

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Anna Rzucidło-Hymczak

**Analiza zakażeń *Clostridioides difficile* u pacjentów poddawanych
operacjom kardiochirurgicznym**

**Analysis of *Clostridioides difficile* infections in patients undergoing
cardiac surgery**

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Dariusz Plicner

Pracę wykonano w Oddziale Klinicznym Chirurgii Serca, Naczyń i
Transplantologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana
Pawła II.

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak

Kraków, 2021

Podziękowania

Składam szczególne podziękowania promotorowi mojej pracy **dr. hab. n. med. Dariuszowi Plicnerowi** za wszechstronną pomoc merytoryczną udzieloną w trakcie realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej, a także za czas włożony w powstanie tej pracy.

Dziękuję również **prof. dr. hab. Rafałowi Drwile** oraz **prof. dr hab. Bogusławowi Kapelakowi** za życzliwość i wsparcie.

Koleżance **Annie Kędziorze** dziękuję za pomoc podczas analizy statystycznej.

Pragnę również serdecznie podziękować mojemu mężowi za nieocenione wsparcie przy tworzeniu niniejszej pracy doktorskiej, cenne wskazówki oraz nieustającą inspirację.

Niniejszą pracę doktorską dedykuję moim dzieciom

Hannie, Nadii, Erykowi

SPIS TREŚCI

I.	Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską	4
II.	Wprowadzenie	5
III.	Publikacje.....	8
	<i>Clostridioides difficile</i> infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes-retrospective study.....	9
	Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of <i>Clostridioides difficile</i> infection in patients undergoing cardiac surgery.....	25
V.	Podsumowanie i wnioski	38
VI.	Streszczenie.....	48
VII.	Summary	52
VIII.	Piśmiennictwo	55
IX.	Wykaz skrótów.....	62
X.	Oświadczenia współautorów	63

I. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1. Rzucidło-Hymczak A, Hymczak H, Olechowska-Jarząb A, Gorczyca A, Kapelak B, Drwiła R, Plicner D. *Clostridioides difficile* infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes-retrospective study. PeerJ. 2020;8:e9972. doi: 10.7717/peerj.9972.

IF- 2.379, MNiSW - 100 pkt.

2. Rzucidło-Hymczak A, Hymczak H, Kędziora A, Kapelak B, Drwiła R, Plicner D. Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery. PLoS One. 2021;16(3):e0248512. doi: 10.1371/journal.pone.0248512.

IF- 2.740, MNiSW - 100 pkt.

II. Wprowadzenie

Clostridioides difficile (CD) jest bezwzględnie beztlenową, Gram dodatnią laseczką, posiadającą zdolność wytwarzania form przetrwalnikowych, po raz pierwszy wyizolowaną w 1935 roku z próbek kału zdrowych noworodków (1). Spory CD są odporne na działanie antybiotyków, kwasu solnego, czynniki fizyczne, powszechnie stosowane chemiczne środki dezynfekujące, w tym środki alkoholowe. Potrafią przetrwać w środowisku szpitalnym, a na przedmiotach mogą pozostawać miesiącami (2). Formy przetrwalnikowe/spory CD stanowią naturalny rezerwuuar patogenu i w sprzyjających warunkach mogą prowadzić do wystąpienia choroby (3).

U noworodków, niemowląt i dzieci do 2 roku życia CD kolonizuje jelito grube nawet u 60%, nie wywołując choroby i jest zaliczana do mikrobioty fizjologicznej przewodu pokarmowego. U zdrowych dorosłych nosicielstwo wynosi 7-18% (4). Częstość kolonizacji jest natomiast kilkukrotnie wyższa u pacjentów hospitalizowanych w szpitalach, zakładach opieki długoterminowej oraz domach opieki (5,6).

Do zakażenia człowieka CD dochodzi drogą fekalno-oralną, poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą lub bezobjawowym nosicielem, jak również w wyniku kontaktu ze skażonymi sporami przedmiotami. Transmisja drobnoustroju w zakładach opieki zdrowotnej odbywa się za pośrednictwem rąk personelu, pacjentów, a także środowiska szpitalnego (2,3).

CD jest uważana za najczęstszą przyczynę zakaźnej biegunki u hospitalizowanych pacjentów (7,8,9). Zakażenie CD może przybierać różne formy kliniczne, od bezobjawowego nosicielstwa, poprzez łagodną biegunkę aż do zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego i toksycznego rozdęcia okrężnicy (10). Za występowanie objawów chorobowych odpowiedzialne są wytwarzane przez bakterie toksyny: enterotoksyna A i/lub cytotoksyna B. Choroba biegunkowa wywołana przez CD nosi nazwę *Clostridioides Difficile* Infection (CDI).

Do najważniejszych, poznanych czynników ryzyka wystąpienia CDI należą: wiek powyżej 65 roku życia, płeć żeńska, wielokrotnie powtarzana antybiotykoterapia, stosowanie antybiotykoterapii szerokospektralnej, obniżona odporność (zakażenie HIV, immunosupresja, chemioterapia), przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI), przedłużona hospitalizacja, zabiegi chirurgiczne, przedłużony pobyt w oddziale intensywnej terapii oraz ciężkie choroby współistniejące (niewydolność nerek, cukrzyca, przewlekłe choroby serca, płuc, nieswoiste choroby zapalne jelit, nowotwory) (11,12,13,14,15).

Podstawą rozpoznania CDI jest wystąpienie objawów klinicznych w postaci biegunki (≥ 3 luźnych stolców, przybierających kształt pojemnika lub odpowiadających typom 5-7 w skali Bristol) oraz stwierdzenie obecności toksyn A i/lub B lub szczepu CD produkującego toksynę/y w przewodzie pokarmowym pacjenta (16). Dostępne są różne metody diagnostyczne CDI, w tym test genetyczny amplifikacji kwasów nukleinowych (Nucleic Acid Amplification Tests- NAAT), posiew kału z hodowlą toksynotwórczego szczepu, wykrywanie toksyn A i/lub B metodą aglutynacji lateksowej, wykrywanie toksyn A i/lub B w teście neutralizacji cytotoksyczności komórkowej (Cell Culture Cytotoxicity Neutralization Assay - CCNA) oraz dwustopniowe badanie immunoenzymatyczne (Enzyme Immunoassay - EIA) wykrywające w kale antygen dehydrogenazy glutaminianowej (Glutamate Dehydrogenase Antigen - GDH) a następnie toksyny A i/lub B. Rozpoznanie można także ustalić w badaniu endoskopowym lub histopatologicznym poprzez stwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit (10,16).

Lekiem z wyboru w terapii CDI jest wankomycyna (podawana doustnie) oraz w ostatnim czasie nowy antybiotyk makrocycliczny- fidaksoamycyna (9,17). Według najnowszych zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America - IDSA) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Epidemiologii Opieki Zdrowotnej (Society for Healthcare Epidemiology of America - SHEA) w leczeniu CDI powinno stosować się wankomycynę lub fidaksoamycynę, a jedynie gdy nie ma możliwości zastosowania tych leków, można zalecić metronidazol (9). Z kolei Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID), zaleca podawanie metronidazolu, jako leku pierwszego rzutu, ale zaznacza że dotyczy to tylko przypadków o łagodnym przebiegu. Uznany sposób leczenia pacjentów z mnogimi nawrotami CDI, u których nie powiodło się odpowiednie leczenie antybiotykowe jest przeszczep mikrobioty jelitowej (18,19,20). Polskie, zaktualizowane zalecenia dotyczące epidemiologii, diagnostyki, terapii oraz profilaktyki CDI, opublikowane zostały w 2018 roku w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (16).

W ostatnich latach odnotowuje się wzrost zapadalności na CDI, szczególnie w krajach rozwiniętych. Poza zwiększoną zachorowalnością obserwuje się również cięższy przebieg choroby oraz jej wyższą śmiertelność. Jest to związane z pojawieniem się nowego hiperwirulentnego, epidemicznego szczepu NAP 1 (North American Pulsed Type 1), określanego w literaturze jako BI/ NAP 1/rybotyp 027. Oprócz wytwarzania większej ilości toksyn A i B (16-23 x więcej niż inne szczepy), ma on również zdolność produkowania

toksyny binarnej oraz większą predyspozycję do tworzenia spor. Szczep ten jest odpowiedzialny za występowanie zakażeń o znacznie cięższym przebiegu klinicznym, pojawianie się lokalnych ognisk choroby, nawroty CDI a także wyższą częstość powikłań (21,22). Szczególny problem stanowią nawroty choroby, w różnych publikacjach szacowane na 15-35% oraz wysoka śmiertelność wynosząca nawet 26-36,7% (23,24,25,26).

CDI jest w głównej mierze konsekwencją stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii i przedłużonej hospitalizacji (27). Zapadalność w oddziałach szpitalnych zależy od częstości stosowania antybiotyków w danym środowisku i waha się w przedziale od 1 do 10 /1000 hospitalizowanych pacjentów (16,27). W doniesieniach krajowych wynosi ona średnio 4,92-6,5/1000 hospitalizacji (12). W celu zapobiegania rozprzestrzeniania się CD w środowisku szpitalnym należy stosować odpowiednią procedurę higieny rąk, izolację lub kohortację pacjentów, dezynfekcję środowiska szpitalnego oraz przede wszystkim racjonalną politykę antybiotykową (16).

Pomimo, że CDI jest trzecią najczęstszą poważną infekcją występującą po operacjach kardiochirurgicznych (28), to niewiele jest badań analizujących CDI w okresie okołoperacyjnym u pacjentów po takich zabiegach. Z kolei opublikowane dotychczas badania, były przeprowadzane na niewielkich grupach chorych (29,30,31). W związku z tym, czynniki ryzyka wstąpienia CDI po operacji kardiochirurgicznej, powikłania i ryzyko zgonu z powodu choroby, pozostają nie w pełni wyjaśnione. Dlatego celem niniejszej pracy doktorskiej jest próba oceny czynników ryzyka, ciężkości oraz następstw związanych z CDI, u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych.

III. Publikacje

Clostridioides difficile infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes—retrospective study

Anna Rzucidło-Hymczak¹, Hubert Hymczak², Aldona Olechowska-Jarząb³, Anna Gorczyca¹, Bogusław Kapelak⁴, Rafał Drwiła⁵ and Dariusz Plicner⁶

¹ Department of Infectious Diseases, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

² Department of Anesthesiology, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

³ Department of Microbiology, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

⁴ Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

⁵ Medical College, Jagiellonian University, Krakow, Poland

⁶ Unit of Experimental Cardiology and Cardiac Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland

ABSTRACT

Background. *Clostridioides difficile* infection (CDI) is the most common cause of hospital-acquired diarrhea. There is little available data regarding risk factors of CDI for patients who undergo cardiac surgery. The study evaluated the course of CDI in patients after cardiac surgery.

Methods. Of 6,198 patients studied, 70 (1.1%) developed CDI. The control group consisted of 73 patients in whom CDI was excluded. Perioperative data and clinical outcomes were analyzed.

Results. Patients with CDI were significantly older in comparison to the control group (median age 73.0 vs 67.0, $P = 0.005$) and more frequently received proton pump inhibitors, statins, β -blockers and acetylsalicylic acid before surgery ($P = 0.008$, $P = 0.012$, $P = 0.004$, and $P = 0.001$, respectively). In addition, the presence of atherosclerosis, coronary disease and history of malignant neoplasms correlated positively with the development of CDI ($P = 0.012$, $P = 0.036$ and $P = 0.05$, respectively). There were no differences in the type or timing of surgery, aortic cross-clamp and cardiopulmonary bypass time, volume of postoperative drainage and administration of blood products between the studied groups. Relapse was more common among overweight patients with high postoperative plasma glucose or patients with higher C-reactive protein during the first episode of CDI, as well as those with a history of coronary disease or diabetes mellitus ($P = 0.005$, $P = 0.030$, $P = 0.009$, $P = 0.049$, and $P = 0.025$, respectively). Fifteen patients died (21.4%) from the CDI group and 7 (9.6%) from the control group ($P = 0.050$). Emergent procedures, prolonged stay in the intensive care unit, longer mechanical ventilation and high white blood cell count during the diarrhea were associated with higher mortality among patients with CDI ($P = 0.05$, $P = 0.041$, $P = 0.004$ and $P = 0.007$, respectively).

Conclusions. The study did not reveal any specific cardiac surgery-related risk factors for development of CDI.

Submitted 12 June 2020

Accepted 26 August 2020

Published 29 September 2020

Corresponding author

Dariusz Plicner, dplicner@afm.edu.pl

Academic editor

Consolato Sergi

Additional Information and
Declarations can be found on
page 13

DOI 10.7717/peerj.9972

© Copyright

2020 Rzucidło-Hymczak et al.

Distributed under

Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

How to cite this article Rzucidło-Hymczak A, Hymczak H, Olechowska-Jarząb A, Gorczyca A, Kapelak B, Drwiła R, Plicner D. 2020. *Clostridioides difficile* infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes—retrospective study. *PeerJ* 8:e9972 <http://doi.org/10.7717/peerj.9972>

Subjects Cardiology, Epidemiology, Infectious Diseases, Surgery and Surgical Specialties

Keywords Clostridioides difficile infection, Cardiac surgery, Risk factors

INTRODUCTION

Clostridioides difficile (CD) is widely spread in the human environment and present in about 7–18% of the adult population (Donskey, Kundrapu & Deshpande, 2015). CD infection (CDI) is the most common cause of hospital-acquired diarrhea and may follow a severe course with many complications, which can include fatal colitis (Cunha, 1998; Ricciardi et al., 2007). Despite increased efforts to prevent this infection, the incidence and severity of nosocomial CDI has continued to grow worldwide (Ricciardi et al., 2007; Clements et al., 2010).

Known risk factors for CDI include advanced age, female gender, use of broad-spectrum antibiotics, use of proton pump inhibitors (PPI), chronic comorbidities, immunocompromised states and prolonged, multiple hospital stays (McFarland, Surawicz & Stamm, 1990; Eze et al., 2017; De Roo & Regenbogen, 2020; Furuya-Kanamori et al., 2015a). Patients who undergo surgery present additional risks for CDI associated with catheter-related infections, prolonged mechanical ventilation, extensive blood product usage, indwelling catheter drainage and open cavities (Gelijns et al., 2014).

There is little available data regarding risk factors for CDI among patients who undergo cardiac surgery. There have only been a few reports investigating the risk of CDI in patients after heart procedures (Gelijns et al., 2014; Vondran et al., 2018; Flagg et al., 2014; Kirkwood et al., 2018). This prompted us to evaluate the prevalence of hospital-acquired CDI after cardiac surgery, identify patient characteristics and detect risk factors for CDI. Moreover we assessed the course of the disease and final outcomes for this group of patients.

MATERIALS & METHODS

Patients

Between January 2014 and December 2016, a total of 6,198 adult patients underwent cardiac surgery in our hospital. Seventy of the patients were diagnosed with CDI. The control group was comprised of 73 patients for whom CDI had been excluded and this group was matched to the group of CDI patients by the date of surgery.

Demographics, comorbidities, type and timing of cardiac surgery, operative characteristics, perioperative antibiotic use, exposure to known risk factors for CDI and in-hospital mortality were collected retrospectively. Additionally, length of hospitalization until the onset of diarrhea, severity and recurrence of the disease, methods of treatment and seasonal distribution of CDI were obtained.

CDI was suspected in each patient who experienced diarrhea (defined as the passage of three or more unformed stools per day). CDI was defined as a combination of symptoms and signs of the disease and confirmed by microbiological evidence of toxin-producing CD in the patients' stools (Debast, Bauer & Kuijper, 2014). Stool samples were analyzed using the rapid enzyme immunoassays test, C. Diff Quik Chek Complete test (Techlab, Orlando, USA).

Non-severe CDI was defined by a white blood cell (WBC) count of $\leq 15,000$ cells/mL and a serum creatinine level < 1.5 mg/dL. Severe CDI was specified by a WBC count of $\geq 15,000$ cells/mL or a serum creatinine level > 1.5 mg/dL. Criteria for fulminant CDI included occurrence of hypotension or shock, ileus or megacolon (McDonald et al., 2018).

The treatment of CDI was consistent with the 2010 recommendations (Cohen et al., 2010). Metronidazole was the drug of choice for an initial episode of non-severe CDI and vancomycin was the drug of choice for an initial episode of severe CDI. Combination therapy with oral or rectal vancomycin and intravenously administered metronidazole was the regimen of choice for the treatment of severe, complicated or fulminant CDI.

Recurrence of the disease was identified as a relapse within 8 weeks after the onset of a previous episode (Debast, Bauer & Kuijper, 2014). Stress hyperglycemia was defined as one or more blood sugar measurements > 180 mg/dL during the first postoperative 24 h (Gelijns et al., 2014). In-hospital mortality was specified as death occurring during the same hospitalization stay as the cardiac surgery.

Each patient received periprocedural antimicrobial prophylaxis (most often the first generation of cephalosporin). Routine laboratory variables were determined using standard laboratory techniques. Study protocol was approved by the local Research Ethics Committee (Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland 10/2019). Verbal consent of patients was acquired.

Statistical analysis

Descriptive statistics were described as numbers and percentages for categorical variables. Continuous variables were presented as mean ($\pm$ standard deviation) or median and quartiles, as appropriate. Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Equality of variances was assessed using Levene’s test. Differences between groups were compared using the Student’s or Welch’s *t*-test depending on the equality of variances for normal distributed variables. The Mann–Whitney U test was used for non-normal distributed continuous variables. Nominal variables were compared by the Pearson’s chi-square test or Fisher’s exact test if 20% of cells had an expected count of less than 5. Significance was accepted at $P \leq 0.05$. Statistical analyses were performed with JMP®, Version 14.2.0 (SAS Institute INC., Cary, NC, USA) and using R, Version 3.4.1 (R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2017. <https://www.r-project.org/>).

RESULTS

Baseline characteristics

Of the 6,198 patients, 70 (1.1%) developed CDI. Patients with CDI were significantly older in comparison to the control group (median age 73.0 vs 67.0, $P = 0.005$). There was no correlation between gender and incidence of CDI ($P = 0.595$). The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) values were higher in patients with CDI ($P < 0.001$). Patients with CDI more often received PPI, statins, β -blockers and acetylsalicylic acid before surgery ($P = 0.008$, $P = 0.012$, $P = 0.004$, and $P = 0.001$, respectively). In addition, the presence of atherosclerosis, coronary disease, and history of malignant

neoplasms correlated positively with the development of CDI ($P = 0.012$, $P = 0.036$ and $P = 0.05$, respectively). Patients in the CDI group were hospitalized more often during the six months prior to the surgery ($P = 0.001$). Mean preoperative hospitalization time in the cardiac surgery ward was 1.5 ± 0.2 days. Other baseline variables were comparable among groups (Table 1).

Perioperative characteristics

The most common surgical procedures performed before CDI were valvular heart surgery and coronary artery bypass grafting (41.4% and 35.7%, respectively). There were no differences between the studied groups as far as the type or timing of surgery, aortic cross-clamp and cardiopulmonary bypass time, volume of postoperative drainage, administration of blood products, value of postoperative ejection fraction and frequency of reoperations. Patients with CDI more frequently received additional antibiotics ($P = 0.014$). During the early postoperative course patients with CDI had a significantly higher glucose level and were exposed more frequently to stress hyperglycemia ($P < 0.001$ for both comparisons). During the preoperative period, as well as after surgery, patients with CDI had a significantly lower WBC count ($P = 0.007$ for both comparisons). Other intra- and postoperative variables were similar in both groups (Table 2).

Course of *Clostridioides difficile* infection

The type of antibiotic therapy used before the first episode of CDI, median times of the disease diagnosis and severity of the infection are shown in Table 3. Five patients in whom fulminant CDI developed, underwent emergency laparotomy and two patients died due to extensive multiple organ failure.

All patients with CDI were treated with oral metronidazole, oral vancomycin or both (intravenous metronidazole with oral vancomycin). Fidaxomicin was not used in our department during the study period (Table 3). Two patients underwent a fecal microbiota transplant during recurrence of the disease.

Although baseline and early postoperative WBC count were significantly lower in patients with CDI, during the course of the disease, WBC count was similar among analyzed groups ($P = 0.139$). In contrast, C-reactive protein (CRP) was higher in the CDI group during this period ($P < 0.001$).

There were no differences in the incidence rate of CDI between the analyzed years although a seasonal pattern was observed. Most cases occurred in March ($n = 14$, 20%) and the least number of cases were found in January ($n = 2$, 3%), ($P = 0.038$ between March and rest of the months) (Fig. 1).

In 9 patients (12.9%) CDI recurred during hospitalization. Mean time of relapse was 27.7 ± 11.8 days after the first episode of the disease. Recurrent CDI was more common in overweight patients having high plasma glucose just after surgery or a higher CRP level during the first episode of the disease as well as for those with a history of coronary disease or diabetes mellitus ($P = 0.005$, $P = 0.030$, $P = 0.009$, $P = 0.049$, and $P = 0.025$, respectively), (Table 4).

Fifteen patients (21.4%) died from the CDI group and 7 (9.6%) from the control group ($P = 0.050$). The median number of days between CDI diagnosis and death was

Table 1 Demographics and preoperative data.

Variable	Patients with CDI (n = 70)	Patients without CDI (n = 73)	P-value
Age (years)	73.0 [64.0–78.0]	67.0 [58.0–74.0]	0.005 (M)
Male, n(%)	45 (64.3)	51 (69.9)	0.595
BMI (kg/m ²)	28.0 [24.4–32.0]	27.2 [24.4–31.3]	0.557
BMI > 25 kg/m ² , n(%)	50 (71.4)	47 (64.4)	0.431
Logistic EuroSCORE (points)	6.0 [5.0–9.0]	5.0 [4.0–7.0]	<0.001 (M)
LVEF (%)	55.0 [41.2–60.0]	50.0 [40.0–60.0]	0.144
LVEF < 40%, n(%)	14 (20.0)	14 (19.2)	0.901
Hospitalization < 6 month before the surgery, n(%)	62 (88.6)	46 (63.0)	0.001 (C)
Comorbidities, n(%)			
Atherosclerosis	33 (47.1)	21 (28.8)	0.036 (C)
Dyslipidemia	57 (81.4)	50 (68.5)	0.112
Coronary disease	49 (70.0)	35 (47.9)	0.012 (C)
Previous myocardial infarction	21 (30.0)	18 (24.7)	0.597
Atrial fibrillation	29 (41.4)	22 (30.1)	0.217
Diabetes mellitus	28 (40.0)	19 (26.0)	0.110
History of malignant neoplasms	9 (12.9)	2 (2.7)	0.050
Chronic kidney disease	20 (28.6)	14 (19.2)	0.262
Thyroid disease	16 (22.9)	12 (16.4)	0.450
Peptic ulcer disease	15 (21.4)	7 (9.6)	0.084
COPD	7 (10.0)	8 (11.0)	1.000
Medicines, n(%)			
Statins	59 (84.3)	47 (64.4)	0.012 (C)
Acetylsalicylic acid	60 (85.7)	44 (60.3)	0.001 (C)
Beta blockers	60 (85.7)	46 (63.0)	0.004 (C)
ACE inhibitors	42 (60.0)	32 (43.8)	0.077
Insulin	18 (25.7)	10 (13.7)	0.110
PPI	61 (87.1)	49 (67.1)	0.008 (C)
Corticosteroids	4 (5.7)	4 (5.5)	1.000
Laboratory parameters			
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.4 [6.3–8.8]	8.2 [6.7–11.0]	0.007 (M)
WBC > 10,000 μL , n(%)	8 (11.4)	24 (32.9)	0.002 (C)
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	200.5 [159.2–261.5]	216.0 [169.0–266.0]	0.241
Platelets < 140,000 μL , n(%)	9 (12.9)	5 (6.8)	0.227
Hematocrit (%)	39.3 [35.6–42.7]	38.5 [34.0–41.6]	0.368
Hemoglobin (g/dL)	13.0 [11.9–14.2]	12.5 [11.0–14.0]	0.241
Hemoglobin < 10 g/dL, n(%)	9 (12.9)	12 (16.4)	0.545
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4.4 [4.0–4.9]	4.4 [3.8–4.7]	0.283
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	91.5 [82.2–115.8]	99.0 [77.0–115.0]	0.928
Creatinine > 100 $\mu\text{mol/L}$, n(%)	26 (37.1)	32 (43.8)	0.415

Notes.

Continuous variables are presented as median (interquartile range). Categorical variables are presented as number (percentage). (C), Pearson's chi-square test; (M), Mann–Whitney *U* test; ACE, angiotensin-converting enzyme; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; PPI, proton pump inhibitors; RBC, red blood cells; WBC, white blood cells.

Table 2 Intraoperative and postoperative data.

Variable	Patients with CDI (n = 70)	Patients without CDI (n = 73)	P-value
Type of surgery, n(%)			0.239
CABG	25 (35.7)	21 (28.8)	0.374
VHS	29 (41.4)	34 (46.6)	0.535
CABG+VHS	7 (10.0)	6 (8.2)	0.711
Aortic surgery	6 (8.6)	12 (16.4)	0.156
CABG+aortic surgery	3 (4.3)	0 (0.0)	0.115
Reoperation, n(%)	5 (7.1)	7 (9.6)	0.821
Timing of surgery, n(%)			0.217
Elective	41 (58.6)	51 (69.9)	
Emergent	29 (41.4)	22 (30.1)	
Additional antibiotic, n(%)	46 (65.7)	32 (43.8)	0.014 (C)
LVEF after surgery (%)	45.0 [40.0–50.0]	45.0 [35.0–55.0]	0.839
LVEF < 30%, n(%)	5 (7.1)	10 (13.7)	0.201
Aortic cross-clamp time (min)	65.0 [36.2–89.5]	69.0 [49.0–92.0]	0.517
CPB time (min)	104.5 [74.0–154.5]	125.0 [85.0–165.0]	0.156
Postoperative drainage (ml/first 24 h)	530.0 [332.5–940.0]	520.0 [380.0–810.0]	0.981
Postoperative drainage > 1,000 ml/first 24 h, n(%)	17 (24.3)	12 (16.4)	0.243
Inotropic agents, n(%)	48 (68.6)	53 (72.6)	0.730
IABP after surgery, n(%)	2 (2.9)	2 (2.7)	1.000
Accompanying infections, n(%)			
Wound infection	13 (18.6)	13 (17.8)	1.000
VAC therapy	11 (15.7)	5 (6.8)	0.157
Positive blood cultures	10 (14.3)	15 (20.5)	0.444
Transfusion, n(%)			
Red blood cells ≥ 2 units	43 (61.4)	41 (56.2)	0.639
Plasma ≥ 2 units	23 (32.9)	23 (31.5)	1.000
Platelets ≥ 1 unit	21 (30.0)	24 (32.9)	0.849
Laboratory parameters			
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.7 [7.0–13.6]	12.9 [9.3–15.6]	0.007 (M)
WBC > 13,000 μL , n(%)	21 (30.0)	36 (49.3)	0.018 (C)
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	122.5 [86.5–154.0]	130.0 [93.0–168.0]	0.261
Platelets < 100,000 μL , n(%)	23 (32.9)	22 (30.1)	0.726
Hematocrit (%)	28.6 [26.8–30.9]	29.4 [27.0–32.4]	0.104
Hemoglobin (g/dL)	9.6 [8.8–10.5]	9.8 [9.0–10.7]	0.229
Hemoglobin < 8.0 g/dL, n(%)	9 (12.9)	6 (8.2)	0.366
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3.2 [3.0–3.4]	3.3 [3.0–3.5]	0.118
Plasma glucose (mmol/L)	11.5 [9.7–12.8]	9.2 [8.1–10.7]	<0.001 (M)
Stress hyperglycemia, n(%)	48 (68.6)	24 (32.9)	<0.001 (C)
In-hospital death, n(%)	15 (21.4)	7 (9.6)	0.050 (C)

Notes.

Continuous variables are presented as median (interquartile range). Categorical variables are presented as number (percentage).

(C), Pearson's chi-square test; (M), Mann–Whitney *U* test; CABG, coronary artery bypass grafting; CPB, cardiopulmonary bypass; IABP, intra-aortic balloon pump; LVEF, left ventricular ejection fraction; RBC, red blood cells; VHS, valvular heart surgery; VAC, Vacuum-assisted closure; WBC, white blood cells.

Table 3 Course of *Clostridioides difficile* infection general data.

Variable	Patients with CDI (n = 70)
Antibiotic before the first episode of CDI, n(%) ^a	
Cefazolin	62 (88.6)
Ceftriaxone	27 (38.6)
Fluoroquinolone	15 (21.4)
Vancomycin	10 (14.3)
Amoxicillin/Clavulanic acid	8 (11.4)
Piperacillin/Tazobactam	8 (11.4)
Meropenem	7 (10.0)
Clindamycin	6 (8.6)
Rifampicin	4 (5.7)
Gentamicin	3 (4.3)
Cloxacillin	3 (4.3)
Teicoplanin	3 (4.3)
Cefuroxime	2 (2.9)
Ceftazidime	1 (1.4)
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	1 (1.4)
Erythromycin	1 (1.4)
Metronidazole	1 (1.4)
Colistin	1 (1.4)
Severity of CDI, n(%)	
Non-severe	31 (44.3)
Severe	34 (48.6)
Fulminant	5 (7.1)
Times of the CDI diagnosis (days)	
Between hospital admission and CDI diagnosis	12.0 [6.2–30.5]
Between the surgery and CDI diagnosis	9.0 [5.0–27.2]
Length of ICU stay before the CDI diagnosis	4.0 [2.0–7.0]
Assisted ventilation before the CDI diagnosis	1.0 [1.0–2.0]
Time of hospitalization after CDI diagnosis	11 [6.2–20.0]
Treatment, n(%)	
None	0 (0.0)
Metronidazole	30 (42.8)
Vancomycin	4 (5.7)
Both	36 (51.4)
Fidaxomicin	0 (0.0)

Notes.

Continuous variables are presented as median (interquartile range). Categorical variables are presented as number (percentage).

^aSome patients used more than one antibiotic, therefore the percentage sum does not equal 100%.

CDI, *Clostridioides difficile* infection; ICU, intensive care unit.

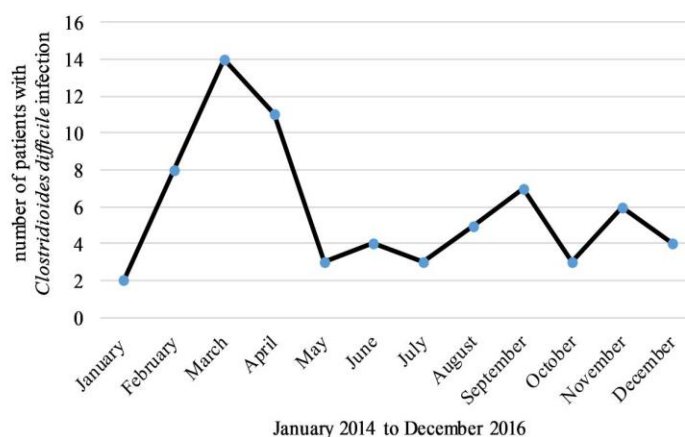


Figure 1 Most cases of CDI occurred in March and the least number of cases were found in January.

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.9972/fig-1](https://doi.org/10.7717/peerj.9972/fig-1)

14.0 [4.0; 25.0]. Emergent procedures, prolonged stay in the intensive care unit, longer mechanical ventilation and high WBC count during the diarrhea were associated with higher mortality in patients with CDI ($P = 0.05$, $P = 0.041$, $P = 0.004$ and $P = 0.007$, respectively), (Table 4).

DISCUSSION

The study showed that cardiac surgery related factors such as a type and timing of surgery, aortic cross-clamp and cardiopulmonary bypass time, volume of postoperative drainage, administration of blood products and value of postoperative ejection fraction were not correlated with the risk of CDI.

Interestingly, in our study, patients with CDI had a lower level of WBC count both before and after surgery in comparison to the control group. It is known that WBC, especially neutrophils, play an important role in the immune response against CD toxin A (Kelly et al., 1994), therefore, patients with a low WBC count have a higher risk of acquiring CDI (Gorschlüter et al., 2001). Unfortunately, in our study, neutrophil level was not determined, only overall WBC count was analyzed.

In contrast to other studies, our results did not show that diabetes mellitus was a risk factor for CDI (Furuya-Kanamori et al., 2015a). However, we did demonstrate that patients with high glucose levels and stress hyperglycemia during the early postoperative period were at greater risk for development of CDI. This finding is consistent with the results of a study by Gelijns et al., who demonstrated the association of hyperglycemia with CDI (Gelijns et al., 2014). Similarly, Kirkwood et al. showed that postoperative hyperglycemia was associated with an increased risk of CDI (Kirkwood et al., 2018). Therefore, prevention and treatment of hyperglycemia after cardiac surgery should be taken into consideration.

In our study, other risk factors for CDI were similar to those from non-cardiac surgery reports (Belto, Litofsky & Humphries, 2019). Our findings confirm the results of many studies that older age is an independent risk factor for CDI (McFarland, Surawicz & Stamm,

Table 4 Univariate analysis of the *Clostridioides difficile* infection group stratified by relapse and in-hospital death.

Variable	Non-relapse group (n = 61)	Relapse group (n = 9)	P-value	Discharged alive (n = 55)	In-hospital death (n = 15)	P-value
Age (years)	73.0 [64.0–78.0]	72.0 [63.0–78.0]	0.562	73.0 [64.0–78.0]	76.0 [63.0–80.0]	0.456
Male, n(%)	41 (67.2)	4 (44.4)	0.265	37 (67.3)	8 (53.3)	0.487
BMI (kg/m ²)	27.8 [24.1–30.6]	35.1 [29.4–37.9]	0.005 (M)	28.3 [25.8–31.8]	24.3 [21.3–32.1]	0.174
BMI > 25 kg/m ² , n(%)	41 (67.2)	9 (100.0)	0.052	43 (78.2)	7 (46.7)	0.025 (C)
Logistic EuroSCORE (points)	7.0 [5.0–9.0]	5.0 [3.0–6.0]	0.061	7.0 [5.0–9.0]	6.0 [5.0–7.5]	0.812
LVEF baseline (%)	55.0 [40.0–60.0]	50.0 [47.0–65.0]	0.552	55.0 [48.5–60.0]	50.0 [32.5–60.0]	0.290
LVEF baseline < 40%, n(%)	13 (21.3)	1 (11.1)	0.675	9 (16.4)	5 (33.3)	0.161
Hospitalization < 6 month before the surgery, n(%)	53 (86.9)	9 (100)	0.584	53 (96.4)	9 (60.0)	0.001 (C)
Comorbidities, n(%)						
Atherosclerosis	30 (49.2)	3 (33.3)	0.485	29 (52.7)	4 (26.7)	0.133
Dyslipidemia	49 (80.3)	8 (88.9)	1.000	49 (89.1)	8 (53.3)	0.004
Coronary disease	40 (65.6)	9 (100.0)	0.049 (C)	41 (74.5)	8 (53.3)	0.125
Previous myocardial infarction	16 (26.2)	5 (55.6)	0.116	15 (27.3)	6 (40.0)	0.356
Atrial fibrillation	27 (44.3)	2 (22.2)	0.289	23 (41.8)	6 (40.0)	1.000
Diabetes mellitus	21 (34.4)	7 (77.8)	0.025	24 (43.6)	4 (26.7)	0.372
History of malignant neoplasms	9 (14.8)	0 (0.0)	0.592	8 (14.5)	1 (6.7)	0.672
Chronic kidney disease	19 (31.1)	1 (11.1)	0.430	17 (30.9)	3 (20.0)	0.528
Thyroid disease	14 (23.0)	2 (22.2)	1.000	13 (23.6)	3 (20.0)	1.000
Peptic ulcer disease	14 (23.0)	1 (11.1)	0.672	13 (23.6)	2 (13.3)	0.497
COPD	6 (9.8)	1 (11.1)	1.000	6 (10.9)	1 (6.7)	1.000
Medicines, n(%)						
Statins	50 (82.0)	9 (100.0)	0.336	50 (90.9)	9 (60.0)	0.009
Acetylsalicylic acid	52 (85.2)	8 (88.9)	1.000	51 (92.7)	9 (60.0)	0.005
Beta blockers	51 (83.6)	9 (100.0)	0.339	48 (87.3)	12 (80.0)	0.437
ACE inhibitors	37 (60.7)	5 (55.6)	1.000	34 (61.8)	8 (53.3)	0.766
Insulin	15 (24.6)	3 (33.3)	0.685	15 (27.3)	3 (20.0)	0.744
PPI	53 (86.9)	8 (88.9)	1.000	49 (89.1)	12 (80.0)	0.392
Corticosteroids	4 (6.6)	0 (0.0)	1.000	3 (5.5)	1 (6.7)	1.000
Laboratory parameters						
WBC baseline (×10 ³ /μL)	7.4 [6.2–8.7]	7.9 [6.6–8.8]	0.605	7.5 [6.3–8.8]	7.4 [6.1–8.4]	0.626
WBC baseline > 10,000 μL, n(%)	8 (13.1)	0 (0.0)	0.584	8 (14.5)	0 (0.0)	0.187
WBC postoperative (×10 ³ /μL)	9.7 [6.8–13.4]	9.6 [9.5–15.6]	0.273	9.6 [6.9–13.4]	10.2 [7.4–14.4]	0.836
WBC postoperative > 13,000 μL, n(%)	17 (27.9)	4 (44.4)	0.437	16 (29.1)	5 (33.3)	0.758
WBC during first CDI (×10 ³ /μL)	13.8 [8.9–17.9]	8.3 [6.4–15.1]	0.129	12.4 [8.3–15.8]	18.6 [9.4–37.8]	0.007 (M)

(continued on next page)

Table 4 (continued)

Variable	Non-relapse group (n = 61)	Relapse group (n = 9)	P-value	Discharged alive (n = 55)	In-hospital death (n = 15)	P-value
WBC during first CDI > 15,000, n(%)	26 (42.6)	3 (33.3)	0.726	19 (34.5)	10 (66.7)	0.025 (C)
Plasma glucose postoperative (mmol/L)	11.5 [9.1–12.5]	13.0 [10.7–15.0]	0.030 (M)	11.5 [9.1–12.8]	11.5 [10.2–12.8]	0.637
Stress hyperglycemia postoperative, n(%)	40 (65.6)	8 (88.9)	0.255	37 (67.3)	11 (73.3)	0.761
CRP during first CDI (mg/L)	55.9 [29.0–113.0]	169.0 [74.0–444.0]	0.009 (M)	71.0 [32.0–141.0]	80.0 [33.0–233.5]	0.587
CRP during first CDI > 60 mg/L, n(%)	26 (49.1)	9 (100.0)	0.004 (C)	28 (50.90)	7 (46.7)	0.742
Type of surgery, n(%)			0.716			0.955
CABG	22 (36.1)	3 (33.3)		20 (36.4)	5 (33.3)	
VHS	25 (41.0)	4 (44.4)		22 (40.0)	7 (46.7)	
CABG+VHS	6 (9.8)	1 (11.1)		6 (10.9)	1 (6.7)	
Aortic surgery	6 (9.8)	0 (0.0)		5 (9.1)	1 (6.7)	
CABG+aortic surgery	2 (3.3)	1 (11.1)		2 (3.6)	1 (6.7)	
Reoperation, n(%)	5 (8.2)	0 (0.0)	1.000	3 (5.5)	2 (13.3)	0.290
Timing of surgery, n(%)			0.071			0.050 (C)
Elective	33 (54.1)	8 (88.9)		36 (65.5)	5 (33.3)	
Emergent	28 (45.9)	1 (11.1)		19 (34.5)	10 (66.7)	
Additional antibiotic, n(%)	45 (73.8)	1 (11.1)	0.001	36 (65.5)	10 (66.7)	1.000
LVEF after surgery (%)	45.0 [40.0–50.0]	48.0 [40.0–55.0]	0.797	45.0 [40.0–50.0]	40.0 [32.5–57.5]	0.603
LVEF after surgery < 30%, n(%)	5 (8.2)	0 (0.0)	1.000	3 (5.4)	2 (13.3)	0.290
Aortic cross-clamp time (min)	66.0 [36.0–92.0]	59.0 [40.0–83.0]	0.958	67.0 [38.0–89.0]	43.0 [34.5–95.5]	0.596
CPB time (min)	105.0 [66.0–160.0]	90.0 [81.0–114.0]	0.806	105.0 [82.5–154.0]	100.0 [65.5–185.0]	0.983
Postoperative drainage (ml/first 24 h)	510.0 [340.0–950.0]	570.0 [280.0–700.0]	0.752	510.0 [345.0–865.0]	550.0 [315.0–1435.0]	0.699
Postoperative drainage > 1,000 ml/first 24 h, n(%)	15 (24.6)	2 (22.2)	1.000	12 (21.8)	5 (33.3)	0.497
Inotropic agents, n(%)	42 (68.9)	6 (66.7)	1.000	37 (67.3)	11 (73.3)	0.761
IABP after surgery, n(%)	2 (3.3)	0 (0.0)	1.000	2 (3.6)	0 (0.0)	1.000
Accompanying infections, n(%)						
Wound infection	11 (18.0)	2 (22.2)	0.670	9 (16.4)	4 (26.7)	0.455
VAC therapy	9 (14.8)	2 (22.2)	0.625	8 (14.5)	3 (20.0)	0.691
Positive blood cultures	9 (14.8)	1 (11.1)	1.000	4 (7.3)	6 (40.0)	0.005 (C)
Transfusion, n(%)						
Red blood cells ≥ 2 units	39 (63.9)	4 (44.4)	0.292	33 (60.0)	10 (66.7)	0.864
Plasma ≥ 2 units	21 (34.4)	2 (22.2)	0.708	16 (29.1)	7 (46.7)	0.226
Platelets ≥ 1 unit	18 (29.5)	3 (33.3)	1.000	15 (27.3)	6 (40.0)	0.356

(continued on next page)

Table 4 (continued)

Variable	Non-relapse group (n = 61)	Relapse group (n = 9)	P-value	Discharged alive (n = 55)	In-hospital death (n = 15)	P-value
Times of the CDI diagnosis (days)						
Length of ICU stay before the CDI diagnosis	4.0 [2.0–7.0]	3.0 [2.0–6.0]	0.958	3.0 [2.0–5.5]	6.0 [2.5–20.0]	0.041 (M)
Assisted ventilation before the CDI diagnosis	1.0 [1.0–3.0]	1.0 [1.0–1.0]	0.108	1.0 [1.0–1.5]	3.0 [1.0–14.5]	0.004 (M)
Severity of CDI, n(%)			0.865			0.182
Non-severe	26 (42.6)	5 (55.6)		27 (49.1)	4 (26.7)	
Severe	30 (49.2)	4 (44.4)		25 (45.5)	9 (60.0)	
Fulminant	5 (8.2)	0 (0.0)		3 (5.5)	2 (13.3)	

Notes.

Continuous variables are presented as median (interquartile range). Categorical variables are presented as number (percentage). (C), Pearson's chi-square test; (M), Mann-Whitney *U* test; ACE, angiotensin-converting enzyme; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; CDI, *Clostridioides difficile* infection; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPB, cardiopulmonary bypass; CRP, C-reactive protein; IABP, intra-aortic balloon pump; LVEF, left ventricular ejection fraction; PPI, proton pump inhibitors; WBC, white blood cells; ICU, intensive care unit; VHS, valvular heart surgery; VAC, Vacuum-assisted closure.

1990; De Roo & Regenbogen, 2020; Flagg et al., 2014; Belton, Litofsky & Humphries, 2019). Unlike other reports, we did not find a correlation between female gender and development of CDI (Flagg et al., 2014; Ge et al., 2018).

Some studies suggest an association between PPI and CDI risk whereas others do not confirm this correlation (McFarland, Surawicz & Stamm, 1990; Eze et al., 2017; Furuya-Kanamori et al., 2015a; Faleck et al., 2016; Maes, Fixen & Linnebur, 2017). The exact mechanism of proliferation of CD in patients using PPI remains unclear (Maes, Fixen & Linnebur, 2017). In our study, patients with CDI significantly more often used PPI. The necessity of PPI use should be carefully evaluated for hospital patients, especially those already receiving antibiotics.

Patients with CDI more frequently have chronic illnesses (Eze et al., 2017; De Roo & Regenbogen, 2020; Furuya-Kanamori et al., 2015a; Kirkwood et al., 2018). In our study atherosclerosis, ischemic heart disease and history of malignant neoplasms were correlated with CDI. Furthermore, patients with CDI significantly more often received statins, b-blockers and acetylsalicylic acid. This correlation could be explained by the fact that these drugs are used to treat the comorbidities that are associated with development of CDI. The correlation between EuroSCORE and CDI could be explained similarly.

Time of hospital stay is an important risk factor for the development of CDI (Flagg et al., 2014; Chalmers et al., 2016). Spores can remain in the hospital environment for several months and are difficult to remove with traditional disinfectants (Barbut, 2015). We also showed the significant role of hospitalization time in the risk of CDI.

Besides periprocedural antimicrobial prophylaxis, some patients received an additional antibiotic due to accompanying infections, and these patients had greater chance of contracting CDI. In our study cefazolin, ceftriaxone and fluoroquinolone were the most frequently used antibiotics (Table 3). The relationship between antibiotic treatment and the risk of CDI has also been demonstrated in other studies (McFarland, Surawicz & Stamm, 1990; Eze et al., 2017; De Roo & Regenbogen, 2020; Furuya-Kanamori et al., 2015a; Kirkwood et al., 2018; Ge et al., 2018; Kazakova et al., 2020; Jachowicz et al., 2020). It should

be remembered that any antibiotic may be the cause of CDI, even those used to treat CDI (McDonald et al., 2018). Appropriate antibiotic management can help to reduce the risk of postoperative CDI.

In this study, a large number of patients received metronidazole for CDI treatment (Table 3). Our analysis was performed between 2014 and 2016 and treatment of CDI was consistent with the 2010 recommendations (Cohen et al., 2010). Current guidelines confirm that metronidazole has a lower efficacy compared with vancomycin and they support the use of vancomycin over metronidazole in CDI (McDonald et al., 2018).

In our study the most cases of CDI occurred in March. This result is comparable with other studies that have shown that CDI has a similar seasonal pattern characterized by a peak in spring and lower frequencies in summer and autumn months (Furuya-Kanamori et al., 2015b). Jachowicz et al. (2020) showed an additional peak of healthcare associated CDI occurring from October to December. The mechanisms responsible for the seasonality of CDI remain poorly understood, although it has been proposed that the observed seasonality is associated with a higher incidence of respiratory infections, which leads to an intensified use of antibiotics during winter and spring months.

One of the most challenging aspects for patients with CDI is the recurrence of the disease after successful initial therapy is completed, which has been observed in between 15 to 35% of patients (De Roo & Regenbogen, 2020; Dharbhamulla et al., 2019). We observed a relapse in about 13% of patients with CDI. It is possible that this discrepancy was the result of different times of observation. In our study we assessed relapses that occurred only during the same hospitalization stay as the surgery. The causes of recurrent CDI are also unclear (Dharbhamulla et al., 2019). In our study, the risk of recurrent CDI significantly increased for patients with diabetes mellitus or ischemic heart disease and for those with higher BMI or higher glucose level on the day of surgery. Similar to Predrag et al., we also revealed an association of relapses with high CRP during the first episode of CDI (Predrag et al., 2020).

Data on mortality for patients who acquired CDI after surgery varies from 2.5 to 27.7% and is much higher than mean in-hospital death after cardiac surgery (1–4%) (Vondran et al., 2018; Flagg et al., 2014; Mazzeffi et al., 2014). Our result of a 21% mortality rate validate these findings. We showed that patients that had emergent procedures, prolonged stay in the intensive care unit, longer mechanical ventilation or a high WBC count during an episode of diarrhea have a higher risk of death. These findings are consistent with other results (Ricciardi et al., 2007; Furuya-Kanamori et al., 2015a; Furuya-Kanamori et al., 2015b; Gelijs et al., 2014; Vondran et al., 2018; Flagg et al., 2014; Debast, Bauer & Kuijper, 2014). In our study, prolonged hospitalization time before surgery was a risk factor for CDI but correlated with lower mortality. Longer hospital stay could help to ensure that patients enter elective surgery in the best condition possible in contrast to emergent procedures.

Limitations

This study has several limitations. It was a retrospective study based on available data obtained during patients' cardiac procedure hospital stay. Therefore, the true incidence of CDI could be higher due to a lack of information regarding potential post-discharge diagnosis of the disease. The size of the study group was limited and patients were very

heterogeneous. It is probable that analysis of patients with one type of cardiac surgery may provide different results.

CONCLUSION

In conclusion, this study did not reveal any specific cardiac surgery-related risk factors for development of CDI. Also, frequency of relapse and mortality rate were similar to non-cardiac surgery. Studies in larger cohorts are needed to confirm these findings.

ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

Funding

This article was supported by science found on John Paul II Hospital, Krakow, Poland (no. FN7/2020 to D.P.). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Grant Disclosures

The following grant information was disclosed by the authors:
John Paul II Hospital, Krakow, Poland: FN7/2020.

Competing Interests

The authors declare there are no competing interests.

Author Contributions

- Anna Rzucidło-Hymczak, Hubert Hymczak and Dariusz Plicner conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Aldona Olechowska-Jarząb, Anna Gorczyca, Bogusław Kapelak and Rafał Drwiła performed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

The local Research Ethics Committee of Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland approved this research (10/2019).

Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

The raw data are available in the [Supplementary File](#).

Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.9972#supplemental-information>.

REFERENCES

- Barbut F. 2015. How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. *The Journal of Hospital Infection* **89**(4):287–295 DOI [10.1016/j.jhin.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.12.007).
- Belton PJ, Litofsky NS, Humphries WE. 2019. Effect of empiric treatment of asymptomatic bacteriuria in neurosurgical trauma patients on surgical site and *Clostridium difficile* infection. *Neurosurgery* **85**(5):664–671 DOI [10.1093/neuros/nyy430](https://doi.org/10.1093/neuros/nyy430).
- Chalmers JD, Akram AR, Singanayagam A, Wilcox MH, Hill AT. 2016. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *The Journal of Infection* **73**(1):45–53 DOI [10.1016/j.jinf.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.008).
- Clements AC, Magalhães RJ, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV. 2010. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *The Lancet Infectious Diseases* **10**(6):395–404 DOI [10.1016/S1473-3099\(10\)70080-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70080-3).
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH, Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America. 2010. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection Control & Hospital Epidemiology* **31**(5):431–455 DOI [10.1086/651706](https://doi.org/10.1086/651706).
- Cunha BA. 1998. Nosocomial diarrhea. *Critical Care Clinics* **14**(2):329–338 DOI [10.1016/s0749-0704\(05\)70398-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(05)70398-5).
- De Roo AC, Regenbogen SE. 2020. *Clostridium difficile* infection: an epidemiology update. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* **33**(2):49–57 DOI [10.1055/s-0040-1701229](https://doi.org/10.1055/s-0040-1701229).
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. 2014. ESCMID: european Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* **20**(2):1–26 DOI [10.1111/1469-0691.12418](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418).
- Dharbhamulla N, Abdelhady A, Domadia M, Patel S, Gaughan J, Roy S. 2019. Risk factors associated with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Journal of Clinical Medicine Research* **11**(1):1–6 DOI [10.14740/jocmr3531w](https://doi.org/10.14740/jocmr3531w).
- Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. 2015. Colonization versus carriage of *Clostridium difficile*. *Infectious Disease Clinics of North America* **29**:13–28 DOI [10.1016/j.idc.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.11.001).
- Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. 2017. Risk factors for *Clostridium difficile* infections - an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *Journal of Global Health* **7**(1):010417 DOI [10.7189/jogh.07.010417](https://doi.org/10.7189/jogh.07.010417).
- Faleck DM, Salmasian H, Furuya EY, Larson EL, Abrams JA, Freedberg DE. 2016. Proton pump inhibitors do not increase risk for *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *The American Journal of Gastroenterology* **111**(11):1641–1648 DOI [10.1038/ajg.2016.343](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.343).
- Flagg A, Koch CG, Schiltz N, Pillai AC, Gordon SM, Pettersson GB, Soltesz EG. 2014. Analysis of *Clostridium difficile* infections after cardiac surgery: epidemiologic and

- economic implications from national data. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **148**(5):2404–2409 DOI [10.1016/j.jtcvs.2014.04.017](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.04.017).
- Furuya-Kanamori L, McKenzie SJ, Yakob L, Clark J, Paterson DL, Riley TV, Clements AC. 2015b. Clostridium difficile infection seasonality: patterns across hemispheres and continents - a systematic review. *PLOS ONE* **10**(3):e0120730 DOI [10.1371/journal.pone.0120730](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120730).
- Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, Riley TV, Doi SAR, Clements AC. 2015a. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology* **36**(2):132–141 DOI [10.1017/ice.2014.39](https://doi.org/10.1017/ice.2014.39).
- Ge IY, Fevrier HB, Conell C, Kheraj MN, Flint AC, Smith DS, Herrinton LJ. 2018. Reducing risk of Clostridium difficile infection and overall use of antibiotic in the outpatient treatment of urinary tract infection. *Therapeutic Advances in Urology* **10**(10):283–293 DOI [10.1177/1756287218783871](https://doi.org/10.1177/1756287218783871).
- Gelijns AC, Moskowitz AJ, Acker MA, Argenziano M, Geller NL, Puskas JD, Perrault LP, Smith PK, Kron IL, Michler RE, Miller MA, Gardner TJ, Ascheim DD, Ailawadi G, Lackner P, Goldsmith LA, Robichaud S, Miller RA, Rose EA, Ferguson Jr TB, Horvath KA, Moquete EG, Parides MK, Bagiella E, O’Gara PT, Blackstone EH, Cardiothoracic Surgical Trials Network. 2014. Management practices and major infections after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology* **64**(4):372–381 DOI [10.1016/j.jacc.2014.04.052](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.052).
- Gorschlüter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolfe IG. 2001. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* **33**(6):786–791 DOI [10.1086/322616](https://doi.org/10.1086/322616).
- Jachowicz E, Wałaszek M, Sulimka G, Maciejczak A, Zieńczuk W, Kołodziej D, Karaś J, Pobiega M, Wójkowska-Mach J. 2020. Long-Term antibiotic prophylaxis in urology and high incidence of Clostridioides difficile infections in surgical adult patients. *Microorganisms* **8**(6):810 DOI [10.3390/microorganisms8060810](https://doi.org/10.3390/microorganisms8060810).
- Kazakova SV, Baggs J, McDonald LC, Yi SH, Hatfield KM, Guh A, Reddy SC, Jerniganet JA. 2020. Association between antibiotic use and hospital-onset Clostridioides difficile infection in US acute care hospitals, 2006–2012: an ecologic analysis. *Clinical Infectious Diseases* **70**(1):11–18 DOI [10.1093/cid/ciz169](https://doi.org/10.1093/cid/ciz169).
- Kelly CP, Becker S, Linevsky JK, Joshi MA, O’Keane JC, Dickey BF, LaMont JT, Pothoulakis C. 1994. Neutrophil recruitment in Clostridium difficile toxin A enteritis in the rabbit. *The Journal of Clinical Investigation* **9**(3):1257–1265 DOI [10.1172/JCI117080](https://doi.org/10.1172/JCI117080).
- Kirkwood KA, Gulack BC, Iribarne A, Bowdish ME, Greco G, Mayer ML, O’Sullivan K, Gelijns AC, Fumakia N, Ghanta RK, Raiten JM, Lala A, Ladowski JS, Blackstone EH, Parides MK, Moskowitz AJ, Horvath KA. 2018. A multi-institutional cohort study confirming the risks of Clostridium difficile infection associated with prolonged antibiotic prophylaxis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **155**(2):670–678 DOI [10.1016/j.jtcvs.2017.09.089](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.09.089).

- Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. 2017. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 8(9):273–297 DOI 10.1177/2042098617715381.
- Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, Halkos M. 2014. In-hospital mortality after cardiac surgery: patient characteristics, timing, and association with postoperative length of intensive care unit and hospital stay. *The Annals of Thoracic Surgery* 97(4):1220–1225 DOI 10.1016/j.athoracsur.2013.10.040.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. 2018. 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). *Clinical Infectious Diseases* 66(7):1–48 DOI 10.1093/cid/cix1085.
- McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. 1990. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *The Journal of Infectious Diseases* 162(3):678–684 DOI 10.1093/infdis/162.3.678.
- Predrag S, Kuijper EJ, Nikola S, Vendrik KEW, Niko R. 2020. Recurrent community-acquired Clostridium (Clostridioides) difficile infection in Serbian children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 39(3):509–516 DOI 10.1007/s10096-019-03751-4.
- Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN. 2007. Increasing prevalence and severity of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients in the United States. *The Archives of Surgery* 142(7):624–631 DOI 10.1001/archsurg.142.7.624.
- Vondran M, Schack S, Garbade J, Binner C, Mende M, Rastan AJ, Borger MA, Schroeter T. 2018. Evaluation of risk factors for a fulminant Clostridium difficile infection after cardiac surgery: a single-center, retrospective cohort study. *BMC Anesthesiology* 18(1):133 DOI 10.1186/s12871-018-0597-2.

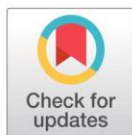
RESEARCH ARTICLE

Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery

Anna Rżucido-Hymczak¹, Hubert Hymczak², Anna Kędziora³, Bogusław Kapelak³, Rafał Drwiła⁴, Dariusz Plicner^{5*}

1 Department of Pediatric Infectious Diseases and Pediatric Hepatology, John Paul II Hospital, Krakow, Poland, **2** Department of Anesthesiology and Intensive Care, John Paul II Hospital, Krakow, Poland, **3** Department of Cardiovascular Surgery and Transplantation, John Paul II Hospital, Krakow, Poland, **4** Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland, **5** Unit of Experimental Cardiology and Cardiac Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland

* plicner.dariusz@gmail.com



Abstract

OPEN ACCESS

Citation: Rżucido-Hymczak A, Hymczak H, Kędziora A, Kapelak B, Drwiła R, Plicner D (2021) Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery. PLoS ONE 16(3): e0248512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248512>

Editor: Robert Jeenchen Chen, Ohio State University Wexner Medical Center Department of Surgery, UNITED STATES

Received: December 12, 2020

Accepted: February 26, 2021

Published: March 17, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248512>

Copyright: © 2021 Rżucido-Hymczak et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Background

It is unclear whether acid-base balance disturbances during the perioperative period may impact *Clostridium difficile* infection (CDI), which is the third most common major infection following cardiac surgery. We hypothesized that perioperative acid-base abnormalities including lactate disturbances may predict the probability of incidence of CDI in patients after cardiac procedures.

Methods

Of the 12,235 analyzed patients following cardiac surgery, 143 (1.2%) developed CDI. The control group included 200 consecutive patients without diarrhea, who underwent cardiac procedure within the same period of observation. Pre-, intra and post-operative levels of blood gases, as well as lactate and glucose concentrations were determined. Postoperatively, arterial blood was drawn four times: immediately after surgery and successively; 4, 8 and 12 h following the procedure.

Results

Baseline pH was lower and PaO₂ was higher in CDI patients ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). Additionally, these patients had greater base deficiency at each of the analyzed time points ($p < 0.001$, $p = 0.004$, $p = 0.012$, $p = 0.001$, $p = 0.016$ and $p = 0.001$, respectively). Severe hyperlactatemia was also more common in CDI patients; during the cardiac procedure, 4 h and 12 h after surgery ($p = 0.027$, $p = 0.004$ and $p = 0.001$, respectively). Multivariate logistic regression analysis revealed that independent risk factors for CDI following cardiac surgery were as follows: intraoperative severe hyperlactatemia (OR

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its [Supporting information files](#).

Funding: This article was supported by science found on John Paul II Hospital, Krakow, Poland (no. FN1/2021 to D.P.).

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

2.387, 95% CI 1.155–4.933, $p = 0.019$), decreased lactate clearance between values immediately and 12 h after procedure (OR 0.996, 95% CI 0.994–0.999, $p = 0.013$), increased age (OR 1.045, 95% CI 1.020–1.070, $p < 0.001$), emergent surgery (OR 2.755, 95% CI 1.565–4.848, $p < 0.001$) and use of antibiotics other than periprocedural prophylaxis (OR 2.778, 95% CI 1.690–4.565, $p < 0.001$).

Conclusion

This study is the first to show that perioperative hyperlactatemia and decreased lactate clearance may be predictors for occurrence of CDI after cardiac surgery.

Introduction

Clostridioides difficile (CD) is an anaerobic, Gram-positive bacillus, which may be part of the normal intestinal microbiota in healthy people. However, approximately 15% of adults experience colonization by CD and the prevalence is several times higher in hospitalized patients and in long-term care facilities residents [1]. CD is the most common cause of hospital-acquired diarrhea leading to increased morbidity and mortality in surgical patients [2]. In the last decades, the incidence of *Clostridium difficile* infection (CDI) has increased markedly worldwide [3, 4]. CDI is the third most common major infection (after pneumonia and bloodstream infections) following cardiac surgery [5].

There are many well-established risk factors for CDI development. These may include host factors (immune status, comorbidities), exposure to CD spores (hospitalizations) and other factors that disrupt normal colonic microbiome (antibiotics and other medications or surgery) [6]. It has also been shown that high glucose levels and stress hyperglycemia during the early postoperative period were associated with greater risk for development of CDI in patients following cardiac surgery [7]. It is unclear whether other acid-base disturbances, especially the development of hyperlactatemia in the perioperative period, may impact CDI occurrence.

Hyperlactatemia is a common occurrence in cardiac surgery and affects about 10 to 20% of patients [8]. Lactate is a product of pyruvate reduction by the enzyme lactate dehydrogenase during glycolysis. It is produced during physiological processes and is cleared by the liver and the kidney. However, in critically conditions associated with tissue hypoxia and anaerobic metabolism, pyruvate is accumulated rapidly and its metabolism is shifted to lactate production [9]. Hyperlactatemia can also result from reduced clearance, thus when increased production of lactate coexists with decreased clearance, the severity of the hyperlactatemia escalates [10]. An elevated lactate level can have profound hemodynamic consequences and is a well-recognized marker of circulatory failure and tissue hypoxia [11, 12] as well as being a sensitive and specific indicator of intestinal ischemia [13, 14]. Early onset of hyperlactatemia which develops intraoperatively or within the first 6 hours after surgery is associated with an increased risk for worse outcomes, prolonged hospital stay and death [8, 11, 12].

To the best of our knowledge, there have been no studies investigating the impact of acid-base balance disturbances on CDI occurrence following cardiac surgery. In the present report we tested the hypothesis that perioperative acid-base abnormalities, including lactate disturbances, may predict the probability of incidence of CDI in patients after cardiac procedures.

Materials and methods

Patients

This retrospective study was conducted by reviewing the medical records of 12,235 adult patients who underwent cardiac surgery in our institution from January 2014 to December 2019. The final study population comprised 143 patients who developed CDI during the post-operative period. The control group included 200 consecutive patients without diarrhea, who underwent cardiac surgery within the same period of observation. CDI was suspected in each patient experiencing three or more unformed stools per day and it was defined as a combination of symptoms and signs of the disease and confirmed by microbiological evidence of toxin-producing CD in the patients' stools [15]. Stool samples were analyzed using the rapid enzyme immunoassays test C, Diff Quik Chek Complete test (Techlab, Orlando, USA). Additionally, demographics, comorbidities, type and timing of cardiac surgery, perioperative infections and antibiotic treatment, readmission to intensive care unit and lastly in-hospital length of stay were collected.

Each patient received periprocedural antimicrobial prophylaxis, based on the first generation of cephalosporin (cefazolin). This was continued for another 3 to 5 doses postoperatively. Only in cases of history of allergy to cephalosporins or penicillin, clindamycin was administered.

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local Research Ethics Committee of the Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University (ID 10/2019), which waived the need for informed consent due to the retrospective manner of analysis. Data were collected from Electronic Medical Records of John Paul II Hospital in Krakow (Poland), between January and March 2020. Personal identifiable information of the participants was anonymized upon extraction of the relevant data for the study, and patients were coded using numbers (1, 2, or 3, and so on).

Laboratory investigations

Acid-base balance analyses were obtained from arterial lines that were placed in all patients before the cardiac procedure. Blood gases (pH, PaCO₂, PaO₂, base excess (BE)) as well as lactate and glucose concentrations were determined. Preoperative, intraoperative and postoperative levels of these parameters were assessed. Postoperatively, arterial blood was drawn four times: immediately after surgery and successively 4, 8 and 12 h following the procedure.

In our laboratory the reference ranges for normal values were as follows: for pH 7.35–7.45, for PaCO₂ 35–45 mmHg, for PaO₂ 74–108 mmHg, for BE -2.5–+2.5 mEq/l, for serum lactate concentration 0.5–1.6 mmol/l and for glucose concentration 3.9–5.5 mmol/l. The ranges were based on internal laboratory standardization for acid-base balance analyses and measurements were performed with ABL 835 FLEX blood gas analyzer (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Denmark).

Hyperlactatemia was defined as a peak lactate value > 2 mmol/l. Severe hyperlactatemia was diagnosed when peak lactate value was > 4 mmol/l based on our institution's laboratory reference ranges and a review of literature [8, 12, 16, 17]. Lactate clearance was calculated as follows: [(lactate initial – lactate delayed) / lactate initial] x 100% [18]. In this study the lactate clearances were calculated for the following intervals: between measurements performed immediately and 4 h after surgery, between 4 h and 8 h following procedure, between 8 h and 12 h post operation, between values immediately and 12 h following surgery and finally between intraoperative values and 12 h after procedure.

Stress hyperglycemia was defined as one or more blood sugar concentration > 180 mg/dl (10 mmol/l) during the first 24 h of the postoperative course [5].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the IBM[®] SPSS[®] Statistics 25. Normal distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Continuous variables were presented as mean and standard deviations ($\pm$) or median and interquartile ranges when appropriate. For categorical variables, numbers and proportions were reported. When appropriate, parametric and non-parametric tests were used for either independent samples (chi-squared test, Mann-Whitney U test, t-test) or repeated measurements (McNemar's test, Wilcoxon signed-rank test, Friedman test). For ordinal variables, two sample Kolmogorov-Smirnov tests were used. Multivariate logistic regression model was calculated to determine independent predictors for CDI. A 2-tailed p value of < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

Of the 12,235 patients, 143 (1.2%) developed CDI. The CDI and control groups of analyzed patients were comparable, however patients with CDI were older in comparison to the control group (median age 71 vs 67, $p < 0.001$). Additionally, the CDI patients more often had a history of malignant neoplasms ($p = 0.048$) (Table 1).

Acid-base balance

As shown in Table 2, patients with CDI had lower values of pH during the whole observation period, however, a significant difference was observed only during the preoperative period ($p < 0.001$, compared with the control group). There was no difference between groups in PaCO₂ levels in any of the studied periods, while PaO₂ was higher in CDI patients only at baseline ($p = 0.001$). Furthermore, at each of the analyzed time points, patients with CDI had greater base deficiency (more negative BE) ($p < 0.001$, $p = 0.004$, $p = 0.012$, $p = 0.001$, $p = 0.016$ and $p = 0.001$, respectively compared with the control group).

Table 1. Baseline characteristics.

Variable	Patients with CDI (n = 143)	Patients without CDI (n = 200)	p-value
Age, (years)	71 [64–77]	67 [61–72]	<0.001
Male sex, n (%)	93 (65)	135 (67.5)	0.634
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	112 (78.3)	160 (80)	0.705
Dyslipidemia	69 (48.3)	92 (46)	0.680
Diabetes mellitus	44 (30.8)	46 (23)	0.107
Chronic kidney disease	32 (22.4)	29 (14.5)	0.060
Atherosclerosis	23 (16.1)	19 (9.5)	0.067
Obesity	21 (14.7)	20 (10)	0.187
History of neoplasm	15 (10.5)	10 (5.0)	0.048
Peptic ulcer disease	9 (6.3)	12 (6.0)	0.911
Nicotinism	5 (3.5)	8 (4.0)	0.810

Values are displayed as median [with 25th–75th percentiles inter-quartile range] or number (percentage). CDI: *Clostridium difficile* infection.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248512.t001>

Table 2. Variables of acid-base balance in both analyzed groups.

Variable	Patients with CDI (n = 143)	Patients without CDI (n = 200)	p-value
pH			
PREOP	7.422 [7.372–7.445]	7.434 [7.413–7.451]	<0.001
INTRA	7.326 [7.269–7.376]	7.336 [7.297–7.380]	0.062
H0	7.317 [7.273–7.369]	7.324 [7.278–7.362]	0.347
H4	7.334 [7.266–7.380]	7.337 [7.306–7.371]	0.170
H8	7.342 [7.278–7.389]	7.354 [7.316–7.379]	0.167
H12	7.343 [7.286–7.375]	7.348 [7.323–7.381]	0.080
PaCO₂ (mmHg)			
PREOP	36.80 [33.80–40.10]	36.80 [34.60–38.77]	0.721
INTRA	40.90 [36.90–44.60]	41.35 [37.40–44.90]	0.432
H0	40.30 [36.90–44.60]	40.80 [37.95–44.70]	0.129
H4	40.10 [35.80–43.70]	40.70 [37.60–44.10]	0.149
H8	38.90 [36.10–42.10]	39.10 [36.30–42.60]	0.486
H12	39.10 [36.17–43.90]	39.80 [37.10–43.70]	0.211
PaO₂ (mmHg)			
PREOP	103.0 [82.1–221.0]	87.7 [79.92–100.72]	0.001
INTRA	204.0 [129.0–296.0]	212.0 [136.50–302.75]	0.900
H0	165.0 [140.0–192.0]	174.5 [133.25–202.75]	0.252
H4	163.0 [130.0–182.0]	157.5 [122.50–182.0]	0.436
H8	151.0 [128.0–168.0]	152.0 [125.0–174.0]	0.735
H12	144.0 [116.0–172.0]	151.0 [127.0–171.0]	0.155
BE (mEq/l)			
PREOP	-0.60 [-2.90–1.50]	0.7 [-0.8–1.8]	<0.001
INTRA	-5.10 [-7.30– -3.10]	-4.0 [-5.8– -1.7]	0.004
H0	-4.90 [-7.10– -2.70]	-4.2 [-6.17– -2.1]	0.012
H4	-4.80 [-6.60– -2.30]	-3.6 [-5.1– -1.8]	0.001
H8	-4.20 [-6.50– -2.40]	-3.4 [-5.2– -1.5]	0.016
H12	-3.95 [-6.95– -2.20]	-3.0 [-4.8– -1.5]	0.001
Lactate (mmol/l)			
PREOP	1.0 [0.7–1.5]	1.1 [0.9–1.47]	0.126
INTRA	2.3 [1.7–3.7]	2.2 [1.6–2.9]	0.202
H0	2.1 [1.3–3.6]	2.0 [1.32–3.0]	0.217
H4	2.2 [1.3–4.3]	1.9 [1.2–3.0]	0.008
H8	2.2 [1.4–4.1]	1.8 [1.2–3.1]	0.014
H12	2.1 [1.2–4.6]	1.6 [1.1–2.6]	0.001
Lactate > 4 mmol/l, n (%)			
PREOP	5 (1.5)	4 (1.2)	0.393
INTRA	27 (7.9)	21 (6.1)	0.027
H0	27 (7.9)	23 (6.7)	0.056
H4	38 (11.1)	28 (8.2)	0.004
H8	36 (10.5)	37 (10.8)	0.143
H12	40 (12.0)	25 (7.5)	0.001
Lactate clearance (%)			
0–4 h	-1.72 [-42.86–15.00]	6.46 [-18.04–23.08]	0.003
4–8 h	-1.47 [-35.48–13.64]	0.0 [-29.85–17.29]	0.500
8–12 h	9.09 [-9.09–23.19]	10.666 [-13.33–31.58]	0.130
0–12 h	0.00 [-69.23–35.00]	15.045 [-23.41–38.46]	0.006

(Continued)

Table 2. (Continued)

Variable	Patients with CDI (n = 143)	Patients without CDI (n = 200)	p-value
INTRA-12 h	6.47 [-64.77–45.75]	25.00 [-15.38–45.45]	0.028
Glucose (mmol/l)			
PREOP	6.1 [5.4–7.7]	6.0 [5.4–7.17]	0.600
INTRA	9.4 [7.5–11.5]	8.55 [7.2–10.4]	0.032
H0	9.0 [7.0–10.9]	8.25 [6.9–10.2]	0.040
H4	8.7 [7.1–10.5]	7.95 [6.7–9.4]	0.019
H8	8.6 [7.2–9.9]	8.3 [7.2–9.6]	0.498
H12	8.3 [7.0–10.2]	8.6 [7.2–9.6]	0.758
Glucose >10 mmol/l, n (%)			
PREOP	18 (5.25)	17 (4.96)	0.218
INTRA	58 (16.90)	62 (18.07)	0.067
H0	49 (14.28)	52 (15.16)	0.098
H4	46 (13.41)	41 (11.95)	0.014
H8	32 (9.36)	38 (11.11)	0.458
H12	38 (11.41)	37 (11.11)	0.110

Values are displayed as median [with 25th–75th percentiles inter-quartile range] or number (percentage). CDI: *Clostridium difficile* infection; H0: measurements taken immediately after surgery; H4: measurements taken 4 h after surgery; H8: measurements taken 8 h after surgery; H12: measurements taken 12 h after surgery; INTRA: measurements taken during operation; PREOP: measurements taken before surgery.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248512.t002>

Patients from the control group had the highest lactate concentration during surgery, then their lactate levels gradually decreased, whereas lactate clearance progressively increased. In CDI patients, lactate was also at maximum concentration during the procedure and remained elevated until the last observation. Additionally, patients with CDI at each of the analyzed time points, excluding the preoperative period, had higher lactate levels than the control group. During the postoperative course, in the last three measuring time points, this difference was significant ($p = 0.008$, $p = 0.014$ and $p = 0.001$, respectively). Severe hyperlactatemia was more common in CDI patients during the cardiac procedure, 4 h and 12 h after surgery ($p = 0.027$, $p = 0.004$ and $p = 0.001$, respectively, compared with the control group). The lactate clearance assessments were lower in patients with CDI during three intervals: between values immediately and 4 h after surgery, between measurements immediately and 12 h following surgery and between intraoperative values and 12 h after the procedure ($p = 0.003$, $p = 0.006$ and $p = 0.028$, respectively, compared with the control group). Patients with CDI also had higher glucose concentration than patients without CDI during the cardiac procedure, immediately and 4 h after surgery ($p = 0.032$, $p = 0.040$ and $p = 0.019$, respectively). Moreover, 4 h following surgery, patients with CDI more often had stress hyperglycemia ($p = 0.014$) (Table 2).

Perioperative characteristics

There was no difference between analyzed groups in the type of operations ($p = 0.448$). The most common surgical procedures were heart valve surgery and coronary artery bypass grafting (for CDI patients: 37.8% and 37.1% and for non-CDI patients: 28.0% and 46.5%, respectively). There was also no difference in the type of perioperative antimicrobial prophylaxis used in the patients with and without CDI ($p = 0.537$) (Table 3).

Patients with CDI more frequently underwent emergent surgery, had longer cardiopulmonary bypass time and were more often readmitted to intensive care unit ($p < 0.001$, $p = 0.010$

Table 3. Perioperative data.

Variable	Patients with CDI (n = 143)	Patients without CDI (n = 200)	p-value
Type of surgery, n (%)			0.448
HVS	54 (37.8)	56 (28)	
CABG	53 (37.1)	93 (46.5)	
Aortic surgery	15 (10.5)	9 (4.5)	
CABG + VHS	10 (7.0)	17 (8.5)	
CABG + aortic surgery	6 (4.2)	18 (9.0)	
MIDCAB	5 (3.5)	7 (3.5)	
Timing of surgery, n (%)			<0.001
Elective	94 (65.7)	167 (83.5)	
Emergent	49 (34.3)	33 (16.5)	
Cardiopulmonary bypass time, (min)			0.010
HVS	106.0 [75.7–158.7]	95.0 [72.0–120.0]	
CABG	123.0 [99.5–163.5]	106.0 [91.0–129.0]	
Aortic surgery	74.0 [60.0–93.0]	78.0 [64.0–97.0]	
CABG + VHS	200.0 [120.0–225.0]	137.0 [105.0–211.5]	
CABG + aortic surgery	135.0 [115.0–215.0]	126.5 [97.5–147.2]	
Aortic cross-clamp time, (min)			0.144
HVS	205.0 [99.5–248.5]	102.0 [78.2–126.0]	
CABG	66.5 [37.2–91.5]	58.0 [39.2–79.0]	
Aortic surgery	76.0 [63.0–98.5]	71.0 [58.0–89.0]	
CABG + VHS	37.0 [31.0–44.0]	42.0 [33.5–54.5]	
CABG + aortic surgery	113.5 [83.0–162.0]	89.0 [75.0–111.5]	
Readmission to Intensive Care Unit, n (%)			0.003
HVS	29 (20.3)	18 (9.0)	
CABG	22 [14.00–41.00]	7 [6.00–9.75]	<0.001
Periprocedural prophylaxis based on Cefazolin, n (%)			0.537
HVS	132 (92)	188 (94)	
Antibiotic other than periprocedural prophylaxis, n (%)			<0.001
Ceftriaxone	71 (49.6)	51 (25.5)	
Vancomycin	45 (31.5)	23 (11.5)	<0.001
Fluoroquinolone	20 (14)	21 (10.5)	0.326
Piperacillin/Tazobactam	18 (12.6)	15 (7.5)	0.115
Meropenem	13 (9.1)	6 (3.0)	0.015
Ampicillin	10 (7.0)	6 (3.0)	0.084
Cloxacillin	5 (3.5)	6 (3.0)	0.797
Clindamycin	6 (4.2)	3 (1.5)	0.124
Gentamicin	5 (3.5)	7 (3.5)	0.999
Rifampicin	5 (3.5)	4 (2.0)	0.393
Amoxicillin/Clavulanic acid	5 (3.5)	2 (1.0)	0.107
Teicoplanin	3 (2.1)	2 (1.0)	0.403
Cefuroxime	3 (2.1)	1 (0.5)	0.174
Colistin	2 (1.4)	0 (0)	0.093
Erythromycin	2 (1.4)	1 (0.5)	0.378
Accompanying infection, n (%)			0.236
HVS	1 (0.7)	0 (0)	
Wound infection	67 (46.9)	46 (23)	<0.001
Pneumonia	19 (13.3)	13 (6.5)	0.033
Sepsis	16 (11.2)	10 (5.0)	0.033
	39 (27.3)	25 (12.5)	0.001

(Continued)

Table 3. (Continued)

Variable	Patients with CDI (n = 143)	Patients without CDI (n = 200)	p-value
Infective endocarditis	5 (3.5)	4 (2.0)	0.393

Values are displayed as median [with 25th–75th percentiles inter-quartile range] or number (percentage). CDI: *Clostridium difficile* infection; HVS: heart valve surgery; CABG: coronary artery bypass grafting; MIDCAB: minimally invasive coronary artery bypass.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248512.t003>

Table 4. Multivariate logistic regression for risk of *Clostridioides difficile* infection.

Variable	OR (95% CI)	p-value
Age	1.045 (1.020–1.070)	<0.001
Emergent surgery	2.755 (1.565–4.848)	<0.001
Lactate clearance 0–12H	0.996 (0.994–0.999)	0.013
INTRA Lactate > 4 mmol/l	2.387 (1.155–4.933)	0.019
Antibiotic other than periprocedural prophylaxis	2.778 (1.690–4.565)	<0.001

OR: odds ratio; CI: confidence interval; INTRA: measurements taken during operation.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248512.t004>

and $p = 0.003$, respectively, compared with the control group). Additionally, patients with CDI more often had accompanying infections ($p < 0.001$), such as wound infection, pneumonia and sepsis ($p = 0.033$, $p = 0.033$ and $p = 0.001$, respectively, compared with the control group). These patients also more often received additional antibiotics besides periprocedural antimicrobial prophylaxis ($p < 0.001$, compared with the control group). Ceftriaxone and piperacillin plus tazobactam were used more frequently in patients with CDI than in non-CD subjects ($p < 0.001$ and $p = 0.015$, respectively). The median length of hospital stay for CDI patients was 22 days [14.00–41.00] and 7 days [6.00–9.75] for patients without CDI ($p < 0.001$) (Table 3).

Multivariate logistic regression analysis revealed that independent risk factors for CDI following cardiac surgery were intraoperative severe hyperlactatemia (OR 2.387, 95% CI 1.155–4.933, $p = 0.019$), decreased lactate clearance between values immediately and 12 h after procedure (OR 0.996, 95% CI 0.994–0.999, $p = 0.013$), increased age (OR 1.045, 95% CI 1.020–1.070, $p < 0.001$), emergent surgery (OR 2.755, 95% CI 1.565–4.848, $p < 0.001$) and use of antibiotics other than periprocedural prophylaxis (OR 2.778, 95% CI 1.690–4.565, $p < 0.001$) (Table 4).

Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first to evaluate the association between perioperative changes in an acid-base balance and CDI incidence in patients after cardiac surgery. We demonstrated that perioperative increased lactate concentration and decreased lactate clearance may be independent predictors of occurrence of CDI in the analyzed group of patients.

Acid-base balance

In this study, patients with CDI had higher lactate levels after surgery in comparison to the control group. The most significant difference was 12 h following surgery. Most cases of severe hyperlactatemia also occurred at that time. Moreover, patients with CDI had reduced lactate clearance, therefore hyperlactatemia was intensified by impaired lactate clearance.

There are many potential causes of hyperlactatemia in cardiac surgical patients [8]. One cause may be tissue hypoperfusion and anaerobic metabolism as a result of inadequate oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. Other reasons of elevated lactate levels may be renal failure, shock, excessive administration of lactated Ringer's solution and use of catecholamines [8]. Hajjar et al. showed that high lactate levels at the end of the cardiac surgery and during the postoperative period can identify patients with worse postoperative outcomes including a higher rate of 30-day mortality [16]. Similarly, Maillet et al. proved that lactate threshold of 3 mmol/l at admission to the intensive care unit is able to identify a population at risk of morbidity and mortality after cardiac surgery [17]. Therefore, a targeting therapy to reduce or prevent the increase in lactate levels may improve outcomes of post cardiac surgery [8, 12, 16, 17]. It is also known that early onset hyperlactatemia that develops intraoperatively or within the first 6 hours after surgery is associated with an increased risk for worse hemodynamic outcomes, prolonged hospital stay and death, whereas late onset hyperlactatemia is associated with a benign postoperative course [8]. Our study showed that both early and late onset hyperlactatemia may affect the incidence of CDI.

Besides higher lactate levels, patients with CDI also had more negative BE throughout the perioperative period. An excessive negative BE result indicates an alkaline deficiency and best reflects metabolic acidosis after cardiac surgery. This may in part be explained by the fact that lactate is a strong anion that is virtually fully dissociated at physiological pH, and increased lactate concentration reduces the strong ion difference and exerts an acidifying effect on the blood [8]. It is also known that other underlying causes for acid-base disturbances after cardiac surgery are manifold and are best displayed by changes in BE [19].

We also demonstrated that patients with increased glucose levels during the operation and in the early postoperative period were at greater risk for development of CDI. This finding is consistent with the results of a study by Kirkwood et al., who demonstrated the association of acute hyperglycemia with an increased risk of CDI [20]. Similarly, Gelijns et al. showed that stress hyperglycemia was associated with major infection after cardiac surgery [5]. It should be emphasized that our study did not show that diabetes mellitus is associated with the risk of CDI. Our study only proved this association for abnormally high blood glucose levels during the perioperative course. Hyperglycemia induces an impairment of host defenses (e.g., damage to the neutrophil function, disturbances of the oxidant system and humoral immunity) and favor the greater frequency of infections [21]. Therefore, guidelines recommend a rigorous control of glycemia during the postoperative period to reduce surgical infections [22].

Perioperative characteristics

There is significant evidence that many comorbidities increase the risk of CDI development. Several well-established risk factors such as older age, inflammatory bowel disease, gastrointestinal surgery and immunological incompetence caused by malignant neoplasms, transplantations, chronic kidney diseases and immunosuppressant therapy are associated with an increased occurrence of CDI [23–26]. Our results validate these findings and we also showed that older age and a history of malignant neoplasms were associated with increased risk of CDI.

Timing of surgery was also an important risk factor for the development of CDI. In our report the most cases of CDI occurred after emergent surgery. This finding is consistent with the results of Lemaire et al., who also demonstrated the significant role of emergent cardiac surgery in the development of CDI [27]. Our results also validate the findings of Gelijns et al., who suggested that longer cardiopulmonary bypass time had an impact on major infection after cardiac surgery including CDI [5].

In our study, besides periprocedural antimicrobial prophylaxis, some patients received an additional antibiotic due to accompanying infections other than CDI, and these patients had greater chance of contracting CDI. Infection of the wound, pneumonia and sepsis were the most likely factors correlated with CDI occurrence. In part, this finding could be explained by reduction in immune response to infections and the need for additional antibiotics in such patients. It is well known that the risk of CDI increases substantially with multiple, prolonged antibiotic exposure [27, 28]. The pathogenesis of CDI includes disruption of the host microbiota, usually with broad-spectrum antibiotics, proliferation of toxins after germination of CD in the colon, and lack of immune response to the infection [29]. It should be highlighted that the majority of antibiotics may lead to development of CDI, yet most often it is caused by clindamycin, third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and broad-spectrum penicillins [28]. In our research, the analysis of the antibiotics used before the CDI also showed that ceftriaxone (third-generation cephalosporin) and piperacillin plus tazobactam (broad-spectrum penicillin) were the antibiotics mostly correlated with the development of postoperative CDI. A serious approach must be undertaken to reduce unnecessary and excessive administration of antibiotics in surgical patients thereby preventing the development of CDI.

The majority of reports confirm the finding presented in this study, that prolonged hospitalization in the intensive care unit may be a significant risk factor of patients developing CDI [30, 31]. In our study patients who were readmitted to this ward had greater chance of infection. Also, Šuljagić et al. showed that duration of intensive care unit stay could be a significant predictor of CDI in surgical patients [31]. A reason could be that this group of patients were in a worse general condition, had more comorbidities or co-infections and received additional antibacterial treatment. There are studies that indicate that CDI affects the length of hospital stay [20, 27]. We also proved that patients with CDI had longer median postoperative inpatient stay (from surgery to discharge). Longer hospitalization in CDI patients most likely increases the cost of hospitalization after cardiac surgery, but unfortunately we have not studied this.

Limitations

This study has several limitations. It was a retrospective research, based on available medical data. Therefore, the incidence of CDI could be higher due to a lack of information regarding potential post-discharge diagnosis of the disease. The size of the study group was limited. Moreover, the relation between CDI and accompanying infections is not clear, because the time sequence of the development of other infections was not collected. We assumed that patients who developed an accompanying infection had been treated with antibiotics and therefore would be more susceptible to CDI. However, it is not known whether CDI or other infections developed first. At this time, it is clear that there is an association between CDI and wound infection, pneumonia and sepsis. A prospective study with postoperative follow-up would identify the time of development of CDI and accompanying infections and determine causality. Additionally, excess length of hospital stay due to CDI should be interpreted with caution, because we did not take into account other adverse events and complications (e.g. other infections, hemodynamic instability) after surgery which may have affected length of hospital stay. Finally, most importantly, in our study we did not investigate the causes of hyperlactatemia after cardiac surgery.

Conclusion

In conclusion, our findings indicate that perturbations of the perioperative acid-base balance increase the risk of CDI in patients after cardiac surgery. Correlation between severe hyperlactatemia and impaired lactate clearance and CDI incidence might suggest that these markers

could be useful in identifying patients at higher risk of developing of CDI following cardiac procedures.

Supporting information

S1 File.

(XLSX)

Author Contributions

Conceptualization: Anna Rzucidło-Hymczak, Dariusz Plicner.

Data curation: Anna Rzucidło-Hymczak, Hubert Hymczak, Dariusz Plicner.

Formal analysis: Anna Rzucidło-Hymczak, Hubert Hymczak, Anna Kędziora, Dariusz Plicner.

Investigation: Anna Rzucidło-Hymczak, Hubert Hymczak, Dariusz Plicner.

Methodology: Anna Rzucidło-Hymczak, Dariusz Plicner.

Project administration: Anna Rzucidło-Hymczak.

Resources: Hubert Hymczak, Anna Kędziora, Bogusław Kapelak, Rafał Drwiła.

Supervision: Anna Rzucidło-Hymczak, Dariusz Plicner.

Validation: Anna Rzucidło-Hymczak, Dariusz Plicner.

Writing – original draft: Anna Rzucidło-Hymczak, Dariusz Plicner.

Writing – review & editing: Anna Rzucidło-Hymczak, Hubert Hymczak, Anna Kędziora, Bogusław Kapelak, Rafał Drwiła, Dariusz Plicner.

References

1. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: Epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:516. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1258-4> PMID: 26573915
2. Ong GKB, Reidy TJ, Huk MD, Lane FR. *Clostridium difficile* colitis: A clinical review. *Am J Surg*. 2017; 213(3):565–571. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.10.035> PMID: 28131326
3. Urbina Soto L, García Ávila S, Córdoba Alonso AI, Roiz Mesones MP, Arnaiz García AM, Valero Díaz de Lamadrid MC. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: An increased problem. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147(12):543–546. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.026> PMID: 27823794
4. Borgmann S, Kist M, Jakobiak T, Reil M, Scholz E, von Eichel-Streiber C, et al. Increased number of *Clostridium difficile* infections and prevalence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveill*. 2008; 13(49):19057. <https://doi.org/10.2807/ese.13.49.19057-en> PMID: 19081002
5. Gelijs AC, Moskowitz AJ, Acker MA, Argenziano M, Geller NL, Puskas JD, et al. Management practices and major infections after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(4):372–381. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.052> PMID: 25060372
6. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019; 14:8. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3> PMID: 30858872
7. Rzucidło-Hymczak A, Hymczak H, Olechowska-Jarząb A, Gorczyca A, Kapelak B, Drwiła R, et al. *Clostridioides difficile* infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes—retrospective study. *PeerJ*. 2020; 8:e9972. <https://doi.org/10.7717/peerj.9972> PMID: 33062429
8. Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2017; 49(1):7–15. PMID: 28298660

9. Sun DQ, Zheng CF, Bin Lu F, Van Poucke S, Chen XM, Chen YP, et al. Serum lactate level accurately predicts mortality in critically ill patients with cirrhosis with acute kidney injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(11):1361–1367. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001189> PMID: 29916857
10. Ben-Hamouda N, Haesler L, Liaudet L. Hyperlactatemia and lactic acidosis in the critically ill patient. *Rev Med Suisse*. 2013; 9(410): 2335–2340 PMID: 24416982
11. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis [Internet]. StatPearls. 2020 [cited 2020 Feb 16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262026>
12. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: Determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 2006; 10(6):R167. <https://doi.org/10.1186/cc5113> PMID: 17134504
13. Lange H, Toivola A. Warning signals in acute abdominal disorders. Lactate is the best marker of mesenteric ischemia. *Lakartidningen*. 1997; 94(20):1893–1896 PMID: 9190479
14. Kintu-Luwaga R, Galukande M, Owori FN. Serum lactate and phosphate as biomarkers of intestinal ischemia in a Ugandan tertiary hospital: A cross-sectional study. *Int J Emerg Med*. 2013 Dec 4; 6(1):44. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-6-44> PMID: 24304560
15. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Allerberger F, Bouza E, Coia JE, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 Suppl 2:S1–26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418> PMID: 24118601
16. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146(2):455–460. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.003> PMID: 23507124
17. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003; 123(5):1361–1366. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1361> PMID: 12740248
18. Marty P, Roquilly A, Vallée F, Luzzi A, Ferré F, Fourcade O, et al. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in intensive care unit: An observational study. *Ann Intensive Care*. 2013; 3(1):3. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-3> PMID: 23398782
19. Zante B, Reichenspurner H, Kubik M, Kluge S, Schefold JC, Pfortmueller CA. Base excess is superior to lactate-levels in prediction of ICU mortality after cardiac surgery. *PLoS One*. 2018; 13(10):e0205309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205309> PMID: 30289956
20. Kirkwood KA, Gulack BC, Iribarne A, Bowdish ME, Greco G, Lou Mayer M, et al. A multi-institutional cohort study confirming the risks of *Clostridium difficile* infection associated with prolonged antibiotic prophylaxis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155(2):670–678.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.09.089> PMID: 29102205
21. Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16 Suppl 1(Suppl1):S27–36. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253> PMID: 22701840
22. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53(1):5–33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314> PMID: 29029110
23. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(7):1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6> PMID: 30945014
24. Crabtree T, Aitchison D, Meyers BF, Tymkew H, Smith JR, Guthrie TJ, et al. *Clostridium Difficile* in Cardiac Surgery: Risk Factors and Impact on Postoperative Outcome. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83(4):1396–1402. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.10.067> PMID: 17383346
25. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36(2):132–141. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.39> PMID: 25632995
26. Kamboj M, Gennarelli RL, Brite J, Sepkowitz K, Lipitz-Snyderman A. Risk for *clostridioides difficile* infection among older adults with cancer. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25(9):1683–1689. <https://doi.org/10.3201/eid2509.181142> PMID: 31442017
27. Lemaire A, Dombrovskiy V, Batsides G, Scholz P, Solina A, Brownstone N, et al. The Effect of *Clostridium difficile* Infection on Cardiac Surgery Outcomes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16(1):24–28. <https://doi.org/10.1089/sur.2013.097> PMID: 25402213

28. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sfera TJ, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection antibiotics: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(9):1951–1961. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt129> PMID: 23620467
29. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: Pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14(10):609–620. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.108> PMID: 27573580
30. Yarushina YN, Kolotova GB, Rudnov VA, Bagin VA. Risk Factors for diarrhea associated with *Clostridium difficile* in patients at a clinical hospital. *Ter Arkh*. 2019; 91(11):20–25. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000337> PMID: 32598605
31. Šuljagić V, Milenković B, Perić A, Jovanović D, Begović-Kuprešanin V, Starčević S, et al. Healthcare associated *Clostridioides difficile* infection in adult surgical and medical patients hospitalized in tertiary hospital in Belgrade, Serbia: a seven years prospective cohort study. *Libyan J Med*. 2020; 15:1708639. <https://doi.org/10.1080/19932820.2019.1708639> PMID: 31905110

V. Podsumowanie i wnioski

Praca 1. *Clostridioides difficile* infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes- retrospective study

Omówienie wyników

Spośród 6,198 operowanych pacjentów u 70 (1,1%) potwierdzono CDI. Pacjenci z CDI byli starsi w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana wieku: 73,0 vs 67,0; $P = 0,005$). Nie było związku pomiędzy płcią a wystąpieniem zachorowania ($P = 0,595$). Wykazano, że czynnikami ryzyka CDI były: wyższa punktacja ryzyka w skali EUROScore ($P < 0,001$), przewlekłe choroby towarzyszące, w tym miażdżyca, choroba wieńcowa oraz choroba nowotworowa ($P = 0,012$, $P = 0,036$, $P = 0,05$) oraz przyjmowanie przed zabiegiem leków takich jak: PPI, statyny, β -blokery, kwas acetylosalicylowy ($P = 0,008$, $P = 0,012$, $P = 0,004$, $P = 0,001$). Pacjenci z biegunką o etiologii CD częściej byli hospitalizowani w okresie 6 miesięcy poprzedzającej operację ($P = 0,001$).

Najczęściej przeprowadzanymi zabiegami kardiochirurgicznymi były operacje zastawkowe i pomostowanie aortalno-wieńcowe (41,4% i 35,7%). Rodzaj operacji kardiochirurgicznej, tryb przeprowadzania zabiegu, czas zakleszczenia aorty i krążenia pozaustrojowego, wielkość drenażu pooperacyjnego oraz ilość przetaczanych preparatów krwiopochodnych nie miały wpływu na wystąpienie CDI. Pacjenci z biegunką o etiologii CD częściej otrzymywali w szpitalu antybiotyki inne niż profilaktyka okołooperacyjna ($P = 0,014$). Bezpośrednio przed operacją oraz we wczesnym okresie po zabiegu (w ciągu pierwszych 24 h) obserwowano u nich niższy poziom leukocytów w morfologii krwi ($P = 0,007$, $P = 0,007$). Ponadto w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym pacjenci z CDI mieli znamienne wyższy poziom glukozy ($P < 0,001$).

Ciężki przebieg CDI obserwowano u 48,6% pacjentów. U 5 (7,1%) chorych przebieg infekcji miał charakter piorunujący. Wszyscy pacjenci z CDI leczeni byli antybiotykami (doustnym metronidazolem, doustną wankomycyną lub doustną wankomycyną z dożylnym metronidazolem). Nie stosowano w leczeniu fidaksony. U 2 pacjentów przeprowadzono zabieg przeszczepienia mikrobioty jelitowej z powodu nawrotów choroby.

Nie było różnicy w częstości zachorowania na CDI w poszczególnych latach. Obserwowano z kolei sezonowość miesięczną zachorowania. Najwięcej przypadków choroby zanotowano w

marcu ($n = 14$; 20%), a najmniej w styczniu ($n = 2$; 3%) ($P = 0,038$ między marcem a resztą miesięcy).

U 9 (12,9%) pacjentów obserwowano nawroty CDI podczas hospitalizacji. Średni czas nawrotu wynosił $27,7 \pm 11,8$ dni od pierwszego epizodu choroby. Nawroty CDI obserwowano częściej u otyłych pacjentów, z wysokim poziomem glukozy w pierwszej dobie po zabiegu oraz wysokim poziomem białka C-reaktywnego w trakcie pierwszego epizodu biegunki ($P = 0,005$, $P = 0,030$, $P = 0,009$). Ponadto nawroty obserwowano częściej u pacjentów z chorobą wieńcową oraz z cukrzycą ($P = 0,049$, $P = 0,025$).

Pacjenci z CDI częściej umierali w porównaniu do grupy kontrolnej (15 (21,4%) vs 7 (9,6%), $P = 0,050$). Mediana liczby dni między rozpoznaniem choroby a zgonem wynosiła 14,0 (4,0-25,0). Czynnikiem ryzyka zgonu były: nagły tryb operacji, przedłużony czas pobytu na oddziale intensywnej terapii, dłuższy czas mechanicznej wentylacji, wysoki poziom leukocytów oraz dodatni posiew z krwi w trakcie CDI ($P = 0,05$, $P = 0,041$, $P = 0,004$, $P = 0,007$, $P = 0,005$).

Dyskusja

Zakażenia o etiologii CD stanowią duży problem w opiece szpitalnej na całym świecie. Szacuje się, że zapadalność na CDI w oddziałach kardiochirurgicznych wynosi 0,75-3% (28,31,32). W omawianej pracy u 1,1% operowanych pacjentów wystąpiło CDI.

Najbardziej znanym czynnikiem ryzyka zachorowania na biegunkę o etiologii CD, podkreślanym w wielu publikacjach jest wiek >65 roku życia, co również wykazano w tym badaniu (25,32,33,34). Pacjenci z CDI również częściej posiadają przewlekłe choroby współistniejące (25,34,35). W przedstawionej pracy choroba nowotworowa, miażdżyca i choroba niedokrwienna serca korelowały z wystąpieniem CDI. Ponadto pacjenci z CDI istotnie częściej otrzymywali statyny, β -blokery i kwas acetylosalicylowy. Zależność tę można wytłumaczyć faktem, że powyższe leki są stosowane w leczeniu chorób, które sprzyjają wystąpieniu CDI. W podobny sposób można wyjaśnić związek między wyższą punktacją EUROScore (opartą na wieku i chorobach współistniejących) i rozwojem CDI.

CDI znamienne częściej występowało u osób z niskim poziomem leukocytów w morfologii krwi. W pracy Kelly i wsp. wykazano ważną rolę neutrofili w odpowiedzi immunologicznej przeciwko toksynie A CD (36). Neutropenia sprzyja zachorowaniu na CDI a infekcja ta może

mieć ciężki przebieg zagrażający życiu (37). W prezentowanej pracy nie określano jednak poziomu neutrofili, analizowano jedynie ogólną liczbę krwinek białych.

Cukrzyca również stanowi znany czynnik ryzyka rozwoju CDI (34). W badaniu naszym nie udowodniono jednak, by cukrzyca zwiększała ryzyko biegunki o etiologii CD. Wykazano z kolei, że hiperglikemia > 180 mg/dL we wczesnym okresie pooperacyjnym sprzyja wystąpieniu zachorowania. Jest to również zgodne z innymi badaniami (28,35).

Niektóre prace sugerują związek między stosowaniem PPI a rozwojem CDI (33,34,38,39). Z kolei inne publikacje nie potwierdzają tych doniesień (40). W naszej pracy pacjenci otrzymujący PPI częściej chorowali na CDI. Mechanizm odpowiedzialny za rozwój biegunki o etiologii CD u pacjentów stosujących PPI pozostaje niejasny. Przypuszcza się, że zwiększenie pH żołądka powoduje zmiany w mikrobiomie przewodu pokarmowego, które umożliwiają przeżycie wegetatywnym formom CD. Potrzebne są jednak dalsze badania w tym zakresie (39).

Kolejnym, ważnym czynnikiem ryzyka zachorowania na CDI jest wcześniejsza hospitalizacja oraz szerokospektralna, przedłużona antybiotykoterapia. Wiadomo bowiem, że zarodniki CD mogą pozostawać w środowisku szpitalnym przez kilka miesięcy i są trudne do usunięcia za pomocą tradycyjnych środków dezynfekujących (2). Transmisja CD w zakładach opieki zdrowotnej odbywa się za pośrednictwem rąk personelu, pacjentów, a także środowiska szpitalnego (2,3). Hospitalizacja zwiększa szansę nabycia CD, natomiast antybiotykoterapia i związane z tym zmiany w mikrobiocie przewodu pokarmowego zwiększają ryzyko progresji do objawowego zakażenia i rozwoju CDI. W naszej pracy pacjenci którzy zachorowali na CDI częściej byli hospitalizowani w okresie 6 miesięcy poprzedzającym zabieg, ponadto podczas hospitalizacji związanej już z samym zabiegiem operacyjnym znamiennie częściej otrzymywali w szpitalu antybiotyki inne niż profilaktyka okołooperacyjna. Warto dodać, że najczęściej stosowanymi antybiotykami u pacjentów z CDI były cefazolina, ceftriakson oraz fluorochinolony. W innych pracach również wykazano związek tych antybiotyków z dużym ryzykiem rozwoju CDI (33,41).

Ciekawym faktem jest stwierdzona na naszym Oddziale sezonowość infekcji CD. Zaobserwowano znamienny wzrost CDI w marcu. Szczyt CDI w okresie wczesnowiosennym mógł być związany ze zwiększoną konsumpcją antybiotyków w populacji ogólnej w okresie zimowych przeziębień. Podobny wzorzec zachorowań charakteryzujący się wzrostem wiosną

i niższą częstością infekcji w miesiącach letnich i jesiennych, a także związek CDI ze stosowaniem antybiotyków wykazano w innych badaniach (41,42).

Warto dodać, że w przedstawionej pracy duża liczba pacjentów otrzymywała metronidazol w leczeniu CDI. Analiza zachorowań na CDI u pacjentów kardiochirurgicznych dotyczyła bowiem lat 2014-2016, a leczenie CDI było zgodne z obowiązującymi wówczas zaleceniami z 2010 roku (10). Aktualne wytyczne podkreślają, że metronidazol ma mniejszą skuteczność w porównaniu z wankomycyną i rekomendują stosowanie wankomycyny zamiast metronidazolu w leczeniu CDI (9).

Jednym z najtrudniejszych aspektów CDI pozostają nawroty choroby, w różnych publikacjach oceniane nawet na 15-35 % (25,26). W naszym ośrodku u 13% pacjentów po zakończeniu leczenia pierwszego epizodu CDI odnotowaliśmy nawrót choroby. Rozbieżność ta prawdopodobnie wynika z faktu, że odnotowywano tylko nawroty, które pojawiły się w szpitalu, podczas tej samej hospitalizacji co zabieg operacyjny. Podobnie jak Predrag i wsp., wykazaliśmy związek nawrotów CDI z wysokim poziomem białka C-reaktywnego podczas pierwszego epizodu biegunki (43).

Dane dotyczące śmiertelności pacjentów, którzy zachorowali na CDI operacjach kardiochirurgicznych wahają się w przedziale 2,5 -27,7% (31,32). Jest to wynik znacznie wyższy niż ogólna średnia zgonów wewnątrzszpitalnych po operacji kardiochirurgicznej (1-4%) (44). W naszym badaniu śmiertelność pacjentów z CDI wynosiła 21,4%. Czynniki ryzyka zgonu były podobne jak w innych pracach (28,31,32,34,42). Ciekawym faktem jest, że pacjenci którzy byli hospitalizowani w okresie 6 miesięcy poprzedzającym zabieg częściej po operacji chorowali na CDI, ale jednocześnie częściej przeżywali. Nagły tryb operacji był skorelowany z wyższą śmiertelnością, a wcześniejsza hospitalizacja wpływała na niższą śmiertelność. Mogło to wynikać z faktu, iż wcześniejsza hospitalizacja, często związana była z diagnostyką i kwalifikacją do zabiegu, pozwalała poddać się pacjentowi planowemu zabiegowi chirurgicznemu w jak najlepszym stanie, w przeciwieństwie do procedur nagłych.

Przedstawione badanie ma kilka ograniczeń. Praca miała charakter jednoośrodkowy i retrospektywny, była oparta na analizie dostępnej dokumentacji medycznej. Zapadalność na CDI po zabiegach kardiochirurgicznych mogła być wyższa, ze względu na brak informacji dotyczących ewentualnego wystąpienia choroby, po wypisie pacjenta ze szpitala. Liczebność badanej grupy była ograniczona, a pacjenci uczestniczący w badaniu bardzo niejednorodni,

jednak badana grupa była reprezentatywna dla chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym.

Wnioski

1. W pracy tej nie wykazano żadnych specyficznych dla operacji kardiochirurgicznej czynników ryzyka CDI. Czynniki ryzyka wystąpienia zachorowania były podobne jak w publikacjach dotyczących pacjentów niekardiochirurgicznych.
2. Czynniki ryzyka nawrotów CDI były: otyłość, choroba wieńcowa, cukrzyca, hiperglikemia w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym oraz wysoki poziom białka C-reaktywnego w trakcie pierwszego epizodu CDI.
3. Wykazano że czynnikami ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego w przebiegu CDI były: operacja w trybie nagłym, przedłużony czas pobytu na oddziale intensywnej terapii, dłuższy czas mechanicznej wentylacji, wysoki poziom leukocytów oraz dodatnie posiewy z krwi.

Praca 2. Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery

Omówienie wyników

Spośród 12,235 analizowanych pacjentów, u 143 (1,2%) potwierdzono CDI. Pacjenci z biegunką o etiologii CD byli starsi w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana wieku: 71,0 vs 67,0; $P < 0,001$). Dodatkowo znamienne częściej w wywiadzie mieli rozpoznaną chorobę nowotworową ($P = 0,048$).

Analiza gazometrii krwi tętniczej wykazała, że pacjenci z CDI mieli niższe pH oraz większy niedobór zasad w porównaniu z grupą kontrolną. Tę zależność obserwowano przez cały okres badania, jakkolwiek znamiennej różnicy odnotowano dla pH tylko w okresie przed operacją ($P = 0,001$) a dla BE przez cały okres badania ($P < 0,001$, $P = 0,004$, $P = 0,012$, $P = 0,001$, $P = 0,016$, $P = 0,001$). U osób z CDI zarówno w trakcie zabiegu operacyjnego jak i przez cały okres obserwacji po zabiegu, utrzymywało się podwyższone stężenie mleczanu > 2 mmol/l. Poziom mleczanu > 4 mmol/l, u osób z CDI, obserwowano znamienne częściej niż w grupie kontrolnej w trakcie zabiegu operacyjnego ($P = 0,027$) oraz 4 i 12 h po operacji ($P = 0,004$, $P = 0,001$). Również w grupie pacjentów bez CDI w trakcie zabiegu operacyjnego odnotowano najwyższy poziom mleczanu, jednakże u tych osób obserwowano po zabiegu stopniowy powrót mleczanu do normy. W przeciwieństwie do pacjentów z CDI w grupie kontrolnej wrastał jednocześnie klirens mleczanów, co sprzyjało normalizacji poziomu mleczanu. U osób z CDI klirens mleczanów w okresie 0-4 h i 0-12 h po zabiegu pozostawał znamienne niższy ($P = 0,003$, $P = 0,006$). Ponadto u pacjentów z biegunką CD częściej niż w grupie kontrolnej odnotowano podwyższony poziom glukozy, wyniki znamienne statystycznie uzyskano w trakcie operacji oraz bezpośrednio i 4 h po zabiegu ($P = 0,032$, $P = 0,040$, $P = 0,019$).

Nie zaobserwowano różnicy dotyczącej rodzaju operacji kardiochirurgicznej, między analizowanymi grupami chorych ($P = 0,448$). Najczęściej przeprowadzanymi zabiegami zarówno u pacjentów z biegunką CD jak i u chorych bez CDI były operacje zastawkowe i pomostowanie aortalno-wieńcowe. W obu grupach chorych nie było różnicy dotyczącej stosowanej antybiotykowej profilaktyki okołoperacyjnej ($P = 0,537$).

Dodatkowo osoby, u których w przebiegu pooperacyjnym wystąpiło CDI, byli częściej poddawani operacji w trybie nagłym, odnotowano u nich znamienne dłuższy czas krążenia

pozaustrojowego, częściej wymagały ponownej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii po wypisie na oddział zachowawczy ($P < 0,001$, $P = 0,010$, $P = 0,003$). W pacjentów z CDI, w trakcie hospitalizacji, częściej odnotowano infekcje towarzyszące, takie jak: zakażenie rany operacyjnej, zapalenie płuc i posocznice ($P = 0,033$, $P = 0,033$ i $P = 0,001$). Osoby te oprócz profilaktyki okołoperacyjnej otrzymywali dodatkowe antybiotyki ($P < 0,001$). U osób z CDI znamienne częściej stosowano ceftriakson oraz piperacylinę z tazobaktamem ($P < 0,001$, $P = 0,015$). Ponadto odnotowano dłuższą medianę pobytu w szpitalu pacjentów z CDI, w porównaniu do grupy kontrolnej (22 dni [14,00–41,00] vs 7 dni [6,00–9,75]; $P < 0,001$).

Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia CDI były: starszy wiek pacjenta (OR 1,045; 95% CI 1,020–1,070; $P < 0,001$), operacja przeprowadzona w trybie pilnym (OR 2,755; 95% CI 1,565–4,848; $P < 0,001$), stosowanie antybiotyków innych niż profilaktyka okołoperacyjna (OR 2,778; 95% CI 1,690–4,565; $P < 0,001$), niższy klirens mleczanów w okresie 0-12 h po operacji (OR 0,996; 95% CI 0,994–0,999; $P = 0,013$) oraz wysokie stężenie mleczanów w trakcie operacji (OR 2,387; 95% CI 1,155–4,933; $P = 0,019$).

Dyskusja

Nie znaleźliśmy badań oceniających wpływ zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej na występowanie CDI po zabiegach kardiochirurgicznych. W niniejszej pracy badano hipotezę, że okołoperacyjne nieprawidłowości kwasowo-zasadowe, w tym zaburzenia mleczanowe, mogą przewidywać prawdopodobieństwo wystąpienia CDI u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych.

Hiperlaktatemia jest częstym zjawiskiem w kardiochirurgii, dotyczy około 10 do 20% pacjentów (45). Mleczan jest produktem redukcji pirogronianu (który powstaje podczas fizjologicznego procesu glikolizy) przez enzym dehydrogenazę mleczanową. Kwas mlekowy, który powstaje podczas procesów fizjologicznych, jest szybko usuwany przez wątrobę i nerki. Jednakże w stanach krytycznych, związanych z niedotlenieniem tkanek i metabolizmem beztlenowym, dochodzi do kumulacji pirogronianu i nadprodukcji mleczanu. Podwyższony poziom mleczanu może również wynikać z jego zmniejszonego klirensu (45,46,47).

Istnieje wiele potencjalnych przyczyn podwyższonego stężenia mleczanu u pacjentów kardiochirurgicznych. Jedną z nich może być hipoperfuzja tkanek i niedostarczenie wystarczającej ilości tlenu podczas krążenia pozaustrojowego. Innymi przyczynami mogą być niewydolność nerek, wstrząs, nadmierna podaż roztworu Ringera, zastosowanie

katecholamin (45). Podwyższone stężenie mleczanu, które rozwija się śródoperacyjnie lub w ciągu pierwszych 6 h po zabiegu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem gorszych wyników pooperacyjnych, wydłużeniem pobytu w szpitalu i zgonem pacjentów kardiochirurgicznych. Natomiast późne wystąpienie hiperlaktatemii jest związane z łagodnym przebiegiem pooperacyjnym (45).

W pracy tej wykazano, że pacjenci z CDI mieli po operacji kardiochirurgicznej wyższy poziom mleczanu w porównaniu grupą kontrolną. Znamienne statystycznie różnice wystąpiły 4, 8 i 12 h po zabiegu. Ponadto pacjenci z biegunką o etiologii CD mieli obniżony klirens mleczanu w ciągu 12 h po zabiegu, co dodatkowo sprzyjało utrzymywaniu się wysokiego stężenia mleczanu. Warto zauważyć, że pracy Hajjar i wsp. wykazano, że wysoki poziom mleczanu pod koniec operacji kardiochirurgicznej oraz w okresie pooperacyjnym może pomóc zidentyfikować pacjentów z gorszymi wynikami pooperacyjnymi, w tym z wyższym wskaźnikiem 30-dniowej śmiertelności (48). Podobnie Maillet i wsp. udowodnił, że poziom mleczanu $> 3\text{ mmol/l}$, u pacjentów przy przyjęciu na oddział intensywnej terapii, pozwala zidentyfikować populację zagrożoną większą zachorowalnością i śmiertelnością po operacji kardiochirurgicznej (49). W niniejszej pracy nie badano wpływu hiperlaktatemii na śmiertelność po operacjach kardiochirurgicznych, ale wykazano, że zarówno wczesny jak i późny wzrost stężenia mleczanu a także obniżony klirens mleczanów może wpłynąć na występowanie CDI.

W badaniu wykazano również, że osoby z podwyższonym poziomem glukozy podczas operacji i we wczesnym okresie pooperacyjnym (do 4 h po zabiegu) były bardziej narażone na rozwój CDI. To odkrycie jest zgodne z wynikami badania Kirkwooda i wsp., który wykazał powiązanie hiperglikemii ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CDI (35). Podobnie Gelijns i wsp. udowodnił, że hiperglikemia stresowa była związana z poważną infekcją po operacji kardiochirurgicznej (28). Należy podkreślić, że nasze badanie nie wykazało, iż cukrzyca jest związana z ryzykiem zachorowania na CDI, udowodniono to tylko dla wysokiego poziomu glukozy. Hiperglikemia powoduje dysfunkcję immunologiczną organizmu (między innymi upośledzenie funkcji neutrofili, zaburzenie układu oksydacyjnego oraz odpowiedzi humoralnej) i sprzyja większej częstości infekcji (50). Dlatego obowiązujące wytyczne zalecają rygorystyczną kontrolę glikemii w okresie pooperacyjnym w celu ograniczenia infekcji u pacjentów kardiochirurgicznych (51).

Powszechnie wiadomo, że choroby współistniejące zwiększają ryzyko wystąpienia CDI. Istnieją dowody, że czynniki takie jak: starszy wiek, nieswoiste choroby zapalne jelit, operacje chirurgiczne na przewodzie pokarmowym i niekompetencja immunologiczna spowodowana nowotworami złośliwymi, przeszczepami, przewlekłymi chorobami nerek i terapią immunosupresyjną, wiążą się ze zwiększoną częstością występowania CDI (13,34,52,53). Nasze wyniki potwierdzają niektóre z tych ustaleń. W badaniu wykazano, że starszy wiek pacjenta oraz nowotwory złośliwe w wywiadzie wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CDI po zabiegu kardiochirurgicznym.

Podobnie tryb przeprowadzanej operacji, czas trwania krążenia pozaustrojowego, pobyt na oddziale intensywnej terapii były ważnymi predyktorami wystąpienia CDI. W niniejszej pracy znamieną większość przypadków CDI miała miejsce po operacji przeprowadzanej w trybie nagłym. To odkrycie jest zgodne z wynikami Lemaire i wsp., który również wykazał znaczącą rolę nagłej (nieplanowej) operacji dla rozwoju CDI (54).

Z kolei Gelijns i wsp., udowodnił, że dłuższy czas krążenia pozaustrojowego może mieć wpływ na poważną infekcję (w tym również CDI) po zabiegach kardiochirurgicznych (28). Większość doniesień potwierdza przedstawione w niniejszym badaniu stwierdzenie, że długotrwała hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii może być istotnym predyktorem CDI u chorych chirurgicznych (55,56). Wynikać to może z faktu, iż pacjenci którzy wymagają pobytu na oddziale intensywnej terapii to chorzy w gorszym stanie ogólnym, mający więcej chorób współistniejących lub koinfekcji, otrzymujący dodatkowe leczenie, w tym również leczenie antybakteryjne.

Udowodniono, że ryzyko CDI znacznie wzrasta wraz z wielokrotną i długotrwałą ekspozycją pacjenta na antybiotyki, zwłaszcza te o szerokim spektrum działania (54,57).

Prawidłowa mikrobiota jelitowa zapewnia odporność przed rozwojem CDI, z kolei zaburzenie mikroflory przewodu pokarmowego (poprzez leczenie antybiotykami), umożliwia CD namnażanie się w jelitach (58). W pracy nie wykazano aby obie grupy pacjentów różniły się stosowaną antybiotykową profilaktyką okołoperacyjną. W obu grupach chorych w profilaktyce okołozabiegowej najczęściej stosowana była cefazolina- cefalosporyna I generacji. Niektórzy pacjenci otrzymali jednak dodatkowy antybiotyk/ antybiotyki z powodu towarzyszących infekcji innych niż CDI. Wykazano, że te osoby miały większą szansę rozwoju CDI. Należy podkreślić, że większość antybiotyków może prowadzić do wystąpienia CDI. Najczęściej jest to jednak spowodowane przez klindamycynę, cefalosporyny III

generacji, fluorochinolony i penicyliny o szerokim spektrum działania (57). Analiza stosowanych po zabiegu kardiochirurgicznym antybiotyków wykazała, że ceftriakson (cefalosporyna III generacji) oraz piperacylina z tazobaktamem (szerokospektralna penicilina) były antybiotykami najbardziej skorelowanymi z rozwojem CDI. Powyższe antybiotyki były stosowane w leczeniu infekcji towarzyszących, takich jak: zakażenie rany operacyjnej, zapalenie płuc i posocznica.

W pracy wykazano również, że nabycie CDI po zabiegu kardiochirurgicznym znamienne wydłuża czas pobytu w szpitalu takiego pacjenta. Dodatkowo być może wiąże się to z wyższymi kosztami hospitalizacji (jednak takiej zależności nie badano).

Podobnie jak poprzednie badanie ma ono kilka ograniczeń. Jest to również praca retrospektywna, oparta na analizie dostępnej dokumentacji medycznej. Niejasny jest związek między CDI a towarzyszącymi infekcjami, ponieważ nie zebrano informacji na temat kolejności rozwoju tych infekcji. W pracy założono, że pacjenci, u których rozwinęła się towarzysząca infekcja, byli leczeni antybiotykami i w związku z tym byli bardziej podatni na wystąpienie CDI. Jednak nie wiadomo, które infekcje (zakażenie rany operacyjnej, zapalenie płuc lub posocznica) czy CDI rozwinęło się jako pierwsze. Również ostrożnie należy interpretować informację, że CDI wydłuża pobyt pacjenta w szpitalu, ponieważ nie brano pod uwagę innych zdarzeń niepożądanych i powikłań pozabiegowych, które mogły mieć wpływ na wydłużenie hospitalizacji. Największym ograniczeniem badania pozostaje brak zbadania potencjalnych przyczyn hiperlaktatemii u pacjentów po operacji kardiochirurgicznej.

Wnioski

1. Prezentowane badanie jest pierwszym, w którym oceniano związek pomiędzy okołooperacyjnymi zmianami równowagi kwasowo-zasadowej a ryzykiem wystąpienia CDI u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych. Wykazano, że okołooperacyjny wzrost stężenia mleczanów, glukozy oraz zmniejszony klirens mleczanów mogą być niezależnymi predyktorami wystąpienia CDI w analizowanej grupie pacjentów.

2. Ponadto wykazano ryzyko wystąpienia CDI u pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym dla takich czynników jak: starszy wiek pacjenta, choroba nowotworowa w wywiadzie, operacja przeprowadzona w trybie nagłym, dłuższy czas krążenia pozaustrojowego, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, infekcje towarzyszące oraz użycie antybiotyków innych niż profilaktyka okołooperacyjna.

VI. Streszczenie

Wprowadzenie

Clostridioides difficile (CD) jest najczęstszą przyczyną zakaźnej biegunki szpitalnej i trzecią najczęstszą poważną infekcją (po zapaleniu płuc i posocznicy) po operacji kardiochirurgicznej. W ostatnich latach, szczególnie w krajach rozwiniętych, wzrosła częstość występowania infekcji związanych z zakażeniem CD (*Clostridioides difficile* Infection - CDI). Jednocześnie zwiększonej zapadalności towarzyszy często cięższy przebieg choroby oraz jej wyższa śmiertelność. Jest to związane z pojawieniem się nowego hiperwirulentnego, epidemicznego szczepu NAP 1 (North American Pulsed Type 1. CDI jest w dużej mierze konsekwencją stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii, przedłużonej hospitalizacji a także zwiększaniem się, wraz z rozwojem medycyny, liczby pacjentów będących osobami z grupy ryzyka rozwoju CDI.

Niewiele jest badań analizujących przebieg CDI w okresie okołooperacyjnym u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, a te opublikowane, były przeprowadzone na niewielkich grupach chorych. W związku z czym czynniki ryzyka wystąpienia tej choroby po operacji kardiochirurgicznej, powikłania i ryzyko zgonu, pozostają nie w pełni zbadane i wyjaśnione.

Cel pracy

W pracy pierwszej celem badania była ocena czynników ryzyka, przebiegu oraz następstw związanych z CDI, u pacjentów poddanych operacjom kardiochirurgicznym.

W pracy drugiej celem badania była analiza zależności między okołooperacyjnymi wynikami badań gazometrycznych krwi tętniczej i prawdopodobieństwem wystąpienia CDI, u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych.

Metodyka

Prace miały charakter retrospektywny i były realizowane w oparciu o dokumentację medyczną pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym w Oddziale Klinicznym Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, w latach 2014-2019. Kryteria rozpoznania CDI były zgodne z obowiązującymi wytycznymi. Rozpoznanie mikrobiologiczne stawiano na podstawie stwierdzenia obecności toksyn CD w nieuformowanym kale. Przeprowadzano dwustopniową diagnostykę CDI- badanie antygeny dehydrogenazy glutaminianowej (Glutamate Dehydrogenase Antigen -

GDH), a następnie obecności toksyn A/B, w nieuformowanym kale. Próbkę stolca analizowano w szpitalnej Pracowni Mikrobiologii za pomocą testu immunoenzymatycznego: C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE test (TECHLAB Inc., Orlando, USA).

W pracy pierwszej poddano szczegółowej analizie 70 pacjentów, u których rozpoznano CDI. Pacjentów tych porównano z grupą 73 chorych, u których wykluczono CDI. Analizie poddano znane czynniki ryzyka wystąpienia choroby, takie jak: wiek powyżej 65 roku życia, płeć, wcześniejsze hospitalizacje, choroby współistniejące, farmakoterapię, w tym przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej i antybiotyków, czas pobytu w oddziale intensywnej terapii oraz czas stosowania wentylacji mechanicznej. Poza analizą uznanych powszechnie czynników ryzyka CDI podjęto próbę ustalenia innych predyktorów wystąpienia choroby, swoistych dla operacji kardiochirurgicznych, takich jak: rodzaj i tryb przeprowadzanego zabiegu operacyjnego, czas trwania zakleszczenia aorty i krążenia pozaustrojowego, punktację ryzyka w skali EUROScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) oraz wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Dodatkowo w pierwszej dobie po operacji oceniano: ilość przetaczanych preparatów krwiopochodnych, wielkość drenażu pooperacyjnego, wartości parametrów morfotycznych krwi oraz poziom glukozy. W badaniu oceniano przebieg infekcji, powikłania, w tym nawroty oraz zgony wewnątrzszpitalne w przebiegu choroby.

W pracy drugiej poddano szczegółowej analizie 143 pacjentów, u których w przebiegu pooperacyjnym potwierdzono CDI. Pacjentów tych porównano z grupą kolejno operowanych, w tym samym czasie, 200 pacjentów bez biegunki. U wszystkich osób analizowano szczegółowo zmiany parametrów równowagi kwasowo-zasadowej i ich wpływ na wystąpienie CDI. Badanie gazometryczne krwi tętniczej pobierano kilkakrotnie: przed operacją, w trakcie trwania zabiegu, bezpośrednio po, a następnie w odstępach 4, 8 i 12 h po operacji. W poszczególnych punktach czasowych porównywano wartości pH, PaCO₂, PaO₂, niedobór zasad, jak również poziom mleczanów i glukozy. Wyliczano również procentową zmianę stężenia mleczanów wg wzoru: $[(\text{początkowe stężenie mleczanu} - \text{kolejne stężenie mleczanu}) / \text{początkowe stężenie mleczanu}] \times 100\%$, którą w skrócie nazwano kliresem mleczanu.

Wyniki

W pracy pierwszej wykazano, że czynnikami ryzyka wystąpienia CDI były: starszy wiek, wyższa punktacja ryzyka w skali EUROScore, przewlekłe choroby towarzyszące (w tym choroba nowotworowa), przyjmowanie leków (w tym inhibitorów pompy protonowej). Rodzaj operacji kardiochirurgicznej, tryb przeprowadzania zabiegu, czas zakleszczenia aorty i czas krążenia pozaustrojowego, wielkość drenażu pooperacyjnego a także ilość przetaczanych preparatów krwiopochodnych nie miały wpływu na wystąpienie zachorowania. Nawroty choroby obserwowano częściej u otyłych pacjentów, z wysokim poziomem glukozy w pierwszej dobie po zabiegu oraz wysokim poziomem białka C-reaktywnego w trakcie pierwszego epizodu biegunki. Ponadto nawroty obserwowano częściej u pacjentów z chorobą wieńcową oraz z cukrzycą. Pacjenci z CDI znamienne częściej umierali w porównaniu z grupą kontrolną. Czynnikami ryzyka zgonów były: nagły tryb operacji, przedłużony czas pobytu na oddziale intensywnej terapii, dłuższy czas mechanicznej wentylacji oraz wysoki poziom leukocytów w trakcie biegunki.

W pracy drugiej wykazano, że osoby z CDI miały w badaniu gazometrycznym, przez cały okres badania, niższy poziom pH oraz większy niedobór zasad w porównaniu z grupą kontrolną. W tej grupie pacjentów obserwowano również podwyższone stężenia mleczanów w trakcie zabiegu operacyjnego oraz w 4, 8 i 12 h po operacji. Podobnie podwyższony poziom glukozy mierzony w trakcie operacji oraz bezpośrednio i 4 h po operacji występował znamienne częściej u pacjentów z CDI. Ponadto pacjenci z CDI mieli dłuższy czas krążenia pozaustrojowego, częściej wymagali ponownej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii po wypisie na oddział zachowawczy. W trakcie hospitalizacji częściej występowały u nich infekcje towarzyszące, a oprócz profilaktyki okołoperacyjnej częściej otrzymywali dodatkowe antybiotyki.

Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia CDI były: starszy wiek, operacja w trybie pilnym, użycie antybiotyków innych niż profilaktyka okołoperacyjna, zmniejszony klirens mleczanów pomiędzy pomiarem bezpośrednio po operacji a wynikiem w 12 h po zabiegu oraz wysokie stężenie mleczanów w trakcie operacji.

Wnioski

W pracy pierwszej nie wykazano żadnych specyficznych dla operacji kardiochirurgicznych czynników ryzyka wystąpienia CDI.

W pracy drugiej wykazano, że śródoperacyjne wysokie stężenie mleczanów oraz zmniejszony klirens mleczanów mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia CDI po operacjach kardiochirurgicznych.

Słowa kluczowe *Clostridioides difficile*, operacja kardiochirurgiczna, czynniki ryzyka, równowaga kwasowo-zasadowa, mleczany, klirens mleczanów

VII. Summary

Introduction

Clostridioides difficile (CD) is the most common cause of nosocomial diarrhea and is the third major infection (after pneumonia and bloodstream infections) following cardiac surgery. Recently, the incidence, severity and mortality of *Clostridioides difficile* infections (CDI) increased rapidly, especially in developed countries. This is related to the occurrence of a new hypervirulent epidemic strain NAP 1 (North American Pulsed Type 1). Known risk factors for CDI include advanced age, female gender, use of broad-spectrum antibiotics, use of proton pump inhibitors, chronic comorbidities, immunocompromised states and prolonged, multiple hospital stays. CDI occurs due to the use of broad-spectrum antibiotic therapy, prolonged hospital stay, and the increase in the number of patients who are at risk of developing CDI with the development of medicine.

There is little available data regarding CDI among patients who undergo cardiac surgery and these published studies had been conducted on small groups of patients. Therefore, the risk factors for CDI, complications and the risk of death in this group of patients are not fully understood. This prompted us to assess the incidence of hospital-acquired CDI after cardiac surgery, identify patient characteristics and identify risk factors for CDI development. Furthermore we evaluated the course of the disease and final outcomes for this group of patients.

Aim of the studies

The aim of the first study was to evaluate the risk factors, severity of the disease and final outcomes of CDI in patients after cardiac surgery.

The aim of the second study was to analyze the perioperative acid-base abnormalities including lactate disturbances and find their role in prediction of the probability of incidence of CDI in patients after cardiac procedures.

Methodology

These retrospective studies were performed by reviewing the medical records of 12,235 adult patients who underwent cardiac surgery in the Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology of John Paul II Hospital in Krakow from January 2014 to December 2019.

The diagnosis of CDI was consistent with current guidelines. A two-stage diagnosis was performed, first testing the GDH (Glutamate Dehydrogenase) antigen and then the presence of CD toxins (A/B) in unforned stools. Stool samples were analyzed in Department of Microbiology, Krakow Specialist Hospital, John Paul II, using the rapid enzyme immunoassays test C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE test (TECHLAB Inc., Orlando, USA).

The first study included 70 patients with postoperative diarrhea and diagnosed with CDI. The control group was comprised of 73 patients for whom CDI had been excluded. Known risk factors of CDI development, such as: age, gender, previous hospitalizations, comorbidities, pharmacotherapy, including proton pump inhibitors and antibiotics, length of stay in the intensive care unit and time of mechanical ventilation were analyzed. In addition, other potential predictors of CDI occurrence specific for cardiac surgery were assessed, such as type and timing of surgery, duration of aortic cross-clamp and cardiopulmonary bypass time, risk score in the EUROScore scale (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) and the left ventricular ejection fraction. Additionally, transfusion of blood products, postoperative drainage and laboratory parameters were analyzed. The course of the disease, complications, including relapses and in-hospital deaths were assessed.

In the second research, 143 patients with CDI were evaluated. The control group included 200 consecutive patients without CDI, who underwent cardiac surgery within the same period of observation. Changes in the acid-base balance, as well as lactate and glucose concentrations and their associations with the CDI occurrence were analyzed. Arterial blood gas were taken before the surgery, during the procedure, immediately after operation, and successively 4, 8 and 12 hours following the procedure. The lactate clearance was calculated according to the formula: $[(\text{lactate initial} - \text{lactate delayed}) / \text{lactate initial}] \times 100\%$.

Results

The first study showed that: older age, higher EUROScore, chronic comorbidities (including neoplasm), medications (including proton pump inhibitors) were the risk factors for CDI occurrence. The type and timing of cardiac surgery, aortic cross-clamp time and cardiopulmonary bypass time, the amount of postoperative drainage and transfused blood products did not affect the CDI occurrence. A relapse of the disease was observed more often in obese patients, with a high glucose level on the first day after surgery and a high level of C-reactive protein during the first episode of diarrhea. In addition, relapses of CDI were detected

more frequently in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. Patients with CDI significantly more often died than the control group. Emergent procedures, prolonged intensive care unit length of stay, extended mechanical ventilation and high white blood cell count during the diarrhea were associated with higher mortality in CDI patients.

The second study showed that patients with CDI had lower pH and higher base deficiency at each of the analyzed time points. Additionally, in these patients elevated lactate levels were observed during surgery and 4, 8 and 12 hours after procedure. Similarly, high glucose concentrations during surgery, immediately after procedure and 4 hours after operation were significantly more frequent in patients with CDI. Moreover, patients with CDI had longer cardiopulmonary bypass time and were more often readmitted to intensive care unit. During the hospitalization, they more often experienced associated infections and they received additional antibiotics. Multivariate logistic regression showed that independent risk factors for CDI were as follows: older age, emergent surgery, use of antibiotics other than perioperative prophylaxis, decreased lactate clearance between values immediately and 12 hours after surgery and intraoperative severe hyperlactatemia.

Conclusions

The first study did not reveal any specific cardiac surgery-related risk factors for CDI occurrence.

The second research found that perioperative high lactate level and decreased lactate clearance may predictors for the development of CDI after cardiac surgery.

Key words: *Clostridioides difficile*, cardiac surgery, risk factors, acid-base balance, lactate, lactate clearance

VIII. Piśmiennictwo

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child*. 1935;49:390-402.
2. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006;6:130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130.
3. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ*. 2004;171(1):51-58. doi: 10.1503/cmaj.1031189.
4. Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. Infect Dis Clin North Am. Colonization versus carriage of *Clostridium difficile*. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(1):13-28. doi: 10.1016/j.idc.2014.11.001.
5. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, Huber CA, Clements AC. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis*. 2015;15:516. doi: 10.1186/s12879-015-1258-4.
6. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis*. 2007;45(8):992-998. doi: 10.1086/521854.
7. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359:1932–1940. doi: 10.1056/NEJMra0707500.
8. Sopena N, Freixas N, Bella F, Pérez J, Hornero A, Limon E, Gudiol F, Pujol M; VINCat. *Clostridioides difficile* study group. Impact of a training program on the surveillance of *Clostridioides difficile* infection. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e231. doi: 10.1017/S0950268819001080.
9. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. 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):987-994. doi: 10.1093/cid/ciy149.

10. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431-455. doi: 10.1086/651706.
11. Ziółkowski G, Pawłowska I, Pełka S. Czynniki ryzyka infekcji *Clostridium difficile* w środowisku szpitalnym-doświadczenia własne. *Forum Zakażeń* 2016;7:233-240.
12. Lis Ł, Jerzak P, Konieczny A, Sroka M, Nociński-Rychlewska B, Podgórski P, Witkiewicz W, Hruby Z. Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(8):1081-1084. doi: 10.17219/acem/70809.
13. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, Goldman S, Wultańska D, Garlicki A, Biesiada G. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
14. Honda H, Kato H, Olsen MA, Reske KA, Senoh M, Fukuda T, Tagashira Y, Mahe C, Dubberke ER. *Clostridioides difficile* infection Japan study group. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients and associated mortality in Japan: a multi-centre prospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):350-357. doi: 10.1016/j.jhin.2019.09.012.
15. Karaoui WR, Rustam LBO, Bou Daher H, Rimmani HH, Rasheed SS, Matar GM, Mahfouz R, Araj GF, Zahreddine N, Kanj SS, Berger FK, Gärtner B, El Sabbagh R, Sharara AI. Incidence, outcome, and risk factors for recurrence of nosocomial *Clostridioides difficile* infection in adults: A prospective cohort study. *J Infect Public Health*. 2020;13(4):485-490. doi: 10.1016/j.jiph.2019.11.005.
16. Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T, Pawlik K, Deptuła A. Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Rekomendacje diagnostyki i terapii zakażeń. http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/clostridium-difficile-2018-3_12_net.pdf
17. Pietrzak A. Miejsce fidaksozyny w leczeniu zakażeń *Clostridium difficile*. *Forum Zakażeń*. 2017;8(2):103–109.

18. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):240–249. doi: 10.1016/j.gie.2013.03.1329.
19. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, Hu HM, Hsu PI, Wang JY, Wu DC. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019;118 Suppl 1:23-31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011.
20. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(8):693-702. doi: 10.1097/MCG.0000000000000046.
21. Bauer KA, Johnston JEW, Wenzler E, Goff DA, Cook CH, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Mangino JE. Impact of the NAP-1 strain on disease severity, mortality, and recurrence of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2017; 48:1-6. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.06.009.
22. López-Ureña D, Quesada-Gómez C, Montoya-Ramírez M, del Mar Gamboa-Coronado M, Somogyi T, Rodríguez C, Rodríguez-Cavallini E. Predominance and high antibiotic resistance of the emerging *Clostridium difficile* genotypes NAPCR1 and NAP9 in a Costa Rican hospital over a 2-year period without outbreaks. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5(5):e42. doi: 10.1038/emi.2016.38.
23. Doh YS, Kim YS, Jung HJ, Park YI, Mo JW, Sung H, Lee KJ, Seo YK, Moon JS, Hong SW. Long term clinical outcome of *clostridium difficile* infection in hospitalize patients: A Single Center Study. *Intest Res.* 2014;12(4):299-305. doi: 10.5217/ir.2014.12.4.299.
24. Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, Doherty JA, Hollands JM, Martinez E, McKinzie WE, Murphy T, Smith JR, Micek ST, Kollef MH. Analysis of 30-day mortality for *Clostridium difficile*-associated disease in the ICU setting. *Chest.* 2007;132(2):418-424. doi: 10.1378/chest.07-0202.
25. De Roo AC, Regenbogen SE. *Clostridium difficile* infection: an epidemiology update. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(2):49–57. doi: 10.1055/s-0040-1701229.
26. Dharbhamulla N, Abdelhady A, Domadia M, Patel S, Gaughan J, Roy S. Risk factors associated with recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Clin Med Res.* 2019;11(1):1–6. doi: 10.14740/jocmr3531w.

27. Ho M, Yang D, Wyle FA, Mulligan ME. Increased incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea following decreased restriction of antibiotic use. *Clin Infect Dis*. 1996;23:Suppl 1:102-106. doi: 10.1093/clinids/23.supplement_1.s102.
28. Gelijns AC, Moskowitz AJ, Acker MA, Argenziano M, Geller NL, Puskas JD, Perrault LP, Smith PK, Kron IL, Michler RE, Miller MA, Gardner TJ, Ascheim DD, Ailawadi G, Lackner P, Goldsmith LA, Robichaud S, Miller RA, Rose EA, Ferguson TB Jr, Horvath KA, Moquete EG, Parides MK, Bagiella E, O'Gara PT, Blackstone EH; Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN). Management practices and major infections after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):372-381. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.052.
29. Musa SA, Moran C, Thomson SJ, Cowan ML, McAnulty G, Grounds M, Rahman TM. *Clostridium difficile*–Associated Disease Acquired in the Cardiothoracic Intensive Care Unit. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(2):263–267. doi: 10.1053/j.jvca.2010.05.004.
30. Keshavamurthy S, Koch CG, Fraser TG, Gordon SM, Houghtaling PL, Soltesz EG, Blackstone EH, Pettersson GB. *Clostridium difficile* infection after cardiac surgery: prevalence, morbidity, mortality, and resource utilization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):3157-3165. e1-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.017.
31. Vondran M, Schack S, Garbade J, Binner C, Mende M, Rastan AJ, Borger MA, Schroeter T. Evaluation of risk factors for a fulminant *Clostridium difficile* infection after cardiac surgery: a single-center, retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):133. doi: 10.1186/s12871-018-0597-2.
32. Flagg A, Koch CG, Schiltz N, Chandran Pillai A, Gordon SM, Pettersson GB, Soltesz EG. Analysis of *Clostridium difficile* infections after cardiac surgery: epidemiologic and economic implications from national data. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):2404-2409. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.04.017.
33. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis*. 1990;162(3):678-684. doi: 10.1093/infdis/162.3.678.
34. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, Riley TV, Doi SA, Clements AC. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(2):132-141. doi: 10.1017/ice.2014.39.

35. Kirkwood KA, Gulack BC, Iribarne A, Bowdish ME, Greco G, Mayer ML, O'Sullivan K, Gelijns AC, Fumakia N, Ghanta RK, Raiten JM, Lala A, Ladowski JS, Blackstone EH, Parides MK, Moskowitz AJ, Horvath KA. A multi-institutional cohort study confirming the risks of *Clostridium difficile* infection associated with prolonged antibiotic prophylaxis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(2):670-678.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.089.
36. Kelly CP, Becker S, Linevsky JK, Joshi MA, O'Keane JC, Dickey BF, LaMont JT, Pothoulakis C. Neutrophil recruitment in *Clostridium difficile* toxin A enteritis in the rabbit. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1257-1265. doi: 10.1172/JCI117080.
37. Gorschlüter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):786-791. doi: 10.1086/322616.
38. Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for *Clostridium difficile* infections - an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *J Glob Health*. 2017;7(1):010417. doi: 10.7189/jogh.07.010417.
39. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(9):273-297. doi: 10.1177/2042098617715381.
40. Faleck DM, Salmasian H, Furuya EY, Larson EL, Abrams JA, Freedberg DE. Proton Pump Inhibitors Do Not Increase Risk for *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1641-1648. doi: 10.1038/ajg.2016.343.
41. Jachowicz E, Wałaszek M, Sulimka G, Maciejczak A, Zieńczuk W, Kołodziej D, Karaś J, Pobiega M, Wójkowska-Mach J. Long-Term antibiotic prophylaxis in urology and high incidence of *Clostridioides difficile* infections in surgical adult patients. *Microorganisms*. 2020;8(6):810. doi: 10.3390/microorganisms8060810.
42. Furuya-Kanamori L, McKenzie SJ, Yakob L, Clark J, Paterson DL, Riley TV, Clements AC. *Clostridium difficile* infection seasonality: patterns across hemispheres and continents - a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120730. doi: 10.1371/journal.pone.0120730.
43. Predrag S, Kuijper EJ, Nikola S, Vendrik KEW, Niko R. Recurrent community-acquired *Clostridium* (*Clostridioides*) *difficile* infection in Serbian children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(3):509-516. doi: 10.1007/s10096-019-03751-4.

44. Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, Halkos M. In-hospital mortality after cardiac surgery: patient characteristics, timing, and association with postoperative length of intensive care unit and hospital stay. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(4):1220-1225. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.040.
45. Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2017; 49(1):7–15.
46. Sun DQ, Zheng CF, Bin Lu F, Van Poucke S, Chen XM, Chen YP, Zhang L, Zheng MH. Serum lactate level accurately predicts mortality in critically ill patients with cirrhosis with acute kidney injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(11):1361–1367. doi: 10.1097/MEG.0000000000001189.
47. Ben-Hamouda N, Haesler L, Liaudet L. Hyperlactatemia and lactic acidosis in the critically ill patient. *Rev Med Suisse.* 2013; 9(410):2335–2340.
48. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, Galas FR. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(2):455– 460. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.003.
49. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003;123(5):1361–1366. doi: 10.1378/chest.123.5.1361.
50. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.
51. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):5–33. doi: 10.1093/ejcts/ezx314.
52. Crabtree T, Aitchison D, Meyers BF, Tymkew H, Smith JR, Guthrie TJ, Munfakh N, Moon MR, Pasque MK, Lawton J, Moazami N, Damiano RJ Jr. Clostridium Difficile in Cardiac Surgery: Risk Factors and Impact on Postoperative Outcome. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1396–1402. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.067.

53. Kamboj M, Gennarelli RL, Brite J, Sepkowitz K, Lipitz-Snyderman A. Risk for *Clostridioides difficile* infection among older adults with cancer. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(9):1683–1689. doi: 10.3201/eid2509.181142.
54. Lemaire A, Dombrovskiy V, Batsides G, Scholz P, Solina A, Brownstone N, Spotnitz A, Lee LY. The Effect of *Clostridium difficile* Infection on Cardiac Surgery Outcomes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(1):24–28. doi: 10.1089/sur.2013.097.
55. Yarushina YN, Kolotova GB, Rudnov VA, Bagin VA. Risk Factors for diarrhea associated with *Clostridium difficile* in patients at a clinical hospital. *Ter Arkh*. 2019; 91(11):20–25. Russian. doi: 10.26442/00403660.2019.11.000337.
56. Šuljagić V, Milenković B, Perić A, Jovanović D, Begović-Kuprešanin V, Starčević S, Tomić A, Vezmar Kovačević S, Dragojević-Simić V. Healthcare associated *Clostridioides difficile* infection in adult surgical and medical patients hospitalized in tertiary hospital in Belgrade, Serbia: a seven years prospective cohort study. *Libyan J Med*. 2020;15(1):1708639. doi: 10.1080/19932820.2019.1708639.
57. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ. Community-associated *Clostridium difficile* infection antibiotics: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(9):1951–1961. doi: 10.1093/jac/dkt129.
58. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: Pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(10):609–620. doi: 10.1038/nrmicro.2016.108.

IX. Wykaz skrótów

CCNA (ang. Cell Culture Cytotoxicity Neutralization Assay)- test neutralizacji cytotoksyczności komórkowej

CD- *Clostridioides difficile*

CDI (ang. *Clostridioides Difficile* Infection)- biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

EIA (ang. Enzyme Immunoassay)- badanie immunoenzymatyczne

ESCMID (ang. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)- Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych

GDH (ang. Glutamate Dehydrogenase)- dehydrogenaza glutaminianowa

IDSA (ang. Infectious Diseases Society of America)- Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych

NAAT (ang. Nucleic Acid Amplification Tests)- test amplifikacji kwasów nukleinowych

NAP 1 (ang. North American Pulsed Type 1)- hiperwirulentny epidemiczny szczep *Clostridioides difficile*

PPI- inhibitory pompy protonowej

SHEA (ang. Society for Healthcare Epidemiology of America)- Amerykańskie Towarzystwo Epidemiologii Opieki Zdrowotnej

X. Oświadczenia współautorów

Kraków, dnia 01.06.2021

Dr n. med. Hubert Hymczak
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
KSS im. J. Pawła II, Kraków, Polska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Clostridioides difficile* infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes— retrospective study. PeerJ. 2020;8:e9972. doi: 10.7717/peerj.9972.

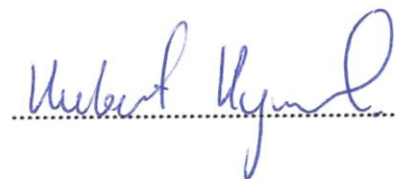
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10 % i polegał na:

- opracowaniu pomysłu badania
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Rzucidło-Hymczak jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Rzucidło-Hymczak polegający na:

- opracowaniu pomysłu badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



Kraków, dnia 01.06.2021

Prof. dr hab. n. med. Rafał Drwila
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
KSS im. J. Pawła II, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum, Kraków, Polska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Clostridioides difficile* infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes— retrospective study. PeerJ. 2020;8:e9972. doi: 10.7717/peerj.9972.

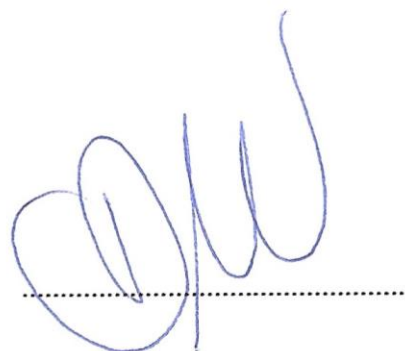
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5 % i polegał na:

- merytorycznej recenzji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Rzucidło-Hymczak jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Rzucidło-Hymczak polegający na:

- opracowaniu pomysłu badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



Kraków, dnia 01.06.2021

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak
Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń
i Transplantologii, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum, Kraków, Polska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Clostridioides difficile* infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes— retrospective study. PeerJ. 2020;8:e9972. doi: 10.7717/peerj.9972.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5 % i polegał na:

- merytorycznej recenzji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Rzucidło-Hymczak jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Rzucidło-Hymczak polegający na:

- opracowaniu pomysłu badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....

Kraków, dnia 01.06.2021

Dr hab. n. med. Dariusz Plicner
Krakowska Akademia im. Andrzeja
Frycza Modrzewskiego, Kraków, Polska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Clostridioides difficile* infection after cardiac surgery: Assessment of prevalence, risk factors and clinical outcomes— retrospective study. PeerJ. 2020;8:e9972. doi: 10.7717/peerj.9972.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10 % i polegał na:

- opracowaniu pomysłu badania
- interpretacji wyników
- merytorycznej recenzji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Rzucidło-Hymczak jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Rzucidło-Hymczak polegający na:

- opracowaniu pomysłu badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



Kraków, dnia 01.06.2021

Dr n. med. Hubert Hymczak

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
KSS im. J. Pawła II, Kraków, Polska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery. PLoS One. 2021;16(3):e0248512. doi: 10.1371/journal.pone.0248512.**

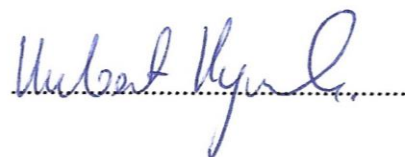
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10 % i polegał na:

- opracowaniu pomysłu badania
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Rzucidło-Hymczak jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Rzucidło-Hymczak polegający na:

- opracowaniu pomysłu badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



Kraków, dnia 01.06.2021

Prof. dr hab. n. med. Rafał Drwiła
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
KSS im. J. Pawła II, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum, Kraków, Polska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery. PLoS One. 2021;16(3):e0248512. doi: 10.1371/journal.pone.0248512.**

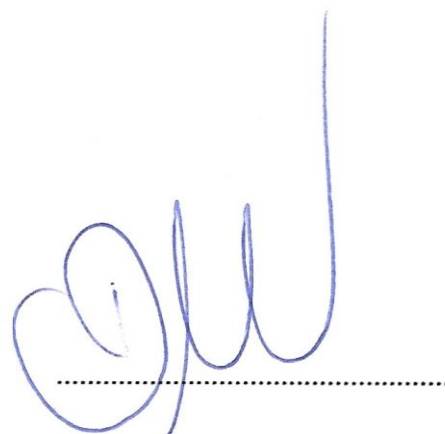
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5 % i polegał na:

- merytorycznej recenzji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Rzucidło-Hymczak jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Rzucidło-Hymczak polegający na:

- opracowaniu pomysłu badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



Kraków, dnia 01.06.2021

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak
Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń
i Transplantologii, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum, Kraków, Polska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery. PLoS One. 2021;16(3):e0248512. doi: 10.1371/journal.pone.0248512.**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5 % i polegał na:

- merytorycznej recenzji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Rzucidło-Hymczak jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Rzucidło-Hymczak polegający na:

- opracowaniu pomysłu badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



Kraków, dnia 01.06.2021

Dr hab. n. med. Dariusz Plicner
Krakowska Akademia im. Andrzeja
Frycza Modrzewskiego, Kraków, Polska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery. PLoS One. 2021;16(3):e0248512. doi: 10.1371/journal.pone.0248512.**

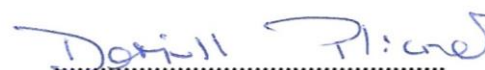
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10 % i polegał na:

- opracowaniu pomysłu badania
- interpretacji wyników
- merytorycznej recenzji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Rzucidło-Hymczak jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Rzucidło-Hymczak polegający na:

- opracowaniu pomysłu badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....