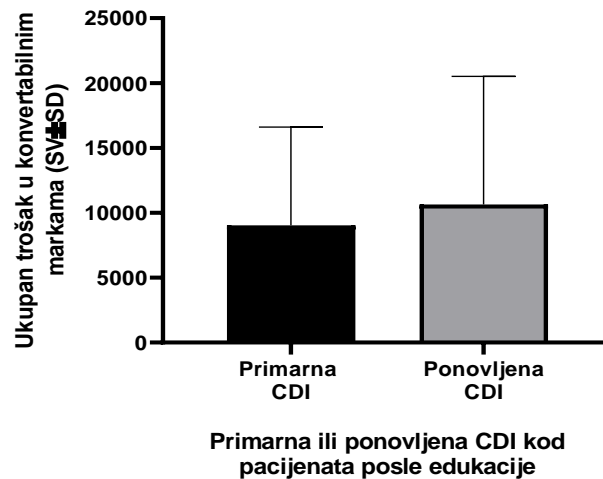
Slika 21 pokazuje da su pacijenti sa CDI koji su imali primarnu infekciju, a liječeni su prije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI imali više prosječne vrijednosti ukupnih troškova u liječenju ($10.299,91 \pm 9.694,84$ KM) u odnosu na pacijente sa ponovljenom CDI ($7.597,71 \pm 7.373,34$ KM), međutim, nije uočena statistički značajna razlika u ovim vrijednostima između grupa podijeljenih prema tome da li je CDI bila primarna ili ponovljena (Slika 21).



Slika 21. Prosječne vrijednosti ukupnog troška liječenja između grupa pacijenata ispitivanih prije edukacije medicinskih sestara i podijeljenih prema tome da li je u pitanju primarna ili ponovljena CDI

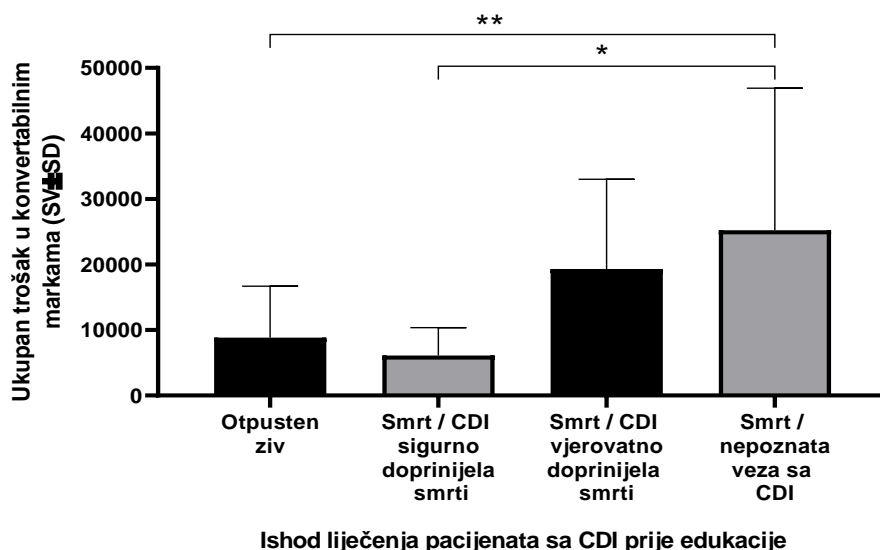
SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; CDI, *Clostridium difficile* infekcija; Man-Whitney U test

Slika 22 pokazuje da pacijenti sa CDI, koji su imali primarnu infekciju, a liječeni su tokom posmatranog perioda 2020. godine, imali niže prosječne vrijednosti ukupnih troškova u liječenju ($9.033,38 \pm 7.568,33$ KM) u odnosu na pacijente sa ponovljenom CDI ($10.637,57 \pm 9.868,08$ KM), međutim, nije uočena statistički značajna razlika u ovim vrijednostima između grupa podijeljenih prema tome da li je CDI bila primarna ili ponovljena (Slika 22).



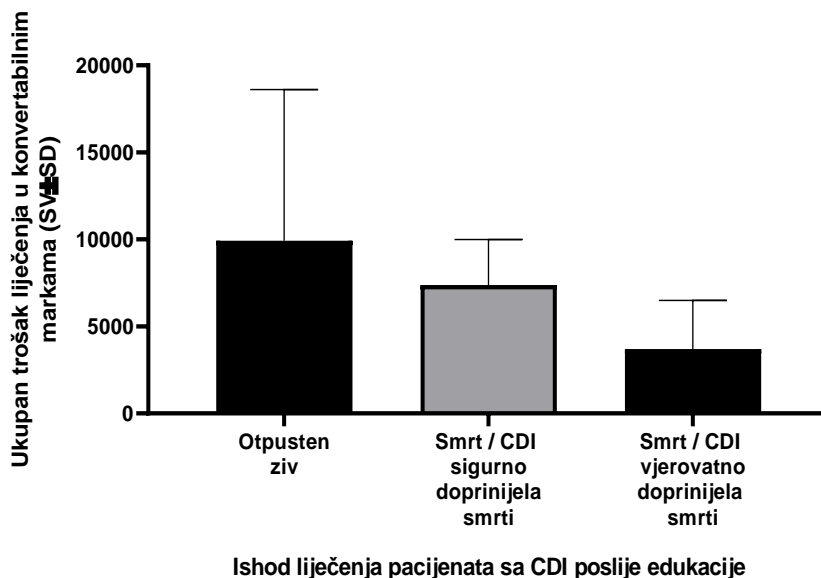
Slika 22. Prosječne vrijednosti ukupnog troška liječenja između grupa pacijenata ispitivanih poslije edukacije medicinskih sestara i podijeljenih prema tome da li je u pitanju primarna ili rekurentna CDI (SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; CDI, *Clostridium difficile* infekcija; Man Whitney U test)

Slika 23 pokazuje da su pacijenti sa CDI koji su umrli, a veza sa CDI je bila nepoznata, imali visoko statistički značajno ($p = 0,010$) više prosječne vrijednosti ukupnih troškova u liječenju ($25.210,03 \pm 21.680,35$ KM) u odnosu na pacijente kod kojih je CDI sigurno doprinijela smrti ($6.091,21 \pm 4.252,71$ KM), kao i u odnosu na pacijente koji su otpušteni živi ($8.852,31 \pm 7.828,07$ KM) ($p = 0,012$) prije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI (Slika 23).



Slika 23. Prosječne vrijednosti ukupnog troška liječenja između grupa pacijenata ispitivanih prije edukacije medicinskih sestara i podijeljenih prema ishodu liječenja (SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; CDI, *Clostridium difficile* infekcija; Kruskal-Wallis U test; *p < 0,05; **p < 0,01)

Slika 24 pokazuje da nije uočena statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima ukupnog troška liječenja pacijenata sa CDI između grupa pacijenata podijeljenih prema ishodu liječenja poslije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI (Slika 24).



Slika 24. Prosječne vrijednosti ukupnog troška liječenja između grupa pacijenata ispitivanih poslije edukacije medicinskih sestara i podijeljenih prema ishodu liječenja (SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; CDI, *Clostridium difficile* infekcija; Kruskal-Wallis U test)

Najveći udio ukupnih finansijskih troškova liječenja pacijenata sa CDI u 2019. godini odnosio se na zaposlene uključene u liječenje na klinikama, koji iznosi 32,5% ukupnih troškova liječenja, sa prosječnim troškovima po slučaju od $8.289,26 \pm 35.546,63$ KM. Dijagnostičke (laboratorijske) procedure čine 11,7%, sa prosječnim troškovima $2.975,33 \pm 12.793,42$ KM. Finansijska stavka koja je činila najniže troškove u 2019. godini odnosila se na troškove smještaja ($953,11 \pm 4.087,09$ KM) (Tabela 56).

Tabela 56. Distribucija ukupnih troškova liječenja po epizodi CDI u odnosu na glavne finansijske stavke za 2019. godinu (N=74)

	Ukupni finansijski trošak CDI (2019.)		
	SV (SD), KM	Md (IQR), KM	%
Dijagnostičke procedure	2.975,33 (12.793,42)	1.060,00 (629,66-1.979)	11,7
Liječenje	36.389,42 (49.769,73)	615,65 (164,58-1.180,5)	7,5
JIL	1.348,83 (6.285,87)	0,00 (0,00-19,72)	5,3
Klinički potrošni materijal	2.003,46 (8.852,11)	466,26 (130,78-1.186,84)	7,9
Kadar angažovan na klinici	8.289,26 (35.546,63)	3.494,40 (2.184-5.678,4)	32,5
Troškovi smještaja	953,11 (4.087,09)	400,00 (262,5-650)	3,7
Ostali indirektni troškovi	1.693,65 (7.284,73)	585,02 (331,78-1.044,24)	6,6
Ukupno	9715,65 (9263,63)	8.385,2 (5.101,01-16.131,28)	100,0

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; JIL, Jedinica za intezivno liječenje; N, broj slučajeva; SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; Md, mediana; IQR, interkvartilni raspon; KM, konvertibilna marka

U Tabeli 57 prikazana je distribucija ukupnih troškova liječenja pacijenata sa CDI u odnosu na glavne finansijske stavke tokom posmatranog perioda 2020. godine. Kadar angažovan na klinikama (3.639,74 ± 2.532,11 KM), dijagnostičke procedure 1.788,70 (1.714,33 KM) i troškovi liječenja (1.249,24 ± 2.110,54 KM) pacijenata sa CDI su činili najveći udio u ukupnim finansijskim troškovima (Tabela 57).

Tabela 57. Distribucija ukupnih troškova liječenja po epizodi CDI u odnosu na glavne finansijske stavke za 2020. godinu (N=46)

	Ukupni finansijski trošak CDI (2020.)		
	SV (SD), KM	Md (IQR), KM	%
Dijagnostičke procedure	1.788,70 (1.714,33)	1.107,50 (546,8-2.392,53)	19,2
Liječenje	1.249,24 (2.110,54)	501,90 (202,20-1161,38)	13,4
JIL	730,48 (5,24)	0,00 (0,00-12,50)	7,8
Klinički potrošni materijal	818,27 (954,33)	449,93 (127,16-1.130,35)	8,8
Kadar angažovan na klinici	3.639,74 (2.532,11)	2.948,4 (1.638,00-5.183,72)	39,1
Troškovi smještaja	312,50 (295,57)	325,0 (187,5-593,75)	4,5
Ostali indirektni troškovi	886,23 (743,26)	668,25 (317,66-1.060,96)	9,5
Ukupno	9529,92 (8257,26)	6.737,83 (3.386,11-11.784,67)	100,0

CDI, *Clostridium difficile* infekcija; JIL, Jedinica za intenzivno liječenje; N, broj slučajeva; SV, srednja vrijednost; SD, standardna devijacija; Md, mediana; IQR, interkvartilni raspon; KM, konvertibilna marka

6. DISKUSIJA

U posljednjih nekoliko godina objavljeni su brojne stručne i naučne publikacije o CDI, gdje je velika većina dala opšte podatke o samom mikroorganizmu, broju CDI slučajeva, metodama dijagnostifikovanja *C. difficile*, liječenju pacijenata i metodama kontrole infekcije [175-177]. Međutim, mnogo manje radova govori o pitanjima koja se tiču znanja zdravstvenih radnika o CDI, etiologiji CDI u zdravstvenim ustanovama, troškovima liječenja CDI pacijenata i odgovornosti bolničkog tima za obuku i nadzor na medicinskim osobljem. Veoma značajan element u sprečavanju širenja CDI jeste da zdravstveni radnici znaju da postoji opasnost od razvoja CDI kod hospitalizovanih pacijenata, da razumiju i poštuju osnovna higijenska pravila, kao i mjere sprečavanja širenja CDI u zdravstvenim ustanovama. Da bi zdravstvene ustanove nesmetano mogle da funkcionišu, važno je da zaposleni budu svjesni činjenice da ponekad naizgled beznačajno kršenje procedura ili higijenskih pravila može da ima ozbiljne posljedice u vidu epidemije, što zauzvat može dovesti do potpunog zatvaranja odjeljenja [178].

Kako bi pružili kvalitetnu i sigurnu medicinsku uslugu, zdravstveni radnici su u obavezi da se stalno stručno usavršavaju. U ovde provedenom istraživanju za procjenu znanja, stavova i shvatanja zdravstvenih radnika o postupcima prevencije CDI izabrane su medicinske sestre koje su bile zaposlene na KUB, KOAH, KIB, KO i u KIM UKC RS. Ispitanici su većinom bili ženskog pola (85%), prosječne starosti $31,06 \pm 10,74$ godina i radnog staža $9,00 \pm 10,63$ godina i više od 70% ih je završilo samo srednju medicinsku školu. Slično našem istraživanju i druga istraživanja u kojima studijsku populaciju čine medicinske sestre pokazuju da je sestrinska profesija u većini slučajeva vezana za ženski pol [179-181]. U istraživanju Kiersnowska i sar. (2021.) o procjeni znanja o CDI nisu ni postavljana pitanja o polu, starosti, nivou prihoda i obrazovanju ispitanika iz razloga što je u Poljskoj krajem 2020. godine bilo samo 2,5% medicinskih sestara muškog pola [178].

Procjena znanja medicinskih sestara o provođenju prevencije CDI u bolničkoj sredini

Rezultati istraživanja su pokazali da su svi ispitanici usmeno ili pismeno bili nekada upoznati o prevenciji CDI. Uglavnom su informacije o prevenciji CDI dobili tokom školovanja za medicinsku sestru i tokom obavljanja svog posla, dok je mali broj naveo da je o prevenciji CDI informisan tokom posjete medicinske sestre iz tima za kontrolu bolničkih infekcija. Slično našem istraživanju i mnoga druga istraživanja potvrđuju snažnu povezanost između incidencije bolničkih infekcija i broja stručnih obuka i kontrola, kao i

nivoa znanja i učestalosti pravilno izvedenih medicinskih intervencija [18,179,180]. Da procjena znanja medicinskih sestara koje brinu o pacijentima sa CDI može da doprinese u sprečavanju CDI infekcija i poboljšanju liječenja i njege ovih pacijenata slažu se i Finnimore i sar (2022.). Rezultati ovog istraživanja koje je provedeno na uzorku 198 australijskih medicinskih sestara su pokazali da većina ispitanika (73,2%) ne može da se sjeti da li su u skorije vrijeme imale edukaciju o prevenciji CDI [181].

Analiza rezultata ovde provedene studije je pokazala da je više od polovine ispitanika navelo da na klinici na kojoj rade ne postoji tim/radna grupa koja se bavi prevencijom CDI ili da ne zna da ovakav tim postoji. Takođe, velika većina ispitanika navodi da na njihovoj klinici nema medicinskih sestara ili ljekara koji se bave prevencijom CDI. Slične rezultate našima pokazala je nedavno objavljena studija američkih autora kako bi se prepoznali nedostaci u prevenciji CDI u bolnicama koje su imale najveći broj slučajeva CDI. Pitanja koja su se odnosila na infrastrukturnu podršku prevenciji CDI su bila među najčešće utvrđenim nedostacima, tako da je 91% bolnica prepoznalo nedostatak u pogledu izbora medicinske sestre za prevenciju CDI, a 98% je prepoznalo ljekara koji se bavi prevencijom CDI [182]. Ukoliko ne postoji medicinska sestra ili ljekar koji se bave prevencijom CDI u bolnicama, može da dođe do toga da se napori u prevenciji ne provode u dovoljnoj mjeri, jer osoblje nije svjesno svojih uloga u provođenju same prevencije. SZO preporučuje da bi svaka zdravstvena ustanova sekundarnog i tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite trebalo da ima obučeni tim za prevenciju bolničkih infekcija [183].

Prilikom procjene ispitanika, rezultati su pokazali da je uočen nedostatak poznavanja da li se redovno provodi kontrola dezinfekcije bolničkih soba u kojima borave pacijenti sa CDI. Tako da polovina ispitanika ne zna da li se na njihovim klinikama redovno provodi kontrola dezinfekcije neposredne okoline CDI pacijenta, medicinske opreme, zatim kontrola uspješnog djelovanja dezinfekcionih sredstava protiv spora *C. difficile* i pridržavanja uputstva za upotrebu ovih dezinfekcionih sredstava. Prema rezultatima Katelyn i sar. (2022.) uočeni su nedostaci u kontroli dezinfekcije bolničke sredine tokom procjene prevencije CDI u bolnicama koji su se najviše odnosili na to da li su dezinfekciona sredstva registrovana i da li se koriste prema uputstvu agencije za zaštitu životne sredine. U onim bolnicama u kojima se provodi kontrola dezinfekcije, 76% ih ne daje povratne informacije o čišćenju i dezinfekciji osoblju zaduženom za prevenciju CDI [182].

Rezultati ovde provedenog istraživanja su pokazali da su prilikom procjene ispitanika o prevenciji CDI, prednosti zabilježene u provođenju edukacije o higijeni ruku i LZO. Što znači da je većina ispitanika nevela da se povremeno i/ili stalno provode edukacije o

pravilnoj higijeni ruku i LZO. Koliko je bitno edukovanje zdravstvenog osoblja o pravilnom korišćenju LZO potvrdili su rezultati randomizovanog kontrolisanog istraživanja Yeon i Shin (2021.), u kojem je nakon edukacije o LZO eksperimentalna grupa imala značajno manje kontaminiranih područja od kontrolne grupe ^[184]. Takođe, istraživanja su pokazala da pravilno usvojena procedura pranja ruku za polovinu smanjuje rizik od CDI. Zbog toga je neophodno da se osoblje u svakoj zdravstvenoj ustanovi, a naročito ono zaposleno u bolnicama edukuje o pravilnoj tehnici higijene ruku ^[179].

Spagnolo i sar. (2018.) pokazali su kako se brzom primjenom više mjera u prevenciji, od kojih je jedna bila i obrazovanje medicinskih sestara i osoblja za higijenu, može da stavi pod kontrolu epidemija CDI ^[185].

Edukacija osoblja je jedna od najuspješnijih mjera za sprečavanje širenja *C. difficile* koja bi trebalo da obuhvati ne samo medicinsko osoblje (medicinske sestre ili ljekare), već i nemedicinsko, naročito ono koje je zaduženo za održavanje higijene bolničke sredine ^[186]. S obzirom na to da postoje razlike sadržaja i vrste obuke (npr. standardizovanom kurikulum, obrazovnom programu, kliničkom iskustvu), u trajanju, kao i u ocjenjivanju i priznavanju/akreditaciji, stručnjaci ističu da je neophodna harmonizacija edukativnih programa o prevenciji i kontroli infekcija namjenjenim medicinskim sestrama i ljekarima u evropskim zemljama ^[187].

U ovde provedenom istraživanju većina ispitanika je navela da na svojoj klinici ne dobijaju redovne izvještaje sa podacima o CDI za cijelu bolnicu ili nije znalo odgovor na ovo pitanje. Manje od polovine ispitanika je navelo da dobija redovne izvještaje o podacima o upotrebi antibiotika (npr. odgovarajući antibiotik, doza, trajanje, indikacija). Slično našim rezultatima i u istraživanju Katelyn i sar. (2022.) rezultati su pokazali da iako su pitanja koja su se odnosila na upravljanje antibioticima bila najmanje zastupljena uočeni su najveći nedostaci upravo kod njih u većini bolnica u SAD. Međutim, ono što je važno istaći u poređenju sa ovim istraživanjem je to što ispitanici nisu bili ljekari, tj. oni koji propisuju antibiotike. Medicinske sestre takođe imaju važnu ulogu u edukaciji pacijenata o odgovarajućoj upotrebi antibiotika, međutim, > 31% medicinskih sestara je navelo da ne zna da li je bolnica edukovala pacijente i članove porodice o riziku CDI zbog antibiotika, a 20% je odgovorilo „nikad“, „rijetko“ ili „ponekad“ ^[182]. S obzirom na to da bolnice danas imaju bolnički informacioni sistem bilo bi dobro da tim za prevenciju infekcija i kontrolu kvaliteta ima angažovanu medicinsku sestru i da se podaci o CDI i korišćenju antibiotika redovno dostavljaju svim odjelima kako bi medicinsko osoblje imalo uvid o ovom problemu i preduzelo na vrijeme neophodne mjere u sprečavanju CDI.

U istraživanju White i sar. (2020.) je prikazano kako se na osnovu ciljane procjene prevencije CDI mogu da planiraju odgovarajuće mjere prevencije. Tako je na osnovu rezultata protokola procjene prevencije CDI uvedeno niz intervencija od avgusta 2015. godine do avgusta 2016. godine za ciljanu prevenciju ovih infekcija. Za rano prepoznavanje i izolaciju CDI pacijenata kao i za pravilno testiranje uzoraka na *C. difficile*, zdravstveni sistem je organizovao edukaciju osoblja, poboljšao postojeće algoritme CDI testiranja koji se odnose na uzimanje uzoraka za medicinske sestre i laboratorijsko osoblje. Osim toga, poboljšana je i elektronska, medicinska dokumentacija koja se odnosi na popunjavanje laboratorijske uputnice prilikom naručivanja testa za *C. difficile*. A kako bi se poboljšala upotreba antibiotika, provedena je edukacija ljekara i uveden je elektronski obrazac sa kriterijumima prilikom potražnje fluorohinolona, koji je zahtijevao od ljekara da izaberu odgovarajuću indikaciju prilikom propisivanja ovih antibiotika ^[188]. Slične rezultate pokazalo je i istraživanje Koll i sar. (2014.), u kojem je nakon primjene kolaborativnog modela došlo do smanjenja incidencije CDI ^[189].

Znanje medicinskih sestara o CDI

U ovde provedenom istraživanju ispitivali smo uticaj edukacije medicinskih sestara o prevenciji *C. difficile*, kao uzročnika bolničkih infekcija i uticaju sestrinskih intervencija na smanjenje istih. Obrazovni moduli (ukupno 3) sadržavali su detaljno opisane mjere prevencije za sprečavanje širenja *C. difficile* u skladu sa najnovijom referentnom literaturom [61,150]: Rezultati su pokazali da je od ukupno 116 pacijenata sa dijagnostikovanom CDI njih 74 (63,8%) hospitalizovano prije edukacije, a 42 (36,2%) poslije edukacije. U istraživanju Pate i sar. (2019.) nakon provedenih strategija prevencije zasnovanoj na dokazima i edukaciji osoblja, došlo je do smanjenja stope infekcije sa 8,4% u prvom tromesječju 2015. godine na 6,0% u četvrtom tromesječju 2017. godine ^[190]. Nakon provedenih obrazovnih modula i uvođenja preventivnih paketa u Univerzitetskoj bolnici u Bostonu, SAD stope incidencije CDI su se za 40% smanjile nakon intervencije, od 1,10 slučajeva na 1.000 pacijent-dana prije intervencije do 0,66 slučajeva na 1.000 pacijent-dana nakon intervencije ^[191].

U našem istraživanju nakon odslušanog Modula 1 medicinske sestre pokazale su visoko statistički značajno ($p < 0,001$) bolje znanje o *C. difficile* i CDI nakon edukacije. Prosječna vrijednost ukupnog skora na testu znanja o *C. difficile* i CDI je bila značajno veća nakon izvršene edukacije ($8,29 \pm 1,18$) u odnosu na prosječne vrijednosti ukupnog skora na testu prije izvršene edukacije ($5,01 \pm 2,00$).

Pregledom referentne literature uočava se da znanje zdravstvenih radnika o CDI, putevima širenja i prevenciji varira između zemalja u svijetu. U istraživanju provedenom u Poljskoj pokazalo je da i pored prosječne ocjene od 6,85 dobijenih za tačno odgovorena pitanja koja su ocjenjivala znanje medicinskih radnika, ova vrijednost nije zadovoljavajuća jer su uočene razlike u nivou znanja među različitim grupama. Medicinske sestre su pokazale nešto viši nivo znanja od ostalih zdravstvenih radnika [178]. Da znanje medicinskih sestara o CDI nije zadovoljavajuće potvrdila su i istraživanja provedena u Engleskoj, SAD i Južnoj Africi [177,192-194].

Istraživanje Aroori i sar. (2009.) koje je za cilj imalo da prikaže znanje o CDI kod zdravstvenih radnika je pokazalo da je 54% medicinskih sestara pravilno prepoznalo *C. difficile* kao anaerobni bacil. Ljekari u poređenju sa medicinskim sestrama su bolje znali da navedu spektar oboljenja uzrokovanih *C. difficile*. Od svih zaposlenih zdravstvenih radnika, 70% je znalo da je period inkubacije za CDI od 2 dana i do 8 nedjelja [195]. Rezultati ovde provedene studije su bili u skladu sa ovim istraživanjem. Istraživanje provedeno u Univerzitetnoj bolnici u Foči tokom 2021. godine je pokazalo da 8,8% medicinskih sestara smatra da je *C. difficile* uzročnik urogenitalne infekcije, 7,4% da izaziva infekcije rana, 5,9% respiratorne infekcije, a 77,9% je znalo da uzrokuje infekcije gastrointestinalnog trakta [196].

Da bi se prepoznao pacijent sa CDI, trebalo bi da zdravstveni radnici znaju da prepoznaju činioce rizika, kao i prisutne simptome kod pacijenata. U istraživanju Legenza i sar. (2018.) glavna prepreka prepoznavanju pacijenta sa CDI je bilo nedovoljno znanje. Trinaest (50%) učesnika nije moglo da opiše činioce rizika za nastanak CDI, a koji bi mogli ubrzati postavljanje dijagnoze [193]. Posmatrajući rezultate ovde provedene studije, medicinske sestre su bolje poznavale predisponirajuće činioce rizika za CDI nakon edukacije. Takođe, više od polovine ispitanika nije znalo koji se antibiotici najčešće povezuju sa nastankom CDI, da bi nakon edukacije taj broj statistički značajno porastao. Slično je bilo i u drugim istraživanjima gdje zdravstveni radnici nisu još uvijek prepoznali ulogu antibiotika naročito iz grupe fluorohinolona u nastanku CDI [177,195,196].

Rezultati međunarodnog istraživanja koje je procjenjivalo svjesnost kliničara o učestalosti i ozbiljnosti CDI iz 2012. godine su pokazali da je samo 2,2% ispitanika tačno odgovorilo na sva postavljena pitanja, dok je 14,1% netačno odgovorilo na sva pitanja. Ispitanici iz Sjeverne Amerike postigli su bolji rezultat od onih iz Evrope ili Azije/Pacifika. Skoro polovina (44,4%) ispitanika je smatralo da je CDI podcijenjena. Da je svaki pacijent

u riziku od CDI je 41,7% tačno odgovorilo, dok je 72,7% je znalo da su skoro svi antibiotici povezani sa infekcijom uzrokovanom *C. difficile* [197].

Otpornost na antimikrobne lijekove predstavlja prijetnju sa kojom se suočava zdravstveni sistem širom svijeta. Medicinske sestre imaju ključnu ulogu u kontroli infekcija, ali često ne poznaju metode za sprečavanje otpornosti na antibiotike. Zbog toga je neophodno da se uvedu mjere koje će pomoći medicinskom sestrama da poboljšaju znanje o otpornosti na antibiotike i da stvore povoljan stav o njenoj prevenciji [198].

Iako su obrazovni moduli namjenjeni medicinskim sestrama sadžavali jedan dio tematskih jedinica koji se odnosio na izloženost antimikrobnim sredstvima, kao glavnom činiocu rizika za CDI, tokom uvođenja protokola nije ograničena upotreba visokorizičnih antimikrobnih sredstava zbog ograničenih resursa sa jedne strane, a sa druge zbog toga što medicinske sestre ne propisuju antibiotike. Međutim, brojni naponi u prevenciji CDI objavljeni u referentnoj literaturi govore kako programi upravljanja antibioticima značajno smanjuju učestalost infekcija i kolonizaciju bakterijama otpornim na antibiotike i CDI kod bolničkih pacijenata [199-201].

Danas se smatra da postantibiotska dijareja predstavlja neravnotežu crijevne mikrobiote, koja je rezultat upotrebe antibiotika i sa pojavom nekoliko mehanizama koji doprinose procesu bolesti. Mogući drugi uzročnici postantibiotske dijareje osim bakterije *C. difficile* su *C. perfringens*, *S. aureus*, *Salmonella sp.*, protozoe kao što su *Giardia*, *Entamoeba*, *Cryptosporidium* ili *Isospora*, a u većini slučajeva je nepoznata etiologija [202,203]. Na pitanje da li samo *C. difficile* uzrokuje postantibiotsku dijareju, nakon edukacije broj ispitanika koji je znao tačan odgovor na ovo pitanje bio je statistički značajno veći ($p < 0,001$).

Uzimanje uzoraka fecasa za laboratorijsku dijagnostiku *C. difficile*

Medicinske sestre u kliničko-bolničkoj praksi uzimaju većinu uzoraka za laboratorijsku dijagnostiku, međutim kod nas one ne naručuju da se uradi laboratorijsko testiranje pojedinih uzoraka, pa ni fecasa na *C. difficile*. Ta odluka je u nadležnosti ljekara. Međutim, kao dio multidisciplinarnog tima koji učestvuju u prevenciji CDI neophodno je da se medicinske sestre upoznaju sa najnovijim smjernicama u dijagnostikovanju *C. difficile*, pa smo dio tematskih jedinica koje se odnose ovu problematiku stavili u kurikulum modula obrazovanja. Prije edukacije samo mali broj medicinskih sestara (17%) je znao da navede koji laboratorijski testovi se koriste za dijagnostikovanje *C. difficile* i uglavnom se radilo o medicinskim sestrama koje su završile diplomsko i poslijediplomsko obrazovanje u oblasti

zdravstvene njege. Ova problematika je važna upravo zbog samog uzimanja fecesa, jer je za potrebe nekih laboratorijskih testova, kao što je npr. NAAT neophodan uzorak poluformirana stolica (Bristol skala 5 ili 6), a za EIA tečna stolica ^[111,112].

Pošto su toksini *C. difficile* vrlo nestabilni i razgrađuju se na sobnoj temperaturi postoji mogućnost da ostanu neotkriveni u roku od 2 sata nakon uzimanja uzorka stolice. Lažno negativni rezultati se javljaju kada se uzorci ne testiraju odmah ili ne drže u frižideru do mogućnosti izvođenja laboratorijskog testiranja ^[204]. Ovaj problem su uvidjeli prilikom planiranja studijskog projekta za prevenciju CDI Bennett i sar. (2011.) u bolnici tercijalnog nivoa (SAD) i pošto je laboratorija za mikrobiologiju smještena van bolnice počeli da šalju uzorke stolice u hladnom režimu (4-8°C). Medicinske sestre su dobile ovlaštenja da uzorke stolice šalju na laboratorijska testiranja na *C. difficile* za sve sumnjive pacijente bez lješkarskog naloga. Pored kontaktne izolacije i dezinfekcije, ove ciljane sestriinske intervencije doprinijele su da se stopa CDI smanjila sa 9,1 na 2,7 slučajeva na 10.000 pacijent-dana ^[205].

Pošto *C. difficile* može asimptomatski da kolonizuje crijeva kod odraslih osoba i djece, neophodno je testirati samo one pacijente za koje postoji vjerovatnoća da imaju stvarnu bolest. Ovi kriterijumi su uključeni kao smjernice različitih međunarodnih profesionalnih organizacija, kao što su IDSA/SHEA, ESCMID i Američko društvo za mikrobiologiju. Ako hospitalizovani pacijent ima dijareju tri ili više puta dnevno treba posumnjati na CDI i uzorak poslati u mikrobiološku laboratoriju. Bez obzira na odabranu metodu ili algoritam testiranja, laboratorije bi trebalo da imaju protokole koji će omogućiti testiranje samo pacijenta sa rizikom od infekcije uzrokovane *C. difficile*. Većina laboratorija je preko svojih informacionih sistema ili kroz elektronske medicinske kartone postavila upozorenja da bi se onemogućilo testiranje pacijenata koji primaju laksative i ponavljanje testiranja u roku od sedam dana od postavljanja dijagnoze ^[206]. Bilo bi dobro da se ovakva praksa prilikom slanja uzoraka fecesa uvede i kod nas kako bi izbjeglo nepotrebno testiranje na *C. difficile*.

Prije edukacije je samo 25% ispitanika znalo koji su tipovi fecesa po Bristolskoj skali prihvatljivi uzorci za dijagnostičko testiranje, međutim, nakon edukacije značajno veći broj ispitanika je znao odgovor na ovo pitanje. Slično je bilo i sa pitanjem u kojim slučajevima nije neophodno testiranje fecesa na *C. difficile*. U istraživanju Blakney i sar. (2015.) postajala je razlika između ljekara i medicinskih sestra o razlozima slanja uzoraka stolice na laboratorijsko testiranje na *C. difficile*. Dok su se medicinske sestre za naručivanje testa

više vodile neobičnim izgledom i bojom stolice, ljekari su češće tražili laboratorijski test na osnovu simptoma pacijenta ^[207].

Većina bolnica širom svijeta radi sprečavanja širenja CDI u svojim ustanovama primjenjuje grupne intervencije koje se međusobno razlikuju po vrsti primjenjenih metoda, nivou dokaza i učinku. Rezultati istraživanja Sopena i sar. (2019.) su pokazali da primjena multimodalne strategije edukacije povezana sa značajnim porastom prijavljivanja CDI. Broj bolnica koje su primijenile optimalan dijagnostički algoritam porastao je sa 32,0% na 71,1% ^[208]. Rezultati studije Aldeyab i sar. (2011.) dali su dodatne dokaze kako je niz mjera za kontrolu *C. difficile* infekcije, koje su usmjerene na rizične antibiotike (smanjenje fluorohinolona), obrazovanje osoblja, pacijenata i porodice, primjena mjera prevencije i izolacije, doveo do značajnog smanjenja incidence infekcije u tri bolnice u Irskoj ^[209]. Slično je bilo i u istraživanju Wong-McClure i sar. (2013.) u kojoj su primijenjene strategijske mjere za kontrolu CDI pokazale uspjeh u kontroli epidemije i u održavanju male stope incidencije *C. difficile* ^[210].

Znanje medicinskih sestara o liječenju CDI u skladu sa smjernicama

Rezultati ovde prikazanog istraživanja su pokazali da je postojala statistički značajna razlika u znanju medicinskih sestara o liječenju blage/nekomplicovane CDI prije i poslije edukacije. Kao što se očekivalo skoro svi naši ispitanici (90%) su naveli oralni metronidazol kao antibiotik prvog reda za liječenje CDI. Ovakav rezultat, mogao bi da se objasni činjenicom da fidaksomicin nije još uvijek kod nas registrovan lijek.

Trenutno važeće smjernice za liječenje CDI od strane ESCMID, IDSA/SHEA koje su obnovljene 2021. godine dale su preporuke da se metronidazol više ne preporučuje za liječenje primarne infekcije CDI kod odraslih osoba ako su dostupni fidaksomicin ili vankomicin. Za razliku od prethodnih smjernica, u ovim je naglasak stavljen na rizik od recidiva, kao činilac koji određuje strategiju liječenja za pojedinačnog pacijenta, a ne na težinu bolesti ^[211,212].

Prije edukacije je samo 35% ispitanika znalo da se rekurentni slučajevi bolesnika sa CDI tretiraju sa peroralnim fidaksomicinom i FMT, da bi nakon edukacije broj ispitanika sa tačnim odgovorom statistički značajno porastao ($p < 0,001$).

Zbog povećanja incidencije CDI, pojave hipervirulentnih sojeva i povećane učestalosti recidiva, poslednjih nekoliko godina promjenjena je praksa liječenja CDI pacijenata, naročito uvođenjem fidaksomicina i bezlotoksumaba. Iako svaki od njih ima drugačiji mehanizam djelovanja, oba su pokazala u kliničkim ispitivanjima da smanjuju apsolutni

rizik od recidiva CDI za 10% u poređenju sa dosadašnjim načinom liječenja CDI. Međutim, zbog visoke cijene fidaksomicina, u mnogim zemljama u razvoju još uvijek je liječenje antibioticima CDI ograničeno na vankomicin ili metronidazol [213,214].

Biswas i sar. (2015.) su istraživali da li fidaksomicin za liječenje svih pacijenata sa CDI smanjuje kontaminaciju bolničke sredine sa *C. difficile*. Uzeti su uzorci sa površine u bolesničkim sobama kod 66 pacijenata liječenih metronidazolom i/ili vankomicinom i kod 68 pacijenata liječenih fidaksomicinom. Kod pacijenata koji su liječeni fidaksomicinom bila je manja vjerovatnoća da će kontaminirati svoju okolinu nego kod onih koji su liječeni metronidazolom i/ili vankomicinom [215].

FMT, tj. prikupljanje fecesa od zdravih donora kako bi se obnovila crijevna mikrobiota bolesne osobe posljednjih godina pokazala se kao uspješna terapija za rekurentnu CDI i mogući tretman za inflamatornu bolest crijeva. Poznavanje i stav o FMT od strane zdravstvenih radnika direktno utiče na pacijente da prihvate ovu metodu liječenja. Iako FMT ima širok terapijski potencijal, primjena FMT je niža od interesovanja i zadovoljstva pacijenata. To je pokazalo i istraživanje provedeno u Australiji gdje je pristup FMT olakšan zbog postojanja centralne banke fecesa. Rezultati su pokazali da su ljekari uglavnom bili zabrinuti zbog rizika od prenošenja inflamatornih i metaboličkih bolesti i, kao što su naveli autori, ovo može da bude moguća prepreka za prihvatanje ove metode liječenja. Za razliku od ljekara, pacijenti u ovom istraživanju su imali visoke stope prihvatanja FMT kao terapije za rekurentni CDI i naveli su da je nakon primjene FMT došlo do brzog povlačenja simptoma, a neželjeni događaji su bili manje značajni i uglavnom su se rijetko javljali [216]. Za razliku od ovog istraživanja, istraživanje Moossavi i sar. (2015.) je pokazalo da je 68,5% ljekara bilo upoznato sa FMT, od kojih je 94,3% bilo spremno da prihvati FMT ako je naučno i etički opravdana, a 88,5% je bilo spremno da uputi svoje pacijente ako imaju indikaciju za FMT [217].

Među prvim sistematskim pregledima literature koji se usmjerio na stavove i shvatanje zdravstvenih radnika prema FMT za CDI i IBD bilo je istraživanje Liu i sar. (2021.). Rezultati su pokazali da je ukupni nivo znanja zdravstvenih radnika o FMT još uvijek nizak i da obrazovanje može da bude uspješna strategija za njegovo poboljšanje. Pored edukacije studenata medicine i zdravstvenih radnika i društveni mediji mogu da imaju pozitivan uticaj na prihvatanje FMT u javnosti [218]. Malo je tematskih jedinica o FMT u nastavnim programima na medicinskim fakultetima i u zemljama u kojima se FMT izvodi. Istraživanje Madar i sar. (2019.) je pokazalo da su studenti imali prosječno znanje o FMT i preporučili bi je svojim pacijentima, ali više bi morali da znaju koje su indikacije za FMT.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da su se ispitanici uopšteno zanimali da nauče više o ovoj proceduri. A praktično pitanje je kada bi predavanja o FMT trebalo da budu stavljena u nastavni plan i program za studente medicine ^[219].

FMT je već dokazana, visoko uspješna terapijska metoda za liječenje rekurentne CDI. Kako se pojavljuju nove indikacije za FMT, uloga medicinskih sestara će biti od ključnog značaja za uspješno uvođenje ove nove terapijske procedure u kliničku praksu. Njihova uloga u samoj proceduri uključuje pripremu pacijenta, skrining i kontak sa donatorom, asistiranje tokom FMT, njega i praćenje pacijenta nakon urađene procedure. Zbog neobične prirode same procedure, pacijenti često imaju dosta pitanja koja se tiču tretmana i u početku oklijevaju ili se boje ishoda postupka. Odgovarajuća edukacija u skladu sa postojećom literaturom može da pomogne medicinskim sestrama da sa sigurnošću odgovore na sva postavljena pitanja i da obezbjede dobijanje informisanog pristanka za FMT ^[220]. Medicinske sestre su odgovorne, kako profesionalno, tako i etički da budu u toku sa procedurama zasnovanim na dokazima i da ih znaju pravilno da primjene tokom njege pacijenata. Slično našim rezultatima i istraživanje Stevenson (2018.) je pokazalo da mnoge registrovane medicinske sestre nisu bile upoznate sa FMT, naglašavajući potrebu da nauče kako bi mogle da edukuju pacijente i njihove porodice ^[221].

Znanje medicinskih sestara o procedurama prevencije CDI

Smještaj pacijenta u bolesničku sobu u kojoj je prethodni pacijent bio kolonizovan ili inficiran sa MRSA, VRE, *C. difficile*, višestruko otpornim *Acinetobacter sp.* i *Pseudomonas sp.* ili *Candida sp.* predstavlja dodatni činilac rizika za novoprimljenog pacijenta ^[222]. Rezultati ovde provedenog istraživanja su pokazali da je samo polovina ispitanika prije edukacije znalo koji mikroorganizmi mogu da opstanu u neposrednoj okolini pacijenta danima i sedmicama.

Jedan od čestih, ali manje prepoznatih etioloških činilaca za nastanak CDI je hranjenje pacijenata putem sondi i stoma, kao i produžena dijetalna ishrana. U ovom istraživanju 23,3% ispitanika je znalo da procedura hranjenja pacijenta putem enteralnih sondi ili stoma povećava rizik od CDI.

Izmjenjena mikrobiota debelog crijeva javlja se kod pacijenata koji se hrane enteralnom sondom i ove promjene mogu da budu povezane sa povećanom incidencijom dijareje. Hranljive materije, koje se koriste za ishranu pacijenata putem sondi se u potpunosti apsorbuju u tankom crijevu i na taj način se onemogućava ishrana mikrobiote debelog crijeva, jer takva vrsta ishrane nema dijetalnih vlakana, fruktoznih oligosaharida i

preostalog škroba. Uslijed smanjene fermentacije u debelom crijevu posljedično dolazi do smanjenja broja „dobrih“ bakterija, naročito onih koje proizvode butirat neophodan za održavanje crijevne sluznice i bifidobakterija. Na ovaj način se stvaraju povoljni uslovi za kolonizaciju *C. difficile* i razvoj infekcije. Istraživanje koje je provedeno u JIL pokazalo je da je najbolja mogućnost suzbijanja epidemije *C. difficile* kod vitalno ugroženih pacijenata da se izbjegava upotreba profilaktičkih antibiotika i inhibitora protonske pumpe, a u ishrani kritično oboljelih pacijenata trebalo bi da se koriste odgovarajući, nesvarljivi ugljeni hidrati već nakon prve sedmice bolesti ^[223].

Da kod pacijenta koji imaju CDI dolazi do prolazne raznolikosti crijevnog mikrobioma pokazali su rezultati istraživanja Wang i sar. (2020.), gdje se uočavaju nekih bakterijskih rodova, kao što su *Ruminococcaceae* i *Lachnospiraceae* naročito izmjenio. *C. difficile* pozitivni pacijenti koji su hranjeni putem enteralnih sondi imali su povećan broj bakterija iz roda *Bacteroides spp.*, što je bilo u negativnoj korelaciji sa povećanim brojem *C. difficile* ^[153].

Dezinfekcija medicinskih predmeta i bolničkih površina jedan je od bitnih momenata u prevenciji CDI u zdravstvenim ustanovama. Rezultati ove studije su u skladu o procjenjenom znanju medicinskih sestara o dezinfekciji u literaturi. Istraživanja Krause i sar. (2021.) su pokazali da je 51,1% medicinskih sestara znalo pravilno da tumači obim uspješnog dejstva dezinfekcionih sredstava navedenih u uputstvima, a 65,2% medicinskih sestara je znalo kako razblažuje rastvor za dezinfekciju i koliko je vremenski dugo stabilan na sobnoj temperaturi ^[224]. Sličan rezultat zabilježen je i u istraživanja Sahiledengle (2019.) gdje je 87,9% medicinskih sestara znalo kako da pripremi dezinfekcioni rastvor odgovarajuće koncentracije ^[225].

Higijena ruku sredstvima koja u sebu sadrže alkohol nije uspješna u uništavanju spora *C. difficile*, što je i dokazano u studiji Jabbar i sar. (2010.) gdje su spore *C. difficile* i dalje bile prisutne nakon pranja ruku sredstvima na bazi alkohola kod dobrovoljaca ^[226]. Landelle i sar. (2014.) tokom istraživanja otkrili su visoko učešće kontaminiranih ruku sa *C. difficile* kod zdravstvenih radnika nakon kontakta sa inficiranim pacijentima. U ovom istraživanju, medicinske sestre imale su najveću stopu kontaminiranih ruku i zbog toga je neophodno da medicinske sestre imaju neophodno znanje kako bi pravilno njegovale pacijente sa CDI i kako bi spriječile širenje infekcije ^[227]. I u studiji Deyneko i sar. (2016.) primjećeno je da pranje ruku nakon njege pacijenata sa CDI iznosi samo 14,2%. Higijensko trljanje ruku dezinfekcionim sredstvom umjesto pranja ruku u ovoj studiji iznosilo je 33,2%, a korišćenje rukavica tokom njege pacijenata 85,4% ^[228].

Kao jednu od mjera zaštite od koronavirusa u trenutnoj pandemiji, SZO predložila je redovnu upotrebu sredstava za dezinfekciju ruku. Sredstva za dezinfekciju oštećuju virusnu ovojnici, te dolazi do inaktivacije virusa. Istraživanja su pokazala da su alkoholni dezinficijensi uspješniji u deaktivaciji koronavirusa teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (*engl.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) i koronavirusa bliskoistočnog respiratornog sindroma (*engl.* Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV). Alkoholna dezinfekciona sredstva ne djeluju na sve vrste virusa i mikroorganizama (norovirusi i *C. difficile*), ali pošto su od početka pandemije naročito pojačane kontaktne mjere prevencije, kao što su upotreba LZO, veća se pažnja poklanjala učestalom pranju ruku i dezinfekciji površina, došlo je do smanjenja incidencije bolničke CDI ^[229–231]. Takođe, tokom COVID-19 pandemije, zaposleno osoblje u ovde prikazanoj bolnici je nosilo LZO i češće se dezinfikovala bolnička sredina, a posjete pacijentima su bile zabranjene.

Procjena znanja medicinskih sestara o IAD

Han i sar. (2021.) su ispitivali kvalitet života CDI hospitalizovanih pacijenata gdje su dokazali da su zbirni rezultati i fizičkog i mentalnog zdravlja bili značajno niži nego u opštoj populaciji ^[232]. Dijareja se obično smatra najznačajnijim uzročnikom IAD. Ova vrsta dermatitisa kod pacijenta može da uzrokuje bol, poremećaj spavanja i nelagodu, zatim da ima značajan, štetan uticaj na kvalitet života, produženi boravak u bolnici i psihičko blagostanje pacijenata ^[233]. U ovde provedenom istraživanju procjenjivali smo nivo znanja i stavove medicinskih sestara o činiocima rizika, prevenciji i liječenju IAD prije i poslije edukacije. Rezultati su pokazali da je planirani, ciljani edukativni program bio uspješan u poboljšanju znanja ispitanika o prepoznavanju i kategorizaciji IAD pomoću GLOBIAD skale. Većina ispitanika je znala da je IAD naziv za oštećenje kože nastalo zbog kontakta sa urinom ili fecesom, međutim kada se IAD razvije, da lezije nemaju papule ili pustule je prije edukacije znalo samo 38,3% ispitanika, da bi nakon edukacije taj broj iznosio 70,7%.

Studije su pokazale da edukativni programi namjenjeni medicinskim sestrama uspješno povećavaju znanje o IAD. Kim i Lee (2016.) su procjenjivali uticaj edukacije na znanje kliničkih medicinskih sestara i vizuelnu, diferencijalnu dijagnostičku sposobnost klasifikacije dekubitusa i IAD. Program edukacije sastojao se od 50-minutnog predavanja o klasifikaciji IAD i studija slučaja, a prije i poslije edukacije ispitanici su popunjavali test. Rezultati su pokazali statistički značajno veći broj tačnih odgovora na post-testiranje

(75,7%) u poređenju sa 51,3% na prethodnom testiranju ^[234]. U istraživanju Sahin i sar. (2019.) 84,92% medicinskih sestara je izjavilo da je neophodna pravilna procjena i dijagnostikovanje IAD, da se uoči razlika od dekubitusa, međutim većina je imala poteškoće sa kategorizacijom IAD pomoću GLOBIAD skale ^[160]. U postojećoj literaturi ima istraživanja koja procjenjuju znanje i stavove o dekubitusu kod medicinskih sestara i u kakvoj su korelaciji sa odgovarajućom prevencijom ^[235,236], međutim rezultati ovih istraživanja ne mogu da se porede sa procjenom znanja o IAD zbog razlike u etiologiji, prevenciji i liječenju ^[237]. Posmatrajući rezultate ovog istraživanja uočeno je da su ispitanici bolje znali da razlikuju IAD od dekubitusa nakon edukacije. Slični rezultati su zabilježeni u ispitivanju koje su proveli Sahin i sar. (2019.) ^[160].

Poznavanje zaštitne uloge kože i negativnog uticaja inkontinencije može da pomogne medicinskim sestrama u prevenciji IAD. Urin mijenja sastav normalne flore kože i povećava propusnost površinskog sloja (*stratum corneum*), a enzimi iz fecesa doprinose oštećenju kože. Stvaraju se povoljni uslovi da fekalne bakterije mogu da prodiru u kožu, povećavajući rizik od sekundarne infekcije ^[238]. Rezultati o znanju ispitanika o uticaju bakterija na nastanak IAD su u skladu sa ovim literarnim podatkom.

Znanje medicinskih sestara o značaju primjene intrarektalnih katetera

Odavno se u kliničkoj praksi kako bi se smanjio uticaj vlage i enzimske aktivnosti na kožu pacijenata zbog inkontinentne dijareje pokušavalo različitim vrstama nestandardizovanih i neodobrenih sredstava, kao što su krute rektalne cijevi, široki urinarni kateteri i sonde ^[239]. Nova medicinska sredstva kao što su intrarektalni kateteri mogu da se koriste za privremeno liječenje dijareje i FI, za zaštitu perianalne kože i rana i za prevenciju unakrsnih infekcija. Intrarektalni kateteri su prvobitno bili osmišljeni isključivo za pacijente u JIL za liječenje dijareje i FI, za sprečavanje unakrsne infekcije i za zaštitu kože perineuma. Nakon uspješne primjene u JIL, medicinske sestre su prepoznale njihovu prednost u sprečavanju kontaminacije fecesom opekotina i drugih rana, pa su se počeli koristiti i na drugim bolničkim odjeljenjima. Whiteley i sar. (2014.) su u svom istraživanju procjenjivali razloge za umetanje FMS, trajanje i komplikacije povezane sa korišćenjem FMS kod pacijenta koji nisu hospitalizovani u JIL nego na odjelima za akutnu njegu. U ovoj istraživačkoj populaciji nisu uočene značajne komplikacije, ali rezultati ukazuju na to da su stalna edukacija i nadzor medicinskog osoblja od strane iskusnih medicinskih sestara važni za sigurnosti pacijenata, naročito prilikom naduvavanja retencionog balona ^[240].

Iako se intrarektalni kateteri koriste u medicinskoj praksi, većina naših medicinskih sestara nije upoznata sa činjenicom da upotreba katetera za sakupljanje fecesa sprečava stvaranje IAD, kao i da se medicinsko sredstvo FMS koristi kod pacijenata sa nemogućnošću kontrolisanja crijeva i/ili koji imaju više tečnih stolica.

Trenutno dostupni intrarektalni kateteri kao što je Flexi-Seal® imaju indikator koji sprečava da se retencioni balon ne preduva, a širenje *C. difficile* onemogućavaju filteri od aktivnog uglja koji se nalaze na konektoru kolekcione vrećice Flexi-Seal®, što je i potvrđeno u *in vitro* istraživanjima ^[164]. Izuzetno je važno ograničiti kontakt fekalija sa pacijentovom kožom jer može da dođe do brzog nastanka dekubitalne rane. Stojmenski i sar. (2017.) su uspješno izliječili pacijenta sa opsežnim dekubitusom (stadij IV) i infekcijom rane uzrokovane *C. difficile* tako što su kao mjeru prevencije koristili medicinsko sredstvo za privremeno zbrinjavanje fecesa Flexi-Seal®SIGNAL ^[241]. Slični rezultati dobijeni su i u istraživanju Goh i sar. (2014.) ^[162].

Ekonomskom procjenom troškova menadžmenta FI u jedinicama intenzivne njege u dvije bolnice, istraživanje Langill i sar. (2012.) utvrdilo je smanjenje dnevnih troškova za 35-42% upotrebom Flexi-Seal®FMS u odnosu na tradicionalne metode. Studija je takođe pokazala moguće dodatne zdravstvene i ekonomske koristi od prevencije nastanka dekubitusa, što je uobičajena komplikacija FI. Upotreba Flexi-Seal®FMS takođe je dovela i do znatnog smanjenja vremena potrebnog za njegu pacijenata sa IF, što omogućava medicinskim sestrama da više vremena posvete drugim prioritetima ^[242].

Flexi-Seal®FMS je kao medicinsko sredstvo uglavnom uspješno u liječenju dijareje, ipak postoje rijetke, ali ozbiljne komplikacije povezane s njegovom upotrebom. Rektalno krvarenje koje nastaje iz ulceracije zbog pritiska na sluznici rektuma može da bude ozbiljno, posebno u kombinaciji s upotrebom antikoagulanasa. Nekoliko istraživanja u trenutno dostupnoj literaturi je izvjestilo o slučajevima rektalnog krvarenja ^[243,244].

Poznavanje komplikacija povezanih sa medicinskim sredstvom za privremeno zbrinjavanje fecesa važno je za procjenu prilikom postavljanja i da se pacijentima koji koriste Flexi-Seal®FMS osigura bezbjedna njega. Rezultati ovde provedenog istraživanja pokazali su da je prije edukacije 63,3% ispitanika znalo da mora biti oprezan sa upotrebom FMS kod pacijenata sa trombocitopenijom, a mali broj (33,3%) da se FMS smije koristiti kod pacijenata koji su imali operaciju donjeg dijela digestivnog trakta ≤ 12 mjeseci da bi nakon edukacije broj ispitanika sa znanjem ovih tvrdnji bio značajno veći ($p < 0,001$).

Stopa incidencije CDI u bolničkoj sredini

Nadzor nad infekcijama uzrokovanim sa *C. difficile* značajna je komponenta preventivnog programa. Stopa prevalencije CDI pruža širi pregled o ovim infekcijama i ukazuje na područja koja zahtijevaju detaljniji nadzor i zahtijevaju malo vremena. Međutim, stopa incidencije CDI daje korisniju analizu činilaca rizika za CDI, toka i ishoda oboljenja za planiranje preventivnih programa [245].

U ovde provedenom istraživanju prije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije CDI incidencija CDI je iznosila 11,04 na 10.000 pacijent bolničkih dana. Nakon edukacije o mjerama prevencije CDI incidencija je iznosila 6,49 na 10.000 pacijent bolničkih dana. Slične rezultate pokazalo je istraživanje u bolnici sa 304 kreveta u Michiganu (SAD) gdje su istraživači razvili edukativni modul koji je bio usmjeren na opšte informacije o *C. difficile*, patogenezi infekcije i načinu prevencije. Prije edukacije urađeno je testiranje kako bi se utvrdio prethodni nivo znanja, a poslije edukacije urađen je naknadni test da bi se procjenio nivo naučenog znanja. Rezultati su pokazali da edukacija ljekara i medicinskih sestara može da bude uspješan način u prevenciji CDI. Nivo znanja ispitanika prije edukacije sa 70,9% povećao se na 96,9% i bio je u korelaciji sa smanjenjem CDI u ovoj bolnici. Standardni odnos infekcije prije intervencije (januar-februar, 2018.) iznosio je 1,967, nakon intervencije (januar-mart, 2019.) 0,746 [246]. I u istraživanju Pate i sar. (2019.) nakon provedenih strategija prevencije zasnovanoj na dokazima i edukaciji osoblja, došlo je do smanjenja stope infekcije sa 8,4% u 2015. na 6,0% u 2017. godini. Standardni odnos infekcije upoređuje uočeni broj infekcija unutar bolnice sa predviđenim brojem infekcija. Predviđeni broj je procjena zasnovana na nacionalnim podacima i uzima u obzir određene činioce rizika, kao što su vrsta i veličina bolnice, kao i populacija pacijenata. Ako je standardni odnos infekcije manji od 1, broj uočenih infekcija je manji od broja predviđenih infekcija. Standardni odnos infekcije za bolnicu iz ovog istraživanja kretao se od 0,541 do 0,889 [190].

Kvazi-eksperimentalno istraživanje Fabre i sar. (2018.) o uticaju edukacije medicinskih sestara i ljekara na prevenciju i liječenje CDI pokazalo je da je tokom perioda intervencije kvalitet njege poboljšan kod 87% CDI pacijenata. Preporuke tima za edukaciju su prihvaćene kod 43% ispitanika, uz poboljšanje svakodnevne prakse od 50% do 90% slučajeva. Medicinske sestre su više od ljekara, bile zaslužne za održavanje promjena u praksi [247].

Prema trenutno dostupnim podacima ECDC objavljenim 2018. godine, prosječna incidencija CDI bila je najveća u bolnicama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite (5,8

slučajeva/10.000 pacijent-dana), a najniža u zdravstvenim ustanovama primarnog nivoa zdravstvene zaštite (2,8 slučajeve/ 10.000 pacijent-dana). Estonija (12,93 slučajeve/10.000 pacijent-dana), Litvanija (7,88 slučajeve/10.000 pacijent-dana) i Poljska (6,18 slučajeve/10.000 pacijent-dana) imale su najveću stopu incidencije bolničke CDI. Najniža stopa incidencije bolničke CDI bila je u Austriji (1,64 slučajeve/10.000 pacijent-dana), a zatim u Litvaniji (1,71 slučajeve/10.000 pacijent-dana) i Engleskoj i Škotskoj (1,99 slučajeve/10.000 pacijent-dana) ^[86].

Prevenција CDI već duži vremenski period je nacionalni prioritet u SAD, gdje se stalno nastoji da se poboljšaju mjere prevencije infekcija i upravljanje antibioticima kroz širi spektar zdravstvene zaštite. Petersen i sar. (2021.) u svom istraživanju otkrili su sveukupno smanjenje prevalencije bolničke *C. difficile* u SAD sa 10,1 slučajeve na 1.000 otpusta na 8,6 slučajeve na 1.000 otpusta u period od 2016. do 2018. godine, iako je stepen smanjenja varirao u odnosu na geografsku lokaciju i bolnički nivo ^[248].

U Kini, zemlji sa više od 5.000 bolnica sekundarnih i tercijarnih nivoa zdravstvene zaštite, CDI se trenutno ne prijavljuje putem nacionalnih, pokrajinskih ili bolničkih sistema za nadzor nad bolničkim infekcijama. Uprkos tome što je infekcija CDI čest uzročnik dijareje u bolnicama širom svijeta, dijagnostičko testiranje ili smjernice za liječenje nisu dostupne u većini bolnica u Kini. U prospektivnom dvogodišnjem istraživanju Zhang i sar. (2016.), incidencija CDI kod 276 pacijenata sa dijarejom iznosila je 23,1%. Nedostatak dijagnostičkog testiranja na CDI bio je povezan s nepravilnim liječenjem kod 26,4% pacijenata, rizikom od bolničkog prenosa zbog neprimjenjivanja mjera prevencije i rizikom od širenja u zajednici zbog otpuštanja simptomatskih nosilaca toksigenog *C. difficile*. Blaže infekcije i manja incidencija u ovom istraživanju u poređenju sa drugim državama može da se objasni drugačijim i manje patogenim cirkulišućim sojevima *C. difficile* u Kini, kao što je objavljeno u prethodnim kineskim istraživanjima ^[249-251].

CDI je ozbiljna infekcija povezana sa pružanjem zdravstvene zaštite koja se u posljednjem periodu sve više prijavljuje iz bolnicama širom Indije. Tokom istraživanja Singhal i sar. (2018.) provedenog u bolnici tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Mombaiju tokom perioda 2016-2017. godine uočeno je da je prepolovljenja incidencije CDI nakon intenziviranja paketa prevencije CDI. Ukupno 67 pacijenata imalo je CDI sa srednjom incidencom od 0,2/1.000 pacijent-dana ^[252].

Analiza rezultata pacijenata sa CDI je pokazala da su COVID-19 kao primarno oboljenje i razlog hospitalizacije zabilježeni kod 17 (40,47%) pacijenata u drugoj polovini 2020. godine.

Pandemija COVID-19 imala je negativan uticaj na ishod liječenja pacijenata. Većina pacijenata zaraženih sa SARS-CoV-2 primala je antibiotike tokom hospitalizacije.

Istraživanje koje je provedeno u rumunskoj univerzitetnoj bolnici od marta do decembra 2020. godine je pokazalo da je od ukupno 447 (12,5%) pacijenata sa CDI 76 (17,0%) imalo COVID-19. Većinom su to bile starije osobe, sa istorijom konzumiranja alkohola, prethodne hospitalizacije i koji su bili na antibiotskoj terapiji. Liječenje ovih pacijenata zahtijevalo je veće doze vankomicina i više su bili podložni ponavljanju ^[253]. Slične rezultate pokazalo je i istraživanje španskih autora provedeno u dvije bolnice tercijalnog nivoa u periodu od januara 2019. godine do februara 2021. godine. Tokom COVID-19 pandemije stopa incidencije CDI bila je 2,6 na 10.000 bolničkih dana u jednoj bolnici, što je bilo niže od incidencije prije pandemije (4,1 na 10.000 bolničkih dana). U drugoj bolnici incidencija CDI je iznosila 3,9 na 10.000 bolničkih dana i nije se značajno razlikovala od stope prije COVID-19 pandemije (3,7 na 10.000 bolničkih dana) ^[254]. Nasuprot ovim istraživanjima, Lewandowski i sar. (2021.) su otkrili značajno povećanje incidencije CDI tokom pandemije COVID-19 u poređenju sa periodom prije pandemije u jednoj univerzitetnoj bolnici u Varšavi ^[255].

Tokom pandemije COVID-19 usvojene su mnoge preventivne procedure za sprečavanje širenja mikroorganizama u bolničkoj sredini. Ukoliko bi se nastavilo sa njihovom primjenom moglo bi da se dođe do značajnog smanjenja bolničkih infekcija, ali i troškova liječenja pacijenata. Rezultati istraživanja Bentivegna i sar. (2021.) koje se provedeno u univerzitetnoj bolnici u Rimu pokazali su da je incidencija CDI tokom 2020. godine bila značajno niža u odnosu na period 2017-2019. godina. Odjeli na kojima su hospitalizovani pacijenti sa COVID-19 oboljenjem imali su veću incidenciju CDI za razliku od odjela koji nisu bili COVID-19 ^[231].

Rezultati ovde provedenog istraživanja su pokazali da je postojala statistički značajna razlika u distribuciji CDI po mjesecima u posmatranom periodu istraživanja ($p = 0,021$). U drugoj polovini 2019. godine najveći broj slučajeva CDI zabilježen je tokom septembra i novembra, dok su u drugoj polovini 2020. godine to bili jul i decembar.

Prema nedavno objavljenom retrospektivnom istraživanju engleskih autora ukupne kombinovane tromjesečne stope CDI su se smanjile tokom perioda pandemije u odnosu na period prije pandemije. Međutim, ukupne stope CDI u 2020. godini bile su značajno veće za kvartalni period od jula do septembra u odnosu na isto vrijeme 2019. godine ^[256].

U grupi CDI pacijenata u posmatranom periodu tokom 2019. godine najviša stopa incidencije zabilježena na KIB (38,12 slučajeva na 10.000 pacijent-dana), a u 2020. godini

u JIL (12,11 slučajeva na 10.000 pacijent-dana). Najmanja stopa incidencije CDI zabilježena je u 2019. godini na KO (4,56 slučajeva na 10.000 pacijent-dana), a tokom 2020. godine na KOAH (1,1 slučajeva na 10.000 pacijent-dana).

U retrospektivnom istraživanju CDI kod hospitalizovanih pacijenata u Univerzitetском kliničkom centru Tuzla, koje je obuhvatilo period od januara 2009. do juna 2012. godine prosječna stopa incidencije CDI bila je 2,23 na 10.000 dana. Klinike sa najvećom stopom incidencije CDI na 10.000 bolničkih dana bile su: Klinika za ortopediju i traumatologiju (8,41 na 10.000 dana), KOAH (4,14 na 10.000 dana) i Klinika za kardiovaskularne bolesti (4,08 na 10.000 dana) ^[257].

CDI su među najčešćim infekcijama povezanim sa zdravstvenom zaštitom u Srbiji. Srbija je 2013. godine učestvovala u Evropskoj mreži za nadzor nad infekcijama uzrokovanim *C. difficile* (engl. European *Clostridium difficile* Infection Surveillance Network, ECDIS-Net). Pilot studija ECDIS-Net imala je za cilj poboljšanje laboratorijskih kapaciteta i standardizaciju nadzora nad CDI. Učestvovala su dvije klinike Kliničkog centra Srbije (Klinika za infektivne i tropske bolesti i Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju) iz Beograda i jedna opšta bolnica iz Užica. Stope incidencije CDI bile su 19,0 slučajeva/10.000 pacijent-dana na Klinika za infektivne i tropske bolesti, 12,2 slučajeva/10.000 pacijent-dana na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju i 3,9 slučajeva/10.000 pacijent-dana u Opštoj bolnici Užice ^[258]. I jedno drugo istraživanje srbijanskih autora koje je provedeno na Vojnomedicinskoj akademiji tokom sedmo-godišnjeg perioda (januar 2011. do decembar 2017. godine) je pokazalo da je od 553 pacijenta sa dijagnostikovanom CDI 48,5% bili hirurški pacijenti, a 51,5% nehirurški pacijenti. Na osnovu dobijenih rezultata, uključujući značajne razlike u 30-dnevnom mortalitetu, došlo se do zaključka da su nehirurški pacijenti bili više ugroženi od CDI nego hirurški ^[259].

Da su pacijenti u JIL naročito osjetljivi na *C. difficile* potvrdilo je i istraživanje Lee i sar. (2020.) gdje je u periodu od septembra 2017. do marta 2018. godine stopa incidencije iznosila 10,7 slučajeva na 10.000 pacijent-dana ^[260].

Onkološki pacijenti imaju visoke stope CDI zbog većeg broja rizičnih činilaca kao što su ponavljane hospitalizacije, imunosupresija, upotreba antibiotika (bilo u profilaktičke ili terapijske svrhe), hemoterapija i upotrebe enteralne i parenteralne ishrane. CDI kod onkoloških pacijenata imaju direktan uticaj i na tok osnovne bolesti odgađajući tretmane kao što je hemoterapija. Hemoterapijski lijekovi se smatraju nezavisnim činiocima rizika za CDI ^[261,262]. Nekoliko istraživanja koja su se bavila ovom problematikom su sugerisala da je prognoza CDI (30-dnevni mortalitet) lošija kod pacijenata s karcinomom ^[263-265].

Infekcije uzrokovane sa *C. difficile* predstavljaju problem kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom jer je dokazana povezanost ove infekcije sa prekidom komplementarne terapije nakon operacije. U istraživanju Kim i sar. (2022.) incidencija CDI kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom je iznosila 3,6%, a CDI pacijenti su imali veći rizik od curenja kolorektalne anastomoze nakon zatvaranja ileostome [266].

Mjere prevencije doprinijele su smanjenju CDI sa 15% na 4% u italijanskoj bolnici Desio, Lombardija u desetogodišnjem periodu. Samo na internom odjelu 2010. godini 80 pacijenta je imalo CDI, da bi ova infekcija bila dijagnostikovana tokom 2019. godine kod samo 4 pacijenta [267].

U populaciji pacijenata u ovde provedenoj studiji, ukupno je inficirano sa *C. difficile* 64 (55,2%) muških osoba i 52 (44,8) ženskih. Najčešći činioc rizika za CDI u populaciji u odnosu na period prije i poslije ispitivanja bila je starost ≥ 65 godina. Prema nedavno objavljenom retrospektivnom istraživanju američkih autora incidencija CDI je bila konstantno visoka kod muških, međutim, to nije bilo statistički značajno [268]. Rezultati velike španske studije pokazali su da je od ukupnog broja hospitalizacija vezanih za CDI, 54,0% bilo žena, najmanji broj slučajeva CDI je zabilježen u najmlađoj starosnoj grupi, više od polovine slučajeva sa CDI su bili stariji od 75 godina, a svaki četvrti slučaj imao 85 godina i više [269]. Da zbog učestalih hospitalizacija i većeg broja komorbiditeta, osobe starije od 65 godina imaju veći rizični činioc za pojavu infekcija uzrokovanim sa *C. difficile* pokazala su i brojna druga istraživanja [106,109,270,271]. Osnovni mehanizmi zašto se CDI češće javlja i daje težu kliničku sliku kod starije populacije nisu dovoljno razjašnjeni zbog složenosti građe domaćina. Smatra se da više udruženih činilaca kao što su komorbiditeti, polifarmacija i česte hospitalizacije mogu da doprinesu uočenim ishodima infekcije. Međutim, postoje tri potencijalna biološka činioca koji mogu da budu kritični: humoralni odgovor, urođena imunost i crijevna mikrobiota za CDI kod starijih osoba [272].

Porijeklo slučajeva sa CDI

Analiza rezultata ovde provedenog istraživanja je takođe pokazala da je od ukupno 116 hospitalizovanih bolesnika njih 79,3% imalo bolničku CDI, 19,8% vanbolničku stečenu CDI, te kod 0,9% *C. difficile* inficiranih epidemiološka veza je bila nepoznatog porijekla. Prema podacima o CDI pacijentima tokom perioda nadzora, prethodni prijem u ustanove zdravstvene zaštite u poslednja tri mjeseca u odnosu na pojavu CDI zabilježen je kod 56,9% pacijenata, a u najvećem broju to su bile bolnice za akutne poremećaje zdravlja

(50,9%). Kod 69,8% slučajeva CDI radilo se o trenutno posmatranoj bolnici, 4,3% slučajeva bili su porijeklom iz neke druge bolnice, a 5,2% iz ustanova za dugotrajnu njegu.

U istraživanju ECDC iz 20 zemalja EU/EEA koje je 2016. godine obuhvatilo nadzor na CDI u 593 bolnice ukupni rezultati pokazuju da je kod 85,6% slučajeva CDI povezane sa zdravstvenom zaštitom, izvor CDI bila trenutna bolnica, dok je 7,4% slučajeva prijavljeno da CDI potiče iz druge bolnice, a 2,1% iz ustanove za dugotrajnu njegu. Od ukupnog broja prijavljenih slučajeva CDI (3.042), u predhodna 3 mjeseca 62,6% slučajeva je bilo primljeno u ustanove zdravstvene zaštite; a 87,0% od ovih slučajeva je primljeno u bolnicu, a 6,4% slučajeva u ustanove za dugotrajnu njegu ^[86].

Da je prepoznavanje pacijenata sa visokim rizikom od CDI neophodno za uspješnu prevenciju pokazalo je prospektivno istraživanje u univerzitetnoj bolnici u Lionu, Francuska gdje je od ukupno 235 pacijenata sa CDI većina epizoda bila povezana sa zdravstvenom zaštitom (75,5%). Preostali slučajevi bili su vanbolnički (19,6%) i bez poznate epidemiološke povezanosti (5,9%) ^[273]. Prema nedavnom istraživanju rumunskih autora najveći broj pacijenata je takođe imao bolničku CDI (70,5%), dok je vanbolnička bila kod 10,2% pacijenata. Porijeklo CDI nije utvrđeno kod 19,3% pacijenata ^[274].

Suprotno našem istraživanju, u izvještaju o epidemiologiji CDI u belgijskim bolnicama iz 2019. godine udio bolnički slučajeva CDI iznosio je 56%, a vanbolničkih 29% i bio je u povećanju u odnosu na istraživanje koje je provedeno prije deset godina (22%) ^[275]. Slično i Song i sar. (2020.) su u uočili vremenske opadajuće trendove u bolničke CDI (-0,03% godišnje) i uzlazne trendove u vanbolničke CDI (+0,04% godišnje) ^[276].

Osobe koje borave ustanovama za dugotrajnu njegu imaju visok rizik za CDI zbog česte izloženosti antibioticima u populaciji koja je već podložna infekciji zbog starosti, više komorbidetnih stanja i zajedničkih uslova života. Takođe, u ovoj populaciji prisutno je dosta asimptomatskih nosioca *C. difficile* i osoba sa rekurentnom CDI ^[277]. Rezultati istraživanja Pawar i sar. (2012.) su pokazali da je incidencija CDI u ustanovama za dugotrajnu njegu iznosila 2,3 slučaja na 10.000 dana boravka, a stopa recidiva 1,0 na 10.000 dana boravka. Oko 50% slučajeva CDI sa početkom u ustanovama za dugotrajnu njegu je bio više od 4 sedmice nakon otpusta iz bolnice, što naglašava da bi prevencija širenja CDI trebalo da se provodi i nakon otpusta iz bolnica ^[278].

Vrsta CDI i klasifikacija težine osnovne bolesti kod CDI pacijenata

Prema rezultatima ovde provedenog istraživanja, od ukupnog broja CDI slučajeva, kod 62 (53,4%) pacijenata simptomi su bili prisutni na prijemu, a ponovljena CDI zabilježena je kod 27 (23,3%) pacijenata.

Na osnovu pregleda literature Finn i sar. (2021.), rekurentni slučajevi CDI se javljaju kod približno 10-20% CDI pacijenata širom svijeta, srednja stopa recidiva iz svih uključenih studija bila je 17%. Najviše stope zabilježene su u Kanadi (23,7%), Poljskoj (21,7%) i SAD (20,2%) [279]. Prema istraživanju ECDC (2018.), 7,9% slučajeva CDI je klasifikovano kao rekurentne infekcije [86]. Studija koja je provedena u bolnici tercijalnog nivoa u Rumuniji pokazala je da je stopa recidiva CDI bila je 53,84% [280]. Suprotno tome, u studiji iz Tel Aviva 12,7% pacijenta je imalo najmanje jedan utvrđen ponavljeni slučaj CDI [281].

U periodu posmatranja, kod pacijenata sa infekcijom uzrokovanom *C. difficile* najveći broj oboljelih imao je McCabe skor 1 (49,1%), dok ih je nešto manje imalo skor 2 (39,7%), a najmanje skor 3 (10,3%). Za razliku od ovog istraživanja, primjetno je da je u istraživanju ECDC (2018.) 357 (13,9%) od 2.577 slučajeva sa prijavljenim McCabeovim skorom imalo „brzo smrtonosnu osnovnu bolest“, tj. očekivani smrtni ishod za manje od godinu dana [86].

U istraživanju Asensio i sar. (2015.), koje je provedeno u nekoliko španskih i talijanskih bolnica, prikazana je klasifikaciju težine osnovne bolesti (McCabe skor) kod pacijenata sa CDI koja se prilično razlikovala po posmatranim gradovima. U Madridu je najviše pacijenata imalo McCabe skor 1 (59,6%), skor 2 je zabilježen kod 17% pacijenata, a skor 3 kod 23,4%. U Barseloni je 66,7% pacijenata pripadalo kategoriji 1, 0% kategoriji 2 i 33,3% kategoriji 3. U Rimu je takođe najviše pacijenata imalo McCabe skor 1 (82,5%), skor 2 je imalo 4% pacijenata i skor 3 je imalo 13,5% bolesnika [282]. Prema rezultatima istraživanja portugalskih autora ukupno je samo 8 od 53 (15,1%) CDI pacijenata imalo nefatalno osnovno oboljenje [283].

Dužina hospitalizacije u danima CDI pacijenata

Poređenjem rezultata istraživanja nije uočena statistički značajna razlika u trajanju u danima tekuće hospitalizacije između pacijenata sa CDI ispitivanih prije ($16,11 \pm 12,46$) i poslije ($16,88 \pm 12,27$) edukacije o prevenciji CDI.

Slične rezultate značajno duže hospitalizacije bolesnika sa CDI potvrdila su i istraživanja iz Španije (prosječno 31,5 dana) [284], Italije (prosječno 35 dana) [285] i Poljske

(prosječno 21,5 dana) ^[255], međutim u navedenim istraživanjima trajanje hospitalizacije je bilo i znatno duže.

Laboratorijska dijagnostika *C. difficile*

Tokom perioda istraživanja iz ukupnog uzorka pacijenata sa dijagnozom postantimikrobne dijagnoze, laboratorijski je testirano 724 uzoraka stolice za dokazivanje antigen pozitivnih na *C. difficile*. Pozitivnih pacijenata na toksin A i/ili B je bilo 116 (16%), dok kod 608 (84%) nije CDI laboratorijski potvrđena. Primjećena je dominacija toksina A *C. difficile* pozitivnih pacijenata (62,9%) u odnosu na toksin AB *C. difficile* (31,1%) odnosno toksin B *C. difficile* (6%). U posmatranom vremenskom periodu druge polovine 2019. i druge polovine 2020. godine postojao je statistički značajano manji broj pacijenata sa laboratorijski potvrđenom CDI ($p = 0,0001$) što bi moglo da se objasni time da su se zbog COVID-19 pandemije manje i slali uzorci na CDI testiranje, jer su KIB i KIM, kao i dio KUB i hirurške klinike organizovane u COVID-19 klinike.

Neka nedavno objavljena istraživanja su pokazala slične rezultate kada se radi o dijelu laboratorijski dokazane CDI u odnosu na sve testirane bolesnike sa sumnjom na CDI. Rezultati istraživanja Hawes i sar. (2021.) koje je provedeno u bolnici za veterane u Ann Arboru, Michigan od januara 2019. do juna 2020. godine pokazali su da nije došlo do promjene u stopi incidencije CDI, ali se testiranje statistički značajno smanjilo tokom prvog talasa pandemije COVID-19 uprkos povećanju upotrebe antibiotika. Od ukupno 900 EIA, 104 bila su pozitivna. Postotak pozitivnosti CDI testova kretao se od 6% do 22% i nije se značajno razlikovao u periodu prije i poslije pandemije ^[286].

Smanjenje stope incidencije CDI može da bude uzrokovano smanjenjem stope testiranja na CDI, vjerovatno zbog dijareje kao simptoma i kod COVID-19 i kod CDI, manjeg fokusa na druge infektivne bolesti osim COVID-19, ili zbog nedostatka PCR-reagensa sa prioritetom za SARS-CoV-2 testove i nedovoljnim brojem laboratorijskog osoblja. U Nizozemskoj je nedostatak reagensa za PCR testiranja i laboratorijskog osoblja dovelo do toga da se koriste i druge vrste laboratoriskih testova za dokazivanje *C. difficile*, kao što je EIA. Podaci koji su prikupljeni iz 13 bolnica koje su učestvovala u ovom nizozemskom istraživanju su pokazali da je tokom perioda od maja 2019. do januara 2021. godine 57,1 CDI testova urađeno na 1.000 bolničkih prijema, od kojih je 8,0% bilo pozitivnih na *C. difficile*, a 62,3 testa sa 7,6% pozitivnih tokom perioda od maja 2018. do maja 2019. godine. Međutim, kao što su autori ovog istraživanja istakli, mala je vjerovatnoća da je promjena algoritma testiranja dovela do smanjenja incidencije CDI ^[287].

Zbog nedostatka povjerenja u osjetljivost testa EIA na *C. difficile*, neki kliničari pretpostavljaju da početni negativan rezultat može da predstavlja lažno negativan test i zbog toga često šalju uzorke na ponovno testiranje. Ako je prvi *C. difficile* EIA test toksina u stolici bio negativan, ponovno testiranje je nepotrebno i nije isplativo. Ovo su potvrdili u svom istraživanju Mohan i sar. (2006.) gdje su od ukupnog broja pacijenata u ispitivanoj grupi (396), 474 uzorka testirana na *C. difficile* toksin A i toksin B EIA. Kod 78 je urađeno ponovljeno testiranje, a od njih je samo 1 bio pozitivan na *C. difficile* na ponovljenom testiranju (1/78) nakon što je prvobitno bio negativan [288].

Rezultati ribotipizacije u ovde provedenom istraživanju su pokazali da je iz uzoraka pacijenata izolovan ribotip 027, što je u skladu sa podacima istraživanja Rupnik i sar. (2016.) koje je provedeno na uzorcima iz nekoliko zemalja jugoistočne Evrope [289]. Da je incidencija infekcija CDI u Kliničkom centru Srbije i u cijeloj Srbiji u stalnom porastu potvrdilo je istraživanje Jovanović i sar. (2018.) gdje se od 6.164 uzorka stolice poslanih u bakteriološku laboratoriju na kulturu *C. difficile* i utvrđivanje toksina od 2009. do 2013. godine, 28,8% bilo pozitivnih, pokazujući linearni trend rasta. Od 96 izolata, većina (88,5%) je pripadala PCR ribotipu 027 [290].

Za razliku od ovih istraživanja neka druga su pokazala malo učešće pozitivnih testova na *C. difficile*. Tako je u istraživanju Alalawi i sar. (2020.) tokom petogodišnjeg prioda (2013-2018.) urađen test na toksine A i B kod 1.885 hospitalizovanih odraslih pacijenata. Samo 129 pacijenata imalo je pozitivne rezultate testova i utvrđena im je CDI [291].

Analiza podataka pacijenata pokazala je da su pacijenti sa CDI imali značajno veći broj leukocita u perifernoj krvi (prosječno $14,05 \times 10^9/L$), znatno povišene vrijednosti CRP (120,68 mg/L), niže vrijednosti albumina u serumu (prosječno 33,58 g/U) i veće vrijednosti kreatinina u serumu u odnosu na bazalne vrijednosti (prosječno 153,64 $\mu\text{mol/L}$). Slične vrijednosti laboratorijskih parametara kod CDI pacijenata potvrdila su i druga istraživanja [292-294].

Leukocitoza i smanjena bubrežna funkcija smatraju se najvažnijim prediktorima težine bolesti uzrokovane *C. difficile* kod pacijenata sa očuvanim imunskim sistemom. Međutim, stepen leukocitoze, koji se smatra značajnim za tešku bolest, i način na koji se on boduje razlikuju se u zavisnosti od indeksa bodovanja, tj. referentnih vrijednosti laboratorija [295]. U istraživanju Nseir i sar. (2019.) pacijenti sa oboljenjem uzrokovanim *C. difficile* imali su značajno veće prosječne vrijednosti neutrofila, trombocita i CRP u serumu u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata bez CDI. Povišeni nivoi ovih biomarkera u serumu mogu da posluže, kako bi se predvidjeli pojava recidiva i mortaliteta kod pacijenata sa CDAD [296].

Slične rezultate pokazalo je i istraživanje Bendraska i sar. (2020.) gdje su procijenjivali uticaj rezultata osnovnih laboratorijskih parametara na mortalitet kod CDI. Prosječne vrijednosti CRP koncentracije kreatinina, kao i broj leukocita, bili su viši u grupi umrlih pacijenata u odnosu na grupu preživjelih i zajedno sa starijom životnom dobi bili su nezavisni faktori rizika za smrtni ishod i mogu da se koriste kao prediktivni markeri lošeg ishoda kod pacijenata sa CDI [297].

Liječenje pacijenata prije postavljanja dijagnoze CDI

Kod CDI pacijenata utvrđeno je da je od inhibitora protonske pumpe najčešće korišćen pantoprazol i da je poslije edukacije značajno češće korišćen kod pacijenata sa CDI u odnosu na pacijente ispitivane prije edukacije ($p = 0,020$). Inhibitore protonske pumpe najčešće propisuju gastroenterolozi zbog svojeg visokog uspjeha u liječenju simptoma (kao što su žgaravica, refluksni ezofagitis) i prevenciji ulkusa želuca i početnog dijela tankog crijeva. Međutim, u skorije vrijeme, pojavila se zabrinutost zbog veze terapije inhibitorima protonske pumpe i nekoliko mogućih, ozbiljnih neželjenih delovanja, kao što je i CDI [298]. U istraživanju Park i sar. (2019.) upotreba inhibitora protonske pumpe povećala je rizik od CDI za 1,8 puta. Esomeprazol je povećao rizik za nastanak CDI za 1,8 puta, a pantoprazol za 2,0 puta. Rizik za CDI se povećao 4,2 puta kada je period izloženosti PPI bio najmanje 6 dana [299]. Međutim, da lijekovi za smanjenje lučenja želučane kiseline, koje koristi gotovo dvije trećine pacijenata sa CDAD, nisu pogoršali klinički odgovor ili recidiv kada se koriste istovremeno sa fidaksomicinom ili vankomicinom pokazalo je istraživanje Weiss i sar. (2015.). Multivarijantna analiza je pokazala da su leukocitoza, povišen kreatinin i hipalbuminemija, a ne i upotreba inhibitora protonske pumpe bili značajni činioci povezani sa lošim kliničkim odgovorom [300].

Prema podacima o CDI pacijentima, pronizon je tokom perioda istraživanja iz 2019. godine značajno češće korišćen (40,5%) u odnosu na period iz 2020. godine (5,4%).

Objavljeno je nekoliko kliničkih studija koje podržavaju uspjeh kortikosteroida kod pacijenata sa COVID-19 oboljenjem. Retrospektivno istraživanje Wu i sar. (2020.) pokazalo je da upotreba metilprednizolona značajno smanjuje rizik od smrti kod pacijenata sa COVID-19 [301]. U patogenezi infekcije sa *C. difficile* značajnu ulogu ima očuvan imunski odgovor domaćina. Kortikosteroidi djeluju tako što smanjuju inflamatorni odgovor domaćina, pa se zbog toga koriste za liječenje gastrointestinalnih poremećaja. Retrospektivno istraživanje Xu i sar. (2019.) o pojavi CDI kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom je potvrdilo da sistemska primjena kortikosteroida pored antibiotika i nedavne

hospitalizacije predstavlja rizik za infekciju *C. difficile* ^[302]. Međutim, neka druga nedavno objavljena istraživanja, kao što je ono. Carlson i sar. (2021.), pokazala su da su pacijenti koji su uzimali kortikosteroide u poslednjih 90 dana imali manji rizik za nastanak CDI ^[303]. U istraživanju ruskih autora koji su ispitali uticaj CDI na tok COVID-19 oboljenja, upotreba glukokortikoida nije bila prediktor smrtnog ishoda ^[304].

Analiza rezultata ukupnog uzorka pacijenata sa dijagnozom postantimikrobne dijareje pokazala je da je probiotike (*Saccharomyces boulardii*) koristilo 76,7% pacijenata. Razlika u upotrebi probiotika tokom posmatranog perioda istraživanja nije uočena. Prilikom analize podataka, nismo bili u mogućnosti odrediti vrijeme uzimanja probiotika u odnosu na prvu dozu antibiotika. Wombwell i sar. (2021.) su procenjivali uticaj *S. boulardii* u standardnoj dozi na rizik od CDI kod hospitalizovanih pacijenata koji su u terapiji imali propisane i antibiotike često povezane sa CDI. Pacijenti koji su istovremeno sa antibioticima u terapiji koristili i *S. boulardii* imali su manji rizik od CDI u poređenju sa pacijentima koji ga nisu koristili. Pacijenti koji su koristili *S. boulardii* u roku od 24 sata od početka primjene antibiotika pokazali su manji rizik za CDI u poređenju sa onima koji su počeli da koriste *S. boulardii* nakon 24 sata od početka antibiotske terapije ^[305]. Za razliku od ovog istraživanja, Box i sar. (2018.) u svom istraživanju nisu primjetili razliku u stopama CDI kod hospitalizovanih pacijenata koji su primali *i.v.* antibiotike sa ili bez probiotika. Ovo istraživanje je imalo ograničenje koje bi trebalo da se uzme u obzir, da upotreba probiotika nije bila standardizovana i propisivana je po nahođenju ljekara i početkom primjene probiotika u odnosu na početak *i.v.* antibiotske terapije ^[306].

Antibiotska terapija najvažniji je činilac rizika za nastanak infekcije uzrokovane sa *C. difficile*, koji zavisi od vremena izlaganja domaćima antimikrobnim sredstvima, kao i klasi i broju istovremeno primjenjivanih antibiotika. Prije postavljanja dijagnoze CDI 42,2% pacijenta koristilo je u terapiji jedan antibiotik, 25,9% koristilo je istovremeno dva antibiotika, dok je 11,2% liječeno sa tri i više antibiotika, dok 20,7% pacijenata nije koristilo antibiotike u terapiji. Skoro polovina primjenjivanih antibiotika (46,6%) je bila u grupi koja predstavlja visok rizik na nastanak CDI. Da liječenje pacijenata sa više vrsta antibiotika predstavlja rizik za CDI potvrdilo je retrospektivno istraživanje Stevens i sar. (2011.) u kojem je rizik veći za pacijente koji su u terapiji koristili 2, 3 ili 4, 5 i više antibiotika u poređenju sa onima koji su koristili samo jedan ^[307].

Poznavanje rizika od CDI povezanog s klasama antibiotika važno je da bi na vrijeme mogle da se utvrde terapijske zamjene, naročito za one pacijente koji imaju visok rizik za CDI (npr. starije osobe, česte hospitalizacije i pacijenti sa komorbiditetima). Meta-analiza

Teng i sar. (2019.) koja je uključila 5.187 CDI izvještaja prepoznala je antibiotike i klase antibiotika, koje predstavljaju najveći rizik za CDI. Linkozamidi (npr. klindamicin) imali su najveći udio CDI izvještaja, što je predstavljalo 10,4% svih izvještaja. CDI odnos izvještaja (ROR) za klase antibiotika bili su: linkozamidi 46,95, monobaktami 29,97, penicilini 20,05, cefalosporini/monobaktami/karbapenemi 17,28, cefalosporini 15,33, tetraciklini 7,54, makrolidi 5,80, fluorohinoloni 4,94 i trimetoprim-sulfonamidi 3,32 [308].

Kod pacijenata koji su koristili antibiotike prije postavljanja laboratorijske dijagnoze CDI utvrđeno je da su to većinom bili antibiotici iz grupe β -laktamskih antibiotika (54,9%), a zatim iz grupe hinolona (15,2%). Samo kod jednog pacijenta su korišćeni antibiotici iz grupe linkozamina i to klindamicin (0,7%). Uočeno je da su cefalosporini treće generacije (27,2%) najčešće bili korišćeni pojedinačni antibiotici, a zatim ciprofloksacin (18,4%) i imipenem (10,4%). Slične rezultate pokazalo je istraživanje Liliana i sar. (2020.) u kojem su pacijenti sa CDI prethodno najviše koristili cefalosporine (32,6%), fluorohinolone (22,8%), te aminopeniciline (4,8%). Klindamicin je najmanje korišćen u antibiotskoj terapiji (0,5%) [309]. Za razliku od rezultata ovde provedene studije, u istraživanju ruskih autora grupe hospitalizovanih sa CDI najviše bolesnika je prethodno koristilo fluorohinolone (37,5%), azitromicin (20,2%), te ceftriakson (18,3%) [304].

Rezultati istraživanja Merchante i sar. (2022.) su pokazali da nije bilo razlike između ukupne potrošnje antibiotika između ne-COVID-19 perioda (2019. godina) i COVID-19 perioda (2020. godina). Međutim, kada se analiziraju specifične klase antibiotika, došlo je do značajnog povećanja potrošnje određenih visokorizičnih antibiotika, kao što su cefalosporini i karbapenemi. Tokom perioda COVID-19 potrošnja cefalosporina povećala se za 22% [254].

Liječenje pacijenata nakon laboratorijski potvrđene dijagnoze CDI

Tokom periodu istraživanja, u terapiji pacijenata sa dijagnozom postantimikrobne dijareje uzrokovane sa *C. difficile* najčešće su propisivani metronidazol i vankomicin. Inicijalno, prije laboratorijski potvrđene dijagnoze CDI manji broj oboljelih je koristio terapiju. Uočeno je da je, prije postavljanja dijagnoze CDI, metronidazolom oralnim putem visoko statistički značajno češće ($p = 0,005$) liječena primarna (14,8%) od rekurentne CDI (4,5%). Slične rezultate dobijeni su i kod liječenja primarne i ponovljene infekcije sa vankomicinom ($p = 0,006$).

U većini uključenih slučajeva, i *C. difficile* pozitivne i negativne postantibiotske dijareje, u istraživanju Maslennikov i sar. (2022.) kombinacija oralnih antibiotika

(metronidazola i/ili vankomicina) i probiotika *S. boulardii* korišćena je za liječenje. U manjem broju slučajeva ovi lijekovi primjenjivani su odvojeno. Recidiv *C. difficile* nakon uspješnog liječenja oralnim vankomicinom zabilježen je kod samo jednog pacijenta. Ovaj relaps je uspješno liječen kombinacijom oralnog vankomicina i metronidazola [304]. I u istraživanju Marinescu i sar. (2021.) za liječenje CDI pacijenata koristili su se vankomicin (35%), metronidazol (12,5%) i vankomicin/metronidazol (10%), a u određenim slučajevima koristila se kombinacija metronidazol/rifaksimina (10%) i vankomicin/rifaksimina (32%) [310]. Rezultati istraživanja Filippidis i sar. (2022.) su pokazali da je metronidazol češće primijenjivan (83,7%) u poređenju sa pacijentima liječenim vankomicinom (12,1%) i liječenim fidaksomicinom (4,1%). Kompozitni ishod, koji se odnosio na smrtni ishod, klinički neuspjeh ili recidiv je zabilježen kod 39,8% CDI pacijenata. Upotreba metronidazola ili vankomicina bili su činioci povezani sa kompozitnim ishodom pored skora Charlsonovog indeksa komorbiditeta i vrijednosti leukociti > 15 g/L [311]. I istraživanje Tay i sar. (2019.) pokazalo je da je oralni metronidazol, korišćen za teški oblik CDI, bio je povezan s perzistentnom dijarejom, komplikacijama i smrtnim ishodom. Većina CDI pacijenata koristila je oralni metronidazol kao jedini tretman (92,6%) za blagu do umjerenu CDI, 83,9% za tešku, 77% za tešku komplikovanu [312].

Prema rezultatima ovde provedenog istraživanja, postojala je visoko statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u načinu liječenja pacijenata sa CDI na osnovu težine kliničke slike, tako da 54,3% pacijenta nije liječeno u skladu sa smjernicama. Najveća nepravilnost je uočena kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom (85,7%) i sa teškom kliničkom slikom sa komplikacijama (82,6%). Pravilan način izbora liječenja se uglavnom pokazao kod pacijenata sa blagom i/ili umjerenom kliničkom slikom (63,9%). Uočena je statistički značajna razlika i u načinu liječenja CDI kod pacijenata sa primarnom infekcijom i sa ponovljenom infekcijom ($p = 0,006$). Ponovljena infekcija je u 80,8% slučajeva liječena nepravilnim izborom antibiotika, kao i načinom unosa lijeka u organizam. Kod većine oblika ispoljavanja kliničke slike CDI, od pogrešne terapije u preko 50% slučajeva je propisivan metronidazol. Kod blage i/ili umjerene kliničke slike, metronidazol je korišćen nepravilno zato što se radilo o ponovljenoj CDI, a kod teške i teške sa komplikacijama zbog toga što je put unosa lijeka bio pogrešan (*per os*). Vankomicin se kod svih oblika kliničke slike CDI primjenjivao pogrešnim putem unosa lijeka u organizam (*i.v.*) tako da se u 30,7% slučajeva porešno koristio kod lakšog/umjerenog oblika CDI, 28,6% teškog sa komplikacijama i 22,2% kod teškog oblika. Uočeno je da je kombinacija oba lijeka primjenjivana kod svih oblika CDI, a većinom kod teškog oblika kliničke slike (27,8%).

Usklađivanje sa smjernicama za liječenje CDI je neophodno kako bi se pravilno i uspješno liječila CDI i spriječilo ponovno pojavljivanje infekcije. Rezultati istraživanja Aljafel i sar. (2020.) su pokazali da je usklađenost liječenja CDI sa relevantnim globalnim smjernicama bila značajno povezana s kliničkim izlječenjem ^[313].

Pogrešno liječenje CDI pacijenata može da dovede do suboptimalnih režimima, kao što su neizliječenje ili povećani rizik od recidiva ili nepotrebnog uzimanja lijekova i povećanog rizika od nuspojava i povećanih bolničkih troškova. Istraživanje Elbeddini i Gerochi (2021.) o usklađenosti liječenja CDI pacijenata sa preporučenim smjernicama je pokazalo da su se pacijenti sa teškim oblikom CDI najviše liječili suprotno smjernicama (83%), a najvažniji činilac koji je doprinio teškoj CDI bilo je propisivanje pogrešnog antibiotika (72%). Pacijenti koji su primili neodgovarajuću terapiju, takođe su imali višu stopu 30-dnevnog mortaliteta. Blagi do umjereni slučajevi CDI uglavnom su liječeni monoterapijom vankomicinom ili kombinovanom terapijom metronidazol/vankomicin. Kod teške CDI, u više od polovine slučajeva propisivana je monoterapija metronidazolom (55%), a kod ostalih pogrešno liječenih pacijenata sa CDI propisivana je kombinovana terapija ^[314].

Ishod liječenja CDI pacijenata

Prema podacima istraživanjima, komplikovan tok CDI je imalo 42,4% pacijenata, dok je CDI sigurno doprinijela smrtnom ishodu zabilježen kod 12,1% slučajeva i vjerovatno doprinijela smrtnom ishodu kod 6,9%. Letalitet od CDI u drugoj polovini 2019. godine iznosio je 17,6%, a u drugoj polovini 2020. godine 33,3%. Najviša stopa letaliteta je zabilježena u JIL (71,4%). U drugoj polovini 2020. godine zabilježen je pad mortaliteta na većini posmatranih klinika osim na KOAH. Prosječan vremenski period od trenutka postavljanja laboratorijske dijagnoze CDI do smrtnog ishoda zbog sigurne i/ili vjerovatne povezanosti sa CDI iznosio je prije edukacije $12,56 \pm 14,60$ dana, a poslije $12,62 \pm 15,42$ dana. Najveći broj smrtnih ishoda zabilježen je u periodu manjem od 10 dana od trenutka postavljanja laboratorijske dijagnoze CDI 15 (68,2%) i su zabilježeni prije edukacije.

Prema ECDC izvještaju o CDI u Evropi, komplikovan tok CDI, kao što je hospitalizacija uslijed pogoršanja CDI stečene u populaciji, prijem u JIL, operacija toksičnog megakolona ili smrtni ishod prijavljen je kod 499 (16,7%) slučajeva. Podaci o ishodu CDI bile su dostupne za 68,1% slučajeva, od kojih je 79,3% otpušteno živo, a 20,7% je umrlo. Za 3,9% prijavljeno je da je smrt „moguće“ ili „provjereno“ povezana sa CDI, dok kod 11,9% slučajeva smrtni ishod nije ^[86].

Rezultati istraživanja iz Kliničkog centra Srbije su pokazali da se CDAD kod pacijenata najčešće manifestovala kao dijareja (56,7%) i kolitis (32%), dok je kod 8,1% pacijenata dijagnostikovano pseudomembranozni kolitis, a kod jednog pacijenta fulminantni kolitis. Utvrđena je statistički značajna povezanost CDI sa hroničnim zatajenjem bubrega, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, moždanim udarom i hemodijalizom ^[292].

Da je pandemija COVID-19 uticala na težinu oboljenja uzrokovanog *C. difficile* potvrdilo je istraživanje Marinescu i sar. (2020.) u kojem je 45% pacijenata u studijskoj grupi imalo komplikovan tok CDI, a 35% je imalo teški oblik enterokolitisa. Blagi oblik enterokolitisa, kao što su izostanak groznice i odsustvo znakova ileusa, peritonitisa, pseudomembranoznog kolitisa ili povećanog broja leukocita zabilježen je kod samo 20% pacijenata ^[310].

Rezultati retrospektivnog, opservacionog istraživanja engleskih autora ^[315] pokazali su da su bolnički uzrokovana CDI i rekurentna CDI povezane sa značajno većim rizikom od komplikacija ili smrtnog ishoda 12 mjeseci od početne epizode CDI. Teški oblik CDI povezan je sa lošijim ishodom, što je potvrdilo istraživanje Tay i sar. (2019.) u kojem je od 272 pacijenta sa CDI 40% imalo težak oblik. Više komplikacija je zabilježeno kod pacijenata sa teškom CDI 8,9% i kod pacijenta sa teškom, komplikovanom CDI 13,2%. Ukupna 30-dnevna stopa mortaliteta iznosila je 12,5% ^[312]. I u istraživanju Feuerstadt i sar. (2022.) stope mortaliteta kod osoba starijih od 65 godina od CDI su se povećale sa brojem recidiva: 16,4% mortaliteta za one sa prvom epizodom rekurentnog CDI, 30,9% za one sa drugom epizodom i 39,0% za one sa tri i više epizoda rekurentne CDI ^[316].

C. difficile je jedan od glavnih uzročnika dijareje pacijenata u JIL i prevalencija ovih infekcija eksponencijalno raste u odnosu na upotrebu antibiotika i medicinskih uređaja. Rezultati istraživanja Matthaiou i sar. (2019.) su pokazali da je smrtnost u grčkim JIL od svih uzroka kod pacijenata sa dijarejom, CDI i mortalitet kod pacijenata koji je direktno povezan sa infekcijom uzrokovanom sa *C. difficile* iznosio je 28%, 38,5% i 30,8% ^[317].

Ukupna smrtnost u JIL u istraživanju Aguilar i sar. (2020.), koje je provedeno u univerzitetnoj bolnici u Kelnu, iznosila je 56%, što se čini visokom. Međutim, zato što je teško procijeniti specifičan uticaj CDI na smrtni ishod pacijenata sa složenim osnovnim bolestima u JIL, nejasno je koliko su onda CDI uticale na ovakav ishod ^[318].

Filippidis i sar. (2022.) su pokazali da su u velikoj kohorti od 826 pacijenata iz dvije tercijarne bolnice u Švicarskoj, CDI često bila povezana s nepovoljnim ishodima, uključujući recidiv, klinički neuspjeh (do 10. dana liječenja) i/ili smrtnost zbog svih uzroka, koji su bili prisutni kod skoro 40% pacijenata. Stopa mortaliteta osam sedmica od

postavljanja dijagnoze je iznosila 15,3%, a 12,7% pacijenata imalo je klinički neuspjeh liječenja do desetog dana od postavljanja dijagnoze CDI ^[311].

Rezultati ovde provedenog istraživanja koji su potvrđeni multivarijantnom, logističkom regresijskom analizom pokazali su da su starija životna dob, komplikovan tok bolesti, leukocitoza i povećane vrijednosti CRP (> 200 mg/L) bile povezani sa smrtnim ishodom CDI pacijenata. Faktori rizika koji su bili korišćeni u ovom istraživanju su takođe bili povezani sa većim rizikom od smrtnog ishoda u nekoliko drugih istraživanja o CDI ^[319-320].

Troškovi liječenja CDI pacijenata

Analiza rezultata je pokazala da nije uočena razlika u prosječnim troškovima liječenja pacijenata sa CDI u ispitivanom periodu (9715,65 KM; 9529,92 KM). Kao što je moglo da se pretpostavi, najveće troškove liječenja imali su pacijenti koji su bili smješteni u JIL i oni koji su kao osnovno oboljenje imali COVID-19 (u 2020. godini), pa bi ovakav finansijski rezultat liječenja pacijenata sa CDI mogao da se objasni COVID-19 pandemijom.

Istraživanje Sierocka i sar. (2021.) u bolnici u Lodz, Poljska pokazalo je da je prosječna cijena produžene hospitalizacije zbog CDI infekcije (prema prosječnom trošku po osobi po danu) iznosila oko 1.664 €, što je dalo ukupnu vrijednost od oko 88.240,5 € ^[321].

Leblanc i sar. (2017.) u svom istraživanju su takođe potvrdili da su CDI predstavljale veliki klinički i ekonomski teret u Francuskim bolnicima i veliki trošak za nacionalno zdravstveno osiguranje. Ukupni troškovi nacionalnog zdravstvenog osiguranja pacijenata sa primarnom CDI iznosili su 30,7 miliona €, a prosječni trošak po boravku u bolnici bio je $5,267 \pm 3,645$ € ^[322].

Ekonomski teret zbog CDI u bolnicama u Španiji i Italiji je značajan, sa troškovima i do 14.023 € po pacijentu. Na osnovu podataka iz Italije, ekonomski troškovi liječenja pacijenata sa CDI su veći za odrasle osobe sa rekurentnom CDI u odnosu na primarnu. I u Španiji i u Italiji, većina troškova povezanih s CDI kod odraslih i djece nastala je zbog produžene hospitalizacije. Ipak, dužina hospitalizacija se razlikovala između ove dvije zemlje, 6-10 dana u Španiji u odnosu na 19-21 dan u Italiji. Ovo je dovelo do razlike u troškovima, 4.396 € po pacijentu u Španiji; 14.023 € po pacijentu u Italiji ^[282].

U ukupnom uzorku pacijenta sa CDI, oni koji su umrli, a veza sa CDI je bila nepoznata, imali su visoko statistički značajno više prosječne vrijednosti ukupnih troškova u liječenju ($25.210,03 \pm 21.680,35$ KM) u odnosu na pacijente kod kojih je CDI sigurno doprinijela smrti ($6.091,21 \pm 4.252,71$ KM), kao i u odnosu na pacijente koji su otpušteni živi

(8.852,31 ± 7.828,07 KM) ($p = 0,012$) u drugoj polovini 2019. godine. Nije uočena statistički značajna razlika u troškovima liječenja CDI pacijenata u odnosu na ishod oboljenja u drugoj polovini 2020. godine.

U istraživanju Braae i sar. (2020.) o troškovima liječenja CDI pacijenata u Danskim bolnicama, uočene su značajne razlike u kliničkim parametrima i bolničkim troškovima, čak i prije postavljanja dijagnoze CDI. Regresiona analiza je pokazala da CDI značajno povećava troškove liječenja, ali objašnjava samo oko 1/3 uočene razlike ^[323].

Pandemija COVID-19 predstavljala je povećan finansijski pritisak na zdravstvene sisteme i institucije, koje su morale da odgovore na specifične potrebe pacijenata oboljele od COVID-19. Troškovi liječenja hospitalizovanog pacijenta oboljelog od COVID-19 iznose koliko i liječenje tri hospitalizovana pacijenta oboljela od neke druge infektivne bolesti. Ljudski resursi čine najveći udio u ukupnim troškovima po prijemu (50,8%) ^[324,325].

Reveles i sar. (2022.) su istraživali prevalenciju CDI prije (2019. godina) i za vrijeme pandemije COVID-19 (2020. godina) u nacionalnom uzorku bolnica u SAD. Iako se prevalencija CDI smanjila tokom posmatranog perioda (12,2 na 10.000; 8,9 na 10 000, $P < 0,001$), pacijenti sa CDI tokom COVID-19 pandemije imali su veću bolničku smrtnost (5,5%; 7,4%) i viši prosječni trošak liječenja u američkim dolarima (10.832 USD; 12 862 USD) ^[326].

Primjena uspješnih mjera za sprečavanje širenja CDI može da utiče na smanjenje trajanja hospitalizacije pacijenta sa *C. difficile*, kao i ozbiljnost oboljenja i recidiva i da da ekonomsku korist. Problem bolničkih infekcija, uključujući CDI sve češće se povezuje ne samo sa bezbednošću pacijenata, već i sa pitanjima koja imaju ogroman uticaj na finansije bolnica. Produžene hospitalizacije, dodatni troškovi kroz pružanje nestandardnog, nepredviđenog liječenja (uključujući lijekove i dijagnostička ispitivanja) i rizik od potraživanja od strane pacijenata razlozi su zbog kojih bolnice sve češće sagledavaju gubitke uzrokovane liječenjem bolničkih infekcija. Ograničeni prihodi u zdravstvenim sistemima uz stalno povećanje troškova poslovanja zahtjevaju od rukovodilaca bolnica da obezbjede pravilno upravljanje neželjenim događajima (uglavnom uključujući bolničke infekcije) ^[321].

7. ZAKLJUČCI

Svi ispitanici bili su ranije usmeno ili pismeno informisani o prevenciji CDI, a većinom su te informacije dobili tokom školovanja za medicinsku sestru, zatim tokom obavljanja svog posla, dok je manji broj naveo da je o prevenciji CDI informisan tokom posjete medicinske sestre iz tima za kontrolu bolničkih infekcija.

Utvrđene su statistički značajne razlike kod medicinskih sestara na testu znanja o *C. difficile* i CDI nakon edukacije u odnosu na prosječne vrijednosti ukupnog skora na testu prije izvršene edukacije.

Medicinske sestre pokazale su visoko statistički značajno bolje znanje o mjerama prevencije CDI nakon edukacije.

Planiran, ciljani, edukativni program bio je uspješan u poboljšanju znanja ispitanika o prepoznavanju i kategorizaciji dermatitisa povezanog sa inkontinencijom pomoću GLOBIAD skale.

Većina medicinskih sestara prije edukacije nije bila upoznata da upotreba katetera za sakupljanje fecesa sprečava CDI.

U ispitivanoj grupi bolnički liječenih pacijenata, prije edukacije medicinskih sestara o mjerama prevencije, incidencija CDI je iznosila 11,04 na 10.000 pacijent bolničkih dana, a nakon edukacije ona je iznosila 6,49 na 10.000 pacijent bolničkih dana.

Tokom prvog dijela posmatranog perioda, najviša stopa incidencije CDI zabilježena je na Klinici za infektivne bolesti, a najmanja na Klinici za Onkologiju, dok je tokom drugog dijela posmatranog perioda najviša stopa incidencije CDI zabilježena u Jedinici za intezivno liječenje, a najmanja na Klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju.

Prije edukacije muškarci su značajno rjeđe oboljevali od CDI u odnosu na period poslije edukacije, dok su žene prije edukacije češće oboljevale u odnosu na period poslije.

Najčešći činilac rizika za CDI u ispitivanoj grupi u odnosu na period prije i poslije ispitivanja bila je starost ≥ 65 godina.

Postojala je statistički visoko značajna razlika pojave CDI povezane sa zdravstvenom njegovom u odnosu na slučajeve CDI nastale nakon osam nedjelja u vanbolničkim uslovima.

Više od polovine pacijenata sa CDI je imalo prethodni prijem u ustanove zdravstvene zaštite u posljednja tri mjeseca u odnosu na pojavu CDI, a u najvećem broju to su bile bolnice za akutne poremećaje zdravlja.

Kod većine slučajeva CDI radilo se o trenutno posmatranoj bolnici, a u manjem broju slučajeva CDI bile su porijeklom iz neke druge bolnice ili iz ustanova za dugotrajnu njegu.

Od ukupnog broja CDI slučajeva, kod polovine pacijenata simptomi su bili prisutni na prijemu, a oko trećinu činili su oni sa prethodnom epizodom CDI.

Među ispitivanim izolatima primjećena je dominacija toksina A *C. difficile* (62,9%) u odnosu na toksin B i toksin AB *C. difficile*.

Ribotip 027 bio je dominantan među ispitivanim izolatima.

Prema klasifikaciji težine osnovne bolesti (McCabe skor) kod pacijenata sa CDI najveći broj oboljelih imao je skor 1, dok ih je nešto manje imalo skor 2, a najmanji skor 3.

Najveći broj pacijenata imao je leukocitozu, znatno povišene vrijednosti CRP i kreatinina i hipoalbuminemiju u serumu u odnosu na osnovne vrijednosti.

Nakon intervencijskog perioda istraživanja, zabilježen je pad mortaliteta na većini posmatranih klinika, a sama CDI bila je neposredan uzrok smrti kod nešto manje od petine pacijenata.

Činioci rizika za smrtni ishod bili su strarija životna, komplikovani oblik bolesti i leukocitoza, i bili su statistički značajni prediktori za smrtni ishod.

Postojala je statistički značajno viša razlika u primjeni antacida i kortikosteroida kod pacijenata sa CDI u drugom dijelu istraživanja.

Prije postavljanja dijagnoze CDI, najveći broj pacijenta koristio je u terapiji jedan antibiotik (42,2%), manji broj je koristio istovremeno dva antibiotika (25,9%), a najmanji broj je liječen sa tri i više antibiotika (11,2%).

Skoro polovina primjenjivanih antibiotika je bila iz grupe koja predstavlja visok rizik za nastanak CDI, i to većinom iz grupe beta-laktamskih antibiotika, a zatim iz grupe hinolona.

Postojala je visoko statistički značajna razlika u načinu liječenja pacijenata sa CDI na osnovu težine kliničke slike, tako da više od polovine pacijenta nije liječeno u skladu sa propisanim smjernicama.

Postoji značajno finansijsko opterećenje liječenja pacijenata sa CDI. Na većini posmatranih klinika primjećen je pad ukupnih troškova liječenja CDI pacijenta u 2020. godini iako je postojalo statistički značajno povećanje troškova liječenja CDI pacijenta sa COVID-19 oboljenjem u odnosu na CDI pacijente prije COVID-19 pandemije.

8. LITERATURA

1. Sheth PM, Douchant K, Uyanwune Y, Larocque M, Anantharajah A, Borgundvaag E, et al. Correction: Evidence of transmission of *Clostridium difficile* in asymptomatic patients following admission screening in a tertiary care hospital. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219579.
2. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016;40: 95-9.
3. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: Diagnosis and treatments. *BMJ*. 2019; 366:14609.
4. Chandrasekaran R, Borden Lacy D. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41(6): 723-50.
5. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359(18): 1932-40.
6. van Nispen tot Pannerden CM, Verbon A, Kuipers EJ. Recurrent *Clostridium difficile* infection: what are the treatment options? *Drugs*. 2011;71: 853-68.
7. Ma J, Dubberke E. Current management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in adults: a summary of recommendations from the 2017 IDSA/SHEA clinical practice guideline. *Polish Arch Intern Med*. 2019;129: 189-98.
8. Maharshak N, Barzilay I, Zinger H, Hod K, Dotan I. *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(5):e9772.
9. Núñez-Núñez M, Navarro MD, Palomo V, Rajendran NB, del Toro MD, Voss A, et al. The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24: 105-9.
10. van Dorp SM, Kinross P, Gastmeier P, Behnke M, Kola A, Delmée M, et al. Standardised surveillance of *Clostridium difficile* infection in European acute care hospitals: a pilot study, 2013. *Euro Surveill*. 2016;21(29).
11. Ramai D, Noorani A, Ofosu A, Ofori E, Reddy M, Gasperino J. Practice measures for controlling and preventing hospital associated *Clostridium difficile* infections. *Hosp Pract (1995)*. 2019;47: 123-9.
12. Clarkin C, Quist S, Shamis R, King AE, Shah BM. Management of *Clostridioides difficile* Infection. *Crit Care Nurse*. 2019;39: e1–e12.
13. Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, Garenc C, Fortin E, Longtin J, et al. 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: 796-804.
14. Marković-Denić L. Hospital infections: Problem of modern medicine and role of infection control nurse in their prevention. *Sestrin reč*. 2018;21: 4-6.
15. Echaiz JF, Veras L, Zervos M, Dubberke E, Johnson L. Hospital roommates and development of health care-onset *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2014;42: 1109-11.
16. Lavallée JF, Gray TA, Dumville J, Russell W, Cullum N. The effects of care bundles on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Implement Sci*. 2017;12(1): 142.

17. Musuuza JS, Hundt AS, Carayon P, Christensen K, Ngam C, Haun N, et al. Implementation of a *Clostridioides difficile* prevention bundle: Understanding common, unique, and conflicting work system barriers and facilitators for subprocess design. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(8): 880-8.
18. Koo E, McNamara S, Lansing B, Olmsted RN, Rye RA, Fitzgerald T, et al. Making infection prevention education interactive can enhance knowledge and improve outcomes: Results from the Targeted Infection Prevention (TIP) Study. *Am J Infect Control.* 2016;44: 1241-46.
19. Mody L, Krein SL, Saint S, Min LC, Montoya A, Lansing B, et al. A targeted infection prevention intervention in nursing home residents with indwelling devices: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175: 714-24.
20. Barker AK, Ngam C, Musuuza JS, Vaughn VM, Safdar N, AK B, et al. Reducing *Clostridium difficile* in the Inpatient Setting: A Systematic Review of the Adherence to and Effectiveness of *C. difficile* Prevention Bundles. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38: 639-50.
21. Ngam C, Schoofs Hundt A, Haun N, Carayon P, Stevens L, Safdar N, et al. Barriers and facilitators to *Clostridium difficile* infection prevention: A nursing perspective. *Am J Infect Control.* 2017;45: 1363-8.
22. Yates A. Faecal incontinence: a joint approach to guideline development. *Nurs Times.* 2011;107: 12-14.
23. Whiteley I, Sinclair G. Faecal management systems for disabling incontinence or wounds. *Br J Nurs.* 2014;23: 881-5.
24. The Lancet Infectious Diseases. *C. difficile*-a rose by any other name...*Lancet Infect Dis.* 2019 May;19(5): 449.
25. Curry SR. *Clostridium difficile*. *Clin Lab Med.* 2017;37(2): 341-69.
26. Gould LH, Limbago B. *Clostridium difficile* in Food and Domestic Animals: A New Foodborne Pathogen? 2010; 51(5):577-82.
27. Carter GP, Rood JI, Lyras D. The role of toxin A and toxin B in the virulence of *Clostridium difficile*. *Trends Microbiol.* 2012;20: 21-9.
28. Sun X, Savidge T, Feng H. The Enterotoxicity of *Clostridium difficile* Toxins. *Toxins (Basel).* 2010;2: 1848-80.
29. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. Gut Microbes *Clostridium difficile* binary toxin CDT Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes.* 2014;5(1):15-27.
30. Sachsenheimer FE, Yang I, Zimmermann O, Wrede C, Müller L V., Gunka K, et al. Genomic and phenotypic diversity of *Clostridium difficile* during long-term sequential recurrences of infection. *Int J Med Microbiol.* 2018;308: 364-77.
31. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A. *Clostridium difficile* toxins A and B: Insights into pathogenic properties and extraintestinal effects. *Toxins (Basel).* 2016;8: 1-25.
32. Moore P, Kyne L, Martin A, Solomon K, Solomon CK. Germination efficiency of clinical *Clostridium difficile* spores and correlation with ribotype, disease severity and therapy failure. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 9):1405-13.
33. Fatima R, Aziz M. The Hypervirulent Strain of *Clostridium Difficile*: NAP1/B1/027 - A Brief Overview. *Cureus.* 2019;11: 1-8.

34. Bauer MP, Kuijper EJ. Potential Sources of *Clostridium difficile* in Human Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29: 29-35.
35. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicholson S, Shearman S., et al. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011-2014. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24: 724-31.
36. Goldstein EJ, Citron DM, Sears P, Babakhani F, Sambol SP, Gerding DN. Comparative susceptibilities to fidaxomicin (OPT-80) of isolates collected at baseline, recurrence, and failure from patients in two phase III trials of fidaxomicin against *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55: 5194-9.
37. Cartman ST, Heap JT, Kuehne SA, Cockayne A, Minton NP. The emergence of “hypervirulence” in *Clostridium difficile*. *Int J Med Microbiol.* 2010;300: 387-95. doi:10.1016/J.IJMM.2010.04.008
38. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. 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.
39. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol.* 2014; 22(7): 406-16.
40. Baines SD, O'Connor R, Saxton K, Freeman J, Wilcox MH. Activity of vancomycin against epidemic *Clostridium difficile* strains in a human gut model. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63: 520-5.
41. Ali S, Moore G, Wilson AP. Spread and persistence of *Clostridium difficile* spores during and after cleaning with sporicidal disinfectants. *J Hosp Infect.* 2011;79: 97-8.
42. Steiner E, Dago AE, Young DI, Heap JT, Minton NP, Hoch JA, et al. Multiple orphan histidine kinases interact directly with Spo0A to control the initiation of endospore formation in *Clostridium acetobutylicum*. *Mol Microbiol.* 2011;80(3): 641-54.
43. Higgins D, Dworkin J. Recent progress in *Bacillus subtilis* sporulation. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(1): 131-48.
44. Darkoh C, Odo C, DuPont HL. Erratum for Darkoh et al., “Accessory Gene Regulator-1 Locus Is Essential for Virulence and Pathogenesis of *Clostridium difficile*.” *MBio.* 2017; 8(5): e01643-17.
45. Underwood S, Guan S, Vijayashubhash V, Baines SD, Graham L, Lewis RJ, et al. Characterization of the sporulation initiation pathway of *Clostridium difficile* and its role in toxin production. *J Bacteriol.* 2009;191(23): 7296-305.
46. Pereira FC, Saujet L, Tomé AR, Serrano M, Monot M, Couture-Tosi E, et al. The Spore Differentiation Pathway in the Enteric Pathogen *Clostridium difficile*. *PLOS Genet.* 2013;9(10): e1003782.
47. Zhu D, Sorg JA, Sun X. *Clostridioides difficile* biology: Sporulation, germination, and corresponding therapies for *C. difficile* infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8: 29.
48. 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.
49. Pizarro-Guajardo M, Calderón-Romero P, Castro-Córdova P, Mora-Uribe P, Paredes-Sabja D. Ultrastructural Variability of the Exosporium Layer of *Clostridium difficile* Spores. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(7): 2202-9.
50. Francis MB, Allen CA, Shrestha R, Sorg JA. Bile acid recognition by the *Clostridium*

difficile germinant receptor, CspC, is important for establishing infection. *PLoS Pathog.* 2013;9(5): e1003356.

51. Hassoun A. Clostridium difficile associated disease. *BMJ.* 2018;363: 1-4.
52. DePestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of Clostridium difficile Infection. *J Pharm Pract.* 2013;26(5): 464-75.
53. Peters H, Iqbal A, Miller E, Khalid S, Rahman O. Outcomes of Continuous Enteral Vancomycin Infusion in Intensive Care Unit Patients: A Novel Treatment Modality for Severe Clostridium Difficile Colitis. *Cureus.* 2022;14(3): e22872.
54. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(4): 398-408.
55. 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 Suppl 2: 1-26.
56. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 6: 21-7.
57. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kuttu PK; Ad Hoc Clostridium difficile Surveillance Working Group. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(2): 140-5.
58. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe Clostridium difficile-associated disease. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3): 415-22. doi:10.3201/eid1503.080312
59. Roo AC De, Regenbogen SE. Clostridioides difficile Infection: Clostridium difficile Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(2): 49-57.
60. Kim J, Seo MR, Kang JO, Kim Y, Hong SP, Pai H. Clinical characteristics of relapses and re-infections in Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11): 1198-204.
61. 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). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7): e1–e48.
62. Hall JF, Berger D. Outcome of colectomy for Clostridium difficile colitis: a plea for early surgical management. *Am J Surg.* 2008;196(3): 384-8.
63. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med.* 2015;372(9): 825-34.
64. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C, et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med.* 2013(14);173: 1359-67.
65. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, Sauver JL St., et al. The Epidemiology of Community-acquired Clostridium difficile infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1): 89-95.
66. Fawley WN, Davies KA, Morris T, Parnell P, Howe R, Wilcox MH; Clostridium difficile Ribotyping Network (CDRN) Working Group. Enhanced surveillance of Clostridium difficile infection occurring outside hospital, England, 2011 to 2013. *Euro Surveill.* 2016;21(29).
67. 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.
68. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley T V., Paterson DL, Foster NF, et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis.* 2015;15: 516.
 69. Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, Pasculle AW, Shutt KA, Marsh JW, et al. Editor's choice: 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.
 70. 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.
 71. Silva Júnior M. Recent changes in *Clostridium difficile* infection. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(1): 105-9.
 72. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2015;372(16): 1539-48.
 73. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3): 742-8.
 74. Claro T, Daniels S, Humphreys H. Detecting *Clostridium difficile* Spores from Inanimate Surfaces of the Hospital Environment: Which Method Is Best? *J Clin Microbiol.* 2014;52(9): 3426-9.
 75. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7): 1001-10.
 76. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M, Lee TC, Singhal V, Wilson MG, et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;S1198-743X(21)00035-5.
 77. Khanafer N, Vanhems P, Barbut F, Luxemburger C; CDI01 Study group; Demont C, et al. Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe.* 2017;44: 117-23.
 78. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43): 7577-85.
 79. 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.
 80. 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.
 81. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* 2009;98(2): 229-38.
 82. Barker AK, Alagoz O, Safdar N. Interventions to Reduce the Incidence of Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection: An Agent-Based Modeling Approach to Evaluate Clinical Effectiveness in Adult Acute Care Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8): 1192-203.
 83. Adlerberth I, Huang H, Lindberg E, Åberg N, Hesselmar B, Saalman R, et al. Toxin-Producing *Clostridium difficile* Strains as Long-Term Gut Colonizers in Healthy Infants. *J*

Clin Microbiol. 2014;52(1): 173-9.

84. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: The European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014;14(12): 1208-19.
85. Balsells E, Shi T, Leese C, Lyell I, Burrows J, Wiuff C, et al. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2019;9(1): 010407.
86. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections: *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2018. [cited 17 Jun 2021] Available at: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-C-difficile_0.pdf
87. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2018 annual report for the emerging infections program for *Clostridioides difficile* infection. In CDC Emerging Infections Program Healthcare-associated Infections (HAI) [Internet]. CDC, 2018 [cited 17 Jun 2021] Available at: <https://www.cdc.gov/hai/eip/pdf/cdiff/2018-CDI-Report-H.pdf>
88. Mada PK, Alam MU. *Clostridioides Difficile*. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
89. Borren NZ, Ghadermarzi S, Hutfless S, Ananthakrishnan AN. The emergence of *Clostridium difficile* infection in Asia: A systematic review and meta-analysis of incidence and impact. *PLoS One*. 2017;12(5): e0176797.
90. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014: 916826.
91. Deakin LJ, Clare S, Fagan RP, Dawson LF, Pickard DJ, West MR, et al. The *Clostridium difficile* spo0A gene is a persistence and transmission factor. *Infect Immun*. 2012;80(8): 2704-11.
92. Kochan TJ, Somers MJ, Kaiser AM, Shoshiev MS, Hagan AK, Hastie JL, et al. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog*. 2017;13(7): e1006443.
93. Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res*. 2009;50(10): 1955-66.
94. Allegretti JR, Kearney S, Li N, Bogart E, Bullock K, Gerber GK, et al. Recurrent *Clostridium difficile* infection associates with distinct bile acid and microbiome profiles. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(11): 1142-53.
95. Tonna I, Welsby PD. Pathogenesis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Postgrad Med J*. 2005;81(956): 367-9.
96. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2: 16020.
97. Denève C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33 Suppl 1: S24-8.
98. Sun X, Hirota SA. The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Mol Immunol*. 2015;63(2): 193-202.
99. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, Rosenvinge EC von. Pseudomembranous Colitis. *Dis Mon*. 2015;61(5): 181-206.
100. Solomon K. The host immune response to *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Infect Dis*.

2013;1(1): 19-35.

101. Corfield AP, Myerscough N, Longman R, Sylvester P, Arul S, Pignatelli M. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47(4): 589-94.
102. Jarchum I, Liu M, Lipuma L, Pamer EG. Toll-like receptor 5 stimulation protects mice from acute *Clostridium difficile* colitis. *Infect Immun*. 2011;79(4): 1498-503.
103. Yoshino Y, Kitazawa T, Ikeda M, Tatsuno K, Yanagimoto S, Okugawa S, et al. *Clostridium difficile* flagellin stimulates toll-like receptor 5, and toxin B promotes flagellin-induced chemokine production via TLR5. *Life Sci*. 2013;92(3): 211-7.
104. Madan R, Petri WA. Immune responses to *Clostridium difficile* infection. *Trends Mol Med*. 2012;18(11): 658-66.
105. Drudy D, Calabi E, Kyne L, Sougioultzis S, Kelly E, Fairweather N, et al. Human antibody response to surface layer proteins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;41(3): 237-42.
106. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 1: S12-8.
107. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7): 1211-21.
108. Adams SD, Mercer DW. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(4): 450-5.
109. Sakr Y, Moreira CL, Rhodes A, Ferguson ND, Kleinpell R, Pickkers P, et al. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study. *Crit Care Med*. 2015;43(3): 519-26.
110. Jury LA, Tomas M, Kundrapu S, Sitzlar B, Donskey CJ. A *Clostridium difficile* infection (CDI) stewardship initiative improves adherence to practice guidelines for management of CDI. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(11): 1222-4.
111. Caroff DA, Edelstein PH, Hamilton K, Pegues DA; CDC Prevention Epicenters Program. The Bristol stool scale and its relationship to *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol*. 2014;52(9): 3437-9.
112. Thabit AK, Nicolau DP. Lack of Correlation between Bristol Stool Scale and Quantitative Bacterial Load in *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;8: 1-4.
113. Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5): 463-8.
114. Freeman J, Wilcox MH. The effects of storage conditions on viability of *Clostridium difficile* vegetative cells and spores and toxin activity in human faeces. *J Clin Pathol*. 2003;56(2): 126-8.
115. Schutze GE, Willoughby RE; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics*. 2013;131(1): 196-200.
116. Sunkesula VC, Kundrapu S, Muganda C, Sethi AK, Donskey CJ. Does empirical *Clostridium difficile* infection (CDI) therapy result in false-negative CDI diagnostic test results? *Clin Infect Dis*. 2013;57(4): 494-500.
117. Lee HS, Plechot K, Gohil S, Le J. *Clostridium difficile*: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. *Infect Dis Ther*. 2021;10(2): 687-97.

118. Martínez-Meléndez A, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero R, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Treviño L, Garza-González E. Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol*. 2017;23(9): 1552-67.
119. Burnham CAD, Carroll KC. Diagnosis of *clostridium difficile* infection: An ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3): 604-30.
120. Lister M, Stevenson E, Heeg D, Minton NP, Kuehne SA. Comparison of culture based methods for the isolation of *Clostridium difficile* from stool samples in a research setting. *Anaerobe*. 2014;28: 226-9.
121. Brecher SM, Novak-Weekley SM, Nagy E. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections: there is light at the end of the colon. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8): 1175-81.
122. Landry ML, Topal J, Ferguson D, Giudetti D, Tang Y. Evaluation of biosite triage *Clostridium difficile* panel for rapid detection of *Clostridium difficile* in stool samples. *J Clin Microbiol*. 2001;39(5): 1855-8.
123. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 4: S63–S81.
124. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie JL, Chin DL, Wang S, et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11): 1792-801.
125. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, Mach T, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. *Przeegląd Gastroenterol*. 2020;15(1): 1-21.
126. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019;14:8.
127. Kelly BJ, Tebas P. Clinical Practice and Infrastructure Review of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection. *Chest*. 2018;153(1): 266-77.
128. Bakker GJ, Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: Therapeutic Potential for a Multitude of Diseases beyond *Clostridium difficile*. *Microbiol Spectr*. 2017;5(4).
129. 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.
130. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29): 8836-47.
131. Collins J, Auchtung JM. Control of *Clostridium difficile* infection by defined microbial communities. *Microbiol Spectr*. 2017;5(5): 10.1128/microbiolspec.BAD-0009-2016.
132. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(10): 609-20.
133. Choi HH, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc*. 2016;49(3): 257-65.
134. Reigadas E, Bouza E, Olmedo M, Vázquez-Cuesta S, Villar-Gómara L, Alcalá L, et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: experience with lyophilized oral capsules. *J Hosp Infect*. 2020;105(2): 319-24.

135. Walton J, Burns D, Gaele KE. Process and Outcome of Fecal Microbiota Transplants in Patients with Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterol Nurs*. 2017;40(5): 411-9.
136. Gupta A, Ananthakrishnan AN. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14: 17562848211018654.
137. Zhang D, Prabhu VS, Marcella SW. Attributable Healthcare Resource Utilization and Costs for Patients With Primary and Recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9): 1326-32.
138. Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, Corvec S, Guillard T, Cattoir V, et al. Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect*. 2015;91(2): 117-22.
139. Health Quality Ontario. Fecal Microbiota Therapy for *Clostridium difficile* Infection: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(17): 1-69.
140. Merlo G, Graves N, Brain D, Connelly LB. Economic evaluation of fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(12): 1927-32.
141. Rubio-Terrés C, Aguado JM, Almirante B, Cobo J, Grau S, Salavert M, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin in patients 60 years and older with *Clostridium difficile* infection: cost-effectiveness analysis in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(6): 1105-11.
142. Mejia-Chew C, Dubberke ER. *Clostridium difficile* control measures: current and future methods for prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(2): 121-31.
143. Kakkar AK, Shafiq N, Singh G, Ray P, Gautam V, Agarwal R, et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Resource Constrained Environments: Understanding and Addressing the Need of the Systems. *Front Public Heal*. 2020;1: 140.
144. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Clostridium difficile* Infection (CDI) [Internet]. Atlanta, USA; 2020. [cited 26 Jun 2020]. Available at: <http://www.cdc.gov/hai/prevent/tap.html>
145. Kundrapu S, Jury LA, Sitzlar B, Sunkesula VCK, Sethi AK, Donskey CJ. Easily Modified Factors Contribute to Delays in Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: a Cohort Study and Intervention. *J Clin Microbiol*. 2013;51 (7):2365-70.
146. McG Clarkson D. The role of “care bundles” in healthcare. *Br J Heal Care Manag*. 2013;19(2): 63-8.
147. Wasserman S, Messina A. Guide to Infection Control in the Healthcare Setting. Bundles in Infection Prevention and Safety. International Society for Infectious Diseases (ISID) [Internet]. Brookline, USA 2018. [cited 11 Nov 2021]. Available at: https://isid.org/wp-content/uploads/2019/06/ISID_GUIDE_HORIZONTAL.pdf
148. Musuuza JS, Hundt AS, Carayon P, Christensen K, Ngam C, Haun N, et al. Implementation of a *Clostridioides difficile* prevention bundle: Understanding common, unique, and conflicting work system barriers and facilitators for sub-process design. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(8): 880-8.
149. Gase KA, Haley VB, Xiong K, Van Antwerpen C, Stricof RL. Comparison of 2 *Clostridium difficile* surveillance methods: National Healthcare Safety Network’s laboratory-identified event reporting module versus clinical infection surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(3): 284-90.

150. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(10): 1051-4.
151. Kenters N, Huijskens EGW, De Wit SCJ, Sanders IGJM, Van Rosmalen J, Kuijper EJ, et al. Effectiveness of various cleaning and disinfectant products on *Clostridium difficile* spores of PCR ribotypes 010, 014 and 027. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;6: 54.
152. Schoyer E, Hall K. Environmental Cleaning and Decontamination to Prevent *Clostridioides difficile* Infection in Health Care Settings: A Systematic Review. *J Patient Saf*. 2020; 16(3S Suppl 1): S12-S15.
153. Wang D, Dong D, Wang C, Cui Y, Jiang C, Ni Q, et al. Risk factors and intestinal microbiota: *Clostridioides difficile* infection in patients receiving enteral nutrition at Intensive Care Units. *Crit Care*. 2020;24(1): 426.
154. Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W, Nakkala K. The risk of *Clostridium difficile* associated diarrhea in nasogastric tube insertion: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016;48(5): 468-72.
155. Norton C, Whitehead WE, Bliss DZ, Harari D, Lang J. Management of fecal incontinence in adults. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1): 199-206.
156. Stokes AL, Crumley C, Taylor-Thompson K, Cheng A-L. Prevalence of Fecal Incontinence in the Acute Care Setting. *J Wound, Ostomy Cont Nurs*. 2016;43(5): 517-22.
157. Bayón García C, Binks R, De Luca E, Dierkes C, Franci A, Gallart E, et al. Prevalence, management and clinical challenges associated with acute faecal incontinence in the ICU and critical care settings: the FIRST cross-sectional descriptive survey. *Intensive Crit Care Nurs*. 2012;28(4):242-50.
158. Beeckman D, Van den Bussche K, Alves P, Arnold Long MC, Beele H, Ciprandi G, et al. Towards an international language for incontinence-associated dermatitis (IAD): design and evaluation of psychometric properties of the Ghent Global IAD Categorization Tool (GLOBIAD) in 30 countries. *Br J Dermatol*. 2018 Jun;178(6): 1331-40.
159. Bussche K Van den, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman D. The ghent global IAD monitoring tool (GLOBIAD-M) to monitor the healing of incontinence-associated dermatitis (IAD): Design and reliability study. *Int Wound J*. 2018;15(4): 555-64.
160. Şahin F, Karadağ A, Avşar P. A Survey of Turkish Nurses' Knowledge of Incontinence-Associated Dermatitis. *J Wound, Ostomy Cont Nurs*. 2019;46(5): 434-40.
161. Ousey K, Gillibrand W, Lui S. Effective management of acute faecal incontinence in hospital: review of continence management systems. *Frontline Gastroenterol*. 2010;1(2): 94-7.
162. Goh M, Chew MH, Au-Yong PS, Ong CE, Tang CL. Nonsurgical faecal diversion in the management of severe perianal sepsis: A retrospective evaluation of the flexible faecal management system. *Singapore Med J*. 2014;55(12): 635-9.
163. Convatec. Guidelines for the Management of Fecal Incontinence with Flexi-Seal Fecal Management System (FMS) [Internet]. Reading, England 2012. [cited 9 Jun 2020]. Available at: <https://cdnendcritcarewebprod001.azureedge.net/web-media/gnddeiio/guidelines-flexi-seal-signal.pdf>
164. Jones S, Towers V, Welsby S, Wishin J BP. *Clostridium difficile* Containment Properties of a Fecal Management System: An In Vitro Investigation. *Ostomy Wound Manag*. 2011;57(10): 38-49.
165. Daniel ES, Ng A, Johnston MJ, Ong EJ. Rectal bleeding post the use of the Flexi-Seal faecal

- management system. ANZ J Surg. 2018;88(1-2): E83-E84. doi:10.1111/ans.13252.
166. Butts E, Padala SA, Vakiti A, Kota V. Rectovaginal Fistula as a Complication of Fecal Management System. J Investig Med High Impact Case Reports. 2019; 7:2324709619869368.
 167. Morris L. Flexi-Seal ® faecal management system for preventing and managing moisture lesions. Wounds uk. 2011;7(2): 88-93.
 168. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MDRO & CDI Protocol [Internet]. Atlanta, USA; 2020. [cited 25 Feb 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/MDRO/index.html>
 169. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Clostridioides (Clostridium) difficile infections. Surveillance protocol version 2.4 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019. [cited 17 Sep 2019]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/clostridium-difficile-infections-EU-surveillance-protocol-vers2.4.pdf>
 170. 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. Clin Microbiol Infect. 2006;12 Suppl 6: 2-18.
 171. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Pravilnik o mjerama za sprečavanje i suzbijanje infekcija povezanih sa pružanjem usluga zdravstvene zaštite [Internet]. Banja Luka; 2018. Report No.: („Službeni glasnik Republike Srpske“ broj: 11/08-020-23/18). [cited 8 Jul 2019]. Available at: <http://www.vladars.net/srCyr/Vlada/Ministarstva/MZSZ/dokumenti/Documents/Правилник-субијање инфекција.pdf>
 172. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Pravilnik o sprečavanju, ranom otkrivanju i suzbijanju bolničkih infekcija [Internet]. Banja Luka 2020. Report No.: „Službeni glasnik Republike Srpske“ broj 1/2020. [cited 22 Feb 2020] Available at: <https://online.slglasnik.org/sr/pregled>
 173. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Program mjera za sprečavanje i suzbijanje, eliminaciju i eradikaciju zaraznih bolesti za Područje Republike Srpske za 2019. godinu [Internet]. Banja Luka 2019. Report No.: „Službeni glasnik Republike Srpske“ broj 115/18. [cited 13 Jul 2019]. Available at: <https://rzsm.org/images/stories/RZSM/Propisi/MZSZ/Vazeci/108-19 Program mjera za sprecavanje zaraznih bolesti u RS.pdf>
 174. Strom SL. Book review: The adult learner: The definitive classic in adult education and human resource development (7th ed.). Manag Learn. 2014;45(1): 107-9.
 175. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect. 2008; 14 Suppl 5:2-20.
 176. Balsells E, Filipescu T, Kyaw MH, Wiuff C, Campbell H, Nair H. Infection prevention and control of Clostridium difficile: a global review of guidelines, strategies, and recommendations. J Glob Health. 2016;6(2): 020410.
 177. Fayerberg E, Bouchard J, Kellie SM. Knowledge, attitudes and practice regarding Clostridium difficile: A survey of physicians in an academic medical center. Am J Infect Control. 2013;41(3): 266-9.
 178. Kiersnowska ZM, Lemiech-Mirowska E, Semczuk K, Michałkiewicz M, Sierocka A, Marczak M, et al. Level of Knowledge of Medical Staff on the Basis of the Survey in Terms of Risk Management, Associated with Clostridioides difficile Infections. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13): 7060.

179. Kiersnowska ZM, Lemiech-Mirowska E, Michałkiewicz M, Marczak M. Hand hygiene as the basic method of reducing *Clostridium difficile* infections (CDI) in a hospital environment. *Ann Agric Environ Med*. 2021;28(4): 535-40.
180. Domeniconi G, Serafino S, Migone De Amicis M, Formica S, Lanzoni M, Maraschini A, et al. *Clostridium difficile* infection epidemiology and management: Comparison of results of a prospective study with a retrospective one in a reference teaching and research hospital in Northern Italy. *Am J Infect Control*. 2016;44(11): 1214-8.
181. Finnimore K, Smyth W, Carrucan J, Nagle C. Nurses' knowledge, practices and perceptions regarding *Clostridioides difficile*: Survey results. *Infect Dis Heal*. 2022; 21: S2468-0451(22)00047-5.
182. White Mph KA, Barnes LEA, Snyder RL, Fike L V, Kuhar DT, Cochran RL. Making a C-DIFFERENCE: Implementation of a prevention collaborative to reduce hospital-onset *Clostridioides difficile* infection rates. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2022; 2(1):e87.
183. Thandar MM, Matsuoka S, Rahman O, Ota E, Baba T. Infection control teams for reducing healthcare-associated infections in hospitals and other healthcare settings: a protocol for systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(3):e044971.
184. Yeon JH, Shin YS. Effects of Education on the Use of Personal Protective Equipment for Reduction of Contamination: A Randomized Trial. *SAGE Open Nurs*. 2020;10;6: 2377960820940621.
185. Spagnolo AM, Sartini M, Battistella A, Casini B, Lo Pinto G, Schinca E, et al. A *Clostridium difficile* outbreak in an Italian hospital: The efficacy of the multi-disciplinary and multifaceted approach. *J Prev Med Hyg*. 2018;59(2): E132–E138.
186. Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Yamagishi Y, Iwamoto T, et al. A systematic review and meta-analysis of decontamination methods to prevent hospital environmental contamination and transmission of *Clostridioides difficile*. *Anaerobe*. 2022;73: 102478.
187. Tsioutis C, Birgand G, Bathoorn E, Deptula A, ten Horn L, Castro-Sánchez E, et al. Education and training programmes for infection prevention and control professionals: mapping the current opportunities and local needs in European countries. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1): 183.
188. White KA, Soe MM, Osborn A, Walling C, Fike LV, Gould CV, et al. Implementation of the Targeted Assessment for Prevention Strategy in a healthcare system to reduce *Clostridioides difficile* infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(3): 295-301.
189. Koll BS, Ruiz RE, Calfee DP, Jalon HS, Stricof RL, Adams A, et al. Prevention of hospital-onset *Clostridium difficile* infection in the New York metropolitan region using a collaborative intervention model. *J Healthc Qual*. 2014;36(3): 35-45.
190. Pate K, Reece J, Smyre A. A Multifaceted Approach to the Prevention of *Clostridioides (Clostridium) Difficile*. *Clin Nurse Spec*. 2019;33(2): 75–81.
191. Abbett SK, Yokoe DS, Lipsitz SR, Bader AM, Berry WR, Tamplin EM, et al. Proposed Checklist of Hospital Interventions to Decrease the Incidence of Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(11): 1062-9.
192. Burnett E, Corlett J. Understanding risk perceptions and responses of the public and health care professionals toward *Clostridium difficile*: A qualitative interpretive description study. *Am J Infect Control*. 2017;45(2): 133-8.
193. Legenza L, Barnett S, Rose W, Safdar N, Emmerling T, Peh KH, et al. *Clostridium difficile* infection perceptions and practices: A multicenter qualitative study in South Africa. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7: 125.

194. Klatte JM, Myers AL, Livingston RA, Jackson MA. Pediatric physicians' knowledge, attitudes, and beliefs regarding *Clostridium difficile*-associated disease prevention, testing, and treatment. *Am J Infect Control*. 2012;40(6): 577.
195. Aroori S, Blencowe N, Pye G, West R. *Clostridium difficile*: How much do hospital staff know about it? *Ann R Coll Surg Engl*. 2009;91(6): 464-9.
196. Miljković I, Topuz A. The knowledge of nurses about prevention of infections caused by the bacteria *Clostridium difficile*. *Biomedicinska istraživanja*. 2021;12(1): 61-8.
197. Mavros MN, Alexiou VG, Vardakas KZ, Tsokali K, Sardi TA, Falagas ME, et al. Underestimation of *Clostridium difficile* infection among clinicians: an international survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9): 2439-44.
198. Lalithabai DS, Hababeh MO, Wani TA, Aboshaiqah AE. Knowledge, Attitude and Beliefs of Nurses Regarding Antibiotic use and Prevention of Antibiotic Resistance. *SAGE Open Nurs*. 2022;8: 237796082210768.
199. Dingle KE, Didelot X, Quan TP, Eyre DW, Stoesser N, Golubchik T, et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(4): 411-21.
200. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9): 990–1001.
201. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7): 1748-54.
202. Akhondi H, Simonsen KA. Bacterial Diarrhea. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 8 Dec 2022]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551643/>
203. Mullish BH, Williams HRT. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond)*. 2018 Jun;18(3):237-41.
204. Schora DM, Peterson LR, Usacheva EA. Immunological Stability of *Clostridium difficile* Toxins in Clinical Specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(4): 434-8.
205. Bennett A, Nicholson MR, Dunn CR, Hayes DM. Reducing Hospital Acquired *Clostridium Difficile* Infections through Targeted Nursing Interventions. *Am J Infect Control*. 2011;39(5): E107.
206. Carroll KC, Mizusawa M. Laboratory Tests for the Diagnosis of *Clostridium difficile*. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2): 73-81.
207. Blakney R, Yanke E, Fink C, Wigton R, Safdar N. Optimizing diagnostic testing for *Clostridium difficile*: The perceptions of physicians and nurses on when to order testing for *C. difficile*. *Am J Infect Control*. 2015 Aug;43(8): 889-91.
208. Sopena N, Freixas N, Bella F, Pérez J, Hornero A, Limon E, et al. Impact of a training program on the surveillance of *Clostridioides difficile* infection. *Epidemiol Infect*. 2019;147: e231.
209. Aldeyab MA, Devine MJ, Flanagan P, Mannion M, Craig A, Scott MG, et al. Multihospital Outbreak of *Clostridium difficile* Ribotype 027 Infection: Epidemiology and Analysis of Control Measures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(3): 210-9.
210. Wong-McClure RA, Ramírez-Salas E, Mora-Brenes N, Agüero-Sandí L, Morera-Sigler M,

- Badilla-Vargas X, et al. Long term effect of infection control practices and associated factors during a major *Clostridium difficile* outbreak in Costa Rica. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(12): 914-21.
211. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2: S1–S21.
 212. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5): 755-7.
 213. Rajasingham R, Enns EA, Khoruts A, Vaughn BP. Cost-effectiveness of Treatment Regimens for *Clostridioides difficile* Infection: An Evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America Guidelines. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;70(5): 754-62.
 214. Vaishnavi C. Fidaxomicin - the new drug for *Clostridium difficile* infection. *Indian J Med Res*. 2015; 41(4): 398-407.
 215. Biswas JS, Patel A, Otter JA, Wade P, Newsholme W, van Kleef E, et al. Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. 2015;90(3): 267-70.
 216. Gill M, Blacketer C, Chitti F, Telfer K, Papanicolas L, Dann LM, et al. Physician and patient perceptions of fecal microbiota transplant for recurrent or refractory *Clostridioides difficile* in the first 6 years of a central stool bank. *JGH Open*. 2020;4(5): 950-7.
 217. Moossavi S, Salimzadeh H, Katoonizadeh A, Mojarrad A, Merat D, Ansari R, et al. Physicians' Knowledge and Attitude Towards Fecal Microbiota Transplant in Iran. *Middle East J Dig Dis*. 2015;7: 155-60.
 218. Liu Y, Alnababtah K, Cook S, Yu Y. Healthcare providers' perception of faecal microbiota transplantation with *clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a quantitative systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14: 17562848211042679.
 219. Madar PC, Petre O, Baban A, Dumitrascu DL. Medical students' perception on fecal microbiota transplantation. *BMC Med Educ*. 2019;19(1): 368.
 220. Leis S, Borody TJ, Jiang C, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: A 'How-To' guide for nurses. *Collegian*. 2015;22(4): 445-51.
 221. Stevenson E. Registered Nurses' Knowledge and Perception of Fecal Microbiota Transplantation. PhD Thesis. Kean University, Union, NJ. 2018.
 222. Bonadonna L, Briancesco R, Coccia AM. Analysis of Microorganisms in Hospital Environments and Potential Risks. *Indoor Air Qual Healthc Facil*. 2017; 53 -62.
 223. O'Keefe SJ. Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol*. 2010; 6(2): 139-42.
 224. Krause M, Dolák F, Froňková M. The knowledge of nurses on the disinfection of reusable objects and surfaces in clinical practice. *Kontakt*. 2021;23(4): 8-13.
 225. Sahiledengle B. Decontamination of patient equipment: nurses' self-reported decontamination practice in hospitals of southeast Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2019;12(1): 392.
 226. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(6): 565-70.

227. Landelle C, Verachten M, Legrand P, Girou E, Barbut F, Buisson CB. Contamination of Healthcare Workers' Hands with *Clostridium difficile* Spores after Caring for Patients with *C. difficile* Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(1): 10-5.
228. Deyneko A, Cordeiro F, Berlin L, Ben-David D, Perna S, Longtin Y. Impact of sink location on hand hygiene compliance after care of patients with *Clostridium difficile* infection: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2016;16: 203.
229. Prajapati P, Desai H, Chandarana C. Hand sanitizers as a preventive measure in COVID-19 pandemic, its characteristics, and harmful effects: a review. *J Egypt Public Health Assoc*. 2022;97(1): 6.
230. Wee LEI, Conceicao EP, Tan JY, Magesparan KD, Amin IBM, Ismail BBS, et al. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2021;49 (4):469-77.
231. Bentivegna E, Alessio G, Spuntarelli V, Luciani M, Santino I, Simmaco M, et al. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2021; (5): 640-2.
232. Han Z, Lapin B, Garey KW, Donskey CJ, Deshpande A. Impact of *Clostridioides difficile* infection on patient-reported quality of life. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(10): 1339-44.
233. McNichol LL, Ayello EA, Phearman LA, Pezzella PA, Culver EA. Incontinence-associated dermatitis: State of the science and knowledge translation. *Adv Ski Wound Care*. 2018;31(11): 502-13.
234. Lee YJ, Kim JY. Effects of pressure ulcer classification system education programme on knowledge and visual differential diagnostic ability of pressure ulcer classification and incontinence-associated dermatitis for clinical nurses in Korea. *Int Wound J*. 2016; 13 Suppl 1(Suppl 1): 26-32.
235. Cukljek S, Rezic S, Ficko SL, Hosnjak AM, Smrekar M, Ljubas A. Croatian nurses' and nursing students' knowledge about pressure injury prevention. *J Tissue Viability*. 2022;31(3): 453-8.
236. Sengul T, Karadag A. Determination of nurses' level of knowledge on the prevention of pressure ulcers: The case of Turkey. *J Tissue Viability*. 2020;29(4): 337-41.
237. Tay C, Yuh AS, Sheau Lan EL, Ong CE, Aloweni F, Lopez V. Development and validation of the incontinence associated dermatitis knowledge, attitude and practice questionnaire. *J Tissue Viability*. 2020;29(4): 244-51.
238. Lefèvre-Utile A, Braun C, Haftek M, Aubin F. Molecular Sciences Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier. *J Mol Sci*. 2021;22(21): 11676.
239. Benoit RA, Watts C. The effect of a pressure ulcer prevention program and the bowel management system in reducing pressure ulcer prevalence in an ICU setting. *J wound, ostomy, Cont Nurs Off Publ Wound, Ostomy Cont Nurses Soc*. 2007;34(2): 163-75.
240. Whiteley I, Sinclair G, Lyons AM, Riccardi R. A retrospective review of outcomes using a fecal management system in acute care patients. *Ostomy Wound Manag*. 2014;60(12): 37-43.
241. Stojmenski S, Merdzanovski I, Gavrilovski A, Pejnova S, Dzokic G, Tudzarova S. Treatment of decubitus ulcer stage IV in the patient with polytrauma and vertical share pelvic fracture, diagnosed enterocolitis and deep wound infection with *Clostridium difficile* with combined negative pressure wound therapy (NPWT) and faecal manageme. *Maced J Med Sci*. 2017;5(3): 349-51.

- 242.Langill M, Yan S, Kommala D, Michenko M. A budget impact analysis comparing use of a modern fecal management system to traditional fecal management methods in two canadian hospitals. *Ostomy Wound Manage.* 2012;58(12): 25-33.
- 243.Reynolds MG, van Haren F. A case of pressure ulceration and associated haemorrhage in a patient using a faecal management system. *Aust Crit Care.* 2012;25(3): 188-94.
- 244.Mulhall AM, Jindal SK. Massive gastrointestinal hemorrhage as a complication of the Flexi-Seal fecal management system. *Am J Crit Care.* 2013;22(6): 537-43.
- 245.Lavan AH, McCartan DP, Downes MM, Hill ADK, Fitzpatrick F. Monitoring Clostridium difficile infection in an acute hospital: prevalence or incidence studies? *Irish J Med Sci* 2012;181(3): 315-20.
- 246.Jarodiya V, Singh T, Khan ZH. 191 Decreasing Hospital Clostridium difficile Infections: Impact of an Educational Module. *Am J Gastroenterol.* 2019;114: S117.
- 247.Fabre V, Markou T, Sick-Samuels A, Rock C, Avdic E, Shulder S, et al. Impact of Case-Specific Education and Face-to-Face Feedback to Prescribers and Nurses in the Management of Hospitalized Patients with a Positive Clostridium difficile Test. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(10): ofy226.
- 248.Petersen MR, Cosgrove SE, Klein EY, Zhu X, Quinn TC, Patel EU, et al. Clostridioides difficile Prevalence in the United States: National Inpatient Sample, 2016 to 2018. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(9): ofab409.
- 249.Zhang D, Chen J, Zhan H, Huang Y, Chen S, Law F, et al. Clostridium difficile-associated clinical burden from lack of diagnostic testing in a Chinese tertiary hospital. *J Hosp Infect.* 2016; S0195-6701(16)30435-2.
- 250.Dong D, Peng Y, Zhang L, Jiang C, Wang X, Mao E. Clinical and microbiological characterization of Clostridium difficile infection in a tertiary care hospital in Shanghai, China. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(9): 1601-7.
- 251.Tian T-T, Zhao J-H, Yang J, Qiang C-X, Li Z-R, Chen J, et al. Molecular Characterization of Clostridium difficile Isolates from Human Subjects and the Environment. 2016;11(3): e0151964.
- 252.Singhal T, Shah S, Tejam R, Thakkar P. Incidence, epidemiology and control of Clostridium difficile infection in a tertiary care private hospital in India. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(3): 381-4.
- 253.Cojocariu C, Girleanu I, Trifan A, Olteanu A, Muzica CM, Huiban L, et al. Did the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 pandemic cause an endemic Clostridium difficile infection? *World J Clin Cases.* 2021;9(33): 10180-8.
- 254.Merchante N, Chico P, Márquez-Saavedra E, Riera G, Herrero R, González-de-la-Aleja P, et al. Impact of COVID19 pandemic on the incidence of health-care associated Clostridioides difficile infection. *Anaerobe.* 2022;75: 102579.
- 255.Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M, Kucha P, Meler A, Wierzba W, et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Polish Arch Intern Med.* 2021;131(2): 121-7.
- 256.Voona S, Abdic H, Montgomery R, Clarkson A, Twitchell H, Hills T, et al. Impact of COVID-19 pandemic on prevalence of Clostridioides difficile infection in a UK tertiary centre. *Anaerobe.* 2022; 73:102479.
- 257.Ahmetagic S, Salkic N, Ahmetagic A, Custovic A, Tihic N, Smajlovic J, et al. Clostridium difficile infection in hospitalized patients at university clinical center tuzla, bosnia and

- herzegovina: a 4 year experience. *Mater Sociomed.* 2013;25(3): 153-7.
258. Jovanović M, van Dorp SM, Drakulović M, Papić D, Pavić S, Jovanović S, et al. A pilot study in Serbia by European clostridium difficile infection surveillance network. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2020;67(1): 42-8.
259. Šuljagić V, Milenković B, Perić A, Jovanović D, Begović-Kuprešanin V, Starčević S, et al. Healthcare associated *Clostridioides difficile* infection in adult surgical and medical patients hospitalized in tertiary hospital in Belgrade, Serbia: a seven years prospective cohort study. 2019. *Libyan J Med.* 2020;15(1): 1708639.
260. Lee JC, Hung YP, Tsai BY, Tsai PJ, Ko WC. Severe *Clostridium difficile* infections in intensive care units: Diverse clinical presentations. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(6): 1111-7.
261. Abughanimeh O, Qasrawi A, Kaddourah O, Al Momani L, Abu Ghanimeh M. *Clostridium difficile* infection in oncology patients: epidemiology, pathophysiology, risk factors, diagnosis, and treatment. *Hosp Pract (1995).* 2018;46(5): 266-77.
262. Cózar-Llistó A, Ramos-Martinez A, Cobo J. *Clostridium difficile* Infection in Special High-Risk Populations. *Infect Dis Ther.* 2016;5(3): 253-69.
263. Hebbard AIT, Slavin MA, Reed C, Trubiano JA, Teh BW, Haeusler GM, et al. Risks factors and outcomes of *Clostridium difficile* infection in patients with cancer: a matched case-control study. *Support Care Cancer.* 2017;25(6): 1923-30.
264. Larrainzar-Coghen T, Rodríguez-Pardo D, Barba P, Aguilar-Company J, Rodríguez V, Roig G, et al. Prognosis of *Clostridium difficile* infection in adult oncohaematological patients: experience from a large prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(11): 2075-82.
265. Milenković B, Šuljagić V, Perić A, Dragojević-Simić V, Tarabar O, Milanović M, et al. Outcomes of *Clostridioides difficile* infection in adult cancer and non-cancer patients hospitalised in a tertiary hospital: a prospective cohort study. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(e1): e15–e22.
266. Kim Y Il, Yu CS, Kim YS, Kim CW, Lee JL, Yoon YS, et al. *Clostridium difficile* infection after ileostomy closure and anastomotic failure in rectal cancer surgery patients. *BJS Open.* 2022; 6(2): zrac026.
267. Intra J, Carcione D, Sarto C, Brambilla P. A significant decreased in the frequency of *Clostridioides difficile* infection at the Italian Hospital of Desio over the last decade. *Anaerobe.* 2021;70: 102376.
268. Ling J, Geetha SD, Amundsen T, Zamarripa A, Badillo R, Thosani N, et al. S0159 Role of Gender in the Incidence and Mortality of *Clostridium difficile* Infections in the United States: Results From the National Inpatient Sample Database 2012–2017. *Am J Gastroenterol.* 2020;115: S68.
269. Esteban-Vasallo MD, Naval Pellicer S, Domínguez-Berjón MF, Cantero Caballero M, Asensio, Saravia G, et al. Age and gender differences in *Clostridium difficile*-related hospitalization trends in Madrid (Spain) over a 12-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(6): 1037-44.
270. Bednarska A, Bursa D, Podlasin R, Paciorek M, Skrzat-Klapaczyńska A, Porowski D, et al. Advanced age and increased cRp concentration are independent risk factors associated with *Clostridioides difficile* infection mortality. *Sci Rep.* 2020;10(1): 14681.
271. Caupenne A, Ingrand P, Ingrand I, Forestier E, Roubaud-Baudron C, Gavazzi G, et al. Acute *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Persons Aged 75 and Older: 30-Day

- Prognosis and Risk Factors for Mortality. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(1): 110-4.
272. Shin JH, High KP, Warren CA. Older Is Not Wiser, Immunologically Speaking: Effect of Aging on Host Response to *Clostridium difficile* Infections. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(7): 916-22.
273. Khanafer N, Oltra L, Hulin M, Dauwalder O, Vandenesch F, Vanhems P. *Clostridium difficile* infection in a French university hospital: Eight years of prospective surveillance study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(23): e3874.
274. Popescu GA, Serban R, Pistol A, Niculcea A, Preda A, Lemeni D. The Recent Emergence of *Clostridium difficile* Infection in Romanian Hospitals is Associated with a High Prevalence of Polymerase Chain Reaction Ribotype 027. *Balk Med J.* 2018;35(2): 191-6.
275. Mortgat L, Duysburgh E. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections in Belgian hospitals: Report 2020 (Catry B., Ed) [Internet]. Brussels, Belgium: Sciensano; 2021. [cited 15 Aug 2022] Available at: https://www.sciensano.be/sites/default/files/report_2020_cdif_v6.pdf
276. Song J, Cohen B, Zachariah P, Liu J, Larson EL. Temporal change of risk factors in hospital-acquired *Clostridioides difficile* infection using time-trend analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(9): 1048-57.
277. Jump RLP, Donskey CJ. *Clostridium difficile* in the Long-Term Care Facility: Prevention and Management. *Curr Geriatr Rep.* 2015;4(1): 60-9.
278. Pawar D, Tsay R, Nelson DS, Elumalai MK, Lessa FC, McDonald LC, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in Long-Term Care Facilities in Monroe County, New York. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(11): 1107-12.
279. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis.* 2021;21: 456.
280. Negrut N, Bungau S, Behl T, Khan SA, Vesa CM, Bustea C, et al. Risk Factors Associated with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Healthcare.* 2020;8(3): 352.
281. Na'amnih W, Adler A, Miller-Roll T, Cohen D, Carmeli Y. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection in a tertiary hospital in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(7): 1281-8.
282. Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, Grau S, Hart WM, Isidoro B, et al. The impact of *Clostridium difficile* infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: A matched cohort study. *Int J Infect Dis.* 2015;36: 31-8.
283. Oleastro M, Coelho M, Gião M, Coutinho S, Mota S, Santos A, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 - the recent experience of a regional hospital. *BMC Infect Dis.* 2014;14: 209.
284. Monge D, Millán I, González-Escalada A, Asensio Á. Efecto de la infección por *Clostridium difficile* sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(10): 660-4.
285. Granata G, Bartoloni A, Codeluppi M, Contadini I, Cristini F, Fantoni M, et al. The Burden of *Clostridioides Difficile* Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid). *J Clin Med.* 2020;9(12): 3855.
286. Hawes AM, Desai A, Patel PK. Did *Clostridioides difficile* testing and infection rates change during the COVID-19 pandemic? *Anaerobe.* 2021;70: 102384.
287. Vendrik KEW, Baktash A, Goeman JJ, Harmanus E, Notermans DW, De Greeff SC, et al. Comparison of trends in *Clostridioides difficile* infections in hospitalised patients during the

- first and second waves of the COVID-19 pandemic: A retrospective sentinel surveillance study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;19: 100424.
288. Mohan SS, McDermott BP, Parchuri S, Cunha BA. Lack of Value of Repeat Stool Testing for *Clostridium difficile* Toxin. *Am J Med.* 2006;119(4): 356.e7-8.
289. Rupnik M, Tambic Andrasevic A, Trajkovska Dokic E, Matas I, Jovanovic M, Pasic S, et al. Distribution of *Clostridium difficile* PCR ribotypes and high proportion of 027 and 176 in some hospitals in four South Eastern European countries. *Anaerobe.* 2016;42: 142-4.
290. Jovanović M, Drakulović M, Tošić T, Stošović R, Jovanović S. Occurrence of *Clostridium difficile* infections in Serbia and high proportion of PCR ribotype 027 strains in two hospitals in Belgrade. *Anaerobe.* 2018;51: 64-7.
291. Alalawi M, Aljahdali S, Alharbi B, Fagih L, Fatani R AO. *Clostridium difficile* infection in an academic medical center in Saudi Arabia: prevalence and risk factors. *Ann Saudi Med.* 2020;40(4): 305-9.
292. Stojanović P. Analysis of risk factors and clinical manifestations associated with *Clostridium difficile* disease in Serbian hospitalized patients. *Brazilian J Microbiol.* 2016;47: 902-10.
293. Demir KK, Cheng MP, Lee TC. Predictive factors of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients with new diarrhea: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13 (12): e0207128.
294. Teja B, Alibhai N, Rubenfeld GD, Taggart LR, Jivraj N, Hirji SA, et al. Prevalence of *Clostridioides difficile* Infection in Critically Ill Patients with Extreme Leukocytosis and Diarrhea. *Infect Dis Rep.* 2021;13(1): 18-22.
295. Vargas E, Apewokin S, Madan R. Role of the leukocyte response in normal and immunocompromised host after *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2017;45: 101-5.
296. Nseir W, Khamisy-Farah R, Amara A FR. The Prognostic Value of Inflammatory Markers in *Clostridium difficile*-associated Diarrhea. *Isr Med Assoc J.* 2019;21(10): 658-61.
297. Bednarska A, Bursa D, Podlasin R, Paciorek M, Skrzat-Klapaczyńska A, Porowski D, et al. Advanced age and increased CRP concentration are independent risk factors associated with *Clostridioides difficile* infection mortality. *Sci Rep.* 2020;10(1): 14681.
298. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Cristina Stoica O, Maria Singeap A, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(35): 6500-15.
299. Park YH, Seong JM, Cho S, Han HW, Kim JY, An SH, et al. Effects of proton pump inhibitor use on risk of *Clostridium difficile* infection: a hospital cohort study. *J Gastroenterol.* 2019;54(12): 1052-60.
300. Weiss K, Louie T, Miller MA, Mullane K, Crook DW, Gorbach SL. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015;2(1): e000028.
301. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7): 934-43.
302. Xu H, Tang H, Xu T, Xiao M, Li J, Tan B, et al. Retrospective analysis of *Clostridium difficile* infection in patients with ulcerative colitis in a tertiary hospital in China. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1): 3.
303. Carlson TJ, Gonzales-Luna AJ, Wilcox MF et al. Corticosteroids Do Not Increase the

- Likelihood of Primary *Clostridioides difficile* Infection in the Setting of Broad-Spectrum Antibiotic Use. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(10): ofab419.
304. Maslennikov R, Ivashkin V, Ufimtseva A, Poluektova E, Ulyanin A. *Clostridioides difficile* co-infection in patients with COVID-19. *Future Microbiol.* 2022;17: 653-63.
 305. Wombwell E, Patterson ME, Bransteitter B, Gillen LR. The Effect of *Saccharomyces boulardii* Primary Prevention on Risk of Hospital-onset *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Patients Administered Antibiotics Frequently Associated With *C. difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9): e2512–e2518.
 306. Box MJ, Ortwine KN, Goicoechea M. No Impact of Probiotics to Reduce *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Patients: A Real-world Experience. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12): ofy192.
 307. 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.
 308. Teng C, Reveles KR, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. *Clostridium difficile* Infection Risk with Important Antibiotic Classes: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2019;16(5): 630-5.
 309. Liliana B, Miruna D, Manuela A, Alina I, Caterina D, Anghel L, et al. Epidemiological Aspects of *Clostridium Difficile* Infection in the Southeast Region of Romania. *ARS Medica Tomitana.* 2019;25: 107-13.
 310. Marinescu AR, Laza R, Filaret Musta V, Cut TG, Dumache R, Tudor A, et al. medicina *Clostridium Difficile* and COVID-19: General Data, Ribotype, Clinical Form, Treatment-Our Experience from the Largest Infectious Diseases Hospital in Western Romania. *West Rom Med.* 2021;57(10): 1099.
 311. Filippidis P, Kampouri E, Woelfle M, Badinski T, Croxatto A, Galperine T, et al. Treatment and Outcomes of *Clostridioides difficile* Infection in Switzerland: A Two-Center Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;11(13): 3805.
 312. Tay HL, Chow A, Ng M, Lye DC. Risk factors and treatment outcomes of severe *Clostridioides difficile* infection in Singapore. *Sci Rep.* 2019;9: 13440.
 313. Aljafel NA, Al-Shaikhy HH, Alnahdi MA, Thabit AK. Incidence of *Clostridioides difficile* infection at a Saudi Tertiary Academic Medical Center and compliance with IDSA/SHEA, ACG, and ESCMID guidelines for treatment over a 10-year period. *J Infect Public Health.* 2020;13(8): 1156-60.
 314. Elbeddini A, Gerochi R. Treatment of *Clostridium difficile* infection in community teaching hospital: a retrospective study. *J Pharm Policy Pract.* 2021;14(1): 19.
 315. Enoch DA, Murray-Thomas T, Adomakoh N, Dedman D, Georgopali A, Francis NA, et al. Risk of complications and mortality following recurrent and non-recurrent *Clostridioides difficile* infection: a retrospective observational database study in England. *J Hosp Infect.* 2020;106(4): 793-803.
 316. Feuerstadt P, Nelson WW, Drozd EM, Dreyfus J, Dahdal DN, Wong AC, et al. Mortality, Health Care Use, and Costs of *Clostridioides difficile* Infections in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2022; 23(10):1721-8.e19.
 317. Matthaïou DK, Delga D, Daganou M, Koutsoukou A, Karabela N, Mandragos KE, et al. Characteristics, risk factors and outcomes of *Clostridium difficile* infections in Greek Intensive Care Units. *Intensive Crit Care Nurs.* 2019;53: 73-8.

318. Aguilar RC, Salmanton-García J, Carney J, Böll B, Kochanek M, Jazmati N, et al. Clostridioides difficile infections in the intensive care unit: a monocentric cohort study. *Infection*. 2020;48(3): 421-7.
319. Czepiel J, Krutova M, Mizrahi A, Khanafer N, Enoch DA, Patyi M, et al. Mortality Following Clostridioides difficile Infection in Europe: A Retrospective Multicenter Case-Control Study. *Antibiotics*. 2021;10(3): 299.
320. Marincu I, Bratosin F, Vidican I, Cerbu B, Turaiche M, Tirnea L, et al. Predictive Factors for the First Recurrence of Clostridioides difficile Infection in the Elderly from Western Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9): 439.
321. Sierocka A, Kiersnowska Z, Lemiech-Mirowska E, Marczak M. Costs Associated with the Treatment of Clostridioides Difficile Infections. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14): 7647.
322. Leblanc S, Blein C, Andremont A, Bandinelli PA, Galvain T. Burden of Clostridium difficile Infections in French Hospitals in 2014 from the National Health Insurance Perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(8): 906-11.
323. Braae UC, Møller FT, Ibsen R, Ethelberg S, Kjellberg J, Mølbak K. The Economic Burden of Clostridioides difficile in Denmark: A Retrospective Cohort Study. *Front Public Health*. 2020;8: 562957.
324. Seringa J, Pedreiras S, Freitas MJ, De Matos RV, Rocha J, Millett C, et al. Direct Costs of COVID-19 Inpatient Admissions in a Portuguese Tertiary Care University Centre. *Port J Public Heal*. 2022;40(1): 26-34.
325. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55 (3): 105924.
326. Reveles KR, Frei AL, Strey KA, Young EH. Prevalence and Health Outcomes of Clostridioides difficile Infection During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a National Sample of United States Hospital Systems. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9 (9): ofac441.

9. PRILOZI

9.1. PRILOG 1

Anketni upitnik za procjenu prevencije *Clostridium difficile* infekcije (CDI)

Poštovani/a,

Ovaj anketni upitnik namjenjen je za procjenu znanja, stavova i percepcije medicinskih sestara o postupcima prevencije infekcije uzrokovanih sa *Clostridium difficile*. Molimo Vas da iskreno i dobronamjerno odgovorite na ponuđena pitanja. Pitanja pročitajte pažljivo prije nego što odgovorite. Označite samo jedan odgovor na ponuđena pitanja, ali koristite i polja za vaše komentare kako biste zabilježili podatke prema potrebi - takvi komentari mogu nam pomoći u fokusiranju na eventualne dodatne mogućnosti prevencije. Anketa je u potpunosti anonimna i neće se koristiti ni u jednu drugu svrhu osim za izradu naučno-istraživačkog rada.

Hvala Vam na saradnji!

Demografski podaci:

Pol:

- Ženski
 Muški

Godine starosti:

Završen stepen obrazovanja:

- srednja medicinska škola
 viša medicinska škola
 fakultet zdravstvene njege - I ciklus / visoka medicinska škola
 fakultet zdravstvene njege - II ciklus (master)

Godine radnog staža:

Područje rada - Klinika:

- Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje
 Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane
 Klinika za unutrašnje bolesti
 Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju
 Klinika za infektivne bolesti
 Klinika za onkologiju

Da li ste do sada bili informisani (usmeno, pismeno) o prevenciji infekcija uzrokovanih *Clostridium difficile*?

- Da
 Ne

Ako jeste, kada ste dobili te informacije:

- Tokom školovanja za medicinsku sestru
 Tokom obavljanja svog posla
 Tokom neformalne posjete mikrobiologa
 Tokom posjete medicinske sestre iz tima za kontrolu infekcija

Infrastrukturni kapaciteti u sprovođenju prevencije

1. Da li se na vašoj Klinici sprovodi kontinuirana edukacija o prevenciji infekcija uzrokovanim *C. difficile*?

- Da
 Ne
 Ne znam

2. Da li na vašoj Klinici postoji tim/radna grupa koja se bavi prevencijom CDI?

- Da
 Ne
 Ne znam

3. Da li vaša Klinika ima medicinske sestre koje su angažovane na aktivnostima prevencije CDI?

- Da
 Ne
 Ne znam

4. Da li vaša Klinika ima ljekara koji je angažovan na aktivnostima prevencije CDI?

- Da
 Ne
 Ne znam

Komentar: (molimo Vas da navedete broj pitanja na koji imate komentar): _____

I Edukacija

Edukacija je proces sticanja znanja i vještina neophodnih za uspješno obavljanje određenih poslova. Ostvaruje se putem obrazovanja i praktičnih primjera, a rezultat edukativnih programa je trajna promjena ponašanja.

5. Da li se na vašoj Klinici sprovodi kontinuirana edukacija o pravilnoj higijeni ruku svom zaposlenom osoblju (i medicinskom i nemedicinskom)?

A. Po potrebi npr. za vrijeme epidemije

- Da
 Ne
 Ne znam

B. Redovno, najmanje jednom godišnje

- Da
 Ne
 Ne znam

6. Da li se na vašoj Klinici sprovodi kontinuirana edukacija o pravilnoj upotrebi lične zaštitne opreme (LZO) za sve osoblje koje koristi LZO?

A. Po potrebi npr. za vrijeme epidemije

- Da
 Ne
 Ne znam

B. Redovno, najmanje jednom godišnje

- Da
 Ne
 Ne znam

7. Ako ste na predhodno pitanje odgovorili sa "Da", onda da li edukacija o pravilnoj upotrebi LZO obuhvatala: (Ako ste odgovorili na predhodno pitanje sa "Ne" ili "Neznam" odaberite odgovor "N/O")

A. Koji su to dijelove LZO? Da Ne Ne znam

B. Kako obući LZO? Da Ne Ne znam

C. Kako skinuti LZO? Da Ne Ne znam

D. N/O

8. Da li se na vašoj Klinici sprovodi edukacija o protokolima za kontaktne mjere zaštite od CDI svom zaposlenom osoblju (i medicinskom i nemedicinskom)?

A. Po potrebi npr. za vrijeme epidemije

- Da
 Ne
 Ne znam

B. Redovno, najmanje jednom godišnje

- Da
 Ne
 Ne znam

9. Ako ste na predhodno pitanje odgovorili sa "Da", da li onda edukacija o protokolima kontaktnih mjera zaštite uključuje: (Ako ste izabrali odgovor "Ne" ili "Neznam" odaberite "N/O")

- A. Korištenje brošura o prevenciji infekcije ? Da Ne Ne znam
B. Korištenje namjenske ili jednokratne opreme? Da Ne Ne znam
C. Izolacija pacijenta (tj. u jednokrevetnu sobu ili kohortiranje sa CDI pacijentima)? Da Ne Ne znam
D. N/O

10. Da li se na vašoj Klinici sprovodi edukacija o čišćenju / dezinfekciji bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI svom osoblju sa ovom odgovornošću?

- A. Po potrebi npr. za vrijeme epidemije
 Da
 Ne
 Ne znam
- B. Redovno, najmanje jednom godišnje
 Da
 Ne
 Ne znam

11. Ako ste na predhodno pitanje odgovorili sa "Da", onda da li edukacija za čišćenje / dezinfekciju uključuje: (Ako ste izabrali odgovor "Ne" ili "Neznam" odaberite "N/O")

- A. Čišćenje / dezinfekcija površina iz neposredne pacijentove okoline
 Da Ne Ne znam
- B. Čišćenje / dezinfekcija medicinske opreme koju koristi više pacijenata
 Da Ne Ne znam
- C. Upotrebu dezinfekcionih sredstava koji su djelotvorni protiv spora *C. difficile*
 Da Ne Ne znam
- D. Pridržavanje upustava za upotrebu dezinfekcionih sredstava navedenih na oznakama proizvoda
 Da Ne Ne znam
- E. N/O

Komentar: (molimo Vas da navedete broj pitanja na koji imate komentar): _____

II PROCJENA KOMPETENCIJA

Procjena kompetencija podrazumjeva proces osiguravanja da medicinsko osoblje pokaže znanje i vještine neophodne za sigurno obavljanje zadataka u skladu sa standardima i pravilima ustanove

12. Sprovodi li se na vašoj Klinici procjena da li se medicinsko osoblje pridržava mjera pravilne higijene ruku (npr. check lista)?

- A. Po potrebi npr. za vrijeme epidemije
 Da
 Ne
 Ne znam
- B. Redovno, najmanje jednom godišnje
 Da
 Ne
 Ne znam

13. Da li se na vašoj Klinici sprovodi procjena sposobnosti korištenja lične zaštitne opreme (LZO) za osoblje koje koristi LZO:

- A. Po potrebi npr. za vrijeme epidemije
 Da
 Ne
 Ne znam

B. Redovno, najmanje jednom godišnje

- Da
 Ne
 Ne znam

14. Ako je Vaš odgovor na predhodno pitanje bio "Da", onda da li procjena o pravilnoj upotrebi LZO obuhvata: (Ako ste odgovorili na predhodno pitanje sa "Ne" ili "Neznam" odaberite odgovor "N/O")

- A. Koji su dijelovi LZO? Da Ne Ne znam
B. Kako obući LZO? Da Ne Ne znam
C. Kako skinuti LZO? Da Ne Ne znam
D. N/O

15. Sproveli se na vašoj Klinici procjena sposobnosti čišćenja/dezinfekcije bolesničkih soba u kojima su smješteni pacijenti sa CDI za osoblje sa ovom odgovornošću?

A. Po potrebi npr. za vrijeme epidemije

- Da
 Ne
 Ne znam

B. Redovno, najmanje jednom godišnje

- Da
 Ne
 Ne znam

16. Ako ste na predhodno pitanje odgovorili sa "Da", onda da li procjena za čišćenje / dezinfekciju uključuje: (Ako ste izabrali odgovor "Ne" ili "Neznam" odaberite "N/O")

- A. Čišćenje / dezinfekcija površina iz neposredne pacijentove okoline
 Da Ne Ne znam
B. Čišćenje / dezinfekcija medicinske opreme koju koristi više pacijenata
 Da Ne Ne znam
C. Upotrebu dezinfekcionih sredstava koji su djelotvorni protiv spora *C. difficile*
 Da Ne Ne znam
D. Pridržavanje uputstava za upotrebu dezinfekcionih sredstava navedenih na oznakama proizvoda
 Da Ne Ne znam
E. N/O

Komentar: (molimo Vas da navedete broj pitanja na koji imate komentar): _____

RANO OTKRIVANJE I IZOLACIJA, ODGOVARAJUĆE TESTIRANJE

17. Da li se na uputnici za laboratoriju navode indikacije za testiranje fecesa na *C. difficile*?

- Da
 Ne
 Ne znam

18. Da li se na vašoj klinici izbjegava uzorkovanje fecesa za testiranje na *C. difficile* kada pacijent ima poznat uzrok dijareje (npr. primjena laksativa)?

- Da
 Ne
 Ne znam

19. Da li na vašoj klinici izbjegava uzorkovanje fecesa za testiranje na *C. difficile* kod izliječenih CDI pacijenata?

- Da
 Ne
 Ne znam

20. Da li se testovi na *C. difficile* naručuju u roku od 24 sata za pacijente sa sumnjom na CDI?

- Da
- Ne
- Ne znam

21. Da li se feces uzorkuje odmah nakon što ljekar napiše uputnicu za testiranje na *C. difficile*?

- Da
- Ne
- Ne znam

22. Da li medicinske sestre dobijaju izveštaje o pozitivnim rezultatima testa na CDI?

- Da
- Ne
- Ne znam

23. Da li se kontaktne mjere za prevenciju CDI primjenjuju kod pacijenata odmah od momenta samog početka akutne dijareje i/ili od momenta naručivanja laboratorijskog testa?

- Da
- Ne
- Ne znam

24. Da li su na vašoj klinici CDI pacijenti smješteni u jednokrevetne sobe ili sa drugim CDI pacijentima ("kohortirani")?

- Da
- Ne
- Ne znam

25. Da li za pacijente sa sumnjivom ili potvrđenom CDI koristite medicinsku opremu za jednokratnu upotrebu ili namenjena samo ovim pacijentima (stetoskopi, termometri, manžetne za sfigomanometre)?

- Da
- Ne
- Ne znam

26. Da li na vratima bolesničke sobe u kojoj je smješten CDI pacijent stoje jasno označene mjere opreza?

- Da
- Ne
- Ne znam

27. Da li su na vašoj klinici CDI pacijenti edukovani o pravilnoj higijeni ruku?

- Da
- Ne
- Ne znam

28. Da li je porodica/posjeta CDI pacijenata edukovana o korištenju LZO prilikom kontakta sa ovim pacijentima?

- Da
- Ne
- Ne znam

29. Da li je porodica/posjeta CDI pacijenata edukovana o pravilnoj higijeni ruku?

- Da
- Ne
- Ne znam

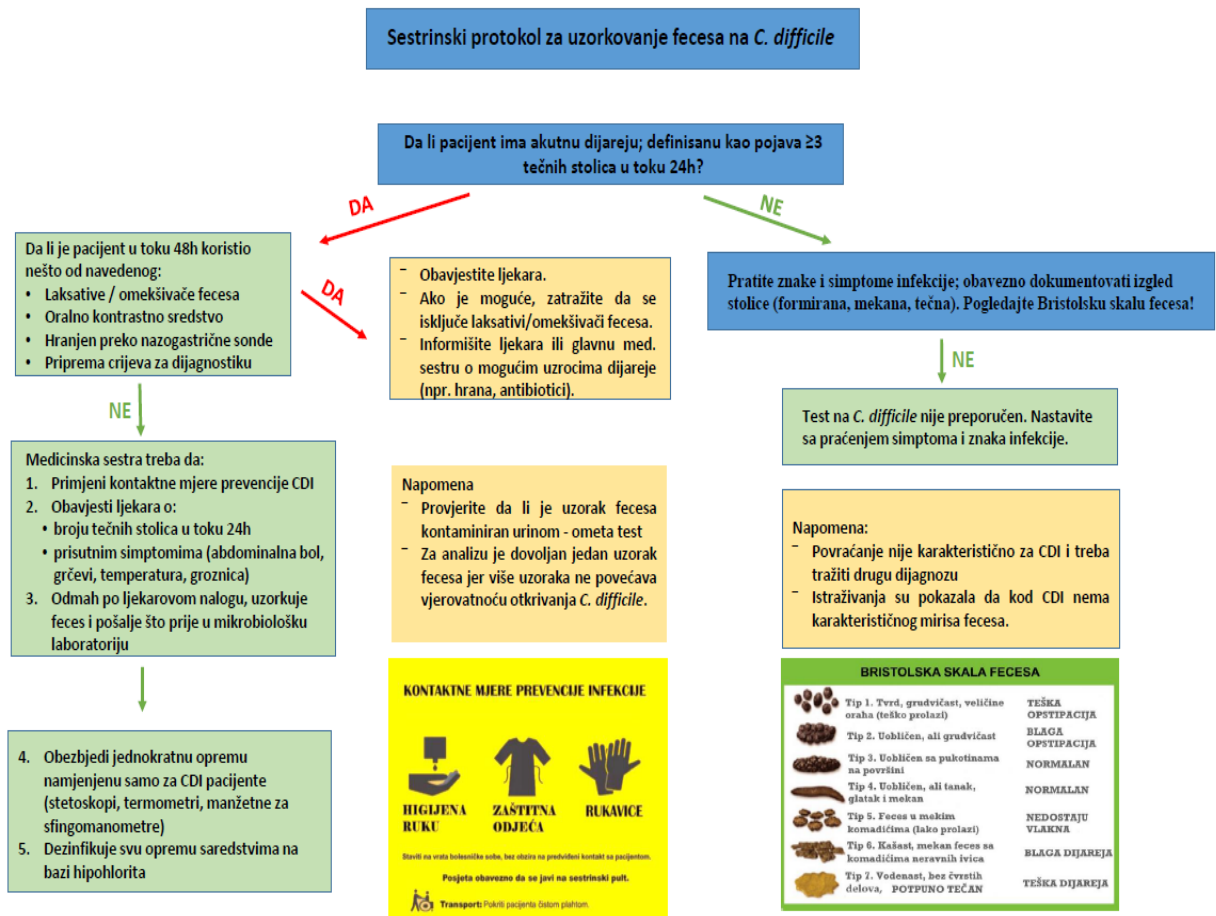
30. Da li vašoj Klinici redovno dobijate izvještaje o:

- A. Podacima o CDI za cijelu bolnicu (npr. stope, standardne omjere infekcije, broj CDI)
 Da Ne Ne znam
- B. Podacima o CDI za vašu Kliniku (npr. stope, broj CDI za pojedine odjele)
 Da Ne Ne znam
- C. Podacima o upotrebi antibiotika (npr. odgovarajuće antibiotsko sredstvo, doza, trajanje, indikacija)
 Da Ne Ne znam

Komentar: (molimo Vas da navedete broj pitanja na koji imate komentar): _____

Hvala Vam za učešće u studiji!

9.2. PRILOG 2



9.3. PRILOG 3

(ŠIFRA BR. ____)

EVALUACIJSKI OBRAZAC - MODUL 1

Poštovani/a,

Molimo Vas da prilikom popunjavanja evaluacijskog obrazca označite samo jedan odgovor na svako pitanje znakom x u oznaku kvadratića uz ponuđeni navod.

1. Koji tip mikroorganizma je *Clostridium difficile*?

- Anaerobni bacil
- Gram pozitivna koka
- Gram negativni bacil
- Gljivica

2. Koji postotak zdravih, odraslih osoba u svojoj crijevnoj mikroflori ima *C. difficile* ?

- Niko
- 5%
- 15 – 70%
- 100%

3. Koji su od navedenih faktora rizika povezani sa nastankom *C. difficile* infekcije?

- Produžena hospitalizacija
- Nedavna izloženost antibioticima
- Starija životna dob
- Imunosupresivi
- Upotreba antacida i laksativa
- Sve navedeno je tačno

4. Koji od navedenih antibiotika se najčešće povezuju sa nastankom *C. difficile* infekcije?

- Cefalosporini
- Aminopenicilini
- Fluorohinoloni
- Klindamicin
- Svi navedeni
- Cefalosporini, aminopenicilini i klindamicin

5. Da li samo *C. difficile* uzrokuje postantibiotsku dijareju?

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| DA | NE |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. Najčešći simptom *C. difficile* infekcije je:

- Tahikardija
- Dispneja
- Sinkopa
- Dijareja

7. Koje od sljedećih stanja može biti posljedica *C. difficile* infekcije?

- Pseudomembranozni kolitis
- Kolitis povezan sa antibioticima
- Slučajevi dijareje povezani sa primjenom antibiotika
- Toksični megakolon
- Sve navedeno

8. Koja je razlika između *C. difficile* odgovornog za intrahospitalne infekcije danas i soja odgovornog za infekcije tokom 1980-ih i 1990-ih godina?

- Proizvodi veće količine citotoksina A i B
- Sadrži dodatni klostridijalni toksin
- Ima povećan kapacitet sporulacije
- Otpornost na fluorohinolone
- Sve navedeno

9. Koliki je period inkubacije *C. difficile* infekcije?

- Manje od 2 dana
- Od 2 dana do 8 sedmica
- 8 - 10 sedmica
- Više od 8 sedmica

10. Koji je zlatni standardni test za identifikaciju patogene infekcije uzrokovane *C. difficile*?

- Test na citotoksine
- Enzimski imunoesej (EIA) za toksine A i B
- Lateks aglutinacijski test
- Koprokultura
- Lančana reakcija polimeraze (PCR)
- Sve navedeno
- Koprokultura praćena testom na citokine

11. Da li je potrebno liječiti sve slučajeve dijareje povezane sa *C. difficile*?

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| DA | NE |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. Koji je antibiotik prvog reda za liječenje dijareje uzrokovane *C. difficile*?

- Peroralni vankomicin
- Peroralni metronidazol
- Intravenski vankomicin
- Intravenski metronidazol
- Bilo koji od navedenih

13. Liječenje pacijenata sa dijarejom uzrokovanom *C. difficile*, koji nisu reagovali na oralni metronidazol treba da se nastavi:

- Dodavanjem i oralnog vankomicina
- Da se pređe na intravenski metronidazol
- Dodavanjem i intravenskog vankomicina
- Da se pređe na intravenski metronidazol i oralni vankomicin
- Bilo koji od navedenih

14. Rekurentni slučajevi bolesnika sa *C. difficile* infekcijom se tretiraju sa:

- Peroralnim metronidazolom
- Peroralnim fidaksomicinom
- Fekalna mikrobiotna transplantacija
- Sve navedeno
- Tačno je b i c

Hvala Vam za učešće u studiji!

9.4. PRILOG 4

(ŠIFRA BR. ____)

EVALUACIJSKI OBRAZAC - MODUL 2

Poštovani/a,

Molimo Vas da prilikom popunjavanja evaluacijskog obrazca označite samo jedan odgovor na svako pitanje znakom x u oznaku kvadratića uz ponuđeni navod.

1. Koje od nevedenih bakterija mogu da perzistiraju i prežive u neposrednoj okolini pacijenta danima pa i sedmicama:

- A. *Escherichia coli*
- B. *Klebsiella sp.*
- C. *Clostridium difficile*
- D. Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- E. Vankomicin rezistentni enterokok (VRE)

- Tačno je A i D
- Tačno je B i C
- Tačno je C, D i E
- Sve navedeno je tačno

2. Prihvatljiv uzorak za dijagnostičko testiranje fecesa je po Bristolskoj skali:

- Tip 3
- Tip 4
- Tip 5, 6 i 7
- Samo tip 7

3. U kojim od navedenih slučajeva nije neophodno testiranje fecesa na *C. difficile*?

- Negativan test na *C. difficile* u predhodnih 7 dana
- Dijareja nastala kao posljedica primjene laksativa u predhodnih 48h
- Nalaz koji potvrđuje da je pacijent izliječen u predhodnih 7 dana
- Sve navedeno

4. Koji postotak bolesničke sobe u kojoj je smješten pacijent sa CDI kontaminiran sa sporama *C. difficile*?

- 7 – 29%
- 3 – 8%
- 20 – 50%
- 35 – 48%

5. Koja od navedenih procedura tokom njege pacijenta povećava rizik od CDI?

- Pomoć prilikom obavljanja oralne higijene ili hranjenja pacijenta
- Pomoć prilikom obavljanja lične higijena – umivanje pacijenta i higijena ruku
- Transfer pacijenta na drugi odjel
- Tokom obavljanja invazivne procedure (plasiranje braunile, urinarnog katetera)

6. **Koja je najuspješnija mjera za prevenciju pojave simptomatske infekcije *C. difficile*?**
- Racionalna upotreba antibiotika
 - Upotreba rukavica tokom njege pacijenata
 - Higijena ruku
 - Profilaktička upotreba metronidazola
 - Sve navedeno
7. **Koji je najefikasniji način sprečavanja transmisije *C. difficile* kontaminiranim rukama?**
- Pranje ruku sapunom i vodom
 - Dezinfekcija ruku proizvodima na bazi alkohola
 - Nošenje rukavica
 - Sve navedeno
8. **Tokom izvođenja planirane procedure sa pacijentom koji ima CDI, redoslijed postupaka je:**
- Oprati ruke, izvesti proceduru, oprati ruke
 - Oprati ruke, staviti rukavice, izvesti proceduru, skinuti rukavice
 - Staviti rukavice, izvesti proceduru, skinuti rukavice
 - Oprati ruke, staviti rukavice, izvesti proceduru, skinuti rukavice, oprati ruke
9. **Površine kontaminirane sa *C. difficile* treba da se dezinfikuju sa rastvorom preparata:**
- 10% sirćetna kiselina i voda
 - 10% alkohol i voda
 - 10% hipohlorit i voda
 - 10% amonijak i voda
10. **Čvrste površine koje su tretirane sa preporučenim rastvorom za čišćenje površina kontaminiranih sa *C. difficile* treba da ostanu vlažane najmanje:**
- 15 sekundi
 - 30 sekundi
 - 1 minut
 - 2 minuta
11. **Nakon čišćenja preporučenim rastvorom sa sporocidnim dejstvom, vlažnu površinu bi trebalo:**
- Isprati čistom vodom
 - Ostaviti da se osuši
 - Obrisati papirnim ubrusom
 - Poprskati alkoholnim sredstvom
12. **79-godišnji pacijent sa urinarnom infekcijom hospitalizovan je na vašoj Klinici, a prije 14 dana otpušten je sa Klinike za neurologiju gdje je liječen od moždanog udara. Šta se od navedenog smatra faktorom rizika za nastanak CDI kod ovog pacijenta:**
- A. Nedavna hospitalizacija
 - B. Liječenje antibioticima
 - C. Istorija moždanog udara
 - D. Životna dob
 - Tačno je A i C
 - Tačno je B i D

13. Pacijent iz prethodnog scenarija ima česte, tečne stolice i žali se na bolove u predjelu abdomena. Koje od navedenih procedura bi medicinska sestra trebala poduzeti?

- Obavjestiti ljekara
- Po nalogu ljekara poslati uzorak fecesa na laboratorijsko testiranje
- Poduzeti sve mjere prevencije CDI uključujući izolaciju i edukaciju pacijenta
- Sve navedeno

14. Rezultati lab. testa iz prethodnog scenarija su pokazali da je pacijent pozitivan na *C. difficile*? Koje od sledećih procedura bi medicinska sestra trebala poduzeti?

- Obavjestiti ljekara o rezultatima testa
- Nastaviti sa sprovođenjem mjera prevencije
- Potvrditi da li je pacijent edukovan
- Sve navedeno

15. Rano otkrivanje simptomatskog pacijenta sa riziko-faktorima za pojavu CDI dovodi do:

- Pravovremenog liječenja pacijenta
- Sprečavanja širenja infekcije
- Brze izolacije pacijenta
- Preveniranja kontaminacije bolničke sredine
- Sve navedeno

Hvala Vam za učešće u studiji!

9.5. PRILOG 5

(ŠIFRA BR.____)

EVALUACIJSKI OBRAZAC -MODUL 3

Poštovani/a,

Molimo Vas da prilikom popunjavanja evaluacijskog obrazca označite samo jedan odgovor na svako pitanje znakom x u oznaku kvadratića uz ponuđeni navod.

1. **Inkontinencijski dermatitis (*Incontinence-associated dermatitis*, IAD) je naziv za oštećenje kože zbog kontakta sa urinom ili fecesom.**

Tačno Netačno

2. **Kod IAD-a na mjesto oštećenja integriteta kože nema nekrotičnog tkiva.**

Tačno Netačno

3. **IAD se često miješa sa stadijumima 3. i 4. dekubitusa.**

Tačno Netačno

4. **Kada se IAD razvije, lezije nemaju makule i papule.**

Tačno Netačno

5. **Jedan od glavnih razloga za nastanak IAD je prekomjerna hidratacija kože i povećanje propusnosti stratum corneum.**

Tačno Netačno

6. **Bakterije u koži doprinose nastanku IAD pretvarajući ureu iz urina i fecesa u bazu, pa je pH kože alkaln i koža kao takva postaje propusnija.**

Tačno Netačno

7. **Urin i feces sadrže lipolitičke i proteolitičke enzime koji mogu da oštete stratum corneum.**

Tačno Netačno

8. **Faktori rizika za nastanak IAD su: neadekvatna ishrana, loša lična higijena i nedovoljna fizička aktivnost.**

Tačno Netačno

9. **Učestalost IAD veća je kod fekalne inkontinencije nego kod urinarne.**

Tačno Netačno

10. **Starija životna dob nezavisni je faktor rizika za nastanak IAD.**

Tačno Netačno

11. Steroidni i hemoterapeutske agensi koji se izlučuju urinom i fecesom nemaju uticaja na nastanak IAD.

Tačno Netačno

12. Neadekvatno i neodgovarajuće tretiranje urinarne i fekalne inkontinencije doprinosi razvoju IAD.

Tačno Netačno

13. Sekundarne infekcije kože poput kandidijaze (gljivične infekcije) česte su kod pacijenata sa IAD.

Tačno Netačno

14. Nekontrolisana dijareja takođe povećava rizik od unakrsne kontaminacije i infekcije patogenima kao što su *Clostridium difficile*.

Tačno Netačno

15. U liječenju inkontinencije potrebna je detaljna procjena pacijenta kako bi se utvrdili uzroci inkontinencije i utvrdio sveobuhvatan plan njege.

Tačno Netačno

16. Upotreba katetera za sakupljanje urina i fecesa sprečava stvaranje IAD.

Tačno Netačno

17. Flexi-Seal® FMS koristi se kod pacijenata sa nemogućnosti kontrolisanja crijeva i/ili koji imaju više tečnih ili polu-tečnih stolica.

Tačno Netačno

18. Flexi-Seal® FMS je zatvoreni sistem, dizajniran tako da minimizira širenje infekcije uzrokovane *Clostridium difficile* zadržavanjem fecesa.

Tačno Netačno

19. Flexi-Seal® FMS se smije koristiti na pacijentima koji su imali operaciju donjeg dijela digestivnog trakta ≤ 12 mjeseci.

Tačno Netačno

20. Treba biti oprezan sa upotrebom Flexi-Seal® FMS-a kod pacijenata sa trombocitopenijom.

Tačno Netačno

Hvala Vam za učešće u studiji!

9.6. Popis skraćenica

<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CA-CDI	Community-Associated <i>Clostridioides difficile</i> infection
CAD	Kanadski dolar
CaDPA	Kalcijum piridin-2,6-dikarboksilna kiselina
CCCA	Cell Culture Cytotoxicity Assay
CCFA	Cikloserin-cefoksitin-fruktoza-agar
CDAD	<i>Clostridium difficile</i> Associated Disease
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	<i>Clostridium difficile</i> infekcija
CDT	<i>C. difficile</i> transferase
CO-HCFA	Community-Conset, Healthcare Facility-Associated
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktivni protein
DNK	Dezoksiribonukleinska kiselina
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECDIS-Net	European <i>Clostridium difficile</i> Infection Surveillance Network
EIA	Enzyme ImmunoAssay
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamases
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infection
EU/EEA	European Union/European Economic Area
FI	Fekalna inkontinencija
FMS	Fecal Management System
FMT	Fecal Microbiota Transplantation
FPR-1	Formyl Peptide Receptor-1
GDH	Glutamat dehidrogenaza
GLOBIAD	Ghent GLOBal IAD
GTD	Glukoziltransferaza
HO-HCFA	Healthcare Facility-Onset, Healthcare Facility-Associated

<i>i.v.</i>	Intravenski
IAD	Incontinence-Associated Dermatitis
IBD	Inflammatory bowel disease
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IL	Interleukin
JIL	Jedinica intezivnog liječenja
KAIL	Klinika za anesteziju i intezivno liječenje
KIB	Klinika za infektivne bolesti
KIM	Klinika intezivne medicine za nehiruške grane
KKS	Kompletna krvna slika
KM	Konvertibilne marke
KO	Klinika za onkologiju
KOAH	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju
KUB	Klinika za unutrašnje bolesti
LZO	Lična zaštitna oprema
MRSA	Meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
NAP1/027/B1	North American pulsed-field gel electrophoresis type 1
OhKa	Histidin kinaza
PaLoc	Patogeni lokus
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDCA	Plan, Do, Check, Act
PPV	Pozitivna prediktivna vrijednost
RNK	Ribonukleinska kiselina
ROS	Reaktivni kiseonik
SAD	Sjedinjene Američke Države
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SD	Standardna devijacija
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SLP	Proteini površinskog sloja
SV	Srednja vrijednost
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija

TcdA	Enterotoksin A; toksin A
TcdB	Citotoksin B; toksin B
TLR	Toll-like receptors
TNF	Tumor Necrosis Factor
UK	Ujedinjeno Kraljevstvo
UKC RS	Univerziteti klinički centar Republike Srpske
USD	Američki dolar
UV	Ultraljubičastim
VRE	Vankomicin rezistentni enterokok

BIOGRAFIJA

Darija Knežević, rođena je 27. septembra 1976. u Banjoj Luci, gdje je završila srednju medicinsku školu. Visoku medicinsku školu završila je 2003. godine u Prijedoru.

Studijski program zdravstvena njega na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci upisala je akademske 2007/2008. godine. Diplomirala je u 2011. godine sa prosječnom ocjenom tokom studiranja 9,22 odbranivši diplomski rad pod naslovom „Imunski status trudnica na najčešće uzročnike kongenitalnih infekcija u Republici Srpskoj“.

Master studije zdravstvene njega na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci završila je 2016. godine sa prosječnom ocjenom 9,75 i odbranila master rad na temu „Uloga medicinske sestre u prevenciji infekcija izazvanih multirezistentnim bakterijama“.

Akademske 2017/2018. godine upisala je postdiplomski studij III ciklusa „Biomedicinske nauke“ na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci i tokom studija imala prosječnu ocjenu 9,81. U julu 2020. godine odobrena joj je tema doktorske disertacije pod nazvom „Uticaj uvođenja protokola edukacije medicinskih sestara na učestalost infekcija uzrokovanih *Clostridium difficile* u bolničkoj sredini“.

U periodu od 1997. do 1999. godine bila je zaposlena u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske. Na Katedri za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci bila je zaposlena od 1999. do 2017. godine u svojstvu stručnog saradnika za praktičnu nastavu, a od februara 2017. godine je izabrana u zvanja višeg asistenta i zaposlena kao viši asistent na Katedri za sestrinstvo na Studijskom programu zdravstvene njega.

Autor je i koautor većeg broja naučnih i stručnih radova objavljenih u međunarodnim i domaćim časopisima i učesnik velikog broja međunarodnih i domaćih naučnih i stručnih skupova. U svojstvu istraživača učestvovala je i u nekoliko međunarodnih i domaćih projekata.

Изјава 1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

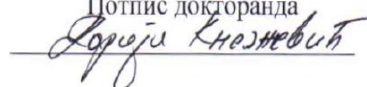
Изјављујем
да је докторска дисертација

Наслов дисертације: "УТИЦАЈ УВОЂЕЊА ПРОТОКОЛА ЕДУКАЦИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА НА УЧЕСТАЛОСТ ИНФЕКЦИЈА УЗРОКОВАНИХ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* У БОЛНИЧКОЈ СРЕДИНИ"

Наслов дисертације на енглеском језику "THE IMPACT OF INTRODUCING A NURSING EDUCATION PROTOCOL ON THE INCIDENCE OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTIONS IN THE HOSPITAL ENVIRONMENT"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да докторска дисертација, у цјелини или у дијеловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Бањој Луци, 13.4.2023.

Потпис докторанда


Изјава 2

Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију под насловом „УТИЦАЈ УВОЂЕЊА ПРОТОКОЛА ЕДУКАЦИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА НА УЋЕСТАЛОСТ ИНФЕКЦИЈА УЗРОКОВАНИХ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* У БОЛНИЧКОЈ СРЕДИНИ“

које је моје ауторско дјело, учини јавно доступном.

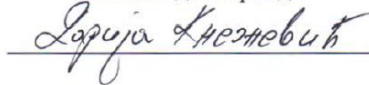
Докторску дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - дијелити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - дијелити под истим условима

У Бањој Луци, дана 13.04.2023.

Потпис докторанда



Изјава 3

**Изјава о идентичности штампане и електронске верзије
докторске дисертације**

Име и презиме аутора Дарија Кнежевић

Наслов рада "УТИЦАЈ УВОЂЕЊА ПРОТОКОЛА ЕДУКАЦИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ
СЕСТАРА НА УЧЕСТАЛОСТ ИНФЕКЦИЈА УЗРОКОВАНИХ
CLOSTRIDIUM DIFFICILE У БОЛНИЧКОЈ СРЕДИНИ"

Ментор: Проф. др Мирослав Петковић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације идентична електронској верзији коју сам предао/ла за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци, 13.04.2023.

Потпис докторанда

