

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 1.6.2023.		
Орг. јед.	Број	Образац 3

ferdof

ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске дисертације

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 12.5.2023.

Број одлуке: 18/3.381/23

Чланови комисије:

1.	Др Властимир Влатковић	Ванредни професор	Интерна медицина
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		Предсједник
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2.	Др Маја Травар	Ванредни професор	Медицинска и клиничка микробиологија
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		Члан
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3.	Др Јелена Павловић	Доцент	Сестринство
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Фоча Универзитета у Источном Сарајеву		Члан
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
4.	Др Нада Бањац	Редовни професор	Ургентна медицина
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		Резервни члан
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ					
Име, име једног родитеља, презиме: Дарија (Анђелко) Кнежевић					
Датум рођења: 27.9.1976.					
Мјесто и држава рођења: Бања Лука; Босна и Херцеговина					
2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије					
Година уписа:	2007.	Година завршетка:	2011.	Просјечна оцјена током студија:	9,22
Универзитет: Универзитет у Бањој Луци					
Факултет/и: Медицински факултет					
Студијски програм: Здравствена нега					
Стечено звање: Дипломирани лекар - 240 ECTS лабораторијска дијагностика					
2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије					
Година уписа:	2013.	Година завршетка:	2016.	Просјечна оцјена током студија:	9,75
Универзитет: Универзитет у Бањој Луци					
Факултет/и: Медицински факултет					
Студијски програм: Здравствена нега					
Назив завршног рада другог циклуса или магистарске тезе, датум одбране: "Улога медицинске сестре у превенцији инфекција изазваних мултирезистентним бактеријама"; 21.7.2016.					
Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе: сестринство					
Стечено звање: Магистар здравствене неге - 60 ECTS					
2.3. Студије трећег циклуса					
Година уписа:	2017.	Број ECTS остварених до сада:	120 ECTS	Просјечна оцјена током студија:	9,81
Факултет/и: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци					
Студијски програм: Биомедицинске науке					
2.4. Приказ научних и стручних радова студента					
РБ	Подаци о референци				Категорија ¹
1.	Knežević D, Jović D, Egeljić-Mihailović N, Dobrovoljski D, Petković M. Nurses' knowledge of incontinence-associated dermatitis: the influence of a planned educational programme. Kontakt. 2023; 25(2):1-8.				Web of Science, SCOPUS,

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС”, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС”, бр. 102/14) односно припадност рада часописима индексираним у свјетским цитатним базама.

DOI:10.32725/kont.2023.015	DOAJ		
<p>Ова студија је имала за циљ да побољша знање о дерматитису повезаном са инконтиненцијом (ИАД) код медицинских сестара које његују болнички лијечене пацијенте са фекалном инконтиненцијом (ФИ). Ради се о дескриптивној истраживачкој студији пресека у којој је за процјену знања о ИАД кориштен дизајн једне групе прије и после тестирања. У студију је укључено 60 медицинских сестара, а образовне сесије о ИАД трајале су око 60 минута и укључивале су теме које су се односиле на дефиницију, превенцију и лијечење ИАД. За тестирање разлика знања о ИАД код медицинских сестара коришћен је McNemar тест и Wilcoxon's matched-pairs тест. Након проведене едукације, медицинске сестре и техничари показали високо статистички значајно боље знање о ФИ и њеном утицају на појаву ИАД као и могућности превенције и лијечења ($p < 0,001$). Просјечна вриједност укупног скорa на тесту знања је била значајно већа након извршене едукације ($8,66 \pm 1,50$) у односу на просјечне вриједности укупног скорa на тесту прије извршене едукације ($6,82 \pm 1,50$). Уочено је да су медицинске сестре показале боље знање у класификацији, факторима ризика, превенцији и лијечењу ИАД након едукације. Неопходно је да континуирано процјењује знање о ИАД код медицинских сестара како би се могли планирати едукативни програми, а све у сврху бољег исхода лијечења пацијената.</p>			
Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1166 821 1281 913"><u>ДА</u></td> <td data-bbox="1281 821 1370 913">НЕ</td> </tr> </table>	<u>ДА</u>	НЕ
<u>ДА</u>	НЕ		
РБ			
2.	<p>Knežević D, Jović D, Petković M. The impact of introducing a nursing education protocol on the incidence of <i>Clostridium difficile</i> infections in the hospital environment: a quasi-experimental study. NSC Nursing. 2023; 2(4):62-84. DOI: 10.32549/OPI-NSC-89</p>		
<p>Промјенљива епидемиологија, повећана вируленција <i>Clostridium difficile</i> и употреба антимикробних лијекова последњих година представљају изазов за лијечење ових инфекција у здравственим установама. Побољшање свеобухватног знања о превенцији и контроли <i>C. difficile</i> инфекција (CDI) код медицинских сестара може да буде једна од стратегија која ће да помогне у смањењу стопе инциденције CDI у болничкој средини. Циљ овог истраживања био је развијање, провођење и процјена протокола за превенцију CDI у болничкој средини кроз едукацију медицинских сестара. У овој студији коришћен је квази-експериментални пре-тест–пост-тест дизајн, који је проведен у болници терцијарног нивоа здравствене заштите, Бања Лука, Босна и Херцеговина. Образовни модули садржавали су детаљно описане мјере превенције за спречавање ширења CDI, а токсини <i>C. difficile</i> у фецесу одређени су лабораторијски ензимским имунотестовима. У истраживање је укључено 60 медицинских сестара. Постојала је статистички значајна разлика ($p = 0,001$) у оцјени знања у односу на искуство у пракси и на степен образовања прије едукације. Медицинске сестре су показале високо статистички значајно ($p < 0,001$) боље знање о <i>C. difficile</i> и превенцији CDI на тесту након едукације. Прије едукације медицинских сестара о мјерама превенције CDI инциденција је износила 11,04 на 10.000 пацијент болничких дана, након едукације 6,49. Резултати ове студије су показали да континуирана медицинска едукација о CDI може да допринесе повећању знања и свијести о важности превенције CDI.</p>			
Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1166 1766 1281 1854"><u>ДА</u></td> <td data-bbox="1281 1766 1370 1854">НЕ</td> </tr> </table>	<u>ДА</u>	НЕ
<u>ДА</u>	НЕ		

РБ	Подаци о референци	Категорија
3.	Knežević D, Jović D, Petković M. Epidemiological and Clinical Characteristics of Patients with Healthcare - Associated Clostridioides Difficile Infection Before and During the COVID-19 Pandemic. <i>Scr Med.</i> 2023; 54(1):19-27. DOI: 10.5937/scriptamed54-42419	Прва категорија DOAJ, SCOPUS

Дијареја која се јавља као последица присуства *Clostridioides difficile* се углавном манифестује као болничка инфекција и то обично након лијечења са антибиотицима. Циљ ове студије био је да се процени учесталост, карактеристике и исходи болнички лијечених пацијената са *Clostridioides difficile* инфекцијом (НА - CDI) прије и током COVID-19 пандемије. Ова ретроспективна кохортна студија обухватила је пацијенте старије од 18 година, који су задовољили НА - CDI дефиницију случаја. Дијагноза НА - CDI је постављана доказивањем токсина А и токсина В из узорак столице помоћу имонохроматографског теста и Polymerase Chain Reaction (PCR). Инциденција НА - CDI се значајно смањила од периода прије COVID-19 до периода COVID-19 (11.04 на 10,000 наспрам 6.49 на 10,000, $p < 0.001$). Прије постављања дијагнозе НА - CDI 41,4% пацијента користило у терапији један антибиотик, 25,9% је користило два и 11,2% је лијечено са три и више антибиотика. Скоро половина примјењиваних антибиотика је била из групе која представља висок ризик на настанак НА - CDI. Анализа мултиваријабилне логистичке регресије показала је да су старија животна доб ($OR = 3.4$; 95%CI = 0.9-12.4; $p = 0.038$) и компликован ток болести ($OR = 11.8$; 95% CI = 2.6-53.6; $p \leq 0.001$) били повезани са већим ризиком за смртни исход. Инциденција НА - CDI се смањила током посматраног периода COVID-19 пандемије, међутим није пронађена јасна повезаност утицаја пандемије на смањењем инциденције. Због неповољног исхода лијечења НА - CDI пацијената током COVID-19 пандемије, неопходна је рационална примјена антибиотика.

Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације

ДА

НЕ

РБ	Подаци о референци	Категорија
4.	Knežević D, Petković M. Faecal Transplantation and Clostridioides difficile Infection. <i>Scr Med.</i> 2021;52(3):215-23. DOI: 10.5937/scriptamed52-32752	Прва категорија DOAJ, SCOPUS

Трансплатација фекалног микробиота (*енгл.* Fecal Microbiota Transplantation, FMT), позната и као трансплантација фецеса или фекална бактериотерапија, представља уношење суспензије фецеса здравог даваоца у дебело цријево пацијента. Више од 100 милијарди симбиотских микроорганизама налази се у и на човјеку, што је у просјеку десет пута више од процјењеног броја ћелија организма човјека. Већина ових микроорганизама насељена је у гастроинтестиналном тракту (ГТ), који садржи, око 150 пута више гена (микробиом), него што се налази у људском геному, па се ова сложена заједница ГТ назива цријевни микробит. Прекомјеран раст *Clostridium difficile* у цријевном микробиоту доводи до појаве дијареје и једна је од најчешћих компликације након примјене антибиотика и тренутно растућа пријетња јавном здрављу. Захваљујући отпорности својих спора (отпорне су на већину дезинфицијенса), *C. difficile* може дуго да преживи у спољашњој средини, што му омогућава да се дуго задржи у околини пацијента. Може да се нађе на различитим површинама у болници са којима болесници долазе у контакт, али једнако тако и на рукама, одјећи и обући медицинског особља, које према истраживањима има једну од важнијих улога у ширењу заразе. Циљ фекалне трансплантације је да се постигне обнова цријевне флоре оболеле особе преношењем бактерија цријевне флоре здравог даваоца. Метода FMT један је од

важнијих, новијих приступа за лијечење инфекција које изазива *C. difficile*. Пошто се *C. difficile* сматра опортунистичком бактеријом, која узрокује болест у условима дисбиозе, обнављање здраве цријевне микрофлоре омогућава потискивање токсичног соја *C. difficile* анаеробним бактеријама нормалне цријевне микрофлоре са пратећим изљечењем. Фекални узорак за трансплантацију може да се припреми као свијеж, смрзнут или у облику желатинозних капсула. Тренутне методе трансплантације фецеса, које се користе су: а) за горњи дио гастроинтестиналног тракта то је ендоскопија, преко назодуоденалне сонде или гутањем желатинозне капсуле, б) за почетни дио дебелог цријева то је колоноскопија, ц) за завршни дио дебелог цријева то је клизма, ректална сонда или сигмоидоскопија. Медицинске сестре имају важну улогу у њези пацијената са *C. difficile* инфекцијом (CDI) којима је урађена FMT, нарочито ако су ти пацијенти смјештени у јединици интензивног лијечења. Ентеричне превентивне мјере и правилна изолација пацијената са CDI неки су од најважнијих поступака њега ових пацијената.

Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		ДА	НЕ
---	--	-----------	-----------

РБ	Подаци о референци	Категорија
5.	Кнежевић D, Trifunović S, Dobrovoljski D. Preventivne procedure tokom COVID epidemije namenjene medicinskim sestrama u bolnici za akutnu negu: iskustva iz Republike Srpske. Sestrinska reč. 2021;24(82):4-9.	DOAJ

Епидемија COVID-19 обољења представљала је велику пријетњу јавном здрављу. Вирус SARS-CoV-2 наставља са глобалним ширењем, тако да тачан глобални број инфицираних или умрлих од COVID-19 обољења тек треба процијенити или тачно избројати. Медицинске сестре увијек су имале важне задатке у превенцији и контроли инфекција, изолацији и заштити јавног здравља. Рад медицинских сестара у вријеме COVID-19 епидемије ствара историју сестринства. Медицинске сестре су више од годину дана на првој линији одбране од вируса SARS-CoV-2 и многе од њих су већ на ивици издржљивости, како физичке, тако и менталне снаге. Професионална сигурност је кључна за рад медицинских сестара које се свакодневно сусрећу директно са опасностима од инфекције. Циљ овог рада је приказати поступке и мјере које користе медицинске сестре из Републике Српске, а могу да помогну у смањењу глобалног преноса инфекције. Поредити неке земље у Европи и борбу са епидемијом, Република Српска је одржала број потврђених случајева у нивоу који се може контролисати. Превентивне мјере су једине које могу да зауставе ширење нове инфективне болести. У нашој највећој здравственој установи терцијарног нивоа издат је већи број ковид процедура намјењених медицинским сестрама и осталим здравственим радницима. Медицинске сестре заједно са осталим здравственим професионалцима активно су укључене у интервенције око COVID-19 и биће један од кључних фактора у заустављању пандемије.

Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		ДА	НЕ
---	--	-----------	-----------

3. УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Наслов докторске дисертације: Утицај увођења протокола едукације медицинских сестара на учесталост инфекција узрокованих *Clostridium difficile* у болничкој средини
2. Научно поље и ужа научна област: Здравствене науке
3. Теме докторске дисертације мр Дарије Кнежевић на тему „Утицај увођења протокола едукације медицинских сестара на учесталост инфекција узрокованих *Clostridium difficile* у

болничкој средини“ је прихваћена од стране Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Одлуком број:18/3.306/2020 од 27.04.2020.; број: 18/3.368/2020. од 15.05.2020. и број: 02/04-3.1082-27/2020. од 28.05.2020.

4. Извјештај Комисије о оцјени подобности теме, кандидата и испуњености услова за менторство за израду докторске дисертације на Медицинском факултету за кандидата мр Дарије Кнежевић на тему „Утицај увођења протокола едукације медицинских сестара на учесталост инфекција узрокованих *Clostridium difficile* у болничкој средини“ прихваћен је од стране Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Одлуком број:18/3.545/2020 од 09.07.2020 и Сената Универзитета у Бањој Луци је Одлуком број: 02/04-3.1604-26/2020 од 23.07.2020.

5. Садржај докторске дисертације:

Докторска дисертација мр Дарије Кнежевић написана је латиничним писмом фонт *Times New Roman*, величине 12 са проредом 1,5, на 195 страници, формата А4. У складу са методологијом писања докторске дисертације садржај је изложен у следећим поглављима:

- На почетку докторске дисертације се налази првих 10 страна које нису нумерисане, а укључују: насловну страну (српски и енглески језик), попис чланова Комисије за одбрану докторске дисертације, резиме на српском и енглеском језику, као и садржај дисертације.

Садржај урађене докторске дисертација је изложен у 8 поглавља, а то су:

- Увод, написан на 35 страна;
- Циљ истраживања, написан на једној страни;
- Хипотеза истраживања, написана на једној страни;
- Методе истраживања и испитаници, написане на 11 страна;
- Резултати истраживања, написани на 61 страни;
- Дискусија, написана на 31 страни;
- Закључци, написани на 3 стране;
- Литература, наведена на 21 страни.

Иза докторске дисертације се налазе 31 стране које садрже:

- Прилоге (5);
- Попис скраћеница;
- Биографију кандидата;
- Потписану Изјаву о ауторству (Изјава 1);
- Потписану Изјаву којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном (Изјава 2);
- Потписану Изјаву о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације (Изјава 3);

6. Докторска дисертација садржи 57 табела и 24 слика. Анализом пописа литературе јасно се види да је кандидат проучавао радове домаћих и иностраних аутора који су од значаја за тематику пратећи најновија истраживања из области дисертације. У попису кориштене литературе наведена су 326 извора која су цитирана према Ванкуверском стилу.

4. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

1. Проблем, предмет, циљ и хипотеза истраживања

Истраживање под називом " Утицај увођења протокола едукације медицинских сестара на учесталост инфекција узрокованих *Clostridium difficile* у болничкој средини" бирано је из разлога што хоспитализовани пацијенти имају повећан ризик за настанак инфекција узрокованих *Clostridium difficile* (енгл. *Clostridium Difficile Infection*, CDI). Измјењена вируленција сојева *C. difficile* и повећана употреба антимикробних лијекова последњих година

представљају изазов за лијечење ових инфекција у здравственим установама. Због промјенљиве епидемиологије *C. difficile*, било је потребно образовати медицинске сестре о провођењу мјера превенције приликом контакта са пацијентима који имају CDI како би се спријечило ширење *C. difficile* код хоспитализованих, на њихову породицу и саме медицинске сестре. Такође и због тренутно доступних лабораторијских тестова за дијагностиковање *C. difficile* који не разликују симптоматску CDI од асимптоматске, битан је и избор репрезентативног узорка фецеса. Континуирана едукација медицинског особља, као и праћење повратних информација, неопходни су како би се смањило проценат непотребних тестирања. Из наведеног развијено је истраживачко питање: „Да ли ће протокол мјера усмјерених на његу болесника са CDI засновану на доказима, довести до смањења CDI код хоспитализованих?“ Циљ овог истраживања је био развијање, провођење и процјена протокола за превенцију инфекција узрокованих са *C. difficile* кроз образовање медицинских сестара у циљу бољег исхода лијечења и смањења стопе инциденције инфекција узрокованих са *C. difficile*. На основу проблема истраживања јасно и прецизно је постављена радна хипотеза: "Након проведеног образовања, знање медицинских сестара о превенцији и контроли *C. difficile* инфекцијама је било значајно веће од основног знања, што је довело до успјешнијег провођења превентивних мјера и смањења стопе инциденције *C. difficile* инфекција".

2. Кратак преглед претходних истраживања и литературе

Clostridium difficile (*Clostridioides*, по класификацији из 2016. године) је један од водећих узрочника инфекција повезаних са здравственом заштитом, које нарочито погађају старије и хоспитализоване. Инфекција колоне Грам позитивном бактеријом *C. difficile* (CDI) може бити опасна по живот и готово 20% болесника је колонизовано овом бактеријом током хоспитализације, а међу њима више од 30% добије дијареју [1–3]. Након ширења високовирулентних сојева, понајвише риботипа 027 (*енгл.* ribotype 027, North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 или restriction endonuclease analysis group BI, NAP1/027/BI) примјешан је пораст тешких случајева, што су показале студије из Европе и Сјеверне Америке [4,5]. Споре које *C. difficile* ствара као заштитни облик тешко је уништити и оне доприносе повећању стопе инфекције [6]. Проблем представљају и рецидиви инфекције који се јављају код 25% свих случајева CDI, доприносећи још већем угрожавању здравља пацијената [7]. Недавне епидемиолошке и молекуларне студије наводе на то да су значајни путеви преношења болничке инфекције повезани са асимптоматским клицоношама *C. difficile*, а мали проценат са симптоматским [8,9]. Ове инфекције код хоспитализованих доводе до продуженог боравка у болници, неповољних исхода и повећања трошкова. Изазов за превенцију CDI у здравственим установама представља и то што се углавном ради о пацијентима старије животне доби (>65 година), са когнитивним поремећајима, присуством коморбидитета, честом инконтиненцијом фецеса, ограниченом броју једнокреветних соба и недостатку погодних средстава за хигијену руку [10].

CDI присутна је у болничком окружењу дуже од 50 година, али у последње двије деценије у свијету представља један од растућих јавноздравствених проблема. Због тога је Центар за контролу и превенцију болести (*енгл.* Centers for Disease Control and Prevention, CDC) описује као „пријетeћу инфекцију због могућности појаве *C. difficile* високоотпорног на антибиотике“ [11,12]. Истраживање преваленције обољења повезаних са здравственом заштитом и употребом антибиотика Европског центара за превенцију и контролу инфекција (*енгл.* European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) у болницама за акутне поремећаје здравља препознао је *C. difficile* као осмог најчешћег пријављеног микроорганизма [13]. Препознајући значај ових инфекција, ECDC је током 2016. године развио протокол и покренуо активни надзор над инфекцијама повезаним са *C. difficile*. Република Србија је крајем 2018.

године покренула овај надзор, док се Босна и Херцеговина још увијек није прикључила. Овај надзор би омогућио да се процјени учесталост инфекција у болницама за акутне поремећаје здравља, да се упореде стопе са другим болницама у земљи и Европи, процјене нежељени исходи инфекција, укључујући и смрт, и промовише увођење дијагностичких поступака који имају високу дијагностичку тачност, као и утврђивање нових риботипова помоћу ланчане реакције полимеразе (енгл. Polymerase Chain Reaction, PCR) [14]. Према тренутно доступним подацима ECDC објављеним 2018. године, просјечна инциденција CDI била је највећа у болницама терцијарног нивоа здравствене заштите (5,8 случајева/10.000 пацијент-дана). Естонија (12,93 случајева/10.000 пацијент-дана), Литванија (7,88 случајева/10.000 пацијент-дана) и Пољска (6,18 случајева/10.000 пацијент-дана) имале су највећу стопу инциденције болничке CDI. Најнижа стопа инциденције болничке CDI била је у Аустрији (1,64 случајева/10.000 пацијент-дана), а затим у Литванији (1,71 случајева/10.000 пацијент-дана) и Енглеској и Шкотској (1,99 случајева/10.000 пацијент-дана) [15].

У посљедњих неколико година објављени су бројне стручне и научне публикације о CDI, гдје је велика већина дала опште податке о самом микроорганизму, броју CDI случајева, методама дијагностификовања *C. difficile*, лијечењу пацијената и методама контроле инфекције [16–18]. Међутим, много мање радова говори о питањима која се тичу знања здравствених радника о CDI, етиологији CDI у здравственим установама, трошковима лијечења CDI пацијената и одговорности болничког тима за обуку и надзор на медицинским особљем. Да би здравствене установе несметано могле да функционишу, важно је да запослени буду свјесни чињенице да понекад наизглед безначајно кршење процедура или хигијенских правила може да има озбиљне посљедице у виду епидемије, што заузврат може довести до потпуног затварања одјељења [19,20].

Литерарни подаци указују да поједини индивидуални и социо-демографски фактори, укључујући знање, дужину радног стажа или радног искуства, пол и врсту професије утичу на поштовање процедура превенције и контроле инфекција [21]. Међутим, чак и када се поштују протоколи превенције инфекција у болницама, може да повремено дође до појаве епидемије било које инфективне болесте укључујући и CDI. Због тога је важно да медицинске сестре обављају знање како превенирати болничке инфекције, те о контроли и управљању инфекцијама у здравственим установама [22]. Континуирани образовни програми, стручно усавршавање и обезбјеђивање доступности потребних смјерница су битни кораци за унапређење знања и праксе медицинских сестара у вези с превенцијом болничких инфекција [23,24]. Различите едукативне стратегије се примјењују како би се побољшало знање и пракса код медицинских сестара о контроли инфекција. Неке од најчешће примјењиваних метода су квази-експериментална истраживања у којима су контролне и циљне групе подвргнуте и дидактичким и практичним сесијама, обуци заснованој на унапријед припремљеним сценаријима, е-учење са упитником и фокусним групним дискусијама, те учење потпомогнуто рачунаром у образовању о контроли инфекција [25]. Неколико недавно објављених истраживања која су проведена у Енглеској, Пољској, Сједињеним Америчким Државама и Јужној Африци показују да знање медицинских сестара о CDI није задовољавајуће [18,19,26–28]. С обзиром на то да постоје разлике садржаја и врсте обуке (нпр. стандардизованом курикулум, образовном програму, клиничком искуству), у трајању, као и у оцјењивању и признавању/акредитацији, стручњаци истичу да је неопходна хармонизација едукативних програма о превенцији и контроли инфекција намјењеним медицинским сестрама и љекарима у европским земљама [29].

У истраживању White и сар. (2020.) је приказано како се на основу циљане процјене превенције CDI могу да планирају одговарајуће мјере превенције. За рано препознавање и

изолацију CDI пацијената као и за правилно тестирање узорака на *C. difficile*, здравствени систем је организовао едукацију особља, побољшао постојеће алгоритме CDI тестирања који се односе на узимање узорака за медицинске сестре и лабораторијско особље. Осим тога, побољшана је и електронска, медицинска документација која се односи на попуњавање лабораторијске упутнице приликом наручивања теста за *C. difficile* [30]. У истраживању Pate и сар. (2019.) након проведених стратегија превенције заснованој на доказима и едукацији особља, дошло је до смањења стопе CDI са 8,4% у првом тромесјечју 2015. године на 6,0% у четвртном тромесјечју 2017. године [31]. Након проведених образовних модула и увођења превентивних пакета у Универзитетској болници у Бостону стопе инциденције CDI су се за 40% смањиле након интервенције, од 1,10 случајева на 1.000 пацијент-дана прије интервенције до 0,66 случајева на 1.000 пацијент-дана након интервенције [32]. Већина болница широм свијета ради спречавања ширења CDI у својим установама примјењује групне интервенције које се међусобно разликују по врсти примјењених метода, нивоу доказа и учинку. Резултати истраживања Soropa и сар. (2019.) су показали да примјена мултимодалне стратегије едукације повезана са значајним порастом пријављивања CDI [33]. Квази-експериментално истраживање Fabre и сар. (2018.) о утицају едукације медицинских сестара и љекара на превенцију и лијечење CDI показало је да је током периода интервенције квалитет њега побољшан код 87% CDI пацијената. Препоруке тима за едукацију су прихваћене код 43% испитаника, уз побољшање свакодневне праксе од 50% до 90% случајева. Медицинске сестре су више него љекари, биле заслужне за одржавање промјена у пракси [34].

Пандемија корона вирусне болести 2019 (*енгл.* Coronavirus disease 2019, COVID-19) имала је негативан утицај на исход лијечења пацијената. Већина пацијената заражених са SARS-CoV-2 вирусом (*енгл.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) примала је антибиотике током хоспитализације. Истраживање које је проведено у румунској универзитетској болници од марта до децембра 2020. године је показало да је од укупно 447 (12,5%) пацијената са CDI 76 (17,0%) имало COVID-19 [35]. Сличне резултате показују и истраживања из Србије, Пољске и Шпаније [36-39]. Познавање ризика од CDI повезаног с класама антибиотика важно је да би на вријеме могле да се утврде терапијске замјене, нарочито за оне пацијенте који имају висок ризик за CDI (нпр. старије особе, честе хоспитализације и пацијенти са коморбидитетима). Мета-анализа Тенг и сар. (2019.) која је укључила 5.187 CDI извјештаја препознала је антибиотике и класе антибиотика, које представљају највећи ризик за CDI. Линкозамиди (нпр. клиндамицин) имали су највећи удио CDI извјештаја, што је представљало 10,4% свих извјештаја [40].

Током пандемије COVID-19 усвојене су многе превентивне процедуре за спречавање ширења микроорганизама у болничкој средини. Уколико би се наставило са њиховом примјеном могло би да се дође до значајног смањења болничких инфекција, али и трошкова лијечења пацијената. Тако су резултати истраживања Ventivegna и сар. (2021.) које се проведено у универзитетској болници у Риму показали да је инциденција CDI током 2020. године била значајно нижа у односу на период 2017-2019. година [41].

Примјена успјешних мјера за спречавање ширења CDI може да утиче на смањење трајања хоспитализације пацијента са *C. difficile*, као и озбиљност обољења и рецидива и да да економску корист. Проблем болничких инфекција, укључујући *C. difficile* се све чешће повезује не само са безбедношћу пацијената, већ и са питањима која имају огроман утицај на финансије болница. Продужене хоспитализације, додатни трошкови кроз пружање нестандартног, непредвиђеног лијечења (укључујући лијекове и дијагностичка испитивања) и ризик од потраживања од стране пацијената разлози су због којих болнице све чешће сагледавају губитке узроковане лијечењем болничких инфекција. Ограничени приходи у

здравственим системима уз стално повећање троškova пословања захтјевају од руководиоца болница да обезбједе правилно управљање нежељеним догађајима (углавном укључујући болничке инфекције) [42].

Литература:

1. Sheth PM, Douchant K, Uyanwune Y, Larocque M, Anantharajah A, Borgundvaag E, et al. Correction: Evidence of transmission of *Clostridium difficile* in asymptomatic patients following admission screening in a tertiary care hospital. *PLoS One*. 2019;14(7): e0219579. doi:10.1371/journal.pone.0219579.
2. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016;40: 95-9. doi:10.1016/j.anaerobe.2016.06.008.
3. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: Diagnosis and treatments. *BMJ*. 2019;366:l4609. doi: 10.1136/bmj.l4609.
4. Chandrasekaran R, Borden Lacy D. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41(6):723-50. doi:10.1093/femsre/fux048.
5. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359(18): 1932-40. doi:10.1056/NEJMRA0707500.
6. Echaiz JF, Veras L, Zervos M, Dubberke E, Johnson L. Hospital roommates and development of health care-onset *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2014;42(10):1109-11. doi: 10.1016/j.ajic.2014.06.023.
7. van Nispen tot Pannekoek CM, Verbon A, Kuipers EJ. Recurrent *Clostridium difficile* infection: what are the treatment options? *Drugs*. 2011;71(7):853-68. doi: 10.2165/11591230-000000000-00000.
8. Clarkin C, Quist S, Shamis R, King AE, Shah BM. Management of *Clostridioides difficile* Infection. *Crit Care Nurse*. 2019;39(5):e1-e12. doi:10.4037/ccn2019841.
9. Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, Garenc C, Fortin E, Longtin J, et al. Effect of detecting and isolating *clostridium difficile* carriers at hospital admission on the incidence of *C difficile* infections A quasi-experimental controlled study. *JAMA Intern Med*. 2016;176(6):796-804. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0177.
10. Ramai D, Noorani A, Ofosu A, Ofori E, Reddy M, Gasperino J. Practice measures for controlling and preventing hospital associated *Clostridium difficile* infections. *Hosp Pract (1995)*. 2019;47(3): 123-9. doi:10.1080/21548331.2019.1627851.
11. Ma J, Dubberke E. Current management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in adults: a summary of recommendations from the 2017 IDSA/SHEA clinical practice guideline. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(3):189-98. doi: 10.20452/pamw.4377. Epub 2018 Nov 20.
12. Maharshak N, Barzilay I, Zinger H, Hod K, Dotan I. *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9772. doi:10.1097/MD.0000000000009772.
13. Núñez-Núñez M, Navarro MD, Palomo V, Rajendran NB, del Toro MD, Voss A, et al. The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):105–109. doi:10.1016/j.cmi.2017.07.014.
14. van Dorp SM, Kinross P, Gastmeier P, Behnke M, Kola A, Delmée M, et al. Standardised surveillance of *Clostridium difficile* infection in European acute care hospitals: a pilot study, 2013. *Euro Surveill*. 2016 ;21(29). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.29.30293.
15. Eurosurveillance editorial team. ECDC's latest publications. *Euro Surveill* 2018; 23(26):1806282. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.26.1806282.

16. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 5:2-20. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.01992.x.
17. Balsells E, Filipescu T, Kyaw MH, Wiuff C, Campbell H, Nair H. Infection prevention and control of *Clostridium difficile*: a global review of guidelines, strategies, and recommendations. *J Glob Health*. 2016;6(2):020410. doi: 10.7189/jogh.06.020410.
18. Fayerberg E, Bouchard J, Kellie SM. Knowledge, attitudes and practice regarding *Clostridium difficile*: A survey of physicians in an academic medical center. *Am J Infect Control*. 2013;41(3):266-9. doi:10.1016/j.ajic.2012.03.013.
19. Kiersnowska ZM, Lemiech-Mirowska E, Semczuk K, Michałkiewicz M, Sierocka A, Marczak M, et al. Level of Knowledge of Medical Staff on the Basis of the Survey in Terms of Risk Management, Associated with *Clostridioides difficile* Infections. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):7060. doi: 10.3390/ijerph18137060.
20. Finnimore K, Smyth W, Carrucan J, Nagle C. Nurses' knowledge, practices and perceptions regarding *Clostridioides difficile*: Survey results. *Infect Dis Heal*. 2023;28(1):39-46. doi:10.1016/j.idh.2022.07.003.
21. Abalkhail A, Alslamah T. Institutional Factors Associated with Infection Prevention and Control Practices Globally during the Infectious Pandemics in Resource-Limited Settings. *Vaccines*. 2022;10(11):1811. doi:10.3390/vaccines10111811.
22. Yoshikawa A, Tashiro N, Ohtsuka H, Aoki K, Togo S, Komaba K, et al. Protocol for educational programs on infection prevention/control for medical and healthcare student: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276851. doi:10.1371/journal.pone.0276851.
23. Asfaw N. Knowledge and practice of nurses towards prevention of hospital acquired infections and its associated factors. *Int J Africa Nurs Sci*. 2021;15:100333. doi:10.1016/j.ijans.2021.100333.
24. Lee R, Choi S-M, Jo SJ, Han S, Park YJ, Choi MA, et al. A quasi-experimental study on stethoscopes contamination with multidrug-resistant bacteria: Its role as a vehicle of transmission. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250455. doi:10.1371/journal.pone.0250455.
25. Gaikwad UN, Basak S, Kulkarni P, Sande S, Cahavan S, Mudey G, et al. Educational Intervention to Foster Best Infection Control Practices Among Nursing Staff. *Int J Infect*. 2018;5(3):e81531. doi:10.5812/iji.81531.
26. Burnett E, Corlett J. Understanding risk perceptions and responses of the public and health care professionals toward *Clostridium difficile*: A qualitative interpretive description study. *Am J Infect Control*. 2017;45(2): 133-8. doi:10.1016/j.ajic.2016.07.020.
27. Legenza L, Barnett S, Rose W, Safdar N, Emmerling T, Peh KH, et al. *Clostridium difficile* infection perceptions and practices: A multicenter qualitative study in South Africa. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:125. doi:10.1186/s13756-018-0425-y.
28. Klatt JM, Myers AL, Livingston RA, Jackson MA. Pediatric physicians' knowledge, attitudes, and beliefs regarding *Clostridium difficile*-associated disease prevention, testing, and treatment. *Am J Infect Control*. 2012;40(6):577. doi:10.1016/j.ajic.2012.05.003.
29. Tsioutis C, Birgand G, Bathoorn E, Deptula A, ten Horn L, Castro-Sánchez E, et al. Education and training programmes for infection prevention and control professionals: mapping the current opportunities and local needs in European countries. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):183. doi:10.1186/S13756-020-00835-1.
30. White KA, Soe MM, Osborn A, Walling C, Fike L V., Gould C V., et al. Implementation of the Targeted Assessment for Prevention Strategy in a healthcare system to reduce *Clostridioides difficile* infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(3):295-301.

doi:10.1017/ice.2019.358.

31. Pate K, Reece J, Smyre A. A Multifaceted Approach to the Prevention of Clostridioides (Clostridium) Difficile. Clin Nurse Spec. 2019;33(2):75-81. doi:10.1097/NUR.0000000000000426.
 32. Abbett SK, Yokoe DS, Lipsitz SR, Bader AM, Berry WR, Tamplin EM, et al. Proposed Checklist of Hospital Interventions to Decrease the Incidence of Healthcare-Associated Clostridium difficile Infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(11):1062-9. doi:10.1086/644757.
 33. Sopena N, Freixas N, Bella F, Pérez J, Hornero A, Limon E, et al. Impact of a training program on the surveillance of Clostridioides difficile infection. Epidemiol Infect. 2019;47:e231. doi:10.1017/S0950268819001080.
 34. Fabre V, Markou T, Sick-Samuels A, Rock C, Avdic E, Shulder S, et al. Impact of Case-Specific Education and Face-to-Face Feedback to Prescribers and Nurses in the Management of Hospitalized Patients with a Positive Clostridium difficile Test. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(10):ofy226. doi:10.1093/ofid/ofy226.
 35. Cojocariu C, Girleanu I, Trifan A, Olteanu A, Muzica CM, Huiban L, et al. Did the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 pandemic cause an endemic Clostridium difficile infection? World J Clin Cases. 2021;9(33):10180-8. doi: 10.12998/wjcc.v9.i33.10180.
 36. Markovic-Denic L, Nikolic V, Toskovic B, Brankovic M, Crnokrak B, Popadic V, et al. Incidence and Risk Factors for Clostridioides difficile Infections in Non-COVID and COVID-19 Patients: Experience from a Tertiary Care Hospital. Microorganisms 2023;11(2):435. doi: 10.3390/microorganisms11020435.
 37. Kovačević N, Petrić V, Pete M, Popović M, Plečaš-Đurić A, Pejaković S, et al. Clostridioides Difficile Infection before and during Coronavirus Disease 2019 Pandemic-Similarities and Differences. Microorganisms 2022;10(11):2284. doi: 10.3390/microorganisms10112284.
 38. Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M, Kucha P, Meler A, Wierzba W, et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? Polish Arch Intern Med. 2021;131(2):121-7. doi: 10.20452/pamw.15715.
 39. Merchante N, Chico P, Márquez-Saavedra E, Riera G, Herrero R, González-de-la-Aleja P, et al. Impact of COVID19 pandemic on the incidence of health-care associated Clostridioides difficile infection. Anaerobe. 2022;75:102579. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.
 40. Teng C, Reveles KR, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Clostridium difficile Infection Risk with Important Antibiotic Classes: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. Int J Med Sci. 2019;16(5):630-5. doi: 10.7150/ijms.30739.
 41. Bentivegna E, Alessio G, Spuntarelli V, Luciani M, Santino I, Simmaco M, et al. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated Clostridium difficile infection. Am J Infect Control. 2021;49(5):640-2. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.010.
 42. Sierocka A, Kiersnowska Z, Lemiech-Mirowska E, Marczak M. Costs Associated with the Treatment of Clostridioides Difficile Infections. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(14):7647. doi: 10.3390/ijerph18147647.
- 3. Допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања**
- Медицинске сестре које су едуковане о провођењу мјера превенције приликом контакта са пацијентима који имају CDI на основу најновијих научних и стручних доказа могу да на основу анамнестичких података, кратког оријентацијског прегледа и виталних параметара да препознају могуће инфицираног болесника. Уколико медицинска сестра посумња да је пацијент инфициран или колонизиран са *C. difficile*, обавијештава љекара, те да предузма све мјере контактне изолације и њега ових пацијената. Одмах по љекаровом налогу, узоркује

фецес и пошаље што прије у микробиолошку лабораторију.

4. Научни и практични допринос дисертације

Оваква имплементација интервенцијских стратегија за превенцију CDI инфекција у болничкој средини заснованој на доказима смањује ризик од ширења инфекција, доводи до бољег исхода лијечења и утиче на квалитет живота пацијената, али и на укупне трошкове лијечења пацијената. Развијени едукативни модули су наконведеног истраживања остали у Одјељењу за контролу средине и превенцију интрахоспиталних инфекција Универзитетском клиничком центру Републике Српске како би даље могла да се настави едукација медицинских сестара, али да се и ревидирају сходно новим смјерницама за превенцију CDI. Било би добро да се оваква врста едукације о CDI понавља сваких шест мјесеци не само за медицинске сестре, већ и за остале здравствене професионалце као и за особе задужене за болничку хигијену.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

1. Материјал и критеријуми за избор материјала

Материјал и методологија рада у докторској дисертацији усклађени су са циљем истраживања и описани у поглављу 4. на 10 страница.

Истраживање представља квази-експерименталну, интервенцијску студију (студија превентивних мјера) у којем је за процес рјешавања научног проблема коришћен следећи PICO метод:

„P“ – популација од интереса: Универзитетски клинички центар (УКЦ) Републике Српске

„I“ – интервенција од интереса: развој и провођење протокола заснованог на доказима за побољшање усклађености превентивних мјера (хигијена руку, контактна изолација, чишћење опреме и површина, узорковање фецеса, њега болесника – пласирање Flexi-Seal® система за збрињавање фецеса (*енгл.* Faecal Management System - FMS))

„C“ – компарација: шестомјесечни временски период у односу на период од шест мјесеци прије интервенције

„O“ – мјера исхода: проценат CDI након интервенције

Прелиминарни пројекат истраживања одобрили су:

- Руководство УКЦ Републике Српске (број:11/04-500-565/19 од 18.12.2019. године),
- Етички одбор УКЦ Републике Српске (број:11-19-612-2/19 од 24.12.2019. године),
- Етичког одбора за истраживање на људима и биолошком материјалу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци (број:18/4.4/20 од 07.02.2020. године).

Студија је проведена на Клиници за анестезију и интензивно лијечење (КАИЛ), Клиници интензивне медицине за нехирушке гране (КИМ), Клиници за општу и абдоминалну хирургију (КАОХ), Клиници за унутрашње болести (КУБ), Клиници за онкологију (КО) и Клиници за инфективне болести (КИБ) у УКЦ Републике Српске у периоду од маја до децембра 2020. године. Ове Клинике су изабране за студију због тога што представљају ризичне зоне за настанак интрахоспиталних инфекција односно организационе јединице здравствене установе на којима се лијече пацијенти са повећаним ризиком оболијевања од интрахоспиталне инфекције.

Испитаници – медицинске сестре

Испитаници су биле медицинске сестре/техничари свих образовних профила запослене на на КАИЛ, КИМ, КОАХ, КУБ, КИБ, и КО УКЦ РС, старости од 18 до 65 година које имају положен државни испит и раде смјене по 8 или 12 часова. Студијом ће бити обухваћено 60 испитаника - медицинских сестара (са снагом студије од 95%; при α 0,05, користећи програм G Power 3.1.9.4. програм). За избор узорка испитаника из укупне популације медицинских сестара запослених на поменутиим клиникама користила се метода случајног узорковања. И свим другим здравственим професионалцима, који су изразили жељу за образовањем, омогућено је да присуствују образовним модулима, али валидација њиховог знања није ушла у резултате истраживања.

Испитаници - пацијенти

Све потребне варијабле прикупљене су из изворне лабораторијска и медицинска документација свих пацијената са CDI за прединтервенцијски и интервенцијски период. У студију ће бити укључена евиденција пацијената који буду задовољили критеријуме укључивања између јула и децембра 2019. године (прије интервенције) и јула и децембра 2020. године (период послје интервенције).

Критеријуми за укључивање у истраживање били су:

- пацијенти старији од 18 година;
- пацијенти на КАИЛ, КИМ, КОАХ, КУБ, КИБ, и КО УКЦ РС који задовољавају дефиницију CDI; да је датум појаве симптома CDI био у периоду истраживања, чак и ако је пацијент примљен прије почетка истраживања;
- да је пацијент примљен у болницу током периода истраживања са знацима и симптомима CDI присутним приликом пријема, иако је ова епизода CDI већ дијагностикована прије пријема (нпр. у пријемној амбуланти);
- да се радило о поновљеним случајевима CDI.

Критеријуми за неукључивање у истраживање били су:

- пацијенти млађи од 18 година;
- пацијенти дневних болница, нпр. једнодневна хирургија, пацијенти на хемодијализи и амбулантни пацијенти;
- пацијенти са CDI стеченом у заједници.

2. Кратак увид у примијењени метод истраживања

Прикупљање и анализа података о пацијентима инфицираним са *C. difficile* вршила се према методологији ECDC за надзор над инфекцијама узрокованим бактеријом *C. difficile* описаној у "European surveillance of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infections - surveillance protocol version 2.4".

Интрахоспиталном CDI сматрао се случај чији су симптоми настали након 48 часова или касније од пријема у болницу или ако је случај настао ван болнице током четири недјеље од претходног отпуста из здравствене установе.

Уобичајно случај CDI укључује следеће налазе:

1. Присутност дијареје, дефинисане као постојање три или више неформираних столица у посљедња 24 часа;
2. Позитиван лабораторијски тест на токсигени сој *C. difficile*, токсин А и/или Б или бинарни токсин у фецесу или доказ бактерије *C. difficile* која производи токсин у култури фецеса или другим лабораторијским методама, нпр. PCR.
3. колоноскопски/хистопатолошки налаз псеудомембранозног колитиса.

Етиолошка дијагноза CDI је у Заводу за клиничку микробиологију УКЦ РС постављана

имунохроматографским тестом за доказивање токсина А и токсина В из узорака столице помоћу VEDA LAB Toxin A+B (*Clostridium difficile*) DUO (ZAT du Londeau - Rue de l'expansion, Cerisé - BP 181 - 61006 Alençon, Francuska) i PCR методом за доказивање бинарног токсина код риботипа 027 *C. difficile* (Cefeid Xpert® *C. difficile* BT, Röntgenvägen 5, SE-17154, Solna, Švedska).

Због упоређивања варијабли које су могле да допринесу разликама учесталости CDI, узели су се и подаци о пацијентима који укључују: старосну доб, пол, датум и трајање хоспитализације, примарна дијагноза, коморбидитети, антибиотици који су давани прије и током хоспитализације, али прије лабораторијског тестирања на *C. difficile*, употреба антацида, пробиотика и кортикостероида током хоспитализације, претходна анамнеза о CDI, датум лабораторијског тестирања на *C. difficile*, претходни пријем у здравствене установе у последња три мјесеца у односу на појаву CDI (болница или друга здравствена установа нпр. установа за дуготрајно лијечење (старачки дом, рехабилитациони центар, дом за дуготрајну њугу, итд.), број столица током 24 часа, број леукоцита у периферној крви, вриједност серумског креатинина и албумина, вриједност С реактивног протеина, примјена терапије за CDI (метронидазол пер ос, ванкомицин пер ос, метронидазол и.в., ванкомицин и.в., фидаксомицин пер ос), као и финансијски оквири лијечења пацијената за наведене периоде истраживања.

За процјену тежине хроничне болести и здравственог стања, коришћен је McCabe скор према којем се пацијенти распоређују у четири категорије.

Анкетни упитник намјењен је за процјену знања, ставова и схватања о поступцима превенције инфекције са *C. difficile*, медицинске сестре које су укључене у истраживање су попуњавале прије почетка едукације. Оригинални анкетни упитник осмишљен је од стране CDC, као стандардизовани метод за процјену болница, како би се препознали недостаци у процедурама превенције CDI. Анкетни упитник намјењен је за процјену поступака превенције инфекције са *C. difficile* се састоји од 5 домена.

Интерактивни образовни модули за спрјечавање и контролу CDI намјењених медицинским сестрама садржавали су детаљно описане мјере превенције за спречавање ширења наведеног микроорганизма у болничким условима, а чија примјена утиче на сигурност болесника током хоспитализације и на исход лијечења. Израђена и примјењена стратегија за спрјечавање CDI заснивала се на увођењу концепта „пакет његе“ заснованом на научним доказима и у складу са Правилником о садржају програма и мјерама за спречавање и сузбијање интрахоспиталних инфекција („Службени гласник Републике Српске“ број 22/13), Правилником о мјерама за спречавање и сузбијање инфекција повезаних са пружањем услуга здравствене заштите (број: 11/08-020-23/18) и Програмом мјера за спрјечавање и сузбијање, елиминацију и ерадикацију заразних болести за подручје Републике Српске за 2019. годину („Службени гласник Републике Српске“ број 7/19) као и Пословником о раду Одјељења за контролу средине и превенцију интрахоспиталних инфекција УКЦ Републике Српске. Свака дидактичка сесија почела је са унапријед припремљеним *Microsoft Office PowerPoint* презентацијама након чега је услједило интерактивно учење у групи (дискусије, приказ случајева, примјери из праксе). Испитивање знања процјењивало се упитницима са вишеструким избором урађеним тако да је само један одговор тачан.

Ови тестови ће да садрже 10-15 питања подјељених у два дијела:

- први дио: укључује питања о социодемографским обиљежјима испитаника
- други дио: укључује питања везана за процјену знања о CDI и превенцији исте

Тестови који су се понудили испитаницима на почетку образовних модула (пред - тест за процјену основног знања) и на крају сесије (пост - тест за процјену наученог) су били исти. Тачан одговор на свако питање оцјењивао се са 1, а нетачан са 0. Коначна оцјена знања добио

се тако што се збир тачних одговора подјелио с бројем питања, те се количник ова два броја помножио бројем 10. На овај начин омогућио се распон оцјена између 0 и 10.

Током образовања медицинске сестре су биле упознате са медицинским средством за привремено збрињавање фецеса Flexi-Seal™SIGNAL™(Convatec Inc, USA). Ово медицинско средство се користи код пацијената са неконтролисаним дијарејом која повећава ризик од унакрсне контаминације и CDI. Образовање медицинских сестара за стицања вјештина постављања и уклањања Flexi-Seal™SIGNAL™ изводило се на моделу за примјену клизме (*Enema Administration Simulator LF00957U Instruction Manual, Life form®, Nasco, USA*).

3. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података коришћен је софтверски пакет SPSS, верзија 25.0 уз 95% интервал повјерења статистичке значајности (*енгл. confidence interval, CI*). Стопа инциденције интрахоспиталних CDI израчуната је као однос броја инфекција/10.000 пацијент дана.

За тестирање статистичке значајности категоријских варијабли коришћени су Pearsonov χ^2 тест контингенције за независне варијабле и McNemar тест за дихотомне варијабле.

Према потреби, за поређење истраживачких група коришћени су Студентов t-test за независне варијабле, ако су посматрана обиљежја имала нормалну расподелу и Mann-Whitney U тест, ако су обиљежја одступала од нормалне расподеле.

За поређење средњих вриједности обиљежја исте групе CDI пацијената мјереног у два наврата користио се t-тест зависних (упарених) узорака или Вилкоксонов тест. У циљу утврђивања статистичке значајности између резултата три или више група коришћен је непараметријски Kruskal-Wallis H тест. Урађена је и додатна анализа (мултиваријабилна логистичка регресија) како би се утврдила комбинација параметара који предвиђају CDI код пацијената са смртним исходом.

4. Оцјена метода истраживања

Анализирајући описане методе истраживања Комисија констатује да су примијењене методе истраживања адекватне, довољно тачне и савремене те да су спроведене по методологији за истраживања у којима се користи дизајн једне групе прије и послије тестирања као и по методологији коју је дао ECDC за надзор над инфекцијама узрокованим *C. difficile*. Докторска дисертација која је поднијета на оцјену у потпуности одговара предложеној теми и садржају. У дисертацији нису идентификоване промјене у погледу методологије, одобреног и постављеног циља и хипотезе истраживања у односу на пријаву докторске тезе. Комисија констатује да је статистичка обрада података адекватно спроведена.

6. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

1. Резултати истраживања

Кандидат је резултате истраживања представио у петом поглављу (Резултати стр. 49-100) докторске дисертације кроз следећих шест наслова и осам поднаслова:

1. Социодемографске карактеристике медицинских сестара и техничара
2. Процјена знања и схватања медицинских сестара о превенцији CDI
 - Инфраструктурни капацитети у провођењу превенције CDI
 - Знање испитаника о едукацији у циљу превенције CDI
 - Процјена компетенција медицинског особља
 - Рано откривање и изолација, одговарајуће тестирање
3. Знање медицинских сестара о *C. difficile*, Модул 1

4. Знање медицинских сестара о превенцији CDI, Модул 2
5. Знање медицинских сестара о фекалној инконтиненцији и Flexi-Seal@FMS, Модул 3
6. Надзор над инфекцијама узрокованим бактеријом *C. difficile*
 - Поријекло случаја CDI
 - Антибиотици и CDI
 - Исход лијечења CDI
 - Трошкови лијечења CDI

Кратак преглед добијених резултата истраживања

У истраживање је укључено по 12 (20%) медицинских сестара запослених у јединицама интензивног лијечења, те на интерној, хируршко-абдоминалној, инфективној и онколошкој клиници. Већина испитаника је било женског пола 51 (85%), просјечне старости $31,06 \pm 10,74$ година. Највећи проценат испитаника је завршило средњу медицинску школу (70%) и већина је имала искуства у струци 1 - 15 година (55%).

Резултати истраживања који су се односили на процјену и схватање медицинских сестара о превенцији CDI су показали да су сви испитаници навели да су писмено или усмено били некада информисани о превенцији CDI. Већина (56,7%) их је навело да су се о превенцији CDI информисали током школовања за медицинску сестру, а најмање (8,3%) да су информисани током посјете медицинске сестре из тима за контролу инфекција. Да се едукација о превенцији CDI не проводи редовно (најмање једном годишње) сматра 58,3% испитаника. Већина испитаника (90%; 76,7%) није упозната да у тиму за спречавање болничких инфекција има медицинска сестра или љекар који се бави превенцијом CDI инфекција. Већина испитаника ($\geq 75\%$) је одговорило да на њиховој клиници по потреби нпр. за вријеме епидемија али и редовно, најмање једном годишње спроводи едукација о правилној хигијени руку. Празнине у превенцији CDI ($\geq 50\%$) на клиникама које су учествовале у истраживању су идентификоване у смислу да се редовно не спроводи едукација о личној заштитној опреми и да се не користи едукативни материјала намјењен пацијентима и породици о превенцији CDI. Такође, углавном се не користе дезинфекциона средства која уништавају споре *C. difficile* (80%), а ако се и користе не придржавају се упутства за употребу према препорукама произвођача (60%). Већина недостатака приликом процјене превенције CDI на посматраним клиникама односила се и на праксу слања узорка фецеса на лабораторијска тестирања на *C. difficile*. Од укупног броја испитаника, 43,3% је навело да се индикације за лабораторијско тестирање не наводе на путници, док 16,7% не зна одговор на ово питање. Мање од половине (48,3%) испитаника сматра да се на њиховој клиници избјегава узимање узорка фецеса за тестирање на *C. difficile* ако пацијент има неки други познати узрок дијареје (нпр. примјена лаксатива). Већина испитаника ($\geq 75\%$) је одговорило да се на њиховој клиници тестови на *C. difficile* наручују у року од 24 сата за пацијенте са сумњом на CDI и да се фецес узоркује одмах након што љекар напише упутницу. Међутим, празнине у превенцији CDI које су истакли испитаници на својим клиникама односе се на то што се контактне мјере не примјењују код пацијената одмах од почетка акутне дијареје и што $\geq 50\%$ не добије извјештај о позитивним резултатима теста на *C. difficile*.

Током друге фазе увођења пројекта о превенцији CDI, едуковано је 60 медицинских сестара. На почетку увођења протокола/алгоритма за превенцију инфекција узрокованих *C. difficile*, медицинске сестре су попуњавале пре-тест и пост-тест. Медицинске сестре су показале високо статистички значајно ($p < 0,001$) боље знање на тесту Модула 1 након едукације. Просјечна вриједност укупног скорa на тесту знања о *C. difficile* и CDI је била значајно већа након извршене едукације ($8,29 \pm 1,18$) у односу на просјечне вриједности укупног скорa на тесту

прије извршене едукације ($5,01 \pm 2,00$). Знање медицинских сестара о превенцији на тесту Модула 2, такође је било статистички значајно ($p < 0,001$). Просјечна вриједност укупног скорa на тесту знања о превенцији CDI је била значајно већа након извршене едукације ($8,70 \pm 0,67$) у односу на просјечне вриједности укупног скорa на тесту прије извршене едукације ($4,5 \pm 2,13$). Уочено је да су медицинске сестре показале боље знање на тесту Модула 3 о фекалној инконтиненцији и њеном утицају на појаву дерматитиса повезаног са инконтиненцијом као и могућности превенције и лијечења исте ($p < 0,001$). Просјечна вриједност укупног скорa на тесту знања је била значајно већа након извршене едукације ($8,66 \pm 1,50$) у односу на просјечну вриједност укупног скорa на тесту прије извршене едукације ($6,82 \pm 1,50$).

Прије едукације, у периоду од 01.07. до 31.12.2019. у УКЦ РС лијечено је 74 пацијената са дијагностикованом CDI, док је након едукације медицинских сестара о превенцији CDI, у периоду од 01.07. до 31.12.2020. у УКЦ РС хоспитализовано 42 пацијената са дијагностикованом CDI. Прије едукације медицинских сестара о мјерама превенције CDI инциденција CDI је износила 11,04 на 10 000 пацијент болничких дана. Након едукације о мјерама превенције CDI инциденција је износила 6,49. Интервенција (едукација) је смањила ризик за 0,42, односно 42%. На већини посматраних клиника дошло је до значајног пада инциденције у периоду послје едукације, осим на КО гдје је забиљежено благо повећање инциденције ($4,56/10,00$; $5,05/10,000$). Резултати истраживања су показали да је уочена је висока статистички значајна разлика ($p = 0,008$) у полу између пацијената прије и послје едукације. најчешћи чинилац ризика за CDI у популацији у односу на период прије и послје испитивања била старост ≥ 65 година. Након едукације је статистички значајно ($p = 0,041$) више пацијената лијечено у јединицама интезивног лијечења (ЈИЛ) у односу на период прије едукације ($16,7\%:9,5\%$), такође, прије едукације је значајно већи број пацијената лијечен на КИБ ($41,9\%$), док је након едукације тај проценат износио 19% . Коронавирусну болест 2019 (engl. Coronavirus disease 2019, COVID-19) као примарно обољење, због кога су били хоспитализовани CDI пацијенти у другој половини 2020. године је имало 17 ($40,5\%$) пацијената. Већином су то били пацијенти хоспитализовани на КУБ 8 ($44,4\%$), затим у ЈИЛ 6 ($85,7\%$ и на КИБ 3 ($37,5\%$). Током периода надзора, претходни пријем у установе здравствене заштите у последња три мјесеца у односу на појаву CDI је био код 66 ($56,9\%$) пацијената, а у највећем броју то су биле болнице за акутне поремећаје здравља 59 ($50,9\%$).

Од укупног броја CDI случајева, код 62 ($53,4\%$) пацијената симптоми су били присутни на пријему, а поновљена CDI је забиљежена код 27 ($23,3\%$) пацијената. Резултати су показали да на основу McCabe скорa за процјену тежине болести, $49,1\%$ обољелих имало нефаталну болест, а $39,7\%$ имало фаталну болест. Од укупно је лабораторијски тестирано 724 узорака столице за доказивање антиген позитивних на *C. difficile*, позитивних пацијената на токсин А и/или В је било 116. Примјећена је доминација токсина А *C. difficile* позитивних пацијената ($62,9\%$) у односу на токсин АВ *C. difficile* ($31,1\%$) односно токсин В *C. difficile* (6%). Изолати *C. difficile* из 45 узорака столице послати су на риботипизацију, а у популацији анализираних пацијената риботип 027 је доказан код 8 ($10,8\%$) у 2019. години и код 11 ($26,2\%$) у 2020. години. Анализа података је показала да су пацијенти са CDI имали значајно већи број леукоцита у периферној крви, знатно повишене вриједности CRP, ниже вриједности албумина у серуму и веће вриједности креатинина у серуму у односу на базалне вриједности. У другом дијелу истраживања антациди су значајно чешће коришћени код пацијената са CDI ($57,1\%$) у односу на пацијенте испитиване прије едукације ($47,3\%$) ($p = 0,020$). Постојала је високо статистички значајна употреба кортикостероида у терапији CDI пацијената у другом дијелу истраживања ($p < 0,001$). Прије постављања дијагнозе CDI $42,2\%$ пацијента користило у

терапији један антибиотик, 25,9% је користило два антибиотика, 11,2% је лијечено са три и више антибиотика, док 20,7% пацијената није користило антибиотике у терапији.

Скоро половина примјењиваних антибиотика (46,6%) била је у групи која представља висок ризик на настанак CDI. Већином били антибиотици из групе бета (β)-лактамских антибиотика (55%), а затим из групе хинолона (15,2%). Уочена је висока статистички значајна разлика у учесталости примјене метронидазола и ванкомицина прије и после постављања дијагнозе CDI ($p < 0,001$). Постојала је високо статистички значајна разлика ($p < 0,001$) у начину лијечења пацијената са CDI на основу тежине клиничке слике, тако да је 54,3% пацијента није лијечено у складу са смјерницама. Леталитет од CDI у другој половини 2019. године је износио 17,6%, а у другој половини 2020. године 33,3%. Највиша стопа леталиета је забиљежена у ЈИЛ (71,4%). Највећи број смртних исхода је забиљежен у периоду мањем од 10 дана од тренутка постављања лабораторијске дијагнозе CDI (68,2%). Старија животна доб, компликован ток болести, леукоцитоза и повишене вриједности CRP (> 200 mg/L) су били повезани са већим ризиком за смртни исход. Резултати су показали да постоји високо статистички значајна разлика у укупним трошковима лијечења пацијената са CDI у конвертибилним маркама (KM) између посматраних клиника ($p < 0,001$) и да је на већини посматраних клиника примјећен је пад укупних трошкова лијечења CDI пацијента у другом дијелу истраживања, осим на КОАХ. Постојало је статистички значајно повећање трошкова лијечења CDI пацијента са COVID-19 обољењем у односу на CDI пацијенте који нису имали COVID-19 обољење, $p < 0,05$, уз значајну разлику ($r = 0,03$).

2. Оцјена резултати истраживања

Добијени резултати су приказани на прегледан начин. Они су јасно и објективно анализирани у шестом поглављу (Дискусија) које је прегледно написано на 30 страница при чему су добијени резултати тумачени са резултатима претходних истраживања из ове области. Комисија констатује да је кандидат је показао објективан и критичан став приликом тумачења и поређења резултата истраживања са литерарним подацима.

3. Теоријски и практични допринос и нови истраживачки задаци

Резултати ове студије су показали да континуирана медицинска едукација о CDI може да допринесе повећању знања и свијести о значају превенције CDI. Провођење оваквог истраживања може да да смјернице тиму за праћење и контролу болничких инфекција како би убудуће не само медицинске сестре већ и остали здравствени професионалци и особе задужене за болничку хигијену могли да се едукују о CDI. Резултати овог истраживања могу да помогну у образовним програмима намјењеним медицинским сестрама као и у развоју институционалних смјерница за превенцију и лијечење дерматитиса повезаног са инконтиненцијом. Менаџери здравствених установа би требали да обезбједе најновија медицинска средства за сигурно и успјешно сакупљање фецеса током њега CDI пацијената са фекалном инконтиненцијом како би се смањило ризик од инфекције и поштовало достојанство пацијента. У студију су биле укључене само медицинске сестре запослене на одређеним клиникама као и CDI пацијенти хоспитализовани на овим клиникама, тако да би било добро да се за нова истраживања о превенцији CDI укључе медицинске сестре и CDI пацијенти из цијеле болнице. Такође у истраживању су приказане само клиничке и епидемиолошке карактеристике болничке CDI, међутим литерарни извјештаји последњих година указују на повећану инциденцију ванболничке CDI. Због тога би било значајно да се проведе истраживање о инциденцији CDI у и заједници односно појава *C. difficile* код особа које нису имале контакт са установама које припадају систему здравствене заштите као и да се истраже који риботипови *C. difficile* најчешће изаивају ванболничку CDI код нас.

7. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ


Докторска дисертација мр Дарије Кнежевић под називом "Утицај увођења протокола едукације медицинских сестара на учесталост инфекција узрокованих *Clostridium difficile* у болничкој средини" урађена је у складу са образложењем које је кандидаткиња приложила приликом пријаве теме. Докторска дисертација је израђена принципима израде научноистраживачког рада, те представља оригинално и самостално дјело кандидата. Кандидаткиња је прецизно и логички анализирала предложену тему истраживања и довела податке у везу са постављеном хипотезом. Резултати ове докторске дисертације су показали да континуирана медицинска едукација о CDI може да допринесе повећању знања и свијести о значају превенције CDI код медицинских сестара и да буде један од значајних чинилаца у смањењу инциденције CDI у болничкој средини.

Чланови Комисије на основу укупне оцјене докторске дисертације једногласно дају позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом "Утицај увођења протокола едукације медицинских сестара на учесталост инфекција узрокованих *Clostridium difficile* у болничкој средини" мр Дарије Кнежевић и предлажу члановима Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Унивеверзитета у Бањој Луци и Сенату Унивеверзитета у Бањој Луци да прихвате овај Извјештај и омогуће кандидату да своју докторску дисертацију јавно брани.

Мјесто и датум:

Бања Лука, Фоча 01.06.2023.

Др Властимир Влатковић, ванредни професор,
ужа научна област Интерна медицина,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци


Предсједник комисије

Др Маја Травар, ванредни професор, ужа научна
област Медицинска и клиничка микробиологија,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци


Члан

Др Јелена Павловић, доцент, ужа научна област
Сестринство, Медицински факултет Фоча
Универзитета у Источном Сарајеву


Члан

Др Нада Бањац, редовни професор, ужа научна
област Ургентна медицина, Медицински факултет
Универзитета у Бањој Луци


Резервни Члан