

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ
ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΟΥ CLOSTRIDIUM DIFFICILE ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΚΥΡΙΑΚΗ ΠΙΣΤΟΛΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ, ΑΜ:180907

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ
ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΟΥ CLOSTRIDIUM DIFFICILE ΣΕ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ
ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΟΥ CLOSTRIDIUM DIFFICILE ΣΕ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΚΥΡΙΑΚΗ ΠΙΣΤΟΛΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ, ΑΜ:180907

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΤΣΟΥΛΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

Ευχαριστίες:

Για την εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντά μου, κο. Κατσούλα Θεόδωρο, για την παρότρυνση στην επιλογή του συγκεκριμένου θέματος αλλά και την συνεχή του καθοδήγηση για την επίτευξη του βέλτιστου δυνατού αποτελέσματος.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του ΠΜΣ «Λοιμώξεις» της Νοσηλευτικής Σχολής του ΕΚΠΑ, για όλες τις πολύτιμες γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσαν και για τα ήθη που ενέπνευσαν σε εμένα και τους συμφοιτητές μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον σύζυγο μου Ανδρέα για την ενθάρρυνση και την υποστήριξη του ώστε να ολοκληρωθεί η παρούσα εργασία, και τέλος, το νέο μέλος της οικογένειας μας, τον Ιάκωβο, που αποτέλεσε την έμπνευση μου, καθώς και το πιο ελπιδοφόρο μήνυμα σε αυτή τη δύσκολη περίοδο.

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	9
Εισαγωγή.....	10
Σκοπός και επιμέρους στόχοι	11
Δομή της εργασίας	11
A. Γενικό μέρος	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η λοίμωξη από clostridium difficile.....	14
1.1 Μικροβιολογία του cl. difficile.....	14
1.2 Ιστορικά στοιχεία για το clostridium difficile.....	15
1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα λοίμωξης από το clostridium difficile. 16	
1.4 Παθογένεια της λοίμωξης από cl.difficile	19
1.5 Κλινική εικόνα λοίμωξης από clostridium difficile και παράγοντες κινδύνου.....	20
1.6 Διαγνωστική προσέγγιση της λοίμωξης από clostridium difficile	22
1.7 Πρόληψη και θεραπεία της λοίμωξης από clostridium difficile	24
1.7.1 Πρόληψη	24
1.7.2 Θεραπεία	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Νοσηλευτικές ευθύνες και διαχείριση της λοίμωξης από clostridium difficile	26
2.1 Ο ρόλος των νοσηλευτών.....	26
2.2 Πρόληψη της ενδονοσοκομειακής λοίμωξης από το cl.difficile- Νοσηλευτικές Ευθύνες.....	26
2.2.1 Μηχανισμοί μετάδοσης του cl. difficile και νοσηλευτικές ευθύνες	27
2.2.2 Υγιεινή των χεριών- Εκπαίδευση από τον νοσηλευτή	28
2.2.3 Μέτρα προστασίας που εφαρμόζουν οι νοσηλευτές για αποτροπή ενδονοσοκομειακής διασποράς λοίμωξης από cl. difficile	31

2.3Θεραπεία της λοίμωξης από cl.difficile-Νοσηλευτικές ευθύνες....	34
2.3.1 Ορισμόςκαι βήματα της Νοσηλευτικής Διεργασίας.....	35
2.3.2 Εφαρμογή των βημάτων της Νοσηλευτικής Διεργασίας στην Κλινική Πράξη.....	36
2.3.4 Η χρηστική αξία της Νοσηλευτικής Διεργασίας στην Κλινική Πράξη- Νοσηλευτική Βασισμένη σε Ενδείξεις.....	38
2.4 Μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας- Νοσηλευτικές Ευθύνες.....	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ο καρκίνος στην παιδική ηλικία	41
3.1 Ο καρκίνος στην παιδική ηλικία.....	41
3.2 Η επιδημιολογία του καρκίνου στην παιδική ηλικία.....	41
3.3 Συχνότητα εμφάνισης διαφορετικών μορφών καρκίνου	43
3.4 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου στην παιδική ηλικία.....	43
3.4.1 Κληρονομικοί παράγοντες	44
3.4.2 Ανεπάρκειες και διαταραχές του ερυθρού μυελού	47
3.4.3 Λοιμώξεις που επάγουν την καρκινογένεση	48
3.4.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	49
3.5 Μορφές καρκίνου στην παιδική ηλικία.....	50
3.5.1 Λευχαιμία στην παιδική ηλικία.....	50
3.5.2 Κακοήθη νεοπλασμάτα του ΚΝΣ και του ΠΝΣ στην παιδική ηλικία.....	51
3.5.3 Λεμφώματα στην παιδική ηλικία	52
3.5.4 Συμπαγείς όγκοι στην παιδική ηλικία	53
B. Ειδικό μέρος	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μεθοδολογία της Έρευνας	57
4.1 Στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας	57
4.2 Διάγραμμα ροής- Ανάλυση των μελετών	58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Αποτελέσματα.....	60
5.1 Έρευνες σχετικά με την επιδημιολογία της λοίμωξης από cl. Difficile σε παιδιά με καρκίνο.....	60
5.2 Έρευνες σχετικά με τα μέτρα πρόληψης και θεραπείας της λοίμωξης από cl. Difficile σε παιδιά με καρκίνο.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Συζήτηση.....	69
6.1 Αναλύοντας την αυξημένη επίπτωση της λοίμωξης από cl. Difficile σε παιδιά με καρκίνο.....	69
6.2 Αναλύοντας τα μέτρα της πρόληψης της λοίμωξης από cl. Difficile σε παιδιά με καρκίνο.....	70
6.3 Αναλύοντας τις θεραπευτικές επιλογές της λοίμωξης από cl. Difficile σε παιδιά με καρκίνο.....	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Συμπεράσματα.....	74
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ:.....	77
Πίνακας 1: Επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά στην λοίμωξη από cl.difficile παιδιών με καρκίνο.....	77
Πίνακας 2: Μέτρα πρόληψης και θεραπείας για την λοίμωξη από cl.difficile παιδιών με καρκίνο.....	84
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:.....	89

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: η λοίμωξη από το *clostridium difficile* συνιστά το κύριο αίτιο νοσοκομειακής διάρροιας παγκοσμίως και ταυτόχρονα, το πρωταρχικό αίτιο διάρροιας που οφείλεται σε λήψη αντιβιοτικών. Ειδικά σε παιδιά που νοσηλεύονται λόγω κακοήθειας η λοίμωξη από το *clostridium difficile* συνιστά ένα εξαιρετικά σοβαρό σύγχρονο πρόβλημα.

Σκοπός: ήταν η συλλογή και καταγραφή δεδομένων για τον προσδιορισμό της συχνότητας της λοίμωξης από το *clostridium difficile* σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το υψηλό ποσοστό λοίμωξης σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επιπλέον, στόχος ήταν η διερεύνηση των μέτρων πρόληψης και θεραπείας που επιστρατεύονται σε αυτούς τους ασθενείς.

Υλικό και Μεθοδολογία: πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις PubMed και Google Scholar. Οι λέξεις ευρετηρίου που χρησιμοποιήθηκαν στην αγγλική γλώσσα για αναζήτηση ήταν: *clostridium difficile*; children; cancer; incidence; Risk factors; prevention; treatment. Ως κριτήρια ένταξης ορίστηκαν: α) χρήση αποκλειστικά πρωτογενών δεδομένων από ερευνητικές εργασίες, β) δημοσίευση στην αγγλική γλώσσα και γ) δημοσίευση μεταξύ του 2010-2020. Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 26 άρθρα.

Αποτελέσματα: η μελέτη έδειξε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με καρκίνο παρουσιάζουν διπλάσια συχνότητα λοίμωξης από το *cl.difficile* σε σύγκριση με τον υπόλοιπο παιδιατρικό πληθυσμό. Επιπλέον, η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της λοίμωξης από το *cl.difficile* είναι καθοριστικής σημασίας. Ωστόσο, η κλινική εικόνα της λοίμωξης από το *cl.difficile* παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Η αποτελεσματική θεραπεία με αντιβιοτικά και μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας είναι κρίσιμη για την εκρίζωση του παθογόνου και την πρόληψη της επαναλοίμωξης.

Συμπεράσματα: οι κλινικοί θα πρέπει να δίνουν έμφαση στην φροντίδα των παιδιών και των εφήβων με καρκίνο όσο αφορά στην λοίμωξη από το *cl.difficile*, καθώς και στην συνέχιση της έρευνας γύρω από την λοίμωξη από το *cl.difficile* παιδιών και εφήβων με κακοήθεια.

ABSTRACT

Introduction: clostridium difficile infection of the intestines constitutes worldwide the principal cause of intrahospital diarrhea. Especially in children and juveniles with cancer, the incidence and the severity of clostridium difficile infection is extremely serious.

Aim: investigation of the incidence of clostridium difficile infection in children and juveniles with cancer, and of all the potential risk factors. In addition, the investigation of all the potential prevention measures and therapeutic techniques.

Materials and Methods: systematic review of the international bibliography at the electronic databases PubMed and Google Scholar with keywords: clostridium difficile; children; cancer; incidence; Risk factors; prevention; treatment. The inclusion criteria: 1) use of research articles, 2) articles published in English, 3) articles published during the last decade (2010-2020). Finally, 26 research articles were used.

Results: juveniles and children present twofold incidence of cl.difficile infections in comparison to peer people. Additionally, it is underlined that prompt diagnosis, although difficult, is mandatory for the efficient treatment. The efficient treatment is fundamental and crucial for the eradication of the cl.difficile and the prevention of the re-infection.

Conclusions: health-care providers should emphasize in the prevention and treatment of children with cancer and cl.difficile infections. In addition, doctors and nurses ought to continue the research concerning cl.difficile infections at the present population.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η λοίμωξη από το *clostridium difficile* συνιστά το κύριο αίτιο νοσοκομειακής διάρροιας παγκοσμίως και ταυτόχρονα, το πρωταρχικό αίτιο διάρροιας που οφείλεται σε λήψη αντιβιοτικών. Η επίπτωση της λοίμωξης από το παθογόνο είναι εξαιρετικά υψηλή σε διεθνές επίπεδο και χρήζει συνεχούς παρακολούθησης και καταγραφής, δεδομένου ότι σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα, θνησιμότητα και πολύ υψηλό υγειονομικό κόστος.

Επιπλέον, η συχνότητα της νοσοκομειακής λοίμωξης από *cl. difficile*, εντός της δεκαετίας 2008-2018 φαίνεται να έχει αυξηθεί κατά 20% παγκοσμίως με συνέπεια αύξηση των ποσοστών θνητότητας και νοσηρότητας. Η συχνότητα της λοίμωξης είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, όπως σε ασθενείς με AIDS, σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για κακοήθεια, και σε παιδιά που νοσηλεύονται σε ογκολογικές και αιματολογικές κλινικές.

Πράγματι, το *cl. difficile* αποτελεί ένα από τα κυριότερα και σοβαρότερα νοσοκομειακά παθογόνα που προσβάλλουν νοσηλευόμενους ογκολογικούς παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, η βιβλιογραφία όσον αφορά στην επίπτωση της λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιά με καρκίνο και στους παράγοντες κινδύνου είναι περιορισμένη.

Συνεπώς, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει ως στόχο να διερευνήσει τα νεότερα δεδομένα που δημοσιεύονται στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την επίπτωση της λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιά με καρκίνο τους παράγοντες κινδύνου και τα μέτρα πρόληψης και θεραπείας, με απώτερο σκοπό την βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας υγείας.

Σκοπός και επιμέρους στόχοι

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως στόχο την συλλογή δεδομένων για τον προσδιορισμό της συχνότητας της λοίμωξης από το *clostridium difficile* σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το υψηλό ποσοστό λοίμωξης σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επιπλέον, έχει ως στόχο την διερεύνηση των μέτρων πρόληψης και θεραπείας που επιστρατεύονται σε αυτούς τους ασθενείς.

Πιο αναλυτικά, οι επιμέρους στόχοι είναι οι εξής:

- ✓ Καταγραφή και ανάλυση των αποτελεσμάτων μελετών αναφορικά στην επίπτωση της λοίμωξης από το *clostridium difficile* σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθεια.
- ✓ Καταγραφή και ανάλυση των αποτελεσμάτων μελετών σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από το παθογόνο.
- ✓ Καταγραφή των μέτρων πρόληψης και αντιμετώπισης του παθογόνου με απώτερο σκοπό την ανάδειξη των νοσηλευτικών ευθυνών και την βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης νοσηλευτικής φροντίδας.

Δομή της εργασίας

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελείται από δύο επιμέρους ενότητες. Συγκεκριμένα, στο Γενικό Μέρος, στο οποίο, κατόπιν εκτενούς βιβλιογραφικής ανασκόπησης άρθρων που δημοσιεύτηκαν την τελευταία δεκαετία, περιγράφεται το παθογόνο *clostridium difficile* και οι νοσηλευτικές ευθύνες όσον αφορά στην πρόληψη και στη θεραπεία της λοίμωξης από το συγκεκριμένο παθογόνο. Δίνεται έμφαση στην Νοσηλευτική Διεργασία, στα μέτρα που πρέπει να λαμβάνει ο νοσηλευτής, στην εκπαίδευση των ασθενών και των συνοδών που πρέπει να αναλαμβάνει ο νοσηλευτής, και τέλος στα καθήκοντα του όσον αφορά στην μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας. Επιπλέον, η ίδια ενότητα, πραγματεύεται την επίπτωση του παιδιατρικού καρκίνου αλλά και τις νοσηλευτικές ευθύνες αναφορικά με τη φροντίδα παιδιών με καρκίνο. Η αναφορά στα παραπάνω είναι απαραίτητη, για να παρουσιασθεί και να διερευνηθεί εν συνεχεία λεπτομερώς το κυρίως θέμα της ανασκόπησης.

Αμέσως μετά ακολουθεί το ΕιδικόΜέρος της εργασίας. Στο ειδικό μέρος διενεργείται συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για την εντόπιση ερευνών που δημοσιεύτηκαν την τελευταία δεκαετία,2010-2020. Στην ενότητα αυτή καταγράφονται τα συλλεχθέντα ερευνητικά σχετικά με την επίπτωση της λοίμωξης από το cl. Difficile σε παιδιά με καρκίνο και στους παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη που εμφανίζουν αυτά τα παιδιά. Επιπλέον, καταγράφονται δεδομένα από τα εφαρμοζόμενα μέτρα πρόληψης και θεραπείας της λοίμωξης από το cl. difficile σε παιδιά με καρκίνο.

Στην συνέχεια ακολουθεί συζήτηση και σύγκριση των αποτελεσμάτων. Τέλος, εξάγονται συμπεράσματα, παρατίθενται προτάσεις για περεταίρω έρευνα και αναδεικνύεται ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη των λοιμώξεων από cl. difficile σε νοσηλευόμενα παιδιά με κακοήθειες.

Α. Γενικό μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η λοίμωξη από *clostridium difficile*

1.1 Μικροβιολογία του *cl. difficile*

Το *clostridium difficile* αποτελεί παθογόνο που συγκαταλέγεται στην οικογένεια των κλωστηριδίων, όπως αυτό του τετάνου (*clostridium tetani*) και της αλλαντίασης (*clostridium botulinum*) που χαρακτηρίζονται ως κλωστηρίδια «ιατρικής σημασίας»**(1)**. Το *cl. difficile* είναι ένα κινητό, gram-θετικό, αναερόβιο σπορογόνο βακτηρίδιο, το οποίο σχηματίζει ωοειδείς υποτελικούς σπόρους που αποικίζουν το έντερο των θηλαστικών, και έχει την ικανότητα να παράγει τοξίνες**(2)**. Πιο συγκεκριμένα, το *cl. difficile* παράγει την τοξίνη A (TcdA), η οποία είναι μια ισχυρή εντεροτοξίνη αλλά και την τοξίνη B (TcdB), η οποία είναι μια κυτταροτοξίνη. Ορισμένα δε στελέχη του *cl. difficile* δύνανται να παράγουν και μια τρίτη τοξίνη, η οποία είναι διπλής δράσης**(3)**.

Το *cl. difficile* συνιστά τεκμηριωμένα αίτιο διάρροιας μετά από χορήγηση αντιβιοσίων, οδηγώντας ορισμένες φορές σε μια δυνητικά επικίνδυνη για την ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται ως «ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα»**(1-2, 4)**. Στη διεθνή βιβλιογραφία διατυπώνεται ότι σχεδόν πάντα στους ασθενείς με ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα υπάρχει ιστορικό προηγούμενης θεραπείας με κλινδαμυκίνη, λινκομυκίνη ή κεφαλοσπορίνες ευρέως φάσματος**(3, 5)**. Πέρα από αυτά, δεν υπάρχει κάποιο σύγχρονο αντιβιοτικό που να μην σχετίζεται με κίνδυνο λοίμωξης από *cl.difficile* **(5)**.

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το *cl.difficile* αποτελεί το κύριο αίτιο διάρροιας σε νοσηλευόμενους ασθενείς στον δυτικό κόσμο, και συνιστά σοβαρό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε τοξικό megacolon και διάτρηση του εντέρου **(3-6)**. Πράγματι, μισό εκατομμύριο νοσηλευόμενων ασθενών στις ΗΠΑ παρουσιάζουν λοίμωξη από *cl.difficile* ετησίως, ενώ 29.000 ασθενείς κάθε χρόνο καταλήγουν από τις επιπλοκές της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας **(7)**.

Τέλος, το ποσοστό της λοίμωξης από *cl. Difficile* είναι αυξημένο σε ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχές του ανοσοποιητικού τους συστήματος, όπως οι ογκολογικοί ασθενείς, και ειδικά όσοι νοσηλεύονται **(5)**. Αυτό ισχύει και

στους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, καθώς κατά τον Williskai συν (2019) η λοίμωξη και η επαναλοίμωξη από *cl.difficile* είναι αρκετά πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό **(8)**.

1.2 Ιστορικά στοιχεία για το *clostridium difficile*

Το *cl.difficile* απομονώθηκε για πρώτη φορά από δείγμα κοπράνων ενός βρέφους το 1935, και αρχικά ονομάστηκε από τους Hall και O' Toole ως *bacillus difficile* **(2)**. Στην συνέχεια, θεωρήθηκε προτιμότερη η κατάταξη του παθογόνου στην οικογένεια των κλωστηριδίων εξαιτίας της ιδιότητας του να επιβιώνει σε αναερόβιες συνθήκες και να σχηματίζει σπόρια**(9)**.

Οι ερευνητές βασίστηκαν επίσης στο γεγονός ότι από ορισμένες απόψεις, το *cl. difficile* μοιάζει με το *cl. perfringens***(9)**. Πιο συγκεκριμένα αμφότερα τα παθογόνα αποικίζουν το έντερο θηλαστικών, μεταδίδονται κυρίως με μολυσμένο κρέας και κύριο σύμπτωμα της λοίμωξης είναι η έντονη διάρροια **(1)**. Σε γενετικό επίπεδο, τα δύο κλωστηρίδια σχετίζονται σε μικρό μόνο βαθμό μεταξύ τους και έτσι από το 2013, το *cl. Difficile* χαρακτηρίζεται ορθότερα ως *reptoclostridium difficile***(9)**.

Στην πορεία των ετών, ένα άλλο αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό του *cl.Difficile* που παρατήρησαν οι ερευνητές ήταν το μεγάλο μέγεθος του γονιδιώματος του παθογόνου, με υψηλό ποσοστό κινητών μεταθετών στοιχείων**(10)**. Αυτά τα μεταθετά στοιχεία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη γενετική πλαστικότητα του μικροβίου **(10)**. Στην κλινική πράξη, η παρουσία τους μεταφράζεται ως το αίτιο της γρήγορης διαφοροποίησης και προσαρμοστικότητας του *cl.difficile* στα διαφορετικά περιβάλλοντα ξενιστών και της δυσκολίας στην αντιμετώπιση του**(2, 5, 10)**.

Σχετικά πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι το *cl. difficile* διαθέτει έναν αρκετά μεγάλο αριθμό στελεχών, τα οποία ανήκουν σε έξι διαφορετικά φυλογενετικά κλαδιά (*clades*) **(2)**. Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόζεται μια σειρά τεχνικών τυποποίησης γενετικού υλικού με στόχο την τελική διαφοροποίηση και τυποποίηση του *cl. difficile*. Μέσω της ευρέως χρησιμοποιούμενης τεχνικής τυποποίησης ριβοσωμάτων, οι ερευνητές προσδιορίζουν τόσο τον ριβότυπο

όσο και τον κλάδο του παθογόνου και έτσι το κατατάσσουν ως προς την μολυσματικότητά του (10).

Από κλινικής άποψης, το πιο σοβαρό στέλεχος του *cl. Difficile* προέρχεται από το Clade 2 και το Clade 5, και αφορά στους ριβότυπους 027 και 078 αντίστοιχα (10). Δεδομένων αυτών, η πλειονότητα των άρθρων που δημοσιεύονται στην διεθνή βιβλιογραφία σήμερα επικεντρώνεται στους ριβότυπους 027 και 078 και στην επίδραση των τελευταίων στον πληθυσμό (2, 10-11).

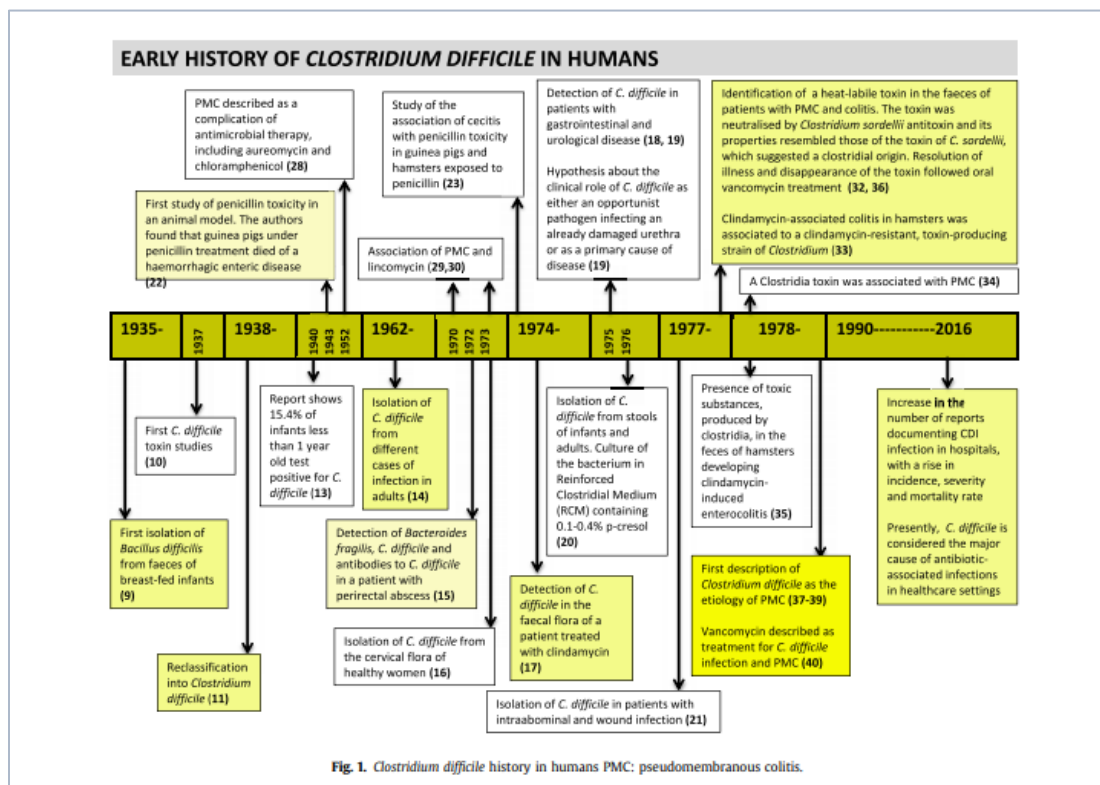


Fig. 1. Clostridium difficile history in humans PMC: pseudomembranous colitis.

Εικ. 1.1: Ιστορία της λοίμωξης από το *cl.difficile* (50).

1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα λοίμωξης από το clostridium difficile

Στον Δυτικό κόσμο, η λοίμωξη από το *clostridium difficile* είναι συνήθης εξαιτίας της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών (4, 12) και μάλιστα αποτελεί και το κύριο αίτιο διάρροιας σε νοσηλευόμενους ασθενείς (5-6). Σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, το *cl. difficile* είναι υπεύθυνο για περίπου 300.000 περιπτώσεις νέων λοιμώξεων στην Βόρεια Αμερική ανά έτος και για τον θάνατο περίπου 29.000 ασθενών. Αν και αρχικά περιοριζόταν

στη Βόρεια Αμερική, το παθογόνο έχει εξαπλωθεί σε ολόκληρο τον πλανήτη**(9)**.

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η συχνότητα λοίμωξης από *cl. difficile* έχει διπλασιαστεί μέσα στην δεκαετία 2008-2018 **(13)**. Είναι γεγονός ότι το *cl. difficile* θεωρήθηκε για μεγάλο διάστημα ως ένα παθογόνο περιορισμένο εντός κλινικών εγκαταστάσεων, όπως τα νοσοκομεία, όπου και εξακολουθεί βέβαια να είναι η κύρια αιτία διάρροιας **(14)**. Ωστόσο, οι έρευνες πλέον δείχνουν ότι περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις λοίμωξης από *cl. Difficile* εντοπίζονται και αφορούν στην κοινότητα **(13)**.

Πιο συγκεκριμένα, άτομα τρίτης ηλικίας και ειδικά γυναίκες, νεογέννητα, ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με αντιβιοτικά και/ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) ή βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή, καθώς και άνθρωποι που διαβιούν σε φάρμες παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από το *cl.difficile* **(15-18)**. Από αυτούς περίπου το 40% θα χρειαστεί νοσηλεία στο πλαίσιο ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, ειδικά επί λοίμωξης από τα παθογόνα με ριβότυπο 027 και 078, τα οποία και χαρακτηρίζονται ως φτωχής πρόγνωσης **(13, 16)**.

Αναφορικά στα επιδημιολογικά δεδομένα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας στην κοινότητα, σύμφωνα με τον Ofori και συν οι λοιμώξεις από *cl.difficile* δεν οφείλονται αποκλειστικά σε ιστορικό προηγούμενης λήψης αντιβιοτικής αγωγής και συνεπώς είναι αναγκαία η διερεύνηση της υψηλής του επίπτωσης **(13)**. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, βασική πηγή από την οποία προκύπτουν τα περιστατικά ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας στην κοινότητα είναι η μόλυνση των τροφίμων και κυρίως των καταναλισκόμενων κρεάτων **(2, 13,16-18)**. Εξάλλου, άλλα παθογόνα κλωστηρίδια, όπως το *clostridium perfringens* και το *clostridium botulinum* είναι «καθιερωμένα τροφιμογενή παθογόνα» που δρουν μέσω τοξινών όπως και το *cl.difficile***(19)**.

Πάρ' όλα αυτά, το *cl. difficile* δεν μπορεί, βάσει των χαρακτηριστικών του ως παθογόνο, να ταξινομηθεί στην ομάδα των τροφιμογενών παθογόνων, αλλά μπορεί να συμπεριληφθεί στους μη καθορισμένους μικροβιακούς παράγοντες που αποκτώνται από τα τρόφιμα, και που δύνανται να προκαλέσουν νόσο**(1,**

19). Σχετικά, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες στις οποίες διερευνάται ο αποικισμός των κρεάτων σε σφαγεία με *cl.difficile*(**2**). Εξάλλου πολλά νεαρά ζώα (κυρίως μοσχάρια και χοιρινά) με υποκείμενη παθολογία όπως η μαστίτιδα, αποτελούν και φορείς του *cl.difficile*(**20**)και αυτός ο υψηλός επιπολασμός στα ζώα της φάρμας τυπικά μεταφράζεται και σε υψηλή συχνότητα μόλυνσης των κρεάτων στα σφαγεία (**21**).

Εκτός από το κρέας και άλλες τροφές έχουν επίσης εξεταστεί για την παρουσία του *cl. difficile*, με έμφαση στο ενδεχόμενο περιπτωματικής νόσου (**2, 13**). Πιο συγκεκριμένα, τα δίθυρα οστρακοειδή είναι τροφοδότες φίλτρων που μπορούν ενδεχομένως να συσσωρεύσουν παθογόνους παράγοντες όταν εκτρέφονται σε μολυσμένα νερά. Στην πράξη, αν και από περιορισμένο αριθμό ερευνών στην βιβλιογραφία, φάνηκε ότι το *cl. difficile* απομονώνεται τόσο από τα οστρακοειδή όσο και από ψάρια, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή πηγή εισόδου των παθογόνων στον άνθρωπο(**22**).

Τέλος, τοξικά και ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στελέχη του *cl. difficile* έχουν εντοπιστεί και σε λαχανικά, συμπεριλαμβανομένων των φυλλωδών χόρτων (**22-24**). Η προέλευση του παθογόνου στα λαχανικά πιθανά να σχετίζεται με μολυσμένο νερό ή με την κοπριά που χρησιμοποιείται ως λίπασμα αλλά συχνά περιέχει σπόρια. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από την υψηλή ποσότητας βακτηριδίων του *cl.difficile* που έχει βρεθεί σε νερό από λύματα (**25**).

Όσον αφορά στα επιδημιολογικά δεδομένα της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε νοσηλευόμενους ασθενείς, επισημαίνεται ότι η λοίμωξη από *cl.difficile* συνιστά το κύριο αίτιο νοσοκομειακής διάρροιας (**2, 4-5, 26-27**).Επιπλέον στους νοσηλευόμενους ασθενείς, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι το πρωταρχικό αίτιο διάρροιας που οφείλεται σε λήψη αντιβιοτικών με ποσοστό περίπου 90 % επί του συνόλου των ασθενών (**27-28**).Η επίπτωση αν και υψηλή, χρήζει συνεχούς παρακολούθησης και καταγραφής δεδομένου ότι σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα, θνησιμότητα και πολύ υψηλό υγειονομικό κόστος(**28**).

Τέλος, η συχνότητα της ενδονοσοκομειακής λοίμωξης από *cl.difficile* είναι υψηλότερη σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς, όπως σε ασθενείς με AIDS, που αφορά περίπου το 21,4% των ασθενών **(29)**, σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για κακοήθεια (48% των συμμετεχόντων) **(30)** και βέβαια και σε παιδιά που νοσηλεύονται σε ογκολογικές και αιματολογικές κλινικές **(8)**. Η λοίμωξη από *cl.difficile* αποτελεί μεγάλο ποσοστό του συνόλου των νοσοκομειακών λοιμώξεων, ξεπερνώντας μάλιστα αυτές που προκαλούνται από τον *s.aureus* και έχοντας τριπλασιαστεί στη δεκαετία 2001-2011**(31-32)**., περισσότερες λεπτομέρειες αναφορικά με την επίπτωση της λοίμωξης από *cl.difficile* σε παιδιά με καρκίνο και στους παράγοντες κινδύνου θα συζητηθούν στο ειδικό μέρος της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας.

1.4 Παθογένεια της λοίμωξης από *cl.difficile*

Η ικανότητα του *cl.difficile* να προκαλεί στους ασθενείς που μολύνει εντερίτιδα βασίζεται σε δύο χαρακτηριστικά του ξενιστή: α) στην αντίσταση αποικισμού και β) στην ανοσολογική απόκριση επί λοίμωξης από *cl. difficile* **(33)**. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το παχύ έντερο προστατεύεται από τα χωροκατακτητικά παθογόνα χάρη στο μικροβίωμα του εντέρου, το οποίο αποτελείται από 4.000 διαφορετικά βακτηριακά είδη**(1)**. Αυτά τα μικρόβια που αποικίζουν φυσιολογικά το έντερο, παρέχουν συλλογικά αντίσταση αποικισμού έναντι παθογόνων ειδών μέσω του ανταγωνισμού για τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και τις τοποθεσίες προσκόλλησης στον βλενογόνο του εντέρου**(34)**. Όταν όμως ένας ασθενής λαμβάνει για κάποιο λόγο αντιβίωση, τα αντιβιοτικά διαταράσσουν τον φραγμό του μικροβιώματος, παρέχοντας έτσι την ευκαιρία για αποικισμό του εντέρου από εντερικά παθογόνα, όπως είναι το *cl.difficile***(33, 35)**. Συγκεκριμένα, η μείωση των στελεχών των *bacteroides* και των *firmicutes* phyla από τα αντιβιοτικά φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας για την παθοφυσιολογία του *cl.difficile***(36)**.

Αφού το παθογόνο αποικίσει το έντερο του ξενιστή στην συνέχεια, ξεκινά η βλαπτική του δράση στον ξενιστή. Το έντερο του ξενιστή δύναται να αποικίσουν τόσο τα τοξικά, όσο και τα μη τοξικά στελέχη του *cl.difficile*, αλλά μόνο οι τοξινογενείς μορφές προκαλούν ασθένεια στους ανθρώπους**(3, 33)**. Η

παθογένεια του *cl.difficile* εξαρτάται από την παρουσία μίας ή και των δύο δραστικών του τοξινών (TcdA και TcdB)(3). Όλα τα τοξινογόνα στελέχη μοιράζονται έναν κοινό μοριακό μηχανισμό δράσης: απενεργοποίηση Rho GTPάσης μέσω ενζυματικής γλυκοζυλίωσης ενός διατηρούμενου υπολείμματος της θρεονίνης. Αυτή η οδός οδηγεί σε αποπολυμερισμό της ακτίνης και κυτταρικό θάνατο και διεγείρει έναν φλεγμονώδη καταρράκτη που επιδεινώνει τη βλάβη των ιστών, προκαλεί διάρροια λόγω βλάβης των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου και ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα (37). Μια τρίτη παθογόνος τοξίνη (δυσιαδική τοξίνη) παράγεται από ορισμένα μόνο στελέχη του *C. difficile* (3, 33, 37). Η τοξίνη αυτή έχει φανεί ότι ενισχύει τη λοιμογόνο δράση του *cl.difficile* μέσω μη αναστρέψιμης φωσφορυλίωσης της ακτίνης, με συνέπεια τη διευκόλυνση της βακτηριακής σύνδεσης (37).

Ωστόσο, ο οργανισμός είναι σε θέση να σχηματίσει αντισώματα έναντι των τοξινών του *cl.difficile*. Πιο συγκεκριμένα, δεδομένου ότι η περιπτωματική χλωρίδα των νεογνών και των βρεφών στερείται αντιστάσεων αποικισμού και περίπου το 60-70% των υγιών βρεφών είναι ασυμπτωματικοί φορείς του παθογόνου, δίνεται η ευκαιρία στον ανθρώπινο οργανισμό να παράγει IgG και IgA έναντι σε μελλοντική λοίμωξη από *cl.difficile*(36, 38).

Αντίστοιχα, ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης από *cl.difficile* και κατάλληλη απόκριση αντισωμάτων έχουν μειωμένο κίνδυνο για υποτροπιάζουσα μόλυνση(33, 38). Αντίθετα, κατά τον Solomon και συν ασθενείς με χαμηλά επίπεδα IgG αντισώματος ενάντια στην εντεροτοξίνη A παρουσίασαν υψηλή θνησιμότητα κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών της λοίμωξης (36). Τέλος, η προχωρημένη ηλικία, ο υποσιτισμός και το φύλο (θήλυ) φαίνεται να μειώνουν την προστατευτική ανταπόκριση του ξενιστή στο *cl.difficile* σε ενήλικες ασθενείς (13).

1.5 Κλινική εικόνα λοίμωξης από *clostridium difficile* και παράγοντες κινδύνου

Η κλινική εικόνα της λοίμωξης από το *cl.difficile* παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων (33). Η λοίμωξη μπορεί να εκδηλώνεται ως ασυμπτωματική φορεία ή κολίτιδα ή ως τοξικό megacolon. Τα πιο συχνά σημεία

και συμπτώματα της οξείας λοίμωξης από το *cl.difficile* περιλαμβάνουν α)υδαρή διάρροια (≥ 3 μη διαμορφωμένες κενώσεις/ 24 ώρες), β)ανορεξία, γ)ναυτία και δ)λευκοκυττάρωση, με ουδετεροφιλία. Ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου διαμορφώνεται και η θεραπεία με αντιβιοτικά(μετρονιδαζόλη ή/και βανκομυκίνη)(**2, 39**).

Πιο αναλυτικά, σε ορισμένες περιπτώσεις η λοίμωξη εκδηλώνεται ως **κολίτιδα**, και ως εκ τούτου ο ασθενής παρουσιάζει πυρετό, κόπωση, υδαρείς κενώσεις με ίχνη αίματος, ναυτία, ανορεξία, τεινεσμό και διάταση κοιλίας (**2, 33**). Σε αυτούς τους ασθενείς, χαρακτηριστικά στη σιγμοειδοσκόπηση παρατηρείται ερυθματώδης κολίτιδα χωρίς την παρουσία ψευδομεμβρανών (**38**).

Η **ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα** συνιστά σοβαρότερη κλινική εικόνα της λοίμωξης από το *cl.difficile* που εκδηλώνεται με πυρετό, επίμονο κοιλιακό άλγος και διάρροια που σχεδόν πάντα είναι αιματηρή. Σε αυτούς τους ασθενείς, χαρακτηριστικά στη σιγμοειδοσκόπηση παρατηρείται ερυθματώδης κολίτιδα με εμφάνιση διάσπαρτων ψευδομεμβρανών, δίκην πλακών στον βλεννογόνο, μεγέθους 2-10mm(**38**).

Τέλος, σπάνια (περίπου στο 3% των ασθενών) η λοίμωξη από το *cl.difficile* μπορεί να εκδηλωθεί ως **τοξικό megacolon** με βαρύτερες επιπλοκές όπως η διάτρηση του εντέρου και η περιτονίτιδα (**38**). Σε γενικές γραμμές η λοίμωξη από το *cl.difficile* μπορεί να ταξινομηθεί σε ήπιας ή μεγάλης βαρύτητας βάσει κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων (**33**).

Η λοίμωξη από το *cl.difficile* χαρακτηρίζεται ως σοβαρή νόσος όταν σχετίζεται με υποαλβουμιναιμία (< 3 g λευκωματίνης/dL) και λευκοκυττάρωση που υπερβαίνει τα 15.000 κύτταρα/ mm^3 και συνοδό κοιλιακή ευαισθησία(**33, 39**).Επιπλέον, η ανοσοανεπάρκεια, το συνοδό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και η οξεία νεφρική βλάβη συνιστούν δείκτες κακής πρόγνωσης σε ασθενείς με λοίμωξη από το *cl.difficile*(**40-41**).

Τέλος, επί λευκοκυττάρωσης με περισσότερα από 35.000 λευκοκύτταρα/ mm^3 , πυρετό, υπόταση, αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στον ορό ($> 2,2$ mmol / L), ανεπάρκεια τελικού οργάνου και μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, ή

ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ και κολεκτομή ορίζουν σοβαρή νόσο με προβλεπόμενη θνητότητα της τάξης του 20-30%(39).

Αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου λοίμωξης από *cl.difficile*, στη διεθνή βιβλιογραφία διατυπώνονται ως επιβεβαιωμένοι παράγοντες οι παρακάτω:1) ιστορικό νοσηλείας και παρατεταμένη νοσηλεία (42), 2) χρήση αντιβιοτικών σκευασμάτων και ειδικά για μεγάλο χρονικό διάστημα(2, 5, 13-18, 43), 3)μεγαλύτερη ηλικία (13, 16-18, 41, 44), 4) συννοσηρότητες (44), 5) ανοσοανεπάρκειες (2, 29-32, 44), 6)διαμονή κοντά σε αγροκτήματα και φάρμες (17-18) και 7) χρήση ανταγωνιστών της αντλίας πρωτονίων (PPI) και των υποδόχων H₂ της ισταμίνης (44-45).

1.6 Διαγνωστική προσέγγιση της λοίμωξης από *clostridium difficile*

Η διαγνωστική προσέγγιση της λοίμωξης από το *cl.difficile* περιλαμβάνει μια σειρά από διαφορετικές τεχνικές οι οποίες εφαρμόζονται στην κλινική πρακτική(46). Σε κάθε περίπτωση ωστόσο, η διάγνωση της λοίμωξης από το *cl.difficile* βασίζεται σε δύο βασικούς πυλώνες: α) την ισχυρή κλινική υποψία και β) την εργαστηριακή επιβεβαίωση(33).

Πιο αναλυτικά, ασθενείς που έχουν επίμονη διάρροια και έστω κι έναν από τους παράγοντες κινδύνου που αναλύθηκαν στην προηγούμενη ενότητα θα πρέπει να διερευνώνται (45). Οι εργαστηριακές μέθοδοι που επιστρατεύονται στη διαγνωστική προσέγγιση της λοίμωξης από το *cl.difficile* περιλαμβάνουν τις παρακάτω:

A) Δοκιμασία κυτταροτοξικότητας (CCTA): πρόκειται για το gold standard στη διάγνωση της λοίμωξης από το *cl.difficile*, καθώς έχει ευαισθησία της τάξης του 97-100% και ειδικότητα 85-100%(46-47). Η μέθοδος αυτή στην πράξη ελέγχει την παρουσία ή όχι της κτταροτοξίνης Β, μέσα από την παρατήρηση τριβλίων που καλλιεργούνται για κυκλοτερείς αλλοιώσεις. Οι κυτταρικές αυτές αλλοιώσεις αξιολογούνται μέσα σε 48 ώρες από τη λήψη του δείγματος. Ωστόσο, η μέθοδος προϋποθέτει εξειδικευμένη εργαστηριακή τεχνογνωσία, και μπορεί να μην είναι διαθέσιμη σε ορισμένα εργαστήρια (46).

B) Τοξινογόνος καλλιέργεια (TC):

Πρόκειται για τη μέθοδο αναφοράς στη διάγνωση της λοίμωξης από το *cl.difficile* χάρη στην υψηλή της ευαισθησία **(48)**. Στην μέθοδο αυτή, απομονώνονται τα παθογόνα στελέχη και καλλιεργούνται σε θρεπτικό υλικό κατόπιν επώασης σε αναερόβιες συνθήκες και σε θερμοκρασία 35-37°C για δύο ημέρες. Στη συνέχεια, οι αποικίες ελέγχονται για την παραγωγή τοξινών**(49)**. Η μέθοδος αυτή ωστόσο είναι αρκετά χρονοβόρα και συχνά αντικαθίσταται από άλλες στην κλινική πρακτική **(48)**.

Γ) Μέθοδος ELISA:

Η τεχνική ELISA βοηθά στην διάγνωση της λοίμωξης μέσω της ανίχνευσης της εντεροτοξίνης A (TcdA) ή και του συνδυασμού της με την κυτταροτοξίνη B (TcdB) με ευαισθησία της τάξης του 75-85% και με ειδικότητα 95-100%**(46)**. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μπορεί να μας δώσει απάντηση άμεσα για την παρουσία της τοξίνης, εντός λίγων μόνο ωρών αλλά από την άλλη η χαμηλή ευαισθησία της, μπορεί να δώσει εύκολα ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα**(50)**. Συνεπώς, η ELISA δεν αρκεί από μόνη της για τη διάγνωση της λοίμωξης από *cl.difficile* εκτός και αν συνδυαστεί με την απομόνωση παθογόνων στελεχών στα κόπρανα του ασθενή **(46, 50)**.

Δ) Αναερόβια καλλιέργεια:

Η καλλιέργεια σε αναερόβιες συνθήκες αποκαλύπτει την παρουσία του *cl.difficile* στα κόπρανα του ασθενή. Για να επιτευχθεί αυτό, τα κόπρανα του ασθενή επωάζονται σε αυστηρά αναερόβιες συνθήκες σε θρεπτικό υλικό CCFA για 2-5 μέρες, ώστε να αναπτυχθούν μόνο τα στελέχη *cl.difficile* και όχι βακτήρια του μικροβιώματος του εντέρου **(46)**.

Ε) Μοριακές μέθοδοι:

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες διαγνωστικές τεχνικές, οι μοριακές μέθοδοι παρέχουν την δυνατότητα ταχείας ανίχνευσης του *cl.difficile* με υψηλή ευαισθησία. Το κύριο πλεονέκτημα των μοριακών τεχνικών είναι η διάγνωση σε πραγματικό χρόνο, γεγονός που επιτρέπει την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση και τον περιορισμό της μετάδοσης **(46)**. Στις μοριακές μεθόδους συγκαταλέγονται: 1) η PCR ribotyping, 2) η παλμική ηλεκτροφόρηση σε γέλη,

3) η MLVA, και 4) η MLST που δεν προϋποθέτει την καλλιέργεια υλικού από τα κόπρανα του ασθενή **(50)**.

1.7 Πρόληψη και θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*

Όπως σε όλα τα νοσήματα, και ειδικά στα λοιμώδους αιτιολογίας, έτσι και σε αυτό, η πρόληψη της λοίμωξης από το *Cl. difficile* είναι προτιμότερη από την θεραπεία εκρίζωσής του με αντιβιώσεις **(45)**.

1.7.1 Πρόληψη

Η πρόληψη της λοίμωξης από το *Cl. difficile* εστιάζει όχι μόνο στην αποφυγή της μόλυνσης των ξενιστών από το παθογόνο (πρωτογενής πρόληψη) αλλά και στην αποφυγή της μετάδοσης του παθογόνου και των σποριδίων του μεταξύ ασθενών που νοσηλεύονται (δευτερογενής πρόληψη) **(51)**.

Πιο αναλυτικά, όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη, αυτή βασίζεται στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών από τους κλινικούς και στην ελαχιστοποίηση της συχνότητας και της διάρκειας λήψης αντιβιοτικής αγωγής στους νοσηλευόμενους ασθενείς, και ειδικά των αντιβιοτικών υψηλού κινδύνου όπως η κλινδαμυκίνη **(50-51)**.

Στο δευτερογενές επίπεδο, συγκαταλέγονται όλα τα μέτρα που επιτυγχάνουν τον περιορισμό της μετάδοσης του παθογόνου μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών. Σε αυτό το στάδιο της πρόληψης, καθοριστικής σημασίας είναι οι παρεμβάσεις των νοσηλευτών που αναλαμβάνουν τη φροντίδα των ασθενών αυτών **(51)**. Πιο αναλυτικά, οι νοσηλευτές οφείλουν να εφαρμόζουν πριν και μετά από την επαφή με τον ασθενή με λοίμωξη, ή με τα προσωπικά του αντικείμενα, υγιεινή των χεριών με πλύσιμο με σαπούνι και νερό. Ο λόγος είναι ότι τα αντισηπτικά διαλύματα με βάση το οινόπνευμα δεν απομακρύνουν τα σπόρια από την επιφάνεια των χεριών, και άρα το πλύσιμο των χεριών είναι αναντικατάστατο μέτρο πρόληψης **(2, 51-52)**.

Επιπρόσθετα, ο έλεγχος της λοίμωξης περιλαμβάνει ως μέτρα: τη χρήση απλών γαντιών σύμφωνα με τις ενδείξεις, την απομόνωση του ασθενή και την περιβαλλοντική εξυγίανση **(52)**. Πράγματι, η απολύμανση του περιβάλλοντος

είναι καθοριστικής σημασίας καθώς οι σπόροι του παθογόνου παραμένουν σε συνθήκες ξηρασίας επάνω στις επιφάνειες για διάστημα μηνών και μπορεί να μολύνουν κάποιον άλλο νοσηλευόμενο(52-53). Ο αποτελεσματικός καθαρισμός των επιφανειών καθίσταται εφικτός με καθαρισμό με ένα διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 10%, ενώ των ιατρικών εργαλείων με αλκαλική γλουταραλδεϋδη ή οξείδιο του αιθυλενίου, γιατί τα τελευταία διαθέτουν σποροκτόνο δράση (53).

1.7.2 Θεραπεία

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από το *cl.difficile* είναι η διακοπή της χορήγησης των αντιβιοσέων που λάμβανε μέχρι τώρα ο ασθενής και τα επόμενα βήματα καθορίζονται από τη βαρύτητα της νόσου (54).

Σε ήπια λοίμωξη, η οποία εκδηλώνεται με κολίτιδα, συνιστάται η χορήγηση μετρονιδαζόλης p.o500mg, κάθε 8 ώρες την ημέρα για διάστημα δύο εβδομάδων. Επί σοβαρής λοίμωξης, χορηγείται βανκομυκίνη p.o. 125mg, κάθε 6 ώρες για 10-14μέρες(54).Σε ασθενείς με τοξικό megacolon συγχορηγούνται οι δύο παραπάνω αντιβιώσεις στην ίδια δοσολογία, με τη διαφορά ότι η μετρονιδαζόλη χορηγείται IV και η βανκομυκίνη p.o.,λόγω του ότι δεν επιτυγχάνει ικανά επίπεδα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο έντερο ενδοφλεβίως, προκειμένου να εκριζωθεί το παθογόνο (53-54).

Επιπλέον, ολοένα και περισσότερα φάρμακα δοκιμάζονται στην θεραπεία εκρίζωσης του *cl.difficile*. Πράγματι, σε μελέτες αξιοποιούνται παράγοντες όπως η φυνταξομυκίνη, η ριφαξιμίνη, η τιγκακυκλίνη, το rifalazil και η νιταζοξαζίνη(54), ενώ και τα προβιοτικά έχουν δοκιμαστεί από πολλούς ερευνητές για τη θεραπεία, αλλά και την πρόληψη της λοίμωξης(55-56). Τέλος, στο πλαίσιο της θεραπείας των ασθενών με λοίμωξη του εντέρου από το *cl.difficile* εφαρμόζεται εκλεκτικά η μεταμόσχευση κυττάρων του εντερικού μικροβιώματος με σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα (57).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Νοσηλευτικές ευθύνες και διαχείριση της λοίμωξης από *clostridium difficile*

2.1 Ο ρόλος των νοσηλευτών

Οι νοσηλευτές αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της διεπιστημονικής ομάδας υγείας και συνεπακόλουθα διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη φροντίδα και στη διαχείριση ασθενών με λοίμωξη από *clostridium difficile*(**58**). Πιο συγκεκριμένα, οι νοσηλευτές κάθε τμήματος θα πρέπει να έχουν γνώσεις επί του παθογόνου, και να συμμετέχουν δραστικά στην πρόληψη της διασποράς του παθογόνου και της λοίμωξης των νοσηλευόμενων, στη φροντίδα των πασχόντων μέσα από την εφαρμογή της Νοσηλευτικής Διεργασίας, και τέλος στη φροντίδα και στην εκπαίδευση όσων υποβάλλονται σε θεραπεία μεταμόσχευσης εντερικής μικροχλωρίδας λόγω επαναλοιμώξεων από το *cl. difficile*(**58-59**).

Η συνδρομή των νοσηλευτών στην φροντίδα των ασθενών που νοσηλεύονται με λοίμωξη από το *clostridium difficile* και η πρόληψη της διασποράς του παθογόνου είναι μείζονος κλινικής σημασίας(**58**). Ειδικά στην εποχή μας που η επίπτωση της λοίμωξης έχει αυξηθεί και που νοσηλεύονται ολοένα και περισσότερα άτομα με διαταραχές της ανοσοβιολογικής απόκρισης, ή άτομα που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία, ή τέλος ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά λόγω αυτοάνοσων νοσημάτων ή κατόπιν μεταμόσχευσης οργάνου, η πρόληψη της μετάδοσης του *cl.difficile* κρίνεται ακόμη πιο σημαντική (**59**).

2.2 Πρόληψη της ενδονοσοκομειακής λοίμωξης από το *cl.difficile*-Νοσηλευτικές Ευθύνες

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η πρόληψη της διασποράς της λοίμωξης από το *cl. Difficile* είναι μείζονος σημασίας (**51**). Στο πλαίσιο της πρόληψης, οι νοσηλευτές διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο, καθώς εφαρμόζουν παρεμβάσεις που βασίζονται στις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές (**59-60**).Πρωταρχικό κομμάτι στην πρόληψη της ενδονοσοκομειακής διασποράς

της λοίμωξης από το *cl.difficile* είναι η κατανόηση των μηχανισμών μετάδοσης της λοίμωξης μεταξύ των ατόμων εντός του νοσοκομείου **(61)**.

2.2.1 Μηχανισμοί μετάδοσης του *cl. difficile* και νοσηλευτικές ευθύνες

Η μετάδοση του παθογόνου *cl. difficile* είναι εφικτή μεταξύ ασθενών που νοσηλεύονται στο ίδιο περιβάλλον, μέσω πολλαπλών μηχανισμών **(61)**. Ο νοσηλευτής οφείλει να γνωρίζει τους μηχανισμούς μετάδοσης προκειμένου να προλαμβάνει τη διασπορά του παθογόνου, τόσο με *μέτρα προστασίας* που λαμβάνει ο ίδιος, όσο και με την *εκπαίδευση* και την *επιτήρηση* των ασθενών και των συνοδών τους.**(59)**.

Στην διεθνή βιβλιογραφία έχει τεκμηριωθεί ότι η μετάδοση του *cl. Difficile* είναι δυνατή μέσω της άμεσης αλλά και της έμμεσης επαφής **(51)**. Αναφορικά με την άμεση μετάδοση, έχει επιβεβαιωθεί η μετάδοση της λοίμωξης μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, και έτσι κρίνεται δόκιμο να επισημαίνεται σε όλους τους ασθενείς από τον νοσηλευτή, η ανάγκη για υγιεινή των χεριών μετά τη χρήση της τουαλέτας αλλά και πριν από την κατανάλωση φαγητού **(59)**.

Επιπλέον, η μετάδοση του παθογόνου είναι δυνατή μέσω της επαφής με τον ασθενή, τα προσωπικά του αντικείμενα και της παρακείμενες επιφάνειες**(60)**. Αυτό συχνά διαλάθει της προσοχής των νοσηλευόμενων αλλά και των συνοδών τους με συνέπεια τη διασπορά του *cl.difficile* και των σπόρων του στον χώρο **(58)**. Είναι λοιπόν ευθύνη του νοσηλευτή να τους διδάσκει να μην χρησιμοποιούν τα ίδια αντικείμενα με τον πάσχοντα και να πλένουν σχολαστικά τα χέρια τους και τα προσωπικά τους αντικείμενα μετά από επαφή με τον ασθενή ή με επιφάνειες γύρω από τον ασθενή **(58-60)**.

Ακόμη, ο ίδιος ο νοσηλευτής θα πρέπει να χρησιμοποιεί γάντια όταν έρχεται σε επαφή με τον ασθενή με λοίμωξη από *cl.difficile* και όχι μόνο με τις απεκκρίσεις του αρρώστου, και παράλληλα να εξασφαλίζει ότι δεν μολύνει τις παρακείμενες επιφάνειες**(59)**. Κατόπιν αυτού, ο νοσηλευτής πρέπει να πλένει τα χέρια του αμέσως μετά από την αφαίρεση των γαντιών, διότι το αντισηπτικό διάλυμα δεν έχει δράση απέναντι στα σπορίδια του παθογόνου **(51, 59-60)**. Δεδομένου ότι η φροντίδα και η εκπαίδευση των ασθενών είναι αποκλειστικά νοσηλευτικές δραστηριότητες, καθίσταται σαφές ότι ο

νοσηλευτής έχει ηγετικό ρόλο στην πρόληψη της διασποράς της λοίμωξης από το *cl. difficile*(**59, 62**).

Επιπρόσθετα, στη βιβλιογραφία καταγράφεται ότι το κλωστηρίδιο αποβάλλεται με τα κόπρανα του πάσχοντος και δύναται να παραμείνει σε επιφάνειες που έχουν μολυνθεί (κάγκελα κρεβατιού, σεντόνια, πιτζάμες ασθενούς), σε ιατρικό εξοπλισμό και στα προσωπικά αντικείμενα του ασθενούς για μεγάλο χρονικό διάστημα(**60**). Για την ακρίβεια, αν και το βακτήριο δεν μπορεί να επιβιώσει για μεγάλο διάστημα στις επιφάνειες αυτές (παραμένει για 24 ώρες), ο μη επαρκής καθαρισμός τους δεν αναστέλλει την επιβίωση των σποριδίων του παθογόνου (επιβιώνουν για μήνες), τα οποία μπορεί να μολύνουν στην συνέχεια όποιον έρχεται σε επαφή με τις μολυσμένες επιφάνειες (**59-60**).

Δεδομένων των παραπάνω, οι νοσηλευτές οφείλουν: α) να εκπαιδεύουν τους ασθενείς με λοίμωξη από το *cl.difficile* και τους συνοδούς τους για να μην διασπείρουν τα παθογόνα σπορίδια στις επιφάνειες του νοσοκομείου, β) να αλλάζουν γάντια από ασθενή σε ασθενή και να εξασφαλίζουν την υγιεινή των χεριών (με πλύσιμο και όχι μόνο αντισηπτικό διάλυμα), και γ) να επιτηρούν την υγιεινή των ασθενών και την καθαριότητα των παρακείμενων επιφανειών (**59**). Με την τήρηση αυτών των βασικών μέτρων είναι εφικτή η ενδοноσοκομειακή πρόληψη της διασποράς της λοίμωξης του *cl.difficile*(**62**).

2.2.2 Υγιεινή των χεριών- Εκπαίδευση από τον νοσηλευτή

Η υγιεινή των χεριών αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη της λοίμωξης από το *cl.difficile* και περιλαμβάνει ένα μόνο βήμα, το σωστό πλύσιμο των χεριών των ασθενών, των συνοδών τους και βέβαια των επαγγελματιών υγείας (**63-64**). Οι νοσηλευτές έχουν ευθύνη πέρα από το να τηρούν οι ίδιοι τακτικά την υγιεινή των χεριών, να την διδάσκουν τόσο στους ασθενείς όσο και στους συνοδούς τους προκειμένου να αποφευχθεί η διασπορά του παθογόνου (**59**). Αναφορικά με την εκπαίδευση των ασθενών και των συνοδών τους, ο νοσηλευτής θα πρέπει να δώσει ιδιαίτερη έμφαση στα παρακάτω:

- I. Ο ασθενής και η οικογένειά του, θα πρέπει να κατανοήσουν πώς προκαλείται η λοίμωξη από το *cl. Difficile* και ποια είναι η κλινική της εικόνα
- II. Ο ασθενής και η οικογένειά του, θα πρέπει να κατανοήσουν τους μηχανισμούς διασποράς του παθογόνου, μέσω της δερματικής επαφής, της κοπρανοστοματικής οδού και έμμεσα μέσω επαφής με μολυσμένες επιφάνειες και αντικείμενα.
- III. Ο ασθενής και η οικογένειά του, θα πρέπει να κατανοήσουν το σωστό τρόπο καθαρισμού των ρούχων και των επιφανειών. Θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα σκευάσματα καθαρισμού των επιφανειών, ώστε να υπάρχει δραστικότητα στα σπόρια του παθογόνου. Ακόμη, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται από τρίτους προσωπικά αντικείμενα του ασθενή (καθότι αποικισμένα από σπόρους του *cl.difficile*), ούτε και να εκτίθενται σε κοινόχρηστους χώρους.
- IV. Ο ασθενής και η οικογένειά του, θα πρέπει να κατανοήσουν τους τρόπους με τους οποίους μπορούν να συμβάλλουν στην ελάττωση της διασποράς του παθογόνου και να έρχονται όσο το δυνατόν σε λιγότερη επαφή με τον ασθενή και τα προσωπικά του αντικείμενα (ειδικά αν οι ίδιοι λαμβάνουν αντιβιοτική αγωγή ή ανοσοτροποποιητικά ή παρουσιάζουν διαταραχές του ανοσοβιολογικού τους συστήματος).
- V. Ο ασθενής και η οικογένειά του, θα πρέπει να κατανοήσουν την σημασία της υγιεινής των χεριών πριν και μετά την τουαλέτα, πριν από την κατανάλωση ή την προετοιμασία φαγητού και την αξία της υγιεινής σώματος του ασθενούς για την μείωση του μικροβιακού φορτίου.
- VI. Τέλος, να εκπαιδευθούν και να ελεγχθούν από τον νοσηλευτή για το σωστό πλύσιμο των χεριών με νερό και σαπούνι για τουλάχιστον 40-60 sec(59).



Εικ 2.1: Βήματα πλυσίματος χεριών (ΕΟΔΥ)



Εικ 2.2: Κάθε πότε πρέπει να εφαρμόζεται η υγιεινή των χεριών (ΕΟΔΥ)

2.2.3 Μέτρα προστασίας που εφαρμόζουν οι νοσηλευτές για αποτροπή ενδονοσοκομειακής διασποράς λοίμωξης από cl. difficile

Πέρα από την εκπαίδευση των ασθενών και των συνοδών τους, και την υγιεινή των χεριών οι νοσηλευτές έχουν ευθύνη στην πρόληψη της ενδονοσοκομειακής διασποράς λοίμωξης από cl.difficile, επιστρατεύοντας και άλλα μέτρα προστασίας **(62-64)**. Τα μέτρα αφορούν επί ισχυρής υποψίας για λοίμωξη από cl. difficile, στην απομόνωση των περιστατικών, τη χρήση προστατευτικού εξοπλισμού και την εκπαίδευση των συνοδών αναφορικά στην ελαχιστοποίηση των επαφών με τον ασθενή**(59)**.

Πιο συγκεκριμένα, οι νοσηλευτές θα πρέπει να υποψιάζονται ενδεχόμενη λοίμωξη από cl.difficile σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν πληθώρα αντιβιώσεων για μεγάλο διάστημα, παρουσιάζουν ανοσοκαταστολή, ή λαμβάνουν αγωγή με χημειοθεραπευτικά ή ανοσοκατασταλτικά σκευάσματα **(50-51, 58, 62)**. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να δίνει έμφαση ο νοσηλευτής αναφορικά με την ποσότητα και την ποιότητα των κενώσεων και επί εμφάνισης διάρροιας, να λαμβάνει άμεσα δείγμα κοπράνων για καλλιέργεια και λοιπό εργαστηριακό έλεγχο, ώστε να επιτευχθεί έγκαιρα η διάγνωση κολίτιδας από το cl. difficile**(58-59)**.

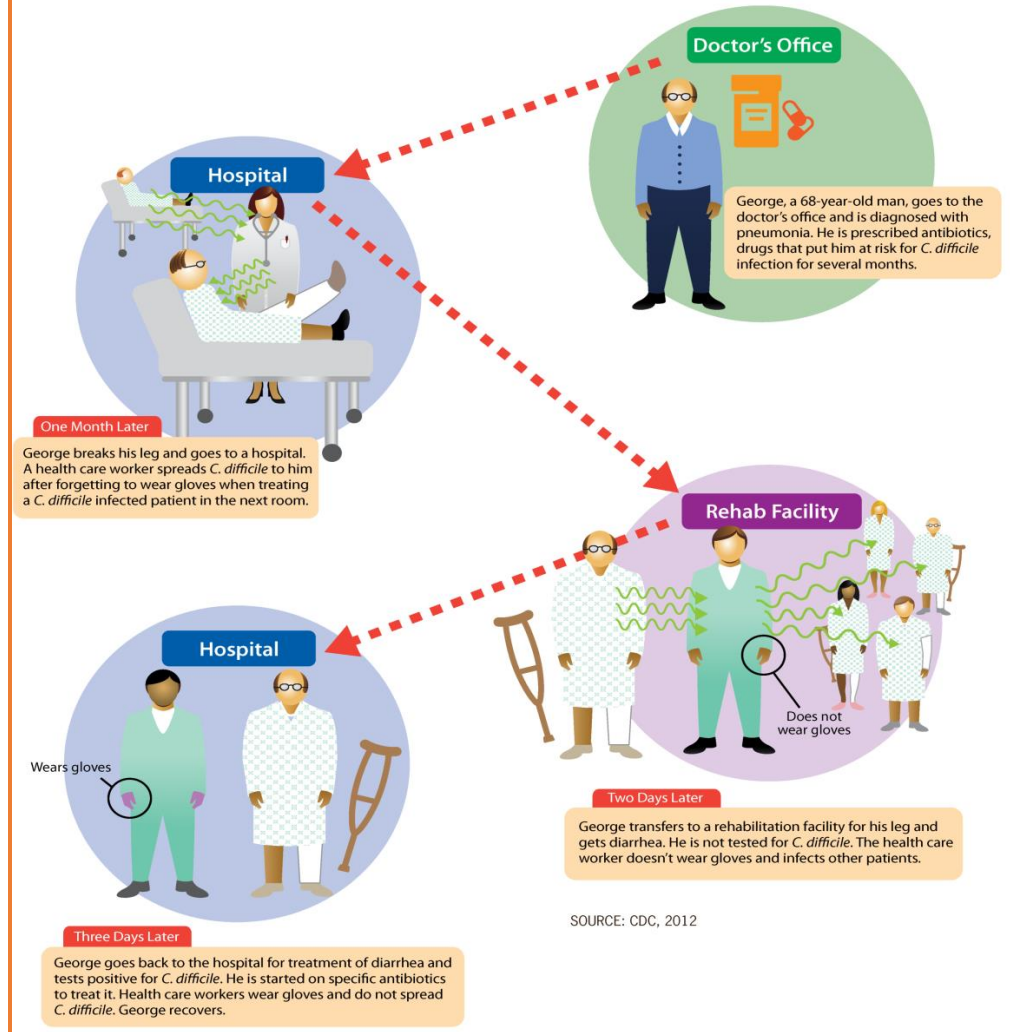
Επιπρόσθετα, είναι ιδιαίτερα σημαντικό οι νοσηλευτές του τμήματος να δρουν άμεσα όταν επιβεβαιωθεί κρούσμα και να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα προστασίας και μόνωσης **(58-60, 62)**. Συγκεκριμένα, ασθενής με λοίμωξη από cl. Difficile θα πρέπει να τοποθετείται σε ξεχωριστό θάλαμο από τους υπόλοιπους νοσηλευόμενους, και ειδικά από όσους έχουν παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από το παθογόνο **(13, 18, 51, 58-63)**.

Σε περιπτώσεις ωστόσο που η μόνωση του περιστατικού δεν είναι εφικτή, τότε η βιβλιογραφία προτείνει ο ασθενής να βρίσκεται σε θάλαμο με άτομα που παρουσιάζουν την ίδια λοίμωξη, ή αν ούτε αυτό είναι δυνατό, να περιορίζεται από τους ασθενείς του ίδιου θαλάμου με κουρτίνες και παραβάν και να απέχει από αυτούς τουλάχιστον κατά 2 μέτρα **(64)**. Τέλος, οι νοσηλευτές θα πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στην διαχείριση των κενώσεων του ασθενή αυτού και στη σωματική του υγιεινή **(59)**.

Επιπλέον, όταν οι νοσηλευτές έχουν να αντιμετωπίσουν ασθενή με λοίμωξη από το *cl.difficile* κρίνεται δόκιμο να λαμβάνουν, πέρα από την υγιεινή των χεριών, μέτρα προστασίας και για τους ίδιους αλλά και για τους υπόλοιπους νοσηλευόμενους, ώστε να μην διασπαρθεί το παθογόνο **(59, 63)**. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, οι νοσηλευτές πρέπει κατά την επαφή και την φροντίδα με ασθενή με λοίμωξη από *cl.difficile* να φορούν υποχρεωτικά προστατευτικά γάντια και ποδιά. Τα μέτρα αυτά είναι απαραίτητα ώστε να μη μολυνθούν οι στολές εργασίας με το βακτήριο και τους σπόρους του και εν συνεχεία μολύνουν άλλους νοσηλευόμενους **(59)**. Αμέσως μετά την ολοκλήρωση της φροντίδας ασθενούς με λοίμωξη από *cl.difficile*, ο νοσηλευτής πρέπει να αφαιρέσει και να πετάξει στα μολυσματικά απορρίματα τη χρησιμοποιημένη ποδιά και τα γάντια και να πραγματοποιήσει σχολαστική υγιεινή των χεριών, πλένοντας τα χέρια του με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 40-60 δευτερόλεπτα**(59)**. Η χρήση μόνο αντισηπτικού διαλύματος είναι ανώφελη, καθώς δεν καταπολεμά τα σπόρια του *cl.difficile***(51, 64)**.

Τέλος, σημαντική είναι και η εκπαίδευση των συνοδών των ασθενών με λοίμωξη από *cl.difficile* αναφορικά με τον περιορισμό των επαφών με τους πάσχοντες **(58-59, 64)**. Ο λόγος είναι ότι, άθελα τους, οι συνοδοί συχνά αποτελούν το μέσο της διασποράς του *cl.difficile* εντός του νοσοκομειακού περιβάλλοντος **(64)**. Ο ασθενής με λοίμωξη από *cl.difficile* μετά από την εκδήλωση διάρροιας, παρουσιάζει δέρμα αποικισμένο από το παθογόνο, με συνέπεια να μπορεί να μεταδώσει με επαφή την λοίμωξη για διάστημα ως και 2 ήμερων μετά από την παύση των διαρροϊκών κενώσεων **(64)**. Συνεπακόλουθα, οι νοσηλευτές πρέπει να εκπαιδεύσουν τους συνοδούς στην ελαχιστοποίηση της επαφής με τον ασθενή και τα προσωπικά του αντικείμενα και να τους εφιστήσουν την προσοχή στην υγιεινή του σώματος του ασθενή και στα τακτικά μπάνια για την μείωση του μικροβιακού φορτίου **(56-60)**.

How *C. difficile* Spreads.



Εικ 2.3: Τρόποι ενδονοσοκομειακής διασποράς του *cl.difficile* (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:How_C._difficile_spreads.png)

CDC Environmental Checklist for Monitoring Terminal Cleaning¹

Date:			
Unit:			
Room Number:			
Initials of ES staff (optional):²			

Evaluate the following priority sites for each patient room:

High-touch Room Surfaces ³	Cleaned	Not Cleaned	Not Present in Room
Bed rails / controls			
Tray table			
IV pole (grab area)			
Call box / button			
Telephone			
Bedside table handle			
Chair			
Room sink			
Room light switch			
Room inner doorknob			
Bathroom inner doorknob / plate			
Bathroom light switch			
Bathroom handrails by toilet			
Bathroom sink			
Toilet seat			
Toilet flush handle			
Toilet bedpan cleaner			

Evaluate the following additional sites if these equipment are present in the room:


High-touch Room Surfaces ³	Cleaned	Not Cleaned	Not Present in Room
IV pump control			
Multi-module monitor controls			
Multi-module monitor touch screen			
Multi-module monitor cables			
Ventilator control panel			

Mark the monitoring method used:

Direct observation Fluorescent gel Agar slide cultures
 Swab cultures ATP system

¹Selection of detergents and disinfectants should be according to institutional policies and procedures.
²Hospitals may choose to include identifiers of individual environmental services staff for feedback purposes.
³Sites most frequently contaminated and touched by patients and/or healthcare workers

National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases
Division of Healthcare Quality Promotion



Εικ 2.4: Επιφάνειες που πρέπει να διδάξει ο νοσηλευτής τον ασθενή και τους συνοδούς ως πιθανά αποικισμένες από *c. difficile*(61).

2.3Θεραπεία της λοίμωξης από *cl.difficile*-Νοσηλευτικές ευθύνες

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, πρώτο βήμα στην θεραπεία της λοίμωξης από το *cl.difficile* σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι η διακοπή της χορήγησης αντιβιοτικών που λάμβανε ο ασθενής μέχρι τώρα και η έναρξη της χορήγησης μετρονιδαζόλης ή και βανκομυκίνης βάσει των κλινικών ενδείξεων (54).

Σε όλο το διάστημα που ο ασθενής θα λαμβάνει αγωγή για την λοίμωξη από το *cl.difficile*, ο νοσηλευτής έχει την ευθύνη να: α) χορηγεί την αγωγή τον σωστό χρόνο, και με τον σωστό τρόπο (58-59), β) να παρακολουθεί τον ασθενή για τυχόν παρενέργειες (πχ: σύνδρομο ερυθρού ανθρώπου) (53-54), γ) να

παρακολουθεί τις κενώσεις και τα συνοδά συμπτώματα του ασθενή (59), δ) να λαμβάνει ανά τακτά διαστήματα δείγμα κοπράνων για επανέλεγχο (61), και ε) να εφαρμόζει την Νοσηλευτική διεργασία ώστε να παρέχει στον ασθενή το βέλτιστο δυνατό πλάνο ολιστικής φροντίδας (64).

2.3.1 Ορισμός και βήματα της Νοσηλευτικής Διεργασίας

Η Νοσηλευτική διεργασία συνιστά τόσο τρόπο σκέψης, όσο και δράσης των νοσηλευτών που βασίζεται στην επιστημονική μεθοδολογία με στόχο την επίλυση των προβλημάτων που αντιμετωπίζει ο ασθενής, τον σχεδιασμό ενός κατάλληλου, ολιστικού και εξατομικευμένου σχεδίου φροντίδας και την έγκαιρη διάγνωση δυνητικών και πραγματικών κινδύνων που απειλούν το επίπεδο υγείας του ασθενούς (65-66).

Πιο συγκεκριμένα, η νοσηλευτική διεργασία συνιστά ένα πολύτιμο εργαλείο στα χέρια των νοσηλευτών για τον προσδιορισμό των εκάστοτε προβλημάτων των ασθενών, αλλά ταυτόχρονα και μια οργανωμένη μέθοδο για την ικανοποίηση των ανάγων των ασθενών και την επίλυση των ζητημάτων που τους αφορούν (66). Με άλλα λόγια, η νοσηλευτική διεργασία επιστρατεύεται από τους νοσηλευτές για την διασφάλιση της βέλτιστης δυνατής ποιότητας φροντίδας των ασθενών.

Η Νοσηλευτική διεργασία αποτελεί μια evidence-based (βασισμένη σε ενδείξεις) προσέγγιση που αξιοποιούν οι νοσηλευτές για την φροντίδα των ασθενών τους σε ξεχωριστά αλλά ταυτόχρονα αλληλένδετα βήματα. Πιο αναλυτικά, η Νοσηλευτική διεργασία μπορεί να χωριστεί στα πέντε παρακάτω στάδια (65-66):

1. **Αξιολόγηση:** όπου γίνεται αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενή
2. **Διάγνωση:** ανάλυση των καταγεγραμμένων ευρημάτων τόσο των αντικειμενικών, όσο και των υποκειμενικών και διατύπωση της κατάλληλης Νοσηλευτικής Διάγνωσης
3. **Σχεδιασμός:** προγραμματισμός της νοσηλείας και σχεδιασμός του κατάλληλου, ολιστικού και εξατομικευμένου πλάνου φροντίδας της ασθενούς
4. **Εφαρμογή:** εδώ γίνεται η εκτέλεση φροντίδας βάσει σχεδίου και τέλος,

5. Εκτίμηση αποτελεσμάτων: αξιολογούνται τα αποτελέσματα του σχεδίου φροντίδας και γίνεται εκ νέου συλλογή στοιχείων αντικειμενικών και υποκειμενικών.

2.3.2 Εφαρμογή των βημάτων της Νοσηλευτικής Διεργασίας στην Κλινική Πράξη

Η Νοσηλευτική Διεργασία δεν συνιστά απλά μια θεωρητική προσέγγιση. Πράγματι, η Νοσηλευτική Διεργασία είναι ένα πολύτιμο εργαλείο που πρέπει να εφαρμόζει καθημερινά στην κλινική πράξη έκαστος νοσηλευτής **(66)**. Μόνο μέσα από την εφαρμογή της Νοσηλευτικής Διεργασίας στην καθημερινή κλινική πράξη, ο νοσηλευτής ασκεί την επιστήμη του όπως αυτή βασίζεται σε ενδείξεις και τεκμηριώνει το έργο του και την αποτελεσματικότητα του τελευταίου.

Η Νοσηλευτική Διεργασία στην κλινική ξεκινάει με το βήμα της Αξιολόγησης. Στο πρώτο αυτό βήμα, πραγματοποιείται συστηματική συλλογή τόσο υποκειμενικών, όσο και αντικειμενικών στοιχείων για την εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή αλλά και την αναγνώριση τυχόν παραγόντων κινδύνου που απειλούν πραγματικά ή δυνητικά την υγεία του **(65-66)**. Τα δεδομένα αυτά διακρίνονται σε αντικειμενικά και υποκειμενικά ανάλογα με την πηγή από την οποία προέρχονται και το εάν είναι μετρήσιμα ή όχι.

Πιο συγκεκριμένα, ως υποκειμενικά, θεωρούνται στοιχεία τα οποία λαμβάνονται από τον ασθενή και την οικογένεια μέσω ιστορικού, ενώ ως αντικειμενικά χαρακτηρίζονται τα στοιχεία που συλλέγονται και προέρχονται από διαγνωστικές εξετάσεις, από την μέτρηση ζωτικών σημείων, την παρατήρηση του ασθενούς και την φυσική εξέταση αλλά και δεδομένα που καταγράφονται από άλλους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με τον ασθενή αυτόν **(66)**.

Οι τεχνικές που επιστρατεύει ένας νοσηλευτής προκειμένου να επιτύχει την συλλογή των δεδομένων του είναι οι εξής:

- Λήψη νοσηλευτικού ιστορικού

- Κλινική εξέταση
- Ανασκόπηση του ιατρικού ιστορικού και του ιατρικού φακέλου
- Ανασκόπηση των εργαστηριακών ευρημάτων
- Συζήτηση με οικογένεια και λοιπό υποστηρικτικό δίκτυο
- Συνεργασία με την υπόλοιπη διεπιστημονική ομάδα
- Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Αμέσως μετά από την συλλογή των ευρημάτων, ο νοσηλευτής θα πρέπει να διατυπώσει τις **νοσηλευτικές του διαγνώσεις κατά NANDA** βάσει των ευρημάτων του και των ζητημάτων που παρουσιάζει ο ασθενής, προχωρώντας έτσι στο δεύτερο στάδιο της νοσηλευτικής διεργασίας (**66**). Η Νοσηλευτική Διάγνωση αφορά στην διατύπωση και την καταγραφή στον νοσηλευτικό φάκελο του ασθενούς ενός υπαρκτού ή δυνητικού προβλήματος υγείας μαζί με την αιτιολογία του και τα υποστηρικτικά δεδομένα της ύπαρξής του. Η διατύπωση αυτή βασίζεται τόσο στα υποκειμενικά όσο και στα αντικειμενικά δεδομένα που έχει συλλέξει ο νοσηλευτής.

Αφού διατυπωθούν οι ανάλογες νοσηλευτικές διαγνώσεις, ο νοσηλευτής προχωράει, πάντα σε συνεργασία και συνεννόηση με τον ασθενή στο τρίτο στάδιο της Νοσηλευτικής Διεργασίας, δηλαδή στον **Σχεδιασμό**. Σε αυτό το στάδιο γίνεται ο προγραμματισμός της νοσηλείας. Αρχικά, θα πρέπει να γίνει η ιεράρχηση των προβλημάτων του ασθενούς, ανάλογα με το αν είναι υψηλής, μέσης και χαμηλής προτεραιότητας. Βάσει αυτών των προβλημάτων, γίνεται η διατύπωση και η καταγραφή των νοσηλευτικών στόχων σε συνεργασία πάντα με τον ασθενή και ο προσδιορισμός των νοσηλευτικών παρεμβάσεων που πρέπει να πραγματοποιηθούν. Επιπλέον, σε αυτό το στάδιο λαμβάνει χώρα ο καθορισμός των κριτηρίων αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του σχεδίου φροντίδας και εγκαθίσταται η συνεργασία τόσο με τον ασθενή, όσο και με την οικογένεια και την νοσηλευτική ομάδα (**65-66**).

Αμέσως μετά, ακολουθεί το στάδιο της **Εφαρμογής** του Πλάνου Φροντίδας του ασθενή. Σε αυτό το στάδιο της Νοσηλευτικής Διεργασίας, στην κλινική πράξη πραγματοποιείται η εκτέλεση των ήδη διατυπωμένων νοσηλευτικών παρεμβάσεων. Επιπρόσθετα, σε αυτό το βήμα ο νοσηλευτής ενθαρρύνει όλο

και περισσότερο την συμμετοχή του ασθενή μέσα από εκπαίδευση αλλά και θεραπευτικό διάλογο τόσο με τον ασθενή όσο και με το υποστηρικτικό του πλαίσιο για να ενισχυθεί η αυτό-φροντίδα. Τέλος, βάσει των αναγκών του ασθενούς, ο νοσηλευτής αναλαμβάνει την επικοινωνία με τα υπόλοιπα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας υγείας για να εξασφαλίσει τον συντονισμό και την οργάνωση παρεμβάσεων που θα αυξήσουν την λειτουργικότητα του ασθενή **(65-66)**.

Μετά από την εφαρμογή των παρεμβάσεων του προηγούμενου σταδίου, ακολουθεί το τελευταίο στάδιο της Νοσηλευτικής Διεργασίας, που είναι η **Εκτίμηση των αποτελεσμάτων**. Εδώ αξιολογείται ο βαθμός επίτευξης των επιθυμητών στόχων, εάν και σε πιο βαθμό έχουν επιτευχθεί αλλά και ο έλεγχος της αντίδρασης του ασθενούς στις νοσηλευτικές παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν προηγουμένως. Τέλος, επανεξετάζεται ολόκληρο το πρόγραμμα της νοσηλευτικής φροντίδας και γίνονται οιασδήποτε αλλαγές που τυχόν χρειάζονται **(65-67)**.

2.3.4 Η χρηστική αξία της Νοσηλευτικής Διεργασίας στην Κλινική Πράξη- Νοσηλευτική Βασισμένη σε Ενδείξεις

Η Νοσηλευτική Διεργασία δεν συνιστά απλά μια θεωρητική προσέγγιση αλλά είναι ένα πολύτιμο εργαλείο που πρέπει να εφαρμόζει καθημερινά στην κλινική πράξη έκαστος νοσηλευτής για να επιτύχει την ολιστική και παράλληλα εξατομικευμένη φροντίδα των ασθενών του **(64, 67)**.

Με άλλα λόγια, η Νοσηλευτική Διεργασία είναι η μέθοδος που οφείλει να επιστρατεύει καθημερινά στην κλινική πράξη ένας νοσηλευτής προκειμένου να επιτύχει την υψηλής ποιότητας νοσηλευτική φροντίδα του ασθενή του **(68)**. Εξάλλου, μονάχα μόνο μέσα από την Νοσηλευτική Διεργασία, ο νοσηλευτής μιας κλινικής εντοπίζει τους κινδύνους ή τα προβλήματα που αντιμετωπίζει ένας ασθενής και άρα μπορεί να ασκεί Νοσηλευτική Βασισμένη σε Ενδείξεις **(67-68)**.

Εν συνεχεία, ο νοσηλευτής δύναται να συνεργαστεί τόσο με τον ασθενή όσο και με τα υπόλοιπα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας υγείας για να εξασφαλίσει την βέλτιστη δυνατή φροντίδα του ασθενή του **(69)**. Τέλος, μέσα

από την εφαρμογή της Νοσηλευτικής Διεργασίας, ο νοσηλευτής οργανώνει και καταγράφει το έργο και την ποιότητα της δουλειάς του και εν κατακλείδι τεκμηριώνει το κλινικό και ταυτόχρονα επιστημονικό του έργο **(67-70)**.

2.4 Μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας- Νοσηλευτικές Ευθύνες

Η μεταμόσχευση της εντερικής μικροχλωρίδας (FMT) είναι μια βιολογική μέθοδος που πρωτοεμφανίστηκε το 1950 και χρησιμοποιείται ως και σήμερα στην προσπάθεια ανακούφισης των ασθενών από τα συμπτώματα της κολίτιδας από το *cl. difficile* αλλά και στην προσπάθεια ελαχιστοποίησης του ενδεχομένου επαναλοίμωξης από το παθογόνο**(71-72)**. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος, στην οποία η συμμετοχή των νοσηλευτών είναι καθοριστικής σημασίας **(73)**.

Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη του Gough και των συνεργατών του (2011) φάνηκε ότι ποσοστό 92% από το σύνολο των 300 συμμετεχόντων ασθενών με υποτροπιάζουσα λοίμωξη από *cl. difficile*, παρουσία σε ύφεση των συμπτωμάτων μετά από θεραπεία με FMT**(74)**. Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα της πιο πρόσφατης έρευνας των Karadsheh & Sule**(75)**. Σε αμφότερες τις μελέτες παρουσιάζονται ποικίλοι τρόποι μεταμόσχευσης της εντερικής χλωρίδας, όπως κλύσμα, κολονοσκόπηση και χορήγηση μέσω γαστρικού σωλήνα **(74)**.

Το νοσηλευτικό προσωπικό παίζει καθοριστικό ρόλο στην όλη διαδικασία αφενός με την ενημέρωση και την εκπαίδευση του ασθενούς και αφετέρου μέσω της εφαρμογής της θεραπείας και της παροχής υποστηρικτικής φροντίδας **(73)**.

Πιο συγκεκριμένα, κατά τον FDA οι νοσηλευτές που αναλαμβάνουν την θεραπεία παιδιών και ενηλίκων που υποβάλλονται σε FMT θα πρέπει συγκεκριμένα να αναλάβουν τις εξής ευθύνες **(73, 76)**:

1. Συμμετοχή στον έλεγχο και την επιλογή των δοτών
2. Ενημέρωση και εκπαίδευση ασθενούς και οικογενειών αναφορικά στην νόσο, την θεραπεία και τα αναμενόμενα αποτελέσματα

3. Προετοιμασία του εντέρου (υποκλυσμός για καθαριότητα, μείωση μικροβιακού φορτίου)
4. Συμμετοχή στην εφαρμογή της αγωγής
5. Παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και αδρή νοσηλευτική εκτίμηση καθ' όλη την διάρκεια
6. Συμμετοχή στην ψυχοκοινωνική αξιολόγηση και υποστήριξη του ασθενούς και της οικογένειάς του.

Κλείνοντας, ο νοσηλευτής κατέχει σημαντική θέση στην φροντίδα ασθενών που νοσηλεύονται με λοίμωξη από το *cl.difficile* ενώ παράλληλα διαδραματίζει ηγετικό ρόλο στην πρόληψη της ενδονοσοκομειακής διασποράς του παθογόνου, τόσο με μέτρα που λαμβάνει όσο και μέσω της εκπαίδευσης των πασχόντων και των οικογενειών τους. Οι δράσεις αυτές του νοσηλευτή δεν περιορίζονται μόνο σε ενήλικους ασθενείς, αλλά βρίσκουν εφαρμογή και στην φροντίδα παιδιατρικών ασθενών και ειδικά παιδιατρικών ασθενών με νεοπλασίες και αιματολογικές διαταραχές, όπως θα αναλυθεί και στο ειδικό μέρος της παρούσας εργασίας **(8)**. Τέλος, στην εφαρμογή όλων αυτών των δράσεων, ο νοσηλευτής χρησιμοποιεί ως «πυξίδα»: α) τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση της λοίμωξης από *cl.difficile*, β) την επιστήμη της Νοσηλευτικής Διεργασίας και γ) την Evidence-Based Νοσηλευτική **(58, 69-70)**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ο καρκίνος στην παιδική ηλικία

3.1 Ο καρκίνος στην παιδική ηλικία

Αν και ο καρκίνος θεωρείται νόσημα φθοράς του γενετικού υλικού, που κατά κανόνα εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες, η επίπτωση του σε παιδιά και σε εφήβους ανά τον κόσμο, δυστυχώς δεν είναι μικρή **(77)**. Στην διεθνή βιβλιογραφία διατυπώνεται ότι περίπου 1,69 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κακοήθειας διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο σε παιδιά και σε εφήβους στις ΗΠΑ**(78)**. Μάλιστα, ο καρκίνος αποτελεί την δεύτερη κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά 1 έως 14 ετών στις δυτικές κοινωνίες, μετά τα ατυχήματα και τις δηλητηριάσεις **(77-79)**.

Σημαντικό χαρακτηριστικό του καρκίνου στα παιδιά, είναι το γεγονός ότι η νόσος παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, η οποία στην πράξη μεταφράζεται ως τεράστια βιολογική και κλινική ποικιλομορφία **(77)**. Ως αποτέλεσμα αυτής της ετερογένειας, οι ερευνητές και οι επιδημιολόγοι μελετούν με δυσκολία τους διάφορους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να σχετίζονται με την εκδήλωση μιας συγκεκριμένης μορφής κακοήθειας **(77-78)**. Ωστόσο, οι υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες έχουν κατορθώσει ήδη να αναδείξουν την σημασία του γονιδιώματος στον παιδιατρικό καρκίνο και έχουν συμβάλει στην κατανόηση της δράσης μεταλλαγμένων ογκογονιδίων **(80)**.

Ο καρκίνος στα παιδιά και τους εφήβους συνιστά κρίσιμο αντικείμενο έρευνας για πολλούς σύγχρονους ερευνητές αλλά ταυτόχρονα αποτελεί εξαιρετικά σημαντικό κλινικό αντικείμενο για πληθώρα νοσηλευτών, ιατρών, φυσιοθεραπευτών, κοινωνικών λειτουργών και ψυχολόγων οι οποίοι συνεργάζονται με στόχο την βέλτιστη ολιστική φροντίδα του παιδιού με καρκίνο **(81)**.

3.2 Η επιδημιολογία του καρκίνου στην παιδική ηλικία

Αν και η επίπτωση του καρκίνου στην παιδική και εφηβική ηλικία δεν είναι εξίσου υψηλή με αυτήν στον ενήλικο πληθυσμό, η συχνότητα της νόσου δεν παύει να θεωρείται σοβαρή και ειδικά δεδομένου ότι σχετίζεται με σημαντικά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας **(77)**.

Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με την βιβλιογραφία, σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών, τα ποσοστά συχνότητας συμπαγούς καρκίνου ή αιματολογικής κακοήθειας, κυμαίνονται σε λιγότερα από 100/ 10⁶παιδιά σε περιοχές της Αφρικής και της Ινδίας, αλλά σε πιο πολλά από 150/ 10⁶παιδιά στην Βόρειο Αμερική και την Ευρώπη **(77-78, 82)**.

Συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ, η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης παιδιατρικών καρκίνων είναι 186 ανά εκατομμύριο παιδιά για ηλικίες 0-19 ετών **(78)**. Ακόμη, εκτιμάται ότι περίπου 1,69 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κακοήθειας διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο σε παιδιά και σε εφήβους στις ΗΠΑ**(78)**. Η συχνότητα αυτή δεν μπορεί να αξιολογηθεί ως υψηλή, αλλά είναι τεκμηριωμένο δυστυχώς ότι ο καρκίνος αποτελεί την δεύτερη κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά 1 έως 14 ετών μετά τα ατυχήματα και τις δηλητηριάσεις **(77-79)**.

Πιο αναλυτικά, σε πολλές χώρες με υψηλό εισόδημα, έχει υπολογιστεί ότι η πενταετής επιβίωση των παιδιών με κακοήθεια είναι της τάξης του 80%. Ωστόσο, τα ευρήματα δεν είναι ανάλογα και για χώρες με χαμηλό εισόδημα, στις οποίες οι συνθήκες νοσηλείας και οι θεραπευτικές επιλογές και δυνατότητες είναι σημαντικά περιορισμένες **(77)**.

Επιπλέον αυτού, ο παιδιατρικός καρκίνος συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα, καθώς τόσο η νόσος όσο και η θεραπεία μπορούν να οδηγήσουν σε πολυάριθμες επιπλοκές **(78, 83-84)**. Στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί: 1) πονοκέφαλος, 2) υπονατριαιμία, 3) υδροκέφαλος, 4) επιληψία, 5) διαταραχές συγκέντρωσης και συμπεριφοράς, 6) μεταστατική νόσος, 7) ενδοκράνια αιμορραγία, 8) θρόμβωση φλεβώδους κόλπου, 9) περιφερική νευροπάθεια, 10) μυοπάθεια, 11) διαταραχές όρασης ή ακοής, 12) διαταραχές πήξης και τέλος 13) λοιμώξεις **(83-87)**.

Παρά την βαρύτητα και την συχνότητα των επιπλοκών του παιδιατρικού καρκίνου ωστόσο, το μειωμένο ποσοστό θνησιμότητας μία από τις σημαντικότερες επιτυχίες της ιατρικής στο 20^ο αιώνα, και η θνησιμότητα συνέχισε να βελτιώνεται στις αρχές του 21^ο αιώνα. Πράγματι, η συνολική θνησιμότητα έχει μειωθεί περισσότερο από 50% μεταξύ του 1975 και του

2010, και τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης των καρκίνων στην παιδική ηλικία είναι τώρα περίπου 80%(78-80).

Τέλος, αναφορικά στην συχνότητα υποτροπής του παιδιατρικού καρκίνου, έχει τεκμηριωθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου καρκίνου εντός 20 ετών μετά την αρχική διάγνωση οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) είναι περίπου 10%(80). Αντιστοίχως, έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος υποτροπής νεφρικού καρκίνου στην 10ετία, με επανεμφάνιση πρωτοπαθούς εστίας στον θυρεοειδή αδένα (78).

3.3 Συχνότητα εμφάνισης διαφορετικών μορφών καρκίνου

Όπως διατυπώνεται και στην βιβλιογραφία, ο καρκίνος στα παιδιά αλλά και στους εφήβους παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, με αποτέλεσμα σε αυτές τις μικρές ηλικίες να εκδηλώνεται μια πλειάδα μορφών κακοήθειας (77, 88). Για την εκδήλωση του 10% επί του συνόλου αυτών των καρκίνων φαίνεται να κατέχει αποκλειστικό ρόλο το γενετικό υπόβαθρο των παιδιών και οι κληρονομούμενες ή σποραδικές μεταλλάξεις ορισμένων ογκοκατασταλτικών γονιδίων και πρωτο-ογκογονιδίων (89).

Σύμφωνα με παγκόσμιες καταγραφές, ο συχνότερος παιδιατρικός καρκίνος για τις ηλικίες 0-14 ετών, είναι οι κακοήθειες του αίματος, όπως οι λευχαιμίες (30%). Στην συνέχεια, ταξινομούνται οι συμπαγείς όγκοι που εντοπίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (26%). Τέλος, ακολουθούν το σάρκωμα μαλακών μορίων (6%), το νευροβλάστωμα (6%), ο όγκος του Wilms (5%) και το λέμφωμα Hodgkin (5%)(78, 89-90).

Αντίστοιχα, στην ηλικιακή ομάδα 15 έως 19 ετών το λέμφωμα αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια και αντιπροσωπεύει το 21%, ακολουθούμενη από όγκους του ΚΝΣ (17%), λευχαιμία (14%), όγκους των γεννητικών οργάνων (12%), όγκους του θυρεοειδούς αδένα (11%) και μελάνωμα (5%)(90).

3.4 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου στην παιδική ηλικία

Όπως διατυπώνεται και στην βιβλιογραφία, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες γενετικοί και περιβαλλοντικοί οι οποίοι έχουν τεκμηριωθεί ως επικίνδυνοι για

την εμφάνιση συγκεκριμένων μορφών κακοήθειας σε παιδιά και σε εφήβους (77). Ο αριθμός αυτών των τεκμηριωμένων παραγόντων κινδύνου είναι περιορισμένος καθώς η συχνότητα του παιδιατρικού καρκίνου είναι αρκετά μικρή σε σύγκριση με αυτή των ενηλίκων και άρα οι επιδημιολογικές μελέτες δεν είναι απόλυτα επαρκείς (91).

3.4.1 Κληρονομικοί παράγοντες

Ο καρκίνος αποτελεί πολυπαραγοντικής αιτιολογίας νόσημα αλλά φέρει και ένα πολύ ισχυρό γενετικό υπόβαθρο(80, 91-92). Συγκεκριμένα, η παραγωγή γενετικής αστάθειας που προσδίδει κάποιο είδος μεταλλαγμένου φαινότυπου, είναι πιθανότατα το κύριο χαρακτηριστικό κάθε κληρονομικής προδιάθεσης για καρκίνο(78, 80, 91). Αυτές οι γενετικές αστάθειες μπορούν να εντοπιστούν με διάφορες μορφές: (α) Μεταλλάξεις που προκαλούν αυξημένη χρωμοσωμική θραύση και παρεμβολή στην επιδιόρθωση του DNA (όπως ισχύει στην αναιμία του Fanconi, και στην αταξία-τελαγγειεκτασία), (β) μεταλλάξεις σε μονοπάτια σηματοδότησης που οδηγούν σε διαφοροποίηση κυττάρων (όπως στην νευροϊνωμάτωση τύπου I), (γ) μεταλλάξεις που προκαλούν μικρότερο μήκος τελομερών (όπως στο σύνδρομο Shwachman-Diamond),(δ) αλλά και σύνθετα χρωμοσωμικά σύνδρομα που αυξάνουν την ευαισθησία του ατόμου να αναπτύξει καρκίνο (όπως το γνωστό σε όλους, σύνδρομο Down)(91-94).

A. Το Σύνδρομο Down:

Πιο αναλυτικά, έχει παρατηρηθεί ότι τα παιδιά με σύνδρομο Down έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας πριν από την ηλικία των 10 σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό συνομήλικων παιδιών (91, 93). Πράγματι, σύμφωνα με την βιβλιογραφία, το 60% των παιδιών με σύνδρομο Down αναπτύσσουν οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και 40% εμφανίζουν οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ)(93, 95). Συγκεκριμένα, η εκδήλωση ΟΜΛ στο Σύνδρομο Down σχετίζεται με μια μετάλλαξη στον βασικό αιματοποιητικό παράγοντα μεταγραφής GATA1 και οδηγεί σε υπερβολική ρύθμιση των μεγακαρυοκυτταρικών προδρόμων(95-96). Τέλος, έχει τεκμηριωθεί ότι επιπρόσθετοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες στον πληθυσμό με ΟΜΛ

και Σύνδρομο Down είναι η ηλικία κάτω των 4 ετών και υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ασθένεια(96).

B. Σύνδρομο Turner:

Στην διεθνή βιβλιογραφία καταγράφεται ότι η διατήρηση του χρωμοσώματος Y σε γυναίκες με μωσαϊκό συνδρόμου Turner ή σύνδρομο ανευαισθησίας ανδρογόνου αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης του γοναδοβλαστώματος κατά 25% σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό (97).

Γ. Μεταλλάξεις του γονιδίου WT1 και όγκος του Wilms:

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου WT1 σχετίζονται με την εκδήλωση του όγκου του Wilms σε παιδιά με συχνότητα 40% πιο υψηλή από ότι στον γενικό πληθυσμό (78). Η κακοήθεια εμφανίζεται ως μέρος πολύπλοκων συνδρόμων, όπως το Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann και ημιυπερτροφία. Το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann (78, 98).

Δ. Μεταλλάξεις του γονιδίου RB:

Στην διεθνή βιβλιογραφία έχει διατυπωθεί και τεκμηριωθεί, ότι η μετάλλαξη στο RB γονίδιο, και η συνεπακόλουθη διακοπή της λειτουργίας του αυξάνει κατακόρυφα τον κίνδυνο εκδήλωσης ρετινοβλαστώματος (κακοήθης όγκος του οφθαλμικού βολβού), του οστεοσαρκώματος και του μελανώματος στα παιδιά (99).

Ε. Μεταλλάξεις του γονιδίου p53 και το Σύνδρομο Li-Fraumeni:

Βάσει της βιβλιογραφίας, το γονίδιο p53 αποτελεί το γονίδιο το οποίο μεταλλάσσεται συχνότερα όπως φαίνεται στους διάφορους καρκίνους του ανθρώπου (78). Επιπλέον, το p53 είναι το υπεύθυνο δυσλειτουργικό γονίδιο για την εκδήλωση του σπάνιου καρκινικού συνδρόμου Li-Fraumeni (78, 100). Στο Σύνδρομο Li-Fraumeni εμφανίζονται παράλληλα πολλοί διαφορετικοί καρκίνοι, συμπεριλαμβανομένων των σαρκωμάτων, του καρκίνου του μαστού, της οξείας λευχαιμίας, των όγκων εγκεφάλου και του καρκινώματος των επινεφριδίων(100).

ΣΤ. Κληρονομικός καρκίνος του παχέος εντέρου:

Ο κληρονομικός καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC) είναι μορφή κληρονομικού καρκίνου που οφείλεται σε μετάλλαξη στις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA των κυττάρων. Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί στην εκδήλωση καρκίνου στο παχύ έντερο σε προεφηβική και εφηβική ηλικία **(78, 101)**.

Ζ. Σύνδρομο ενδοκρινικών νεοπλασιών MEN:

Το Σύνδρομο ενδοκρινικών νεοπλασιών (MEN) εκδηλώνεται στα πλαίσια μετάλλαξης του ογκογονιδίου *ret* και χαρακτηρίζεται από εκδήλωση καρκίνου σε περισσότερους από έναν ενδοκρινείς αδένες **(78, 102)**. Στο MEN 1, παρατηρείται καρκίνος του θυρεοειδούς αδένα, του παγκρέατος, της υπόφυσης και του μυελού των επινεφριδίων, ενώ στο Σύνδρομο MEN 2 προσβάλλονται παραθυρεοειδείς, η υπόφυση και τα επινεφρίδια, με την εκδήλωση φαιοχρωμοκυττώματος **(102)**.

Η. Νευροϊνωμάτωση I:

Η νευροϊνωμάτωση τύπου I αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα γενετικά σύνδρομα και χαρακτηρίζεται από αυξημένη επίπτωση κακοήθων όγκων στον εγκέφαλο αλλά και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) **(78)**. Πιο αναλυτικά, μεταλλάξεις στο γονίδιο τριφωσφατάσης γουανοσίνης (GTPase) RAS, που ονομάζεται νευροϊβρωμίνη, είναι σποραδικές σε τουλάχιστον το ήμισυ των περιπτώσεων νευροϊνωμάτωσης που ανιχνεύονται στο γενικό πληθυσμό και οδηγούν σε νευροϊνωμάτωση τύπου I. Οι ασθενείς με αυτήν την μετάλλαξη, είναι επιρρεπείς να αναπτύξουν οπτικά γλοιώματα, συνήθως στην πρώιμη παιδική ηλικία, μαζί με γλοιώματα σε άλλες περιοχές **(103)**.

3.4.2 Ανεπάρκειες και διαταραχές του ερυθρού μυελού

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, ποικίλες διαταραχές και ανεπάρκειες του ερυθρού μυελού των οστών σχετίζονται με την εκδήλωση βαρείας κακοήθους νόσου σε παιδιατρικούς ασθενείς **(78)**.

A. Αναιμία του Fanconi:

Η αναιμία Fanconi αποτελεί μια μορφή ανεπάρκειας του μυελού, που σχετίζεται αιτιολογικά με τουλάχιστον 22 ελαττωματικά γονίδια, μεταξύ και ορισμένων γονιδίων παραγόντων του συμπληρώματος, αλλά και του BRCA και του RAD51**(104)**. Η αναιμία του Fanconi παρουσιάζεται λοιπόν σε παιδιά συχνά σε συνδυασμό με αιματολογικές κακοήθειες μέσω ενός εξαιρετικά πολύπλοκου μοριακού μηχανισμού**(105)**.

B. Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια:

Η σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID) αποτελεί βαριά ανοσοανεπάρκεια, η οποία προκαλείται από γενετικές μεταλλάξεις που οδηγούν σε δυσλειτουργικά T και B λεμφοκύτταρα. Είναι μια εξαιρετικά σπάνια διαταραχή, που παρατηρείται σε περίπου 1: 50.000 γεννήσεις και είναι πιο συχνή στους άνδρες από τις γυναίκες**(106)**. Με έναν όχι απόλυτα κατανοητό τρόπο, οι ασθενείς με SCID παρουσιάζουν ισχυρή εγγενή τάση προς ανάπτυξη αιματολογικής κακοήθειας **(107)**.

Γ. Σύνδρομο Di George:

Το σύνδρομο Di George είναι μέρος της οικογένειας των συνδρόμων που προκύπτουν από μετάλλαξη διαγραφής του γενετικού τόπου 22q11.2 και χαρακτηρίζεται από ανοσοανεπάρκεια, υποπαραθυρεοειδισμό και συγγενή καρδιακή νόσο. Η ανοσοανεπάρκεια στο συγκεκριμένο σύνδρομο προκαλείται από θυμική απλασία και απουσία T λεμφοκυττάρων και σχετίζεται με λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές που με την σειρά τους μπορεί να οδηγήσουν σε λευχαιμία **(78, 108-109)**.

Δ. Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο:

Το αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο (ALPS) χαρακτηρίζεται από χρόνια λεμφαδενοπάθεια και σχετιζόμενες αυτοάνοσες κυτταροπενίες. Τα εργαστηριακά ευρήματα σε αυτούς τους ασθενείς είναι αξιοσημείωτα για έναν πληθυσμό Τ λεμφοκυττάρων που είναι CD4 και CD8 αρνητικός, αναφέρεται ως διπλά αρνητικά Τ λεμφοκύτταρα. Το ALPS σχετίζεται με μεταλλάξεις στα γονίδια FAS, FASL και CASP10 και αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για λευχαιμίες και λεμφώματα (110).

3.4.3 Λοιμώξεις που επάγουν την καρκινογένεση

A. Λοίμωξη από τον HIV:

Δυστυχώς, ο ιός του AIDS δεν έχει αφήσει τον παιδιατρικό πληθυσμό ανεπηρέαστο, παρά τις προόδους στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης και την προώθηση ασφαλών σεξουαλικών πρακτικών(78). Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια αλλαγή στο πρότυπο των κακοηθειών που σχετίζονται με τον HIV τις τελευταίες 2 δεκαετίες, καθώς η εξαιρετικά ενεργή αντιρετροϊκή θεραπεία (HAART) έχει γίνει κοινή πρακτική για όλα τα παιδιά με AIDS. Πριν από τη θεραπεία HAART, το ποσοστό κακοήθειας ήταν 2,5% και οδηγούσε σχεδόν πάντα τους παιδιατρικούς ασθενείς σε θάνατο από το σάρκωμα Karosi και το λειομυοσάρκωμα(78, 111). Μετά όμως από την ενσωμάτωση της θεραπείας HAART, η συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος Karosikαι Non-Hodgkinλεμφώματος έχει μειωθεί, ενώ το λειομυοσάρκωμα έχει γίνει πιο συχνό(112).

B. Άλλοι Ιοί:

Δεδομένης της μικρής περιόδου δράσης, οι συσχετίσεις του παιδιατρικού καρκίνου με ιούς είναι δύσκολη για τους κλινικούς αλλά και τους ερευνητές επιδημιολόγους (77).Ωστόσο, ορισμένες συνδέσεις μεταξύ ιού και κακοήθειας στην παιδική ηλικία έχουν ήδη επιτευχθεί, όπως όσον αφορά στον ιό του AIDSκαι τον EBV(111-113). Μάλιστα, η πιο ισχυρή σύνδεση αφορά στον ιό Epstein-Barr (EBV) και το αφρικανικό λέμφωμα Burkitt. Επιπλέον, μια λιγότερο σαφής σύνδεση υπάρχει μεταξύ του ιού και του λεμφώματος

Hodgkin αλλά και του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος το οποίο είναι πολύ συχνό σε νεαρούς ενήλικες και εφήβους **(114)**.

3.4.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες ευθύνονται για μεταλλάξεις του γενετικού υλικού και συνεπακόλουθη εκδήλωση κακοήθειας ακόμη και στα παιδιά και τους εφήβους **(77-78)**. Οι παράγοντες αυτοί θα αναλυθούν διεξοδικά παρακάτω.

A. Ιοντίζουσα ακτινοβολία:

Τα δεδομένα που προέρχονται από τις εκθέσεις ατομικής βόμβας στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι αντιπροσωπεύουν το πιο πειστικό σύνολο αποδεικτικών στοιχείων του ότι η ιοντίζουσα ακτινοβολία διαταράσσει μη αναστρέψιμα το γονιδίωμα των κυττάρων και οδηγεί στην εκδήλωση κακοήθειας **(115)**. Επιπλέον αυτού, στην βιβλιογραφία, διατυπώνεται αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης της εγκύου σε υψηλή συγκέντρωση ακτινοβολίας (όπως στα πλαίσια διενέργειας προγεννητικά αξονικής τομογραφίας) και της εμφάνισης στο νεογνό έπειτα λευχαιμίας και όγκων του ΚΝΣ **(116-118)**.

B. Χημικοί παράγοντες:

Τα περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση σε χημικά και την εκδήλωση κακοήθειας των ενηλίκων, υποδηλώνουν ότι απαιτείται μια εύλογη διάρκεια έκθεσης για την τελική πρόκληση της νόσου, όπως ισχύει για παράδειγμα στο κάπνισμα **(78)**. Ωστόσο, υπάρχουν και χημικοί παράγοντες στους οποίους μπορεί να εκτεθεί η έγκυος και να επηρεάσουν το κύημα με συνέπεια την εκδήλωση κακοήθειας μετά από την γέννηση **(119)**. Συγκεκριμένα, το τριχλωροαιθυλένιο έχει εμπλακεί σε περιπτώσεις στο Woburn της Μασαχουσέτης, υποδηλώνοντας τη σχέση μεταξύ έκθεσης στη μητέρα και της λευχαιμίας στο βρέφος **(120)**.

Μετά από αυτό, έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές μια ισχυρή σχέση μεταξύ της γονικής έκθεσης σε χημικές ουσίες και του επακόλουθου παιδικού

καρκίνου(121). Οι χημικοί παράγοντες που φαίνεται να παρουσιάζουν αιτιολογική συσχέτιση με τον παιδιατρικό καρκίνο είναι τα διάφορα παρασιτοκτόνα (όγκους ΚΝΣ), οι οργανικοί διαλύτες (π.χ. λευχαιμία, NHL), τα βαρέα μέταλλα (ηπατοβλάστωμα), τα προϊόντα πετρελαίου (λευχαιμία) και το βόριο (όγκος του Wilms)(120- 123).

3.5 Μορφές καρκίνου στην παιδική ηλικία

Ο καρκίνος στην παιδική ηλικία, όπως και στους ενήλικες μπορεί να εκδηλωθεί με πολλές διαφορετικές μορφές που αφορούν σε συμπαγείς όγκους ή σε αιματολογικές και λεμφικές κακοήθειες (77).

3.5.1 Λευχαιμία στην παιδική ηλικία

Οι διάφορες μορφές λευχαιμίας συνιστούν τον πιο κοινό τύπο κακοήθειας της παιδικής ηλικίας, με ποσοστό περίπου 30% επί του συνόλου των νέων διαγνώσεων παιδιατρικού καρκίνου κάθε έτος(77, 89-90). Στις μέρες μας, το προσδόκιμο 5ετούς επιβίωσης παιδιών με λευχαιμία είναι αρκετά υψηλό χάρη στις σύγχρονες προόδους της ιατρικής και της φαρμακολογίας (78). Παρακάτω αναλύονται οι διάφοροι τύποι Οξείας λευχαιμίας που εκδηλώνονται στα παιδιά ηλικίας 0-19 ετών και η πρόγνωση τους.

A. Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία:

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το 80% του συνόλου των παιδικών λευχαιμιών είναι Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ)(124). Η παρούσα μορφή λευχαιμίας συνοδεύεται από καλή πρόγνωση και πενταετή επιβίωση της τάξης του 96%, μια και η έλευση των σύγχρονων μοριακών τεχνικών είχε εξαιρετικά ωφέλιμο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε αυτά τα παιδιά (ειδικά η εφαρμογή του tacrolimus)(124-125).

Η συχνότητα εμφάνισης της ΟΛΛ κορυφώνεται στις ηλικίες 2-3 ετών αλλά και στους εφήβους 14-17 ετών, αν και στους τελευταίους εμφανίζεται ισόποσα με την Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ) (124). Τέλος, η ΟΛΛ φαίνεται να εμφανίζεται με πιο υψηλή συχνότητα σε παιδιά Λατίνων και Αφροαμερικανών (124) καθώς και σε παιδιά με Σύνδρομο Down(91, 93, 95), Σύνδρομο Bloom,

Αταξία-Τηλεαγγειεκτασία και διαταραχές ανοσοεπάρκειας στα πλαίσια προ-υπάρχουσας γενετικής αστάθειας **(104-109)**.

B. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία:

Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, το 18% του συνόλου των περιπτώσεων λευχαιμίας στην παιδική ηλικία είναι Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ)**(126)**. Η συχνότητα της νόσου παραμένει σταθερή σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, από τα νεογνά ως και τους εφήβους **(127)**. Ωστόσο, η ΟΜΛ είναι μια νόσος που περιλαμβάνει μια εξαιρετικά ετερογενή σειρά υποτύπων, των οποίων η διάγνωση πραγματοποιείται με ανάλυση των χρωμοσωματικών μετατοπίσεων στον καρυότυπο και καθορίζει άμεσα την πρόγνωση της νόσου**(126-127)**.

Πιο συγκεκριμένα αναφορικά στους υπότυπους, έχει προσδιοριστεί ότι η μετατόπιση t (8:21) βρίσκεται στο 15% των παιδιατρικών ασθενών με ΟΜΛ**(126)**. Η παρούσα μετατόπιση αποτελεί έναν ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα μακροχρόνιας επιβίωσης και σχετίζεται με αισιόδοξα θεραπευτικά αποτελέσματα **(125-126)**. Αντίστοιχα, η μετατόπιση 15:17, σχετίζεται επίσης με καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα **(126)**. Αντιθέτως, η μετατόπιση του χρωμοσώματος 9:11 που σχετίζεται με τους μονοκυτταρικούς υποτύπους υποδεικνύει κακή πρόγνωση της νόσου **(125-126)**.

3.5.2 Κακοήθη νεοπλάσματα του ΚΝΣ και του ΠΝΣ στην παιδική ηλικία

A. Κακοήθη νεοπλάσματα του ΚΝΣ:

Οι κακοήθεις όγκοι του ΚΝΣ συνιστούν στο σύνολό τους το δεύτερο πιο κοινό τύπο καρκίνου της παιδικής ηλικίας και αποτελούν περίπου το 20% των παιδικών καρκίνων για τις ηλικίες 0-14 ετών **(78, 89-90)**. Επιπλέον, οι όγκοι του ΚΝΣ αποτελούν τον κύριο λόγο θνησιμότητας από παιδιατρικό καρκίνο **(128)**.

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η συχνότητα εμφάνισης όγκων του ΚΝΣ αυξήθηκε σημαντικά εντός της δεκαετίας του 1990, αν και το παρόν πιθανότατα να σχετίζεται απλά με αυξημένη διάγνωση της νόσου, χάρη στην χρήση του μαγνητικού και αξονικού τομογράφου **(128-130)**. Η πλειονότητα

των όγκων του ΚΝΣ στα παιδιά εκδηλώνονται στην πρώτη δεκαετία της ζωής και σχεδόν πάντα στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο **(130)**. Τα συμπτώματα είναι έντονα καθώς το παιδί παραπονείται για κεφαλαλγίες που δεν υποχωρούν με αναλγητική αγωγή, είναι πιο έντονες κατά την αφύπνιση και συχνά συνδυάζονται με ρουκετοειδή έμετο και επιληπτικούς σπασμούς **(129)**.

Στα μικρά παιδιά, οι πιο συχνόί κακοήθεις όγκοι του ΚΝΣ είναι τα γλοιώματα, με ποσοστό 24% επί του συνόλου των παιδιατρικών όγκων του εγκεφάλου**(128, 131)**. Συχνός επίσης ενδοκρανιακός κακοήθης όγκος στα παιδιά είναι το μυελοβλάστωμα. Μάλιστα, αποτελεί τον πιο συχνό όγκο του οπίσθιου κρανιακού βόθρου που προέρχεται από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα και χαρακτηρίζεται από φτωχή πρόγνωση**(132)**.

B. Κακοήθη νεοπλάσματα του ΠΝΣ:

Βάσει της βιβλιογραφίας, το νευροβλάστωμα είναι ο πλέον συχνός συμπαγής όγκος του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος **(132)**. Πρόκειται για μια μορφή παιδιατρικού καρκίνου με φτωχή πρόγνωση, με εξαίρεση τους ασθενείς που είναι μικρότεροι ηλικιακά των 18 μηνών **(134)**. Τόσο η μακροχρόνια επιβίωση όσο και η βραχυπρόθεσμη θεραπεία παραμένουν προκλήσεις στη φροντίδα παιδιατρικών ασθενών με νευροβλάστωμα**(134)**.

3.5.3 Λεμφώματα στην παιδική ηλικία

Τα λεμφώματα συνιστούν κακοήθειες του λεμφικού ιστού που εμφανίζονται με μη ειδικά συμπτώματα στα παιδιά και συχνά σχετίζονται αιτιολογικά με προηγούμενη λοίμωξη από ιούς, όπως ο EBV και οCMV**(133)**. Τα λεμφώματα διακρίνονται σε Hodgkin και Non-Hodgkin και αναλύονται παρακάτω.

A. Λέμφωμα Hodgkin:

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, το λέμφωμα Hodgkin αντιστοιχεί περίπου στο 5% του παιδιατρικού καρκίνου προσβάλλοντας κυρίως τους εφήβους **(135)**. Η κλινική του εικόνα περιλαμβάνει διόγκωση του θώρακα, νυχτερινούς πυρετούς με ιδρώτα, κόπωση, λεμφαδενοπάθεια και απώλεια βάρους σώματος, συμπτώματα δηλαδή μη ειδικά για την νόσο **(136)**. Στα

παιδιά, η εκδήλωση του λεμφώματος Hodgkin φαίνεται να σχετίζεται με ανοσοανεπάρκεια και μόλυνση με τον ιό Epstein-Barr (EBV) καθώς και με τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV)(135).

B. Non- Hodgkin λέμφωμα (NHL):

Το NHL αποτελεί τύπο T-λεμφώματος που εμφανίζεται με συχνότητα 6% στο σύνολο του παιδιατρικού καρκίνου (136). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης του NHL αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία, αλλά στην πρώτη δεκαετία της ζωής είναι πιο συχνό από το Hodgkinλέμφωμα (135). Η κλινική εικόνα του μοιάζει με αυτήν της οξείας λευχαιμίας και η διαφοροδιάγνωση τίθεται με μικροσκοπήση του επιχρίσματος μυελού (136).

3.5.4 Συμπαγείς όγκοι στην παιδική ηλικία

A. Όγκοι του νεφρού:

Οι νεφροί αποτελούν σημείο συχνής εντόπισης συμπαγών κακοήθων όγκων στην παιδική ηλικία (78). Συγκεκριμένα, ο όγκος του Wilms είναι ο συνηθέστερος νεφρικός όγκος στα παιδιά και αφορά σε ποσοστό 5-6% του συνόλου των καρκίνων παιδικής (78, 90, 138). Ωστόσο, κατά την παιδική ηλικία υπάρχουν και άλλοι συχνοί νεφρικοί όγκοι όπως το νεφροβλάστωμα και ο μεσонеφρικός νεφρός (78).

B. Ρετινοβλάστωμα:

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η ρετινοβλάστωμα είναι ένας σπάνιος όγκος αλλά εξαιρετικά κακοήθης όγκος της παιδικής ηλικίας (89). Στα μικρά παιδιά εκδηλώνεται το κληρονομικό ρετινοβλάστωμα, το οποίο σχετίζεται με κληρονομούμενες μεταλλάξεις του γονιδίου RB και οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων ήδη κατά την γέννηση (80%) ή μέχρι την ηλικία των 2 ετών (139).

Γ. Ραβδομυοσάρκωμα:

Το ραβδομυοσάρκωμα αποτελεί την κύρια κακοήθεια των μαλακών μορίων της παιδικής ηλικίας και αφορά περίπου στο 3% των παιδικών καρκίνων

αμέσως μετά τον όγκο του Wilms και το νευροβλάστωμα **(140)**. Το ραβδομυοσάρκωμα παρουσιάζει υψηλή συχνότητα εμφάνισης στα παιδιά κάτω των 6 ετών και στους εφήβους, καθώς και υψηλότερη επίπτωση στα αγόρια παρά στα κορίτσια **(141)**. Στην διεθνή βιβλιογραφία κατά καιρούς έχουν αναφερθεί συσχετίσεις του ραβδομυοσαρκώματος με το κακόηθες σύνδρομο Li-Fraumeni, το Beckwith-Wiedemann αλλά και την Νευροϊνωμάτωση Τύπου I **(78, 142)**.

Γ. Οστεοσάρκωμα:

Τα οστεοσαρκώματα αποτελούν κακοήθεις όγκους των οστών που χαρακτηρίζονται από άλγος και ταχεία ανάπτυξη **(78, 143)**. Το οστεοσάρκωμα εμφανίζεται σχεδόν κατά κανόνα στην εφηβική ηλικία, αλλά είναι λιγότερο συχνά σαν κακοήθειες των οστών από το κακοηθέστατο σάρκωμα Ewing**(144)**. Το οστεοσάρκωμα είναι πιο συχνό σε παιδιατρικούς ασθενείς που τείνουν να είναι ψηλότεροι από τους συνομηλίκους τους και έχει κυριαρχία σε γυναίκες. Οι κακοήθεις αυτοί όγκοι εντοπίζονται κατά κανόνα στο μεταφυσιακό τμήμα των μακρών οστών, όπως το άπω άκρο του μηριαίου οστού (30%), η εγγύς κνήμη (15%) και ο εγγύς βραχίονας (10%)**(143)**. Τα οστεοσαρκώματα έχουν σχετικά καλή πρόγνωση με χειρουργική εξαίρεση και χημειοθεραπεία, αλλά δεν ανταποκρίνονται στην ακτινοβολήση σε αντίθεση με το σάρκωμα Ewing**(144)**.

Δ. Σάρκωμα Ewing:

Το σάρκωμα Ewing είναι σοβαρός κακοήθης όγκος, με ισχυρή επίπτωση στους εφήβους και γενικότερα στην 2^η δεκαετία της ζωής **(144)**. Οι πιο συχνές τοποθεσίες σαρκωμάτων Ewing είναι η λεκάνη (26%), το μηριαίο οστό (20%), η κνήμη (10%) και το θωρακικό τοίχωμα (16%)**(145)** αλλά ο συγκεκριμένος κακοήθης όγκος μπορεί να εντοπισθεί σε οποιοδήποτε οστό του σώματος, ακόμα και στα προσωπικά οστά **(146)**. Πρόκειται τέλος για όγκο με σχετικά φτωχή πρόγνωση, αν και την τελευταία δεκαετία οι θεραπευτικές μας επιλογές είναι περισσότερες και ισχυρότερες, ειδικά όσον αφορά στην ακτινοθεραπεία για το σάρκωμα Ewing**(146)**. Το παρόν είναι εξαιρετικά ωφέλιμο και

ελπιδοφόρο μια και έτσι έχουν σχεδόν εξαλειφθεί τα ακρωτηριαστικά χειρουργεία στα παιδιά **(147)**.

Β. Ειδικό μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μεθοδολογία της Έρευνας

4.1 Στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας

Στην παρούσα ενότητα γίνεται λόγος για την μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης που επιστρατεύτηκε. Ο σκοπός ήταν να καταγραφούν τα αποτελέσματα ερευνών που δημοσιεύτηκαν στην διεθνή βιβλιογραφία την τελευταία δεκαετία (2010-2020) σχετικά με την επιδημιολογία της λοίμωξης από *clostridium difficile* σε παιδιά με καρκίνο αλλά και στους παράγοντες κινδύνου και τα δυνατά μέτρα πρόληψης και θεραπείας της λοίμωξης από το παθογόνο σε αυτά τα παιδιά.

Ακριβέστερα, αναζητήθηκαν αποκλειστικά ερευνητικές εργασίες που δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά το διάστημα 2010-2020, και που σχετίζονται με τους επιμέρους ερευνητικούς στόχους της παρούσας μελέτης. Η αναζήτηση έγινε μέσω διαδικτύου και συγκεκριμένα στις ηλεκτρονικές βάσεις PubMed και Google Scholar. Οι λέξεις ευρετηρίου που χρησιμοποιήθηκαν στην αγγλική γλώσσα για αναζήτηση ήταν: *clostridium difficile*; children; cancer; incidence; Risk factors; prevention; treatment.

Με βάση τις παραπάνω λέξεις κλειδιά έγινε αρχικά η αναζήτηση και ο εντοπισμός των υποψήφιων μελετών. Στην συνέχεια, ακολούθησε μια σύντομη ανάγνωση των περιλήψεων τους για να επιβεβαιωθεί η συνάφεια των ευρημάτων με το ερευνητικό σκοπό της διπλωματικής εργασίας. Έπειτα, έγινε η λήψη των ολοκληρωμένων μορφών των επιλεγθέντων επιστημονικών άρθρων. Σχηματικά, η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την επίτευξη της συστηματικής ανασκόπησης φαίνεται στο διάγραμμα ροής που ακολουθεί στην ενότητα 4.2. Τα κριτήρια ένταξης που ορίστηκαν ήταν τα εξής:

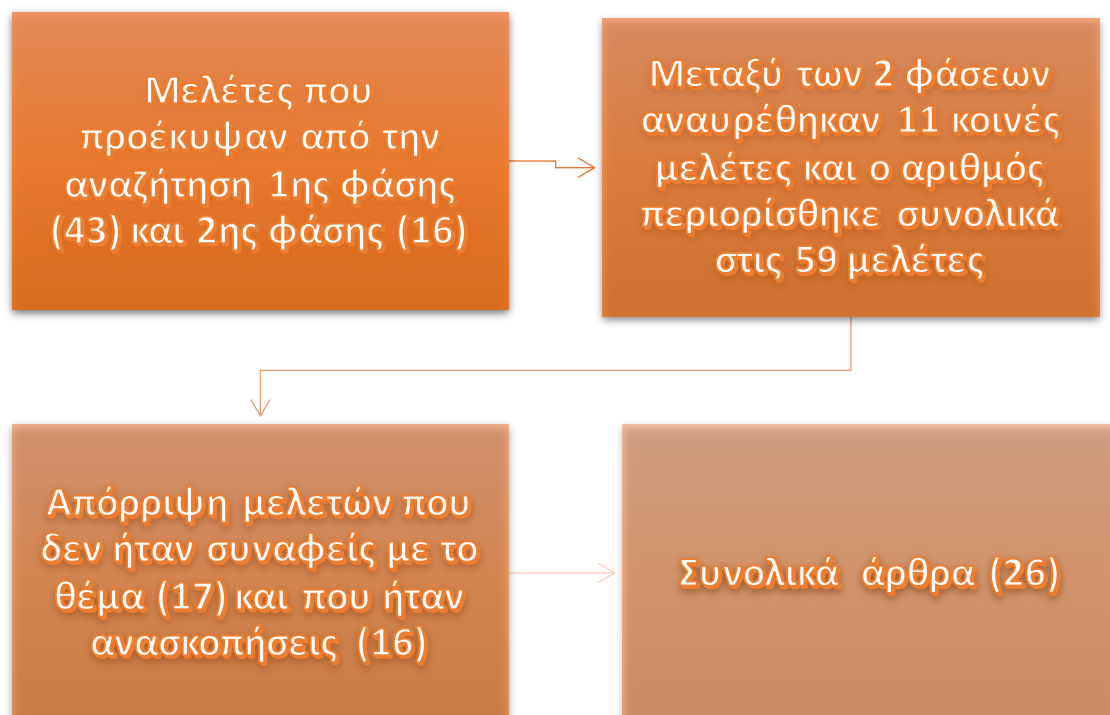
- Αποκλειστικά πρωτογενή δεδομένα ερευνών που δημοσιεύτηκαν το διάστημα 2010-2020.
- Οι μελέτες που εντάχθηκαν είναι γραμμένες στην αγγλική γλώσσα

4.2 Διάγραμμα ροής- Ανάλυση των μελετών

Για την αξιολόγηση των ερευνών που συλλέχθηκαν έγινε ανάλυση των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης βάσει των εννοιολογικών και μεθοδολογικών τους χαρακτηριστικών.

Σχηματικά, το διάγραμμα ροής απεικονίζεται ως εξής:





4.3 Διαδικασία επιλογής των μελετών της ανασκόπησης

Στην 1η φάση της ανασκόπησης, από την αναζήτηση με τους όρους κλειδιά: *clostridium difficile*; children; cancer; incidence; Risk factors, για το διάστημα 2010-2020, προέκυψαν συνολικά 43 αποτελέσματα μελετών. Στην 2η φάση χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις ευρετηρίου: *clostridium difficile*; children; cancer; incidence; prevention; treatment για το ίδιο διάστημα και εντοπίστηκαν συνολικά 16 μελέτες. Ωστόσο, από τις 2 φάσεις αναζήτησης τα 11 άρθρα ήταν κοινά, οπότε ο τελικός αριθμός των μελετών που ήταν σχετικές με το θέμα περιορίστηκε στις 59. Από τις 59 ωστόσο, οι 16 ήταν ανασκοπήσεις που δεν βασίζονταν σε πρωτογενή δεδομένα και άλλες 17 αφορούσαν σε παιδιατρικό πληθυσμό χωρίς κακοήθεια. Συνεπακόλουθα, τελικά στην ανασκόπηση εντάσσονται 26 πρωτογενείς έρευνες που δημοσιεύτηκαν την τελευταία δεκαετία και οι οποίες ασχολούνται με την επίπτωση και τους παράγοντες κινδύνου της λοίμωξης από *clostridium difficile* σε παιδιά με καρκίνο αλλά και στα μέτρα πρόληψης και θεραπείας που εφαρμόζονται επιτυχώς σε αυτά τα παιδιά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Αποτελέσματα

5.1 Έρευνες σχετικά με την επιδημιολογία της λοίμωξης από *cl. Difficile* σε παιδιά με καρκίνο

Στην αναδρομική μελέτη των Willis και συν.(2019) σε διάστημα 7 ετών, με n=122 ογκολογικοί παιδιατρικοί ασθενείς, πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από *cl.difficile*. Επίσης, οι ερευνητές μελέτησαν το ενδεχόμενο σχέσης μεταξύ της έντασης της χημειοθεραπείας με την λοίμωξη από το παθογόνο στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Το 11,4% των ασθενών εμφάνισαν λοίμωξη από το *cl.difficile*. Η ΧΜΘ δεν φάνηκε να επηρεάζει βάσει έντασης την συχνότητα λοίμωξης. Η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς αιματολογικούς ασθενείς και αυξάνει τα ποσοστά νοσηλείας σε ΜΕΘ(8).

Επιπλέον, σε αναδρομική μελέτη των Noor και Krilon (2019) διερευνήθηκε η επίπτωση της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικά νοσοκομεία της Β. Αμερικής. Η έρευνα είχε συνολική διάρκεια 2 έτη. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η συχνότητα της λοίμωξης από *cl.difficile* είναι διπλάσια σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, έναντι παιδιών με άλλα αίτια νοσηλείας, περιλαμβανομένων και των ΙΦΝΕ. Συμπερασματικά, κατά τους ερευνητές η λοίμωξη από *cl.difficile*, είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και επίσης είναι υψηλότερης βαρύτητας(148).

Ακόμη, ο Plants-Paris και συν. (2019) πραγματοποίησαν έρευνα μεταξύ του 2015-2018, σε παιδιατρικό νοσοκομείο στην Κένυα για μελέτη επίπτωσης λοίμωξης από *cl. difficile*, με συνολικό δείγμα (n=157). Η επίπτωση της λοίμωξης από το *cl. difficile*, είναι μεγαλύτερη σε παιδιά με καρκίνο έναντι των υπόλοιπων νοσηλευόμενων παιδιών. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς(149).

Στην αναδρομική μελέτη των Malmqvist και συν.(2019) πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο (n=206) μέσα στο διάστημα 2010-2018. Τα

2/3 των ογκολογικών ασθενών εμφάνισαν λοίμωξη από *cl. difficile* και από αυτούς το 21% επανεμφάνισε λοίμωξη κατά την περίοδο της νόσου. Η λοίμωξη και η επαναλοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς**(150)**.

Στην ερευνητική εργασία των Salamonowicz και συν. (2018), με τελικό δείγμα, n=1846 ογκολογικοί/αιματολογικοί παιδιατρικοί ασθενείς από 15 νοσοκομεία της Πολωνίας εκτιμήθηκε η επίπτωση της λοίμωξης από *cl.difficile*. Η λοίμωξη αφορά το 14% των ασθενών που παίρνουν ΧΜΘ, αλλά και 8% των ασθενών που μεταμοσχεύονται με βλαστοκύτταρα. Η λοίμωξη από το κλωστρίδιο δεν είναι σπάνια σε παιδιατρικούς αιματολογικούς ασθενείς. Συμπερασματικά, τα μέτρα πρόληψης είναι καθοριστικής σημασίας. Η θεραπεία εκλογής είναι η μετρονιδαζόλη ή ο συνδυασμός της με βανκομυκίνη **(151)**.

Στην αναδρομική μελέτη των El-Matary και συν. (2019) πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο, ηλικίας 2-17 ετών, για το διάστημα 2005-2015. Η επίπτωση της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα είναι μεγαλύτερη (1/3 συνόλου) σε ογκολογικούς ασθενείς και στην συνέχεια σε παιδιά με Σ.Δ. Συμπερασματικά, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς**(152)**.

Επιπρόσθετα, στην έρευνα παρατήρησης των Nyckz και συν. (2018) μελετήθηκε η επίπτωση της λοίμωξης από το *cl.difficile* σε (n= 42) παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, για το διάστημα Οκτωβρίου-Δεκεμβρίου 2012. Πραγματοποιήθηκε και διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του τύπου κακοήθειας και της μορφής της θεραπείας με την συχνότητα εμφάνισης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και βακτηριαιμίας. Το 21% των ασθενών αποικίστηκε από *cl.difficile* και το 14% εμφάνισε ενεργό λοίμωξη. Οι παιδιατρικοί ογκολογικοί ασθενείς λόγω της νόσου και της θεραπείας που λαμβάνουν συχνά εμφανίζουν ενεργό λοίμωξη από *cl.difficile* λόγω της βλάβης στο μικροβίωμα του εντέρου**(153)**.

Στην αναδρομική μελέτη των Choi και συν. (2015) πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε

παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο, για το διάστημα 2008-2011 στην Κορέα. Σύμφωνα με την παρούσα έρευνα, τα παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθεια σε παιδιατρικά νοσοκομεία της Κορέας παρουσιάζουν αυξανόμενη επίπτωση λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα στο διάστημα των μελετώμενων ετών. Συμπερασματικά, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και η οικονομική επιβάρυνση για την θεραπεία αρκετά υψηλή**(154)**.

Ακόμη, οι Spigaglia και συν.(2017) σε έρευνα διάρκειας 1 έτους, σε παιδιατρικό νοσοκομείο-ερευνητικό κέντρο της Ιταλίας πραγματοποίησαν διερεύνηση της επίπτωσης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς, περιλαμβανομένων και παιδιών με καρκίνο. Το 47% των λοιμώξεων, καταγράφηκε από ογκολογικούς παιδιατρικούς ασθενείς. Το 50% των περιπτώσεων είχε ανθεκτικά σε πολλά αντιβιοτικά στέλεχος του κλωστρηδίου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη από *cl. Difficile* δεν είναι σπάνια σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και χρήζει έγκαιρης διάγνωσης για να μπορέσει να υπάρξει επαρκής θεραπεία**(155)**.

Σε έρευνα της Daida και συν (2017), διενεργήθηκε μελέτη της επίπτωσης λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιατρικό νοσοκομείο στην Ιαπωνία. Το συνολικό δείγμα ήταν (n=189) και η έρευνα πραγματοποιήθηκε το διάστημα 2015-2017. Η επίπτωση της λοίμωξης από *cl. difficile* σε νοσηλευόμενα παιδιά με κακοήθεια είναι 27%. Συμπερασματικά, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, και ανάλογα υψηλό είναι και το ενδεχόμενο επαναλοίμωξης**(156)**.

Στην αναδρομική μελέτη των Argamany και συν. (2015) εκπονήθηκε διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε νοσηλευόμενα παιδιά για το διάστημα 2001-2010. Η επίπτωση της λοίμωξης είναι υψηλή σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες και με peak κατά τους χειμερινούς μήνες. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η λοίμωξη από *cl.difficile* παρουσιάζει εποχική κατανομή με αυξημένο κίνδυνο κυρίως τον χειμώνα**(157)**.

Τέλος, η Διεθνής αναδρομική μελέτη των Pant και συν (2016) πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, για το διάστημα 2003-2012. Η επίπτωση της νόσου έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 10 χρόνια, από το 24 στο 58%. Κλείνοντας, λοίμωξη από *cl. Difficile* είναι αυξημένη σε παιδιά με καρκίνο και συνιστά παγκοσμίως σοβαρό πρόβλημα και κυρίως σε νεαρούς εφήβους >15 ετών**(158)**.

Στην έρευνα του Otago και συν. (2018), πραγματοποιήθηκε έρευνα σε εφήβους και νεαρούς ογκολογικούς ασθενείς για επίπτωση λοίμωξης από *cl. difficile* που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο στην Κένυα για το διάστημα Μαΐου-Ιουλίου 2017. (n=105). Στην μελέτη φάνηκε ότι 98 ασθενείς είχαν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Το 82,5% των ασθενών με θετικό δείγμα για *cl. difficile* ήταν έφηβοι και νεαροί ενήλικες Η επίπτωση της λοίμωξης από *cl. difficile* είναι αυξημένη σε ογκολογικούς ασθενείς αυτής της ηλικίας παρότι οι ερευνητές θεωρούσαν ότι το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πιο ισχυρό έναντι των ενηλίκων**(159)**.

Ακόμη, ο Dominguez και συν. (2014) πραγματοποίησαν διερεύνηση της επίπτωσης αποικισμού του παχέος εντέρου και λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Το 29% έχει αποικιστεί και το 55% έχει ενεργό λοίμωξη από *cl. difficile* σε βάθος 3 ετών. Συμπερασματικά, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και εκδηλώνεται με μη-ειδικά συμπτώματα**(160)**.

Ο Hojsak και συν (2012) πραγματοποίησαν σύγκριση της επίπτωσης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μεταξύ παιδιών με κακοήθεια και ΙΦΝΕ (n=757). Στην μελέτη φάνηκε ότι η επίπτωση (6,2%) ήταν μεγαλύτερη έναντι των παιδιών με ΙΦΝΕ (1,7%). Συμπερασματικά, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς έναντι παιδιών που νοσηλεύονται με ΙΦΝΕ**(161)**.

Ο Tai και συν (2011) πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικά νοσοκομεία σε διάστημα ενός έτους. Το 21% του συνόλου ήταν παιδιά με

κακοήθειες. Η επίπτωση της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα ήταν 15 φορές μεγαλύτερη σε παιδιά με κακοήθεια. Κλείνοντας, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς**(162)**.

Οι De Blank P και συν. (2013) πραγματοποίησαν πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες σε 43 νοσοκομεία. Η μελέτη εκπονήθηκε το διάστημα 1999-2011, με τελικό δείγμα (n=33.095). Από τα 33.095 παιδιά τα 1736 εμφάνισαν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης μεταξύ των ετών 2006-2010. Ως παράγοντες κινδύνου εντοπίστηκαν: α) η παρατεταμένη νοσηλεία, β) η χρήση κεφαλοσπορινών και AGs, γ) η ΧΜΘ και δ) η χρήση πραζόλης (PPI). Συμπερασματικά, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς **(163)**.

Αντίστοιχα, οι Price και συν. (2013) εκπόνησαν πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες. Η μελέτη έδειξε ότι το 10,9 % των παιδιών που λάμβανε ΧΜΘ στην εβδομάδα εκδήλωσε λοίμωξη. Από αυτά τα 3 εμφάνισαν σήψη και κατέληξαν. Η λευχαιμία και η ΧΜΘ συνιστούν παράγοντες κινδύνου. Κλείνοντας, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Ακόμη, η λευχαιμία και η ΧΜΘ συνιστούν παράγοντες κινδύνου**(164)**.

Ο Mhaissen και συν(2017) πραγματοποίησαν ερευνητική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικά νοσοκομεία σε διάστημα ενός έτους. Διερεύνηση των παθογόνων που προξενούν διάρροια, με (n=93). Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν διαρροϊκό σύνδρομο και συνηθέστερα εξαιτίας της παρουσίας > 1 παθογόνου. Κύρια αίτια ήταν οι αδενοϊοί, αστροϊοί και το *cl. difficile*. Συμπερασματικά, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Είναι σημαντικό να επιτευχθεί έγκαιρα η διαφοροδιάγνωση από άλλα αίτια**(165)**.

5.2 Έρευνες σχετικά με τα μέτρα πρόληψης και θεραπείας της λοίμωξης από *cl. Difficile* σε παιδιά με καρκίνο

Στην ερευνητική εργασία των Salamonowicz και συν(2018) διερευνήθηκε εκτίμηση της επίπτωσης της λοίμωξης από *cl.difficile*, καθώς και διερεύνηση της βέλτιστης θεραπείας της λοίμωξης. Η μελέτη είχε συνολικό δείγμα (n=1846 ογκολογικοί/αιματολογικοί παιδιατρικοί ασθενείς) από 15 νοσοκομεία της Πολωνίας. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η λοίμωξη αφορά το 14% των ασθενών που παίρνουν ΧΜΘ, και 8% των παιδιών με καρκίνο, που μεταμοσχεύονται με βλαστοκύτταρα. Η λοίμωξη από *cl.difficile* δεν είναι σπάνια σε παιδιατρικούς αιματολογικούς ασθενείς. Τα μέτρα πρόληψης είναι καθοριστικής σημασίας. Η θεραπεία εκλογής είναι η μετρονιδαζόλη ή ο συνδυασμός της με βανκομυκίνη(151).

Στην Διεθνής έρευνα των Diogo και συν (2018) πραγματοποιήθηκε μετά-ανάλυση ερευνών με τελικό σκοπό την διατύπωση κλινικών guidelines αναφορικά στην πρόληψη αλλά και στην θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης από *cl.difficile* σε ογκολογικούς παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η προληπτική χρήση προβιοτικών και μονοκλωνικών αντισωμάτων θα πρέπει να περιορίζεται. Η μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας και η μετρονιδαζόλη πρέπει να αποτελούν τις θεραπείες πρώτης γραμμής. Συμπερασματικά, η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης είναι καθοριστικής σημασίας(166).

Στην ερευνητική εργασία παρατήρησης των Mani και συν (2016) πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της συχνότητας επαναλοίμωξης των ασθενών από *cl.difficile* και της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης. Το συνολικό δείγμα είναι n=499 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, περιλαμβανομένων και παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών. Η Συλλογή δείγματος έγινε το διάστημα 2005-2012. Η μελέτη έδειξε ότι το 31% έχει νέο επεισόδιο λοίμωξης στο έτος, και το 12% στους έξι μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Συμπερασματικά, η θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη από *cl.difficile*(167).

Επιπλέον, σε έρευνα διατύπωσης guidelines αναφορικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση της λοίμωξης από *cl.difficile* από τον Trubiano και συν (2016) σε παιδο-ογκολογικούς ασθενείς στην Αυστραλία φανήκαν τα εξής. Η μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας, και η μετρονιδαζόλη πρέπει να αποτελούν τις θεραπείες πρώτης γραμμής. Συμπερασματικά, η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης είναι καθοριστικής σημασίας**(168)**.

Σε ερευνητική πολυκεντρική μελέτη (16 νοσοκομεία) των Kelly και συν (2014) με n= 5 ογκολογικοί παιδιατρικοί ασθενείς και 70 ενήλικες σε ανοσοκαταστολή, πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της συχνότητας λοίμωξης από *cl.difficile* σε ανοσοκατασταλμένους και της αποτελεσματικότητας της FMT (μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας). Ακολούθησε και follow-up σε 12 μήνες. Το 89% των παιδιατρικών ασθενών παρουσίασε ίαση. Συμπερασματικά, η FMT μπορεί να αποτελέσει μια ικανοποιητική μέθοδο θεραπείας της λοίμωξης από *cl.difficile* που δεν αυξάνει τον κίνδυνο ευκαιριακής λοίμωξης**(169)**.

Ακόμη, στην διερεύνηση των δυνατοτήτων πρόληψης και της κλινικής εικόνας λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο από τον Crews και συν (2014) φάνηκε ότι συχνά η λοίμωξη από το *cl. difficile* δίνει αμβλυχρή συμπτωματολογία. Είναι σημαντικό να υπάρχει επαγρύπνηση αφού ασχέτως της δυσκολίας έγκαιρης διάγνωσης, η τελευταία είναι καθοριστική για την εκρίζωση του παθογόνου**(170)**.

Στην μελέτη του Saleh και συν (2019) πραγματοποιήθηκε διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για επαναλοίμωξη από *cl. difficile* σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο. Σύμφωνα με την μελέτη, η κακοήθεια από μόνη της συνιστά παράγοντα κινδύνου για επαναλοίμωξη και ειδικά σε περιπτώσεις υπερέκφρασης των IL-6, IL-23. Συμπερασματικά, η επαναλοίμωξη από *cl. difficile* δεν είναι σπάνια σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς**(171)**.

Στην έρευνα του Boyle και συν (2015) πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της επίπτωσης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Η παρούσα μελέτη αφορά στο διάστημα 2008-2012. Στην μελέτη φάνηκε ότι η

επίπτωση ήταν 17% και αφορά σε διάστημα 12 ημερών μετά από την θεραπεία. Συμπερασματικά, η θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα φαίνεται να συνιστά παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη από *cl. difficile* σε παιδιά με καρκίνο **(172)**.

Στην αναδρομική μελέτη του Schwab και συν.(2016) πραγματοποιήθηκε καταγραφή πιθανών παραγόντων κινδύνου ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε παιδιά που νοσηλεύονται με καρκίνο, με τελικό δείγμα (n=612) για το διάστημα: Ιανουάριος 2003- Δεκέμβρης 2010. Στην μελέτη φάνηκε ότι τα παιδιά με καρκίνο έχουν 2,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης από *cl. difficile*. Οι συννοσηρότητες και η χορήγηση αντιβιοτικών που δεν εκριζώνουν το *cl. difficile* αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου. Συμπερασματικά, οι συννοσηρότητες και η χορήγηση αντιβιοτικών που δεν εκριζώνουν το *cl. difficile* αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου **(173)**.

Οι De Blank P και συν. (2013) πραγματοποίησαν πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες σε 43 νοσοκομεία. Η μελέτη εκπονήθηκε το διάστημα 1999-2011, με τελικό δείγμα (n=33.095). Από τα 33.095 παιδιά τα 1736 εμφάνισαν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης μεταξύ των ετών 2006-2010. Ως παράγοντες κινδύνου εντοπίστηκαν: α) η παρατεταμένη νοσηλεία, β) η χρήση κεφαλοσπορινών και AGs, γ) η ΧΜΘ και δ) η χρήση πραζόλης (PPI). Συμπερασματικά, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς **(163)**.

Αντίστοιχα, οι Price και συν. (2013) εκπόνησαν πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από *cl. difficile* σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες. Η μελέτη έδειξε ότι το 10,9 % των παιδιών που λάμβανε ΧΜΘ στην εβδομάδα εκδήλωσε λοίμωξη. Από αυτά τα 3 εμφάνισαν σήψη και κατέληξαν. Η λευχαιμία και η ΧΜΘ συνιστούν παράγοντες κινδύνου. Κλείνοντας, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Ακόμη, η λευχαιμία και η ΧΜΘ συνιστούν παράγοντες κινδύνου **(164)**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Συζήτηση

6.1 Αναλύοντας την αυξημένη επίπτωση της λοίμωξης από *Cl. Difficile* σε παιδιά με καρκίνο

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, φάνηκε ότι η λοίμωξη από το *Cl.difficile* συνιστά ένα σύννηθες και σοβαρό πρόβλημα των παιδιών με κακοήθεια **(8, 148-165)**.

Είναι γεγονός ότι παγκοσμίως, υπάρχει ένας αρκετά μεγάλος πληθυσμός παιδιών και εφήβων που παρουσιάζουν καρκίνο **(78)**. Ο πληθυσμός αυτός, τόσο εξαιτίας της νόσου, όσο και εξαιτίας της θεραπείας που εφαρμόζεται, χαρακτηρίζεται από διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος **(74, 78)**. Πράγματι τα παιδιά και οι έφηβοι με καρκίνο, είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εκδήλωση λοιμώξεων, και μάλιστα στην εμφάνιση λοίμωξης από το *Cl.difficile* **(8, 83-87)**.

Πιο αναλυτικά, σε αναδρομικές μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί εντός της τελευταίας δεκαετίας, φάνηκε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με καρκίνο παρουσιάζουν διπλάσια συχνότητα λοίμωξης από το *Cl.difficile*, σε σύγκριση με παιδιά τα οποία νοσηλεύονται για διαφορετικούς λόγους, αλλά και τα παιδιά που νοσηλεύονται λόγο ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου **(8,148, 163)**.

Ακόμα και σε περιοχές, όπου η λοίμωξη από *Cl.difficile* είναι περισσότερο συχνή λόγω των κακών συνθηκών υγιεινής, όπως για παράδειγμα στην Κένυα, η λοίμωξη από το *Cl.difficile* σε παιδιά με καρκίνο φαίνεται σχεδόν διπλάσια σε σύγκριση με τον υπόλοιπο παιδιατρικό πληθυσμό **(159)**.

Επιπλέον, σε μελέτες διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από *Cl.difficile* σε νοσηλευόμενα παιδιά, φάνηκε ότι σχεδόν το 21% των λοιμώξεων, αφορά σε παιδιά τα οποία νοσηλεύονται με κακοήθειες. Το παρόν υποδεικνύει ότι η επίπτωση της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα είναι 15 φορές μεγαλύτερη σε παιδιά με καρκίνο, σε σύγκριση με παιδιά τα οποία νοσηλεύονται για διαφορετικούς λόγους **(162)**.

Η διαπίστωση των παραπάνω, ώθησε τους ερευνητές στην αναζήτηση των παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από το *cl.difficile* σε παιδιά με κακοήθειες. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην αυξημένη επίπτωση της λοίμωξης στα παιδιά με καρκίνο είναι: α) η παρατεταμένη νοσηλεία, β) η χρήση πολλαπλών αντιβιοτικών και κυρίως κεφαλοσπορινών και αμινογλυκοσίδων, γ) η χημειοθεραπεία, αλλά και δ) η χρήση πραζόλης **(163)**.

Επιπρόσθετα, σε πολυκεντρικές μελέτες φάνηκε ότι οι αιματολογικές κακοήθειες σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης από το *cl.difficile* σε σύγκριση με συμπαγείς όγκους **(163-164, 172)**. Επίσης, ο κίνδυνος λοίμωξης φαίνεται μεγαλύτερος για τα παιδιά με καρκίνο που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων **(169)**.

Αν και γενικά είναι συχνό εύρημα η λοίμωξη από το *cl.difficile* σε παιδιά τα οποία νοσηλεύονται με καρκίνο, δεδομένου ότι το 10% λόγω θεραπείας θα εμφανίσει διαρροϊκό σύνδρομο μέσα στο 1^ο έτος από την διάγνωση του καρκίνου, η έγκαιρη διαφορική διάγνωση της λοίμωξης επιτυγχάνεται δύσκολα **(165)**. Πάραυτα, η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόγνωση και για την αποτελεσματική θεραπεία της λοίμωξης **(151)**.

6.2 Αναλύοντας τα μέτρα της πρόληψης της λοίμωξης από *cl. Difficile* σε παιδιά με καρκίνο

Στην παρούσα ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, διαφαίνεται ότι η πρόληψη της λοίμωξης από το *cl.difficile* είναι αποτελεσματικότερη και περισσότερο κρίσιμη έναντι της θεραπείας **(151)**.

Πιο αναλυτικά, η πρόληψη της λοίμωξης αποτελεί το καλύτερο μέτρο για την αντιμετώπιση του *cl.difficile* σε παιδιά και εφήβους με κακοήθεια **(151, 167)**. Τα μέτρα πρόληψης είναι καθοριστικής σημασίας, και αυτά περιλαμβάνουν την τακτική υγιεινή των χεριών του προσωπικού, και την τακτική αξιολόγηση των κενώσεων από το νοσηλευτή, αλλά και την καθαριότητα και την αποφυγή μετάδοσης σποριδίων από τα χέρια του ασθενούς και των συνοδών του **(59, 62, 151)**.

Πράγματι, ο νοσηλευτής θα πρέπει να δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην ποσότητα και την ποιότητα των κενώσεων που παρουσιάζουν νοσηλευόμενα παιδιά ή έφηβοι με καρκίνο **(58)**. Ακόμη, επί εμφάνισης διάρροιας, ο νοσηλευτής θα πρέπει να λαμβάνει άμεσα δείγμα κοπράνων για καλλιέργεια και λοιπό εργαστηριακό έλεγχο, ώστε να επιτευχθεί έγκαιρα η διάγνωση κολίτιδας από το cl. Difficile **(58-59)**.

Πέρα από τις βασικές κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη της λοίμωξης από το cl.difficile, φάνηκε ότι η προληπτική χρήση προβιοτικών και μονοκλωνικών αντισωμάτων, δεν έχει κάποια ιδιαίτερη επίδραση και ως εκ τούτου θα πρέπει να περιορίζεται **(166)**.

Επιπρόσθετα, από όλους τους ερευνητές υπογραμμίζεται ότι η πρόληψη της λοίμωξης, είναι η βέλτιστη μορφή θεραπευτικής παρέμβασης για τα παιδιά και τους εφήβους με καρκίνο**(151, 164, 166-173)**. Επομένως απαιτείται τακτικό follow up, και παρακολούθηση των κενώσεων, ειδικά σε παιδιά τα οποία έχουν ήδη καταγεγραμμένη μία λοίμωξη και υπάρχει κίνδυνος επαναλοίμωξης **(167-168)**.

Ακόμη, καθοριστικής σημασίας είναι η επαγρύπνηση των νοσηλευτών και των γιατρών όταν διαχειρίζονται παιδιά και εφήβους με καρκίνο που εμφανίζουν διαρροϊκό σύνδρομο με μη-ειδικά συμπτώματα**(158, 170)**.

Τέλος, θα πρέπει να αποφεύγονται παράγοντες κινδύνου ικανοί να επιβαρύνουν παιδιά και εφήβους που νοσηλεύονται με καρκίνο. Η παρατεταμένη νοσηλεία, όταν δεν είναι απαραίτητη πρέπει να αποφεύγεται, ενώ επίσης θα πρέπει να περιορίζεται και η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών, και κυρίως κεφαλοσπορίνης και αμινογλυκοσίδης **(163)**.

Κλείνοντας, ιδιαίτερη προσοχή, θα πρέπει να δίνεται σε παιδιά με αιματολογικές κακοήθειες, σε παιδιά τα οποία λαμβάνουν χημειοθεραπεία, καθώς επίσης και σε παιδιά τα οποία λαμβάνουν αγωγή με πραζόλη, δεδομένου ότι τα παραπάνω αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης από το cl.difficile **(163-164, 172)**.

6.3 Αναλύοντας τις θεραπευτικές επιλογές της λοίμωξης από *cl. Difficile* σε παιδιά με καρκίνο

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των βέλτιστων θεραπευτικών μέτρων που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *cl.difficile* σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο.

Η έρευνα ανάδειξε την πρόληψη της λοίμωξης από το *cl.difficile* ως το βέλτιστο θεραπευτικό μέτρο **(151, 163-164)**. Πάραυτα, φαίνεται ότι η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση μετρονιδαζόλης και ο συνδυασμός της με την βανκομυκίνη **(151, 171)**.

Επιπρόσθετα, επισημαίνεται ότι σαν θεραπεία πρώτης γραμμής θα πρέπει να εφαρμόζεται η μετρονιδαζόλη από το στόμα, σε συνδυασμό με την μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας (FMT) όταν αυτή είναι εφικτή **(166, 168)**.

Πράγματι, πέρα από την χορήγηση αντιβιοτικών, φαίνεται ότι η μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας αποτελεί μία εξαιρετικά ικανοποιητική μέθοδο θεραπείας για την λοίμωξη από το *cl. difficile*. Η θεραπευτική αυτή μέθοδος, περιορίζει σημαντικά και τον κίνδυνο επαναλοίμωξης, χωρίς να αυξάνεται το ενδεχόμενο ευκαιριακής λοίμωξης στους ανοσοκατασταλμένους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς**(169)**.

Επιπλέον, η αποτελεσματική θεραπεία, και το συστηματικό follow-up είναι καθοριστικής σημασίας για την εκρίζωσή του παθογόνου, και την αποφυγή του ενδεχόμενου επαναλοίμωξης σε παιδιά και εφήβους που νοσηλεύονται με καρκίνο **(170)**.

Ο λόγος είναι ότι, η επαναλοίμωξη από το *cl. Difficile* δεν είναι καθόλου σπάνια σε παιδιά τα οποία παρουσιάζουν καρκίνο, δεδομένης της υπερέκφρασης της IL-6 και IL-23**(171)**. Συνεπακόλουθα, οι παιδιατρικοί ογκολογικοί ασθενείς που έχουν επίμονη διάρροια θα πρέπει να διερευνώνται άμεσα για λοίμωξη από *cl.difficile*, ώστε να αρχίσει άμεσα η χορήγηση θεραπείας**(45)**.

Οι εργαστηριακές μέθοδοι που επιστρατεύονται στη διαγνωστική προσέγγιση της λοίμωξης από το *cl.difficile* στα παιδιά και τους εφήβους με καρκίνο θα πρέπει να περιλαμβάνουν την δοκιμασία κυτταροτοξικότητας, την τοξινογόνο καλλιέργεια, τις μοριακές μεθόδους, την μέθοδο ELISA και την αναερόβια καλλιέργεια **(46, 48-49)**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία, τα παιδιά και οι έφηβοι με καρκίνο, είναι περισσότερο ευένδοτα στην εκδήλωση λοιμώξεων, και μάλιστα στην εμφάνιση λοίμωξης από το *cl.difficile* **(8, 83-87)**.

Είναι γεγονός ότι στους νοσηλευόμενους ασθενείς, η λοίμωξη από *cl.difficile* είναι το πρωταρχικό αίτιο διάρροιας που οφείλεται σε λήψη αντιβιοτικών με ποσοστό περίπου 90 % επί του συνόλου των ασθενών **(27-28)**. Ειδικά όμως στους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, η επίπτωση της λοίμωξης από το *cl. Difficile* αγγίζει αρκετά υψηλά ποσοστά **(8, 148-165)**.

Πιο αναλυτικά, σε αναδρομικές μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί εντός της τελευταίας δεκαετίας, φάνηκε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με καρκίνο παρουσιάζουν διπλάσια συχνότητα λοίμωξης από το *cl.difficile* σε σύγκριση με παιδιά τα οποία νοσηλεύονται για διαφορετικούς λόγους, παιδιά που νοσηλεύονται λόγω ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου **(8,148, 163)**, αλλά και παιδιά σε αναπτυσσόμενες χώρες. με κακές συνθήκες υγιεινής που νοσηλεύονται συχνά στα πλαίσια τροφιμογενών λοιμώξεων **(159)**.

Αναφορικά στους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της λοίμωξης από το *cl.difficile* είναι καθοριστικής σημασίας **(151)**. Ωστόσο, η κλινική εικόνα της λοίμωξης από το *cl.difficile* παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων **(33)**.

Η λοίμωξη μπορεί να εκδηλώνεται ως ασυμπτωματική φορεία ή κολίτιδα ή ως τοξικό megacolon. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα της οξείας λοίμωξης από το *cl.difficile* περιλαμβάνουν α)υδαρή διάρροια (≥ 3 μη διαμορφωμένες κενώσεις/ 24 ώρες), β)ανορεξία, γ)ναυτία και δ)λευκοκυττάρωση, με ουδετεροφιλία. Ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου διαμορφώνεται και η θεραπεία με αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη ή/και βανκομυκίνη) **(2, 39)**.

Πέρα όμως από την έγκαιρη διάγνωση, η πρόληψη της λοίμωξης αποτελεί το καλύτερο μέτρο για την αντιμετώπιση του *cl.difficile* σε παιδιά και εφήβους με κακοήθεια**(151, 163-164)**. Πράγματι, τα μέτρα πρόληψης είναι καθοριστικής σημασίας, και αυτά περιλαμβάνουν την τακτική υγιεινή των χεριών του

προσωπικού, και την τακτική αξιολόγηση των κενώσεων από το νοσηλευτή αλλά και την καθαριότητα και την προσοχή του ασθενούς και των συνοδών του **(59, 62, 151)**.

Πράγματι, ο νοσηλευτής έχει κεντρικό ρόλο στην διαχείριση αυτών των ασθενών. Για την ακρίβεια, ο νοσηλευτής θα πρέπει να δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην ποσότητα και την ποιότητα των κενώσεων νοσηλευόμενων παιδιών ή εφήβων με καρκίνο **(58)**. Ακόμη, επί εμφάνισης διάρροιας, ο νοσηλευτής θα πρέπει να λαμβάνει άμεσα δείγμα κοπράνων για καλλιέργεια και λοιπό εργαστηριακό έλεγχο, ώστε να επιτευχθεί έγκαιρα η διάγνωση κολίτιδας από το cl. Difficile **(58-59)**.

Επιπρόσθετα, αναφορικά στην πρόληψη, απαιτείται τακτικό follow-up, και παρακολούθηση των κενώσεων, ειδικά σε παιδιά τα οποία έχουν ήδη καταγεγραμμένη μία λοίμωξη και υπάρχει κίνδυνος επαναλοίμωξης **(167-168)**. Ακόμη, καθοριστικής σημασίας είναι η επαγρύπνηση των νοσηλευτών και των γιατρών όταν διαχειρίζονται παιδιά και εφήβους με καρκίνο που εμφανίζουν διαρροϊκό σύνδρομο με μη-ειδικά συμπτώματα **(158, 170)**.

Ακόμη, θα πρέπει να αποφεύγονται παράγοντες κινδύνου ικανοί να επιβαρύνουν παιδιά και εφήβους που νοσηλεύονται με καρκίνο. Η παρατεταμένη νοσηλεία, όταν δεν είναι απαραίτητη πρέπει να αποφεύγεται, ενώ επίσης θα πρέπει να περιορίζεται και η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών, και κυρίως κεφαλοσπορίνης και αμινογλυκοσίδης **(163)**.

Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή, θα πρέπει να δίνεται σε παιδιά με αιματολογικές κακοήθειες, σε παιδιά τα οποία λαμβάνουν χημειοθεραπεία, καθώς επίσης και σε παιδιά τα οποία λαμβάνουν αγωγή με πραζόλη, δεδομένου ότι τα παραπάνω αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης από το cl.difficile **(163-164, 172)**.

Τέλος, επισημαίνεται ότι σαν θεραπεία πρώτης γραμμής θα πρέπει να εφαρμόζεται η μετρονιδαζόλη από το στόμα, σε συνδυασμό με την μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας (FMT) **(166, 168)**.

Πράγματι, πέρα από την χορήγηση αντιβιοτικών, φαίνεται ότι η μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας αποτελεί μία εξαιρετικά ικανοποιητική μέθοδο θεραπείας για την λοίμωξη από το *cl. difficile*. Η θεραπευτική αυτή μέθοδος, περιορίζει σημαντικά και τον κίνδυνο επαναλοίμωξης, χωρίς να αυξάνεται το ενδεχόμενο ευκαιριακής λοίμωξης στους ανοσοκατασταλμένους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς(169).

Εν κατακλείδι, οι κλινικοί θα πρέπει να δίνουν έμφαση στην φροντίδα των παιδιών και των εφήβων με καρκίνο όσο αφορά στην λοίμωξη από το *cl.difficile* (8, 151). Για την ακρίβεια, θα πρέπει να ακολουθούν πιστά τα *guidelines* για την πρόληψη της νόσου, να παρακολουθούν τακτικά την κατάσταση των ασθενών και τις κενώσεις τους, και τέλος να εφαρμόζουν τα βέλπιστα θεραπευτικά μέσα όταν απαιτείται(163). Τέλος, οι επαγγελματίες υγείας, ιατροί και νοσηλευτές έχουν ευθύνη και στην συνέχιση της έρευνας γύρω από την λοίμωξη από το *cl.difficile* παιδιών και εφήβων με κακοήθεια.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ:

Πίνακας 1: Επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά στην λοίμωξη από *cl.difficile* παιδιών με καρκίνο

Συγγραφείς	Είδος εργασίας, δείγμα (n)	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Willis ZI et al., 2019	Αναδρομική μελέτη κοόρτης, διάρκειας 7 ετών, n= 122 ογκολογικοί παιδιατρικοί ασθενείς.	Διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από <i>cl.difficile</i> και του αν η ένταση της θεραπείας σχετίζεται με την λοίμωξη. Το 11,4% των ασθενών εμφάνισαν λοίμωξη. Η ΧΜΘ δεν φάνηκε να επηρεάζει βάσει έντασης την συχνότητα λοίμωξης.	Η λοίμωξη από <i>c.d</i> είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς αιματολογικούς ασθενείς και αυξάνει τα ποσοστά νοσηλείας σε ΜΕΘ.
Noor A and Krilov LR. 2019	Αναδρομική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικά νοσοκομεία της Β. Αμερικής. Συνολική διάρκεια 2 έτη.	Διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από <i>cl.difficile</i> . Η συχνότητα είναι διπλάσια σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς έναντι παιδιών με ΙΦΝΕ.	Η λοίμωξη από <i>c.d</i> είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και υψηλότερης βαρύτητας.
Plants-Paris et al., 2019	Έρευνα σε παιδιατρικό νοσοκομείο στην	Η επίπτωση λοίμωξης από το <i>cl. difficile</i> είναι	Η λοίμωξη από <i>c.difficile</i> είναι πολύ συχνή σε

	Κένυα για μελέτη επίπτωσης λοίμωξης από <i>cl. difficile</i> . (n=157). Διάστημα 2015-2018.	μεγαλύτεροι σε παιδιά με καρκίνο. Επίσης η γενική συχνότητα είναι μεγαλύτερη έναντι της παρασιτικής λοίμωξης.	παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς
Malmqvist et al., 2019	Αναδρομική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο (n=206) από το 2010-2018.	Τα 2/3 των ογκολογικών ασθενών εμφάνισαν λοίμωξη από <i>cl. difficile</i> και από αυτούς το 21% επανεμφάνισε λοίμωξη κατά την περίοδο της νόσου.	Η λοίμωξη και η επαναλοίμωξη από <i>c.difficile</i> είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς
Salamonowicz M et al., 2018	Ερευνητική εργασία, n=1846 ογκολογικοί/ αιματολογικοί παιδιατρικοί ασθενείς από 15 νοσοκομεία της Πολωνίας	Διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από <i>cl.difficile</i> . Η λοίμωξη αφορά το 14% των ασθενών που παίρνουν ΧΜΘ και 8% που μεταμοσχεύονται με βλαστοκύτταρα.	Η λοίμωξη από <i>c.d</i> δεν είναι σπάνια σε παιδιατρικούς αιματολογικούς ασθενείς. Τα μέτρα πρόληψης είναι καθοριστικής σημασίας. Η θεραπεία εκλογής είναι η μετρονιδαζόλη ή ο συνδυασμός της με βανκομυκίνη.
El-Matary et al., 2019	Αναδρομική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της	Η επίπτωση της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη	Η λοίμωξη από <i>c.difficile</i> είναι πολύ συχνή σε

	<p>λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο για το διάστημα 2005-2015, ηλικίας 2-17 ετών.</p>	<p>κολίτιδα είναι μεγαλύτερη (1/3 συνόλου) σε ογκολογικούς ασθενείς και στην συνέχεια σε παιδιά με Σ.Δ.</p>	<p>παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς</p>
<p>Nyckz BT et al., 2018</p>	<p>Έρευνα παρατήρησης σε n= 42 παιδιατρικοί ογκολογικοί ασθενείς, για το διάστημα Οκτωβρίου- Δεκεμβρίου 2012.</p>	<p>Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του τύπου κακοήθειας και θεραπείας με την συχνότητα εμφάνισης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και βακτηριαιμίας. Το 21% των ασθενών αποικίστηκε από cl.d και το 14% εμφάνισε ενεργό λοίμωξη.</p>	<p>Οι παιδιατρικοί ογκολογικοί ασθενείς λόγω της νόσου και της θεραπείας που λαμβάνουν συχνά εμφανίζουν ενεργό λοίμωξη από cl.d. λόγω της βλάβης στο μικροβίωμα του εντέρου.</p>
<p>Choi HY et al., 2015</p>	<p>Αναδρομική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο για το διάστημα 2008-2011 στην Κορέα.</p>	<p>Τα παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθεια σε παιδιατρικά νοσοκομεία της Κορέας παρουσιάζουν αυξανόμενη επίπτωση λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα στο διάστημα των</p>	<p>Η λοίμωξη από cl.difficile είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και η οικονομική επιβάρυνση για την θεραπεία αρκετά υψηλή.</p>

		μελετώμενων ετών.	
Spigaglia et al., 2017	Έρευνα διάρκειας 1 έτους σε παιδιατρικό νοσοκομείο-ερευνητικό κέντρο της Ιταλίας	Διερεύνηση της επίπτωσης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Το 47% των λοιμώξεων, καταγράφηκε από ογκολογικούς παιδιατρικούς ασθενείς. Το 50% των περιπτώσεων είχε ανθεκτικά σε πολλά αντιβιοτικά στέλεχος του κλωστρηδίου.	Η λοίμωξη από cl. Difficile δεν είναι σπάνια σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και χρήζει έγκαιρης διάγνωσης για να μπορέσει να υπάρξει επαρκής θεραπεία.
Daida A et% al., 2017	Έρευνα σε παιδιατρικό νοσοκομείο στην Ιαπωνία, για μελέτη επίπτωσης λοίμωξης από cl. difficile. (n=189). Διάστημα 2015-2017.	Η επίπτωση της λοίμωξης από cl. difficile σε νοσηλευόμενα παιδιά με κακοήθεια είναι 27%.	Η λοίμωξη από cl. difficile είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και ανάλογα και το ενδεχόμενο επαναλοίμωξης.
Argamany et al., 2015	Αναδρομική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε νοσηλευόμενα παιδιά για το διάστημα	Η επίπτωση της λοίμωξης είναι υψηλή σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες και με peak κατά τους χειμερινούς μήνες.	Η λοίμωξη από cl. difficile παρουσιάζει εποχική κατανομή με αυξημένο κίνδυνο κυρίως τον χειμώνα.

	2001-2010.		
Pant C et al., 2016	Διεθνής αναδρομική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς για το διάστημα 2003-2012.	Η επίπτωση της νόσου έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 10 χρόνια από το 24 στο 58%	Η λοίμωξη από cl. Difficile είναι αυξημένη σε παιδιά με καρκίνο και συνιστά παγκοσμίως σοβαρό πρόβλημα και κυρίως σε νεαρούς εφήβους >15 ετών.
Oyaro M et al., 2018	Έρευνα σε εφήβους και νεαρούς ογκολογικούς ασθενείς για επίπτωση λοίμωξης από cl. difficile που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο στην Κένυα για το διάστημα Μαΐου-Ιουλίου 2017. (n=105)	N=98 ασθενείς είχαν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Το 82,5% των ασθενών με θετικό δείγμα για cl. difficile ήταν έφηβοι και νεαροί ενήλικες	Η επίπτωση της λοίμωξης από cl. difficile είναι αυξημένη σε ογκολογικούς ασθενείς αυτής της ηλικίας παρότι οι ερευνητές θεωρούσαν ότι το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πιο ισχυρό έναντι των ενηλίκων.
Dominguez SR et al., 2014	Διερεύνηση της επίπτωσης αποικισμού του παχέος εντέρου και λοίμωξης από cl. difficile σε παιδιατρικούς ογκολογικούς	Το 29% έχει αποικιστεί και το 55% έχει ενεργό λοίμωξη από cl. difficile σε βάθος 3 ετών.	Η λοίμωξη από cl.difficile είναι πολύ συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς και εκδηλώνεται με μη-ειδικά

	ασθενείς.		συμπτώματα.
Hojsak et al., 2012	Σύγκριση της επίπτωσης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μεταξύ παιδιών με κακοήθεια και ΙΦΝΕ (n=757)	Η επίπτωση (6,2%) ήταν μεγαλύτερη έναντι των παιδιών με ΙΦΝΕ (1,7%).	Η λοίμωξη από <i>cl.difficile</i> είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς έναντι παιδιών που νοσηλεύονται με ΙΦΝΕ.
Tai E et al., 2011	Αναδρομική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικά νοσοκομεία σε διάστημα ενός έτους. Το 21% του συνόλου ήταν παιδιά με κακοήθειες.	Η επίπτωση της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα ήταν 15 φορές μεγαλύτερη σε παιδιά με κακοήθεια.	Η λοίμωξη από <i>cl.difficile</i> είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς
De Blank P et al., 2013	Πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από <i>cl. difficile</i> σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες σε 43 νοσοκομεία Για το διάστημα 1999-2011	Από τα 33.095 παιδιά τα 1736 εμφάνισαν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης μεταξύ των ετών 2006-2010. Ως παράγοντες κινδύνου εντοπίστηκαν: α) η	Η λοίμωξη από <i>cl.difficile</i> είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς . Ως παράγοντες κινδύνου εντοπίστηκαν: α) η παρατεταμένη νοσηλεία, β) η χρήση

	(n=33.095)	παρατεταμένη νοσηλεία, β) η χρήση κεφαλοσπορινών και AGs, γ) η ΧΜΘ και δ) η χρήση πραζόλης (PPI)	κεφαλοσπορινών και AGs, γ) η ΧΜΘ και δ) η χρήση πραζόλης (PPI).
Price V et al., 2013	Πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από cl. difficile σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες	Το 10,9 % των παιδιών που λάμβανε ΧΜΘ στην εβδομάδα εκδήλωσε λοίμωξη. Από αυτά τα 3 εμφάνισαν σήψη και κατέληξαν. Η λευχαιμία και η ΧΜΘ συνιστούν παράγοντες κινδύνου.	Η λοίμωξη από cl.difficile είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς . Η λευχαιμία και η ΧΜΘ συνιστούν παράγοντες κινδύνου.
Mhaissen MN et al., 2017	Ερευνητική μελέτη, διερεύνησης της επίπτωσης της λοίμωξης από ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα σε παιδιατρικά νοσοκομεία σε διάστημα ενός έτους. Διερεύνηση των παθογόνων που προξενούν διάρροια. (n=93)	Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν διαρροϊκό σύνδρομο και συνηθέστερα εξαιτίας της παρουσίας > 1 παθογόνου. Κύρια αίτια ήταν οι αδενοιοί, αστροιοί και το cl. difficile.	Η λοίμωξη από cl.difficile είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Είναι σημαντικό να επιτευχθεί έγκαιρα η διαφοροδιάγνωση από άλλα αίτια.

Πίνακας 2: Μέτρα πρόληψης και θεραπείας για την λοίμωξη από *cl.difficile* παιδιών με καρκίνο

Συγγραφείς	Είδος εργασίας, δείγμα (n)	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Salamonowicz M et al., 2018	Ερευνητική εργασία, n=1846 ογκολογικοί/αιματολογικοί παιδιατρικοί ασθενείς από 15 νοσοκομεία της Πολωνίας	Διερεύνηση της επίπτωσης της λοίμωξης από <i>cl.difficile</i> . Η λοίμωξη αφορά το 14% των ασθενών που παίρνουν ΧΜΘ και 8% που μεταμοσχεύονται με βλαστοκύτταρα.	Η λοίμωξη από <i>c.d</i> δεν είναι σπάνια σε παιδιατρικούς αιματολογικούς ασθενείς. Τα μέτρα πρόληψης είναι καθοριστικής σημασίας. Η θεραπεία εκλογής είναι η μετρονιδαζόλη ή ο συνδυασμός της με βανκομυκίνη.
Dioro C et al., 2018	Διεθνής έρευνα και μετα-ανάλυση ερευνών για την διατύπωση κλινικών <i>guidelines</i> αναφορικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση της λοίμωξης από <i>cl.d.</i> σε ογκολογικούς παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους	Η προληπτική χρήση προβιοτικών και μονοκλωνικών αντισωμάτων θα πρέπει να περιορίζεται. Η μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας και η μετρονιδαζόλη πρέπει να αποτελούν τις θεραπείες πρώτης γραμμής.	Η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης είναι καθοριστικής σημασίας.
Mani S et al., 2016	Ερευνητική εργασία παρατήρησης, n=499	Διερεύνηση της συχνότητας	Η θεραπεία με αρχέγονα

	<p>ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, περιλαμβανομένων και παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών.</p> <p>Συλλογή δείγματος: 2005-2012</p>	<p>επαναλοίμωξης των ασθενών από cl.d. Το 31% έχει νέο επεισόδιο στο έτος και το 12% στους έξι μήνες από την έναρξη της θεραπείας.</p>	<p>αιμοποιητικά κύτταρα αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη από cl.d.</p>
<p>Trubiano et al., 2016</p>	<p>Έρευνα διατύπωσης guidelines αναφορικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση της λοίμωξης από cl.d. σε ογκολογικούς παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους στην ήπειρο της Αυστραλίας</p>	<p>Η μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας και η μετρονιδαζόλη πρέπει να αποτελούν τις θεραπείες πρώτης γραμμής.</p>	<p>Η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης είναι καθοριστικής σημασίας.</p>
<p>Kelly CR et al., 2014</p>	<p>Ερευνητική εργασία, πολυκεντρική μελέτη (16 νοσοκομεία) n= 5 ογκολογικοί παιδιατρικοί ασθενείς και 70 ενήλικες σε ανοσοκαταστολή</p> <p>Followup σε 12 εβδομάδες</p> <p>Η συλλογή του δείγματος έγινε σε διάστημα 11 μηνών</p>	<p>Διερεύνηση της συχνότητας λοίμωξης από cl.difficile σε ανοσοκατασταλεμένους και της αποτελεσματικότητας της FMT (μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας).</p> <p>Το 89% παρουσίασε ίαση.</p>	<p>Η FMT μπορεί να αποτελέσει μια ικανοποιητική μέθοδο θεραπείας της λοίμωξης από cl.difficile που δεν αυξάνει τον κίνδυνο ευκαιριακής λοίμωξης.</p>

<p>Crews JD et al., 2014</p>	<p>Διερεύνηση των δυνατοτήτων πρόληψης και της κλινικής εικόνας λοίμωξης από <i>cl. difficile</i> σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο.</p>	<p>Μη ειδική συμπτωματολογία με παραλλαγές σε παιδιά με καρκίνο που νοσηλεύονται έναντι της κοινότητας.</p>	<p>Αβλυχρή συμπτωματολογία και δυσκολία έγκαιρης διάγνωσης που όμως είναι καθοριστική για την εκρίζωση του παθογόνου.</p>
<p>Saleh MM et al., 2019</p>	<p>Διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για επαναλοίμωξη από <i>cl. difficile</i> σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο.</p>	<p>Η κακοήθεια από μόνη της συνιστά παράγοντα κινδύνου για επαναλοίμωξη και ειδικά σε περιπτώσεις υπερέκφρασης των IL-6, IL-23.</p>	<p>Η επαναλοίμωξη από <i>c.d</i> δεν είναι σπάνια σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς.</p>
<p>Boyle NM et al., 2015</p>	<p>Διερεύνηση της επίπτωσης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Αφορά στο διάστημα 2008-2012.</p>	<p>Η επίπτωση ήταν 17% και αφορά σε διάστημα 12 ημερών μετά από την θεραπεία.</p>	<p>Η θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα φαίνεται να συνιστά παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη από <i>cl. difficile</i> σε παιδιά με καρκίνο.</p>
<p>Schwab EM et al., 2016</p>	<p>Αναδρομική μελέτη καταγραφής πιθανών παραγόντων κινδύνου ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε παιδιά</p>	<p>Τα παιδιά με καρκίνο έχουν 2,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης από <i>cl. difficile</i>. Οι συννοσηρότητες και η</p>	<p>Οι συννοσηρότητες και η χορήγηση αντιβιοτικών που δεν εκρίζώνουν το <i>cl. difficile</i></p>

	που νοσηλεύονται με καρκίνο. (n=612) Διάστημα: Ιανουάριος 2003- Δεκέμβρης 2010	χορήγηση αντιβιοτικών που δεν εκριζώνουν το cl. difficile αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου.	αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου.
De Blank P et al., 2013	Πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από cl. difficile σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες σε 43 νοσοκομεία Για το διάστημα 1999-2011 (n=33.095)	Από τα 33.095 παιδιά τα 1736 εμφάνισαν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης μεταξύ των ετών 2006-2010. Ως παράγοντες κινδύνου εντοπίστηκαν: α) η παρατεταμένη νοσηλεία, β) η χρήση κεφαλοσπορινών και AGs, γ) η ΧΜΘ και δ) η χρήση πραζόλης (PPI)	Η λοίμωξη από cl.difficile είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς . Ως παράγοντες κινδύνου εντοπίστηκαν: α) η παρατεταμένη νοσηλεία, β) η χρήση κεφαλοσπορινών και AGs, γ) η ΧΜΘ και δ) η χρήση πραζόλης (PPI).
Price V et al., 2013	Πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από cl. difficile σε παιδιά που νοσηλεύονται με κακοήθειες	Το 10,9 % των παιδιών που λάμβανε ΧΜΘ στην εβδομάδα εκδήλωσε λοίμωξη. Από αυτά τα 3 εμφάνισαν σήψη και κατέληξαν. Η λευχαιμία και η ΧΜΘ συνιστούν παράγοντες κινδύνου.	Η λοίμωξη από cl.difficile είναι πολύ πιο συχνή σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς . Η λευχαιμία και η ΧΜΘ συνιστούν παράγοντες κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Fimlaid KA, Shen A. Diverse mechanisms regulate sporulation sigma factor activity in the Firmicutes. *Curr Opin Microbiol*. 2015;24: 88–95.
2. Bremer E. *Clostridium difficile*: A bad bug goes into defensive mode. *Environmental Microbiology*. 2017;19(7): 2523-2528.
3. Chandrasekaran R, Lacy DB. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(6): 723–750.
4. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(10):609–620.
5. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211–1221.
6. Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr; 13(4):206-16.
7. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, Farley MM, Holzbauer SM, Meek JI, Phipps EC, Wilson LE, Winston LG, Cohen JA, Limbago BM, Fridkin SK, Gerding DN, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26; 372(9):825-34.
8. Willis ZI, Nicholson MR, Esbenshade AJ, et al. Intensity of Therapy for Malignancy and Risk for Recurrent and Complicated *Clostridium difficile* Infection in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(6):442–447.
9. Yutin, N. and Galperin, M.Y. (2013) A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol* 15, 2631–2641.
10. Knight, D.R., Elliott, B., Chang, B.J., Perkins, T.T. and Riley, T.V. (2015) Diversity and evolution in the genome of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Rev* 28, 721–741.
11. Kuehne, S.A., Cartman, S.T., Heap, J.T., Kelly, M.L., Cockayne, A. and Minton, N.P. (2010) The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature* 467, 711–713.

12. Cherian PT, Wu X, Yang L, Scarborough JS, Singh AP, Alam ZA, Lee RE, Hurdle JG. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Nov; (11): 3061–3069.
13. Ofori E, Ramai D, Dhawan M, Mustafa F, Gasperino J, Reddy M. Community-acquired *Clostridium difficile*: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. *J Hosp Infect.* 2018;99(4):436–442.
14. McFarland, L.V. (2016) Therapies on the horizon for *Clostridium difficile* infections. *Expert Opin Invest Drugs* 25, 541–555.
15. Khanna, D.S. Pardi, S.L. Aronson, P.P. Kammer, R. Orenstein, J.L. St Sauver. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study *Am J Gastroenterol.* 2012;107: 89-95.
16. Fawley, K.A. Davies, T. Morris, P. Parnell, R. Howe, M.H. Wilcox. Enhanced surveillance of *Clostridium difficile* infection occurring outside hospital, England, 2011 to 2013. *Euro Surveill.* 2016;21: 30295.
17. Chitnis, S.M. Holzbauer, R.M. Belflower, L.G. Winston, W.M. Bamberg, C. Lyons. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med.* 2013;173: 1359-1367.
18. Anderson, L.F. Rojas, S. Watson, L.P. Knelson, S. Pruitt, S.S. Lewis. Identification of novel risk factors for community-acquired *Clostridium difficile* infection using spatial statistics and geographic information system analyses. *PLoS One.* 2017;12: e0176285.
19. Scallan, E., Griffin, P.M., Angulo, F.J., Tauxa, R.V. and Hoekstra, M. Foodborne illness acquired in the United States- unspecified agents. *Emerg Inf Dis.* 2011;17: 16–22.
20. Bandelj, P., Blagus, R., Briski, F., Frlic, O., Rataj, A.V., Rupnik, M., Ocepek, M. and Vengust, M. Identification of risk factors influencing *Clostridium difficile* prevalence in middle-size dairy farms. *Vet Res.* 2016; 47:11.
21. Hawken, P., Weese, J.S., Friendship, R. and Warriner, K. Carriage and dissemination of *Clostridium difficile* and methicillin resistant

- Staphylococcus aureus in pork processing. *Food Cont.* 2013;31: 433–437.
22. Metcalf, D.S., Costa, M.C., Dew, W.M.V. and Weese, J.S. Clostridium difficile in vegetables, Canada. *Lett Appl Microbiol.* 2010;51: 600–602.
 23. Han, Y. Detection of antibiotic resistant Clostridium difficile in lettuce. MSc thesis. Louisiana State University. 2016
 24. Eckert, C., Emirian, A., Le Monnier, A., Cathala, L., de Montclos, H., Goret, J., Berger, P., Petit, A. Prevalence and pathogenicity of binary toxin-positive Clostridium difficile strains that do not produce toxins A and B. *New Micro New Infect.* 2015;3:12–17.
 25. Xu, C., Wang, D., Huber, A., Weese, S.J. and Warriner, K. Persistence of Clostridium difficile in wastewater treatment-derived biosolids during land application or windrow composting. *J Appl Microbiol.* 2016d;120: 312–320.
 26. Curry SR. Clostridium difficile. *Clin Lab Med.* 2017;37(2):341–369.
 27. Lopes Cançado GG, Silveira Silva RO, Rupnik M, et al. Clinical epidemiology of Clostridium difficile infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. *Anaerobe.* 2018;54: 65–71.
 28. Evans CT and Safdar N. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of Clostridium difficile Infection. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;60(2): S66–S71.
 29. Sedigh Ebrahim-Saraie H, Heidari H, Amanati A, et al. A multicenter-based study on epidemiology, antibiotic susceptibility and risk factors of toxigenic Clostridium difficile in hospitalized patients in southwestern Iran. *Infez Med.* 2018;26(4):308–315.
 30. Costa CL, Mano de Carvalho CB, González RH, et al. Molecular epidemiology of Clostridium difficile infection in a Brazilian cancer hospital. *Anaerobe.* 2017;48: 232–236.
 31. Magill SS Edwards JR Bamberg W et al. Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014; 370:1198–208.

32. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(2): 65–70.
33. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut Liver*. 2014;8(1):1–6.
34. Hassan SA, Othman N, Idris FM, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* toxin in diarrhoeal stool samples of patients from a tertiary hospital in North Eastern Peninsular Malaysia. *Med J Malaysia*. 2012;67: 402–405.
35. Simor AE. Diagnosis, management, and prevention of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a review. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58: 1556–1564.
36. Solomon K, Martin AJ, O'Donoghue C, et al. Mortality in patients with *Clostridium difficile* infection correlates with host pro-inflammatory and humoral immune responses. *J Med Microbiol*. 2013;62
37. Vedantam G, Clark A, Chu M, McQuade R, Mallozzi M, Viswanathan VK. *Clostridium difficile* infection: toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. *Gut Microbes*. 2012;3: 121–134.
38. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51: 2–7.
39. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108: 478–498.
40. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. *Clostridium difficile* infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19: 194–204.
41. Khanna S, Keddis MT, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS. Acute kidney injury is an independent marker of severity in *Clostridium difficile* infection: a nationwide survey. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47: 481–484.
42. McDonald LC, Sievert DM, Gould C. Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 157–61.

43. Petrella LA, Sambol SP, Cheknis A, et al. Decreased cure and increased recurrence rates for *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic *C. difficile* BI strain. *Clin Infect Dis* 2012;55: 351–7.
44. Naggie S, Miller BA, Zuzak KB, et al. A case-control study of community associated *Clostridium difficile* infection: no role for proton pump inhibitors. *Am J Med* 2011; 124:276. e1–7.
45. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CL, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107: 1011–9.
46. Wilcox MH. Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:13-20.
47. Bauer MP, Notermans DW, Van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377:63-73.
48. Gerding, D. N., File, T. M., & McDonald, L. C. Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin Pract* 2016; 24: 3–10.
49. Jensen, M. B. F., Olsen, K. E. P., Nielsen, X. C., Hoegh, A. M., Dessau, R. B., Atlung, T., & Engberg, J. Diagnosis of *Clostridium difficile*: real-time PCR detection of toxin genes in fecal samples is more sensitive compared to toxigenic culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(4); 727–736.
50. Rodriguez C., J. Van Broeck, B. Taminiau, M. Delmée, G. Daube. *Clostridium difficile* infection: Early history, diagnosis and molecular strain typing methods. *Microbial Pathogenesis* 2016;97: 59-78.
51. Daniels LM, Kufel WD. Clinical review of *Clostridium difficile* infection: an update on treatment and prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(16):1759–1769.
52. Lawley TD, Clare S, Deakin LJ, Goulding D, Yen JL, Raisen C. Purified *Clostridium difficile* spores facilitate the evaluation of healthcare disinfection regimens. *Appl Environ Microbiol* 2010;76: 6895-900.
53. Revolinski SL, Munoz-Price LS. *Clostridium difficile* Exposures, Colonization, and the Microbiome: Implications for Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(5): 596–602.

54. Ooijevaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):452–462.
55. Valdés-Varela L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050: 161–176.
56. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(1):3–10.
57. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of *Clostridium Difficile* Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):JCO1800407.
58. Brodine J, Kellogg A. *Clostridium Difficile* Infection: What Nurses Need to Know. Johns Hopkins Nursing. 2012
59. Burnett E. Effective infection prevention and control: the nurse's role. *Nurs Stand*. 2018;33(4):68–72.
60. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–499.
61. Dubberke ER. Prevention of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: what works?. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31 Suppl 1(0 1):S38–S41.
62. Barreto TW, Lin KW. *Clostridium difficile* Infection: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(3):196–199.
63. Manthey CF, Eckmann L, Fuhrmann V. Therapy for *Clostridium difficile* infection - any news beyond Metronidazole and Vancomycin?. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(11):1239–1250.
64. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48.
65. Pamela L. (2012) Κλινικές Νοσηλευτικές Δεξιότητες και Νοσηλευτική Διεργασία. Ιατρικές Εκδόσεις: Πασχαλίδης, Αθήνα.

66. Toney-Butler TJ, Thayer JM. Nursing Process. [Updated 2019 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499937/>
67. Reichembach MT, Pontes L. Evidence-Based Nursing Setting and image. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(6):2858–2859.
68. Balakas K, Smith JR. Evidence-Based Practice and Quality Improvement in Nursing Education. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016;30(3):191–194.
69. Cui C, Li Y, Geng D, Zhang H, Jin C. The effectiveness of evidence-based nursing on development of nursing students' critical thinking: A meta-analysis. *Nurse Educ Today.* 2018;65: 46–53.
70. Mick J. Call to action: How to implement evidence-based nursing practice. *Nursing.* 2017;47(4):36–43.
71. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407–415.
72. Van Schooneveld TC, Gross A, Kalil AC. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2143.
73. Samuel BP, Crumb TL, Duba MM. What nurses need to know about fecal microbiota transplantation: education, assessment, and care for children and young adults. *J Pediatr Nurs.* 2014;29(4):354–361.
74. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53(10):994–1002.
75. Karadsheh Z, Sule S. Fecal transplantation for the treatment of recurrent *clostridium difficile* infection. *N Am J Med Sci.* 2013;5(6):339–343.
76. Keller JJ, Kuijper EJ. Treatment of recurrent and severe *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med.* 2015;66: 373–386.
77. Bhakta N, Force LM, Allemani C, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e42–e53.

78. Rodwin RL and Kupfer GM. Childhood Cancer Epidemiology. Medscape. 2018. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/989841-overview>
79. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan. 67 (1):7-30.
80. Siegel DA, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani UA, Li J. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001-2009. Pediatrics. 2014 Oct. 134 (4):e945-55.
81. Golsäter M, Enskär K, Knutsson S. Parents' perceptions of how nurses care for children as relatives of an ill patient- Experiences from an oncological outpatient department. Eur J Oncol Nurs. 2019;39:35–40.
82. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017 Jun. 18 (6):719-731.
83. Neil EC, Hanmantgad S, Khakoo Y. Neurological Complications of Pediatric Cancer. J Child Neurol. 2016;31(12):1412–1420.
84. Sun LR, Cooper S. Neurological Complications of the Treatment of Pediatric Neoplastic Disorders. Pediatr Neurol. 2018;85: 33–42.
85. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. Neuro-oncology. 2014 Oct;16(Suppl 4):iv1–63.
86. McCrea N, Howells R. Fifteen minute consultation: headache in children under 5 years of age. Archives of disease in childhood. Education and practice edition. 2013 Oct;98(5):181–185.
87. Ranta S, Tuckuviene R, Makiperna A, et al. Cerebral sinus venous thromboses in children with acute lymphoblastic leukaemia - a multicentre study from the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. British journal of haematology. 2015 Feb;168(4):547–552.
88. Druker H, Zelle K, McGee RB, et al. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and

- Surveillance in the Pediatric Oncology Patient. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13): e91–e97.
89. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res.* 2017;23(11): e1–e5. Doi
90. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Mar-Apr. 64 (2):83-103.
91. Malkin D, Nichols KE, Zelle K, et al. Predisposition to pediatric and hematologic cancers: a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014. e44-55.
92. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A.* 2017 Apr. 173 (4):1017-1037.
93. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 2012 Oct. 13 (10):693-704.
94. Seif AE. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. *Cancer Genet.* 2011 May. 204 (5):227-44.
95. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood.* 2014 Jan 2. 123 (1):70-7.
96. Caldwell JT, Ge Y, Taub JW. Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2014 Dec. 7 (6):831-40.
97. Manola KN, Sambani C, Karakasis D, Kalliakosta G, Harhalakis N, Papaioannou M. Leukemias associated with Turner syndrome: report of three cases and review of the literature. *Leuk Res.* 2008 Mar. 32 (3):481-6.
98. Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, Ross JA. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer.* 2009 Sep 15. 115 (18):4218-26.

99. MacPherson D, Dyer MA. Retinoblastoma: from the two-hit hypothesis to targeted chemotherapy. *Cancer Res.* 2007 Aug 15. 67 (16):7547-50.
100. Field M, Shanley S, Kirk J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Paediatr Child Health.* 2007 Apr. 43 (4):219-29.
101. Scott RJ, Lubinski J. Genetic epidemiology studies in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Methods Mol Biol.* 2009. 472:89-102.
102. Lewis CE, Yeh MW. Inherited endocrinopathies: an update. *Mol Genet Metab.* 2008 Jul. 94 (3):271-82.
103. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008 Aug 23. 372 (9639):657-68.
104. Longerich S, Li J, Xiong Y, Sung P, Kupfer GM. Stress and DNA repair biology of the Fanconi anemia pathway. *Blood.* 2014 Oct 30. 124 (18):2812-9.
105. Collins N, Kupfer GM. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia. *Int J Hematol.* 2005 Oct. 82 (3):176-83.
106. Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 Oct. 9 (10):759-69.
107. Cole TS, Cant AJ. Clinical experience in T cell deficient patients. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 May 13. 6 (1):9.
108. Kim KY, Hur JA, Kim KH, Cha YJ, Lee MJ, Kim DS. DiGeorge syndrome who developed lymphoproliferative mediastinal mass. *Korean J Pediatr.* 2015 Mar. 58 (3):108-11.
109. Pongpruttipan T, Cook JR, Reyes-Mugica M, Spahr JE, Swerdlow SH. Pulmonary extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue associated with granulomatous inflammation in a child with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Pediatr.* 2012 Nov. 161 (5):954-8.
110. Oliveira JB. The expanding spectrum of the autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Dec. 25 (6):722-9.

111. Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ. Risk of cancer in children with AIDS. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. *JAMA*. 2000 Jul 12. 284 (2):205-9.
112. Chiappini E, Berti E, Gianesin K, Petrara MR, Galli L, Giaquinto C, et al. Pediatric human immunodeficiency virus infection and cancer in the highly active antiretroviral treatment (HAART) era. *Cancer Lett*. 2014 May 28. 347 (1):38-45.
113. Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol*. 2015 May. 35 (4):331-8.
114. Chabay PA, Preciado MV. EBV primary infection in childhood and its relation to B-cell lymphoma development: a mini-review from a developing region. *Int J Cancer*. 2013 Sep 15. 133 (6):1286-92.
115. Ozasa K, Grant EJ, Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring. *J Epidemiol*. 2018 Apr 5. 28 (4):162-169.
116. Linet MS, Kim KP, Rajaraman P. Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatr Radiol*. 2009 Feb. 39 Suppl 1:S4-26.
117. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, Greenlee RT, Weinmann S, Solberg LI, et al. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr*. 2013 Aug 1. 167 (8):700-7.
118. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012 Aug 4. 380 (9840):499-505.
119. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008 Oct 1. 113 (7 Suppl):1953-68.
120. Costas K, Knorr RS, Condon SK. A case-control study of childhood leukemia in Woburn, Massachusetts: the relationship

- between leukemia incidence and exposure to public drinking water. *Sci Total Environ*. 2002 Dec 2. 300 (1-3):23-35.
121. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, et al. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. *Occup Environ Med*. 2013 Sep. 70 (9):648-55.
122. Zhou Y, Zhang S, Li Z, Zhu J, Bi Y, Bai Y, et al. Maternal benzene exposure during pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2014. 9 (10):e110466.
123. Zhao L, Liu X, Wang C, Yan K, Lin X, Li S, et al. Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: a meta-analysis based on 11,699 cases and 13,194 controls. *Leuk Res*. 2014 Mar. 38 (3):269-74.
124. Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, Gauderman WJ, Wiemels J, McKean-Cowdin R. Trends in childhood leukemia incidence over two decades from 1992 to 2013. *Int J Cancer*. 2017 Mar 1. 140 (5):1000-1008.
125. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005 Jan-Feb. 55(1):10-30.
126. Gaidzik V, Dohner K. Prognostic implications of gene mutations in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *Semin Oncol*. 2008 Aug. 35(4):346-55.
127. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer*. 2003 May 1. 97(9):2229-35.
128. Pollack IF, Jakacki RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jul 26. 7 (9):495-506.
129. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, Asgharzadeh S, Cockburn M, et al. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. *J Neurooncol*. 2013 Nov. 115 (2):153-60.
130. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the

- Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008 Oct 1. 113 (7 Suppl):1953-68.
131. Segal D, Karajannis MA. Pediatric Brain Tumors: An Update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016 Jul. 46 (7):242-250.
132. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012 Apr. 123 (4):465-72.
133. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010 Jan. 20 (1):30-44.
134. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20. 33 (27):3008-17.
135. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Jun. 30 Suppl 1:S3-12
136. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010 Jan. 20 (1):30-44.
137. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20. 33 (27):2963-74.
138. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1993. 21 (3):172-81.
139. Mastrangelo D, De Francesco S, Di Leonardo A, Lentini L, Hadjistilianou T. The retinoblastoma paradigm revisited. *Med Sci Monit*. 2008 Dec. 14 (12):RA231-40.
140. Shern JF, Yohe ME, Khan J. Pediatric Rhabdomyosarcoma. *Crit Rev Oncog*. 2015. 20 (3-4):227-43.
141. Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, Ross JA. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer*. 2009 Sep 15. 115 (18):4218-26.

142. Steenman M, Westerveld A, Mannens M. Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: common genetic pathways. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000 May. 28 (1):1-13.
143. Kager L, Tamamyian G, Bielack S. Novel insights and therapeutic interventions for pediatric osteosarcoma. *Future Oncol*. 2017;13(4):357–368.
144. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):184–192.
145. Alfaar AS, Zamzam M, Abdalla B, Magdi R, El-Kinaai N. Childhood Ewing Sarcoma of Orbit: Is it So Fatal?. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(6):493.
146. Li M, Hoschar AP, Budd GT, Chao ST, Scharpf J. Primary Ewing's sarcoma of the ethmoid sinus with intracranial and orbital extension: case report and literature review. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(5):563–568.
147. Mizoshiri N, Shirai T, Terauchi R, et al. Limb saving surgery for Ewing's sarcoma of the distal tibia: a case report. *BMC Cancer*. 2018;18(1):503.
148. Noor A, Krilov LR. Clostridium difficile Infection in Children. *Pediatr Ann*. 2018;47(9):e359-e365.
149. Plants-Paris K, Bishoff D, Oyaro MO, et al. Prevalence of Clostridium difficile infections among Kenyan children with diarrhea. *Int J Infect Dis*. 2019;81:66-72.
150. Malmqvist L, Ullberg M, Hed Myrberg I, Nilsson A. Clostridium difficile Infection in Children: Epidemiology and Trend in a Swedish Tertiary Care Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(12):1208-1213.
151. Salamonowicz M, Ociepa T, Frączkiewicz J, et al. Incidence, course, and outcome of Clostridium difficile infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(9):1805-1812.
152. Chandrakumar A, Zohni H, El-Matary W. Clostridioides difficile Infection in Children With Inflammatory Bowel Disease [published online ahead of print, 2019 Nov 25]. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;izz285.

153. Nycz BT, Dominguez SR, Friedman D, et al. Evaluation of bloodstream infections, Clostridium difficile infections, and gut microbiota in pediatric oncology patients [published correction appears in PLoS One. 2018 May 10;13(5):e0197530]. PLoS One. 2018;13(1):e0191232.
154. Choi HY, Park SY, Kim YA, et al. The epidemiology and economic burden of Clostridium difficile infection in Korea. Biomed Res Int. 2015;2015:510386.
155. Spigaglia, P., Barbanti, F., Mastrantonio, P., Ackermann, G., Balmelli, C., Barbut, F., et al. (2017). Multidrug resistance in european clostridium difficile clinical isolates. J. Antimicrob. Chemother. 66, 2227–2234. doi: 10.1093/jac/dkr292
156. Daida A, Yoshihara H, Inai I, et al. Risk Factors for Hospital-acquired Clostridium difficile Infection Among Pediatric Patients With Cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39(3):e167-e172.
157. Argamany JR, Aitken SL, Lee GC, Boyd NK, Reveles KR. Regional and seasonal variation in Clostridium difficile infections among hospitalized patients in the United States, 2001-2010. Am J Infect Control. 2015;43(5):435-440.
158. Pant C, Deshpande A, Gilroy R, Olyae M, Donskey CJ. Rising Incidence of Clostridium difficile Related Discharges among Hospitalized Children in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(1):104-106.
159. Oyaro MO, Plants-Paris K, Bishoff D, et al. High rate of Clostridium difficile among young adults presenting with diarrhea at two hospitals in Kenya. Int J Infect Dis. 2018;74:24-28.
160. Dominguez SR, Dolan SA, West K, et al. High colonization rate and prolonged shedding of Clostridium difficile in pediatric oncology patients. Clin Infect Dis. 2014;59(3):401-403.
161. Hojsak I, Ferenc T, Bojanić K, et al. Incidence of Clostridium difficile infection in children with inflammatory bowel disease compared to oncology and immunocompetent patients. Digestion. 2012;86(1):6-11.

162. Tai E, Richardson LC, Townsend J, Howard E, McDonald LC. Clostridium difficile infection among children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):610-612.
163. de Blank P, Zaoutis T, Fisher B, Troxel A, Kim J, Aplenc R. Trends in Clostridium difficile infection and risk factors for hospital acquisition of Clostridium difficile among children with cancer. *J Pediatr.* 2013;163(3):699-705.e1.
164. Price V, Portwine C, Zelcer S, et al. Clostridium difficile infection in pediatric acute myeloid leukemia: from the Canadian Infections in Acute Myeloid Leukemia Research Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(6):610-613.
165. Mhaisse MN, Rodriguez A, Gu Z, et al. Epidemiology of Diarrheal Illness in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(3):275-280.
166. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Clostridium Difficile Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):3162-3171.
167. Mani, S., et al. "Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients." *Bone Marrow Transplantation*, vol. 51, no. 5, 2016.
168. Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of Clostridium difficile infection in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2016;46(4):479-493.
169. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):1065-1071.
170. Crews JD, Koo HL, Jiang ZD, Starke JR, DuPont HL. A hospital-based study of the clinical characteristics of Clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(9):924-928.

171. Saleh MM, Frisbee AL, Leslie JL, et al. Colitis-Induced Th17 Cells Increase the Risk for Severe Subsequent Clostridium difficile Infection. *Cell Host Microbe*. 2019;25(5):756-765.e5.
172. Boyle NM, Magaret A, Stednick Z, et al. Evaluating risk factors for Clostridium difficile infection in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:41.
173. Schwab EM, Wilkes J, Korgenski K, Hersh AL, Pavia AT, Stevens VW. Risk Factors for Recurrent Clostridium difficile Infection in Pediatric Inpatients. *Hosp Pediatr*. 2016;6(6):339-344.