UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Analiza aspectelor epidemiologice și clinico-evolutive ale infecției cu Clostridioides difficile

-REZUMAT-

Conducător de doctorat: **Prof Univ Dr Sorin Rugină**

Doctorand: **Dr Aurelia Hangan**

CONSTANȚA 2022

Cuprins

INTRODUCERE 2
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ 2
1. Obiective 2
2. Material și metode 2
Studiul 1 2
Studiul 2 3
3. Rezultate 4
Studiul 1 4
Studiul 2 9
DISCUȚII 13
CONCLUZII 19
BIBLIOGRAFIE 22

Cuvinte cheie: evoluție, Clostridioides Difficile, recadere, enterocolita, transplant materii fecale, antibiotice, microbiom intestinal

INTRODUCERE

În 1935, Hall și O'Toole (1) au descoperit un microorganism nou în scaunul nou-născuților. A fost considerat ca facând parte din flora bacteriană normală și a primit numele de **Bacillus difficilis**. În 1977, datorită dificultății cu care se izola bacilului și datorită creșterii sale relativ lente comparativ cu majoritatea membrilor genului Clostridium , a fost redenumită Clostridium difficile (2). A fost reclasificat ulterior în 2015 de către Lawson and Rainey sub numele de Clostridioides difficile.

Tot în 1977, Larson et al. (3) a constatat că colita ce aparea după administrarea de antibiotice a fost cauzată de C. difficile, iar în 1978, Bartlett et al. (4) a arătat că a fost agentul cauzal al colitei pseudomembranoase. Finney a facut primele studii anatomopatologice ale colitei cu C difficile, iar în 1893 a raportat modificări postoperatorii pseudomembranoase în tractul intestinal al unui pacient în vârstă de 22 de ani (5). Mai târziu, în secolul al XX-lea s-au găsit cazuri de infectie cu Clostridioides după administrarea de antibiotice, cum ar fi , cloranfenicolul și clindamicina (6,7).

Incidența infecției cu C. Difficile (ICD) a crescut în ultimul deceniu, apărând tulpini mai virulente care afectează noi grupuri de pacienți (8), producând modificări în manifestările bolii și răspunsul la tratament și influențând complicațiile bolii.

C. difficile afectează până la 8% dintre pacienții spitalizați și este cea mai frecventă cauză a diareei nosocomiale la nivel mondial. Este agentul cauzal a 20-30% dintre cazurile de diaree asociată cu antibiotice, 50-75% din colita asociată cu antibiotice și 90-100% din colita pseudomembranoasă asociată cu antibiotice. În plus, se estimează că 20 până la 28% din ICD sunt dobândite în comunitate, cu o incidență de 20-50 de cazuri la fiecare 100 000 de locuitori din Statele Unite, Suedia și Anglia (9).

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Obiective

În cercetarea de faţă mi-am propus să obtin date noi în privinţa răspândirii infecţiei cu Clostridioides Difficile în judetul Constanţa şi a factorilor care predispun la acest tip de infecţie. De asemenea mi-am propus să observ pattern-ul clinic şi evoluția la pacienţii noştri pentru a evidenţia eventualii factori de prognostic nefavorabil în privinţa riscului de deces şi de recadere.

2. Material și metode

Cercetarea include două studii:

Studiul 1

Cuprinde aspectele epidemiologice şi clinico-evolutive pe un lot de pacienţi diagnosticați cu Clostridioides Difficile internaţi în Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Constanţa.

Studiul este prospectiv, pe durata a 3 ani (ianuarie 2014- decembrie 2016), folosind criterii de includere, respectiv de excludere şi o fisă pentru colectarea informaţiilor necesarei analizei.

Definiții

Pentru a include pacienții în acest studiu am folosit recomandarile Societății Europene de Microbiologie și Boli Infecțioase (ESCMID) în ceea ce privește:

- Definiția de caz pentru infecția cu C. Difficile
- Definiția de caz privind locul infectării (nosocomială, comunitară)
- Definiția de caz pentru formele severe, recăderile și rata mortalității

Studiul 2

Am urmărit din punct de vedere psihosocial şi somatic afectarea calităţii vietii , pe baza unui test specific (**Rotterdam Symptom Checklist**).

Deoarece o perioadă lungă de spitalizare, tulburarile de alimentaţie, simptomatologia diareei pot determina tulburari ale echilibrului afectiv, emotional, creșterea anxietății, scaderea imaginii de sine, apariţia depresiei precum şi modificarea calitaţii vietii pacientului, am studiat în ce masură infecţia cu C. Difficile poate perturba echilibrul psihosocial al pacientului.

Datele le-am obtinut prin acest test specific pe care l-am realizat și care a dus la stabilirea gradului de severitate a stării de anxietate şi depresie, coroborat și cu datele obţinute prin interviul clinic şi observarea comportamentului pacientului.

Criterii de includere:

- pacienţi adulţi, peste sau de 18 ani
- scaune diareice și apoase, 5-7 pe scala Bristol, >3/zi sau cu frecvență mai mare
- cu diagnostic la externare (secundar sau principal) de diaree cu Clostridioides Difficile
- cu teste bacteriologice pozitive pentru CD (toxine, culturi).

Criterii de excludere:

-pacienţi cu varsta mai mică de 18 ani

-cu diagnostic la externare (secundar sau principal) de diaree cu etiologie neprecizată

În toate cazurile, s-au efectuat anamneza completă și examenul clinic detaliat. S-au utilizat ca instrumente de lucru foaia de observație a pacientului (FOCG).

Am colectat date (fisa analitică) privind:

-factorii de risc: varsta înaintată (>60 ani), antibioticoterapie anterioară, comorbiditaţi, contact cu mediul sanitar, intervenţii chirurgicale în antecedente, locul probabil al infectării

-date clinice şi paraclinice: temperatură, număr leucocite, ureea, creatinina, TGP, TGO, procalcitonina, probe inflamatorii

-rezultate microbiologice: PCR sau EIA pentru C. Difficile, culturi, teste rapide detecție toxine C. Difficile

-tratamentul etiologic efectuat și folosirea concomitentă de antibiotice sistemice

-evoluţia (vindecarea, recăderi, deces) dar și durata de spitalizare

-transpantul de microbiom

Monitorizarea pacienţilor am facut-o urmărind: evoluţia clinică şi paraclinică, recidivele apărute

Analiza statistică

Datele experimentale obținute au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics v 23 IMB. Procedurile utilizate au fost: Statistici descriptive (pentru

caracterizarea variabilelor discrete și continue definite la nivelul bazei de date), Grafice, Teste statistice parametrice (Testul t pentru variabile independente), Teste statistice neparametrice - adresate variabilelor categoriale (testul $\chi 2$ al asociației, al legăturii dintre două variabile categoriale cu calcularea OR, testul $\chi 2$ pentru compararea a două proporții).

Considerații etice

Cercetarea a fost realizată în conformitate cu principiile etice ale Declarației de la Helsinki. Protocolul de studiu a fost explicat în detaliu tuturor pacienților. Consimțământul informat a fost obținut de la toți subiecții pentru participarea la studiu.

3. Rezultate

Studiul 1

Analiza aspectelor epidemiologice și clinico-evolutive

Între ianuarie 2014-decembrie 2016 la Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Constanţa au fost diagnosticați 221 pacienți cu ICD.

Am realizat o analiză comparativă a diferitelor caracteristici la pacienții cu recăderi versus cei fără recăderi în încercarea de a afla dacă există un pattern al recăderilor în infecția cu CD la nivelul Spitalul de Boli Infecțioase Constanța.

Tabel I Caracteristici demografice și epidemiologice la pacienţii cu recăderi vs fără recăderi

Caracteristici pacienţi cu ICD	**Fără recăderi n=181**	**Recăderi n=40**	**Chi square tests $\chi 2$**	**Chi square tests p**
Grupa de varstă:				
<20 ani	3(1,7%)	1(2,5%)	0,095	0,757
20-39 ani	27(14,9%)	4(10%)	0,309	0,578
40-59 ani	51(28,2%)	8(20%)	0,745	0,388
60-79 ani	83(45,9%)	21(52,5%)	0,338	0,560
>80 ani	17(9,4%)	6(15%)	0,583	0,445
Sex:				
Femei	112(61,9%)	29(72,5%)	1,168	0,280
Bărbați:	69(38,1%)	11(27,5%)	1,168	0,280
Număr comorbidităţi prezente:				
1	78(43,1%)	16(40%)	0,033	0,855
2	37(20,4%)	12(30%)	1,139	0,265
>3	23(12,7%)	2(5%)	1,245	0,264
Intervenţie chirurgicală anterioară:				
Nu	99(54,7%)	16(40%)	2,268	0,132
Da	82(43,3%)	24(60%)	2,268	0,132

Antibiotice anterior:				
Nu	46(25,4%)	6(15%)	1,434	0,231
1 AB	52(28,7%)	12(30%)	0,001	0,977
2 AB	30(16,6%)	8(20%)	0,080	0,776
> 3AB	11(6,1%)	0(0%)	1,444	0,229
AB neprecizat	42(23,2%)	14(35%)	1,828	0,176
Inhibitori de pompă de protoni:				
Da	51(31,3%)	12(30%)	0,001	0,974
Nu	112(68,7%)	28(70%)	0,001	0,974
Neprecizat	58			

Analiza comparativă a caracteristicilor demografice și epidemiologice la pacienții din cele două categorii, care au avut recăderi față de cei fără recăderi a arătat particularități dar nu s-au observat diferențe semnificative statistic.

Tabel II Caracteristici clinice şi paraclinice la pacienţii cu recăderi vs fără recăderi

Caracteristici pacienți cu ICD	**Fără recăderi n=181**	**Recăderi n=40**	**Chi square tests χ^2**	**Chi square tests p**
Temperatura la internare:				
< 37,5	140(77,3%)	32(80%)	0,026	0,871
37,6- 38,5	41(22,7%)	8(20%)	0,026	0,871
>38,6	0	0 (0%)		
Număr leucocite:				
<16.000	151(83,4%)	35(87,5%)	0,163	0,686
16.000-25.000	23(12,7%)	5(12,5%)	0,052	0,819
>25.000	7(3,9%)	0(%)	0,597	0,438
Creatinina serică:				
1,36 mg/dl	151(83,4%)	33(82,5%)	0,009	0,923
1,37-2 mg/dl	13(7,2%)	3(7,5%)	0,073	0,786
> 2 mg/dl	17(9,4%)	4(10%)	0,032	0,856
Albumina serică:				

>3,5 g/dl	8(33,3%)	0	16,675	< 0.001
2,6- 3,5 g/dl	12(50%)	3(50%)	0,030	0.861
<2,5 g/dl	4(16,7)	3(50%)	18,833	< 0.001
Nedeterminata	97	34		
Diagnostic de ICD:				
Cultura pozitivă	5(2,8%)	2(5%)	0,048	0,826
Cultura negativă	10(5,5%)	1(2,5%)	0,151	0,697
Cultura Nedeterminata/Neprecizata	166(91,7%)	37(92,5%)	0,023	0,879
Toxina pozitivă ELFA	112(61,9%)	24(60%)	0,001	0,964
Toxina negativă ELFA	42(23,2%)	12(30%)	0,494	0,482
Toxina nedeterminată/ neprecizată	27(14,9%)	4(10%)	0,309	0,578
PCR pozitiv	18(9,9%)	6(15%)	0,434	0,510
PCR negativ	4(2,2%)	2(5%)	0,202	0,653
PCR nedeterminat/neprecizat	159(87,8%)	32(80%)	1,097	0,295
Ribotipare:				
Ribotipare PCR GeneXpert subtip R027 pozitiv	17(9,4%)	0(%)	2,858	0,090
Ribotipare PCR GeneXpert subtip R027 negativ	1(0,6%)	0(%)	0,575	0,448
Ribotipare PCR GeneXpert subtip R027 neprecizat	163(90,1%)	40	3,083	0,079

Analiza comparativă a caracteristicilor clinice şi paraclinice la pacienţii din cele două categorii analizate, cei cu recăderi față de cei fără recăderi a arătat că valoarea albuminei serice se corelează cu apariția recăderilor.

Celelalte variabile, chiar dacă prezintă anumite particularități nu au semnificație statistică.

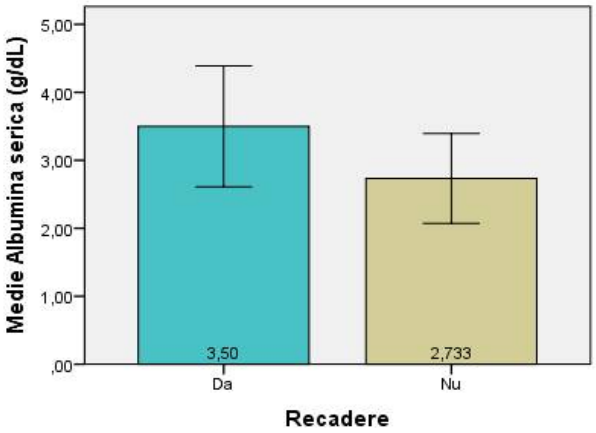

Figura 1 Reprezentarea valorilor medii albumină serică la pacienţii cu recăderi vs fără recăderi

Așa cum reiese din Figura 1 există diferenţe semnificative între valoarea medie de albumină serică la pacienţii care au prezentat recaderi MDA = 3.5 mg/dL şi valoarea medie de albumină serică înregistrată la pacienţii care nu au prezentat recaderi MNU = 2.73 mg/dL: t = 2.376, df = 28, p = 0.025 < α = 0.05, Mdif = 0.766 mg/dL, 95% CI of the Difference = (0.10; 1.42)

Tabel III Caracteristici terapeutice la pacienţii cu recăderi vs fără recăderi

Caracteristici pacienţi cu ICD	**Fără recăderi n=181**	**Recăderi n=40**	**Chi square tests χ^2**	**Chi square tests p**
ICD tratament:				
Da	181(100%)	35(87,5%)	17,841	< 0.001
Nu	0	5(12,5%)	17,841	< 0.001
Metronidazol (Mz)	24(13,3%)	9(25,7%)	2,587	0,107
Vancomicină (Va)	14(7,7%)	6(17,1%)	2,074	0,149
Mz+Va	138(76,2%)	20(57,1%)	4,514	0,033
Mz+ Va+Tigeciclină (Tg)	3(1,7%)	0(%)	0	0,998
Va+ Tg	2(1,1%)	0(%)	0	0,731
Schemă prelungită descaladată:				
Da	28(97%)	1(3%)	5,336	0,020
Nu	151(81%)	36(19%)	5,336	0,020

Antibiotice asociate:				
Fără	135(75%)	32(80%)	0,216	0,642
1 AB	39(21,7%)	8(20%)	0	0,980
2 AB	6(3,3%)	0(%)	0,391	0,531
Transplant materii fecale:				
Da	10(6,2%)	10(25%)	0,587	0,049
Nu	161(93,8%)	40(75%)	0,587	0,049
Evoluţie:				
Deces	3	0(%)	0,007	0,934
Externare din spital	178	40(100%)	0,007	0,934
Scor ATLAS				
1-5	17(70,8%)	5(83,3%)	0,010	0,917
6-10	7(29,2%)	1(16,7%)	0,010	0,917
Necalculat	16	175		

Analiza comparativă a caracteristicilor terapeutice la pacienţii aflați în studiul celor două grupuri, cu recăderi vs fără recăderi a arătat că între proporţia pacienților care au prezentat recădere la cel mult 8 săptămini în grupul celor cu tratament descaladat cu vancomicină orală (1 pacient adică 3%) și proporţia pacienților care au prezentat recădere în grupul celor fără tratament descaladat cu vancomicină orală (36 pacienți adică 19%) se consideră că există diferenţe semnificative statistic: $p = 0.020 < \alpha = 0.05$; Chi-squared = 5,336; df = 1.

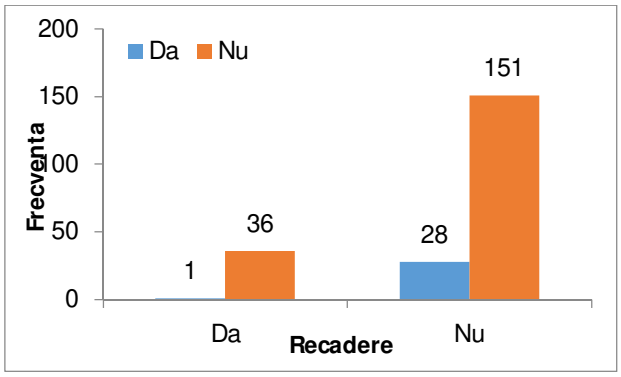

Figura 2 Reprezentarea grafică a utilizării tratamentului specific pentru CD în schemă prelungită, descaladată la pacienţii cu recaderi vs fără recăderi

Studiul 2

În continuare este o analiză în care sunt cuprinse rezultatele evaluării calității vieții la pacienții cu diagnosticul de infecție cu CD. Eșantionul a fost format dintr-un numar de 54 de pacienți care au fost internați în spital în perioada ianuarie 2014- decembrie 2016 la Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Constanţa şi au consimțit să participe la completarea chestionarului.

Am analizat din punct de vedere psihosocial şi somatic afectarea calităţii vietii pe baza unui test specific (Rotterdam Symptom Checklist).

Lista de verificare a simptomelor de la Rotterdam a fost dezvoltată în primul rând ca un instrument de măsurare a simptomelor raportate de bolnavii de cancer atunci când participau la cercetarea clinică. Este aplicabil și la monitorizarea nivelurile de anxietate și depresie ale pacientului și astfel reflectă prezența afectării psihologice și în cazul altor afectiuni.

Deoarece o perioadă lungă de spitalizare, tulburarile de alimentaţie, simptomatologia diareei pot determina tulburari ale echilibrului afectiv, emotional, creșterea anxietăţii, scaderea imaginii de sine, apariţia depresiei precum şi schimbarea calitaţii vietii pacientului vreau să observ în ce masură infecţia cu C. Difficile poate perturba echilibrul psihosocial al pacientului.

Acest lucru l-am realizat cu aceste test specific ce m-a ajutat la stabilirea gradului de severitate a stării de anxietate şi depresie, coroborat cu datele obţinute prin interviul clinic şi observarea comportamentului pacientului.

Este un studiu observațional, clinic-sociologic al calității vieții pacienților cu infecție cu CD, fiind structurat pe mai multe etape ce includ colectarea datelor, analiza acestora și interpretarea.

Așa cum am precizat, studiul include 54 de pacienți din cei 221 analizați în cadrul Studiului 1 din lucrarea de față.

Am urmarit studierea impactului bolii asupra calității vieții acestor pacienți.

Evaluarea calității vieții s-a realizat după ce am obținut acordul informat pentru participarea la acest studiu.

Chestionarul pe care l-am folosit este îmbunatațit și extins, fiind compus din 30+8+1 = 39 itemi şi 3 subscale principale:

1.Scala suferinţei fizice produse de boala (cu 22 de itemi, de exemplu -M-am simţit obosit(ă). Am avut dureri musculare)

2.Scala suferinţei psihice generată de boala, (cu 8 item, de exemplu -Am fost foarte nervos, iritabil. Am fost deprimat, trist, suparat, melancolic)

3.Scala activităţilor zilnice, cotidiene (cu 8 itemi, de exemplu -Să urc scările de la locuinţă, să fac cumparături, să fac plimbări mai lungi, departe de locuinţă)

O apreciere generală a stării de sănătate pe o scală de la 1 (foarte proastă) la 7 (excelentă).

Fiecare item poate avea un scor în intervalul de valori 1–4 puncte, cu excepţia scalei activităţilor cotidiene, unde valorile sunt în intervalul 1–7. Se poate calcula şi un scor global al întregului chestionar, ce poate lua valori între 39–155 pct.

Cu cât scorurile sunt mai mari la primele două scale, starea de sănătate a pacientului este mai gravă sau nefavorabilă. La scala activităţilor zilnice şi la scala aprecierii generale a stării de sănătate, scorurile mari indică o funcţionalitate mai bună a pacientului.

Chestionarul este anonim şi se aplică prin auto-administrare, eventual cu asistenţă tehnică minimă din partea personalului medical şi durează, în medie, 8 minute.

Am notat vârsta, sexul.Pacienții din lotul studiat i-am instruit să evalueze măsura în care fiecare simptom i-a deranjat în ultima săptămână.

Apoi printr-un software scoring system am interpretat rezultatele, urmărind afectarea calității vieții prin răspunsurile date de pacienți în cadrul chestionarului. În continuare am analizat și corelația dintre caracteristicile legate de sex, vârstă si afectarea psihosomatică.

Cuantificarea și aprecierea rezultatelor acestor scoruri le-am realizat și prin modalitate directă, simplă, prin care am folosit o scară de valori totală a testului între 39 pct minim și 155 pct maxim, prin urmărirea răspunsurile de tipul „Mult" și „Foarte mult".

Corelaţia între boală și afectarea psihosomatică

Tabel IV Scorurile realizate aflate în studiul privind afectarea calității vieții

	Somatic	Emotional	Anxietate	Depresie	Autoingrijire	Scor I (Q1...Q30)	Scor II (Q1b...Q8b)	Scor Total
Minimum	2	7,00	4,00	5,00	4,00	39,00	8,00	5 0,00
Maximum	5 7,00	23,00	14,00	19,00	16,00	96,00	32,00	1 34,00
Mean	4 0,37	14,30	9,65	12,70	9,54	68,65	21,56	9 5,35
Median	4 1,00	14,00	10,00	12,50	10,00	70,50	23,50	9 6,50
Mode	4 2,00	10,00	11,00	12,00	4,00	60,00	31,00	1 16,00
Std. Deviation	8,80	4,00	2,53	3,63	4,21	14,79	8,43	2 2,46
Percentile 25	3 3,00	11,00	8,00	10,00	5,00	57,00	15,00	8 0,00
Percentile 75	4 7,00	17,00	12,00	16,00	14,00	79,00	30,00	1 14,00

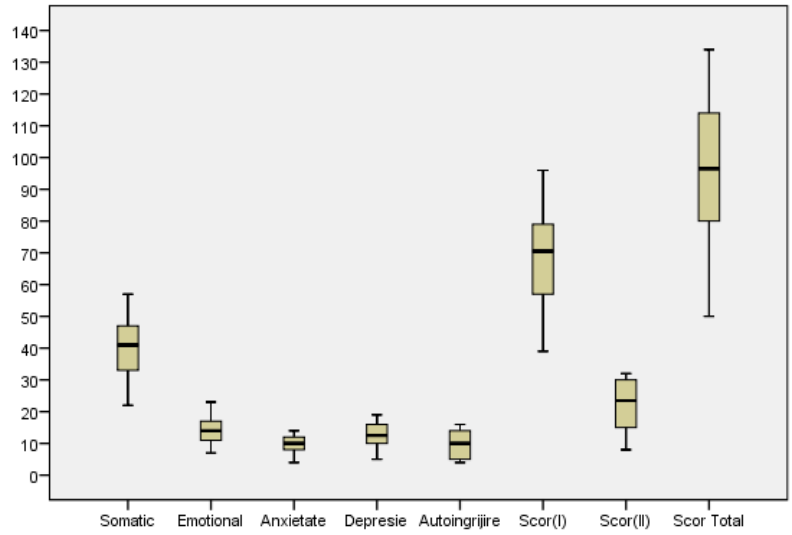

Figura 3 Reprezentare pentru scorurile variabilelor aflate în studiu

La secţiunea **Aspecte Somatice** scorul obţinut de cei 54 de pacienti investigaţi a fost cuprins între 22 şi 57 de puncte, cu un punctaj mediu de 40.37, o valoare mediană de 41 şi o valoare ce apare cel mai frecvent (modul) de 42. Deviaţia standard calculată este de 8.80 iar intervalul interquartilic (IQR) cuprins între 33 şi 47 de puncte. De asemenea, din totalul de 54 de pacienți,

în categoria **Mult** au fost încadrați 24 (44%) pacienți și în categoria **Foarte mult** au fost încadrați 30 (56%) pacienți.

La secțiunea **Stabilitate/instabilitate emoțională**, din totalul de 54 de pacienți, în categoria **Mult** au fost încadrați 20 (37%) pacienți și în categoria **Foarte mult** au fost încadrați 34(63%) pacienți.

La secțiunea **Anxietate**, din totalul de 54 de pacienți, în categoria **Mult** au fost încadrați 21(39%) pacienți și în categoria **Foarte mult** au fost încadrați 33(61%) pacienți.

La secțiunea **Depresie**, din totalul de 54 de pacienți, în categoria **Mult** au fost încadrați 16(29%) pacienți și în categoria **Foarte mult** au fost încadrați 38 (70%) pacienți. (Tabelul IV şi Figura 3).

Acest lucru arată o afectare a calității vieții la pacienții cu ICD.

Tabel V Corelaţia între sex şi stabilitate/ instabilitate emoţională

			Stabilitate/Instabilitate Emotionala		Total
			Foarte mult	Mult	
Sex	Masculin	Count	10	12	22
		% within Stabilitate/Instabilitate Emotionala	29,4%	60,0%	40,7%
		% of Total	18,5%	22,2%	40,7%
	Feminin	Count	24	8	32
		% within Stabilitate/Instabilitate Emotionala	70,6%	40,0%	59,3%
		% of Total	44,4%	14,8%	59,3%
	Total	Count	34	20	54
		% within Stabilitate/Instabilitate Emotionala	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	63,0%	37,0%	100,0%

Chi-Square Tests

		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided) **(p)**	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
χ^2_{calc}	Pearson Chi-Square	4,880[a]	1	,027		
	Continuity Correction[b]	3,695	1	,055		
	Likelihood Ratio	4,883	1	,027		
	Fisher's Exact Test				,044	,027
	Linear-by-Linear Association	4,790	1	,029		
	N of Valid Cases	54				

La secţiunea legată de **Stabilitate/Instabilitate Emoţională**, în categoria **Mult** au fost încadraţi 12 bărbaţi (60.0%) şi 8 femei (40.0%); în timp ce în categoria **Foarte Mult** au fost încadraţi 10 bărbaţi (29.4%) şi 24 femei (70.6%).

Prin aplicarea testului CHI-Square Test se constată ca între cele două variabile aflate în studiu **Sex** si **Stabilitate/Instabilitate Emoţională** există o relaţie de dependenţă (de asociaţie, de legătură): $\chi^2_{calc} = 4.88$, df = 1, $p = 0.027 < \alpha = 0.05$.

De asemenea, raportul de risc/şansă calculat este OR = 0.278 iar intervalul de confidenţă asociat acestuia este 95% IC for OR = (0.087, 0.886). Aceasta valoare arată ca riscul de a avea pacienţi de sex **Masculin** pentru care gradul de **Stabilitate/Instabilitate Emoţională** a fost

considerat **Foarte mult** este **de** 3.59 ori mai mic (1/0.278) decât riscul de a avea pacienţi de sex **Feminin** cu acelaşi grad de **Stabilitate/Instabilitate Emoţională**.

Tabel VI Corelaţia între sex şi depresie

			Depresie		Total
			Foarte mult	Mult	
Sex	Masculin	Count	12	10	22
		% within Depresie	31,6%	62,5%	40,7%
		% of Total	22,2%	18,5%	40,7%
	Feminin	Count	26	6	32
		% within Depresie	68,4%	37,5%	59,3%
		% of Total	48,1%	11,1%	59,3%
Total		Count	38	16	54
		% within Depresie	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	70,4%	29,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided) **(p)**	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square χ^2_{calc}	4,459[a]	1	,035		
Continuity Correction[b]	3,270	1	,071		
Likelihood Ratio	4,430	1	,035		
Fisher's Exact Test				,067	,036
Linear-by-Linear Association	4,376	1	,036		
N of Valid Cases	54				

La secţiunea legată de **Depresie**, în categoria **Mult** au fost încadraţi 10 bărbaţi (62.5%) şi 6 femei (37.5%); în timp ce în categoria **Foarte Mult** au fost încadraţi 12 bărbaţi (31.6%) şi 26 femei (68.45%).

Prin aplicarea testului CHI-Square Test se constată ca între cele două variabile aflate în studiu **Sex** si **Depresie** există o relaţie de dependenţă (de asociaţie, de legătură): $\chi^2_{calc} = 4.459$, df = 1, $p = 0.035 < \alpha = 0.05$.

De asemenea, raportul de risc/şansă calculat este OR = 0.277 iar intervalul de confidenţă asociat acestuia este 95% IC for OR = (0.082, 0.939). Aceasta valoare arată ca riscul de a avea pacienţi de sex **Masculin** pentru care gradul de **Depresie** a fost considerat **Foarte mult** este de 3.61 ori mai mic (1/0.277) decât riscul de a avea pacienţi de sex **Feminin** cu acelaşi grad de **Depresie**.

DISCUȚII

În acest studiu mi-am propus să gasesc răspunsuri la următoarele întrebări:

- Există particularități epidemiologice la pacienții infectați cu CD din Constanța, Romania ?
- În circulația tulpinilor de CD se regăsește și ribotipul hipervirulent 027?
- Care sunt factorii care favorizează, predispun la infecția cu CD ?
- Avem particularități clinico-evolutive la pacienții internați cu CD în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța ?
- Există elemente de laborator și clinico-epidemiologice care să ducă spre predicția riscului de evoluție nefavorabilă, spre recaderea infecției cu CD ?
- Are loc o afectare a calității vieții din punct de vedere psihosocial și somatic la pacienții infectați cu CD ?

În **Studiu 1** am efectuat o analiză a aspectelor epidemiologice și clinico-evolutive ale infecției cu CD ce a cuprins un lot de 221 de pacienți internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța în perioada ianuarie 2014- decembrie 2016.

Obiectivele principale au fost de a identifica factorii de risc pentru infecția cu CD și factorii asociați cu evoluția nefavorabilă spre recadere a bolii.

Cei 221 de pacienți incluși în lot au îndeplinit toate criteriile de includere și de excludere .

Din punct de vedere al **anului de internare**, anul 2015 a reprezentat anul cu cele mai multe cazuri- 94 (42%) din totalul de 221. Apoi 2014 cu 67 (30%) și 2016 cu 60 (27%). Proporția în cei 3 ani s-a pastrat relativ aceeași, arătând o constantă a cazurilor de infecție cu CD.

Repartiția pe **sexe** a fost cu predominența femeilor în lotul studiat, 141 (63%) și bărbaţi 80 (36%).

Repartiția pe **grupe de vârstă** arată că cei mai mulți pacienți se află în grupa 60-80 ani (47%), urmaţi de cei în intervalul 40-60 (26%), 14% au între 20 şi 40 ani, 10% peste 80 ani şi doar 4 (1%) sub 20 ani. Atât studii realizate la începutul anilor 80 cât și cele mai noi confirmă că apariția infecției cu CD este de 10 ori mai mare la grupa de vârsta 60-90. (10,11)

În ceea ce privește corelația între repartiția pe sexe și grupe de vârstă, în fiecare interval de vârstă procentul femeilor este mai mare decât al bărbaţilor. Nu a fost gasită o corelație între cele două variabile analizate.

Pentru 148 pacienţi (66%) **mediul de proveniență** a fost urban faţă de 73 pacienţi (33%) unde mediul a fost rural. Acest lucru se explică prin accesul mai facil și adresabilitatea mai mare a pacienților din mediul urban și a unei mai bune educații sanitare.

Analiza factorilor de risc asociați ICD a arătat aceiași factori de risc considerați și în literatura de specialitate:

Comorbiditățile

Cei mai mulţi din cei 221 de pacienți au fost cu o comorbiditate 94 (42%), 49 (22%) pacienţi cu 2 comorbidităţi şi 25 (11%) pacienţi cu cel puţin 3 comorbidităţi. Analiza statistică a arătat că vârsta pacienților se corelează cu comorbiditătile, pe masură ce crește vârsta crește și numărul comorbidităților.

Intervenţie chirurgicală în antecedentele

106 (48%) pacienţi infectați cu C. Difficile aveau o intervenţie chirurgicală în antecedentele recente (în ultimele 3 luni).

Tratamentul antibiotic anterior

Din lotul de 221 de pacienţi, 169 (76%) au avut acest factor de risc în antecedente.

64 (29%) pacienţi au facut antibioticoterapie cu 1 medicament.

38 (17%) pacienţi au facut antibioticoterapie cu 2 medicamente.

11 (5%) pacienţi au facut antibioticoterapie cu 3 sau mai mult de 3 medicamente restul fiind cu antibiotic necunoscut în antecedente.

Cele mai frecvente clase de antibiotice au fost cefalosporinele (n=52), fluorochinolonele (n=48), alte betalactamice (n=35).

Inhibitori de pompă de protoni au fost administrați anterior debutului simptomelor digestive la 63(31%) dintre pacienţi.

Contactul cu sistemul de sănătate

Analizând informațiile epidemiologice am putut să aflu proveniența infecției la 218 (98%) dintre pacienți. Sursa infecţiei s-a dovedit a fi nosocomială la cei mai mulți dintre pacienţi- 145 (65%), deci asociată asistenței medicale și 73 (33%) dintre pacienți au contactat infecția din comunitate.

In ceea ce privește spitalul de proveniență am aflat că în cele mai multe cazuri a fost vorba de Spitalul Clinic Judetean de Urgență Sfantul Apostol Andrei din Constanţa (73 de pacienți; 50% din cazuri) urmat de un grup de mai multe spitale ca şi contact cu mediul sanitar. Spitalul Clinic de Boli Infectioase Constanța (n=7; 5%), Spitalul de Pneumologie Palazu Constanța (n=11; 8%), Spitalul de Ortopedie Agigea Constanța (n=4; 3%) și alte spitale din Constanța fără precizare (n=50; 34%).

Departamentele cele mai frecvente au fost Boli interne (n=10), Pneumologie (n=10), Boli infectioase (n=8) și Chirurgie Generală (n=46), Ortopedie (n=33) şi Urologie (n=13).

Faptul că pacienții au venit în contact cu multe departamente/unități medicale din Constanța și împrejurimi arată că nu ne aflăm în fața unor focare de infecție cu CD în Constanța ci mai degrabă într-o situație endemică, cu raspândirea infecției în toate unitătile medicale.

Vârsta egală sau peste 60 ani a fost întâlnită la 47% dintre pacienții pe care i-am studiat.

În ceea ce privește analiza **datelor clinice și de laborator** am constatat că majoritatea pacienților nu au facut **febră la internare**, n=172 (peste 77 %).

Leucocitele pentru cei mai mulți pacienți (n=186, 84%) au fost sub 16.000 cel/mmc.

Pentru 28 dintre ei (peste 12%) leucocitele au fost între 16.000 și 25.000 cel/mmc.

Determinarea **procalcitoninei** s-a facut doar la 4 pacienți din motive financiare și de logistică. Procalcitonina a avut valoarea pozitivă la 50% dintre pacienții la care s-a analizat.

Albumina serică- un numar de 8 pacienți (26%) dintre cei 30 analizați au avut nivelul de **albumină serică** sub 2,6 g/dl, iar 15 (6%) au avut valorile între 2,6 și 3,5 g/dl.

37 pacienți (17%) au avut modificări ale valorilor **creatininei serice** și 39 (17%) au avut creșteri ale **ureei serice**.

Valori normale ale transaminazei glutamică oxaloacetică **(TGO/ASAT)** s-a întalnit la majoritatea pacienților 200 (90%) și transaminazei glutamică piruvică **(TGP/ALAT)**, adică 195 pacienți (88%).

Metoda de confirmare a diagnosticului de ICD a fost facută prin analize imuno-enzimatice.

Evidențierea producerii toxinelor de CD a fost evidențiată în laborator prin teste imuno-enzimatice la 136 (61%) dintre pacienți testele fiind pozitive și negative doar în 54 (24%) dintre cazuri.

Accesul laboratorului pentru evidentierea **ribotipului R027** a fost extrem de limitată din cauza dificultăților de procurare a kit-urilor necesare. S-au lucrat 18 probe din întregul lot din care 17 probe au iesit pozitive pentru ribotipul 027.

De remarcat faptul că au ieșit pozitive pentru ribotipul 027 în procent de 99%.

Acest lucru arată că circulația la nivelul lotului studiat al ribotipului 027 în Constanța este predominantă.

Analiza **aspectelor terapeutice** a arătat că majoritatea formelor de boală au fost considerate **forme medii**, fiind tratate dintre medicamentele utilizate cu combinația metronidazol și vancomicină, fiind cea mai folosită în lotul studiat- 158 (73%).

Numarul formelor **usoare** a permis tratarea cu metronidazol a 33 pacienți (15%) iar a celor tratați cu vancomicină a fost de 20 (9%).

Comparând cu datele de laborator care sugerau puține cazuri cu potential sever, informațiile despre cum au fost tratați pacienții din lotul analizat arată o supraestimare a severității cazurilor. Se impune astfel o cunoaștere și instruire permanentă în practica medicală pentru a putea aprecia corect gravitatea tabloului clinic având la bază recomandarile internaționale și naționale. Se evită astfel apariția și selecția de tulpini CD rezistente la tratamentul specific dar și indirect prin reducerea antibioticelor sistemice folosite concomitent cu tratamentul pentru CD.

De asemenea s-a optat pentru ca schemele de tratament să fie prescrise conform protocolului național de tratament pe o lungă perioadă de timp, **descaladat**, cu doze scăzute treptat pentru a prevenii recaderile. Acest lucru s-a întâmplat la 29 (13%) dintre pacienți..

Tratamentul sistemic antibiotic concomitent a fost recomandat la 47 (21%) pacienți din lotul studiat care au primit un singur tip de antibiotic sistemic concomitent cu tratamentul specific și 6 (2%) pacienți au urmat o schemă ce conținea 2 tipuri de antibiotice sistemice.

Din totalul de 221 pacienți aflați în lotul studiat doar 20 (9%) au beneficiat de **transplant de materii fecale**. Precizez că în perioada de studiu în România era la nivel de început această metodă de tratament, în Constanța fiind efectuată pentru prima dată la nivel de tară doar de un singur medic gastroenterolog.

Analiza evoluției cazurilor a arătat că în ceea ce privește **recăderile** acestea au apărut la 37 (17%) dintre pacienți din totalul de 221 la cel mult 8 săptămâni după terminarea tratamentului specific etiologic.

Mortalitatea intraspitalicească în lotul studiat de pacienți a fost mică, de 1,3% (3 pacienți).

Pentru a afla gradul de severitate am folosit calculul scorului ATLAS.

Din cauze materiale, limitările în calculul **scorului ATLAS** au fost mari. Am putut calcula scorul la un numar de 30 pacienți (14%). Cei mai mulți, 22 (10%) au avut scorul între 1 și 5, arătând o afectare medie de boală și 8 pacienți (4%) au arătat o afectare severă cu un scor ATLAS cuprins între 6 și 10.

Durata medie de spitalizare a fost de 9.67 zile.

În continuare am realizat o **analiză comparativă** a diferitelor caracteristici la pacienții cu recăderi versus cei fără recăderi în încercarea de a afla dacă există un pattern al recăderilor în infecția cu CD la nivelul Spitalul de Boli Infecțioase Constanța.

Analiza comparativă a **caracteristicilor demografice și epidemiologice** la pacienții din cele două categorii, care au avut **recăderi** față de cei **fără recăderi** arată particularități dar care nu sunt semnificative statistic.

Analiza comparativă a **caracteristicilor clinice şi paraclinice** la pacienţii din cele două categorii analizate, cu **recăderi** față de cei **fără recăderi** a arătat că valoarea albuminei serice nu se corelează cu apariția recăderilor. Hipoalbuminemia este prezentă la pacienții fără recăderi.

Celelalte constante (temperatura la internare, numarul de leucocite, procalcitonina, ureea, creatinina) nu au influențat apariția recăderilor în studiul actual.

Analiza comparativă a caracteristicilor terapeutice a arătat:

Din totalul de 187 pacienți care nu au primit tratament etiologic cu vancomicină pentru CD în **schemă prelungită, descaladată**, un număr de 36(19%) pacienți au prezentat **recăderi** la cel

mult 8 saptămâni de la încheierea tratamentului. Din cei 29 pacienți care au fost tratați cu vancomicină în shema prelungită, cu doze scăzute treptat, 1(3%) pacient a prezentat **recădere**. Între proporţia pacienților care au prezentat recadere în grupul celor cu tratament descaladat și proporţia pacienților care au prezentat recadere în grupul celor fără tratament descaladat se consideră că există diferenţe semnificative statistic: $p = 0.020 < \alpha = 0.05$.
Astfel se trage concluzia că tratamentul prelungit cu vancomicină, cu doze scăzute treptat previne recăderile ICD.

Există diferenţe semnificative între **valoarea medie a duratei de spitalizare** la pacienţii care au prezentat **recaderi** (7.95 zile) și valoarea medie a duratei de spitalizare înregistrată la pacienţii care **nu au prezentat recaderi** (9.67 zile).

Acest lucru arată gravitatea formelor de boală și astfel necesitatea unei perioade mai mari de spitalizare chiar și la primele episoade de ICD.

În literatura de specialitate sunt citate ca factori de risc în recăderile cu CD vârsta peste 65 ani, utilizarea antibioticelor, supresia acidului gastric și infecția cu o tulpină hipervirulentă (12,13,14,).

În **Studiul 2** am efectuat o evaluare a **calitații vieții** la pacienții cu diagnosticul de infecție cu CD, considerând utilă evaluarea pacienților din punct de vedere al influenței ICD. Am urmărit impactul bolii asupra calității vieții pacienților.

Calitatea vieții în legătură cu sănătatea este un concept nou, cu multe definiții. Încorporează aspecte negative și pozitive ale starii de bine și ale vieții individului. Boala are impact important asupra vieții pacienților. Caracteristicele socio-demografice sunt influențate de evoluția clinică, de rata complicațiilor și de mortalitate. Astfel dizabilitatea funcțională, invaliditatea, inserția socială, dezvoltarea psihosomatică sunt influențate de boală.

Eșantionul a fost format dintr-un numar de 54 de pacienți care au fost internați în spital în perioada ianuarie 2014- decembrie 2016 la Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Constanţa.

Am analizat din punct de vedere psiho-social şi somatic afectarea calităţii vietii pe baza unui test specific (**Rotterdam Symptom Checklist)**. Chestionarul cuprinde scala suferinței fizice produsă de boală, scala suferinței psihice generată de boală și scala activităților zilnice/cotidiene.

La secțiunea **Aspecte somatice** din totalul de 54 de pacienți, în categoria de răspuns **„Mult”** au fost încadrați 24 (44%) pacienți și în categoria de raspuns **„Foarte mult”** au fost încadrați 30 (56%) pacienți.

La secțiunea **Stabilitate/instabilitate emoțională**, din totalul de 54 de pacienți, în categoria **„Mult”** au fost încadrați 20 (37%) pacienți și în categoria **„Foarte mult”** au fost încadrați 34(63%) pacienți.

La secțiunea **Anxietate**, din totalul de 54 de pacienți, în categoria **„Mult”** au fost încadrați 21(39%) pacienți și în categoria **„Foarte mult”** au fost încadrați 33(61%) pacienți.

La secțiunea **Depresie**, din totalul de 54 de pacienți, în categoria **„Mult”** au fost încadrați 16(29%) pacienți și în categoria **„Foarte mult”** au fost încadrați 38 (70%) pacienți.
Acest lucru arată o afectare profundă a calității vieții la pacienții cu ICD. Astfel, studiul efectuat evidențiază faptul că ICD alterează grav calitatea vieții, majoritatea pacienților afirmând dificultăți și discomfort fizic și psihic.

La **analiza dintre caracteristicile legate de sex și afectarea psiho-somatică** pentru toate secţiunile analizate nu au fost indicate diferenţe semnificative între răspunsurile date de barbaţi și răspunsurile date de femei.

Astfel, la secţiunea **Aspecte Somatice** scorul obţinut de cei 54 de pacienți investigaţi a fost cuprins între 22 şi 57 de puncte, cu un punctaj mediu de 40.

Punctajele obținute de 22 de pacienţi de sex **masculin** investigaţi a fost cuprins între 25 şi 57 de puncte, cu un punctaj mediu de 38.

Punctajele obținute de cei 32 de pacienţi de sex **feminin** investigaţi au fost cuprins între 22 şi 57 de puncte, cu un punctaj mediu de 41. Între cele două variabile aflate în studiu **Sex** si **Aspecte Somatice nu există** o relaţie de dependenţă.

La secţiunea **Stabilitate/Instabilitate emoţională** scorul obţinut de cei 22 de pacienti de sex **masculin** investigaţi a fost cuprins între 9 și 21 de puncte, cu un punctaj mediu de 13. Din cei 32 de pacienţi de sex **feminin** investigaţi scorul obţinut a fost cuprins între 7 şi 23 de puncte, cu un punctaj mediu de 14. La **analiza corelației** dintre cele două variabile aflate în studiu **Sex** si **Stabilitate/Instabilitate Emoţională există** o relaţie de dependenţă. Astfel, riscul de a avea pacienţi de sex **Masculin** pentru care gradul de **Stabilitate/Instabilitate Emoţională** a fost considerat **„Foarte mult"** este de **3.59 ori mai mic** decât riscul de a avea pacienţi de sex **Feminin** cu acelaşi grad de **Stabilitate/Instabilitate Emoţională**. Se deduce astfel că femeile sunt afectate mai mult pe latura emoțională față de bărbați în context de ICD.

La secţiunea **Anxietate** scorul obţinut de cei 22 de pacienti de sex **masculin** investigaţi a fost cuprins între 5 și 14 de puncte, cu un punctaj mediu de 9. Din cei 32 de pacienţi de sex **feminin** investigaţi scorul obţinut a fost cuprins între 4 şi 14 de puncte, cu un punctaj mediu de 10. Se constată ca între cele două variabile aflate în studiu **Sex** si **Anxietate nu există** o relaţie de dependenţă.

La secţiunea **Depresie** scorul obţinut de cei 22 de pacienti de sex **masculin** investigaţi a fost cuprins între 6 și 18 de puncte, cu un punctaj mediu de 12. Din cei 32 de pacienţi de sex **feminin** investigaţi scorul obţinut a fost cuprins între 5 şi 19 de puncte, cu un punctaj mediu de 13. La analiza **corelației** dintre sex și Depresie se constată ca între cele două variabile aflate în studiu **Sex** si **Depresie există** o relaţie de dependenţă. Riscul de a avea pacienţi de sex **masculin** pentru care gradul de **depresie** a fost considerat **"Foarte mult"** este de **3.61 ori mai mic** decât riscul de a avea pacienţi de sex **feminin** cu acelaşi grad de **depresie**. Astfel, femeile cu ICD din lotul studiat pot dezvolta într-o mai mare măsură depresie față de pacienții bărbați.

La secţiunea **Autoîngrijire/Autonomie** scorul obţinut de cei 22 de pacienti de sex **masculin** investigaţi a fost cuprins între 4 și 16 de puncte, cu un punctaj mediu de 9. Din cei 32 de pacienţi de sex **feminin** investigaţi scorul obţinut a fost cuprins între 4 şi 15 de puncte, cu un punctaj mediu de 10.

Scorul obţinut la toate cele 30 de întrebări din prima secțiune a testului de cei 22 de pacienti de sex **masculin** investigaţi a fost cuprins între 42 și 92 de puncte, cu un punctaj mediu de 65. Din cei 32 de pacienţi de sex **feminin** investigaţi scorul obţinut a fost cuprins între 39 şi 96 de puncte, cu un punctaj mediu de 70.

Scorul obţinut la toate cele 8 de întrebări din a doua secțiune a testului de cei 22 de pacienti de sex **masculin** investigaţi a fost cuprins între 8 și 32 de puncte, cu un punctaj mediu de 20. Din cei 32 de pacienţi de sex **feminin** investigaţi scorul obţinut a fost cuprins între 8 şi 31 de puncte, cu un punctaj mediu de 22.

Scorul TOTAL obținut la test de cei 22 de pacienti de sex **masculin** investigaţi a fost cuprins între 60 și 129 de puncte, cu un punctaj mediu de 90. Din cei 32 de pacienţi de sex **feminin** investigaţi scorul obţinut a fost cuprins între 50 şi 134 de puncte, cu un punctaj mediu de 98.

La **analiza corelaţiei dintre vârstă şi afectarea psihosomatică:**

Cele două variabile sunt corelate, corelația fiind considerată pozitivă, semnificativă ($p < \alpha = 0.05$), clasificată ca slabă până la moderat. Vârsta afectează calitatea vieții.

La **analiza corelaţiei dintre vârstă şi depresie,** cele două variabile sunt corelate, corelaţia fiind considerată pozitivă, semnificativă ($p < \alpha = 0.05$), clasificată ca slabă până la moderat. Odată cu înaintarea în vârstă riscul depresiei este mai mare.

La **analiza corelaţiei dintre vârstă şi anxietate,** cele două variabile sunt corelate, corelaţia fiind considerată pozitivă, semnificativă ($p < \alpha = 0.05$), clasificată ca foarte slabă.

Corelaţia între **vârstă şi stabilitatea/instabilitate emotională**. Cele două variabile **nu** sunt corelate.

La **analiza corelaţiei dintre vârstă şi somatic** cele două variabile sunt corelate, corelaţia fiind considerată pozitivă, semnificativă ($p < \alpha = 0.05$), clasificată ca slabă până la moderat. Odată cu creșterea vârstei apare afectarea somatică în context de ICD.

Corelația între vârstă și punctajul la toate întrebările

Cele două variabile sunt corelate, corelația fiind considerată pozitivă, semnificativă ($p=0,0004$. $p < \alpha = 0.05$), clasificată ca slabă până la moderat. Vârsta afectează calitatea vieții.

Rezultatele obținute conform chestionarului de evaluare a calității vieții evidențiază o afectare semnificativă la toate aspectele (fizice și psihice) urmărite în context de ICD.

Ca o **sinteză** a discuțiilor enumerate, consider că cercetarea realizată și-a atins obiectivele propuse initial prin realizarea **studiului 1** în care, prin analizarea datelor epidemiologice și clinico-biologice au fost identificați factorii care predispun la apariția acestei afecțiuni și la evoluția ei nefavorabilă, spre recădere.

Particularitățile clinico-evolutive au fost analizate pe un numar extins de 221 de pacienți selectați pentru includerea în studiu. Rezultatele aflate reprezintă o oglindă a principalelor probleme cu care se confruntă specialiștii din domeniu în practica de zi cu zi.

Analizând informațiile epidemiologice am putut stabili proveniența infecţiei care s-a dovedit a fi asociată asistenței medicale (nosocomială) la cei mai mulți dintre pacienţi. Faptul că pacienții internați din alte unități sanitare au provenit din diverse secții/departamente/unități, arată că din punct de vedere epidemiologic, nu ne aflăm în fața unor focare de infecție cu CD, ci într-o situație endemică, cu raspândirea infecției în toate unitățile medicale și cu potential în crestere de raspandire și mai mare în comunitate.

Studiu 2 conferă elementul principal de originalitate a tezei, prin metodologia utilizată, rezultatele obținute și implicațiile practice, fiind unul din primele efectuate la nivel national și primul în regiunea Dobrogei.

De asemenea, din punct de vedere microbiologic, ribotiparea tulpinilor izolate în cadrul Laboratorului Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, reprezintă o realizare pentru Dobrogea. Identificarea prezenței ribotipului hipervirulent 027 în 99% din probele analizate în lotul studiat confirmă evoluția clinico-epidemiologică recentă, cu creșterea constantă a numarului de cazuri.

CONCLUZII

1. În cei 3 ani de desfășurare a studiului, numărul pacienților internați, diagnosticați și tratați cu infecție cu CD a fost relativ constant

2. Cercetarea prospectivă a aspectelor epidemiologice și clinico-evolutive la pacienții din lot a arătat:

- 47% dintre pacienți au avut vârsta mai mare de 60 ani
- Femeile au fost mai numeroase (63% vs 36% bărbați)
- Majoritatea pacienților au provenit din mediul urban (66% vs 33% rural)

3. Pentru infecția cu CD factorii de risc identificați au fost: contactul cu sistemul sanitar, vârsta peste 60 de ani, comorbiditățile prezente, tratamentele antibiotice anterioare, inhibitori de pompă de protoni administrați anterior, intervențiile chirurgicale în antecedente. Ponderea lor a fost semnificativă arătând cât de mare este riscul de a dezvolta ICD:

- 65% din cazuri cu sursă cunoscută au fost infecții asociate asistentei medicale, provenind din unitățile medicale ale județului. Acest lucru demonstrează că ne aflăm în fața unei evoluții endemice a acestei infecții, cu extindere îngrijorătoare în comunitate, 33% dintre pacienți provenind de la domiciliu, fără contacte recente cu sistemul sanitar
- 75% au prezentat comorbidități: boli cardiovasculare, boli de nutriție, neoplazii
- 76% dintre pacienți au primit tratamente cu antibiotice anterior debutului simptomelor digestive; cele mai frecvente clase de antibiotice au fost betalactaminele (în special cefalosporine gen 3) și fluorochinolonele. Abuzul de antibiotice este o reală problemă națională. Este extrem de importantă reducerea numărului de prescripții inutile de antibiotice, aceasta fiind principala modalitate prin care se poate realiza scăderea incidenței ICD
- Inhibitori de pompă de protoni au fost administrați anterior debutului simptomelor digestive la 31% dintre pacienţi
- 48% au avut o intervenție chirurgicală în ultime 3 luni

4. Modificările clinice și paraclinice la pacienții din lot au evidențiat, alaturi de diaree, prezența febrei (23%), leucocitoză peste 16.000 cel/mmc (15%). La pacienții la care s-a analizat procalcitonina, aceasta a fost pozitivă la 50% dintre cazuri, hipoalbuminemia (32%), ureea serică si creatinina crescute (17%)

5. Principalele modalități de diagnosticare a infecției cu CD au fost:

- Testele imuno-enzimatice (86%)
- Cultura în anaerobioză (9%)
- Confirmarea toxigenezei (61%)
- Din tulpinile circulante care au putut fi analizate aproape toate au fost reprezentate de ribotipul 027 (99%)

6. Medicamentele utilizate:

- combinația metronidazol și vancomicină a fost cea mai folosită în lotul studiat (73%)
- 15% au fost tratați cu metronidazol iar vancomicină a fost utilizată la 9% dintre pacienți.
- În 13% din cazuri tratament cu vancomicină orală a fost prescris pe o perioadă lungă de timp, descaladat, pentru a prevenii recăderile

7. Un procent de 23% dintre pacienți au primit tratament cu antibiotice sistemice concomitent cu cel specific (21% un singur tip de antibiotic, 2% 2 tipuri de antibiotice sistemice).

8. Transplantul de materii fecale a fost efectuat la 9% dintre pacienții studiați

9. Analiza evoluției cazurilor a aratat:

- 17% (n=37) au prezentat recaderi după cel mult 8 săptămâni de la încheierea tratamentului specific
- Mortalitatea intraspitalicească a fost mică, de 1% (n=3)

10. Scorul ATLAS calculat la 30 pacienți:
- 10% au avut scorul între 1 și 5
- 4% au avut scorul între 6 și 10

11. Durata medie de spitalizare a fost de 9,67 zile

12. Analiza comparativă a caracteristicilor epidemiologice și demografice ale pacienților cu recăderi vs cei fără recăderi a relevat unele diferente, dar fără semnificație statistică

13. Analiza comparativă a caracteristicilor clinice și paraclinice a pacienților cu recăderi vs cei fără recăderi a arătat:
- Între valoarea medie a albuminei serice la pacienţii care au prezentat recaderi (3.5 mg/dL) şi valoarea medie a albuminei serice înregistrată la pacienţii care nu au prezentat recăderi (2.7 mg/dL) există diferențe semnificative statistic ($p = 0.025 < \alpha = 0.05$). Hipoalbuminenia nu este corelată cu recăderilor. Malabsorbția datorată modificărilor survenite la nivelul mucoasei intestinale impune pe viitor o atenție sporită în corectarea deficitului proteic la pacienți în practica curentă.

14. Analiza comparativă a caracteristicilor terapeutice a pacienților cu recăderi vs cei fără recăderi în lotul studiat a arătat:
- rata apariției recăderilor ICD la cel mult 8 săptămâni de la terminarea tratamentului a fost semnificativ mai mică la pacienții care au fost tratați cu vancomicină oral, schema prelungită, cu doze reduse treptat comparativ cu cei care nu au fost tratați cu vancomicina oral, schema prelungită- 3% (1 din 29) față de 19% (36 din 187). Astfel se deduce că în lotul studiat prevenirea recidivelor ICD s-a facut cu vancomicină oral în schemă prelungită, descaladată. Acestă concluzie se poate extinde în practica curentă prin folosirea schemei descaladate de vancomicină orală la toți pacienții cu risc mare de recădere cu CD încă de la primul episod și eventual adaugarea în ghidul național de tratament a acestei opțiuni.

15. Există diferenţe semnificative statistic între valoarea medie a duratei de spitalizare la pacienţii care au prezentat recaderi (7.95 zile) şi valoarea medie a duratei de spitalizare înregistrată la pacienţii care nu au prezentat recaderi (9.67 zile).

16. În studiul care analizează afectarea calității vieții din punct de vedere psihosocial și somatic la pacienții infectați cu CD se evidențiază faptul că este alterată grav calitatea vieții, aproape toți pacienții afirmând dificultăți, disconfort fizic și psihic pe cele 3 scale urmărite (scala suferinței fizice produsă de boală, scala suferinței psihice generată de boală și scala activităților zilnice/cotidiene). Din totalul de 54 pacienți la secțiunile:
- Aspecte somatice în categoria de răspuns „Mult" au fost încadrați 44% pacienți și în categoria de raspuns „Foarte mult" au fost încadrați 56% pacienți.
- Stabilitate/instabilitate emoțională în categoria „Mult" au fost încadrați 37% pacienți și în categoria „Foarte mult" au fost încadrați 63% pacienți.
- Anxietate în categoria „Mult" au fost încadrați 39% pacienți și în categoria „Foarte mult" au fost încadrați 61% pacienți.
- Depresie în categoria „Mult" au fost încadrați 29% pacienți și în categoria „Foarte mult" au fost încadrați 70% pacienți.

17. La analiza corelației dintre cele două variabile aflate în studiu, Sex si Stabilitate/Instabilitate Emoţională rezultatele obtinute arată ca riscul de a avea pacienţi de sex masculin pentru care gradul

de Stabilitate/Instabilitate Emoţională a fost considerat "Foarte mult" este de 3.59 ori mai mic decât riscul de a avea pacienţi de sex feminin

18. La analiza corelației dintre cele două variabile aflate în studiu Sex și Depresie rezultatele obținute au arătat că riscul de a avea pacienţi de sex masculin pentru care gradul de depresie a fost considerat „Foarte mult" este de 3.61 ori mai mic decât riscul de a avea pacienţi de sex feminin

19. La analiza corelaţiei dintre Vârstă şi Somatic, Vârstă şi Anxietate, Vârstă şi Depresie, cele două variabile sunt corelate, corelaţia fiind considerată pozitivă, semnificativă ($p = 0.0009$. $p < \alpha = 0.05$), ($p = 0.0451$. $p < \alpha = 0.05$), ($p = 0.0052$. $p < \alpha = 0.05$).

20. Corelația între Vârstă și punctajul la toate întrebările chestionarului a arătat că cele două variabile sunt corelate, corelaţia fiind considerată pozitivă, semnificativă ($p=0,0004$. $p < \alpha = 0.05$). Pe scala suferinței fizice produsă de boală, a scalei suferinței psihice generată de boală și a scalei activităților zilnice/cotidiene afectarea calității vieții la pacienții ICD este influențată de vârstă

21. Datele obținute atrag atenția asupra necesității unei bune colaborări între medici și psihologii spitalelor pentru supravegherea, consilierea psihologică și sprijinul acordat pacienților cu ICD a căror afecțiune afectează în foarte mare masură calitatea vieții. Dizabilitatea funcțională, invaliditatea, dezvoltarea psihosomatică dar și inserția socială sunt influențate de boală și doar o bună gestionare a consilierii psihologice restabilește echilibrul psihologic odată cu *restitutio ad integrum*.

22. ICD rămâne o problemă de sănătate publică importantă, care impune intensificare măsurilor de prevenție și control, cu atat mai mult cu cât complexitatea bolii și implicațiile ei în afectarea calității vieții pacienților poate crea o provocare pe termen lung asupra sistemelor de asistență medicală.

BIBLIOGRAFIE

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, bacillus difficilis. Am J Dis Child. 1935;49(2):390–402.
2. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. N Engl J Med. 2008 Oct;359(18):1932–40.
3. 3 Larson HE, Parry J V, Price AB, Davies DR, Dolby J, Tyrrell DA. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. Br Med J. 1977 May;1(6071):1246–8.
4. Peikin SR, Galdibini J, Bartlett JG. Role of Clostridium difficile in a case of nonantibiotic-associated pseudomembranous colitis. Gastroenterology. 1980 Nov;79(5 Pt 1):948–51;
5. Finney JMT. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. In 1983.
6. Reiner L, Schlesinger Mj, Miller GM. Pseudomembranous colitis following aureomycin and chloramphenicol. AMA Arch Pathol. 1952 Jul;54(1):39-67
7. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. Ann Intern Med. 1974 Oct;81(4):429-33
8. 1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. 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 May;31(5):431–55.
9. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. JAMA Intern Med. 2013;173(14):1359-1367
10. Aronsson B, Möllby R, Nord CE. Diagnosis and epidemiology of Clostridium difficile enterocolitis in Sweden. *J Antimicrob Chemother*. 1984;14 Suppl D:85-95.
11. Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increasing Age Has Limited Impact on Risk of *Clostridium difficile* Infection in an Elderly Population. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):ofy160.
12. Song, Jung Hoon, and You Sun Kim. "Recurrent Clostridium Difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention." *Gut and Liver* 1 Jan. 2019: 16–24.
13. Mendo-Lopez, R. *et al.* Recent developments in the management of recurrent Clostridioides difficile infection. *Anaerobe*, 2020; 62.
14. Karaoui, W. R. *et al.* Incidence, outcome, and risk factors for recurrence of nosocomial Clostridioides difficile infection in adults: A prospective cohort study. *Journal of Infection and Public Health*, 2020; 13, 485–490.