

Clostridium difficile kao uzročnik infekcija povezanih s hospitalnom skrbi

Knežević, Gabrijela

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:162:150608>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-02**



image not found or type unknown

Repository / Repozitorij:

[University of Zadar Institutional Repository](#)



zir.nsk.hr



image not found or type unknown

Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije

Sestrinstvo

Gabrijela Knežević

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE KAO UZROČNIK
INFEKCIJA POVEZANIH S HOSPITALNOM
SKRBI**

Završni rad

Zadar, 2017.

Sveučilište u Zadru
Odjel za zdravstvene studije
Sestrinstvo

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE KAO UZROČNIK INFEKCIJA
POVEZANIH S HOSPITALNOM SKRBI**

Završni rad

Student/ica:
Gabrijela Knežević

Mentor/ica:
Prof.dr.sc. Boris Dželalija

Zadar, 2017.



Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Gabrijela Knežević**, ovime izjavljujem da je moj **završni** rad pod naslovom **Clostridium difficile kao uzročnik infekcija povezanih s hospitalnom skrbi** rezultat mojega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mojega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Zadar, 27. listopada 2017.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Bolničke infekcije	1
1.2. <i>Clostridium difficile</i>	4
1.3. Epidemiologija	5
1.4. Rizični faktori	7
1.5. Klinička slika	8
1.6. Recidivi	8
1.7. Dijagnostika	9
1.7.1. Koprokultura	10
1.8. Liječenje	11
2. Cilj i svrha rada	14
3. Skup mjera i postupaka za proljev uzrokovan <i>Clostridium difficile</i>	15
4. Smjernice za sprječavanje širenja <i>Clostridium difficile</i> na bolničkim odjelima	16
5. Standardne mjere izolacije	18
6. Rasprava	20
7. Zaključak	21
8. Popis citirane literature	22

SAŽETAK

NASLOV: „*Clostridium difficile* kao uzročnik infekcija povezanih s hospitalnom skrbi“

CILJ RADA: 1) Prikazati skup mjera i postupaka vezanih za proljev uzrokovan *Clostridium difficile* koji su od značenja za zdravstvenu njegu pacijenta; 2) prikazati smjernice za sprječavanje širenja *Clostridium difficile* na bolničkim odjelima; 3) prikazati standardne mjere izolacije i ulogu zdravstvenog djelatnika u prevenciji širenja izolata *Clostridium difficile*

UVOD: Bolnička je infekcija svaka infekcija koja je kod pacijenta nastupila za vrijeme bolničkog liječenja, a posljedično je nastala kao pogreška pri pružanju zdravstvene skrbi, provođenju kirurškog ili drugog dijagnostičkog ili terapijskog zahvata. *Clostridium difficile* je anaerobna, gram-pozitivna bakterija koja predstavlja najčešćeg uzročnika proljeva stečenih u bolnici i čija je učestalost u porastu. Faktori rizika jesu: izlaganje posebno rizičnim antibioticima, visoka dob (>65 godina), slab odgovor domaćina, prijemi iz staračkog doma i ustanova u kojoj je *Clostridium difficile* endemičan, produljena hospitalizacija, malignost, lijekovi koji suprimiraju želučanu kiselinu, gastrointestinalna i transplantacijska kirurgija, imunosupresija, prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), nazogastrična intubacija, upalna crijevna bolest, izloženost *Clostridium difficile* od inficiranog bolesnika u istoj sobi ili iz kontaminirane okoline, izloženost virulentnom soju 027 *Clostridium difficile*, hranjenje enteralnom sondom.

RASPRAVA: Bolničke se infekcije se ističu kao problem koji je od važnosti u suvremenoj medicini, jer kompliciranjem tijeka i ishoda bolesti zbog kojeg je došlo do hospitalizacije ostavljaju trajne posljedice ili izazivaju smrt. *Clostridium difficile* je osjetljiva bakterija u vegetativnom obliku, stoga stvara spore koje joj omogućavaju da se održava i preživi okolinske uvjete kroz duže vremensko razdoblje.

ZAKLJUČAK: Smanjiti rizik prijenosa za sve bolesnike, i inficirane i kolonizirane, postiže se jasno definiranim standardnim mjerama i postupcima koje su prikladne za sve mikroorganizme, koji uzrokuju bolničke infekcije, a mogu se prenijeti i s inficiranih i koloniziranih bolesnika na druge bolesnike i osoblje. Provođenjem smjernica i standardnih intervencija za smanjenje širenja patogenih mikroorganizama mogućnost infekcije svodimo na najmanju moguću mjeru.

Ključne riječi: bolnička infekcija, *Clostridium difficile*, faktori rizika, standardne mjere i postupci

ABSTRACT

TITLE: "Clostridium difficile as a cause of hospital-related infections"

AIM OF THE WORK: 1) To present a set of measures and procedures related to diarrhea caused by Clostridium difficile which are of significance for the health care of the patient; 2) outline directions to prevent the spread of Clostridium difficile in hospital departments; 3) present standard isolation measures and the role of healthcare worker in preventing the spread of Clostridium difficile isolates

INTRODUCTION: A hospital infection is one of the infections that occurred during a hospital treatment during a hospital, resulting in an error in providing health care, conducting a surgical or other diagnostic or therapeutic procedure. Clostridium difficile is an anaerobic, gram-positive bacterium that is the most common cause of diarrhea acquired in the hospital and whose incidence is increasing. The risk factors are: exposure to particularly risky antibiotics, high age (> 65 years), poor response of hosts, admission from the nursing home and institution where Clostridium difficile is endemic, prolonged hospitalization, malignancy, suppressing gastric acid, gastrointestinal and transplantation surgery, immunosuppression, admission to the Intensive Care Unit (ICU), nasogastric intubation, inflammatory bowel disease, Clostridium difficile exposure of the infected patient in the same room or from the contaminated environment, exposure to virulent strain 027 Clostridium difficile, feeding with the enteral probe.

DISCUSSION: Hospital Infections are highlighted as a problem of importance in modern medicine, because complicating the course and outcomes of the illness due to hospitalization leave permanent consequences or cause death. Clostridium difficile is a sensitive bacterium in vegetative form, therefore it creates spores that allow it to be maintained and survive the environmental conditions for a longer period of time.

CONCLUSION: Reducing the transmission risk for all patients, both infected and colonized, is achieved by clearly defined standard measures and procedures that are suitable for all microorganisms that cause hospital infections and can also be transmitted from infected and colonized patients to other patients and staff. By implementing guidelines and standard interventions to reduce the spread of pathogenic microorganisms, the possibility of infection is minimized.

Keywords: Hospital infection, *Clostridium difficile*, risk factors, standard measures and procedures

1. UVOD

1.1. Bolničke infekcije

Bolnička infekcija, uz sinonime intrahospitalna i nazokomijalna, podrazumijeva infekciju stečenu u bolničkom okruženju, nakon 48 sati hospitalizacije ili bolničkog liječenja. U pacijenta infekcija se razvije kao posljedica pri pružanju zdravstvene skrbi, pri dijagnostičko i terapijski provedenim ambulantnim postupcima, ili kao pogreška pri navedenim postupcima. Upravo ta pogreška bolničku infekciju čini kao neželjeni događaj. Nastanku bolničke infekcije ne pogoduje samo pogreška od strane zdravstvenog djelatnika, već i propust u sustavu kvalitete pružanja zdravstvene usluge, neravnomjerno raspolaganje financijskim resursima određene ustanove, na posljertku 30-40% bolničkih infekcija je neizbježno (1,2).

Prema uzroku nastanka bolničku infekciju možemo razvrstati u četiri kategorije:

1. pogreška zdravstvenog radnika koja se odnosi na neprimjerenu higijenu ruku pri postupcima pranja i dezinfekcije te na taj način patogeni mikroorganizmi dospiju s bolesnika na bolesnika;
2. pogreška u sustavu koja se odnosi na rizično okruženje bolesnika i higijenske uvjete, odlaganje rizičnog otpada, neodgovarajući ventilacijski sustav, propuste pri vođenju medicinske dokumentacije i drugo;
3. financijski resursi koji obuhvaćaju štednju uglavnom na pogrešan način kao: ušteda na potrošnom materijalu, rukavicama, pregačama, dezinficijensima, ponovnom resteriliziranju instrumenata, nedovoljan broj zdravstvenih radnika i drugo;
4. bolnička infekcija kao neželjeni događaj koja se javlja u 30-40% slučajeva bez obzira na poduzimanje svih mjera prevencije i koja uvelike ovisi o kliničkom stanju pacijenta (1).

Otkrivanje infekcija u zdravstvenim ustanovama je opsežan zadatak. Povijesno gledano, brojni su kirurzi, među kojima i Lister, prepoznali važnost bakterija pri nastanku postoperacijskih infekcija rana. Rane sedamdesete godine prošlog stoljeća, kada je prva sestra zadužena za kontrolu infekcija imenovana u Velikoj Britaniji, ističu se kao razdoblje u kojem se kontrola infekcija izdvaja kao zasebna specijalnost.

Potrebno je utvrditi opseg problema kako bi se širenje bolničke infekcije svelo na minimum, a to zahtjeva kompetenciju u prepoznavanju prevladavajućih uzročnika, otpornosti određene bakterije ili osjetljivost na antibiotike te put širenja ili križanja infekcija. Zdravstveni djelatnici, sustav prikupljanja podataka i sustav izvješćivanja su bitne stavke koje, dugotrajni nadzor nad bolničkim infekcijama zahtjeva ili, ciljani nadzor nad nekim određenim područjem kako bi se prikupile informacije o mogućoj epidemiji. Od važnosti je pronaći izvor infekcije i putove širenja kako bi se uspostavile mjere ograničavanja širenja patogenih mikroorganizama. Učinkovitost mjera ograničavanja širenja patogenih mikroorganizama ovisi o medicinskom timu znalaca, liječnika i medicinskih sestara/tehničara koji su izravno uključeni u mjere ograničavanja širenja patogenih mikroorganizama, o njihovom razumijevanju i primjeni spomenutog (3).

Postoje četiri glavna načela sustava kvalitete pri upravljanju rizikom od nastanka bolničkih infekcija, a to su:

1. identificirati rizik od nastanka bolničke infekcije;
2. procijeniti rizik od nastanka infekcije;
3. djelovati na rizik;
4. nadzirati rizik i uvoditi poboljšanja u prevenciju bolničkih infekcija (2).

Kao uzročnike bolničkih infekcija navodimo gotovo sve mikroorganizme: bakterije, viruse, gljivice, parazite. U najčešće bakterijske uzročnike ubrajamo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* (β Hemolitički), *Klebsiella* i rjeđe *Serratia marcescens*, *Enterococcus*, *Legionella*, *Clostridium difficile*. Od virusnih uzročnika *Hepatitis A*, *Coxsackiae grupe B*, *Rotavirusi*. Od gljivičnih uzročnika *Candida albicans*. U parazitarne uzročnike ubrajamo *Sarcoptes scabiei* i *Pediculus humanus* (2).

Prijenos patogenih mikroorganizama može biti uobičajen, kao i kod nehospitaliziranih pacijenata, fekalno-oralnim i kapljičnim putem te što je prepoznatljivo, kod bolničkih infekcija, putem dijagnostičkih i terapijskih procedura, transfuzijama krvi i njenih derivata, transplantacijom organa i tkiva. Bolničku infekciju možemo klinički prepoznati po povišenoj temperaturi kod hospitaliziranog pacijenta, pri čemu klinička obrada spomenutog pacijenta obuhvaća temeljitu anamnezu i procjenu kliničkog statusa, te prikupljanje podataka o dužini hospitalizacije, osnovnoj bolesti, dijagnostičkim i terapijskim zahvatima, intravenskim kateterima, urinarnom kateteru, prethodnoj primjeni antibiotika, kao i poznavanje uzročnika infekcija koji se učestalo pojavljuju na određenom odjelu (2).

Unatoč sustavnom praćenju učestalost bolničkih infekcija nije jednostavno utvrditi zbog toga što se većina pojavljuje nakon završenog bolničkog liječenja i kod ambulantno liječenih pacijenata (2). U tablici 1. u postotku je prikazana učestalost pojave bolničkih infekcija.

Tablica 1. Učestalost pojave bolničkih infekcija

Bolničke infekcije	Učestalost (%)
Hospitalizirani Bolesnici	8-10%
Mokraćnih Puteva	40-45%
Kirurških Rana	25-30%
Pneumonije	15-20%
Bakterijemije	5-7%

Izvor: <http://www.rauche.net/izdanja/broj-4-dodatak-izdanja/intrahospitalne-infekcije/> pristup: 5.9.2017.

U današnjem vremenu svjedoci smo porastu starijeg stanovništva koje sa sobom nosi razne kronične i zloćudne bolesti te prirođene ili stečene neotpornosti na infekcije. Stoga, njihovo zdravstveno stanje zahtjeva čestu izloženost bolničkom liječenju te dijagnostičkim i terapijskim postupcima koja, kao što je već spomenuto u tekstu, nose određen rizik za bolničku infekciju. Problem suvremene medicine danas predstavlja bolnička infekcija jer dovodi do komplikacija tijekom bolesti pacijenta, a u krajnjem slučaju za sobom ostavlja trajnu posljedicu ili na kraju, smrtni ishod. Prethodno navedenim posljedicama zdravstveni sustav se može oduprijeti

kvalitetnim programom kontrole bolničkih infekcija, koji će dovesti do smanjenja pojavnosti bolničkih infekcija, duljine boravka u bolnici i troškovima hospitalizacije (2).

1.2. *Clostridium difficile*

Bakterija *Clostridium difficile* (slika 1.) prvi put je izolirana 1935. godine kao dio normalne flore novorođenčadi i smatralo se da nema patogeni učinak za čovjeka. Kao uzročnik nastanka dijareje i pseudomembranoznog kolitisa povezanih s korištenjem antibiotika prvi put se spominje 1978. godine (4).

Clostridium difficile je anaerobna gram-pozitivna, sporogena bakterija prisutna u zemljištu i intestinalnom traktu životinja, zdrave djece i odraslih ljudi. Riječ „difficile“ potječe od latinske riječi težak što ukazuje na njenu otežanu kultivaciju (5).

Svrstava se u rod *Clostridium*, uvrštena je u porodicu *Bacillaceae*, zajedno s rodom *Bacillus*. Toksigeni soj *Clostridium difficile* u obliku spora može biti prisutan na svim površinama prostorija, predmeta i ruku medicinskog osoblja u obliku otpornom na toplinu, kiseline i antibiotike te uobičajene dezinficijense. Izlučivanje je fekalnim putem domaćina, dok prisutnost spora u probavnom traktu čovjeka ili unos spora bakterije preko hrane, vode ili prljavih ruku izaziva infekciju (6).

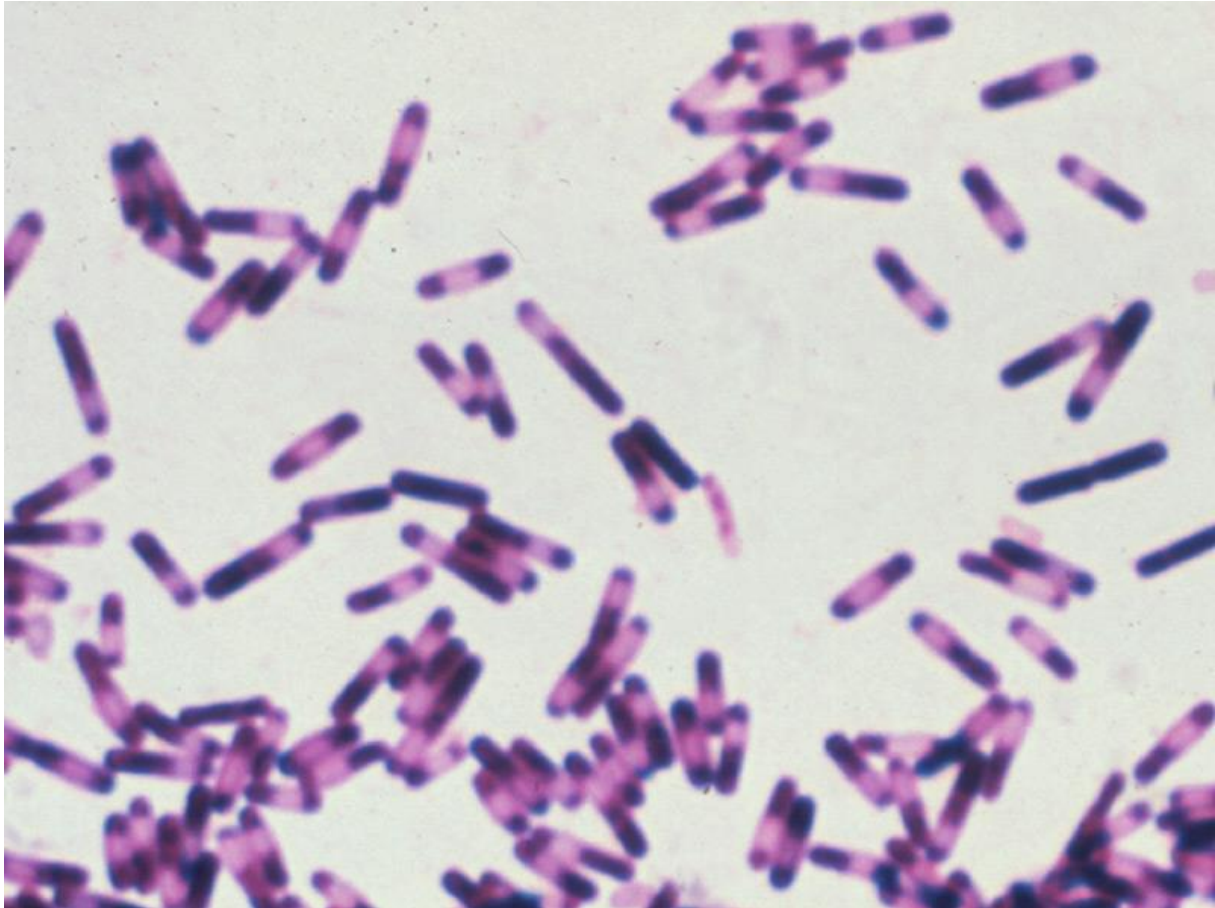
Bakterija proizvodi dva egzotoksina toksin A i B. Enterotoksično djelovanje ima toksin A, a toksin B ima samo citotoksično djelovanje. Novija istraživanja su otkrila soj koji proizvodi samo toksin B (toksin A-/ toksin B+) (6).

Bolesti povezane s prisustvom *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile associated disease – CDAD*) obuhvaćaju sva oboljenja koja izaziva *Clostridium difficile* bakterija. Najčešće je to sporadično javljanje oboljenja, ali zbog svoje otpornosti vrlo lako preraste u epidemiju.

Oboljenje započinje asimptomatskom kolonizacijom do težih slučajeva dijareje, gdje ulogu ima enterotoksični učinak toksina A, do pseudomembranoznog kolitisa nastalog citotoksičnim djelovanjem toksina B koji ugrožava život (5,6).

CDAD se najčešće javljaju kod pacijenata koji su bili na antibiotskoj terapiji klindamicinom, penicilinima širokog spektra djelovanja i cefalosporinima. ¹

Slika 1. *Clostridium difficile* bakterija



Izvor: http://img.medscape.com/news/2015/cdc_150225_c_difficile_800x600.jpg pristup: 10.10.2017.

1.3. Epidemiologija

Posljednjih dvadesetak godina ističe se porast učestalosti *Clostridium difficile* infekcija, što se može objasniti njezinim vrlo otpornim sporama koje joj omogućavaju preživljavanje u okolišu zadržavajući se i do 40 dana u bolničkoj sredini nakon otpusta pacijenta kojemu je

¹ Stojanović P., Kocić B., Dijareja izazvana *Clostridium difficile* kod bolesnika sa postoperativnim suphepatičnim apscesom, SCIndeksi Vojnosanitetski pregled, Vol. 65, No. 3, str. 250. citirano prema: Bartlett JG. *Antibiotic associated-diarrhea Clin Infect Dis.* 1992; 15(4) str. 573.-581.

uspostavljena dijagnoza infekcije. Upravo pacijenti i zdravstveno osoblje najčešće dolaze u kontakt s kontaminiranim površinama kada rukama ili odjećom sudjeluju u širenju zaraze.

Teorije i mišljenja o porastu učestalosti su raznovrsna, no mnoga objašnjenja se pronalaze u populaciji starijih i teže bolesno hospitaliziranih pacijenata, neracionalnom propisivanju antibiotske terapije, novootkriveni sojevi *Clostridium difficile* koji se smatraju zaraznijima, korištenje alkoholnog dezinficijensa u svakodnevnom radu. Opisuje se i nova rizična populacija za koju se smatra da ima niži rizik od infekcije, kao što su mala djeca, trudnice, stanovništvo koje nema uobičajen rizik (npr. prethodna bolnička liječenja, uzimanje antibiotika, osobe starije od 65 godina). Za takve izvore zaraze putovi prenošenja se objašnjavaju domaćim životinjama i njihovim prehrambenim proizvodima, no taj način prijenosa nije dovoljno istražen (7).

Visokoj pojavnosti infekcije je uvelike pridonio novi soj poznat pod imenom *ribotyp 027*, NAP1. Spomenuti hipervirulentni soj ima mogućnosti varijacije na represoru gena i tako dovodi do gubitka funkcije gena da proizvede protein koji bi u normalno neinhibirajućem uvjetu doveo do supresije gena za stvaranje toksina A i B.

Varijacija na represoru gena proizvodi više toksina što je šesnaest puta veća proizvodnja za toksin A te dvadeset i tri puta za toksin B. Pojavnost novog soja, osim s visokom učestalosti infekcije, povezuje se i s čestim recidivima, težim oblikom bolesti i većim mortalitetom (7).

Za Hrvatsku stopa pojavnosti bolničkih infekcija povezanih sa *Clostridium difficile* u prosjeku na 10 000 pacijenata primljenih na bolničko liječenje iznosi šest pacijenata (4).

Smatra se da je 40-60% novorođene djece kolonizirano *Clostridium difficile* infekcijom, dok je sigurna zahvaćenost infekcijom kod ove populacije rijetka. Zašto je tako, objašnjenje nam daje postojanje malog broja receptora za *Clostridium difficile* toksine na epitelnim stanicama crijeva kod populacije novorođenčadi i male djece, dok kod odrasle populacije postoje protutijela na toksine (8).

Clostridium difficile infekcije u većini su slučajeva uzrokovane mikroorganizmima iz egzogenog izvora što im omogućuju spore koje stvara za preživljavanje u vanjskom okolišu.

Infektivni oblik koje spore imaju su metabolički neaktivne, otporne na visoke temperature, isušivanja, kemijske tvari i mogu opstati u okolini čak godinama (9,10).

1.4. Rizični faktori

Glavnim faktorima rizika se smatra starija dob (iznad 65 godina), uzimanje jednog ili dva antibiotika te bolničko liječenje. Iako normalna bakterijska flora debelog crijeva znači zaštitu od koloniziranja klostridija, sistemskim uzimanjem antibiotika normalna bakterijska flora se narušava i time postaje idealno mjesto naseljavanja *Clostridium difficile* i time se rizik od infekcije klostridijom uvećava za i do šesnaest puta (7).

Osim u gornjem tekstu navedenih glavnih ili primarnih faktora, razlikujemo i sekundarne faktore kao što su upalne crijevne bolesti, kronične bubrežne bolesti, pothranjenost i imunodeficijencija, maligne bolesti i kemoterapija, cistična fibroza, ciroza jetre, niska razina albumina (<2,5 g/dl), dijabetes, transplantacija organa i matičnih stanica, prethodna gastrointestinalna kirurška intervencija ili endoskopski postupak, konzumiranje prerađenog mesa (7,11).

U posljednje vrijeme rizičnim se navodi i hranjenje putem enteralne (postpilorične) sonde jer enteralna hrana obiluje aminokiselinama i masnim kiselinama što je idealna podloga za razvoj *Clostridium difficile* (12) te lijekovi za smanjenje lučenja želučane kiseline kao npr. inhibitori protonske pumpe (IPP). Za navedene lijekove još sigurno potvrđenih rezultata nema u odnosu na povezanost sa *Clostridium difficile* infekcijom (8).

Inače, do 5% zdravih osoba nosi *Clostridium difficile* u crijevima bez simptoma. U dvije trećine dojenačke djece kolonizacija bez simptoma je standard. Za korisnike ustanova za dugotrajni boravak kliconoštvo iznosi do 20% i kod hospitaliziranih starijih pacijenata na akutnim internim odjelima do 14% (12).

1.5. Klinička slika

Značajan simptom infekcije je proljev koji počinje 5-10 dana od početka antimikrobne terapije u rasponu od nekoliko dana do dva mjeseca. U obzir uzimamo proljev sa značajkom tri ili više rijetkih stolica u najmanje dva uzastopna dana. Pojavu takvog proljeva nazivamo postantimikrobnim proljevom sa značajkama blagog do teškog proljeva, s primjesom krvi ili sluzi te izrazito neugodnog karakterističnog mirisa po konjskoj staji. Proljev prati povišena tjelesna temperatura, značajna leukocitoza i bolovi u truhu. Kod starijih bolesnika simptomi su teški jer zbog zdravstvenog stanja, imunološkog sustava i starosne dobi uz popratnu dehidraciju dovodi do ozbiljnosti infekcije. Kod većine bolesnika bolest je blagog toka i oporavak je uspješan.

Teži oblik infekcije poznat je kao pseudomembranozni kolitis. Kliničku sliku navedenog oblika nije jednostavno predvidjeti jer ovisi o virulentnosti uzročnika, imunološkom sustavu i kliničkom odgovoru pacijenta. Uključuje simptome vodenastih stolica u trajanju od 10-15 dana, bolove u donjem dijelu trbuha, povišenu tjelesnu temperaturu, dehidraciju pacijenta te leukocitozu uz simptome hipokalijemije, hipoproteinemije i oštećenje bubrežne funkcije. Komplikacije kolitisa obuhvaćaju pankolitis, toksični megakolon, perforaciju ili endotoksični šok (12, 13).

1.6. Recidivi

Prema istraživanju smatra se da će 20 % pacijenata koji su imali prvi napadaj infekcije će oboljeti ponovno. Oko 45 % pacijenata kod kojih je postojan recidiv infekcije zamijećena je ponavljajuća simptomatologija unutar nekoliko mjeseci do nekoliko godina što za posljedicu ima enteropatiju s gubitkom bjelančevina i iscrpljenost organizma. Važno je istaknuti dva razloga ponavljajuće infekcije a to su:

1. klijanja vegetativnih oblika *Clostridium difficile* iz ostataka spora u debelom crijevu ;
2. reinfekcija novim sojem *Clostridium difficile*.

U prosjeku se recidiv infekcije uzrokovan istim sojem bakterije javi 14,5 dana nakon završetka liječenja infekcije, dok je kod reinfekcije razdoblje do ponovne infekcije oko 42,5 dana. Za recidiv infekcije zaslužan je oslabljeni imunološki odgovor, a istraživanja su pokazala da takvi

pacijenti imaju niske razine IgM i IgG protutijela i fekalnog IgA na toksin A za razliku od pacijenata kod kojih nije dokazan recidiv infekcije.

Značajno je napomenuti kako recidivne infekcije uzrokovane *Clostridium difficile* opterećuju zdravstveni sustav zbog ponavljajućih hospitalizacija i cijene liječenja, a i predstavljaju i frustraciju za pacijente (14).

1.7. Dijagnostika

Dijagnoza za infekciju *Clostridium difficile* potvrđuje se raznovrsnim laboratorijskim testovima od kojih svaki ima svoju prednost i nedostatak. Obično se probir i liječenje kod pacijenata koji su bez simptoma ni ne provodi, ali se za istraživanje epidemije mogu provesti. Važno je testirati pacijente koji imaju vodenaste ili mekane stolice i bolove u trbuhu, zatim pacijente koji su nedavno u terapiji uzimali antibiotike i naravno uz indikaciju drugih rizičnih čimbenika. Uzorak stolice je potrebno transportirati što je moguće prije a do transporta uzorak se drži na temperaturi od 2-8 Celzijeva stupnja jer bi veća temperatura uzrokovala aktivaciju toksina. Kad se jednom uspostavi dijagnoza ponovno uzimanje uzorka nije potrebno, zbog toga što se obično susreće pozitivan toksin u stolici neko vrijeme nakon primjene terapije. Ponovno uzimanje uzorka je potrebno ako dođe do povratka infekcije. Laboratorijski testovi koji se koriste za potvrđivanje dijagnoze jesu:

1. Pokus citotoksičnosti koji detektira toksin B na kulturi stanica i predstavlja *zlatni standard* dijagnostike, no rijetko je dostupan u laboratorijima i rezultate daje nakon 72 sata.
2. Enzimatski imunotest (EIA) je najprimjenjiviji zbog niske cijene, svoje jednostavnosti i brzine. Otkriva prisutnost toksina A i/ili B. Nedostatak mu je osjetljivost i specifičnost u odnosu na test citotoksičnosti.
3. Lančana reakcija polimerazom (PCR) test je koristan za brzu potvrdu postojanja hipervirulentnog soja 027.
4. Glutamat-dehidrogenaza (GDH) koji se koristi kao početni test, ali se ne smije primijeniti kao jedini test, a pozitivni se mora potvrditi s dodatnim testom toksina A i B.

5. Kultura stolice za izolaciju *Clostridium difficile* zbog sporosti i zahtjevnosti se ne uzima osim u slučaju epidemija (12).

1.7.1. Koprokultura

Koprokultura (slika 2.) je jednostavna i neinvazivna metoda pretrage stolice koja služi za identificiranje uzročnika bolesti te time usmjerava terapijsko liječenje i kontrolu epidemija i provođenje mjera za ograničavanje zarazne bolesti. Ovom mikrobiološkom pretragom dokazujemo postojanje patogenih bakterija u stolici a mikrobiološki laboratoriji dodatnim tehnikama, nasađivanjem na različitim hranilištima i medijima, utvrđuju prisutnost virusa, gljivica i parazita. Zdravstveni djelatnici ovu metodu poduzimaju u slučaju postojanja neobjašnjive dijareje praćene teškom kliničkom slikom, kod pacijenata koji su nedavno putovali u egzotičnu zemlju, kod otrovanja hranom ili postojanja epidemije u zatvorenim grupama, kao što su npr. vrtići, škole, dom za starije osobe.

Važno je pravilno uzeti uzorak stolice koji se potom šalje u odgovarajući mikrobiološki laboratorij. Posebni kontraindikacija za ovu metodu pretrage nema jer je ovo sasvim sigurna i neinvazivna metoda. Proceduralne pripreme bolesnika za pretragu, nema samo je važno pacijentu objasniti način uzimanja uzorka stolice i odlaganja uzorka u za to predviđenu i označenu posudu. Za koprokulturu je potrebno da uzorak stolice bude veličine lješnjaka. Nalazi se očekuju unutar tri do četiri dana.

U normalnoj stolici prisutne su brojne bakterije od kojih prekomjerno razmnožavanje jedne predstavlja potencijalnu patogenost. Normalna flora stolice sadrži anaerobne streptokoke i bacile iz skupine *Clostridium*, od gram-negativnih bacila *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, gram-pozitivne koke i gljivice kvasnice. Ako u stolici utvrdimo prisutnost *Escherichie coli* ili *Clostridium difficile* potrebno je napraviti dodatne pretrage kako bi se utvrdila invazivnost ili proizvodnja toksina. Najčešće patogene bakterije koje susrećemo u stolici jesu: *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, a manje česte jesu: *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*. Pri izoliranju potencijalnog uzročnika iz stolice, zdravstveni djelatnici u mikrobiološkom laboratoriju naprave i antibiogram koji odlučuje o antibiotskoj terapiji (15).

Slika 2. Koprokultura



Izvor: <http://www.navidiku.rs/firme/subcatimg/s450/velike/koprokultura8244.jpg> pristup: 10.10.2017.

1.8. Liječenje

Pri liječenju je potrebno prekinuti terapiju s ostalim antibioticima te ako, je moguće primijeniti prikladniju terapiju. Potrebno je izbjegavati antiperistaltičke lijekove, jer povećavaju rizik za nastanak toksičnog megakolona, antibiotike širokog spektra djelovanja, ponajviše oralnih antibiotika (12).

Antimikrobici koji su najprimjenjivaniji u liječenju jesu metronidazol i vankomicin. Uspjeh pri liječenju s oba antimikrobika je podjednako uspješan. Vankomicin (slika 3.) zbog više cijene gubi prednost pred metronidazolom koji kod teških kliničkih oblika liječi pacijente u 62-78% slučajeva. Još jedan od razloga zbog čega se kao drugi izbor koristi vankomicin jest mogućnost

pojavljivanja rezistentnih enterokoka u bolničkoj okolini. Oralni se metronidazol (slika 4.) se primjenjuje u dozi od 400 miligrama svakih osam sati unutar deset dana.

Pacijenti s toksičnim megakolonom ili ileusom dobivaju metronidazol intravenozno 3-4 puta u dozi od 500 miligrama (slika 5.). U slučaju da metronidazol nema učinka primjenjuje se oralno vankomicin u dozi od 250 miligrama svakih šest sati unutar deset dana.

Poboljšanje je zamjetno kroz dva do četiri dana. Reinfekcija je jednaka i kod liječenja metronidazolom kao i vankomicinom. Istraživanja su pokazala da se pri prvoj reinfekciji koristi antimikrobik koji je pri infekciji prvi bio korišten (14,16).

Slika 3. Vankomicin



Izvor:<https://www.pfizerinjectables.com/sites/default/files/prod/child/images/0409-6533-01.jpg> pristup: 10.10.2017.

Slika 4. Oralni metronidazol



Izvor: <https://www.healthexpress.co.uk/images/product/metronidazole-1.jpg>
pristup: 10.10.2017.

Slika 5. Intravenozni metronidazol



Izvor: <http://a0.leadongcdn.com/cloud/irBojKoiSRkjoproj/2.jpg> pristup: 10.10.2017.

2. CILJ I SVRHA RADA

Cilj ovog rada je: 1) Prikazati skup mjera i postupaka vezanih za proljev uzrokovan *Clostridium difficile* koji su od značenja za zdravstvenu njegu pacijenta;

2) prikazati smjernice za sprječavanje širenja *Clostridium difficile* na bolničkim odjelima;

3) prikazati standardne mjere izolacije i ulogu zdravstvenog djelatnika u prevenciji širenja izolata *Clostridium difficile*

3. SKUP MJERA I POSTUPAKA ZA PROLJEV UZROKOVAN *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Mjere i postupci predstavljaju skupinu intervencija koje za cilj imaju postizanje povoljnog ishoda.

Propisane mjere i postupci su:

1. Propisivanje antibiotske terapije zahtjeva prekidanje onih antibiotika koji su doprinijeli promjeni pacijentove crijevne flore i/ili promjenu terapije antibioticima užeg spektra djelovanja. Ističe se važnost u ciljanom uzimanju mikrobioloških uzoraka prije nego što se započinje s antibiotskom terapijom kako bi se započelo liječenje ciljanim antibiotikom.
2. Rana dijagnoza pacijenta kako bi se započelo s terapijom kontrole simptoma. Samo vodenaste ili mekane stolice testiramo na *Clostridium difficile*. Nakon transporta uzorka i posljedično dobivenog nalaza, pacijent se na odjelu izolira i započinje se specifična antibiotska terapija kontrole simptoma.
3. Brza izolacija pacijenta obuhvaća brzo uspostavljenu dijagnozu i izoliranje svih pacijenata s *Clostridium difficile* u jednokrevetnu sobu s vlastitim toaletom po mogućnosti unutar sobe. Važno je sve simptomatske pacijente na odjelu smjestiti u istu sobu.
4. Primijeniti snop mjera prevencije infekcija koji sadržava korištenje propisane zaštitne opreme: rukavica, kirurške maske, zaštitnog ogrtača. Sve navedeno potrebno je koristiti prije ulaska u pacijentovu sobu, pri obavljanju njege i manjih intervencija zatim skinuti zaštitnu opremu prije izlaska iz sobe. Pranje ruku se navodi kao najvažnija prevencija jer je upravo najveći prijenos patogenih mikroorganizama putem ruku zdravstvenih djelatnika i pacijenata.
5. Čišćenje i dezinfekcija okoline preporučuje se često i vrlo temeljito. Obavlja se mehaničko pranje i dezinfekcija dezinficijensom koji ima sporocidnu djelotvornost a kao takav se koristi vodikov peroksid koji je djelotvoran nakon 60 minuta. Dostupan je i klorni preparat koji također ima sporocidno djelovanje.
6. Dekontaminacija/sterilizacija predmeta i opreme za njegu bolesnika koja obuhvaća opremu samo za tog navedenog pacijenta kao npr. toplomjer, stetoskop, tlakomjer. Pri održavanju opreme preporučuje se pridržavati mjerama standardnih operativnih postupaka (SOP) (12,17).

4. SMJERNICE ZA SPRJEČAVANJE ŠIRENJA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* NA BOLNIČKIM ODJELIMA

Određenu dijagnozu uspostavljamo na temelju postojanja simptoma i znakova. U slučaju infekcije *Clostridium difficile* već spomenuti klinički znakovi poput bolova u truhu, povišene tjelesne temperature, proljevaste ili mekane stolice, povišenog broja leukocita, prethodne antibiotske terapije uz druge anamnestičke podatke predstavljaju određene intervencije medicinskog osoblja kako bi se postavilo ograničenje širenja infekcije, a intervencije moraju biti takve da usmjere ka pozitivnom ishodu. Smjernice koje prikazujem u ovom tekstu prate Bolnički protokol izrađen za sadašnju godinu.

Smjernice obuhvaćaju sljedeće:

1) Pacijenta kod kojega postoje znakovi infekcije potrebno je izolirati smještanjem u jednokrevetnu sobu ili u slučaju postojanja simptoma i znakova kod drugih pacijenata smještaj se omogućava u istoj sobi sukladno mogućnostima ustanove. Potrebno je sav otpad odlagati u infektivni otpad koji označava crvena vreća smještena unutar same sobe kako se infektivni mikroorganizmi ne bi širili po ostatku odjela i na druge prostore ustanove.

2) Kontaktne izolacije se moraju pridržavati svi zdravstveni djelatnici jer se smatra najvažnijim oblikom prevencije širenja izolata *Clostridium difficile*. Pranje ruku tekućim sapunom ili antiseptikom prije i nakon kontakta s pacijentom je nezaobilazna aktivnost. Pri svakom kontaktu s pacijentom ili njegovim izlučevinama preporučuje se nositi zaštitne rukavice te obvezno skidanje i odlaganje u infektivni otpad unutar sobe, nikako izvan nje i obvezno napraviti aktivnost higijene ruku. Zaštitna odjeća je neizostavna pri kontaktu s pacijentom pogotovo ako očekujemo prskanje pacijentovih izlučevina te pri svakom očekivanom dužem kontaktu s pacijentom i njegovom okolinom. Potrebno je za svakoga pacijenta osigurati posebnu opremu koju zdravstveni djelatnici svakodnevno koriste (toplomjer, tlakomjer, itd.).

3) Svakodnevno čišćenje i dezinfekcija površina i opreme pacijenta širenje izolata svode na minimum. Ormarić, stolice, stol, krevet i sve druge perive površine u okolini pacijenta svaki dan dva puta treba oprati u deterdžentu i prebrisati s natrij dikloroizocijanurat dihidratom (u daljnjem tekstu Izosan G) jedanput dnevno. Podove u sobi prati svakodnevno u deterdžentu

zatim s otopinom. Opremu pacijenta potopiti u otopinu Izosana G tri minute, zatim isprati i posušiti. Sanitarni čvor čistiti dva puta dnevno otopinom Izosana G. Posebno paziti pri praznjenju noćnih posuda koje pri nošenju treba držati zatvorenima kako ne bi došlo do prskanja sadržaja. Prati ih otopinom Izosana G ili u stroju za pranje posuda.

4) Izbjegavati odlaganje bolničke posteljine na pod. Nečistu posteljinu odlagati u vreću predviđenu za prljavo.

5) Otopinu Izosana G treba pripremiti prema određenim mjerama. Radnu otopinu od 1600 ppm (miliijunti dio jedne cjeline) razrijediti s 8 mjerica (od 2 grama) Izosana G na 10 litara vode. Ovako pripremljena otopina je aktivna osam sati. Predmete je potrebno uroniti tri minute kako bi dezinfekcija bila uspješna dok, je površine potrebno samo prebrisati bez dodatnog ispiranja.

6) Za održavanje pribora za čišćenje i dezinfekciju površina nužno je nakon uporabe oprati u stroju za rublje ili dezinficirati otopinom Izosana G. Kante za pranje također nakon uporabe dezinficirati Izosanom G.

7) Prilikom premještaja pacijenta na drugi odjel ili ustanovu potrebno je pismenim putem izvijestiti o prisutnosti infekcije kod pacijenta.

Na kraju je bitno napomenuti da je higijena ruku najvažnija mjera za sprječavanje širenja izolata *Clostridium difficile* (18).

5. STANDARDNE MJERE IZOLACIJE

Svaki rad s pacijentom treba se smatrati potencijalno opasnim za prijenos mikroorganizama s pacijenta na zdravstvene djelatnike. Zbog toga je nužno pridržavati se sljedećih standardnih mjera: krv, sekret i ostale izlučevine pacijenta smatrati potencijalno infektivnim i pridržavati se mjera za smanjenje rizika od prijenosa. Nositi zaštitne rukavice pri kontaktu sa sluznicama ili oštećenom kožom pacijenta. Zaštitne rukavice nakon manipulacije odložiti u infektivnu vreću i oprati ruke. Prije i nakon svakog kontakta s pacijentom ili infektivnim materijalom ili pacijentovom okolinom i predmetima koje služe za njegu, dekontaminirati ruke. Ako su ruke vidljivo zaprljane potrebno ih je oprati vodom, a u slučaju da ruke nisu vidno prljave potrebno je koristiti antiseptik jer je tada samo on djelotvoran. Ako i kad god smo u mogućnosti primijeniti tehniku ne-doticanja s infektivnom opremom.

Urin, feces i druge pacijentove sekrete odlagati u za to predviđene odvođe. Noćne posude, urinarne i druge posude oprati i dezinficirati na prikladan način. Ako prolijemo ili ispuštimo infektivni otpad, to mjesto je potrebno odmah očistiti. Potrošni materijal, rublje i opremu pacijenta između svake uporabe potrebno je dezinficirati i sterilizirati. Ako postoji nedostatak perilice za pranje, rublje se može i prokuhati. Iskorištene zavoje i materijal spaliti ili duboko zakopati. Za zaštitu od prijenosa infektivnih mikroorganizama koristiti zaštitnu pregaču i masku. Koristiti ih kad postoji mogućnost prskanja izlučevina na odjeću zdravstvenog osoblja ili za zaštitu od mikroorganizama koji se šire putem zraka. Međutim ovakva oprema je često i zbog cijene nedostupna i tu određene zamjene mogu biti od koristi, ali kad je u pitanju infektivna bolest ne bismo trebali nalaziti alternativu.

Dodatne mjere koje se poduzimaju za inficirane pacijente obuhvaćaju smještaj takvih pacijenata odvojeno od drugih neinficiranih pacijenata kako bi se rizik od prijenosa sveo na minimum. Izvod za ventilaciju te sobe treba biti izvan zgrade, daleko od ulaza i prostora gdje se ljudi sakupljaju.

Bolesnici s istom infektivnom dijagnozom smještaju se u istu sobu. Zavojni materijal, sekreti, ekskreti, rublje i drugi zaštitni materijali i predmeti zahvaćeni kontaminacijom odlažu se u za to predviđene vreće unutar pacijentove sobe, zatim se odvoze na spaljivanje ili dezinfekciju.

Prilikom otpusta pacijenta potrebno je sve unutar sobe očistiti i dezinficirati prije prijema drugog pacijenta.

Jednokrevetna soba se omogućuje pacijentima s ovim zaraznim bolestima: dizenterija i kolera s proljevom; meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*; tuberkuloza; inficirane velike opekline; pacijenti inficirani ili kolonizirani multirezistentnim mikroorganizmima.

Članove obitelji koji posjećuju pacijenta i sudjeluju u njezi zdravstveni djelatnici trebaju educirati o provođenju i pridržavanju standardnih mjera zaštite pri prevenciji kako ne bi došlo do širenja infektivnih mikroorganizama na druge pacijente, odjel, okolinu. Standardne mjere zaštite iste su za članove obitelji kao i za zdravstvene djelatnike.

Za osobnu zaštitu i zaštitu drugih oko sebe navodimo higijenu ruku prije i nakon svakog kontakta s pacijentom i njegovom okolinom, sekretima i ekskretima. Higijena ruku kao takva je jednostavan i jeftin način, koji ako se primjenjuje pravilno i redovito, uvelike pridonosi smanjenju širenja infektivnih mikroorganizama, te kao takav smanjuje zaraženost pacijenata i hospitalizaciju, olakšava zdravstveni sustav kako po kapacitetu tako i financijski (19).

6. RASPRAVA

Clostridium difficile bakterija, zbog svoje mogućnosti preživljavanja i više godina u okolišu stvaranjem spora, predstavlja vrlo otpornu bakteriju današnjice i predmet je sve više započetih istraživanja. Ovim se radom ističu mogući rizični faktori i kroz epidemiologiju približava zahvaćenost populacije ovom bakterijom. Značajna je činjenica da 20 % pacijenata koji su imali jedan napadaj infekcije oboli ponovno, a 45 % pacijenata kod kojih postoji recidiv zamjećuje se ponavljajuća simptomatologija unutar nekoliko mjeseci do nekoliko godina što za posljedicu ima enteropatiju s gubitkom bjelančevina i iscrpljenosti organizma. Čak 5 % zdravih osoba nosi *Clostridium difficile* u crijevima bez simptoma, a kod dvije trećine dojenačke djece kolonizacija bez simptoma je normalna pojava. Za korisnike ustanova za dugotrajni boravak kliconoštvo iznosi do 20%, a kod hospitaliziranih starijih pacijenata na akutnim internim odjelima do 14%. Simptomi značajni za infekciju *Clostridium difficile* su iscrpni za pacijenta zbog učestalih proljeva koji dovode organizam u stanje poremećaja elektrolita i manifestiraju se simptomima hipokalijemije, hipoproteinemije i oštećenja bubrežne funkcije. U literaturi se spominje kao rizični čimbenik enteralna prehrana koja je zbog aminokiselina i masnih kiselina podloga koja omogućuje razmnožavanje *Clostridium difficile* bakterije. Također, literatura spominje, ali još ne dovoljno istraženo, kao uzročnika inhibitore protonske pumpe kao jednog od mogućih rizičnih čimbenika koji povoljno djeluju na razvijanje infekcije. Mogućnost recidivne infekcije i opasnog ishoda stavlja *Clostridium difficile* na mjesto jedne od opasnijih bakterija budućnosti. Pojavom novijih faktora rizika, istraživanja su okrenuta ponajviše na prevenciju i liječenje ove infekcije. U infektologiji je polazišna točka svake prevencije infekcija higijena ruku, tako i u prevenciji širenja izolata *Clostridium difficile* higijena ruku se navodi kao najvažnija prevencija jer je upravo najveći prijenos patogenih mikroorganizama putem ruku zdravstvenih djelatnika i pacijenata.

7. ZAKLJUČAK

Učestalost pojavljivanja infekcije *Clostridium difficile* i njezina ozbiljnost su u sve većem porastu stoga pridržavajući se smjernica za sprječavanje širenja izolata *Clostridium difficile* te provođenjem i pridržavanjem jasno definiranih mjera i postupaka, učestalost pojavljivanja infekcije s *Clostridium difficile* svodimo na minimum.

8. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Mađarić V., Bolničke infekcije kao indikator kvalitete zdravstvene skrbi, Pregledni rad, *Medicus* 2011, Vol. 20, No. 1, str. 125.-127.
2. Dodig J., Intrahospitalne infekcije, *Zdravstveni časopis Rauche*, pristupljeno: 5.9.2017., dostupno na: <http://www.rauche.net/izdanja/broj-4-dodatak-izdanja/intrahospitalne-infekcije/>
3. Pittet R., Wenzel et al., *A guide to infection control in the hospital*, B.C. Decker Inc. Hamilton, 1998., str. 11.-14.
4. Bojanjić J., Marković-Denić Lj., Mijović B., Epidemiološke karakteristike bolničkih dijareja povezanih sa *Clostridium difficile*-om, *Medicinski časopis Krag*, 2013; 47(2), str. 85—30.
5. Stojanović P., Kocić B., Dijareja izazvana *Clostridium difficile* kod bolesnika sa postoperativnim suphepatičnim apscesom, *SCIndeksi Vojnosanitetski pregled*, Vol. 65, No. 3, str. 249.-254
6. Kocić B. i sur., Klinički značaj nalaza *Clostridium difficile* kod hospitalizovanih bolesnika, *Stručni članak, Medicinski pregled* 2008; LXI (11-12), str. 632.-637.
7. Joksimović Z., Bastać D., *Clostridium difficile* infekcija: prikaz novijih saznanja, *Timočki medicinski glasnik* 2013, Vol. 38, No. 1, p. 50.-60.
8. Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(1), str. 17.-26.
9. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, Clifford McDonald L i sur., *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): p.43.-55.
10. Faten NA, *Clostridium difficile* colitis. U: Medscape, Anand BS ur. Medscape, New York, NY: Medscape, 2016 ,pristupljeno 15.9.2017. Dostupno na: <http://www.medscape.com>
11. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S., *Clostridium difficile* infection: epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. *Scientifica*. 2014; 2014:916826.
12. Damani N. N., *Smjernice za proljev koji uzrokuje Clostridium difficile*, Tekst preuzet iz Damani N. N. Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija, Prijevod trećeg izdanja, Medicinska naklada Zagreb, 2015.

13. Čivljak R. 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 34:3, 2014, str. 133.-143.
14. Beus A., Rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*: značenje i terapija. Infektološki glasnik. 2011. 31:3, str. 155-161.
15. Ivetić V., Kersnik J., Dijagnostičke pretrage, priručnik za primarnu zdravstvenu zaštitu, Nakladnik Alfa d.d., 2010, str.340.-344.
16. Damani N. N., *Priručnik o postupcima kontrole infekcija*, Prijevod drugog izdanja, Zagreb 2004, str. 143.-144.
17. Matas I., Medić A., Leto I., Dželalija B., Smjernice za prevenciju *Clostridium difficile* u Općoj bolnici Zadar, Zavod za javno zdravstvo Zadar, Opća bolnica Zadar, Hrvatski časopis za javno zdravstvo, Vol 12, Broj 48, 7.listopad 2016
18. Čačić A., Smjernice za sprečavanje širenja *Clostridium difficile* na bolničkim odjelima, Odjel: Povjerenstvo za nadzor i kontrolu bolničkih infekcija, Izdanje: 1.0.0, Oznaka: IHI-RU32, Bolnički protokol Opće bolnice „Hrvatski ponos“ Knin, 2017
19. Međunarodni savez za kontrolu infekcija (IFIC) (2004) , Kontrola infekcija: temeljna načela i edukacija, Registered charity number 1072681, Zagreb, str. 37.-39.