

*Originalni članci/
Original articles*

SEZONSKE VARIJACIJE BOLNIČKE
INFEKCIJE PROUZROKOVANE
CLOSTRIDIUM DIFFICILE

SEASONAL VARIATIONS IN HOSPITAL
INFECTION CAUSED BY
CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Correspondence to:

Prof. **Momčilo Pavlović**, dr sci. med.,
pedijatar, gastroenterohepatolog
24000 Subotica, Šolohova 3/18,
tel. 0638233331,
E-mail: momodec@tippnet.rs

Arsić Bogdan¹, Pavlović Momčilo², Berenji Karolina²,
Rokvić Željko¹

¹Opšta bolnica Subotica, Subotica

²Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača i trenera
Subotica

Ključne reči

Clostridium difficile, sezonski, pneumo-
nia, nosokomialna infekcija

Key words

Clostridium difficile, seasons, pneumo-
nia, nosocomial infection

Sažetak

Intrahospitalne infekcije prouzrokovane sa *Clostridium difficile* se javljaju nakon upotrebe antibiotika i narušavanja normalne crevne flore, a nastaju ingestijom spora iz bolničke sredine.

Cilj ove studije je da ispita moguće sezonske varijacije ove nosokomialne infekcije.

U studiju je bio uključen 131. pacijent iz Opšte bolnice Subotica sa intrahospitalnom infekcijom sa *Clostridium difficile*, tokom četvorogodišnjeg perioda. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: (1) pacijenti kod kojih se bolest pojavila u periodu novembar – april; i (2) pacijenti sa pojavom prvih simptoma između maja i oktobra.

Bolest se češće javljala tokom zimskih meseci ($p=0,0065$). Između naše dve grupe pacijenata nije bilo razlike u broju primenjenih antibiotika, dužini njihovog davanja, kao ni u dužini hospitalizacije ($p>0,05$). Takođe nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti pneumonije ($p>0,05$).

Intrahospitalna infekcija sa *Clostridium difficile* je multifaktorijalna bolest sa većom učestalošću u zimskim mesecima.

UVOD

Clostridium difficile (*C. difficile*) je anaerobna bakterija koja se smatra odgovornom za niz različitih stanja, i to od asimptomatske kolonizacije, preko dijarealnog poremećaja, pa sve do po život opasnog pseudomembranoznog kolitisa sa toksičnim megakolonom. Oboljenja koja ova bakterija izaziva se nazivaju bolesti povezane sa prisustvom *C. difficile* (*Clostridium difficile associated disease* – CDAD). Ova anaerobna bakterija se u zemljištu i intestinalnom traktu životinja i ljudi nalazi u obliku spora. Izlučuje se stolicom domaćina, a do razvoja infekcije dolazi aktivacijom spora prisutnih u digestivnom traktu ili njihovim feko-oralnim unosom, sa površina, predmeta ili ruku medicinskog osoblja u hospitalnim uslovima ⁽¹⁾. Do pojave dijarealnog poremećaja dolazi nakon narušavanja normalne intestinalne flore primenom različitih antibiotika. Iako pojava dijarealnog poremećaja nakon primene antibiotika može biti različite geneze, *C. difficile* je najčešći uzročnik (15-25%). Slučajevi vanbolničkih infekcija su retki, kao i pojava bolesti kod pacijenata koji nisu uzimali antibiotike ^(2,3). U druge faktore

rizika koji mogu doprineti pojavi ovog oboljenja spadaju starija životna dob, primena supresora lučenja hlorovodonične kiseline, maligna oboljenja, hiruške intervencije i transplantacija, hronične inflamatorne bolesti creva, produžena hospitalizacija i drugo ⁽⁴⁾.

Cilj ovog rada je da ispita faktore rizika koji doprinose sezonskoj varijaciji CDAD.

MATERIJAL I METODE

Pacijenti

U našoj retrospektivnoj studiji su obrađeni hospitalizovani pacijenti kod kojih je intrahospitalna infekcija sa *C. difficile* dijagnostikovana u periodu od 1.01.2009. do 31.12.2012. godine. Kod svih pacijenata se bolest ispoljila na različitim odeljenjima Opšte bolnice Subotica, zbog čega su premešteni na Infektivno odeljenje iste bolnice. Kod svih bolesnika su analizirani podaci vezani za početak pojave tegoba, dužinu hospitalizacije, broj antibiotika i trajanje antibiotske terapije, kao i pojavu pneumonije. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: ⁽¹⁾ pacijenti kod kojih se bolest pojavila u hladnijem vremenskom periodu od novembra do aprila

la (hladniji vremenski period); i (2) pacijenti sa pojavom prvih simptoma između maja i oktobra (topliji vremenski period).

Definicija

Slučaj intrahospitalne infekcije (healthcare facility-associated disease) CDAD: (1) pacijenti sa najmanje 3 neformirane stolice u toku 24h ili manje sati; (2) koji su primali antibiotike i kod kojih su se simptomi javili najmanje 48h nakon hospitalizacije (3) kod kojih je utvrđen pozitivan laboratorijski nalaz toksina A i/ ili toksina B *C. difficile* u stolici. (2)

Testiranje na toksin *C. difficile*

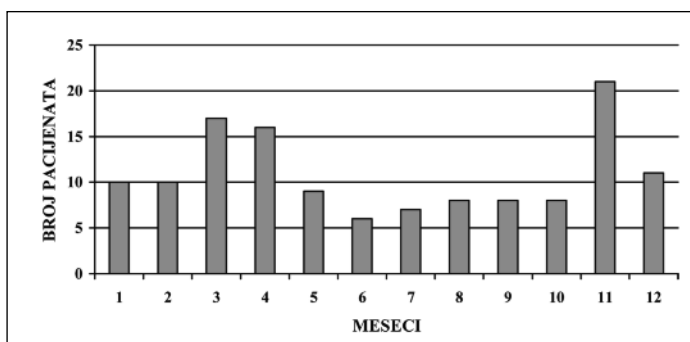
Utvrđivanje prisustva toksina *C. difficile* u stolici je rađeno ELISA-RIDASCREEN Toxin A/B testom

Statistička analiza

Prikupljeni podaci su analizirani Studentovim t-testom razlike između aritmetičkih sredina uzoraka dok su podaci o prisustvu pneumonije analizirani Zed testom. Vrednost $p < 0,05$ se smatrala statistički značajnom.

REZULTATI

U studiju je uključen 131 pacijent, 66 (50,38%) muškaraca i 65 (49,62%) žena. Prosečna starost pacijenata je iznosila 65,4 god. (24,2-89,1 god.). Dijagnoza bolesti se zasnivala na pozitivnom laboratorijskom nalazu toksina A i B u stolici kod 124 pacijenta (94,65%), samo toksina A kod 3 pacijenta (2,29%), odnosno samo toksina B u stolici kod 4 pacijenta (3,05%).



Grafikon 1. Grafički prikaz novonastalih oboljenja po mesecima

Grafikonom 1. je prikazana pojava bolesti prema mesecima u kojima je došlo njenog ispoljavanja.

U letnjem/jesenjem periodu se bolest ispoljila kod 46 pacijenata, dok je u zimskom/prolećnom do njenog ispoljavanja došlo kod 85 bolesnika. Ukoliko uporedimo pojavu bolesti u različitim kalendarskim periodima, dobijamo $p=0,0065$, što znači da se bolest značajno češće javljala u hladnijem u odnosu na topliji period.

Tabela 1. Faktori rizika za češću pojavu oboljenja u hladnijem periodu

	Zimski period (Br. 85)	Letnji period (Br. 46)	P vrednost
Broj antibiotika (\pm SD)	1,54 \pm 1,03	1,58 \pm 0,83	$p > 0,05$
Dužina davanja antibiotika	10,44 \pm 6,29	11,62 \pm 7,05	$p > 0,05$
Dužina hospitalizacije	12,69 \pm 7,68	13,67 \pm 7,87	$p > 0,05$
Prisustvo pneumonije (%)	16 (18,82)	5 (10,86)	$p > 0,05$

Analizirani su različiti riziko faktori koji bi mogli dovesti do češćeg ispoljavanja CDAD (Tabela 1.)

Između pacijenata kod kojih se bolest javila u hladnijem u odnosu na topliji vremenski period nije bilo statistički značajne razlike u broju primenjenih antibiotika, dužini njihove primene, dužini hospitalizacije i prisustvu pneumonije.

DISKUSIJA

CDAD najčešće nastaje kada nakon davanja antibiotika i narušavanja crevne mikroflore dođe do ingestije spora iz bolničkog okruženja (5). Zbog blage kliničke slike bez komplikacija, dijarealni poremećaj kod ove infekcije se tradicionalno smatrao nuspojavom ili sporednim efektom antibiotske terapije. Brojni izveštaji ukazuju da intrahospitalne infekcije uzrokovane *C. difficile* poslednjih desetak godina postaju sve učestalije, sa pojavom novih, virulentnih sojeva koji izazivaju CDAD koje imaju česte relapse, a i komplikuju se toksičnim megakolonom. U Danskoj se u periodu od 1990-1998. godine procenat seropozitivnih osoba na *C. difficile* učetvorostručio, što govori o većoj izloženosti ovoj bakteriji (6). Analizirajući otpusne dijagnoze bolnica iz SAD, McDonald i sar. nalaze da se u periodu od 1996-2003. godine broj pacijenata sa CDAD udvostučio, sa naglim skokom 2001. godine (7). U periodu od 2004-2008. godine brojni izveštaji iz SAD, Kanade i Evrope menjaju sliku o infekcijama uzrokovanih ovom anaerobnom bakterijom, koja postaje agresivnija, refraktorna na standardnu terapiju, i izaziva veći broj težih slučajeva infekcije, ali i smrtnih ishoda infekcije. Ova pojava koja je poprimila globalne epidemijske razmere se vezuje za novi soj *C. difficile* veće virulencije, koji osim povećane produkcije toksina A i B, stvara i tzv. binarni toksin (NAP1, ribotype 027 toxinotype III) (8).

Takođe je primećeno da intrahospitalne infekcije sa ovom bakterijom imaju sezonski karakter, odnosno da se povećan broj CDAD javlja u zimskim mesecima, što je u skladu sa našim nalazima (9, 10). Kao mogući razlozi se navode faktori okoline kao što su veći broj pacijenata, lošiji higijenski uslovi, promena načina ishrane i telesne aktivnosti, ali i veća zastupljenost u hrani spora *C. difficile* tokom zimskih meseci i njihova veća vigilnost (11, 12).

Neki autori nalaze linerani porast CDAD tokom, ili 1-2 meseca nakon epidemije virusom influence u zimskim mesecima (11). Drugi autori povezuju češću pojavu intrahospitalnih CDAD sa povećanom incidencijom pneumonija u hladnijem delu godine (13). Moguće objašnjenje bi bio veći broj hospitalizacija zbog respiratornih infekcija tokom hladnijeg perioda godine, kao i povećana, često neracionalna primena antibiotika tokom epidemija gripa, koja dovodi do porasta rezistentih sojeva (14, 15). Drugi autori nalaze udružnost pojave CDAD i epidemije sa norovirusom tokom zimskih meseci (16).

U naših pacijenata nije uočena razlika u dužini hospitalizacije i pojavi pneumonija kod pacijenata kod kojih je CDAD dijagnostikovana u hladnijem u odnosu na topliji period. Takođe nije bilo razlike u broju, niti u dužini primene antibiotika između ove dve grupe pacijenata. Gilca i sar. nalaze pozitivnu korelaciju između porasta incidencije influenze i infekcija izazvanih respiratornim sincicijalnim virusom sa intrahospitalnim infekcijama uzrokovanim *C. difficile*, i to nakon kontrole i eliminisanja neracionalne primene nekih antibiotika, što bi govorilo u prilog nezavisnog dejstva ovih virusa na pojavu CDAD (17). Ovaj mozaik usložnjava i dobro poznata činjenica da se češće pojave nekih

crevnih infekcija, kao mogući predisponirajući faktori koji narušavaju crevnu barijeru, javljaju tokom zimskih meseci, npr. infekcije izazvane rotavirusima (18).

ZAKLJUČAK

Iako incidencija infekcije sa *C. difficile* u bolničkim uslovima ima sezonski karakter, razlozi ovih varijacija su još uvek nedovoljno poznati. I u našim uslovima je pojava ove multifaktorijalne infekcije češća u zimskom u odnosu na letnji period godine, dok broj antibiotika, dužina njihove primene, pneumonija i dužina hospitalizacije nisu imale efekta na sezonsku varijaciju CDAD.

Abstract

Hospital-acquired infections caused by *Clostridium difficile* develop after administration of antibiotics and disruption of normal gut flora, due to ingestion with spores from hospital environment.

The objective of this study was to evaluate possible seasonal variations of this nosocomial infection.

This study included 131 patients treated at General Hospital Subotica with healthcare facility-associated disease with *Clostridium difficile*, during the period of 4 years. The patients were classified into two groups (1) patients in which disease occurred between November - April, and (2) patients with first onset of symptoms during the period May - October.

Incidence of infection is higher in the winter months ($p=0.0065$). There was no difference between our groups of patients in the number of administered antibiotics, duration of administration, or length of hospital stay ($p>0.05$). Furthermore, there was no significant difference in number of patients with pneumonia ($p>0.05$).

In conclusion, the intrahospital infection caused by *Clostridium difficile* is a multifactor disease with a higher incidence occurring during winter months.

LITERATURA:

- McFarland LV, Stamm WE. Review of *Clostridium difficile* associated diseases. *Am J Infect Control*. 1986; 14(3): 99-109.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(5): 431-55.
- Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2): 222-7.
- Hookman P, Barkin J. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(13): 1554-80.
- Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalized patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2004; 53(5): 673-7.
- Fenger RV, Linneberg A, Tvede M, Ostergaard C. Increasing seroprevalence of *Clostridium difficile* in an adult Danish general population. *Epidemiol Infect*. 2009; 137(2): 278-83.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan D. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(3): 409-15.
- McDonald LC, Killgore GE, Thomson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2433-41.
- Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis*. 2004; 189(9):1585-9.
- Van Kleef E, Gasparrini A, Guy R, Cookson B, Hope R, Jit M, et al. Nosocomial transmission of *C. difficile* in English hospitals from patients with symptomatic infection. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99860.
- Polgreen PM, Yang M, Bohnett LC, Cavanaugh JE. A time-series analysis of *clostridium difficile* and its seasonal association with influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(4): 382-7.
- Rodriguez-Palacios A, Reid-Smith RJ, Staempfli HR, et al. Possible seasonality of *Clostridium difficile* in retail meat, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(5): 802-5.
- Brown KA, Daneman N, Arora P, Moineddin R, Fisman DN. The co-seasonality of pneumonia and influenza with *Clostridium difficile* infection in the United States, 1993-2008. *Am J Epidemiol*. 2013; 178(1): 118-25.
- Kwong JC, Maaten S, Upshur REG, Patrick DM, Marra F. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(5): 750-6.
- Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000; 342: 225-31.
- Wilcox M, Fawley W. Viral gastroenteritis increases the reports of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2007; 66: 395-6.
- Gilca R, Fortin E, Frenette C, Longtin Y, Gourdeau M. seasonal variations in *Clostridium difficile* infections are associated with influenza and respiratory syncytial virus activity independently of antibiotic prescriptions: a time series analysis in Québec, Canada. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(2): 639-46.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-based surveillance for rotavirus - United States, July 1996-June 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46(46): 1092-4.

■ Rad je primljen 15.08.2014. Revidiran 21.09.2014. Prihvaćen za štampu 03.11.2014.