

Епидемиолошке одлике болничких пролива које изазива *Clostridium difficile* у установи терцијарног нивоа здравствене заштите у Србији

Весна Шуљагић¹, Драган Ђорђевић², Срђан Лазић¹, Биљана Мијовић³

¹Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду, Београд, Србија;

²Војномедицинска академија, Београд, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Источном Сарајеву, Фоча, Република Српска, Босна и Херцеговина

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Данас се међу најзначајније узрочнике пролива у болничкој средини сврстава *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Широки спектар обољења које ова бактерија изазива познате су под називом „болести повезане са *C. difficile*“ (енгл. *Clostridium difficile associated disease – CDAD*). Развоју *CDAD* обично претходе примена антимикуробне терапије и фекално-орална инфекција бактеријом *C. difficile*. Последњих година епидемиолошка слика *CDAD* се значајно променила. Недавно је установљен хипервирулентни епидемијски сој *BI/NAP1/027*, узрочник тешких епидемија у Северној Америци и Западној Европи.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се одреди учесталост фактора ризика за настанак *CDAD* код болесника оперисаних у Војномедицинској академији (ВМА).

Методе рада Испитивањем су обухваћене особе оперисане у ВМА од 1. јануара до 31. децембра 2010. године. Примењена је угнеђена анамнестичка студија. Испитаници су сврстани у две групе: оне са *CDAD* и оне без *CDAD* (контролна група). Испитаници су клинички праћени проспективно, а подаци о њима су прикупљени упитником током рутинског епидемиолошког надзора.

Резултати Током 2010. године стопа инциденције *CDAD* у ВМА је била 3,3 на 10.000 болничких дана. Униваријантна регресиона анализа је показала да су дужина примања једног антибиотика и дужина примања два антибиотика, као и истовремено примање два антибиотика, значајно чешће уочени код болесника са *CDAD* у односу на оперисане болеснике без *CDAD*. Независан фактор ризика за настанак *CDAD* била је дужина примања једног антибиотика.

Закључак Смањење стопе инциденције *CDAD* постиже се применом поузданих мера превенције и сузбијања: рационалном употребом антибиотика, раним постављањем дијагнозе и лечењем инфицираних особа, њиховом контактном изолацијом, правилном дезинфекцијом, те сталном едукацијом медицинског и немедицинског особља.

Кључне речи: болести повезане са *Clostridium difficile* (*CDAD*); фактор ризика; епидемиологија; превенција и сузбијање

УВОД

Већина пролива који се јављају код хоспитализованих болесника је неинфективне етиологије и резултат примене дијагностичких или терапијских поступака. Међутим, у болничким условима није реткост појава инфективних пролива који се брзо преносе са болесника на болесника. Ове болничке инфекције значајно увећавају дужину и трошкове лечења, а могу довести и до нежељеног исхода лечења. Последњих година међу најзначајније узрочнике пролива у болничкој средини сврстава се *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [1, 2, 3]. Његов значај изједначава се са значајем који на здравствене системе има метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (*MRSA*) [2].

C. difficile је анаеробна, Грам-позитивна бактерија, осетљива у вегетативном облику, али способност стварања спора јој омогућава да преживи и опстане у околини дуго времена. Сојеви *C. difficile* који стварају токсине (*A*, *B* и *Binary toxin*) код особа са факторима ризика могу изазвати проливе различите тежине, чак и по живот опасну

дилатацију колона већу од 5,5 *cm*, праћену фебрилношћу, леукоцитозом, болом у абдомену, дистензијом абдомена, а некада и компликацијама, као што су перфорација колона, сепса и шок са смртним исходом. Спектар обољења које ова бактерија изазива данас су позната под називом „болести повезане са *C. difficile*“ (енгл. *Clostridium difficile associated disease – CDAD*) [4, 5, 6].

Развоју *CDAD* обично претходе примена антимикуробне терапије, која мења нормалан однос бактерија у дигестивном тракту, и фекално-орална инфекција бактеријом *C. difficile*, који пролиферише и колонизује слузокожу интестиналног тракта [2]. Док се код неких изложених болесника развију клиничке манифестације инфекције, други остану колонизовани, али без симптома. Фактори у вези са осетљивошћу домаћина или са вируленцијом микроорганизма одређују развој манифестне инфекције. Особе које имају виши системски имунски одговор на токсин *A* постају клицоноше без симптома, односно особе са бољим имунским одговором немају релапсе болести [7].

Correspondence to:

Vesna ŠULJAGIĆ
Medicinski fakultet
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Srbija
suljagicv@yahoo.com

Током последњих година епидемиолошка слика CDAD се значајно променила. Повећали су се стопа инциденције и број пријављених епидемија са тежом клиничком сликом у односу на претходни период. Појавили су се тежи облици болести са бројним компликацијама и повећањем смртности. У извештајима о епидемијама CDAD у болницама у Канади и Сједињеним Америчким Државама описују се тешки случајеви са већим бројем како колектомија, тако и неуспеха у лечењу и смртних исхода у односу на раније посматране периоде [8, 9, 10]. Недавно откривени хипервирulentни епидемијски сој *BI/NAP1/027* је узрочник великих епидемија у САД, Канади и Западној Европи [11, 12, 13].

Епидемиолошка истраживања су показала да су примена антибиотика, имуносупресивне, цитостатске и зрачне терапије, примена лекова у терапији улкуса, хоспитализација дужа од 10 дана, примена инвазивних гастроентеролошких процедура, тешка основна болест (малигне и хроничне реналне болести), хируршке интервенције у абдомену и старост преко 65 година фактори ризика за настанак CDAD [14-17].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се одреди учесталост фактора ризика за настанак CDAD код болесника оперисаних у Војномедицинској академији (ВМА).

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Испитивањем су обухваћене све особе оперисане у ВМА од 1. јануара до 31. децембра 2010. године. Примењена је угнежђена анамнестичка студија. Студијску групу чинили су болесници са CDAD, а контролну групу оперисани болесници без CDAD хоспитализовани у истој клиници. Испитаници контролне групе су упарени („мечовани”) са испитаницима студијске групе према старости (интервал од пет година), датуму операције (оперисани у истој радној недељи) и општем здравственом стању пре операције, тј. на основу ASA скорa (*American Society of Anesthesiologists – ASA*) – имали су исти скор. Подаци о факторима ризика прикупљени су сталним епидемиолошким надзором над болничким инфекцијама код оперисаних болесника попуњавањем посебно припремљеног епидемиолошког упитника.

Под болничком инфекцијом коју изазива *C. difficile* сматрала се појава пролива код болесника који су у ВМА боравили дуже од 48 часова и код којих је у Институту за микробиологију ВМА потврђено постојање токсина А и/или В *C. difficile* (директан ензимски имуноесеј). Пролит је дефинисан као шест и више течних столица током 36 часова, три или више неформираних столица за 24 часа током два узастоп-

на дана, или осам и више неформираних столица у току 48 часова [18].

Одабране су следеће варијабле (за потребе униваријантне регресионе анализе):

1) у вези са болесником: пол, старост, дијагноза на пријему, дијабетес, неоплазма, инфекција пре хируршког лечења и ASA скор;

2) у вези са медицинским процедурама: клиника на којој је болесник хоспитализован, боравак у јединици интензивне неге (ЈИН), боравак у другој болници пре пријема у ВМА, примена централног васкуларног катетера (ЦВК), изложеност механичкој вентилацији (МВ), примена уринарног катетера (УК) и примена назогастричне сонде;

3) у вези са преписаном медикаментном терапијом: примена инхибитора протонске пумпе, лаксатива, антацида, *H2* блокатора и цитостатика;

4) у вези са преписаном антибиотском терапијом: број и врста примљених антибиотика и број дана примене терапије;

5) коначни исход лечења болесника.

Статистичка обрада података

Стопа инциденције инфекције је изражена на 10.000 болничких дана.

У раду су коришћене униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа за процену значајности повезаности ($p \leq 0,05$). Анализа података обављена је коришћењем програма за статистичку обраду SPSS 17.0.

РЕЗУЛТАТИ

Током једногодишњег периода клинички су праћени болесници оперисани током 124.050 болничких дана. У анамнестичку студију укључено је 114 болесника. У студијску групу сврстано је 38 болесника са CDAD, а у контролну групу 76 болесника без CDAD.

У табели 1 приказане су стопе инциденције CDAD у ВМА 2010. године. Просечна стопа инциденције CDAD била је 3,3, а највиша је уочена код болесника лечених у хируршкој ЈИН (6,9 на 10.000 болничких дана).

У табели 2 приказани су резултати униваријантне анализе одлика испитаника са и без CDAD.

У табели 3 приказани су резултати униваријантне анализе медицинских поступака и процедура изведених код испитаника.

У табели 4 су дати су резултати униваријантне анализе примењене медикаментне терапије код оперисаних болесника две групе.

У табели 5 су дати резултати униваријантне анализе антибиотске терапије код испитаника, и то број примењених антибиотика и трајање терапије. Сви испитаници из групе инфицираних бактеријом *C. difficile* примали су бар један антибиотик, док 13,2% испитаника контролне групе није примало антибио-

Табела 1. Стопа инциденције *CDAD* у Војномедицинској академији (ВМА) 2010. године
Table 1. Rates of *CDAD* in the Military Medical Academy (ММА) during 2010

Организациони део Department	Број БД Number of PD	Стопа инфекције на 10.000 БД Rate of <i>CDAD</i> per 10,000 PD
Група хируршких клиника ВМА Surgical clinics MMA	124050	3.3
Клиника за урологију Urology	18825	5.3
Клиника за општу и абдоминалну хирургију General Surgery	22396	3.6
Клиника за ортопедију и трауматологију Traumatology/Orthopedics	23222	5.6
Клиника за неурохирургију Neurosurgery	11630	2.6
Клиника за максиллофацијалну хирургију Maxillofacial surgery	8961	1.1
Клиника за пластичну хирургију и опекотине Plastic Surgery and Burns	12676	0.8
Клиника за васкуларну хирургију Vascular Surgery	10106	1.0
Клиника за грудну хирургију Thoracal Surgery	6922	4.6
Клиника за кардиохирургију Cardio Surgery	6407	1.6
Хируршка јединица интензивне неге Surgical intensive care unit	2905	6.9

CDAD – болести повезане са *Clostridium difficile*; БД – болнички дан
CDAD – *Clostridium difficile* associated disease; PD – patient day

тску терапију. Два антибиотика истовремено је примало 52,6% испитаника са *CDAD* и 25,0% болесника без *CDAD*, што је било статистички значајно различито ($p=0,004$; $OR=3,3$; $95\%CI=1,5-7,6$). Између посматраних група уочена је статистички значајна разлика у дужини примене једног антибиотика ($p=0,003$; $OR=1,2$; $95\%CI=1,1-1,4$), као и у дужини истовремене примене два антибиотика – 2,6 дана у групи са *CDAD* у односу на 1,3 дана у контролној групи испитаника ($p=0,030$; $OR=1,1$; $95\%CI=1,0-1,3$).

У табели 6 су приказани резултати униваријантне анализе примењених група антибиотика код болесника са и без *CDAD*. Цефалоспорини треће генерације су били најчешће коришћени антибиотици у обе групе испитаника. Чешће су примењивани код оперисаних болесника са *CDAD* него код испитаника контролне групе (63,1% према 43,4%), али ова разлика није била статистички значајна ($p=0,087$; $OR=2,0$; $95\%CI=0,9-4,4$). Слична разлика забележена је и у употреби хинолона (13,1% према 3,9%; $p=0,086$; $OR=3,7$; $95\%CI=0,8-16,3$).

Умрла су два болесника са *CDAD* (5,3%), док у контролној групи нису забележени смртни исходи ($p=0,109$; $OR=1,1$; $95\%CI=0,9-1,1$).

У мултиваријантну регресиону анализу су укључене варијабле које су у униваријантној регресионој анализи доказане као значајне ($p<0,05$). Зависна варијабла је била инфекција *C. difficile*, а независне варијабле су биле: дужина примања једног антибиотика, примање два антибиотика и дужина примања два антибиотика. Независни фактор ризика за настанак *CDAD* била је дужина примања једног антибиотика ($B=0,186$; $SE=0,077$; $95\%CI=1,0-1,4$; $p=0,015$).

ДИСКУСИЈА

CDAD је значајна компликација лечења у здравственим установама [1, 2, 4]. Епидемиолошке одлике ове инфекције интензивно су се мењале у првој деценији овог века. У свету се уочава пораст стопа инциденције *CDAD*, а такође се повећава број пријављених епидемија с тежом клиничком сликом у односу на претходне периоде у здравственим установама у Северној Америци и Европи [12, 14]. Током епидемије *CDAD* у болницама у Квебеку 2004. забележена је стопа смртности од 6,9% у односу на 1,5% која је регистрована у канадским болницама 1997. године [19]. Подаци из САД показују да се стопа смртности од *CDAD* повећала са 5,7 у 1999. на 23,7 на милион становника у 2004. години [20]. Тешки облици *CDAD* у САД утврђени су у популацијама које раније нису сматране ризичним (здраве породиље, деца, здраве особе које нису имале контакт са здравственим системом, нити су примале антибиотике) [21].

Промена вредности показатеља оболевања и умирања од ове инфекције у Северној Америци објашњена је ширењем на хинолоне резистентног *PCR* риботипа 027, означеног као *BI/NAP1/027* [14, 17], који ствара 16 пута више токсина А, 23 пута више токсина В од дотада познатих сојева, као и *Binary toxin*, недовољно јасне улоге [14]. У Европи *C. difficile BI/NAP1/027* прво је регистрован 2005. године у Енглеској [22], убрзо у Холандији [23], а потом и у многим другим земљама [24].

У Србији још не постоје подаци о стопама инфекције *CDAD* у болничким условима, нити о њеним епидемиолошким одликама. Ова студија је један од првих покушаја да се прикаже епидемиологија ове инфекције

Табела 2. Одлике болесника са и без CDAD – униваријантна анализа
Table 2. Characteristics of patients with CDAD – univariate analysis

Варијабле Variables		CDAD		p	OR	95%CI
		Да (%) Yes (%)	Не (%) No (%)			
Број испитаника Number of patients		38 (100.0)	76 (100.0)			
Пол Gender	Мушкарци Male	18 (47.4)	39 (51.3)	0.6	1.2	0.5–2.5
	Жене Female	20 (52.6)	37 (48.7)			
Старост (године) Age (years)	≥40	3 (7.9)	6 (7.9)	1.0	1.0	0.2–4.2
	41–64	10 (26.3)	21 (27.4)	0.8	1.1	0.5–2.5
	65≥	25 (65.7)	49 (65.4)	0.3	1.2	0.8–1.9
Дијагноза на пријему Diagnosis on admission	Болести система за варење Diseases of the digestive system	8 (21.1)	16 (21.1)	1.0	1.0	0.4–2.6
	Болести система за дисање Diseases of the respiratory system	3 (7.9)	6 (7.9)	1.0	1.0	0.2–4.2
	Болести локомоторног система Diseases of the musculoskeletal system	11 (28.9)	22 (28.9)	1.0	1.0	0.4–2.4
	Болести мокраћног система Diseases of the genitourinary system	10 (26.3)	20 (26.3)	1.0	1.0	0.4–2.4
	Болести система крвотока Diseases of the circulatory system	1 (2.6)	2 (2.6)	1.0	1.0	0.1–11.4
	Болести коже и поткожног ткива Diseases of the skin and subcutaneous tissue	2 (5.3)	4 (5.3)	1.0	1.0	0.2–5.7
	Болести нервног система Diseases of the nervous system	3 (7.9)	6 (7.9)	1.0	1.0	0.2–4.2
	Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	4 (10.5)	7 (9.2)	0.8	1.2	0.3–4.2
	Неоплазма Neoplasms	1 (2.6)	1 (1.3)	0.6	2.0	0.1–3.3
	Преоперациона инфекција Preoperative infection	2 (5.3)	2 (2.6)	0.5	2.1	0.3–15.2
ASA скор ASA score	1	1 (2.6)	3 (3.9)	0.7	0.7	0.1–6.5
	2	29 (76.3)	54 (71.1)	0.5	1.1	0.7–1.8
	3	8 (21.1)	19 (25.0)	0.6	0.9	0.7–1.3
	4	0	0			
	5	0	0			

p – вероватноћа; OR – унакрсни однос; CI – интервал поверења; ASA – опште здравствено стање болесника пре операције
 p – probability; OR – odds ratio; CI – confidence interval; ASA – health status of patients before operation

у здравственој установи терцијарног нивоа на нашим просторима. Поред релативно малог броја испитаника, њен недостатак је и у непознавању особина сојева *C. difficile* који су изазивали инфекције код наших болесника.

Током 2008. године утврђено је 65 различитих риботипова који циркулишу у болницама у 34 земље Европе од којих је само 5% припадало риботипу 027. И у Европи тешке компликације CDAD се јављају код оболелих особа старијих од 65 година, али су чешће удружене с риботиповима 018 и 056 [25].

У ВМА је 2009. године успостављен континуирани епидемиолошки надзор над CDAD у складу с препорукама Европске студијске групе за *C. difficile*, Удружења за болничку епидемиологију САД и Удружења за инфективне болести САД [14, 24]. Инциденција инфекције код оперисаних болесника у ВМА током 2010. године била је 3,3 на 10.000 болничких дана, што је незнатно ниже од просека у болницама Европе за 2008. годину, где је измерена стопа од 4,1 на 10.000 болни-

чких дана (0–36,3). Највише стопе су забележене у болницама у Финској, Пољској и Великој Британији (19,1; 12,5; и 10,6 на 10.000 болничких дана) [25]. Највиша инциденција у ВМА током 2010. године забележена је у хируршкој ЈИИ – 6,9 на 10.000 болничких дана (Табела 1). Подаци националног надзора САД показују да су стопе CDAD више у болницама које су наставна база у односу на оне које нису (13,0 према 11,7 на 10.000 болничких дана), као и на интернистичким, него на хируршким одељењима, са сезонском варијацијом, чији је врхунац (пик) у зимским месецима [8].

Старост болесника је у истраживањима препознат као један од независних фактора ризика за настанак CDAD [8, 26]. И наши испитаници са CDAD углавном су били старији од 65 година (65,7%).

Деведесетих година двадесетог века код болесника са CDAD дијабетес је уочен као предиктор смртоног исхода услед ове болничке инфекције [27]. На претком медицине дијабетес више није фактор ризика за смртни исход хируршки лечених болесника

Табела 3. Медицинске процедуре код болесника са и без *CDAD* – униваријантна анализа
Table 3. Characteristics related to health care of patients with and without *CDAD* – univariate analysis

Варијабле Variables	<i>CDAD</i>		<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>
	Да (%) Yes (%)	Не (%) No (%)			
Боравак у другој болници Stay in another hospital	4 (10.5)	4 (5.3)	0.3	2.1	0.5–9.0
Боравак у јединици интензивне неге Intensive care unit admission	5 (13.2)	8 (10.5)	0.7	1.3	0.4–4.2
Централни венски катетер Central venous catheter	5 (13.2)	8 (10.5)	0.7	1.3	0.4–4.2
Механичка вентилација Mechanical ventilation	1 (2.6)	0	0.2		
Уринарни катетер Urinary catheter	17 (44.7)	31 (40.8)	0.7	1.2	0.5–2.6
Назогастрична сонда Nasogastric tube	0	0			

Табела 4. Примењена медикаментна терапија код болесника са и без *CDAD* – униваријантна анализа
Table 4. Use of medication therapy in patients with and without *CDAD* – univariate analysis

Варијабле Variables	<i>CDAD</i>		<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>
	Да (%) Yes (%)	Не (%) No (%)			
Инхибитори протонске пумпе Proton-pump inhibitors	2 (5.3)	3 (3.9)	0.8	1.3	0.2–8.4
Лаксативи Laxatives	0	0			
Антациди Antacids	0	0			
<i>H2</i> блокатори <i>H₂</i> antagonists	13 (34.2)	14 (18.4)	0.065	2.3	0.9–5.6
Цитостатици Antineoplastic drug	2 (5.3)	1 (1.3)	0.2	4.2	0.4–47.5

Табела 5. Примена антибиотика код испитаника са и без *CDAD* – униваријантна анализа
Table 5. Use of antibiotics in patients with and without *CDAD* – univariate analysis

Варијабле Variables	<i>CDAD</i>		<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>
	Да (%) Yes (%)	Не (%) No (%)			
Примање једног антибиотика Receiving an antibiotic	38 (100.0)	66 (86.8)	0.999		
Број дана примања једног антибиотика Number of days of receiving an antibiotic	6.9	4.5	0.003	1.2	1.1–1.4
Примање два антибиотика Receiving two antibiotics	20 (52.6)	19 (25.0)	0.004	3.3	1.5–7.6
Број дана примања два антибиотика Number of days of receiving two antibiotics	2.6	1.3	0.030	1.1	1.0–1.3

[28]. Код испитаника наше студије дијабетес није био значајно удружен с појавом *CDAD* ($p=0,8$; $OR=1,2$; $95\%CI=0,3-4,2$).

У болницама у којима се *CDAD* јављају ендемски, као што приказује студија из Холандије, боравак у ЈИИ представља независни фактор ризика за настанак инфекције [29]. Иако је стопа инциденције ове болничке инфекције била највиша у хируршкој ЈИИ ВМА, код наших испитаника боравак у ЈИИ није био фактор ризика за настанак *CDAD* ($p=0,677$; $OR=1,288$; $95\%CI=0,391-4,243$).

Примена ЦВК, УК и МВ описивана је као независни фактор ризика за настанак различитих типова болничких инфекција у Србији [30]. Овим истраживањем није утврђен утицај наведених медицинских помагала на настанак *CDAD*. Код болесника наше студије ни-

је коришћена назогастрична сонда, мада анамнестичке студије у свету показују да је то независни фактор ризика за настанак болничких инфекција изазван *C. difficile* [15].

Испитивања значаја лекова у супресији киселости желудачног садржаја као фактора ризика за настанак *CDAD* дају различите резултате [17, 31]. Наши испитаници са *CDAD* нису значајно чешће примали инхибиторе протонске пумпе од испитаника контролне групе. Иако су *H2* блокатори чешће примењивани код болесника са *CDAD* него код оних без *CDAD* (34,2% према 18,4%), ова разлика је била на граници статистичке значајности ($p=0,065$; $OR=2,3$; $95\%CI=0,9-5,6$).

Више од 90% болничких инфекција узрокованих *C. difficile* дешава се током или након антибиотске терапије. Истовремено примање два и више антибиотика

Табела 6. Групе примењених антибиотика – униваријантна анализа
Table 6. Applied antibiotic class – univariate analysis

Антибиотик Antibiotics	CDAD		<i>p</i>	OR	95%CI
	Да (%) Yes (%)	Не (%) No (%)			
Прва генерација цефалоспорина 1 st generation cephalosporins	5 (13.1)	18 (23.7)	0.2	0.5	0.2–1.4
Друга генерација цефалоспорина 2 nd generation cephalosporins	9 (23.6)	14 (18.4)	0.5	0.4	0.5–3.5
Трећа генерација цефалоспорина 3 rd generation cephalosporins	24 (63.1)	33 (43.4)	0.087	2.0	0.9–4.4
Аминогликозиди Aminoglycosides	5 (13.1)	4 (5.2)	0.1	2.7	0.7–10.8
Хинолони Quinolones	5 (13.1)	3 (3.9)	0.086	3.7	0.8–16.3
Линкозамини Lincosamides	0	1 (1.3)			
Пеницилин Penicillin	0	2 (2.6)			
Синтетски пеницилини Synthetic penicillins	2 (5.2)	1 (1.3)	0.2	4.2	0.4–47.5
Триметоприм Trimethoprim	2 (5.2)	3 (3.9)	0.7	1.3	0.2–8.4
Деривати имидазола Imidazole derivatives	3 (7.9)	5 (6.5)	0.8	0.8	0.1–4.3
Гликопептиди Glycopeptides	1 (2.6)	0			
Карбапенеми Carbapenems	2 (5.2)	1 (1.3)	0.2	4.2	0.4–47.5

и дужина давања антибиотика такође су описани као фактори ризика [15]. Иако су готово све групе антибиотика, са изузетком аминогликозида, удружене с настанком CDAD, антибиотици широког спектра, који имају интензивнији утицај на поремећај нормалне флоре црева, најчешће су удружени са CDAD [15]. Неке од недавно изведених студија указују на све већи значај широке примене хинолона као фактора ризика за настанак епидемија CDAD [17, 19, 32].

Сви наши испитаници са CDAD примали су бар један антибиотик, док је у контролној групи било 66 таквих испитаника (86,8%). Ово је последица профилактичке примене антибиотика у хирургији и у складу је с препорукама за преоперациону припрему болесника у ВМА. Оно што није у складу с овим препорукама јесте дужина давања антибиотика. Просечна дужина давања само једног антибиотика у студијској групи испитаника била је 6,95 дана, а у контролној групи 4,47 дана ($p=0,003$; $OR=1,2$; $95\%CI=1,1-1,4$). Два антибиотика истовремено примало је 52,6% болесника са CDAD, односно 25,0% болесника без инфекције ($p=0,004$; $OR=3,3$; $95\%CI=1,5-7,6$). Просечна дужина давања два антибиотика у студијској групи била је 2,6 дана, а у контролној групи 1,3 дана. Униваријантном анализом је потврђена статистички значајна разлика и код дужне давања два антибиотика истовремено између посматраних група ($p=0,030$; $OR=1,1$; $95\%CI=1,0-1,3$).

У Данској број CDAD је порастао са 8 током 1997. године на 23 на 100.000 болничких отпуста у 2007. години. Истовремено је забележено повећање потрошње хинолона у целокупном здравственом систему са 384 на 1162 kg, а цефалоспорина са 626 на 2286 kg [32]. Це-

фалоспорини треће генерације најчешће су коришћени антибиотици у обе групе наших испитаника. Чешће су примењени у групи оперисаних болесника са CDAD него у контролној групи (63,1% према 43,4%; $p=0,087$; $OR=2,0$; $95\%CI=0,9-4,4$). Разлика између две групе испитаника, такође статистички безначајна, уочена је и у употреби хинолона (13,1% према 3,9%; $p=0,086$; $OR=3,7$; $95\%CI=0,8-16,3$). Хинолони су потврђени као водећи фактор ризика за настанак епидемије CDAD у Квебеку [17].

Студија изведена деведесетих година двадесетог века показала је да је контакт с особама оболелим од CDAD био једини очигледан фактор ризика код неких болесника у педијатријским јединицама, чиме је истакнут значај ширења инфекције с особе на особу [33]. Новије студије указују на значај броја резервоара инфекције за ширење епидемија у болницама, као и на то да постојање „притиска“ резервоара инфекције може бити независан фактор ризика за настанак CDAD [34]. Искуства у овоме упућују на то да у неком од следећих истраживања као потенцијални фактор ризика треба испитати и тзв. „притисак“ резервоара инфекције у болничкој популацији.

Мултиваријантном регресионом анализом добијено је да је независни фактор ризика за настанак CDAD код испитаника наше студије дужина примања једног антибиотика ($B=0,186$; $SE=0,077$; $OR=1,205$; $95\%CI=1,036-1,400$; $p=0,015$).

Пракса из болнице у Питсбургу показала је да се применом пакета мера може сузбити преношење епидемијског соја. Едукацијом на свим нивоима (лекари, медицинске сестре, немедицинско особље), рационалном

употребом антибиотика, раним постављањем дијагнозе и применом терапије, као и применом свих одговарајућих мера превенције праћених контактном изолацијом, постиже се смањење стопе инфекције од 71% [35].

ЗАКЉУЧАК

Стопа инциденције *CDAD* у ВМА 2010. године била је 3,3 на 10.000 болничких дана. Код оперисаних болесни-

ка са *CDAD* дужина примене антибиотика и истовремено примање два антибиотика били су статистички значајно чешћи у односу на испитанике контролне групе. Независни фактор ризика за настанак *CDAD* је дужина примања једног антибиотика. Ради превенције *CDAD* потребно је примењивати мере којима се може постићи смањење стопе инциденције: рационална употреба антибиотика, правовремена дијагноза и терапија, контактна изолација оболелих особа и добра едукација медицинског и немедицинског особља.

ЛИТЕРАТУРА

- Sunshine RH, Yee EL, McDonald C. Infectious gastroenteritis. In: Jarvis W, editor. Hospital Infection. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.561-572.
- Guide to the Elimination of Clostridium difficile in Healthcare Settings. Washington DC: The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; 2008.
- O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM. The emerging infectious challenge of Clostridium difficile-associated disease in Massachusetts hospitals: Clinical and economic consequences. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28(11):1219-27.
- Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile – more difficult than ever. N Engl J Med. 2008; 359:1932-40.
- Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of Clostridium difficile in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Gastroenterology. 1978; 75:778-82.
- Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. Ann Intern Med. 2006; 145(10):758-64.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhea. Lancet. 2001; 357(9251):189-93.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. Clostridium difficile infection in patients discharged from U.S. short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis. 2006; 12(3):409-15.
- Sunshine RH, McDonald LC. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleve Clin J Med. 2006; 73:187-97.
- Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. A large outbreak of Clostridium difficile-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26(3):273-80.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol PS, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med. 2005; 353(23):2433-41.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med. 2005; 353:2442-9.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. 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.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for Clostridium difficile; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006; 12(6):2-18.
- Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. J Hosp Infect. 1998; 40(1):1-15.
- Palmore TN, Sohn S, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. Risk factors for acquisition of Clostridium difficile-associated diarrhea among outpatients at a cancer hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26(8):680-4.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary MA, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis. 2005; 41(9):1254-60.
- Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995; 16:459-77.
- Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M; Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 23(3):137-40.
- Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. Emerg Infect Dis. 2007; 13(9):1417-9.
- Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk – four states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005; 54:1201-5.
- Smith A. Outbreak of Clostridium difficile infection in an English hospital linked to hypotoxin-producing strains in Canada and the US. Euro Surveill. 2005; 10(6):E050630.2.
- Kuijper EJ, Van den Berg RJ, Debast S, Visser CE, Veenendaal D, Troelstra A, et al. Clostridium difficile ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. Emerg Infect Dis. 2006; 12(5):827-30.
- Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Euro Surveill. 2008; 13(31): pii: 18942.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al; ECDIS Study Group. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011; 377:63-73.
- Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Clostridium difficile-associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. Clin Infect Dis. 2007; 45:1543-9.
- Rubin MS, Bodenstern LE, Kent KC. Severe Clostridium difficile colitis. Dis Colon Rectum. 1995; 38:350-4.
- Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard CB, Deveney CW, Deveney KE. Clostridium difficile Colitis An Increasingly Aggressive Integrogenic Disease? Arch Surg. 2002; 137:1096-100.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Van Kinschot C M J, Crobach M J T, Harmanus C, Kuijper EJ. Clostridium difficile infection in an endemic setting in the Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30:587-93.
- Šuljagić V, Čobeljčić M, Janković S, Mirović V, Marković-Denić L, Romić P, et al. Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients. Am J Infect Control. 2005; 33(6):333-40.
- Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA. 2005; 294(23):2989-95.
- Søes L, Mølbak K, Strøbaek S, Truberg Jensen K, Torpdahl M, Persson S, Kemp M, Olsen KE. The emergence of Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Denmark—a possible link with the increased consumption of fluoroquinolones and cephalosporins? Euro Surveill. 2009; 14(15):1-4.
- Nolan NP, Kelly CP, Humphreys JF, Cooney C, O'Connor R, Walsh TN, et al. An epidemic of pseudomembranous colitis: importance of person to person spread. Gut. 1987; 28:1467-73.
- Dubberke ER, Kimberly AR, Olsen MA, McMullen KM, Mayfield JL, McDonald CL, et al. Evaluation of Clostridium difficile-associated disease pressure as a risk factor for C. difficile-associated disease. Arch Intern Med. 2007; 167(10):1092-7.
- Muto AC, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent Clostridium difficile BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. Clin Infect Dis. 2007; 45:1266-73.

Epidemiological Characteristics of Nosocomial Diarrhea Caused by *Clostridium Difficile* in a Tertiary Level Hospital in Serbia

Vesna Šuljagić¹, Dragan Djordjević², Srdjan Lazić¹, Biljana Mijović³

¹Faculty of Medicine, Military Medical Academy, University of Defense, Belgrade, Serbia;

²Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

³School of Medicine, University of Eastern Sarajevo, Foča, Bosnia and Herzegovina

Introduction Among the most important causes of diarrhea in modern hospitals is *Clostridium difficile* (*C. difficile*). A wide spectrum of diseases caused by this bacterium is now known as *C. difficile* associated disease (CDAD). The development of CDAD is usually preceded by the administration of antimicrobial therapy and fecal-oral infections with *C. difficile*. Over the last years epidemiology of CDAD has significantly changed. Recently, a hypervirulent BI/NAP1/027 strain, the cause of severe epidemics in North America and Western Europe, has been identified.

Objective The aim of this study was to identify risk factors for CDAD in patients operated on at the Military Medical Academy (MMA).

Methods The study included all patients who underwent surgery at the MMA during 2010. Nested case-control study design was used. The subjects were divided into groups of operated patients with and without CDAD. The patients were under

prospective follow-up, while their data were collected using a questionnaire during a routine epidemiological control.

Results During 2010 the incidence rate of CDAD was 3.3 per 10,000 hospital days. Univariate regression analysis showed that the length of administration of one or two antibiotics, as well as concurrent administration of two antibiotics, were far more frequently observed in the patients with than in the patients without CDAD. Independent risk factor for the development of CDAD was the length of the administration of one antibiotic.

Conclusion Reduction in the incidence rate of CDAD can be achieved by using reliable measures of prevention and control; the rational use of antibiotics, early diagnosis and therapy of infected patients, contact isolation of infected persons, proper disinfection, and continued education of medical and non-medical personnel.

Keywords: *Clostridium difficile* associated disease (CDAD); risk factor; epidemiology; prevention and control

Примљен • Received: 14/05/2012

Прихваћен • Accepted: 28/10/2012