

# Sestrinska skrb i kliničke osobitosti bolesnika oboljelih od infektivnih proljeva uzrokovanih s *Clostridium difficile* i *Campylobacter jejuni/coli*

---

**Knezović, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:758384>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SESTRINSTVA

**Ana Knezović**

**SESTRINSKA SKRB I KLINIČKE OSOBITOSTI BOLESNIKA  
OBOLJELIH OD INFEKTIVNIH PROLJEVA  
UZROKOVANIH S *Clostridium difficile* i  
*Campylobacter jejuni/coli***

**Diplomski rad**

Split, 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

SESTRINSTVA

**Ana Knezović**

**SESTRINSKA SKRB I KLINIČKE OSOBITOSTI BOLESNIKA**

**OBOLJELIH OD INFEKTIVNIH PROLJEVA**

**UZROKOVANIH S *Clostridium difficile* i**

***Campylobacter jejuni/coli* / NURSING CARE AND CLINICAL**

**CHARACTERISTICS OF PATIENTS SUFFERING FROM**

**INFECTIOUS DIARRHEA CAUSED BY *Clostridium difficile***

**and *Campylobacter jejuni/coli***

**Diplomski rad/Master`s thesis title**

Mentor:

**Prof. dr. sc. Boris Lukšić, dr. med.**

Split, 2015.

# SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 1.1. Clostridium difficile KAO UZROČNIK INFEKTIVNOG PROLJEVA.....                            | 2  |
| 1.1.1. Aktualnost infekcije uzrokovane s Clostridium difficile.....                          | 3  |
| 1.1.2. Klinička slika.....   | 4  |
| 1.1.3. Rekurirajuće infekcije uzrokovane s Clostridium difficile kao<br>dodatni problem..... | 5  |
| 1.1.4. Dijagnoza.....  | 6  |
| 1.1.5. Nadoknada tekućine i elektrolita.....   | 6  |
| 1.1.6. Antimikrobno liječenje.....   | 7  |
| 1.1.7. Drugačiji pokušaji.....   | 8  |
| 1.1.7.1. Alternativni antimikrobici.....   | 9  |
| 1.1.7.2. Probiotici i prebiotici.....  | 9  |
| 1.1.7.3. Fekalna transplantacija.....  | 11 |
| 1.1.7.4. Imunoterapija.....  | 12 |
| 1.1.8. Kirurško liječenje.....   | 13 |
| 1.2. MJERE KONTROLE INFEKCIJE.....   | 13 |
| 1.3. Campylobacter KAO UZROČNIK INFEKTIVNOG PROLJEVA.....                                    | 14 |
| 1.3.1. Epidemiologija.....   | 15 |
| 1.3.2. Patogeneza i činitelji patogenosti.....   | 15 |
| 1.3.3. Imunost.....  | 17 |

|  |    |
|--|----|
| 1.3.4. Klinička slika.....   | 17 |
| 1.3.5. Komplikacije.....   | 18 |
| 1.3.6. Dijagnoza.....  | 18 |
| 1.3.7. Antimikrobno liječenje.....   | 19 |
| 1.4. SESTRINSKA SKRB ZA BOLESNIKE OBOLJELE OD<br>INFEKTIVNIH PROLJEVA..... | 19 |
| 2. CILJ RADA.....  | 27 |
| 3. IZVORI PODATAKA I POSTUPCI.....   | 28 |
| 3.1. Ispitanici.....   | 28 |
| 3.2. Metoda istraživanja.....  | 28 |
| 3.3. Statistička obrada.....   | 28 |
| 4. REZULTATI.....  | 30 |
| 5. RASPRAVA.....   | 68 |
| 6. ZAKLJUČCI.....  | 72 |
| 7. SAŽETAK.....  | 74 |
| 8. SUMMARY.....  | 76 |
| 9. LITERATURA.....   | 78 |
| 10. ŽIVOTOPIS.....   | 80 |
| 11. PRIVITAK.....  | 82 |

# 1. UVOD

Infektivni proljev (IP) klinički je sindrom obilježen s dvije ili više stolica neformirane konzistencije (rijetkokašastih ili vodenastih) unutar 24 sata, katkad s primjesama sluzi i/ili krvi, praćen bolovima u trbuhu te drugim abdominalnim i općim simptomima, a infektivne je etiologije. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije godišnje u svijetu od IP-a oboli preko milijardu ljudi, a morbiditet zbog IP-a najistaknutiji je među djecom. Djeca mlađa od 5 godina prosječno imaju tri atake IP-a godišnje te je IP vodeći uzrok smrtnosti među djecom u zemljama u razvoju. Iako se tijekom zadnjeg desetljeća zamjećuje pad stope mortaliteta uzrokovanog IP-om, primarno zbog široko korištenih mjera parenteralne rehidracije, poboljšane prehrane, boljih higijenskih uvjeta stanovanja, stopa morbiditeta i mortaliteta čini ovaj klinički sindrom najvažnijim svjetskim javnozdravstvenim problemom (1).

Patogeneza IP-a započinje ingestijom uzročnika te adherencijom istog na epitelne stanice probavne cijevi. Ovisno o patogenom uzročniku IP-a, može se, ali i ne mora, razviti upala, pa je tako ovaj klinički sindrom podijeljen u dva podtipa: upalni i neupalni IP, dok su uzročnici IP-a razvrstani u tri skupine: neupalne, upalne i invazivne patogene. Neupalni proljevi karakterizirani su poremećajem procesa apsorpcije i sekrecije, bez narušavanja arhitekture enterocita i posljedične upale. Te proljeve uzrokuju patogeni koji luče enterotoksine koji djeluju kao sekundarni glasnici u poticanju sekrecije enterocita, dok struktura stanica ostaje očuvana. Upalni proljevi uzrokovani su patogenima koji nakon prijanjanja na površinu enterocita mogu direktno prodirati u stanicu, aktivirati vlastite citotoksine te svojim egzotoksinima poticati lučenje proupalnih citokina. Rezultat toga jest oštećenje stanica crijevnog epitela uz lokalnu upalnu reakciju (1).

Brojne bakterije, virusi i paraziti uzročnici su IP-a. Karakteristično je da u industrijaliziranim zemljama s višim životnim standardom, između 50% i 80% IP-a uzrokovano virusima, među kojima su najzastupljeniji rotavirusi i norovirusi. Virusom uzrokovani IP-i su najzastupljeniji među djecom u kojih jedan virus može uzrokovati proljev u više navrata. Za razliku od virusa, bakterijski uzrokovani IP-i češći su u odraslih te zajedno s parazitima predominiraju kao uzročnici IP-a u zemljama u razvoju. Bakterije roda *Campylobacter* (*C.*) uglavnom *C. jejuni* i *C. coli*, najčešći su uzročnici bakterijskih infekcija probavnog sustava širom svijeta. Izoliraju se češće od ostalih crijevnih patogena

(*Salmonella*, *Shigella*) te predstavljaju značajan javnozdravstveni problem. Kampilobakterioza je zoonoza, a najčešće se prenosi kontaminiranom hranom i vodom.

U razvijenim zemljama poseban javnozdravstveni problem čini IP uzrokovan bakterijom *Clostridium (Cl.) difficile*, zbog učestale i u velikoj mjeri nekritične primjene antibiotika. Tijekom zadnjeg desetljeća zapažen je izraziti rast incidencije IP–a uzrokovanog s *Cl. difficile*, a kao čimbenici rizika za razvoj infekcije ovom bakterijom opisuju se supresija lučenja želučane kiseline, primarno inducirana lijekovima, te korištenje fluorokinolonskih antibiotika. Težina kliničke slike te sklonost recidivima bolesti unatoč primijenjenoj terapiji čini ovaj oblik IP–a jednim od najvažnijih patogena današnjice, posebice u zdravstvenim ustanovama ili stacionarima. Sveukupno gledajući, u razvijenim zemljama virusi i bakterije uzrokuju 2/3 svih slučajeva IP–a, ali ne smijemo zanemariti ni parazite kao uzročnik ovog kliničkog sindroma (1).

Kompetencije medicinske sestre u bolesnika oboljelih od infektivnih proljeva obuhvaćaju pravilnu peroralnu i parenteralnu rehidraciju, kontrolu unosa i izlučivanja tekućina te kontrolu vitalnih funkcija. Ključna je uloga medicinske sestre u provođenju mjera kontrole infekcije.

## **1.1. *Clostridium difficile* KAO UZROČNIK INFEKTIVNOG PROLJEVA**

*Cl. difficile* je anaerobna gram–pozitivna, sporogena bakterija široko rasprostranjena u tlu i kolonu probavnog sustava životinja, 3% zdrave djece i odraslih ljudi. Crijeva dojenčadi mogu biti kolonizirana u 50% slučajeva, ali bez znakova bolesti, vjerojatno zbog zaštitnog djelovanja glikoproteina fetulina u mlijeku. *Cl. difficile* izaziva patološka stanja u probavnom sustavu lučenjem dva egzotoksina, enterotoksina A i citotoksina B, koji uzrokuju proljev i kolitis. Dugo se smatralo kako toksigeni sojevi uvijek proizvode oba toksina (A+/B+), međutim, novija istraživanja ukazuju na postojanje sojeva koji proizvode samo toksin B (A-/B+) (2).

Danas nam je poznato kako su glavni uzroci pojave infekcije uzrokovane s *Cl. difficile* (CDI) ekspozicija antibiotiku ili kemoterapeutiku (antineoplastiku), zatim visoka dob, komorbiditet i boravak u bolničkom okruženju. Od nedavno je zapaženo kako dodatne čimbenike rizika za dobivanje CDI čine kronične upalne bolesti crijeva – ulcerozni kolitis i Crohnova bolest, ali i farmakološka blokada želučanog aciditeta prvenstveno blokatorima

protonske pumpe (3).

CDI može izazvati svaki antimikrobni lijek, no najčešće se kao uzročnici spominju antibiotici širokog spektra, osobito cefalosporini, penicilini i klindamicin, a rjeđe sulfonamidi i aminoglikozidi (4). Međutim, infekcije uzrokovane s *Cl. difficile*, osobito hipervirulentnim sojem ribotip 027, posljednjih se godina najčešće povezuju s primjenom fluorokinolona (5). Čak i antimikrobni lijekovi koji se koriste u liječenju CDI, poput metronidazola i vankomicina, mogu pridonijeti kolonizaciji s *Cl. difficile* i razvoju proljeva.

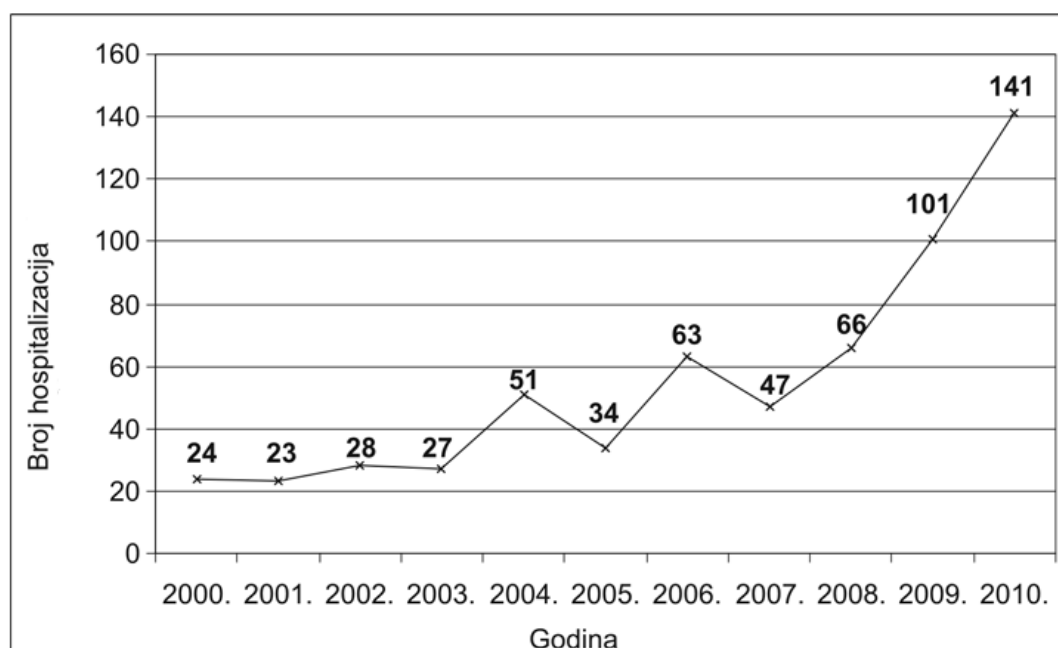
Poremećaj fiziološke crijevne flore koja dovodi do razmnožavanja patogenih mikroorganizama, toksični i alergijski učinci na sluznicu crijeva te farmakološki učinci na pokretljivost crijeva mehanizmi su kojima antimikrobni lijekovi mogu uzrokovati nastanak proljeva. Proljev započinje tijekom, a ponekad i 5–10 dana (rjeđe do 10 tjedana) nakon završetka antimikrobnog liječenja (6).

#### **1.1.1. Aktualnost infekcije uzrokovane s *Clostridium difficile***

CDI postala je danas jedna od najučestalijih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi uopće. Značajno utječe na bolnički morbiditet i mortalitet, produljuje liječenje te troškove bolničkog liječenja. Prema jednom istraživanju u Americi, od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika, 15% ih je razvilo bolest povezanu s *Cl. difficile* zbog čega im se liječenje prosječno produljilo za 3,6 dana, a troškovi liječenja porasli su za 54% u odnosu na bolesnike koji nisu razvili bolest. Učestalost CDI u bolesnika nakon dva tjedna hospitalizacije iznosi 10%, dok nakon četiri tjedna hospitalizacije doseže i do 50%.

Incidencija CDI tijekom 1990.–ih je bila stabilna i kretala se oko 30–40 slučajeva na 100 000 stanovnika. Međutim, tijekom 2000.–ih incidencija se gotovo utrostručila, a broj teških i smrtnih slučajeva bolesti, vezanih za ovu infekciju je značajno porastao.





**Slika 1.** Broj hospitaliziranih bolesnika s dokazanom infekcijom *Cl. difficile* u razdoblju 2000. – 2010. godine u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu

Porast smrtnosti od CDI koja se bilježi posljednjih desetljeća povezana je s pojavom hipervirulentnog soja *Cl. difficile* ribotip 027 koji je karakteriziran znatno jačom produkcijom toksina A i B, rezistencijom na fluorokinolone i stvaranjem binarnog toksina. Nepovoljno je i to da u velikog broja odraslih nisu više prisutni karakteristični predisponirajući čimbenici koji doprinose pojavi CDI (3). Istraživanje iz Amerike pokazuje da se godišnja učestalost hospitalizacija djece zbog enterokolitisa uzrokovanog s *Cl. difficile* povećala od 1997. do 2006. godine sa 7,24 na 12,8 na 10 000 hospitalizacija (6).

### 1.1.2. Klinička slika

Danas su oboljenja koja izaziva ova bakterija poznata kao bolesti povezane s *Cl. difficile* (od engl. *Clostridium difficile associated disease* – CDAD). Bolest povezana s *Cl. difficile* predstavlja široki spektar kliničkih manifestacija, od asimptomatske kolonizacije, blažih oblika dijarejalne bolesti, pseudomembranoznog kolitisa pa sve do fulminantne bolesti s razvojem toksičnog megakolona. Težina kliničke slike je nepredvidiva, a ovisi o

virulenciji uzročnika kao i imunološkom i kliničkom odgovoru zaražene osobe.

Kolitis se prezentira brojnim vodenastim stolicama, ponekad i više od 10–15 na dan, s grčevitim bolovima u donjem dijelu abdomena, dehidracijom i vrućicom, a česta je leukocitoza u perifernoj krvnoj slici. Uz ove simptome može biti prisutna hipokalijemija, hipoproteinemija i oštećenje bubrežne funkcije.

Tipične manifestacije fulminantnog kolitisa su vrućica, jaka difuzna bol u donjem abdomenu, proljev, distenzija trbuha, hipovolemija, acidoza, hipoalbuminemija i značajna leukocitoza, čak  $\geq 40 \times 10^9 /L$ . Moguće komplikacije su toksični megakolon i perforacija crijeva. Klinička dijagnoza toksičnog megakolona temelji se na nalazu dilatacije kolona promjera više od 7 cm praćene teškom sistemskom toksemijom. Perforacija crijeva klinički se očituje rigiditetom abdominalne stjenke, odsutnošću peristaltike i pojavom lokalizirane jake bolnosti u lijevom donjem kvadrantu abdomena (6).

### **1.1.3. Rekurirajuće infekcije uzrokovane s *Clostridium difficile* kao dodatni problem**

Oko 20% onih koji su preboljeli prvu ataku CDI oboljet će ponovno od CDI. U 45% bolesnika koji su imali jedan recidiv, ponavljaju se epizode CDI mjesecima pa čak i godinama, što može u konačnici dovesti do enteropatije s gubitkom bjelančevina i iscrpljenja organizma. Rekurirajuće CDI osim što donose dodatne troškove sustavu zdravstva zbog ponavljanih hospitalizacija i većih troškova liječenja, predstavljaju trajno opterećenje za pacijente.

Rekurirajuće CDI nastaju zbog dva razloga: zbog klijanja vegetativnih formi *Cl. difficile* iz zaostalih spora u kolonu ili pak zbog reinfekcije novim sojem *Cl. difficile*. Nije razjašnjeno koliki je udio recidiva prema reinfekcijama. Prema nekim ranijim istraživanjima 33–48% rekurirajućih CDI posljedica je reinfekcije novim sojem *Cl. difficile*. Recidivi uzrokovani istim sojem javljaju se prosječno 14,5 dana nakon završenog liječenja CDI, dok je kod reinfekcije razdoblje do ponovnog oboljenja duži, on prosječno iznosi 42,5 dana.

Glavni čimbenik koji pridonosi rekuriranju CDI vjerojatno je slabi imuni odgovor na infekciju uzrokovanu s *Cl. difficile*. Ustanovljeno je kako bolesnici s recidivima CDI imaju znatno niže razine specifičnih IgM i IgG protutijela kao i fekalnog IgA na toksin A u odnosu na bolesnike bez recidiva.

Drugi razlog je svakako trajno smanjenje raznolikosti fiziološke flore kolona koja prirodno ograničava širenje *Cl. difficile*. U oboljelih od CDI i onih s rekurirajućim CDI ustanovljeno je kako se crijevna flora znatno razlikuje od zdravih pojedinaca u bogatstvu filotipova. U probavnom sustavu zdravog pojedinca prevladavaju bakterije koljena *Bacteroidetes* i *Firmicutes*. Molekularne tehnike nezavisne kultivacije pokazale su da čak preko 5 600 vrsta čini visoko kooperativnu mikrofloru gastrointestinalnog trakta. Komenzalni organizmi žive u stanju homeostaze, koja dijelom održava zdravlje domaćina supresijom rasta patogenih mikroorganizama. Primjena antibiotika može remetiti ovu ekološku ravnotežu reducirajući prirodenu “kolonizacijsku rezistenciju”. Možemo kazati da CDI nastaje zbog dramatičnog razaranja i disbalansa komenzalne crijevnog mikroflora koja inače funkcionira u dobrom uzajamnom međuođnosu s domaćinom.

Dodatni čimbenici koji pogoduju ponavljanju CDI slični su onima koji uzrokuju i primarnu CDI: starija dob, duga hospitalizacija, primjena antacida, te nastavak antimikrobne terapije koja ne djeluje na *Cl. difficile* (3).

#### **1.1.4. Dijagnoza**

Dijagnoza bolesti povezane s *Cl. difficile* postavlja se na temelju anamnestičkog podatka o prethodnoj primjeni antimikrobnih lijekova, kliničke slike i laboratorijskih nalaza.

Molekularni testovi, poput RT-PCR (od engl. *real-time polymerase chain reaction*) veoma su osjetljivi i korisni za dokaz toksina *Cl. difficile* i etiološku potvrdu bolesti, ali je sve veći problem rastući broj lažno-pozitivnih rezultata, osobito u populaciji u kojoj je velik broj osoba koloniziran s *Cl. difficile* ili je stopa infekcije u populaciji niska. Endoskopski nalaz važan je u bolesnika čiji je nalaz stolice negativan ili u onih s težom kliničkom slikom. Pregledom se mogu naći pseudomembranozne promjene koje se pri pregledu lako skidaju, a ponekad mogu i konfluirati (6).

#### **1.1.5. Nadoknada tekućine i elektrolita**

U kliničkoj procjeni težine kliničke slike bolesnika s IP-om u obzir se uzimaju broj, konzistencija i količina stolica, te primjese sluzi i/ili krvi u stolici, jer o tome ovisi stupanj dehidracije. Dehidracija je najvažnije zbivanje u IP-u, koje, ako se kasno prepozna, dovodi do poremećaja elektrolita, renalne insuficijencije i hipovolemičkog šoka. Znakovi

dehidracije u odraslih na koje trebamo obratiti pozornost jesu ubrzana srčana akcija (>90/min), posturalna hipotenzija, slabljenje ili izostanak perifernog pulsa, suh jezik, upale očne jabučice, te oslabljen turgor kože. Uz navedene znakove, u dehidrirane djece nalazimo pospanost ili letargiju, pogled “zalazećeg sunca”, uvučenu fontanelu i slabo sisanje u dojenčadi, inapetenciju te produljeno kapilarno punjenje – dulje od dvije sekunde (1).

Osnova liječenja IP-a jest nadoknada izgubljene tekućine i elektrolita. Peroralna i parenteralna rehidracija dvije su mogućnosti rehidracije bolesnika. Rehidracija treba obuhvaćati nadoknadu vode, elektrolita i eventualno korekciju acidobaznog statusa. Najčešći oblik peroralne rehidracije je davanje velikih količina čaja zaslađenog s nešto šećera i slanih ljekovitih juha (prežgana juha, tj. juha od preprženog brašna, slana rižina sluz, tj. raskuhana riža i slana juha od pasirane mrkve, koja sadržava i znatnu količinu kalijevih iona). Takvom jednostavnom peroralnom rehidracijom dajemo bolesniku vodu, natrij i polimere. Intravenska rehidracija daje se putem intravenske kanile. Najjednostavnija je “fiziološka” otopina koja sadržava 0,9% NaCl, tj. 77 mmol natrija i 77 mmol klorida u 500 mL. Često se primjenjuje i tzv. glukosalina – to je fiziološka otopina koja sadržava uz NaCl i 2,5% glukoze (za manju djecu), odnosno 5% glukoze za odrasle. Za nadoknadu kalija koristi se 7,45% kalij-klorid koji u 1 mL sadržava 1 mmol kalija i 1 mmol klorida. Kod acidoze se daju infuzije 8,4% natrij-bikarbonata (7).

#### **1.1.6. Antimikrobno liječenje**

Prekid antimikrobne terapije koja je prethodila infekciji prvi je korak u liječenju CDI. Rezultati nekoliko istraživanja ukazuju na to kako se u 15–23% bolesnika javlja spontano povlačenje simptoma tijekom 48–72 sata nakon prekida antibiotske terapije koja je prethodila CDI. Međutim, u svakodnevnom radu gotovo je nemoguće predvidjeti spontano povlačenje simptoma CDI u bolesnika, a često prođe i nekoliko dana od početka simptoma do postavljanja dijagnoze CDI, te odlaganje etiološke terapije najčešće vodi u pogoršanje kliničkog stanja bolesnika (2).

U liječenju CDI uglavnom se koriste dva antimikrobika: metronidazol (3 x 500 mg peroralno/10–14 dana) i vankomicin (4 x 125 mg peroralno/10–14 dana). Povremeni neuspjesi liječenja, poglavito metronidazolom, porasli su istovremeno s pojavom novog virulentnog soja *Cl. difficile* ribotip 027. Prije toga uspješnost liječenja CDI ovim lijekom

iznosila je oko 95%, dok se u novijim radovima spominje uspješnost liječenja kod teških kliničkih oblika bolesti od 62–78%. U liječenju srednje teških CDI može se reći kako su metronidazol i vankomicin podjednako uspješni. Vankomicin (peroralni) se koristi tek kao druga linija liječenja zbog njegove više cijene te kako bi se preveniralo stvaranje na vankomicin rezistentnog enterokoka u bolničkoj sredini. Noviji su radovi pokazali da je kod srednje teških CDI doza vankomicina od  $4 \times 125$  mg podjednako učinkovita kao i viša doza, ona od  $4 \times 250$  mg. Kod teških kliničkih oblika CDI vankomicin ima prednost, a doza se može u takvim slučajevima povisiti do najviše 2 g dnevno. U bolesnika s ileusom ili toksičnim megakolonom oralno primijenjen antibiotik neće dospjeti do kolona te se treba dati metronidazol intravenozno ( $3\text{--}4 \times 500$  mg). Metronidazol se resorbira u tankom crijevu i izlučuje u upalno promijenjenom kolonu. Smatra se da vankomicin primijenjen intravenozno ne dopijeva do kolona te ga se iznimno može dati putem nazogastrične sonde ili u klizmi (3).

Rekurirajuće CDI javljaju se podjednako nakon liječenja metronidazolom kao i nakon liječenja vankomicinom. Prema preporukama Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti, liječenje prvog recidiva trebalo bi provoditi istim antimikrobnim lijekom kojim je liječena prva epizoda. Sljedeće recidive treba liječiti vankomicinom ili fidaksomicinom, zbog bolje podnošljivosti i izbjegavanja potencijalne neurotoksičnosti i hepatotoksičnosti metronidazola (6). Kako bi se prevenirali ponovni recidivi bolesti, neki autori preporučuju po smirenju simptoma liječenje nastaviti postupnim smanjivanjem doze vankomicina ( $2 \times 125$  mg/7 dana, a potom  $1 \times 125$  mg/7 dana) a zatim pulsnom terapijom (125 mg svaki 2./3. dan tijekom 2–8 tjedana). Umjesto vankomicina može se davati teikoplanin ( $2 \times 400$  mg peroralno/10 dana) (3).

Antimotilitetne lijekove, primjerice loperamid u liječenju CDI treba izbjegavati. Nekoliko prikaza slučaja ukazuju na to kako takvi lijekovi u bolesnika s CDI mogu dovesti do nastanka toksičnog megakolona, vjerojatno zbog usporene ekskrecije toksina stolicom (2).

### **1.1.7. Drugačiji pokušaji**

Osim navedenog liječenja, koje nije uvijek uspješno, u prevenciji recidiva postoje i drugi različiti pokušaji suzbijanja navedenih. Tako se pokušava s primjenom alternativnih antibiotika, korištenjem probiotika i prebiotika, fekalnom obnovom ili imunološkim

liječenjem.

#### **1.1.7.1. Alternativni antimikrobici**

Od alternativnih antimikrobika postoje određena iskustva s rifaksiminom, derivatom rifamicina koji se za razliku od njega slabo resorbira iz probavnog sustava te postiže vrlo visoke fekalne koncentracije, a neznatno mijenja sastav fekalne flore. Na animalnom modelu pokazao se u prevenciji recidiva boljim od vankomicina ( $p < 0,01$ ). Daje ga se nakon provedenog liječenja vankomicinom da bi imao učinak “lovca” na zaostale klice *Cl. difficile* u dozi od  $2 \times 400$  mg tijekom dva tjedna. Ograničavajući čimbenik za rifaksimin je porast rezistencije na ovaj lijek, slično kao i na rifamicin, osobito kod epidemijskog soja 027.

Fidaskomicin je prvi iz klase novih makrocikličkih antibiotika, čija je baktericidna aktivnost ciljano usmjerena na *C. difficile* te ima minimalni učinak na floru debeloga crijeva. Zbog toga dovodi do ranijeg oporavka crijevne mikrobiote, smanjuje rizik kolonizacije i prekomjernog umnažanja *C. difficile*. Ima dobru farmakokinetiku u liječenju infekcija probavnog sustava, budući da se nakon peroralne primjene gotovo uopće ne resorbira, već postiže izrazito visoke crijevne koncentracije. U dva randomizirana dvostruko slijepa istraživanja (od engl. *randomized double-blind trials*, RTC) fidaksomicin se pokazao boljim od peroralnog vankomicina u smanjenju broja ponavljajućih infekcija (8).

Antiprotozarno–antihelmintički preparat nitazoksamid pokazao se u provedenom ispitivanju podjednako učinkovit kao i vankomicin u liječenju CDI ( $2 \times 500$  mg/10 dana), ali potrebna su također dodatna ispitivanja za potvrđenje ovakvih rezultata (3).

#### **1.1.7.2. Probiotici i prebiotici**

Obnova sastava normalne crijevne flore alternativna je metoda za liječenje rekurirajućih CDI u slučaju kada je konvencionalno liječenje antibioticima neuspješno. Najčešće se u tzv. bioterapiji koriste probiotici.

Glavnu skupinu probiotskih pripravaka, koja se koristi u prehrani i bioterapiji čini velika skupina bakterija označenih kao bakterije mliječne kiseline (*Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*). One su inače važni sastavni dio zdrave humane flore probavnog sustava. Uz ove bakterije koristi se probiotička uloga i drugih mikroba,

koji se inače normalno ne nalaze u probavnom sustavu kao primjerice. apatogena gljiva *Saccharomyces boulardii*. Oralno davani probiotici kao živi mikroorganizmi trebali bi djelovati nakon ingestije, tako što bi koristili domaćinu mijenjajući imuniteta sluznica i opći imunitet; popravljali bi nutritivski i mikrobni disbalans u probavnom traktu.

Još uvijek nisu znanstveno razjašnjeni mehanizmi kojima bi probiotici povoljno djelovali na domaćina, odnosno kako suprimiraju patogene uzročnike. Osnovno pitanje je čime se probiotici natječu prema patogenim mikroorganizmima za ograničeni broj receptora na epitelnim stanicama kolona. Zna se kako probiotici luče antimikrobne tvari; stimuliraju lučenje mucina što sprječava patogene bakterije da se vežu za receptore. Mogu pojačati aktivnost intestinalnog imunog sustava stimulacijom makrofaga i NK–stanica, potiču proliferaciju limfocita i pojačavaju sekreciju imunoglobulina A. Neki probiotici mogu utjecati na sluzničke i sustavne imune funkcije na mnogim razinama uključujući stimuliranje sluzničkog stvaranja interleukina–10 i sistemnog T2–pomoćničkog odgovora. Međutim, tek treba utvrditi koji i da li neki od ovih mehanizama ima povoljni utjecaj na mijenjanje patofiziologije bolesti probavnog sustava. Jednom kada zaštitni mehanizmi budu proučeni, moći će se ustanoviti koje bakterijske vrste imaju povoljan učinak i u kojoj dozi.

U radovima s donekle uspješnim rezultatima korišten je *Lactobacillus rhamnosus* GG (Gorbach i Goldin) u dozi od  $1 \times 10^{10}$  živih mikroorganizama na dan i gljivica *S. boulardii* u dozi od 1 g/dan. *Lactobacillus rhamnosus* soj GG jedini je soj za kojega je utvrđeno da tolerira žuč i želučanu kiselinu. Adherira na crijevne stanice *in vitro* i stvara antimikrobnu tvar. *Saccharomyces boulardii* rezistentan je na želučani aciditet. Stvara proteazu koja inaktivira toksin A i B *Cl. difficile* i njihove receptore na životinjskom modelu. Drugi laktobacili također imaju kvalitete da budu dobri probiotici. Tako *L. acidophilus* i *L. casei* stimuliraju plazma–stanice na stvaranje IgA. Laktobacili induciraju produkciju interleukina–12, IL–18 i  $\gamma$ –interferona u mononuklearnim stanicama u humanoj perifernoj krvi.

U provedenim istraživanjima probiotike se najčešće davalo uz antimikrobnu terapiju. Najbolje rezultate u liječenju rekurirajućih CDI dobilo se u istraživanjima gdje je korištena nepatogena gljiva *S. boulardii*. Kada se nakon liječenja vankomicinom (2 g dnevno tijekom 10 dana) nastavilo s primjenom *S. boulardii* (1 g dnevno peroralno kroz 28 dana) stopa recidiva se približno značajno smanjila u odnosu na vankomicin s placebom

(50:16%;  $p = 0,05$ ). Podjednake rezultate dobilo se u radu kada se davao metronidazol 10 dana zajedno sa *S. boulardii*. Za razliku od ovih rezultata, u ispitivanju na malom uzorku kada se davao metronidazol 10 dana i *Lactobacillus spp.* 38 dana, nije bilo razlike prema placebo grupi. Probiotici su uglavnom sigurni za primjenu, ali postoje izvješća o bakterijemiji *Lactobacillus rhamnosus* GG i drugih laktobacila, te fungemiji *S. boulardii* u imunodeficijentnih bolesnika (3).

Prebiotici su neprobavljivi sastavni dijelovi hrane, niskomolekularni ugljikohidrati, koji povoljno djeluju selektivno stimulirajući rast i djelovanje određenog broja korisnih bakterija, a suprimirajući rast štetnih. Ne mogu se hidrolizirati niti apsorbirati u gornjem dijelu probavnog sustava, ali su dostupni bakterijama koje se nalaze u kolonu. Nalaze se u određenim vrstama povrća, a proizvode se i industrijski. Tu se ubrajaju fruktooligosaharidi (FOS), inulin, laktuloze i sl. Mogu se davati zajedno s probioticima da bi se postiglo simbiotsko djelovanje (6). Ova kombinacija pomaže probiotskim bakterijama preživljavanje pri prolazu kroz gornji dio probavnog sustava, te njihovu implantaciju u kolonu, a stimuliraju i rast endogene bakterije. U kontroliranoj studiji FOS davan u dozi od 15 g/dan 10 puta je povisio broj *Bifidobacterium spp.* u fecesu, a istovremeno je smanjio broj klostridija i enterobakterija. U ovoj dozi FOS može uzrokovati nepoželjne gastrointestinalne simptome (3).

### **1.1.7.3. Fekalna transplantacija**

Najbolje složena mješavina probiotskih bakterija sveukupna je fekalna flora. S obzirom na kompleksnost humanog gastrointestinalnog sustava pretpostavljalo se da bi najbolji način za postizanje tog zadatka bila obnova crijevne flore prijenosom bakterija – kompletne fiziološke mikroflore koja se nalazi u fecesu zdravog donatora. Do sada je objavljeno više istraživanja o liječenju bakterioterapijom (fekalnom transplantacijom) putem rektalne instalacije, nazogastrične infuzije ili pomoću kolonoskopa (3).

Točan mehanizam djelovanja fekalne bakterioterapije nije jasan. Moguće je kako donatorova zdrava crijevna mikroflora ili drugi solubilni sastojci u stolici suprimiraju *Cl. difficile* kompeticijom za nutrijente ili receptore te njegovom direktnom neutralizacijom ili pak poticanjem funkcije crijevne barijere ili oporavka tkiva. Dodatno, crijevne bakterije mogu mijenjati primateljev imunitet lučenjem antimikrobnih tvari (primjerice bakteriocina), uvećanjem ekspresije protuupalnih čimbenika (primjerice transformiranjem



faktora rasta  $\beta$ , interleukina-10), suprimiranjem proupalnih čimbenika (primjerice blokadom degradacije inhibitora nuklearnog faktora  $\kappa$ B), stimulacijom protektivnih prirođenih imunih odgovora (primjerice. aktiviranjem dendritičnih stanica) ili stimulacijom fagocita, NK–stanica i regulatornih T–stanica.

Prema podacima u literaturi, fekalna bakterioterapija, ako je na vrijeme primijenjena, imala je dramatično povoljan i dugotrajan uspjeh. Pri tome se uzimala svježa stolica donatora iz obiteljskog kruga bolesnika (od supruga, oca, majke i sl.) pod uvjetom da je prethodno bilo nužno u donatora isključiti moguće rizične infekcije (pretragom seruma na HIV, hepatitis B i C, stolice na infekciju *Cl. difficile*, bakterijske i parazitarne infekcije) (9). Ograničenje ove terapije u rutinskoj uporabi je potencijalna opasnost prijenosa neidentificiranih infekcijskih uzročnika, invazivnost postupka, cijena pretraga donatora i konačno estetska strana cijelog zahvata.

Nešto estetski ugodnije i manje rizično je davanje mješavine anaeroba u klizmi što može rezultirati uklanjanjem *Cl. difficile*. Pet bolesnika s recidivirajućim pseudomembranoznim kolitisom liječeno je tako rektalnom instilacijom 10 različitih fakultativno aerobnih i anaerobnih bakterija s brzim nestankom *Cl. difficile* i njegovih toksina iz stolice. Ovaj rad ujedno je pokazao da je *Bacteroides spp.* bio odsutan za vrijeme bolesti, a po izlječenju je bio prisutan u stolici. To bi ukazivalo da kolonizacija *Bacteroides spp.* ima posebno važnu ulogu u održavanju normalne funkcije crijeva. Sposobnost *Bacteroides spp.* u obnovi crijevne homeostaze možda je povezana s njegovom produkcijom  $\beta$ -laktamaze (3).

#### **1.1.7.4. Imunoterapija**

Postoji nekoliko izvješća o intravenoznoj primjeni imunoglobulina u teških oblika recidivirajućih CDI s dugotrajnim proljevom. Imunoglobuline se obično primjenjivalo u nekoliko doza (1–6), a prosječna doza je sila 400 mg/kg tjelesne mase. Međutim ne postoje sigurni podaci o koristi ovog liječenja. S obzirom da su imunoglobulini primjenjivani u bolesnika s uznapredovalim pseudomembranoznim kolitisom, ishod terapije nije uvijek bio povoljan. S time u vezi je i ideja o proizvodnji hiperimunog seruma s visokim titrom protutijela na toksine *Cl. difficile*, no za sada takav serum još nije dostupan. Također postoji i ideja o aktivnoj imunizaciji A i B toksoidom *Cl. difficile*. Pokus se pokazao uspješnim u tri bolesnika (2).

### 1.1.8. Kirurško liječenje

U slučaju pojave komplikacija pseudomembranoznog kolitisa (ileus, toksični megakolon, perforacija crijeva) treba pristupiti hitnoj kolektomiji. Kod uznapredovale bolesti smrtnost kirurškog zahvata je visoka, te za njega se treba na vrijeme odlučiti.

## 1.2. MJERE KONTROLE INFEKCIJE

*Cl. difficile* izlučuje se stolicom domaćina, a infekcija nastaje od spora toksigenih sojeva *Cl. difficile* koje mogu biti prisutne u probavnom sustavu čovjeka, ili unosom spora kontaminiranom hranom, vodom i prljavim rukama. Do sada objavljena istraživanja ukazuju kako *Cl. difficile*, u najvećem broju slučajeva, uzrokuje infekcije hospitaliziranih bolesnika. Kontaminirane površine prostorijske i ruke zdravstvenog osoblja, najčešći su putovi prijenosa infekcije u bolnicama. Stupanj kontaminacije okoline sporama *Cl. difficile* proporcionalan je broju bolesnika koji imaju proljev uzrokovan s *Cl. difficile*. Kontaminacija okoline može biti velika, posebno ako je proljev težak ili udružen s inkontinencijom.

Sljedeće su mjere kontrole infekcije:

1. Svi inficirani bolesnici trebaju biti odijeljeni od nezahvaćenih bolesnika u jednokrevetne sobe sa sanitarnim čvorom ili kohortirani sa svim simptomatskim bolesnicima.
2. Treba poduzeti dodatne mjere izolacije za kontaktni prijenos (mjere kontaktne izolacije).
3. Stroga higijena ruku (pranje ruku tekućim sapunom, losionom i vodom ili pranje antiseptičkim sredstvom primjerice. pjenušavi Plivasept), prije i nakon kontakta s bolesnikom, ostaje najdjelotvornija kontrolna mjera za sprječavanje prijenosa infekcije.
4. Ispravna uporaba rukavica. Ruke se trebaju oprati prije i nakon skidanja rukavica.
5. Bolesnikova neposredna okolina i druga mjesta na kojima se spore mogu nakupljati (primjerice. odvođi, ormarići, toaleti, noćne posude, umivaonici, površine u kupaonici koje se često dodiruju) i druga zagađena područja trebaju se čistiti i dezinficirati temeljito i često. Za ovu namjenu treba osigurati odvojen pribor za pranje. Krpe trebaju biti jednokratne ili se posebno prati i dezinficirati.
6. Za dezinfekciju površina treba koristiti preparate koje sadrže klor (primjerice.

granulat „Izosan G“ – praviti dnevno svježu otopinu prema uputi, 10 % koncentracije).

Bolesnici mogu ostati kolonizirani dugo vremena nakon otpuštanja iz bolnice. Kada se bolesnik otpušta ili premješta u drugu bolnicu ili ustanovu za dugotrajnu skrb, zdravstveno osoblje prihvatne ustanove treba o tome biti informirano (10).

### **1.3. *Campylobacter* KAO UZROČNIK INFEKTIVNOG PROLJEVA**

Bakterije roda *Campylobacter* prvi put spominje T. Escherich krajem XIX. stoljeća, kada je uočio gram–negativne zavinute štapiće koji se nisu mogli uzgojiti u stolici dojenčadi umrlih od proljeva. Prvi put bakterije roda *Campylobacter* opisane su početkom prošlog stoljeća, kada su izolirane iz uterinog eksudata ovce koja je abortirala. Smatrane su gotovo isključivo patogenima životinja i uzročnicima profesionalnih oboljenja veterinaru. Prvi izolati su, prema morfologiji, klasificirani u rod *Vibrio*. Budući da se bakterije roda *Campylobacter* razmnožavaju sporije nego normalna crijevna flora, te da za uzgoj iz kliničkog materijala, kao što je stolica, trebaju posebne uvjete, prepoznati su kao uzročnici crijevnih infekcija u ljudi tek sedamdesetih godina XX. stoljeća. Od tada ove bakterije dobivaju na medicinskom značaju, a 1963. godine, zahvaljujući otkrićima Sebalda i Vérona, ustanovljen je rod *Campylobacter* u koji su isprva ubrojene samo dvije vrste: *C. fetus* i *C. bubulus*. Danas ovaj rod obuhvaća 16 vrsta i 6 podvrsta, a *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis* i *C. helveticus* su vrste koje se najčešće izoliraju u ljudi i životinja s proljevom. Pritom na *C. jejuni* otpada oko 80% infekcija, a na *C. coli* oko 10% (11).

Kampilobakteri su sitni, vrlo tanki (0,2 – 0,5 µm debljine), nesporogeni, gram–negativni, zavinuti štapići zašiljenih krajeva. U starijim kulturama ili nakon duljeg izlaganja atmosferskom kisiku mogu poprimiti kokoidan oblik. Na jednom ili oba kraja posjeduju polarnu flagelu koja im omogućava veliku pokretljivost. Za uzgoj zahtijevaju obogaćene hranjive podloge i mikroaerofilnu atmosferu s 3–15% kisika i 5–10% CO<sub>2</sub>, a kako su termofilni, najbolje rastu pri temperaturi inkubacije od +42°C, što je vjerojatno posljedica prilagodbe njihovom normalnom staništu, probavnom sustavu ptica (12). Ove bakterije su osjetljivi na vanjske uvjete, ali mogu preživjeti do tri tjedna u soljenom sirovome mesu na +4°C. Temperatura hlađenja od 0 do 7°C vrlo je važna u procesu proizvodnje mesa i proizvoda od mesa. *Campylobacter* može preživjeti na toj temperaturi, ali mu je sposobnost razmnožavanja znatno smanjena (13).

### 1.3.1. Epidemiologija

Bakterije roda *Campylobacter* (uglavnom *C. jejuni* i *C. coli*) najčešći su uzročnici bakterijskih infekcija probavnog sustava širom svijeta. Izoliraju se češće od ostalih crijevnih patogena (*Salmonella*, *Shigella*), te predstavljaju značajan javnozdravstveni problem. Prema podacima američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti incidencija na 100 000 stanovnika tijekom 2005. godine u SAD-u bila je 12,72, što je pad za 30% u odnosu na prethodno desetogodišnje razdoblje. No, mnogo slučajeva se ne dijagnosticira ili ne prijavi, te je stvarna incidencija zasigurno mnogo veća. U zemljama Europske unije prema podacima Europske komisije iz 2006. godine, usprkos neznatnom smanjenju broja slučajeva kampilobakterioze u odnosu na 2005. godinu, ona je ostala najčešća prijavljena zoonoza, s 175 561 slučajeva. Iste godine bilo je 160 649 prijavljenih slučajeva salmoneloze. U Primorsko-goranskoj županiji utvrđena je učestalost od 102 izolata na 100 000 stanovnika (11).

U razvijenim zemljama Zapada bolest se javlja sporadično ili u manjim obiteljskim epidemijama. Češće se javljaju infekcije ljeti i u seoskoj populaciji. S obzirom na dob, najčešće obolijevaju dojenčad i mlađi odrasli (15–24 godine). U nerazvijenim zemljama i u zemljama u razvoju s niskim higijenskim standardom i visokim onečišćenjem okoliša infekcija bakterija roda *Campylobacter* je hiperendemska. Obolijevaju djeca od prestanka dojenja do treće godine života, dok su starija djeca i odrasli imuni na ovu infekciju.

Kampilobakterioze su zoonoze. Kampilobakteri su komenzali u probavnom traktu velikog broja ptica i sisavaca, a mogu biti patogeni za njihove mlade. *C. coli* se nalazi ponajprije u svinja, a *C. jejuni* u peradi. Najveći potencijalni izvor zaraze su tovni pilići čije je meso visoko kontaminirano (oko 60%). Kampilobakteri se mogu razmnožavati u hrani kao salmonele, ali znatno sporije i potrebna im je temperatura iznad 30°C (7).

Infekcije u ljudi najčešće su posljedica konzumiranja nedovoljno termički obrađenog pilećeg ili svinjskog mesa, nepasteriziranog mlijeka ili vode zagađene ekskretima zaraženih životinja. Rjeđe su infekcije putem izravnog kontakta sa zaraženim životinjama (profesionalna bolest osoba koje rade sa životinjama ili u proizvodnji mesnih prerađevina).

### 1.3.2. Patogeneza i činitelji patogenosti

Infektivna doza za *C. jejuni* iznosi između 800 i 10 000 bakterija. Budući da je mikroorganizam osjetljiv na klorovodičnu kiselinu u želucu, uzimanje antacida smanjuje

broj bakterija potreban za uzrokovanje akutnog infektivnog proljeva. Nekoliko činitelja patogenosti temelj su kolonizacije i nastanka bolesti uzrokovanih kampilobakterima:

1. Nakon ingestije, kampilobakteri prolaze kroz želudac, adheriraju te koloniziraju distalni dio ileuma i kolon. Kao posljedica adhezije na stanice crijevnog epitela dolazi do promjene u apsorpciji crijeva. Ovisno o soju kampilobaktera i imunološkom statusu domaćina, to može biti posljedica oštećenja epitelnih stanica invazijom i/ili produkcijom toksina ili izazivanjem upalnog odgovora domaćina. Za uspješnu kolonizaciju važno je njihovo svojstvo kemotaksije. Kao kemoatraktanti djeluju tvari: mucin, L-serin, L-fukoza i druge, a kao kemorepelenti neke žučne kiseline. Pokretljivost kampilobaktera, za koju je odgovorno posjedovanje jedne polarne flagele, vrlo je važan čimbenik virulencije. Već na početku infekcije flagela olakšava bakterijama prolaz kroz želudac do crijeva. Flagela je građena od proteina *FlaA* i *FlaB* koji su kodirani s dva gena. Promjena u *FlaA* dovodi do redukcije pokretljivosti i slabije sposobnosti bakterije da kolonizira gastrointestinalni sustav. Flagela je važna za adherenciju i posebno invaziju stanica domaćina. Kod *C. jejuni* i *C. coli* opisani su i peritrihalni izdanci nalik na pile, odgovorni za adherenciju, koje reguliraju činitelji okoliša. Adhezija i invazija stanica domaćina ovisni su o pokretljivosti, ali i izražaju specifičnih proteina (PEB1, cadF). Invazivnost kampilobaktera, prisutnost bakterije u epitelnim stanicama debeloga crijeva, dokazana je u zaraženih ljudi.
2. Lipopolisaharid (LPS) vanjske membrane glavni je antigen roda *Campylobacter*. LPS *C. jejuni* sadrži N-acetilneuraminsku kiselinu koja, kad se veže na galaktozu, sliči po strukturi na gangliozid i to čini se ima ulogu u autoimunim neurološkim poremećajima kod Guillain-Barréova i Miller-Fisherova sindroma.
3. Novija istraživanja ukazuju da bi osnova za serotipizaciju po Penneru mogao biti materijal kapsule, polisaharid, čija se uloga u razvoju Guillain-Barréova sindroma i izbjegavanju imunološkog odgovora tek treba utvrditi. Kapsula je vidljiva tek elektronskim mikroskopom nakon bojenja alcian plavilom, te se smatra odgovornom za preživljavanje kampilobaktera u različitim uvjetima okoliša i utječe na njegovu patogenost.
4. Iako je dokazana proizvodnja egzotoksina CDT ( *cytolethal-distending toxin*), njegova uloga u nastanku proljeva još nije u cjelosti objašnjena. Brojni sojevi

kampilobaktera proizvode citolitični distendirajući toksin, koji kodiraju tri gena *cdtA*, *cdtB* i *cdtC*. Sva tri gena nađena su u gotovo svim izolatima *C. jejuni* izoliranim u djece i pilića, no samo u 5,6 % izolata *C. coli* iz pilića (11).

*C. jejuni* izaziva i produkciju IL-8 iz crijevnih epitelnih stanica domaćina, za što su odgovorna dva neovisna mehanizma: jedan, za koji je potrebna adherencija i/ili invazija i drugi, za koji je potreban CDT. Ovaj citokin djeluje proupalno, izazivajući privlačenje neutrofila na mjesto infekcije.

### **1.3.3. Imunost**

Epidemiološki podaci, osobito u zemljama u razvoju, pokazuju da je razvoj humoralne imunosti najvažniji čimbenik u zaštiti od bolesti uzrokovane kampilobakterom. Pokazano je, primjerice, u Tajlandu, da infekcije djece u prvoj godini života uzrokuju teške kliničke slike i da su obično praćene krvavim proljevima, u starijoj životnoj dobi uglavnom su idu većinom asimptomatske ili se prezentiraju blažom kliničkom slikom. Time se naglašava važna uloga primarne infekcije, budući da su djeca u zemljama u razvoju često izložena ovoj bakteriji, zbog zagađenja vode za piće, ali i bliskog kontakta sa životinjama, slijedom toga imaju viši titar specifičnih protutijela u serumu u usporedbi s djecom u industrijski razvijenim zemljama.

Pojava sustavnih i rekurentnih infekcija kampilobakterom u bolesnika oboljelih od AIDS-a ukazuje na značajnu ulogu stanične imunosti u obrani od infekcije. Eksperimentalnim modelom sustavne kampilobakterioze u miša potvrđena je uloga CD4+ i CD8+T- limfocita u kontroli sekundarne infekcije. Jaču zaštitnu ulogu pokazali su CD8+T- limfociti (11).

### **1.3.4. Klinička slika**

Infekcija kampilobakterima prezentira se proljevom s febrilitetom i leukocitozom pa se obično ne razlikuje od drugih crijevnih infekcija. Karakteristična je nešto duža inkubacija od 1,5 do 7 dana. U manjeg dijela bolesnika bolest se inicijalno očituje općim simptomima. Proljev se može preventirati samo nekoliko stolica, ali može biti i profuzan s jako izraženom dehidracije. Često su prisutni grčevi u trbuhu, a u 2/5 bolesnika u stolici se vide patološke primjese krvi. Proljev traje 4-5 dana, ali bolesnici mogu još nekoliko dana osjećati bol u trbuhu. Kratkotrajni recidiv proljeva javlja se rijetko, uglavnom zbog

nepridržavanje propisane dijete. Povraćanje je češće u djece u koje su češće i krvave stolice. Djeca također mogu imati febrilne konvulzije (vjerojatno kao posljedica djelovanja neurotoksina). Ponekad se nekoliko dana nakon početka bolesti javlja urtikarijalni osip. Smrt je vrlo rijetka, a ako uslijedi, obično je posljedica drugih popratnih bolesti. Rekonvalescentno kliconoštvo obično traje oko mjesec dana.

Imunodeficientni bolesnici (hipogamaglobulinemija, HIV-bolesnici) dugotrajne su kliconoše koji imaju recidivirajuće proljeve i bakterijemije, te druge ozbiljne komplikacije (7).

### **1.3.5. Komplikacije**

Izvancrijevne bolesti su rijetke. Najčešća od njih je bakterijemija, koja se javlja u manje od 1 % bolesnika, s ili bez izvancrijevnih žarišta zaraze. Nastaje češće u osoba sa smanjenim imunitetom, te u osoba starijih od 65 godina. Izvancrijevne žarišne infekcije nastaju samo u imunodeficientnih osoba ili zbog predisponirajuće druge bolesti poput ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti i sl. *C. jejuni* može uzrokovati septični pobačaj, akutnu upalu žučnog mjehura, gušterače i mokraćnog mjehura.

Kao kasne komplikacije infekcije mogu se javiti reaktivni artritis, Reiterov sindrom, Guillain–Barréov sindrom (najčešći uzrok mlohavne paralize u svijetu) i Miller–Fisherov sindrom. Spomenuti neurološki sindromi nastaju zbog antigene sličnosti *C. jejuni* i mijelina perifernih živaca, što bi moglo potaknuti autoimunu reakciju (14).

### **1.3.6. Dijagnoza**

Kod crijevnih infekcija uzorak koji se šalje u laboratorij je stolica, a kod sustavnih ovisi o sustavu koji je zahvaćen. U mikroskopskim preparatima iz kulture koji se boje fuksinom vide se pojedinačni sitni, zavnuti štapići, ili formacije nalik na slovo S odnosno galebova krila. Za kultivaciju stolice koriste se selektivne hranjive podloge (po Skirrowu, Boltonu i druge) koje se inkubiraju u mikroaerofilnoj atmosferi pri 42°C tijekom 48 sati. Nakon inkubacije iz karakterističnih kolonija (razlivene, staklaste) napravi se mikroskopski preparat i test oksidaze (pozitivan) i katalaze (pozitivan). Testom hidrolize hipurata razlikuju se *C. jejuni* (pozitivan) i *C. coli*. Primarno sterilni uzorci (krv, likvor, punktati) nasaduju se na obogaćene hranjive podloge (krvni agar). Serološka se dijagnostika u rutini ne koristi (11).

### **1.3.7. Antimikrobno liječenje**

Nadoknada tekućine i elektrolita te dijetalni režim predstavljaju osnovu liječenja. Primjena antimikrobika od samog početka bolesti ipak je učinkovita, jer skraćuje trajanje bolesti i kliconoštvo, te prevenira komplikacije. Na temelju pojedinih kliničkih izvješća i kontroliranih istraživanja antimikrobno se liječenje preporučuje u bolesnika s visokom tjelesnom temperaturom, primjesama krvi u stolici, uznapredovalnim simptomima, s više od osam stolica na dan i ako tegobe traju više od tjedan dana (14). Antimikrobno liječenje potrebno je i u imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s komplikacijama i izvancrijevnim žarištima, te u trudnica. *Kampilobakter* je rezistentan na kotrimoksazol, a osjetljiv je na makrolide i kinolone. Makrolidi su lijekovi izbora zbog niske cijene, rezistencija na njih je iznimna, a mogu se davati i djeci. Eritromicin se daje pet dana (2x500 mg peroralno). Jednostavnija je jednokratna primjena azitromicina u dozi od 1000 mg peroralno (djeci 20–30 mg/kg jednokratno) (1). Kinoloni (ciprofloksacin) su također učinkoviti, međutim na njih se razvila rezistencija u zemljama gdje se nekontrolirano primjenjuju (naročito u peradarstvu). U prevenciji su bitne higijensko–epidemiološke mjere: veterinarski nadzor u farmama, klaonicama, zdravstveni nadzor u prehrambenoj industriji, pasterizacija mlijeka te kloriranje pitke vode (11).

## **1.4. SESTRINSKA SKRB ZA BOLESNIKE OBOLJELE OD INFEKTIVNIH PROLJEVA**

Osnovna svrha sestrinstva, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 1987. godine jest: “Bit sestrinstva skrb je za čovjeka, a bit procesa sestrinske skrbi način je na koji sestra pruža tu skrb. Sestrinska skrb zahtijeva intervencije koje se ne temelje na intuiciji, nego na namjernom i organiziranom pristupu zadovoljavanju potreba i rješavanju problema” (15).

Kako bi djelovala, medicinska sestra treba slijediti određene principe, jer pružanje zdravstvene njege nije spontan proces koji se događa sam od sebe. Medicinska sestra treba pružati zdravstvenu njegu najveće kvalitete, odluke koje donosi trebaju biti bazirane na prioritetima, a njezin rad treba postizati financijski najisplativije rezultate.

Medicinske sestre u Hrvatskoj prihvatile su “proces zdravstvene njege” kao metodu rada u zdravstvenoj njezi. Proces zdravstvene njege temelji se na otkrivanju i rješavanju bolesnikovih problema iz područja zdravstvene njege. Problem je svako stanje koje



odstupa od normalnoga ili poželjnoga i stoga zahtijeva intervenciju medicinske sestre bez obzira na poteškoće koje se s tim u vezi mogu javiti. Proces zdravstvene njege sustavna je, logična i racionalna osnova za utvrđivanje i rješavanje bolesnikovih problema, a odvija se u četiri osnovne faze, i to: utvrđivanje potreba za zdravstvenom njegom, planiranje zdravstvene njege, provođenje zdravstvene njege i evaluacija zdravstvene njege (15).

H. Yura i M. Walsh definiraju proces zdravstvene njege kao “unaprijed određen niz aktivnosti usmjerenih ispunjavanju svrhe zdravstvene njege – održavanju zdravlja pojedinca, ili ako je ono narušeno, osiguravanju one količine i kakvoće zdravstvene njege koju njegovo stanje zahtijeva kako bi ozdravio. Ako se zdravlje ne može vratiti, primjena procesa zdravstvene njege mora doprinijeti postizanju najviše moguće kakvoće života što je dulje moguće” (15).

M. Gordon govori o obrascima zdravstvenog funkcioniranja koji se odnose na percepciju i održavanje zdravlja, nutritivno–metabolički obrazac, eliminaciju, tjelesnu aktivnost, odmor i spavanje, kognitivno–percepcijski obrazac, samopercepciju, obrazac uloga i odnosa, seksualno–reprodukcijski obrazac, sučeljavanje i toleranciju stresa, obrazac vrijednosti i vjerovanja. Obrasci zdravstvenog funkcioniranja najprihvaćeniji su model za strukturiranje sestrinske anamneze.

Formular za sestrinsku anamnezu i status treba sadržavati opće (identifikacijske) podatke, situacijske podatke i obrasce zdravstvenoga funkcioniranja (ili osnovne ljudske potrebe ako sestre procijene da im je to s obzirom na znanje, iskustvo i osobitosti njihove prakse prihvatljivije). Promatrana kao pomoć proizišla iz analize ljudskih potreba, osnovna je zdravstvena njega univerzalna. Jednaka je zato što svi ljudi imaju jedinstvene potrebe. Istodobno, ta je pomoć beskrajno raznolika, jer ne postoje dvije jednake osobe i svaki čovjek tumači svoje ljudske potrebe na način koji tvori jedinstveni obrazac. Jednostavnije, osnovna zdravstvena njega sastavljena je od istih dijelova, ali oni moraju biti modificirani i zadovoljeni različitim metodama, sukladno bolesnikovim zahtjevima.

Sestrinska dokumentacija osigurava cjelovit skup podataka o bolesniku, sadrži kronološki pregled skrbi i postignutih rezultata, osigurava kontinuitet skrbi, olakšava komunikaciju među članovima tima, služi u obrazovne svrhe, pruža pouzdane podatke za medicinsko – pravne analize i osigurava podatke za sestrinska istraživanja.

Sestrinske dijagnoze u bolesnika oboljelih od crijevnih zaraznih bolesti su proljev, povraćanje, povišena tjelesna temperatura i visok rizik za dehidraciju.

**Proljev** je često pražnjenje rijetkokašaste ili vodenaste stolice, više od dvije na dan, karakterizirano jakim i učestalom peristaltikom, uslijed čega sadržaj ubrzano prolazi kroz crijeva.

Prikupljanje podataka:

1. Prikupiti podatke o učestalosti proljeva tijekom 24 sata.
2. Prikupiti podatke o konzistenciji stolice.
3. Prikupiti podatke o patološkim primjesama u stolici: sluz, krv, gnoj.
4. Prikupiti podatke o grčevima u crijevima.
5. Prikupiti podatke o prisutnosti podražaja na defekaciju.
6. Prikupiti podatke o općoj slabosti uzrokovanoj gubitkom tekućine i elektrolita.
7. Prikupiti podatke o znakovima dehidracije.
8. Prikupiti podatke o postojećim medicinskim dijagnozama – upale, tumori, ulcerozni kolitis, poremećaji resorpcije.
9. Prikupiti podatke o utjecaju lijekova.
10. Prikupiti podatke o prehranbenim navikama i pojedenoj hrani u posljednja 24 sata.
11. Prikupiti podatke o mogućim infekcijama u okruženju u kojem bolesnik živi (16).

Mogući ciljevi su:

1. Bolesnik će razumjeti problem i uzroke proljeva.
2. Bolesnik će razumjeti načine na koje mu se pomaže i neće osjećati nelagodu.
3. Bolesnik će sudjelovati u planiranju i provedbi intervencija sukladno svojim sposobnostima.
4. Bolesnikove prehrambene i nutritivne potrebe biti će zadovoljene.
5. Bolesnik će izvijestiti o manjem broju proljeva.
6. Bolesnik će znati opisati konzistenciju i patološke primjese u stolici.

Intervencije medicinske sestre su:

1. Poticati bolesnika da pije negaziranu vodu, čaj, otopine pripravaka za rehidraciju.
2. Nadomjestiti tekućinu i elektrolite parenteralno po pisanoj odredbi liječnika.
3. Osigurati bolesniku adekvatnu prehranu, moguće namirnice su: prežgana juha bez masnoća, riža kuhana u slanoj vodi, juha od mrkve, suhi, nemasni keksi, slani štapići, dvopek, ribana jabuka, pečena jabuka, banana, sviježi kravlji sir (manje masni), jogurt, tvrdo kuhano jaje, hrana bogata kalijem i natrijem.
4. Objasniti bolesniku utjecaj proljeva na hidraciju organizma.

5. Osigurati male, učestale obroke.
6. Osigurati blizinu sanitarnog čvora.
7. Osigurati noćnu posudu.
8. Osigurati „sani“ kolica.
9. Dokumentirati broj rijetkokašastih ili vodenastih stolica.
10. Pitati bolesnika je li primijetio neuobičajene primjese u stolici, kao što su sluz ili krv.
11. Voditi evidenciju prometa tekućine tijekom 24 sata.
12. Mjeriti i bilježiti vitalne znakove.
13. Uočavati simptome i znakove dehidracije, bilježiti ih i izvijestiti o njima.
14. Održavati higijenu perianalne regije i uočavati znakove oštećenja kože.
15. Objasniti bolesniku važnost prevencije prijenosa infekcije: pranje ruku, odgovarajuća priprema hrane.
16. Procijeniti kvalitetu konzumirane hrane – kontaminirane prehrambene namirnice.
17. Procijeniti uzročne čimbenike koji doprinose pojavi proljeva – hranjenje putem nazogastrične sonde (16).

**Povraćanje** je stanje snažnog refleksnog izbacivanja sadržaja želuca kroz usnu šupljinu i ponekad kroz nos.

Prikupljanje podataka:

1. Procijeniti izgled povraćenog sadržaja.
2. Prikupiti podatke o učestalosti povraćanja tijekom 24 sata.
3. Prikupiti podatke o patološkim primjesama u povraćenom sadržaju.
4. Prikupiti podatke o turgoru kože.
5. Procijeniti sluznicu usne šupljine.
6. Prikupiti podatke o unosu i gubitku tekućina.
7. Prikupiti podatke o vitalnim funkcijama.
8. Prikupiti podatke o stanju svijesti.
9. Prikupiti podatke o unosu hrane u posljednja 24 sata.
10. Prikupiti podatke o prehrambenim navikama.
11. Prikupiti podatke o stupnju samostalnosti.
12. Procijeniti bol.
13. Prikupiti podatke o postojećim bolestima koje mogu dovesti do povraćanja.

14. Prikupiti rezultate laboratorijskih pretraga (17).

Mogući ciljevi su:

1. Bolesnik će izvijestiti o smanjenoj učestalosti povraćanja tijekom 24 sata.
2. Bolesnik neće pokazivati simptome i znakove dehidracije.

Intervencije medicinske sestre su:

1. Bolesnika bez svijesti postaviti u bočni položaj.
2. Svjesnog bolesnika smjestiti u sjedeći položaj s glavom nagnutom prema naprijed ili u ležeći bočni položaj.
3. Postaviti bubrežastu zdjelicu i staničevinu na dohvat ruke.
4. Uočiti primjese u povraćenom sadržaju i o njima izvijestiti.
5. Ukloniti povraćeni sadržaj.
6. Prozračiti prostoriju.
7. Osigurati optimalne mikroklimatske uvjete u prostoriji.
8. Oprati zube i očistiti usnu šupljinu.
9. Objasniti bolesniku uzrok povraćanja.
10. Primijeniti propisanu dijetu.
11. Neposredno po obroku savjetovati ili postaviti bolesnika pola sata u sjedeći položaj.
12. Dokumentirati učestalost povraćanja.
13. Dokumentirati trajanje povraćanja.
14. Dokumentirati količinu i izgled povraćenog sadržaja (17).

**Hipertermija** je stanje povišene tjelesne temperature iznad normalne.

Prikupljanje podataka:

1. Prikupiti podatke o vrijednostima tjelesne temperature, krvnog tlaka, pulsa, disanja i stanja svijesti.
2. Prikupiti podatke o sadašnjoj bolesti, infekciji, te drugim bolestima i stanjima koje bolesnik ima.
3. Prikupiti podatke o unosu tekućine i hrane u posljednja 24 sata.
4. Prikupiti podatke o dobi, tjelesnoj visini i masi bolesnika.
5. Prikupiti podatke o navikama odijevanja.
6. Prikupiti podatke o laboratorijskim pokazateljima: ABS, elektroliti, krvna slika.

Mogući ciljevi su:

1. Aksilarno mjerena tjelesna temperatura neće prelaziti 38,5°C.

2. Po primijenjenim intervencijama tjelesna temperatura bit će za sat vremena niža za jedan stupanj.
3. Koža bolesnika bit će uredna, bez mirisa po znoju.
4. Neće doći do komplikacija visoke tjelesne temperature (16).

Intervencije medicinske sestre su:

1. Primijeniti fizikalne metode snižavanja temperature: osloboditi bolesnika odjeće, odjenuti bolesnika u prozračnu pamučnu odjeću, staviti mokre obloge sobne temperature na velike krvne žive, primijeniti metode isparavanja – kupanje bolesnika, polijevanje mlakom vodom.
2. Primijeniti antipiretike prema pisanoj odredbi liječnika.
3. Pratiti promjene stanja bolesnika: promjena u stanju svijesti, pojava zimice i tresavice.
4. Utopliti bolesnika u slučaju zimice i tresavice.
5. Odabrati odgovarajuću metodu mjerenja tjelesne temperature.
6. Febrilnom pacijentu mjeriti tjelesnu temperaturu sat vremena po primijenjenoj intervenciji.
7. Mjeriti krvni tlak, puls i disanje svaka 4 – 6 sata i prema potrebi.
8. Bilježiti promet tekućine – unos tekućine, mjerenje diureze, kontrola znojenja.
9. Uočavati simptome i znakove dehidracije.
10. Hidrirati bolesnika.
11. Poticati bolesnika da popije ordiniranu količinu tekućine: do 2500 mL tekućine tijekom 24 sata.
12. Preferirati napitke koje bolesnik voli, ako ne postoji kontraindikacija (juhe zbog sadržaja soli).
13. Primijeniti intravensku nadoknadu tekućine prema pisanoj odredbi liječnika.
14. Osigurati optimalne mikroklimatske uvjete u prostoriji u kojoj bolesnik boravi – sobna temperatura 22 – 24°C, vlažnost zraka do 60%.
15. Pomaknuti bolesnika s direktne sunčeve svjetlosti.
16. Smanjiti aktivnosti koje povećavaju tjelesnu temperaturu.
17. Osigurati komfor bolesniku s pojačanim znojenjem – mijenjati položaj bolesnika svaka dva sata, izmijeniti osobno i posteljno rublje dva puta na dan i prema potrebi, provoditi toaletu usne šupljine.

18. Primijeniti oksigenoterapiju prema pisanoj odredbi liječnika (16).

**Visok rizik za dehidraciju** je stanje mogućeg rizika za deficit volumena tekućine.

Prikupljanje podataka:

1. Prikupiti podatke o unosu i gubitku tekućina.
2. Prikupiti podatke o vitalnim funkcijama.
3. Procijeniti turgor kože i stanje sluznica.
4. Prikupiti podatke o mentalnom statusu bolesnika.
5. Prikupiti podatke o stupnju samostalnosti.
6. Prikupiti podatke o bolestima.
7. Prikupiti podatke o prehrambenim navikama.

Mogući ciljevi su:

1. Bolesnik neće biti dehidriran.
2. Bolesnik će pokazati interes za uzimanjem tekućine.
3. Bolesnik će povećati unos tekućine.
4. Bolesnik će imati dobar turgor kože, vlažan jezik i sluznice.

Intervencije medicinske sestre su:

1. Objasniti bolesniku važnost unosa propisane količine tekućine.
2. Podučiti bolesnika rizičnim čimbenicima.
3. Objasniti bolesniku da se ne oslanja na žeđ kao pokazatelja za potrebom uzimanja tekućine.
4. Osigurati tekućinu nadohvat ruke.
5. Pomoći bolesniku uzeti tekućinu.
6. Poticati bolesnika na provedene oralne higijene.
7. Kontrolirati turgor kože.
8. Kontrolirati sluznice.
9. Pratiti unos i iznos tekućina.
10. Mjeriti vitalne funkcije.
11. Uočavati znakove promijenjenog mentalnog statusa.
12. Pratiti vrijednosti laboratorijskih nalaza.
13. Primijeniti ordiniranu intravensku nadoknadu tekućine.
14. Primijeniti i održavati intravensku kanilu.
15. Održavati brzinu intravenskog protoka.

16. Uočavati znakove opterećenja cirkulacije: glavobolja, zažarena, crvena koža, tahikardija, tahipneja, distenzija vena, povišeni krvni tlak, kašalj, kratkoća daha.

17. Dokumentirati učinjeno (17).

## 2. CILJ RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Istražiti i usporediti epidemiološke osobitosti bolesnika oboljelih od infektivnih proljeva uzrokovanih s *Cl. difficile* s onima uzrokovanim *C. jejuni/coli*;
2. Istražiti i usporediti kliničke osobitosti bolesnika oboljelih od infektivnih proljeva uzrokovanih s *Cl. difficile* s onima uzrokovanim *C. jejuni/coli*;
3. Utvrditi i usporediti vrijednosti laboratorijskih nalaza oboljelih;
4. Istražiti mogućnosti sestrinske skrbi u bolesnika oboljelih od infektivnih proljeva uzrokovanih s *Cl. difficile* i *C. jejuni/coli*.

Hipoteze istraživanja su:

1. Bolesnici sa crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Cl. difficile* imaju duže trajanje proljeva u odnosu na one čiji je uzročnik *Campylobacter spp.*;
2. Bolesnici sa crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Cl. difficile* imaju češću prisutnost kroničnih bolesti u odnosu na one čiji je uzročnik *Campylobacter spp.*;
3. Bolesnici sa crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Cl. difficile* duže su hospitalizirani u odnosu na one čiji je uzročnik *Campylobacter spp.*;
4. Bolesnici sa crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Cl. difficile* slabije su pokretni u odnosu na one čiji je uzročnik *Campylobacter spp.*;
5. Bolesnici sa crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Cl. difficile* češće su inkontinentni u odnosu na one čiji je uzročnik *Campylobacter spp.*;
6. Bolesnici sa crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Campylobacter spp.* imaju češće bolove u trbuhu u odnosu na one čiji je uzročnik *Cl. difficile*;
7. Bolesnici sa crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Campylobacter spp.* imaju veće vrijednosti povišene tjelesne temperature u odnosu na one čiji je uzročnik *Cl. difficile*.



## **3. IZVORI PODATAKA I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Provedeno je retrospektivno istraživanje, kojim je obuhvaćeno 94 bolesnika. U istraživanje su uključeni podaci iz povijesti bolesti bolesnika hospitaliziranih zbog infektivnih proljeva uzrokovanih s *Cl. difficile* i *C. jejuni/coli* u KBC–u Split, u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2013. godine. Demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci o bolesnicima uneseni su u upitnik (Prilog 1) koji je napravljen za potrebe ovog istraživanja. Upitnik je bio anonim i odobren od Etičkog povjerenstva KBC–a Split.

Antimikrobni lijekovi primijenjeni u bolesnika podijeljeni su u skupine prema mehanizmu djelovanja i njihovim specifičnostima. Kronične bolesti podijeljene su u skupine prema organskim sustavima. Navedeni su laboratorijski nalazi uzeti pri prijemu u bolnicu. U bolesnika kod kojih se bolest pojavila kao bolnička infekcija, navedeni su laboratorijski nalazi u početku proljeva.

### **3.2. Metoda istraživanja**

Izolacija uzročnika iz stolice rađena je u Mikrobiološkom laboratoriju Kliničkog zavoda za mikrobiologiju i parazitologiju KBC–a Split. Za dokazivanje *Cl. difficile* u stolici korišten je imunoenzimski test (ImmunoCard *Cl. difficile* GDH, Meridian). Glutamat–dehidrogenaza (GDH) je zajednički antigen svih izolata *Cl. difficile*. Za dokazivanje toksina *Cl. difficile* korišten je molekularni test (Illumigene *Cl. difficile*, Meridian). Uzgoj kampilobaktera vršen je u mikroaerofilnim uvjetima, na selektivnoj hranjivoj podlozi, Karmali *Campylobacter* agar base.

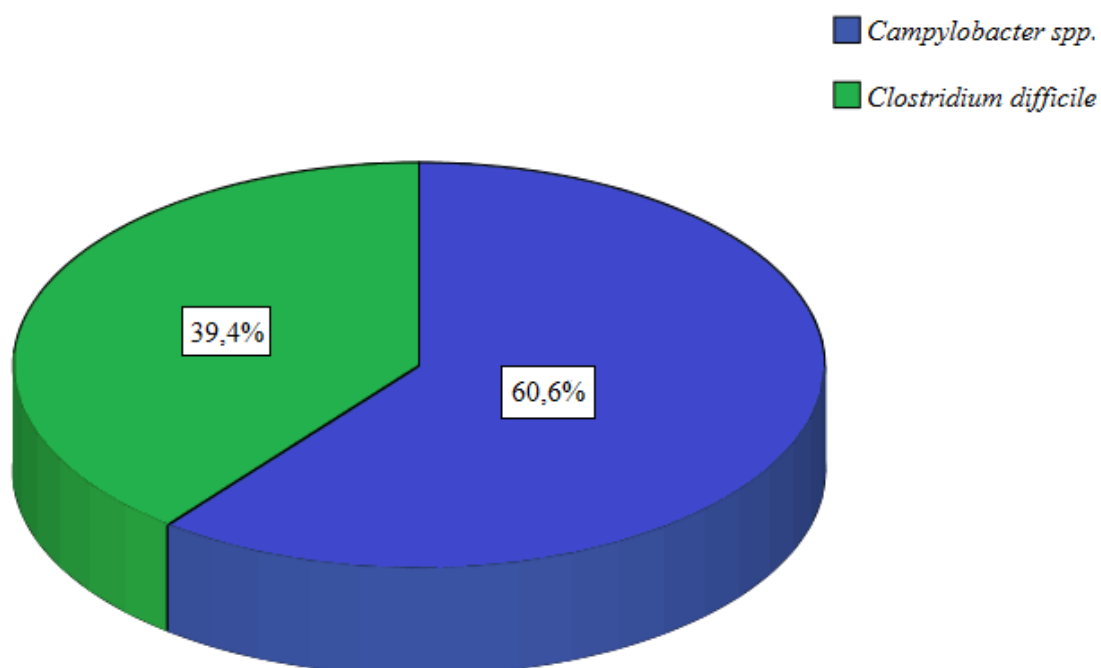
### **3.3. Statistička analiza**

Statistička analiza uzorka (N=94) učinjena je koristeći programski paket SPSS v.17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Izračun statističkog uzorka dobiven je koristeći MedCalc v.13.12 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Za usporedbu frekvencija između grupa korišten je parametrijski t-test za nezavisne uzorke (independent t-test). Kvaliteta i raspodjela uzorka analizirana je Kolmogorov–Smirnov testom kojim je verificirana

normalna distribucija (razdioba) podataka. Statistička značajnost određena je razinom od  $p = 0.05$ .

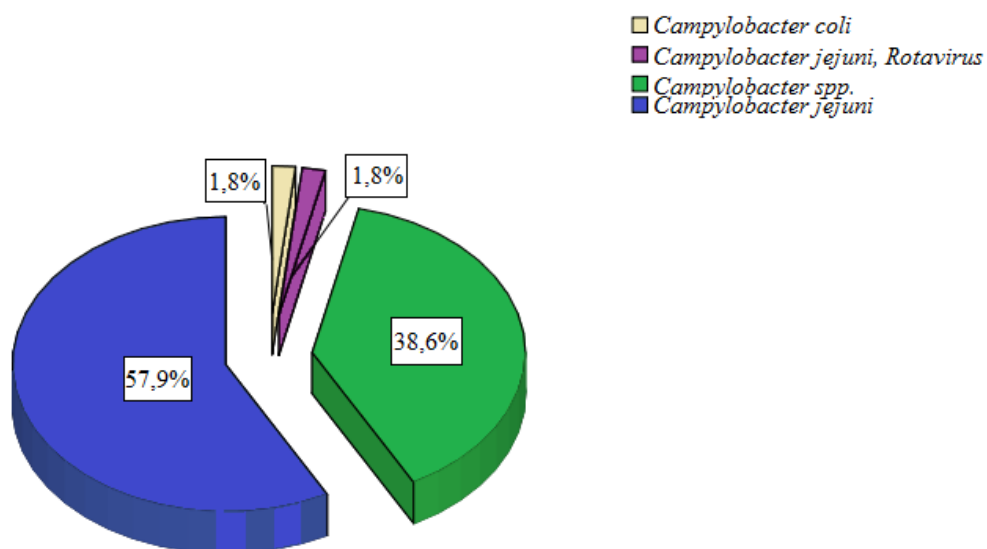
## 4. REZULTATI

Uzorak ispitanika uključivao je devedeset i četiri bolesnika (N=94). S obzirom na infektivnog uzročnika, *Campylobacter spp.* dokazan je u stolici kod 60,6% (57) bolesnika, a toksin A i B *Cl. difficile* kod 39,4% (37) bolesnika (Slika 2).



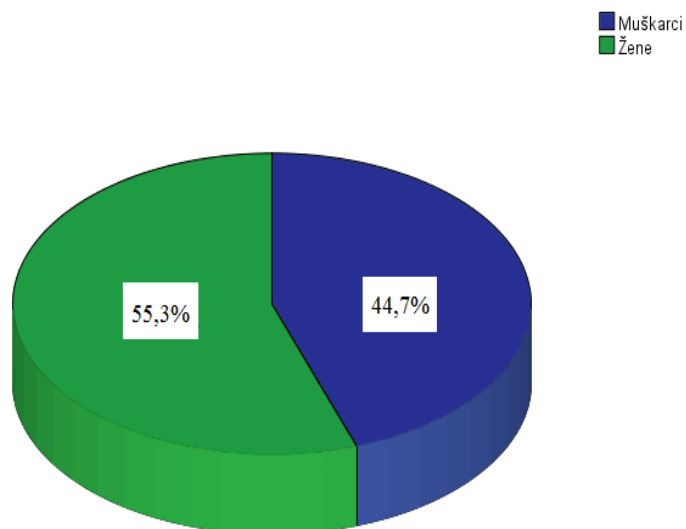
**Slika 2.** Distribucija bolesnika prema izoliranom bakterijskom uzročniku

*Campylobacter jejuni* bio je izoliran kod 57,9% (33), *Campylobacter jejuni* i rotavirus kod 1,8% (1), *Campylobacter coli* kod 1,8% (1) i na razini roda *Campylobacter spp.* kod 38,6% (22) bolesnika (Slika 3).



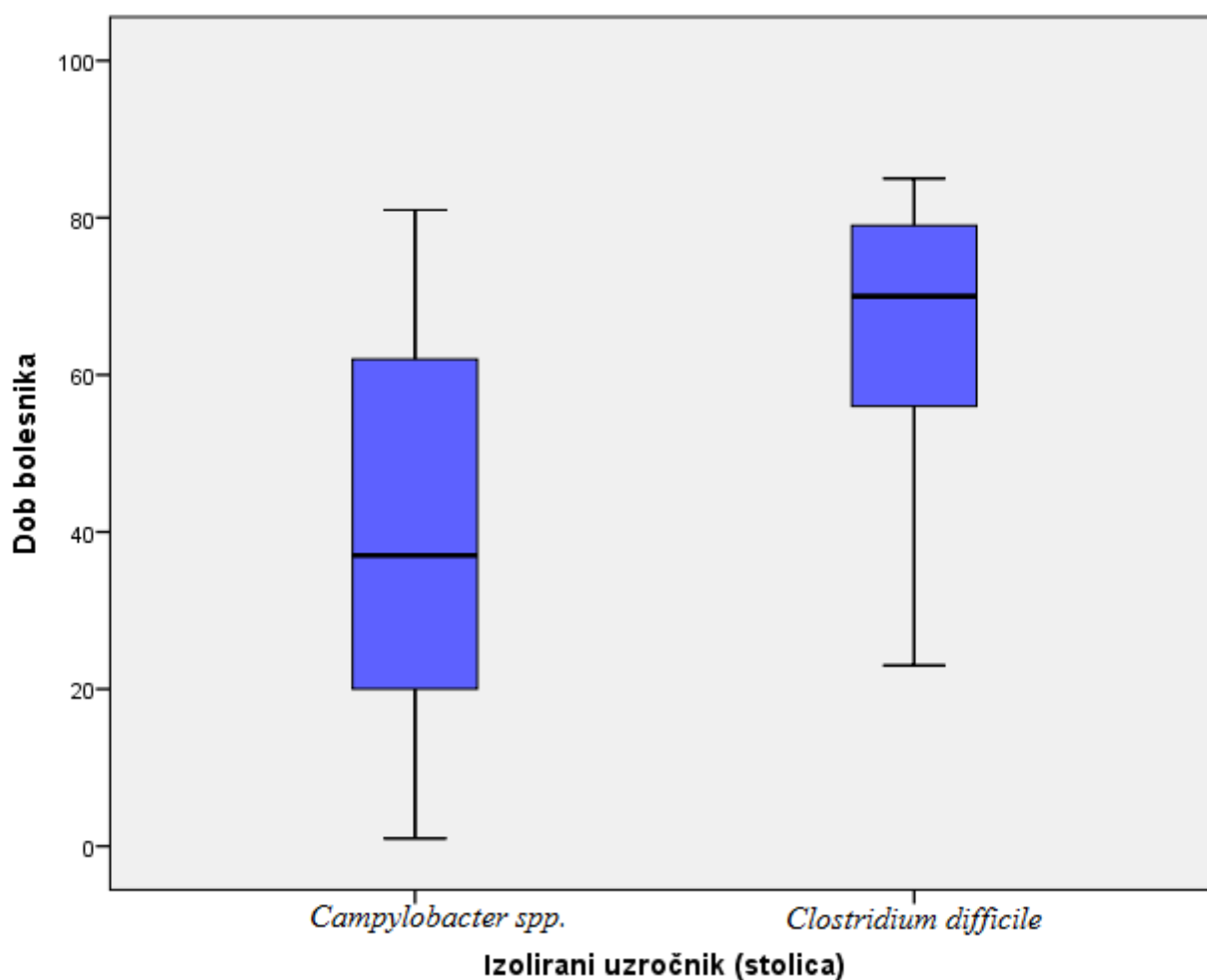
**Slika 3.** Raspodjela bakterije *Campylobacter* prema vrsti

Većina bolesnika bile su žene 55,3% (52), dok su muškarci činili 44,7% (42) uzorka (Slika 4).



**Slika 4.** Raspodjela bolesnika prema spolu

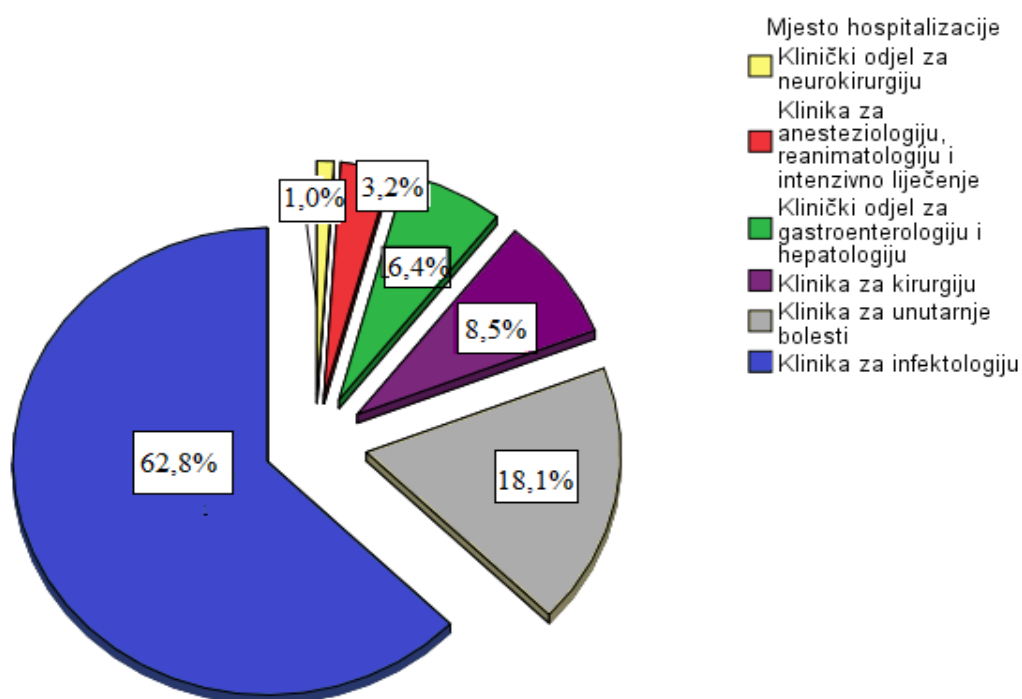
Prosječna dob bolesnika iznosila je 49,5 godina, dok je medijan dobi iznosio 58,5 godina. Najmlađi bolesnik imao je 1 godinu, a najstariji 85 godina (raspon od 84 godine). Bolesnika s *Campylobacter spp.* bilo je najviše u dobi od 20–60 godina, dok je bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom bilo najviše u dobi 55–80 godina (Slika 5). U prosjeku je skupina bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom bila starija 24,9 godina u odnosu na skupinu bolesnika sa *Campylobacter spp.* ( $p < 0.001$ ).



**Slika 5.** Raspodjela bolesnika prema dobi i izoliranom uzročniku

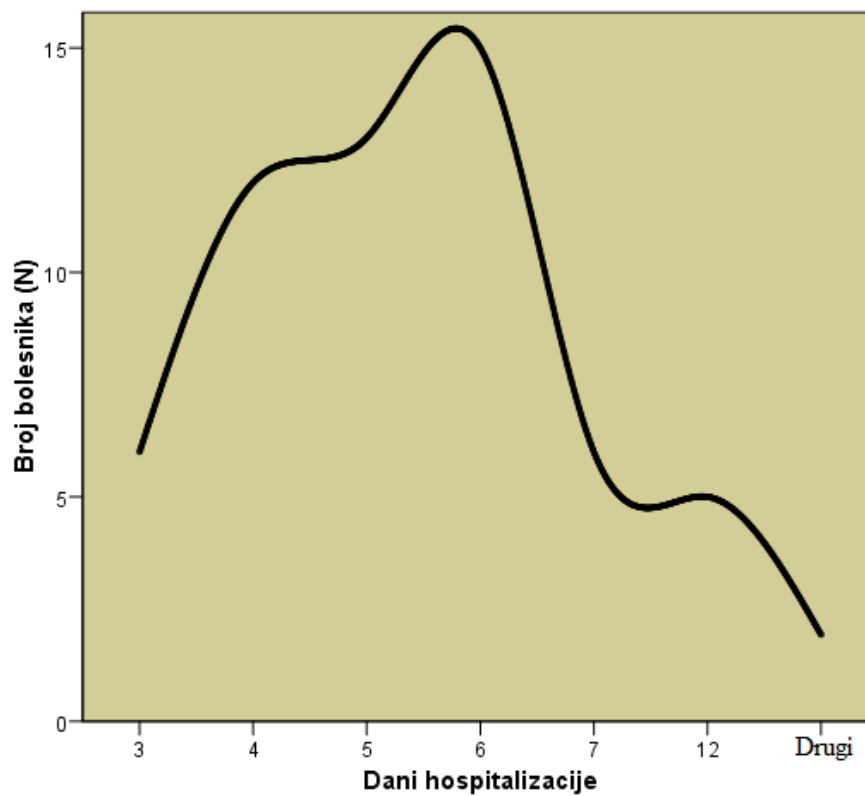
Većina bolesnika liječena je u Klinici za infektologiju 62,8% (59), potom u Klinici za unutarnje bolesti 24,5% (23), od čega većina u Kliničkom odjelu za gastroenterologiju i hepatologiju 6,4% (6). Od ostalih mjesta hospitalizacije treba spomenuti Kliniku za kirurgiju na kojoj je bilo hospitalizirano 8,5% (8) bolesnika, dok su u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje bila hospitalizirana 3,2% (3) bolesnika, a u Kliničkom odjelu za neurokirurgiju 1,0% (1) bolesnik (Slika 6).

Skupina bolesnika s *Campylobacter spp.* bila je statistički češće obrađivana i liječena u Klinici za infektologiju u odnosu na bolesnike s *C. difficile* infekcijom, koji su se učestalije liječili u drugim klinikama ( $p < 0,001$ ). Naime, radilo se u prosjeku o starijim bolesnicima s značajno većim udjelom komorbiditeta, koji su se slijedom toga liječili u drugim klinikama i kliničkim odjelima.



**Slika 6.** Raspodjela bolesnika prema mjestu hospitalizacije

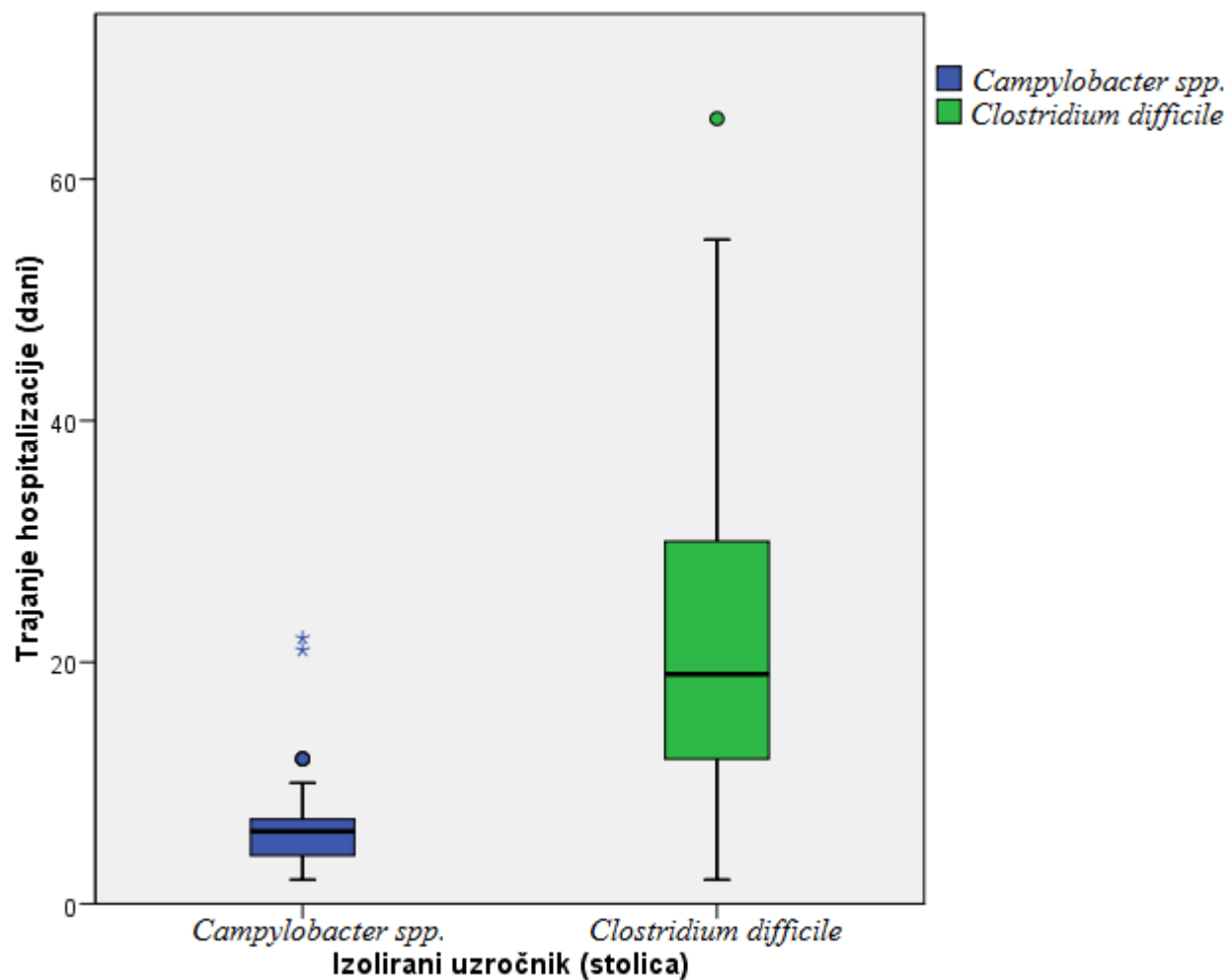
Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 13 dana, a hospitalizacija je najčešće trajala 6 dana (mod) (Slika 7).



**Slika 7.** Raspodjela broja bolesnika prema trajanju hospitalizacije u danima



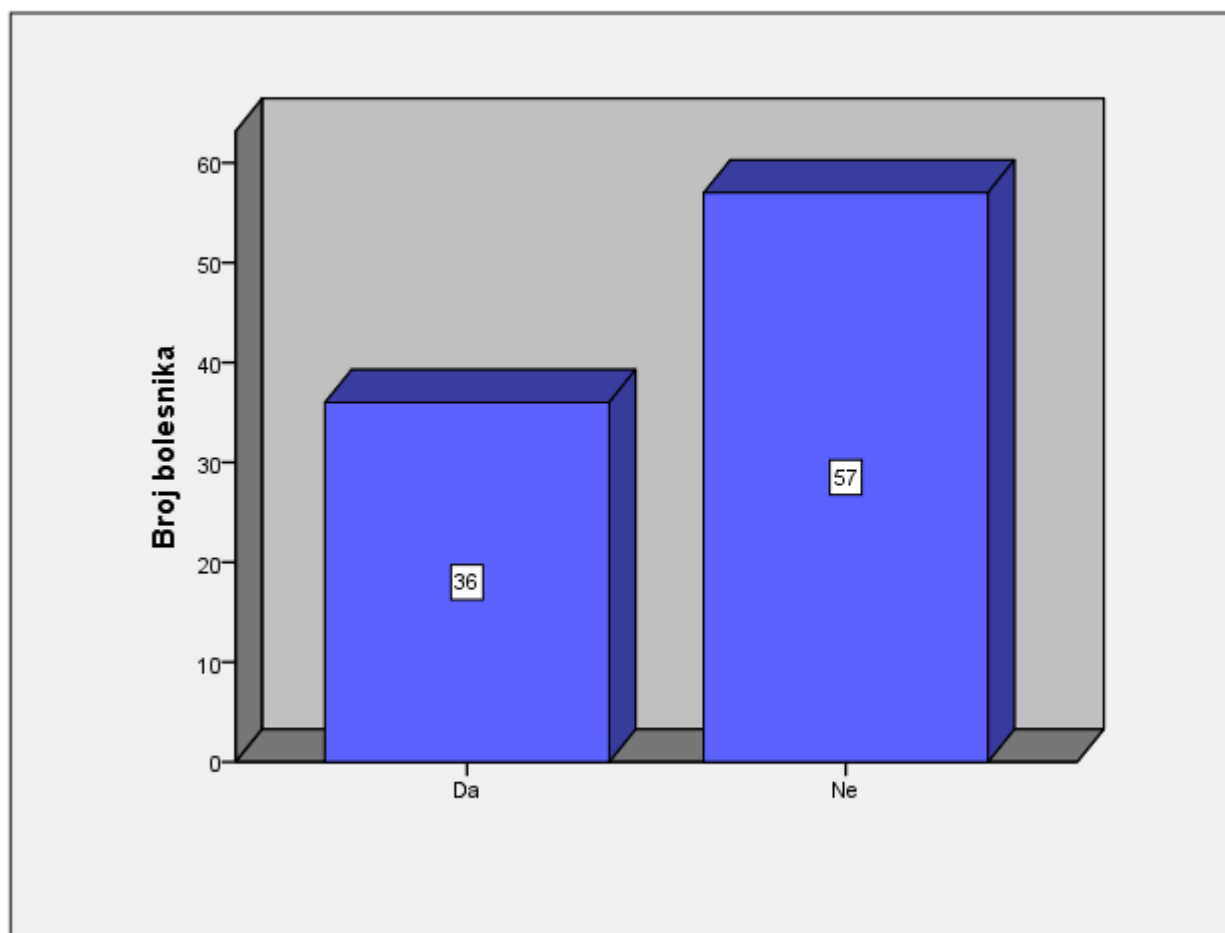
Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su statistički značajno duže trajanje hospitalizacije, u prosjeku 23,5 dana u odnosu na 6,3 dana u bolesnika s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ) (Slika 8).



**Slika 8.** Raspodjela trajanja hospitalizacije prema izoliranom uzročniku

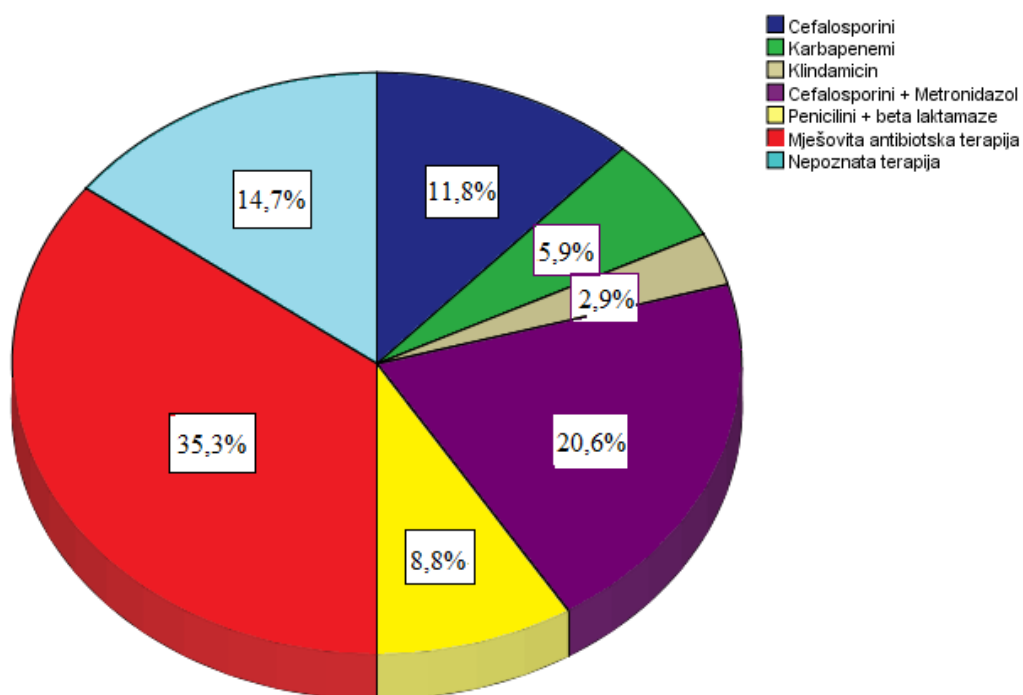
Od ukupnog uzorka 38,3% (36) bolesnika potvrdilo je kako su uzimali antimikrobnu terapiju prije početka proljeva, 60,6% (57) bolesnika negiralo je uzimanje antibiotika, dok je u 1,1% (1) bolesnika taj podatak bio nepoznat (Slika 9).

Statistički je bila značajna i češća upotreba antibiotika prije proljeva u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0.001$ ).



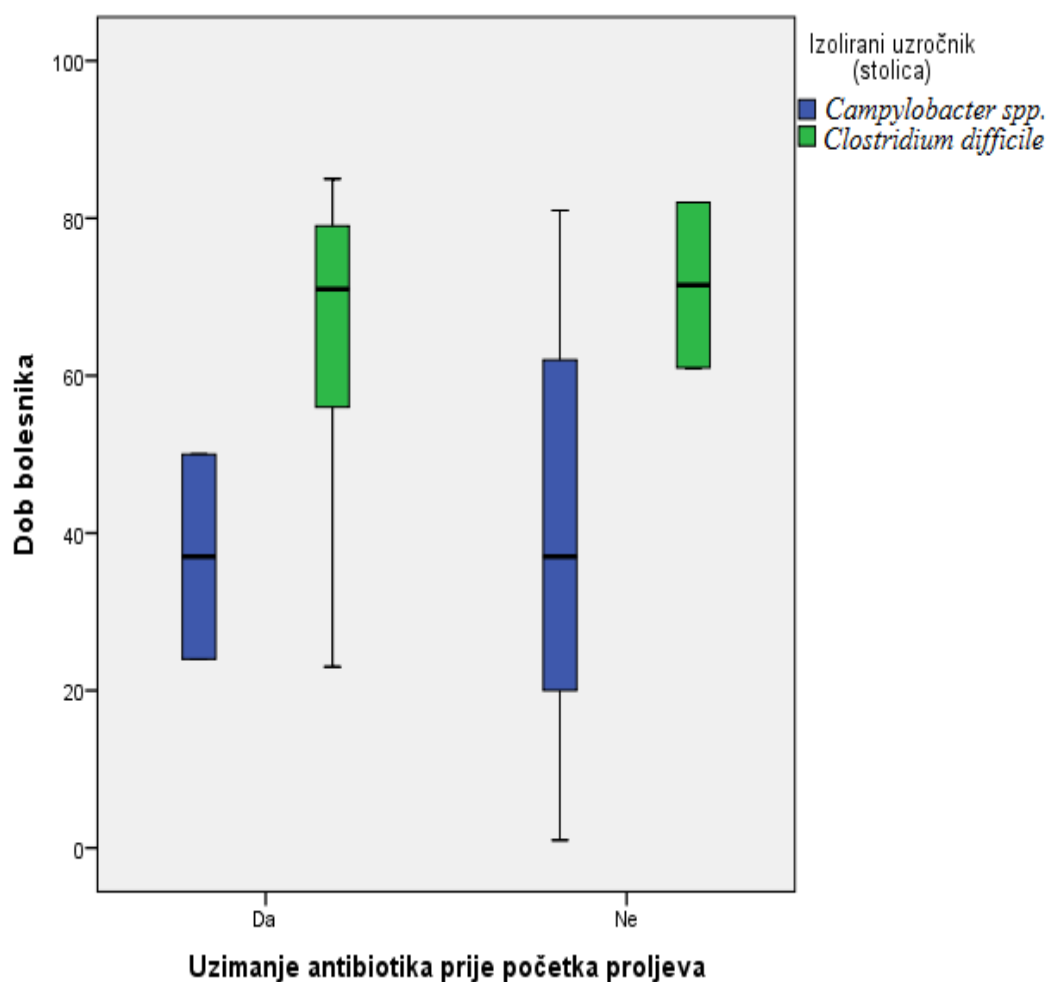
**Slika 9.** Raspodjela broja bolesnika prema uzimanju antibiotika prije početka proljeva

Antimikrobni lijekovi koji su se najčešće doveli u vezu s nastankom proljeva bili su: cefalosporini i metronidazol u 20,6% (8), samo cefalosporini još u 11,8% (4), penicilini i betalaktamaze u 8,8% (3), dok su karbapenemi u 5,9% (2) i klindamicin u 2,9% (1) bolesnika. Više antimikrobnih lijekova uzimalo je 35,3% (13), a neimenovanu antibiotsku terapiju 14,7% (5) bolesnika (Slika 10).



**Slika 10.** Raspodjelna skupina antibiotika prema uzimanju prije početka proljeva

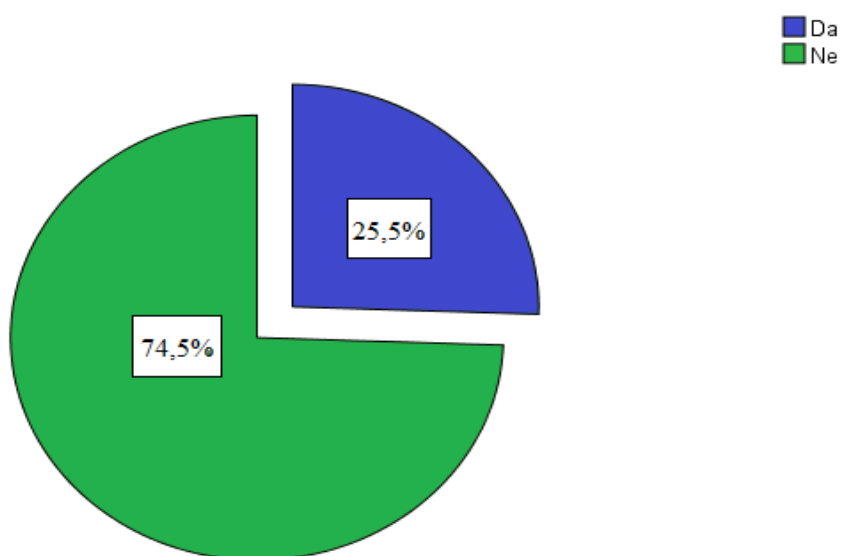
Bolesnici s *Campylobacter spp.*, koji su uzimali antibiotike prije početka proljeva bili su u dobi od 25–50 godina, dok je bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom bilo najviše u dobi od 57–78 godina (Slika 11).



**Slika 11.** Raspodjela dobi bolesnika prema uzimanju antibiotika prije početka proljeva

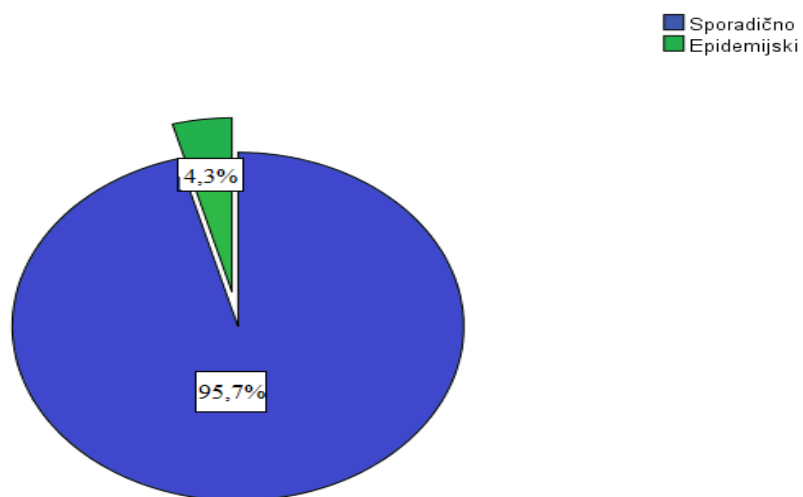
Konzumaciju suspektne hrane do sedam dana prije početka proljeva prijavilo je 25,5% (24) bolesnika, dok u ostalih 74,5% (70) bolesnika to nije bio slučaj (Slika 12). Treba napomenuti da su konzumaciju suspektne hrane u anamnezi prijavili bolesnici koji su imali infektivni proljev uzrokovan s *Campylobacter spp.*, što se epidemiološki uklapa u način prijenosa te bakterije.

Statistički niti jedan bolesnik s *Cl. difficile* infekcijom nije prijavio konzumiranje suspektne hrane do sedam dana prije početka proljeva, tako da je ova varijabla bila isključivo prisutna u bolesnika s *Campylobacter spp.* ( $p < 0.001$ ).



**Slika 12.** Raspodjela bolesnika prema konzumaciji sporne hrane do sedam dana prije početka proljeva

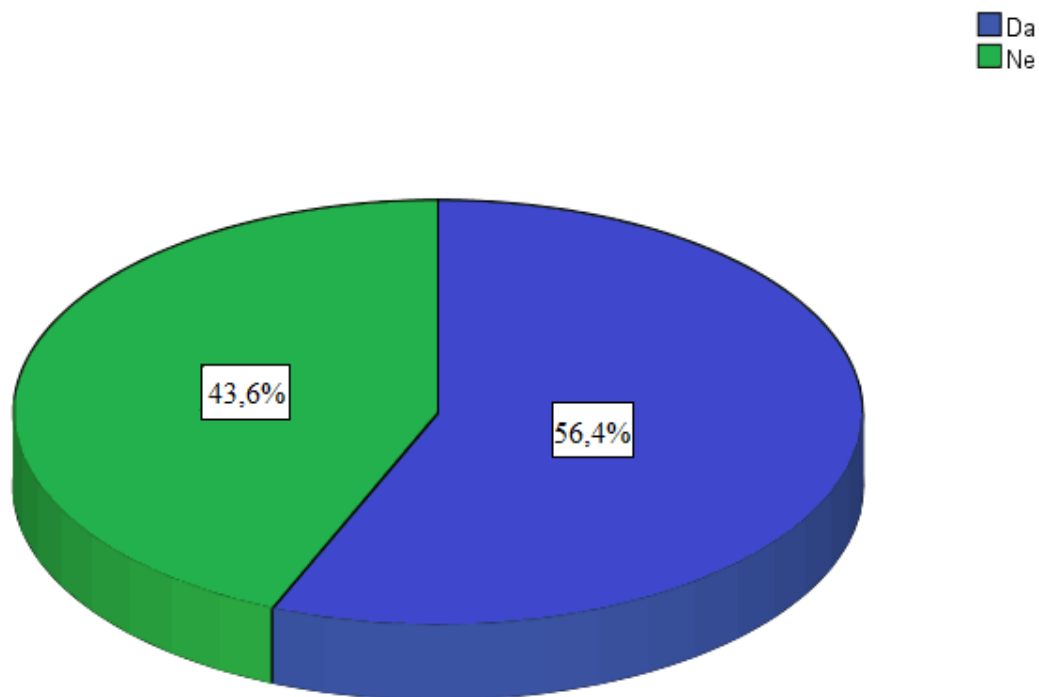
Mala obiteljska epidemija zabilježena je u samo 4,3% (4) slučaja, tako da se u 95,7% (90) bolesnika bolest javljala sporadično (Slika 13).



**Slika 13.** Raspodjela bolesnika prema tipu javljanja bolesti

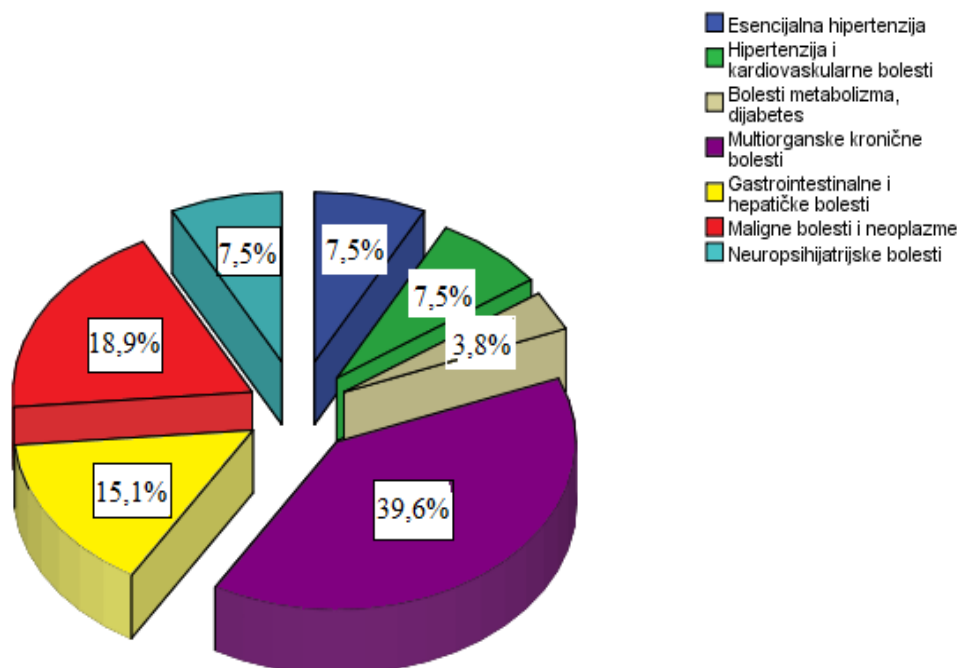
Što se tiče kroničnih oboljenja, 56,4% (53) bolesnika imalo je prisutnost kroničnih bolesti, dok njih 43,6% (41) nije (Slika 14).

Statistički je bila značajna i češća prisutnost kroničnih bolesti u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0.001$ ).



**Slika 14.** Raspodjela bolesnika prema prisutnosti kroničnih bolesti

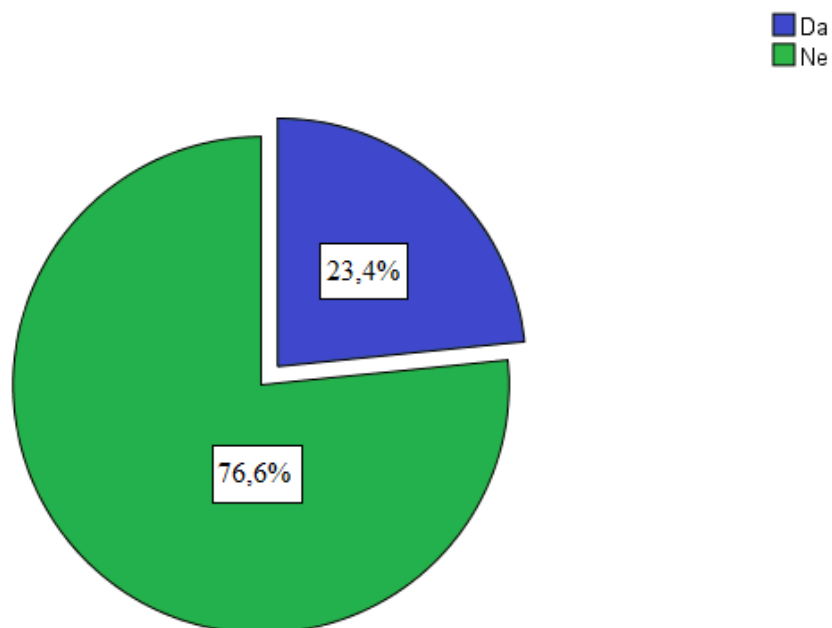
Među prisutnim kroničnim bolestima najčešće su bile maligne bolesti i neoplazme 18,9% (10), a zatim slijede gastrointestinalne i hepatičke bolesti 15,1% (8), te hipertenzija i kardiovaskularne bolesti 7,5% (4), esencijalna hipertenzija 7,5% (4), neuropsihijatrijske bolesti 7,5% (4) i bolesti metabolizma i dijabetes 3,8% (2). Najveći broj bolesnika 39,6% (21) imao je multiorganske kronične bolesti (Slika 15).



**Slika 15.** Raspodjela kroničnih bolesti prema sustavima

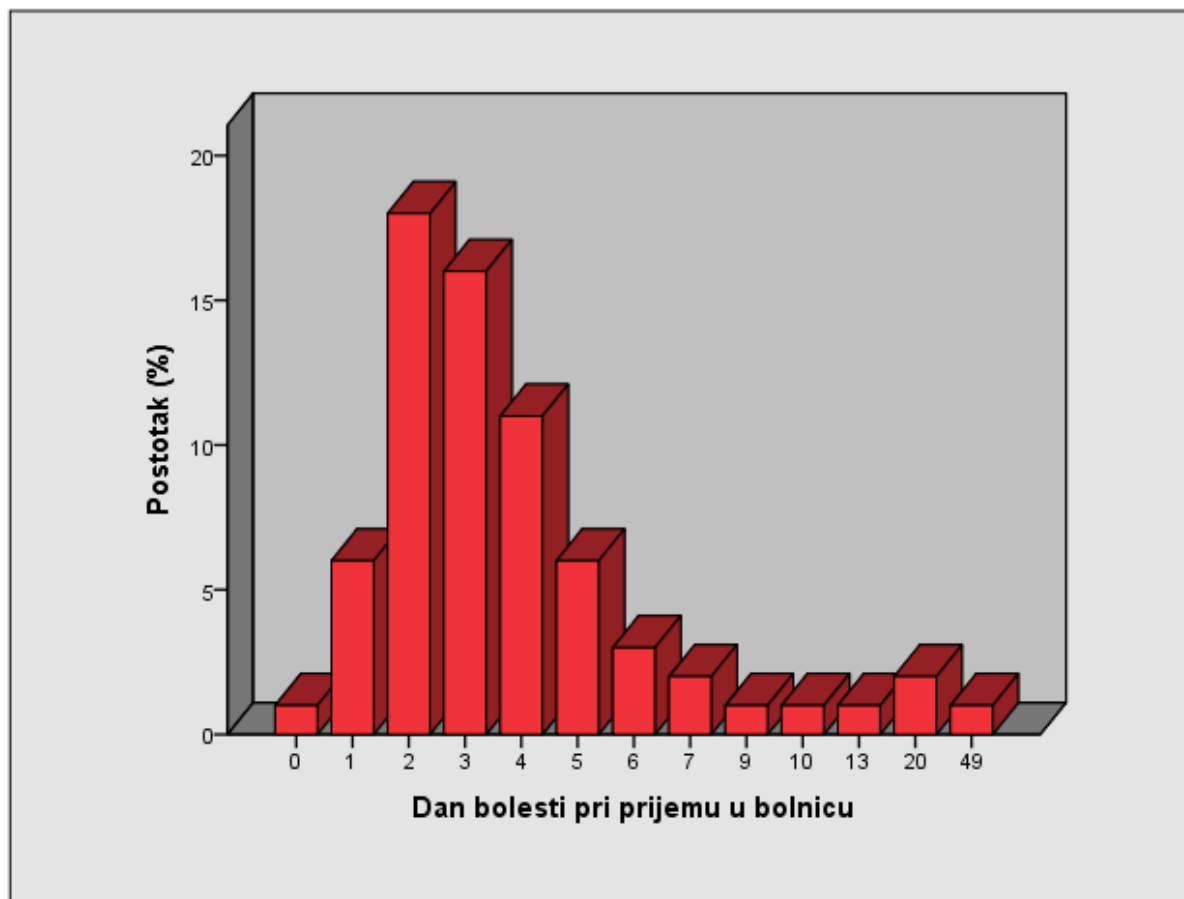


Bolesnika, koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu do tri mjeseca prije početka proljeva bilo je 23,4% (22), dok ostali nisu (Slika 16). Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom bili su statistički značajno češće podvrgnuti kirurškim zahvatima prije početka proljeva u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0.001$ ).



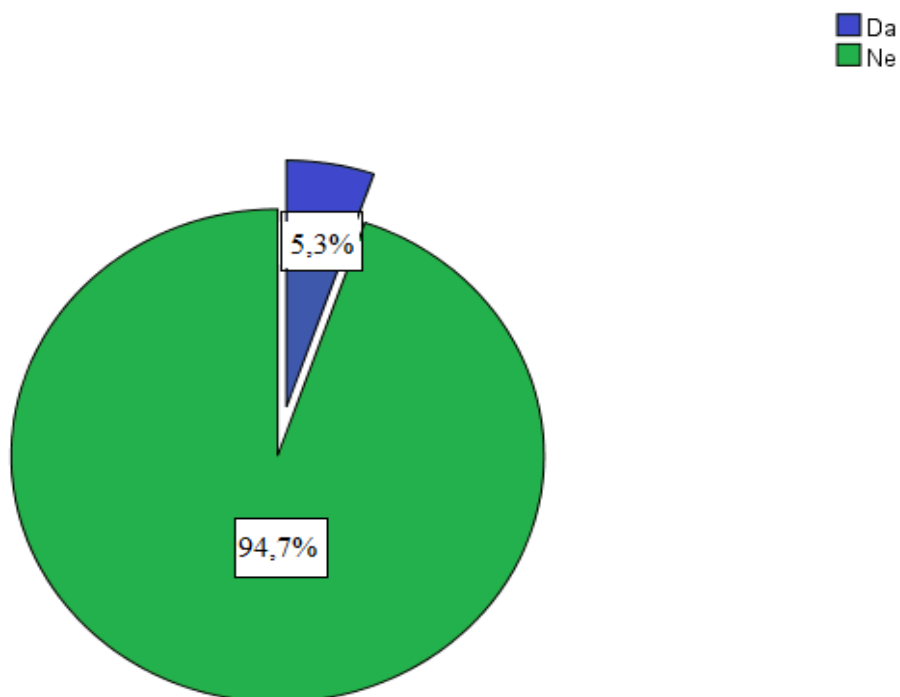
**Slika 16.** Raspodjela bolesnika prema podvrgnutosti kirurškom zahvatu do tri mjeseca prije početka proljeva

Najveći broj bolesnika primljen je u bolnicu između prvog i petog dana bolesti, ipak postoje ekstremni slučajevi prijema u bolnicu 20., odnosno 49. dana bolesti (Slika 17).



**Slika 17.** Raspodjela bolesnika prema danu bolesti pri prijemu u bolnicu

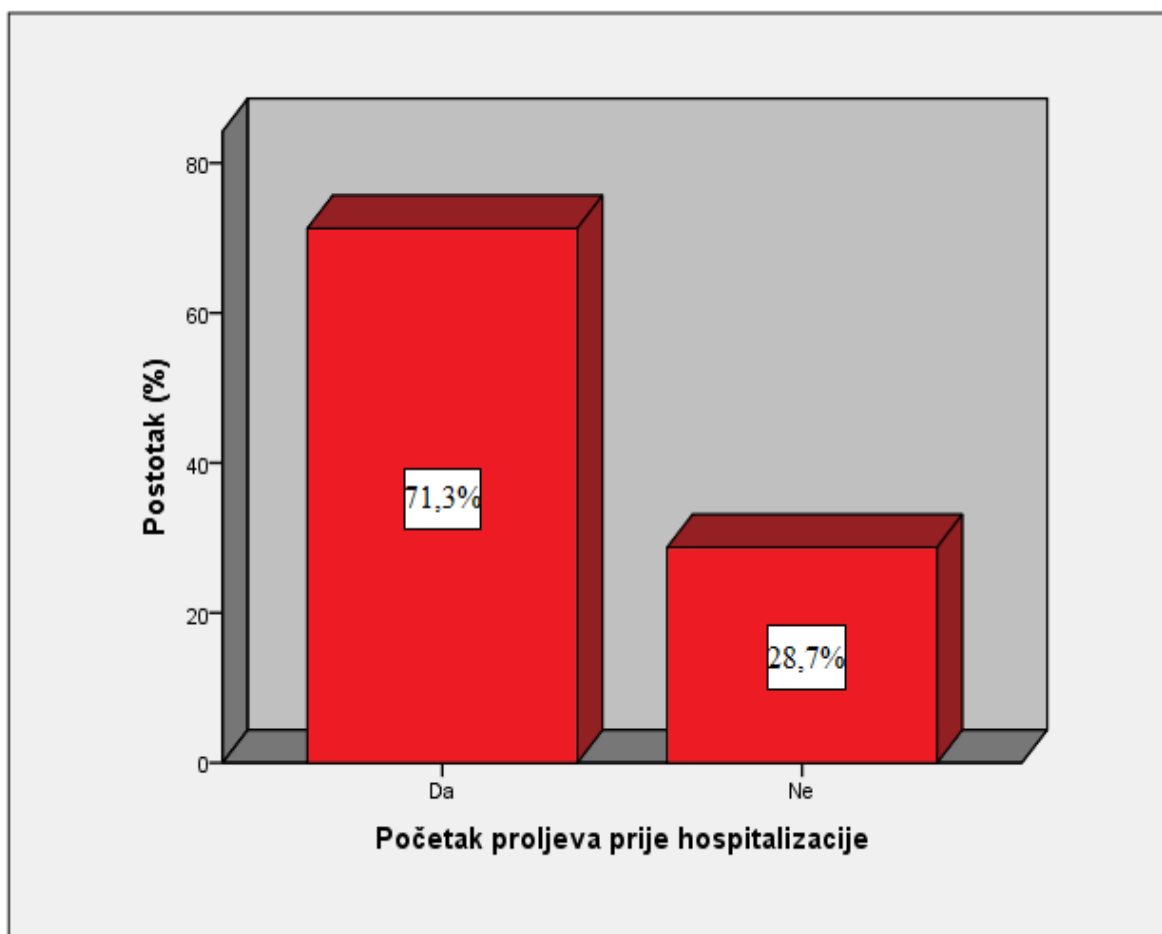
Velika većina bolesnika, njih 94,7% (89) imala je prvu epizodu infekcije, dok je recidiv zabilježen u 5,3% (5) bolesnika (Slika 18). Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su imali značajno više recidiva infekcije u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p = 0,004$ ).



**Slika 18.** Raspodjela prve epizode i recidiva infekcije

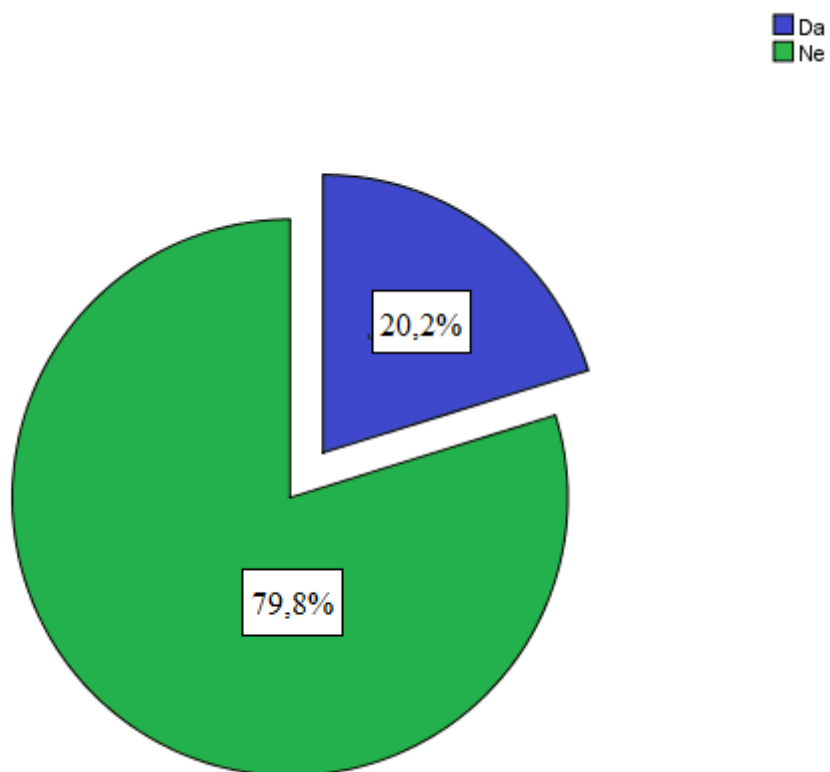
U kontekstu proljeva, 71,3% (67) bolesnika prijavilo je početak proljeva prije hospitalizacije (Slika 19). Bolesnici s *Campylobacter spp.* imali su u značajno veću učestalost početka proljeva prije hospitalizacije u odnosu na bolesnike s *Cl. difficile* infekcijom ( $p < 0,001$ ).

Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom bili su u prosjeku 8,8 dana već hospitalizirani prije početka proljeva, dok su se bolesnici s *Campylobacter spp.* javljali akutno i nisu bili hospitalizirani prije početka proljeva. Niti jedan bolesnik s *Campylobacter spp.* nije bio hospitaliziran prije početka proljeva ( $p < 0,001$ ).



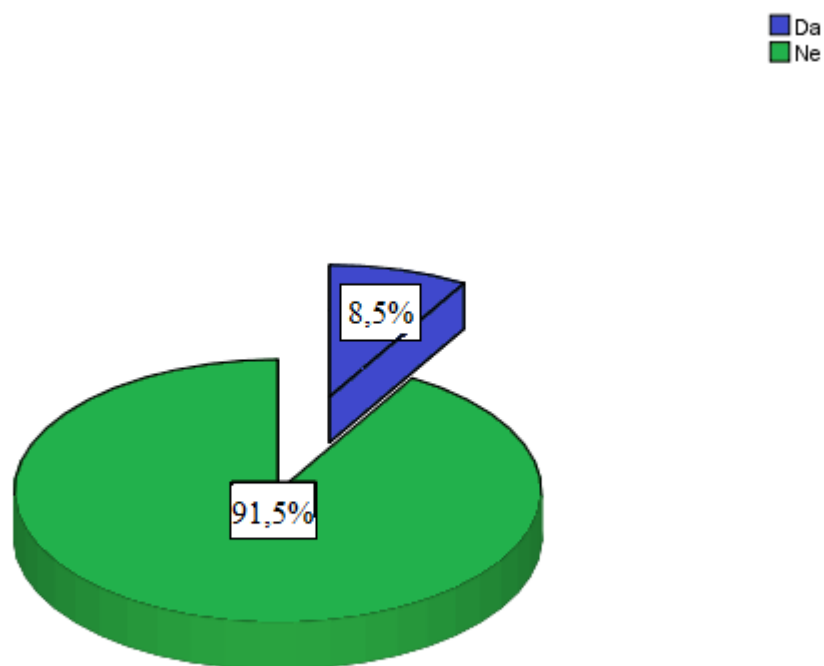
**Slika 19.** Raspodjela bolesnika prema početku proljeva prije hospitalizacije

Bolesnika kojima je počeo proljev najmanje 48 sati od početka hospitalizacije, bilo je 20,2% (19) (Slika 20). Bolesnici sa *Cl. difficile* infekcijom imali su značajno veću pojavnost početka proljeva najmanje 48 sati od početka hospitalizacije u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0.001$ ).



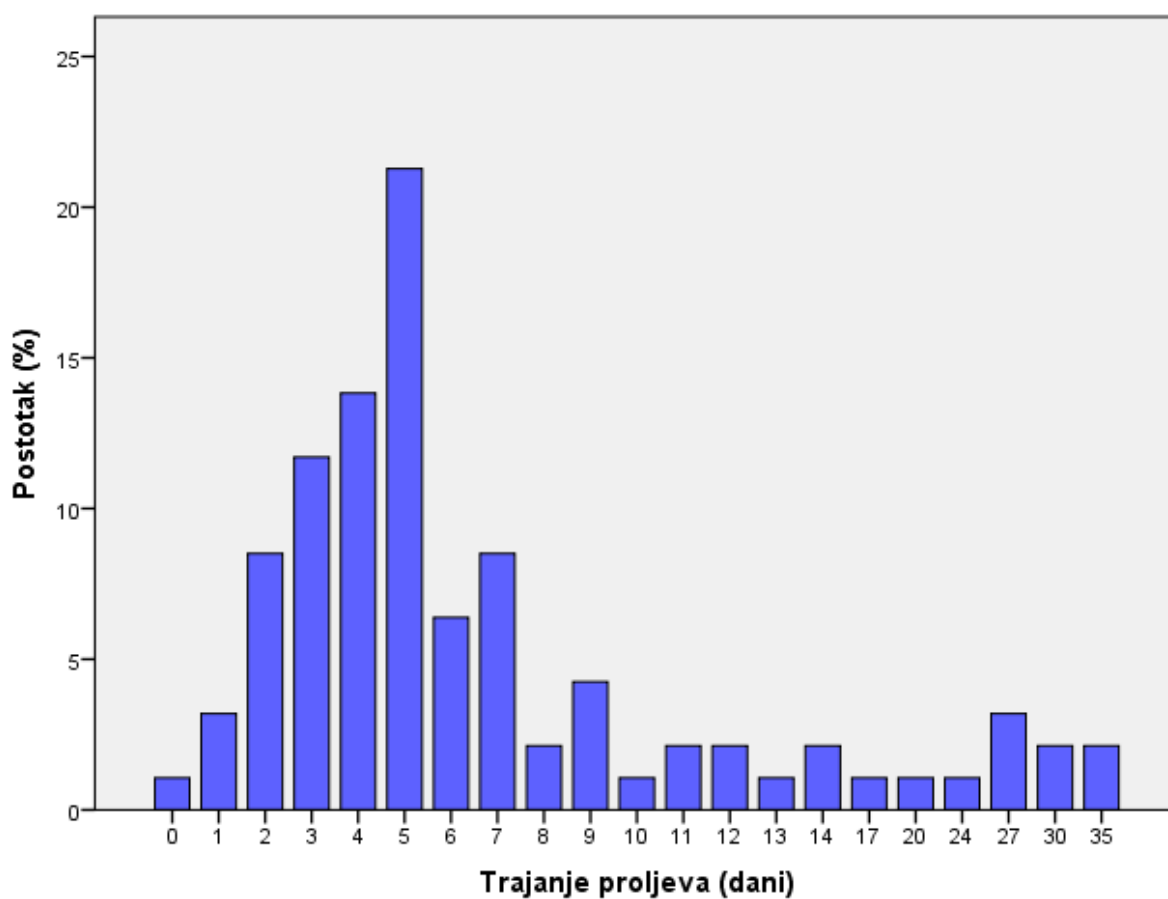
**Slika 20.** Raspodjela bolesnika prema početku proljeva najmanje 48 sati od početka hospitalizacije

Početak proljeva do četiri tjedna nakon prethodne hospitalizacije prijavilo je 8,5% (8) bolesnika od ukupnog broja (Slika 21). Bolesnici sa *Cl. difficile* infekcijom imali su statistički značajno veću pojavnost početka proljeva do četiri tjedna nakon prethodne hospitalizacije u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p = 0.003$ ).



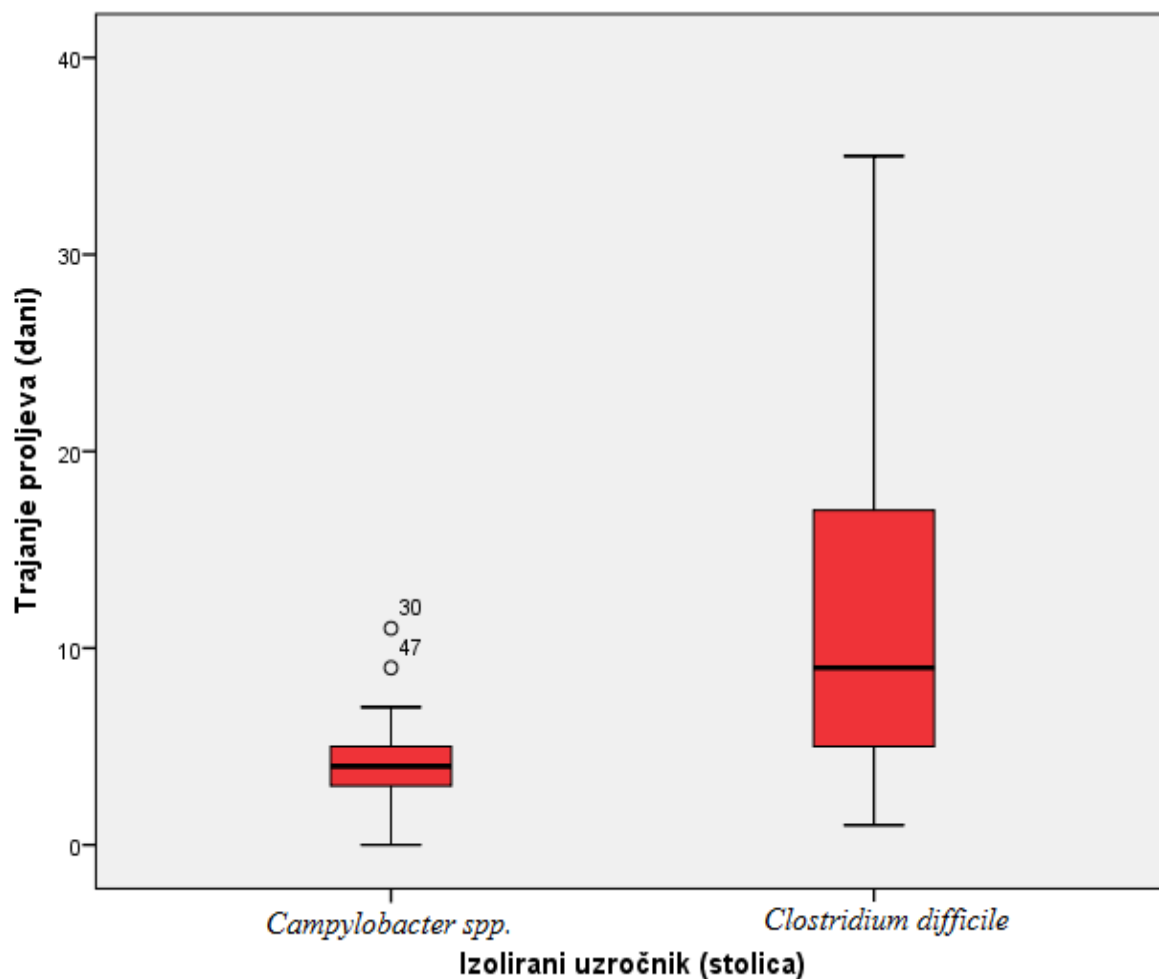
**Slika 21.** Raspodjela bolesnika prema početku proljeva do 4 tjedna nakon prethodne hospitalizacije

Prosječno trajanje proljeva iznosilo je 7,6 dana (raspon od 0 do 35 dana) (Slika 22), a prosječan broj najviše zabilježenih stolica na dan iznosio je 7 stolica dnevno (raspon od 2 stolice dnevno do čak 20).



**Slika 22.** Raspodjela postotka bolesnika prema trajanju proljeva

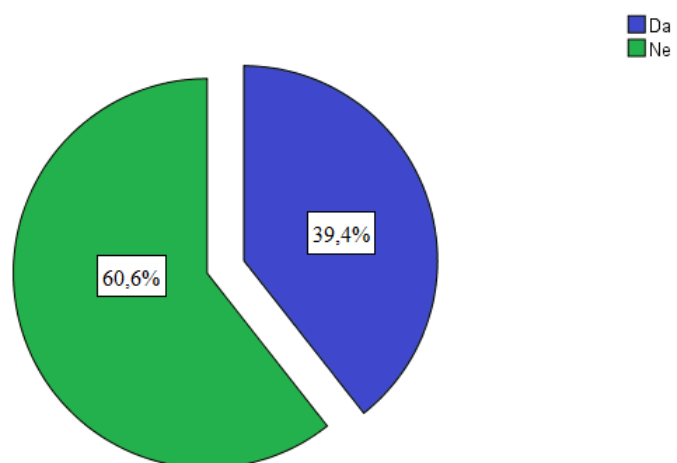
Statistički je bilo značajno duže trajanje proljeva u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, 12,7 dana nasuprot 4,4 dana ( $p < 0,001$ ) (Slika 23).



**Slika 23.** Raspodjela trajanja proljeva prema izoliranom uzročniku

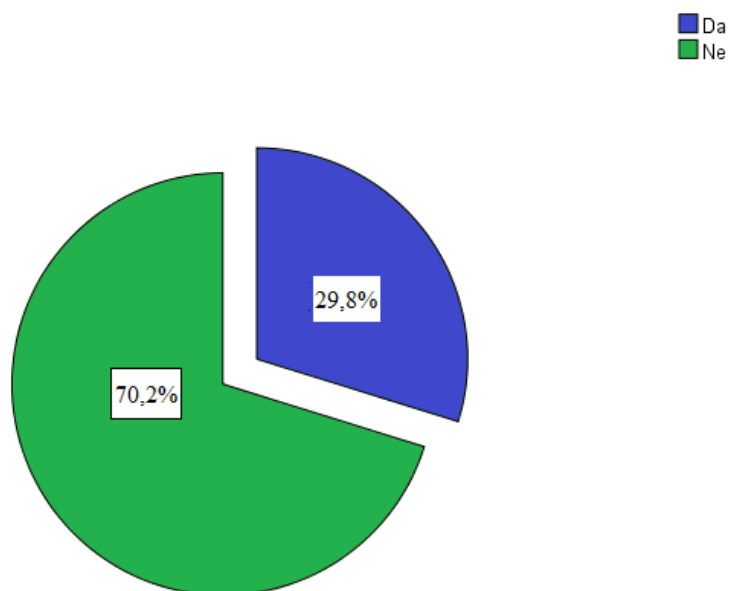


Primjese sluzi u stolici imalo je 39,4% (37) bolesnika (Slika 24).



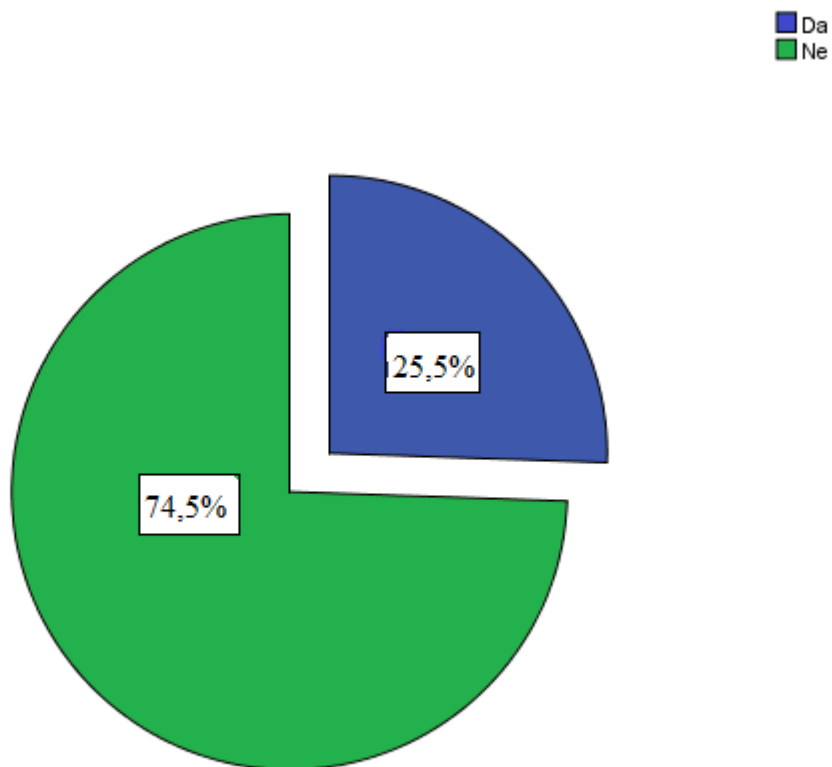
**Slika 24.** Raspodjela bolesnika prema primjesi sluzi u stolici

Primjese krvi u stolici imalo je 29,8% (28) bolesnika (Slika 25). Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina prema prisutnosti sluzi i krvi u stolici.



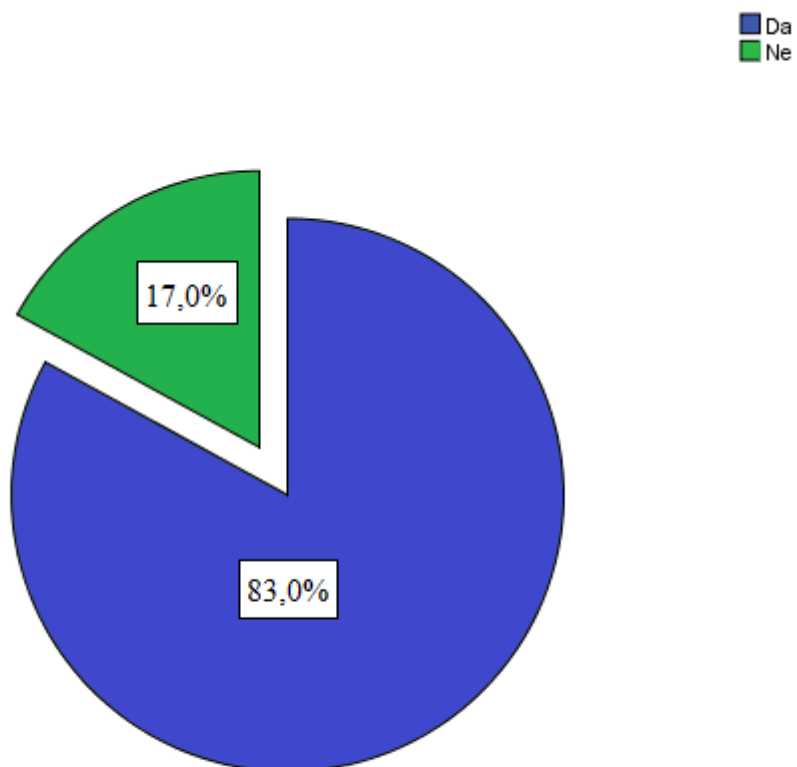
**Slika 25.** Raspodjela bolesnika prema primjesi krvi u stolici

Povraćanje je zabilježeno u 25,5% (24) bolesnika, koje je u prosjeku bilo vremenski kraće od jednoga dana – najčešće jedna izolirana epizoda povraćanja (Slika 26).



**Slika 26.** Raspodjela bolesnika s povraćanjem

Abdominalne bolove imalo je 83,0% (78) bolesnika (Slika 27). Statistički su bolesnici s *Campylobacter spp.* češće imali u izražene abdominalne bolove u odnosu na bolesnike s *Cl. difficile* infekcijom ( $p = 0,008$ ).

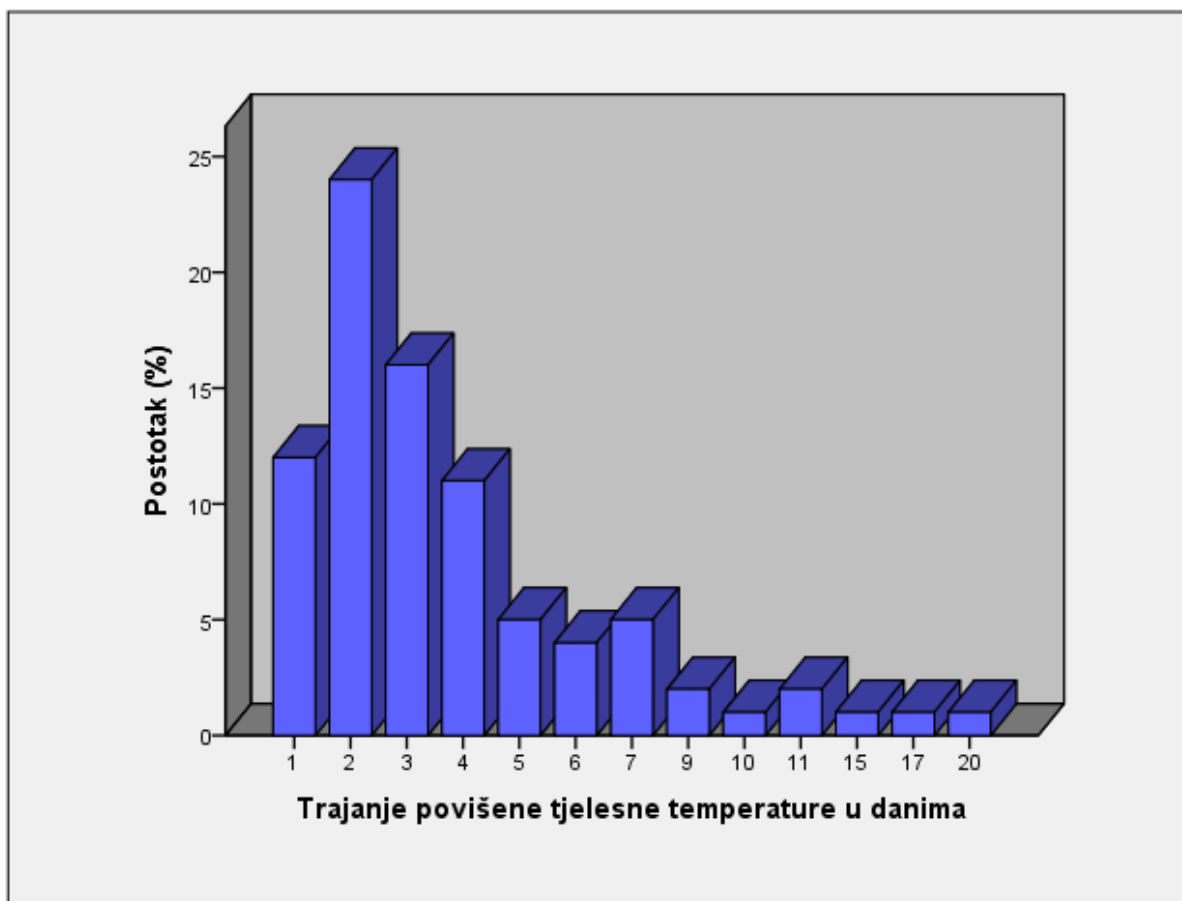


**Slika 27.** Raspodjela bolesnika s bolovima u trbuhu

Povišenu tjelesnu temperaturu imalo je 90,5% (85) bolesnika, prosječna vrijednost povišene tjelesne temperature iznosila je 38,8°C, dok je najčešća vrijednost na ispitanom uzorku bila 38 °C.

Bolesnici s *Campylobacter spp.* imali su statistički značajno veću izmjerenu tjelesnu temperaturu u odnosu na bolesnike s *Cl. difficile* infekcijom, 39,2 nasuprot 38,1°C ( $p < 0,001$ ).

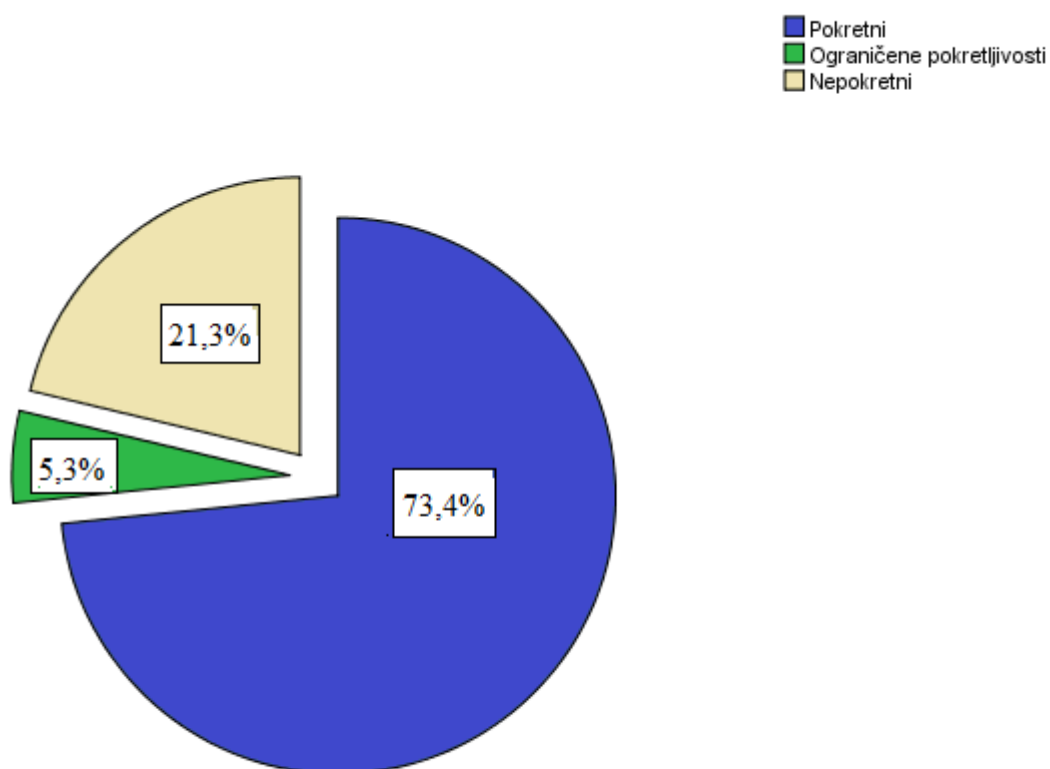
Prosječno trajanje povišene tjelesne temperature iznosilo je 4 dana (raspon od 1 do 20 dana) (Slika 28). Iako su imali u prosjeku nižu temperaturu, bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su duže prosječno trajanje povišene tjelesne temperature u danima u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, 5,23 dana nasuprot 3,26 dana ( $p = 0,011$ ).



**Slika 28.** Raspodjela postotka bolesnika prema trajanju povišene tjelesne temperature

Bolesnici su većinom 73,4% (69) bili pokretni, 5,3% (5) bolesnika bilo je ograničene pokretljivosti, dok je 21,3% (20) bolesnika bilo nepokretno (Slika 29).

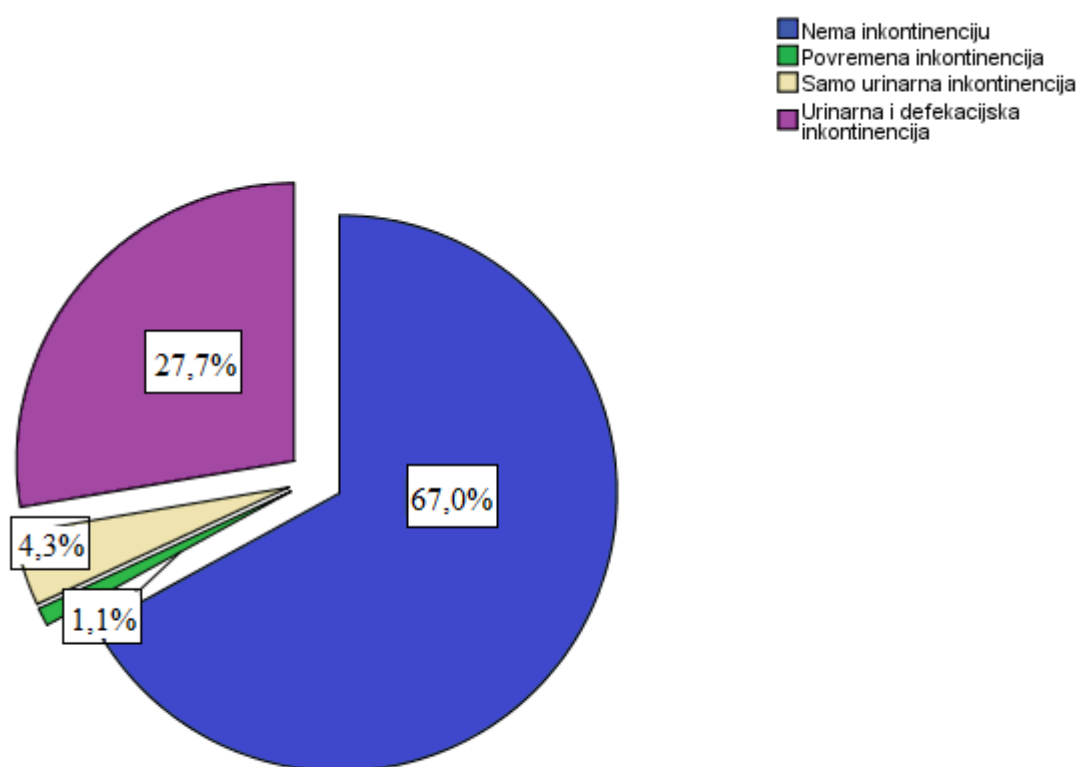
Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su značajno bili slabije pokretni u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).



**Slika 29.** Raspodjela bolesnika prema pokretljivosti

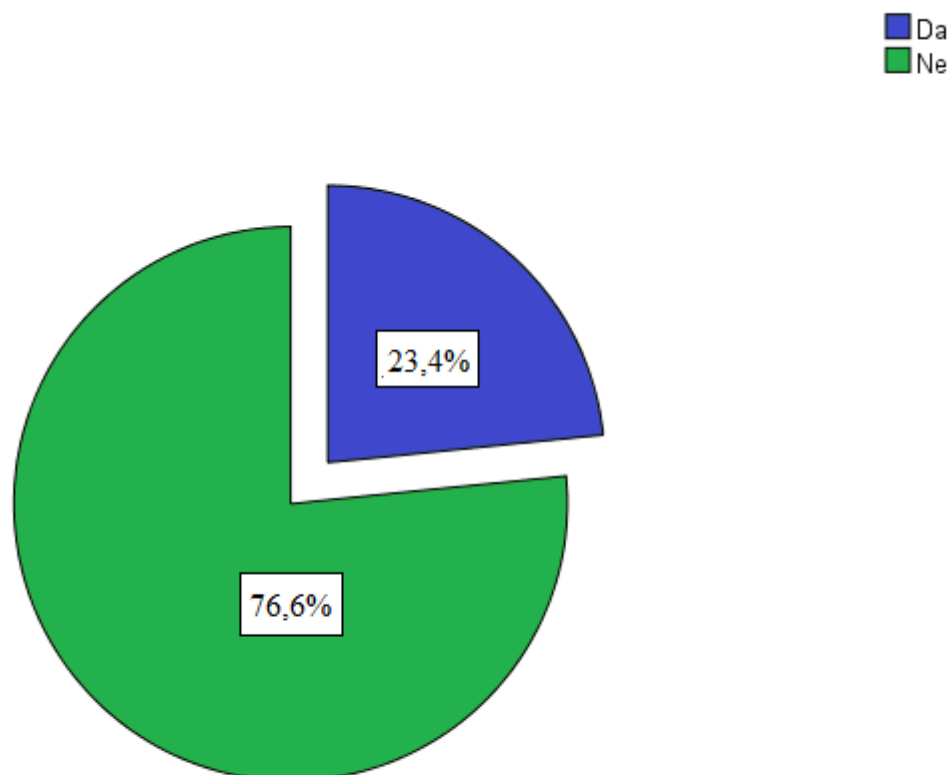
Inkontinentno nije bilo 67,0% (63) bolesnika, koji su kontrolirali mokrenje i stolici, 1,1% (1) bolesnik imao je povremenu inkontinenciju, 4,3% (4) imalo je urinarnu inkontinenciju, dok je 27,7% (26) imalo urinarnu i defekacijsku inkontinenciju (Slika 30). U ovu brojku uključena su i djeca do treće godine koja su fiziološki inkontinentna u toj dobi.

Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su značajno bili češće inkontinentni u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).



**Slika 30.** Raspodjela bolesnika prema učestalosti i vrsti inkontinencije

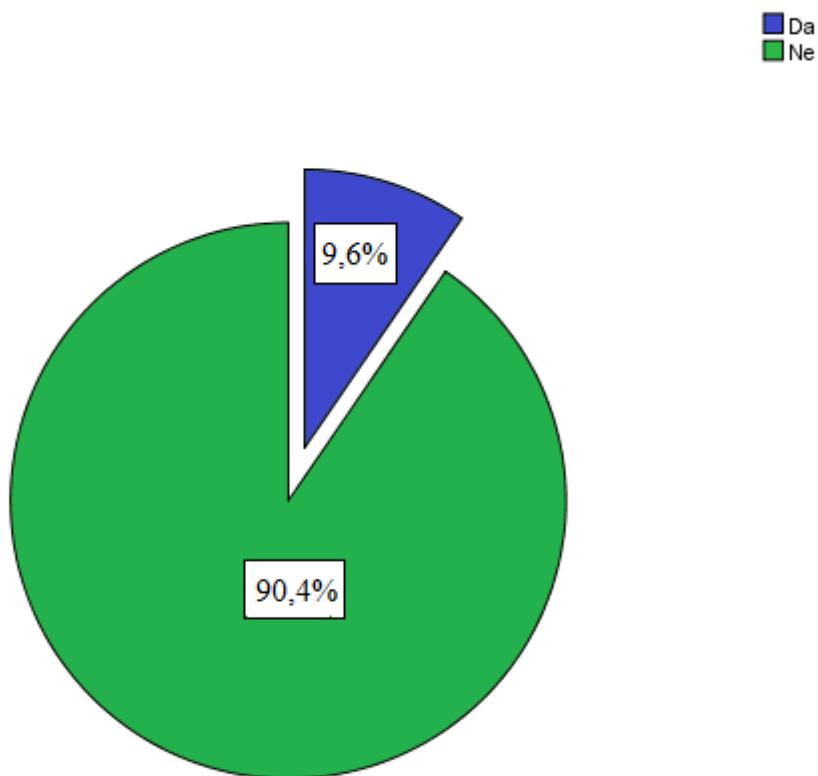
Urinarni kateter bio je postavljen u 23,4% (22) bolesnika (Slika 31). Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su statistički značajno češće prisustvo urinarnog katetera ( $p < 0,001$ ).



**Slika 31.** Raspodjela bolesnika prema prisustvu urinarnog katetera



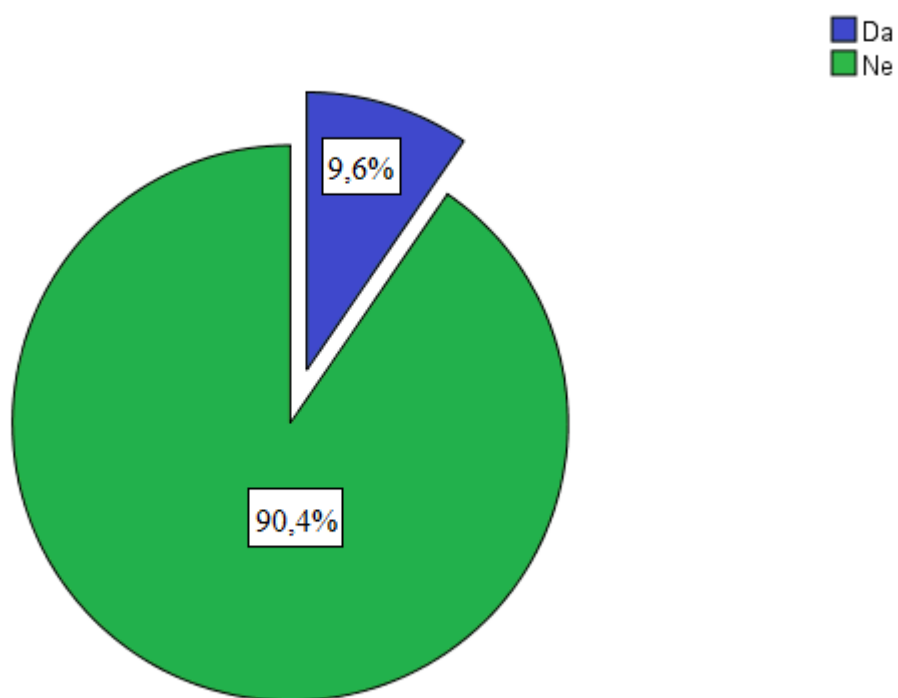
Nazogastrična sonda bila je postavljena u 9,6% (9) bolesnika (Slika 32). Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su statistički značajno češće prisustvo nazogastrične sonde ( $p < 0,001$ ).



**Slika 32.** Raspodjela bolesnika prema prisustvu nazogastrične sonde

Od ukupnog broja 9,6% (9) bolesnika bilo je podvrgnuto postupku rektosigmoidoskopije ili kolonoskopije (Slika 33), a 2,1% (2) bolesnika imala su dijagnozu pseudomembranoznog kolitisa.

Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su značajno bili češće podvrgnuti procedurama kao što su rektosigmoidoskopija ili kolonoskopija ( $p < 0,001$ ). Od 9 bolesnika samo jedan bolesnik s *Campylobacter spp.* bio je podvrgnut kolonoskopiji i to u privatnoj zdravstvenoj ustanovi prije prijema u bolnicu.

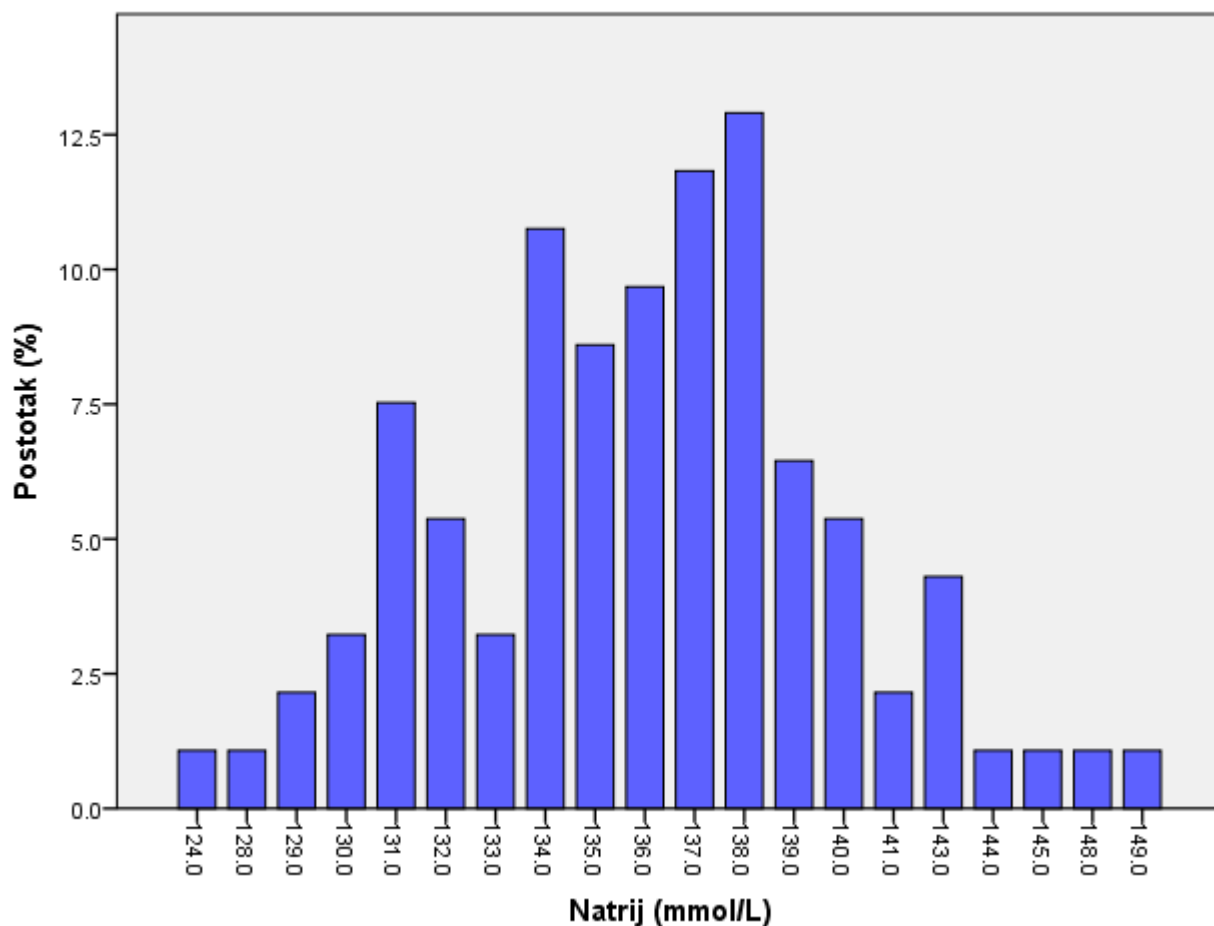


**Slika 33.** Raspodjela bolesnika prema podvrgnutosti rektosigmoidoskopiji ili kolonoskopiji

Prosječna vrijednost ureje na obrađenom uzorku bila je 8,23 mmol/L. Vrijednosti ureje u krvnoj plazmi bile su statistički značajno više u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, 12,44 nasuprot 5,60 mmol/L ( $p < 0,001$ ).

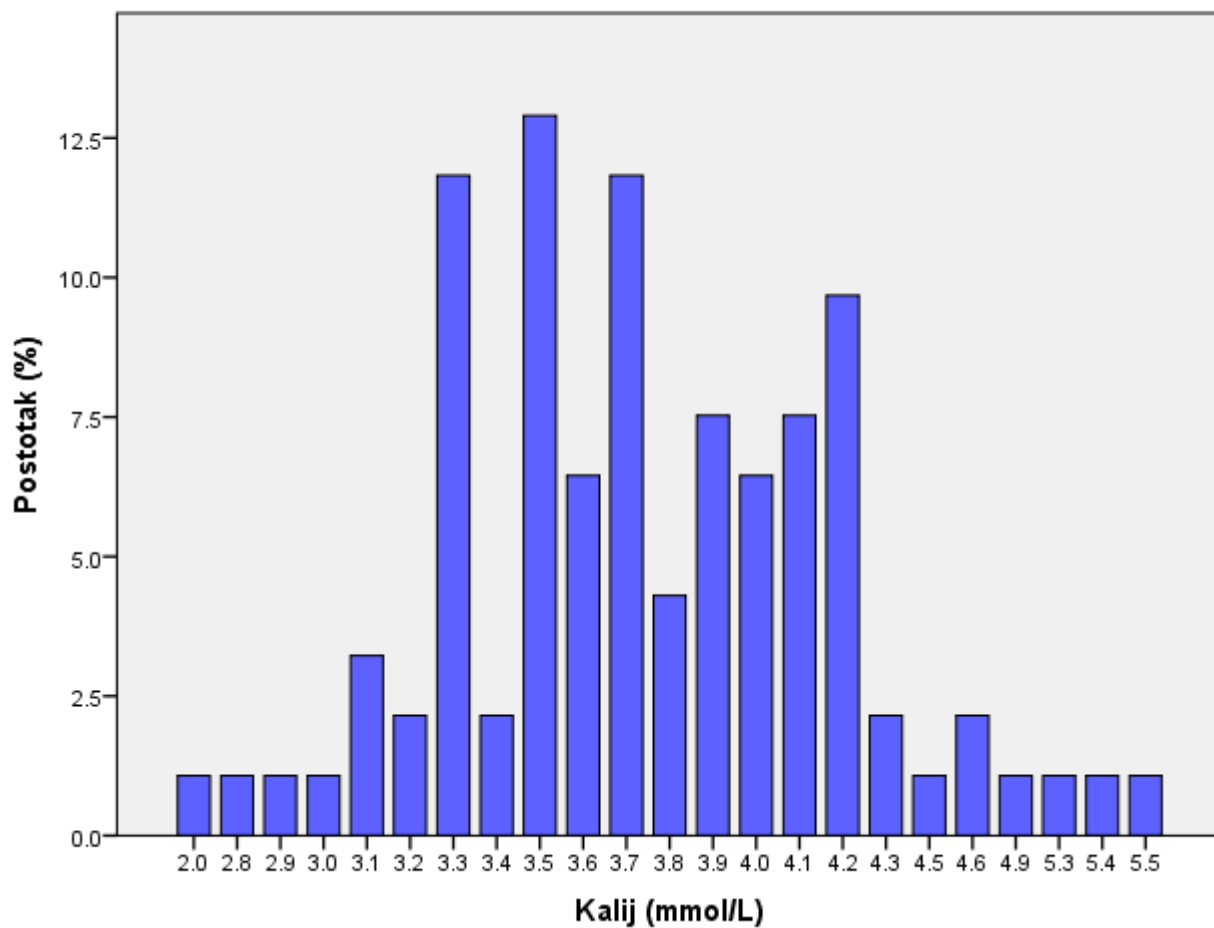
Prosječna vrijednost kreatinina bila je 115,32  $\mu\text{mol/L}$ . Vrijednosti kreatinina u krvnoj plazmi bile su statistički značajno više u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, 144 nasuprot 97  $\mu\text{mol/L}$  ( $p = 0,010$ ).

Prosječna vrijednost natrija bila je 136 mmol/L. Najveći broj bolesnika imao je vrijednosti natrija od 134 mmol/L do 138 mmol/L (Slika 34). U prosjeku su bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali statistički značajno veće vrijednosti natrija u krvnoj plazmi, no ta razlika nije klinički značajna, 137 mmol/L nasuprot 135 mmol/L ( $p = 0,014$ ).



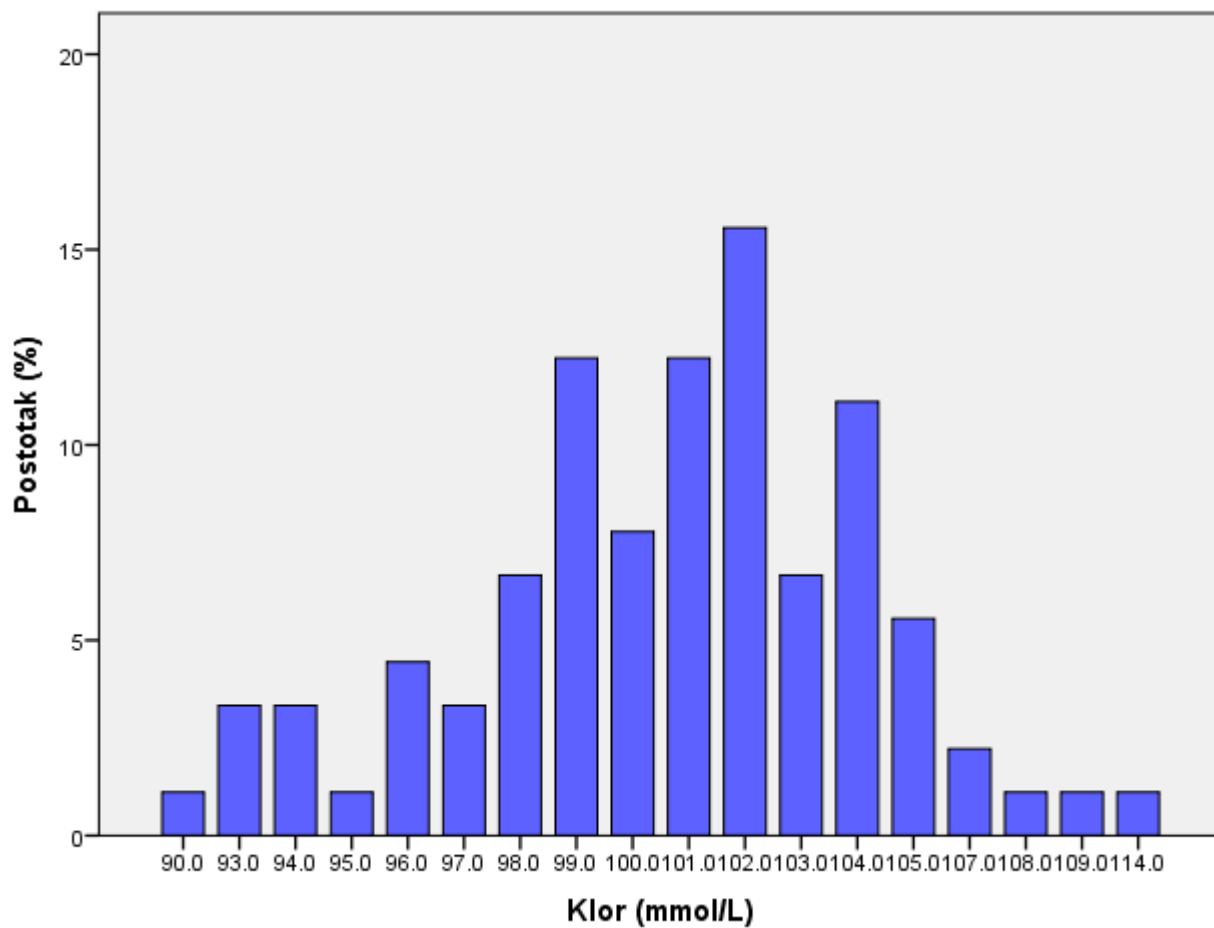
Slika 34. Raspodjela vrijednosti natrija

Prosječna vrijednost kalija bila je 3,77 mmol/L. Najveći broj bolesnika imao je vrijednosti kalija od 3,3 mmol/L do 4,2 mmol/L (Slika 35).



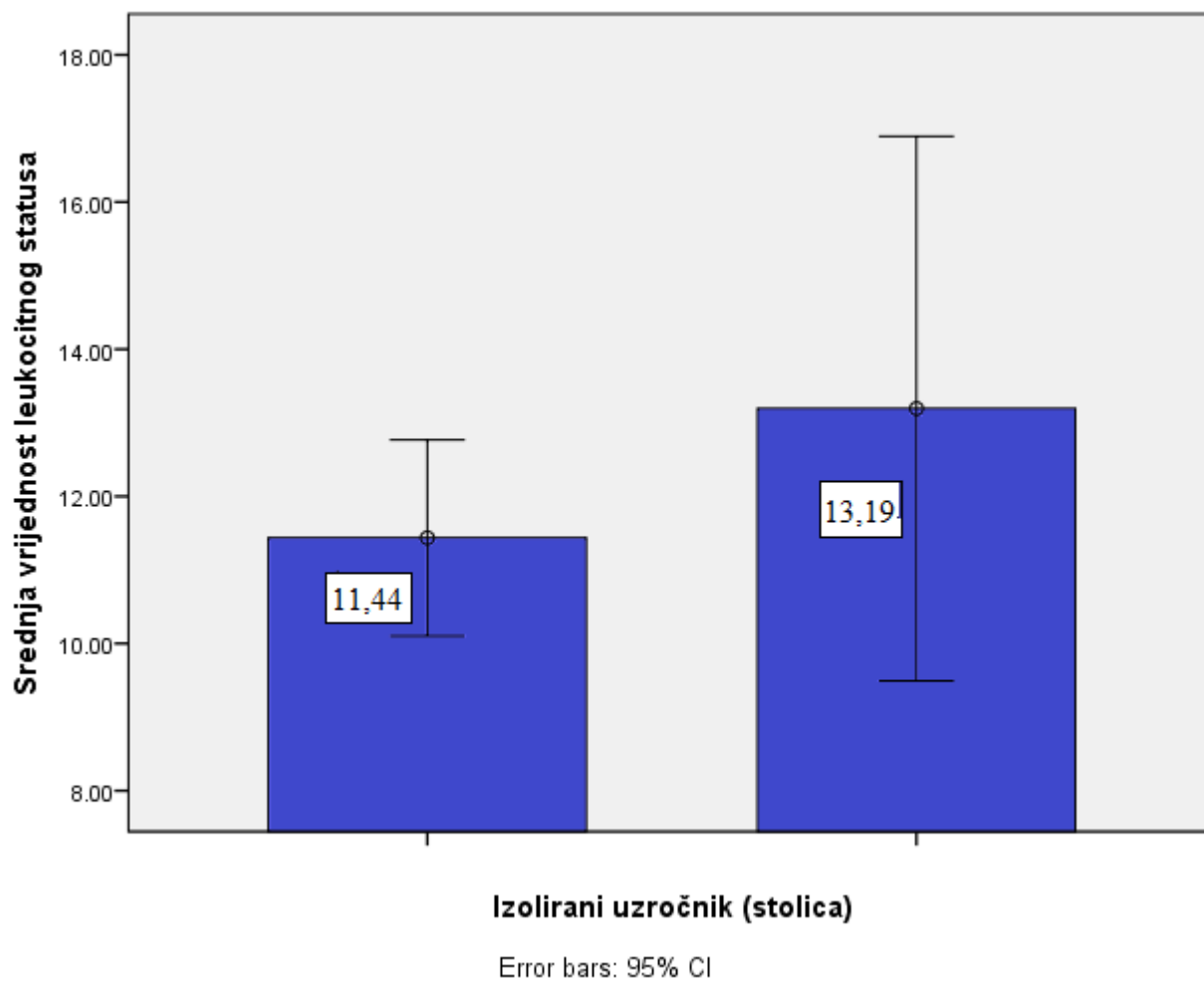
Slika 35. Raspodjela vrijednosti kalija

Prosječna vrijednost klora bila je 100,72 mmol/L. U većine bolesnika izmjerene vrijednosti klora bile su unutar referentnih vrijednosti (Slika 36).



Slika 36. Raspodjela vrijednosti klora

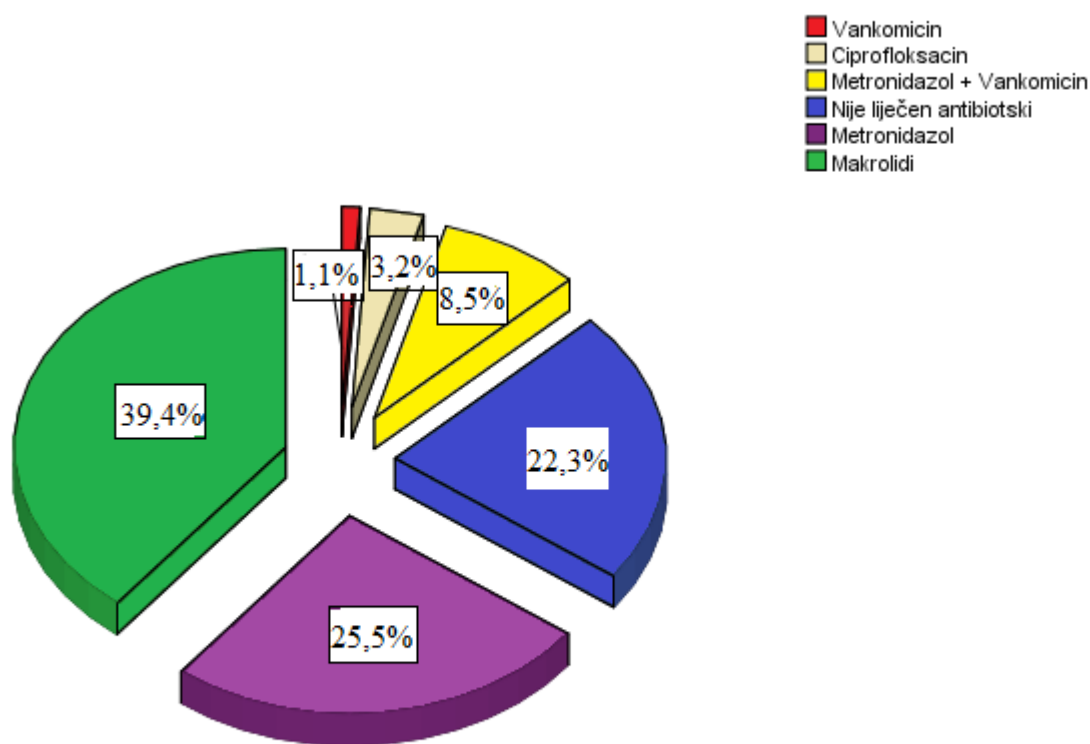
Prosječne vrijednosti bijele krvne slike i diferencijalne krvne slike bile su: leukociti  $12,13 \times 10^9/L$ , neutrofilii 76,10%, limfociti 15,26%, monociti 6,94%, eozinofili 1,00% i bazofili 0,32%. Srednja vrijednost leukocita u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom bila je  $13,19 \times 10^9/L$ , dok je u bolesnika s *Campylobacter spp.* bila  $11,44 \times 10^9/L$  (Slika 37).



**Slika 37.** Raspodjela srednjih vrijednosti leukocita prema izoliranom uzročniku

Prosječne vrijednosti crvene krvne slike bile su: hematokrit 0,383 L/L, eritrociti  $4,32 \times 10^{12}/L$ , hemoglobin 128 g/L i vrijednosti trombocita bile su  $238 \times 10^9/L$ . Vrijednosti hematokrita (0,33 nasuprot 0,42 L/L), eritrocita ( $3,75$  nasuprot  $4,69 \times 10^{12}/L$ ) i hemoglobina (109 nasuprot 140 g/L) statistički su značajno bile niže u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).

Svi bolesnici liječeni su simptomatski, što je uključivalo peroralnu i/ili parenteralnu rehidraciju, dijetalni režim prehrane te primjenu antipiretika. Od ukupnog broja bolesnika, njih 22,3% (21) nije liječeno antimikrobnim lijekom, dok je 77,7% (73) liječeno. Terapiju makrolidima primalo je 39,4% (37), ciprofloksacinom 3,2% (3), metronidazolom i vankomicinom 8,5% (8), samo metronidazolom 25,5% (24), a vankomicinom 1,1% (1) bolesnik (Slika 38).



**Slika 38.** Raspodjela antimikrobnog liječenja infektivnog proljeva uzrokovanog s *C. difficile* i *Campylobacter spp.*

Na ovom uzorku zabilježene su komplikacije bolesti u samo 2,1% (2) bolesnika, a 9,6% (9) bolesnika je umrlo. Značajno je napomenuti da se u svim slučajevima smrti radilo o osobama starije životne dobi, u kojih je bila dijagnosticirana infekcija s *Cl. difficile*, a koji su uz to imali i čitav niz komorbiditeta.

Mortalitet je statistički značajno bio veći u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter* spp. Nijedan bolesnik u ovom uzorku nije umro od infektivnog proljeva uzrokovanog s *Campylobacter* spp. ( $p < 0,001$ ).



## 5. RASPRAVA

Danas u svijetu kampilobakteri pripadaju vodećim uzročnicima akutne dijareične bolesti. Bolest se uglavnom pojavljuje sporadično, rjeđe epidemijski. Najveća razlika između industrijaliziranih zemalja i zemalja u razvoju, uočava se tek nakon što se analizira dob bolesnika. Naime, istraživanja su pokazala kako je u zemljama u razvoju kampilobakterioza najčešće pedijatrijska bolest (18). U istraživanju Vučković D. i sur. najveći broj primoizolata ustanovljen je u djece u dobi do četvrte godine, te u mlađih odraslih osoba (20–29 godina), što je podudarno s podacima Svjetske zdravstvene organizacije za razvijene zemlje (19). Međutim, u istraživanju koje je prethodilo ovom radu, najveći broj izolata ustanovljen je u bolesnika u dobi od 20–60 godina. U literaturi se navodi kako se *C. jejuni* znatno češće izolira u odnosu na *C. coli*, i to poglavito u urbanim sredinama, što se pokazalo u Primorsko–goranskoj županiji u kojoj većinsko stanovništvo živi u gradovima (19), kao i u istraživanju koje je prethodilo ovom radu.

U 2,1% (2) bolesnika s *Campylobacter* spp. postojao je podatak o uzimanju antibiotika do mjesec dana prije oboljenja, dok je u istraživanju Balen Topić M. i sur. 7,8% bolesnika uzimalo antibiotik do mjesec dana prije oboljenja, što se smatra činiteljem rizika za oboljenje od kampilobakterioze (14).

Kliničke osobine bolesnika nisu odstupale od onih opisanih u populacijama razvijenih zemalja. Komplikacije bolesti bile su rijetke, u svega 2,1% (2) bolesnika. Prodor kampilobaktera u krv dokazan hemokulturom zabilježen je u sedamdeset devetogodišnje bolesnice, koja je imala medicinske dijagnoze: Enterocolitis acuta – *C. jejuni*, Diabetes mellitus typus II, Hypertensio arterialis, te stanje nakon ponavljajućeg infarkta miokarda, četverostrukog aortokoronarnog premoštenja i koronarografije sa implantacijom stenta u desnu koronarnu arteriju. Osip u području desnog hemiabdomena zabilježen je u pedeset trogodišnjeg bolesnika, koji je imao medicinske dijagnoze: Enterocolitis acuta – *C. jejuni* i dehidratio. U istraživanju Balen Topić M. i sur. učestalost komplikacija bila je 4,6%. Bakterijemija je zabilježena u dva bolesnika. Međutim, zanimljivo je napomenuti kako je bakterijemija zabilježena u dotad zdravih, odraslih muškaraca, što odudara od dosadašnjih opažanja o češćoj pojavi bakterijemije u osoba krajnjih dobnih skupina ili imunokompromitiranih (14). U istraživanju koje je prethodilo ovom radu i u istraživanju

Balen Topić M. i sur. potvrđeno je kako se ova komplikacija, s učestalošću manjom od 1,0% uklapa u dosadašnja opažanja.

Klinička iskustva hrvatskih autora i izuzetno povoljna farmakokinetika i farmakodinamika razlog su zbog čega je azitromicin bio najzastupljeniji među primijenjenim antimikrobnim lijekovima u liječenju kampilobakterioze (14). Praćenje učestalosti bakterija roda *Campylobacter* kao uzročnika akutne dijareične bolesti posebno je važno, jer pridonosi unapređenju kontrole namirnica, a time i njihovoj kvaliteti.

U istraživanju koje je prethodilo ovom radu, najviše bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom bilo je u dobi od 55–80 godina, što je u skladu s rezultatima ostalih istraživanja u kojima se kao najzastupljenija populacija bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom, opisuju upravo bolesnici starije životne dobi. Od čimbenika rizika za razvoj *Cl. difficile* infekcije, osim starije životne dobi, potvrđeno je i uzimanje antimikrobnih lijekova, prisutnost kroničnih bolesti, kirurški zahvati i primjena nazogastrične sonde. Klinička i laboratorijska obilježja bolesnika nisu odstupala od onih opisanih u drugim istraživanjima.

Najčešće su za nastanak *Cl. difficile* infekcije bili odgovorni cefalosporini i metronidazol u 20,6% (8), potom samo cefalosporini u 11,8% (4), te penicilini i betalaktamaze u 8,8% (3) bolesnika. U istraživanju Čivljak R. i sur. na prvom mjestu prema učestalosti uzroka bili su cefalosporini u 29%, potom penicilini u 24%, te metronidazol u 22% bolesnika (6). Slične rezultate pokazala su i druga istraživanja, iako su se u nekim istraživanjima češće kao uzrok spominjali klindamicin i fluorokinoloni. Zabrinjavajuće je, što su u istraživanju koje je prethodilo ovom radu prema učestalosti uzroka *Cl. difficile* infekcije, prvo mjesto dijelili cefalosporini u kombinaciji s metronidazolom. Kako se metronidazol u nas koristi kao lijek izbora za liječenje *Cl. difficile* infekcije, za očekivati je da bi uskoro trebali razmišljati o uvođenju i drugih lijekova za liječenje, poput fidaksomicina, ali i alternativnih metoda liječenja kao što su probiotici i prebiotici, vezači toksina, imunoterapija i fekalna transplantacija.

Prema mjestu nastanka simptoma, CDI se dijele na bolničke i izvanbolničke. Bolničke infekcije su one čiji je početak simptoma nastupio u bolnici, a izvanbolničke one čiji je početak nastupio izvan bolničkih ustanova. Nadalje, CDI se dijele prema povezanosti s bolničkim liječenjem (od engl. *healthcare-associated* CDI, HA-CDI i od engl. *community-associated* CDI, CA-CDI). Slučaj HA-CDI definiran je pojavom simptoma u bolnici najmanje 48 sati nakon prijema ili unutar četiri tjedna nakon otpuštanja

iz bolnice. Slučaj CA–CDI definira se pojavom simptoma izvan bolnice ili unutar prvih 48 sati bolničkog liječenja, ukoliko bolesnik nije boravio u bolnici unatrag 12 tjedana (20). U istraživanju koje je prethodilo ovom radu u 28,7% (27) bolesnika bolest se pojavila kao bolnička infekcija.

Kako bi bilo moguće kategorizirati bolesnike, sukladno potrebama sestinstva i zdravstva, ovisno o količini potrebne zdravstvene njege, potrebno je definirati kritične čimbenike. Kritični čimbenici su indikatori koji predstavljaju aktivnosti koje najviše utječu na vrijeme utrošeno na pružanje zdravstvene njege. Odabir kritičnih čimbenika potrebnih za kategorizaciju bolesnika zasniva se na definiciji zdravstvene njege V. Henderson, koja definira ulogu medicinske sestre kao pružanje pomoći bolesniku pri zadovoljavanju četrnaest ljudskih potreba, te definiciji zdravstvene njege D. Orem, koja se temelji na ideji samozbrinjavanja. Kao kritični čimbenici uzeti su slijedeći parametri: procjena samostalnosti – higijena, oblačenje, hranjenje i eliminacija, fizička aktivnost – hodanje i stajanje, sjedenje, premještanje i okretanje, rizik za pad, rizik za nastanak dekubitusa, komunikacija, edukacija, stanje svijesti, vitalni znakovi, specifični postupci u zdravstvenoj njezi i dijagnostički i terapijski postupci. Pri kategorizaciji bolesnici se razvrstavaju u četiri skupine, ovisno o potrebnoj pomoći pri zadovoljavanju osnovnih ljudskih potreba, te ovisno o dijagnostičkim i terapijskim postupcima koji se kod bolesnika provode. O potrebnoj pomoći pri zadovoljavanju osnovnih ljudskih potreba, te o pomoći pri dijagnostičkim i terapijskim postupcima, ovisi i količina zdravstvene njege koju medicinska sestra pruža, odnosno broj i kompleksnost intervencija koje ona pruža (16). U istraživanju koje je prethodilo ovom radu 21,3% (20) bolesnika bilo je nepokretno, 4,3% (4) imalo je urinarnu inkontinenciju, dok je 27,7% (26) imalo urinarnu i defekacijsku inkontinenciju. Urinarni kateter bio je apliciran u 23,4% (22) bolesnika, nazogastrična sonda u 9,6% (9), te također 9,6% (9) bolesnika bilo je podvrgnuto postupku rektosigmoidoskopije ili kolonoskopije. Navedeni kritični čimbenici imali su statistički značajno veću učestalost u skupini bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom, stoga su se ovi bolesnici svrstavali u višu kategoriju.

Recidiv bolesti zabilježen je u 5,3% (5) bolesnika, a 9,6% (9) bolesnika je umrlo. Stopa recidiva od 5,3% je manja od one opisane u drugim istraživanjima, gdje se ponovni nastup bolesti opisuje u do 25% slučajeva. Manja stopa recidiva može biti posljedica uspješnije terapije koja se provodila u bolnici pod kontroliranim uvjetima, ali i slabijeg obuhvata bolesnika koji ovim istraživanjem nisu praćeni prospektivno.

Iako smrtnost bolesnika nije odstupala od one opisane u literaturi, važno je naglasiti kako je smrtnost bolesnika čiji je tijekom hospitalizacije kompliciran razvoj bolesti povezane s *Cl. difficile* dvostruko veća od smrtnosti bolesnika koji tijekom hospitalizacije nisu aktivirali *Cl. difficile*. Stoga je važno njegovati principe racionalne primjene antimikrobnih lijekova s ciljem njihove manje potrošnje i manje stope komplikacija (6).

## 6. ZAKLJUČCI

1. Statistički su bolesnici s *Campylobacter spp.* češće imali abdominalne bolove u odnosu na bolesnike s *Cl. difficile* infekcijom ( $p = 0,008$ ).
2. Bolesnici s *Campylobacter spp.* imali su statistički značajno veću izmjerenu tjelesnu temperaturu u odnosu na bolesnike s *Cl. difficile* infekcijom, 39,2 nasuprot 38,1°C ( $p < 0,001$ ).
3. Bolesnici s *Campylobacter spp.* zaprimani su na bolničko liječenje značajno ranije tijekom bolesti u odnosu na bolesnike s *Cl. difficile* infekcijom.
4. Sve navedeno govori kako je bolest uzrokovana s *Campylobacter spp.* teža u početnom stadiju.
5. U prosjeku je skupina bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom bila starija 24,9 godina u odnosu na skupinu bolesnika sa *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).
6. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su statistički značajno duže trajanje hospitalizacije, u prosjeku 23,5 dana u odnosu na 6,3 dana u bolesnika s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).
7. Statistički je bila značajna i češća upotreba antibiotika prije proljeva u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).
8. Statistički je bila značajna i češća prisutnost kroničnih bolesti u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).
9. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom bili su statistički značajno češće podvrgnuti kirurškim zahvatima prije početka proljeva u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).
10. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su imali značajno više recidiva infekcije u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p = 0,004$ ).
11. Statistički je bilo značajno duže trajanje proljeva u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, 12,7 dana nasuprot 4,4 dana ( $p < 0,001$ ).
12. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su duže prosječno trajanje povišene tjelesne temperature u danima u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, 5,23 dana nasuprot 3,26 dana ( $p = 0,011$ ).

13. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su značajno bili slabije pokretni u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).
14. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su značajno bili češće inkontinentni u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).
15. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su statistički značajno češće prisustvo urinarnog katetera ( $p < 0,001$ ).
16. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su statistički značajno češće prisustvo nazogastrične sonde ( $p < 0,001$ ).
17. Sve navedeno govori kako su bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom bili zahtjevniji u daljnjem tijeku bolesti u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, kako u liječenju tako i u zdravstvenoj njezi.
18. U 28,7% (27) bolesnika bolest se pojavila kao bolnička infekcija, dok je 9,6% (9) bolesnika umrlo.
19. Prevencija bolničkih infekcija uzrokovanih s *Cl. difficile* iznimno je važna mjera smanjenja bolničkog morbiditeta i mortaliteta, što skraćuje trajanje hospitalizacije te smanjuje troškove bolničkog liječenja.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi:** Ciljevi ovog istraživanja bili su istražiti i usporediti epidemiološke i kliničke osobitosti bolesnika oboljelih od infektivnih proljeva uzrokovanih s *Cl. difficile* s onima uzrokovanim *C.jejuni/coli*; utvrditi i usporediti vrijednosti laboratorijskih nalaza oboljelih; istražiti mogućnosti sestrinske skrbi u bolesnika oboljelih od infektivnih proljeva uzrokovanih s *Cl. difficile* i *C. jejuni/coli*.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje, kojim je obuhvaćeno 94 bolesnika. U istraživanje su uključeni podaci iz povijesti bolesti bolesnika hospitaliziranih zbog infektivnih proljeva uzrokovanih s *Cl. difficile* i *C. jejuni/coli* u KBC-u Split, u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2013. godine. Demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci o bolesnicima uneseni su u upitnik (Prilog 1) koji je napravljen za potrebe ovog istraživanja. Upitnik je bio anonim.

**Rezultati:** Bolesnici s *Campylobacter spp.* češće su imali bolove u truhu i značajno veću izmjerenu tjelesnu temperaturu u odnosu na bolesnike s *Cl. difficile* infekcijom. Bolesnici s *Campylobacter spp.* zaprimani su na bolničko liječenje značajno ranije tijekom bolesti u odnosu na bolesnike s *Cl. difficile* infekcijom. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom imali su statistički značajno duže trajanje hospitalizacije, u prosjeku 23,5 dana u odnosu na 6,3 dana u bolesnika s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ). U prosjeku je skupina bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom bila starija 24,9 godina u odnosu na skupinu bolesnika sa *Campylobacter spp.* Statistički je bila značajna i češća upotreba antibiotika, podvrgnutost kirurškim zahvatima prije proljeva, kao i prisutnost kroničnih bolesti u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ). Statistički je bilo značajno duže trajanje proljeva u bolesnika s *Cl. difficile* infekcijom u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, 12,7 dana nasuprot 4,4 dana ( $p < 0,001$ ). Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su imali značajno više recidiva infekcije u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p = 0,004$ ). Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom statistički su značajno bili slabije pokretni, češće inkontinentni, i češće su imali prisutan urinarni kateter i nazogastričnu sondu u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ). U 28,7% (27) bolesnika bolest se pojavila kao bolnička infekcija, dok je 9,6% (9) bolesnika umrlo.

**Zaključci:** Bolest uzrokovana s *Campylobacter spp.* bila je teža u početnom stadiju. Bolesnici s *Cl. difficile* infekcijom bili su zahtjevniji u daljnjem tijeku bolesti u odnosu na bolesnike s *Campylobacter spp.*, kako u liječenju tako i u zdravstvenoj njezi. Prevencija bolničkih infekcija uzrokovanih s *Cl. difficile* iznimno je važna mjera smanjenja bolničkog morbiditeta i mortaliteta, što skraćuje trajanje hospitalizacije te smanjuje troškove bolničkog liječenja.



## 8. SUMMARY

**Goals:** Goals of this research were to explore and compare epidemiological and clinical characteristics of patients suffering from infectious diarrhea caused by *Cl. Difficile* with ones caused by *C. jejuni/coli*; determine and compare values of laboratory reports of patients; examine possibilities of nursing care in patients suffering from infectious diarrhea caused by *Cl. difficile* and *C. jejuni/coli*.

**Respondents and methods:** There was a retrospective survey which covered 94 patients. There was data included in research from the medical history of patients hospitalized for infectious diarrhea caused by *Cl. difficile* and *C. jejuni/coli* in KBC Split, in period from 1st of January to 31st of December 2013. Demographic, epidemiological, clinical and laboratory data about patients were entered in the questionnaire (Annex 1) which was made for need of this research. Questionnaire was anonymous.

**Results:** Patients suffering from *Campylobacter spp.* had abdominal pain more often and significantly higher body temperature compared to patients suffering from *Cl. difficile* infection. Patients suffering from *Campylobacter spp.* were hospitalized noticeably earlier during the disease compared to patients suffering from *Cl. difficile* infection. Patients suffering from *Cl. difficile* infection had significantly longer length of hospitalization, in average 23,5 days compared to 6,3 days which is the case in patients suffering from *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ). Group of patients suffering from *Cl. difficile* infection was older in average 24,9 years compared to group of patients suffering from *Campylobacter spp.* Also, it was of statistical significance more frequent use of antibiotics, undergoing surgeries before diarrhea, as well as the presence of chronic diseases in patients suffering from *Cl. difficile* infection compared to patients suffering from *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ). It was of statistical significance longer duration of diarrhea in patients suffering from *Cl. difficile* infection compared to patients suffering from *Campylobacter spp.*, 12,7 days versus 4,4 days ( $p < 0,001$ ). Patients suffering from *Cl. difficile* infection statistically had more relapses of infection compared to patients suffering from *Campylobacter spp.* ( $p = 0,004$ ). Patients suffering from *Cl. difficile* infection were statistically less mobile, more often incontinent, and had more frequent urinary catheter and nasogastric tube compared to patients suffering from *Campylobacter spp.* ( $p < 0,001$ ).

In 28,7% (27 patients) cases this disease appeared as clinical infection while 9,6% (9 patients) died.

**Conclusion:** Disease caused by *Campylobacter spp.* was more difficult at the beginning. Patients suffering from *Cl. difficile* infection were more demanding in further stages of disease compared to patients suffering from *Campylobacter spp.*; in treating the disease as well as in health care. Prevention of clinical infection caused by *Cl. difficile* is extremely important measure of reducing clinical morbidity and mortality, which reduces the length of hospitalization and the costs of hospital care.

## 9. LITERATURA

1. Trošelj Vukić B, Cekinović Đ. Antimikrobno liječenje infektivnih proljeva i nekih crijevnih parazitoza. *Infektološki glasnik* 2010;30:127–33.
2. Stojanović P, Kocić B, Ranđelović G i sur. Terapija oboljenja izazvanih *Clostridium difficile*. *Acta Medica Medianae* 2007;46:31–36.
3. Beus A. Rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*: značenje i terapija. *Infektološki glasnik* 2011;31:155–161.
4. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB i sur. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43–50.
5. Pépin J, Valiquette L, Alary ME i sur. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466–72.
6. Čivljak R, Bukovski S, Bambir I i sur. Postantimikrobni proljev i bolest povezana s *Clostridium difficile*: opservacijsko retrospektivno istraživanje u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. *Infektološki glasnik* 2014;34:133–143.
7. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija. Profil*, Zagreb, 2006:277–293, 610–611.
8. Crook CW, Walker AS, Kean Y i sur. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012;55 (Suppl 2): S93–103.
9. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M i sur. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1065–1071.
10. Damani N N. Pregovor o prvom izdanju, Priručnik o postupcima kontrole infekcije. Zagreb, 2004.
11. Vučković D, Abram M. Kampilobakter – najčešći uzročnik bakterijskog proljeva u ljudi širom svijeta. *Medicina* 2009;45:344–350.
12. Kalenić S, Mlinarić–Missoni E. *Medicinska bakteriologija i mikologija*. Merkur A.B.D., Zagreb, 2005:226–230, 282–292.

13. Ivanović S, Žutić M, Kočovski T. Meso pilića – namirnica ili prenosilac *Campylobacter jejuni*. Tehnologija mesa. 2008;49: 1–2, 46–50.
14. Balen Topić M, Beus A, Desnica B i sur. Kliničke osobitosti kampilobakterioza u hospitaliziranih bolesnika. Infektološki glasnik 2007;27:71–79.
15. Fučkar, G. Proces zdravstvene njege. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1992:35–58.
16. Šepec S, Kurtović B, Munko T i sur. Sestrinske dijagnoze. Hrvatska komora medicinskih sestara, Zagreb, 2011:21-23, 34-36.
17. Kadović M, Abou Aldan D, Babić D i sur. Sestrinske dijagnoze II. Hrvatska komora medicinskih sestara, Zagreb, 2013:10-11, 26-28.
18. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN i sur. Human Campylobacteriosis in Developing countries. Emerg Inf Dis 2002;8:237-243.
19. Vučković D, Gregorović–Kesovija P, Tićac B i sur. Kampilobakter kao uzročnik akutne dijareične bolesti u Primorsko–goranskoj županiji tijekom godine 2006. Medicina 2007;43:72–77.
20. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P i sur. Emergence of *Clostridium difficile*–associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006;12:2–18.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Ana Knezović

Adresa stanovanja: Knezovića dvori 7, 21311 Stobreč

Mobitel: 098 909 2269

E-mail: [aknezovic@kbsplit.hr](mailto:aknezovic@kbsplit.hr)

Godina i mjesto rođenja: 20. kolovoza 1982, Split

Nacionalnost: Hrvatica

Bračno stanje: udata, majka jednog sina

#### Podaci o školovanju:

1. Zdravstvena škola u Splitu u zanimanju Medicinska sestra–tehničar, maturirala 2000.
2. Pripravnički staž u Kliničkom bolničkom centru Split, stručni ispit položila 2001.
3. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – Dodiplomski stručni studij sestrinstva, diplomirala 2006. s radom „Sestrinska skrb za bolesnike na supstitucijskoj terapiji metadonom na putu u apstinenciju, komunu i životnu sredinu“
4. Fakultet Prirodoslovno matematičkih znanosti i kineziologije Sveučilišta u Splitu – Dopunsko pedagoško psihološko obrazovanje, završila 2007.
5. Odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu – Diplomski studij sestrinstva, od 2011.

#### Dodatna znanja:

1. HUMS – Infektološko društvo, Zagreb 2008., predavač na Stručnom skupu „Sličnosti i različitosti u sestrinskoj praksi“
2. HUMS – Infektološko društvo, Zagreb 2009., predavač na Stručnom skupu „Nove spoznaje u radu s infektološkim bolesnikom“
3. Aktivno znanje engleskog jezika
4. Poznavanje rada na računalu

#### Podaci o zaposlenju:

1. Ordinacija Opće medicine „Dr. med. Luca Duplančić“ od 09.01.2007. do 03.05.2007.
2. Klinički bolnički centar Split – Klinika za infektologiju od 04.05.2007.

3. Glavna medicinska sestra Klinike za infektologiju od 01.10 2014.

## **11. PRIVITAK**





31. Trajanje povraćanja u danima:
32. Bolovi u trbuhu: DA NE
33. Povišena tjelesna temperatura: DA NE
34. Najveća izmjerena tjelesna temperatura u °C:
35. Trajanje povišene tjelesne temperature u danima:
36. Krvni tlak: a) snižen <100/60 mmHg  
b) normalan  
c) povišen >140/90 mmHg  
d) nemjerljiv
37. Pokretljivost: a) pokretan  
b) ograničena  
c) vrlo ograničena  
d) nepokretan
38. Inkontinencija: a) ne  
b) povremeno  
c) urin  
d) urin i stolica
39. Urinarni kateter: DA NE
40. Nazogastrična sonda: DA NE
41. Je li bolesnik podvrgnut rektosigmoidoskopiji ili kolonoskopiji: DA NE
42. Je li bolesniku dijagnosticiran pseudomembranozni kolitis: DA NE
43. Urea, kreatinin, natrij, kalij, kloridi, leukociti, DKS, neutrofili, limfociti, monociti, eozinofili, bazofili, hematokrit, eritrociti, hemoglobin, trombociti:
44. Liječenje infekcije: naziv antibiotika, doza, način i dužina primjene:
45. Pojava komplikacije infekcije: DA NE
46. U slučaju pojave komplikacije infekcije – navesti koja:
47. Smrtni ishod: DA NE