

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

BARBARA TIJARDOVIĆ

**ETIOLOGIJA INFEKTIVNIH GASTROENTEROKOLITISA U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U 2020. GODINI**

DIPLOMSKI RAD

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

Doc. prim. dr. sc. Anita Novak, dr.med.

Split, 18. listopad 2021.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

BARBARA TIJARDOVIĆ

**ETIOLOGIJA INFEKTIVNIH GASTROENTEROKOLITISA U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U 2020. GODINI**

DIPLOMSKI RAD

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

Doc. prim. dr. sc. Anita Novak, dr.med.

Split, 18. listopad 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij
FARMACIJA Sveučilište u Splitu, Republika
Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: Farmaceutska mikrobiologija
Tema rada: je odobrena na 70. sjednici Vijeća studija Farmacije, 8. sjednici Vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i 5. sjednici Vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: doc. dr. sc. Anita Novak
Pomoć pri izradi: doc. dr. sc. Anita Novak

Etiologija infektivnih gastroenterokolitisa u Kliničkom bolničkom centru Split u 2020. godini

Barbara Tijardović, broj indeksa 200

Sažetak:

Uvod: Od proljeva kao posljedice gastroenterokolitisa u svijetu svakog dana umre 2195 djece. Iako je stopa smrtnosti u posljednjih 15 godina smanjena i dalje predstavlja veliki zdravstveni problem. U nerazvijenim zemljama bolest se prenosi zbog nedostatka sanitarne infrastrukture, a u razvijenim zemljama nedovoljnom dezinfekcijom u bolničkim ustanovama i čestim putovanjima.

Ciljevi: istraživanja su utvrditi učestalost i raspodjelu bakterijskih i virusnih uzročnika enterokolitisa, koji su dokazani u uzorcima stolice pacijenata u Kliničkom bolničkom centru Split u 2020. godini te ispitati osjetljivost najčešćih bakterijskih patogena na antimikrobne lijekove.

Materijali i metode: retrospektivnim opažajnim istraživanjem analizirani su podatci prikupljeni iz arhive Kliničkog bolničkog centra Split u 2020. godini. Analizirani su svi bakterijski i virusni uzročnici enterokolitisa koji su dokazani u uzorcima stolice pacijenata (izuzev ponavljajućih sojeva u uzorcima istog pacijenta).

Rezultati: Ukupno je dokazano 843 patogena. Najčešće dokazani patogeni su *C. difficile* (47 %), *H. pylori* (22 %), *Campylobacter* spp (11 %), Rotavirus (8 %) i *Salmonella* spp (5 %). Od ukupnog broja dokazanih patogena, norovirusa je bilo 3 %, dok su EPEC i adenovirusi zastupljeni sa po 2 %, a EHEC sa svega 1 %. Preostalih 0,4 % patogena su *C. upsaliensis*, *Aeromonas hydrophilia* i *Yersinia enterocolitica*, od kojih je svaki zastupljen sa po jednim izolatom. Većina izolata *C. jejuni* i *C. coli* bila je dobro osjetljiva na makrolide (99 i 94 % ispitanih izolata), ali je pokazala visoku rezistenciju na kinolone (79 i 71 % ispitanih izolata). Ispitivanje osjetljivosti salmonela na antibiotike pokazalo je visoku osjetljivost izolata na trimetoprim-sulfametoksazol (100 %), kloramfenikol (98 %) i ciprofloksacin (77 %). Nešto niža osjetljivost bila je na ampicilin (60 %) i amoksisicilin/klavulansku kiselinu (65 %).

Zaključci: Najčešći uzročnik proljeva u ispitivanom razdoblju je *C. difficile*. Najčešće izolirani bakterijski patogen je *Campylobacter* spp. Izolati *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* imaju visoku rezistenciju na kinolone. Najčešći virusni uzročnik proljeva je rotavirus. Učestalost pojedinih uzročnika proljeva se mijenja s obzirom na dob pacijenata

Ključne riječi: Enterokolitis, *C. difficile*, rotavirus, antimikrobna rezistencija

Rad sadrži: 75 stranica, 61 sliku i 31 referencu

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. Prof. dr. sc. Marija Tonkić, predsjednik
2. Prof. dr. sc. Ivana Goić-Barišić, član
3. Doc. dr. sc. Anita Novak, član-mentor

Datum obrane: 18. listopada 2020.

Rad je u tiskanom i u elektroničkom obliku (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Medical School and Faculty of Chemistry and
Technology Integrated Undergraduate and Graduate
Study of Pharmacy University of Split, Republic of
Croatia

Scientific area: Biomedical Sciences
Scientific field: Pharmacy
Teaching subject: Pharmaceutical microbiology
Thesis subject: was approved at the 70th session of the Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, the 8th session of the Council of Faculty of Chemistry and Technology and at the 5th session of the Faculty Council of School of Medicine
Faculty of Medicine Mentor: doc. dr. sc. Anita Novak
Technical assistance: doc. dr. sc. Anita Novak

Etiology of infective gastroenterocolitis in University Hospital of Split in 2020.

Barbara Tijardović, indeks number 200

Summary:

Background: Diarrhea as an result of gastroenterocolitis kills 2195 children every day. Although the death rate has decreased in the last 15 years, it is still a major problem for the healthcare system. In undeveloped countries, the disease is transmitted due to lack of sanitary infrastructure, while in developed countries by insufficient disinfection in hospitals and with frequent travelling.

Objectives: The aim of the research is to determine the frequency and distribution of bacterial and viral causes of enterocolitis, which were proven in the stool samples of patients at the University Hospital of Split in 2020. and to examine the susceptibility of the most common bacterial pathogens to antimicrobial drugs.

Materials and methods: A retrospective perceptual study was performed to analyze data collected from the archive of University Hospital of Split in 2020. All bacterial and viral causes of enterocolitis that were proven in the patients's stool samples (except for recurrent strains in the samples of the same patient) were analyzed.

Results: A total of 843 pathogens were detected. The most commonly detected pathogens are *C. difficile* (47 %), *H. pylori* (22 %), *Campylobacter* spp (11 %), Rotavirus (8 %) and *Salmonella* spp (5 %). Of the total number of detected pathogens, norovirus was 3 %, while EPEC and adenoviruses were represented by 2 %, and EHEC with only 1 %. The remaining 0.4 % of pathogens are *C. upsaliensis*, *Aeromonas hydrophilia* and *Yersinia enterocolitica*, each of which is represented by one isolate. Most isolates of *C. jejuni* and *C. coli* were well susceptible to macrolides (99 and 94 % of the tested isolates), but showed high resistance to quinolones (79 and 71 % of the tested isolates). Antimicrobial susceptibility testing for salmonella showed high susceptibility of isolates to trimethoprim-sulfamethoxazole (100 %), chloramphenicol (98 %) and ciprofloxacin (77 %). Slightly lower susceptibility was to ampicillin (60 %) and amoxicillin/ clavulanic acid (65 %).

Conclusions: The most common cause of diarrhea in the study period was *C. difficile*. The most commonly isolated bacterial pathogen is *Campylobacter* spp. Isolates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* have high resistance to quinolones. The most common viral cause of diarrhea is rotavirus. The frequency of individual causes of diarrhea varies with the age of the patients.

Key words: Enterocolitis, *C. difficile*, antimicrobial resistance

Thesis contains: 75 pages, 61 figures and 31 references

Original in: Croatian

Defence Committee:

1. Prof. Marija Tonkić, MD, PhD, president
2. Prof. Ivana Goić-Barišić, MD, PhD, member
3. Ass prof. Anita Novak, MD, PhD, member-supervisor

Defence date: October 18nd, 2020.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of School of Medicine Split, Šoltanska 2.

Zahvala...

*Mama...hvala ti na svemu što si učinila za mene,
što si se odricala i trudila da mi nikad ništa ne fali,
što si me učinila osobom koja sam danas...bez tebe ovo ne bi bilo moguće.*

Hvala svima koji su me podržavali i bili uz mene u dobrim i lošim trenucima.

*Hvala mojoj mentorici Aniti Novak na velikom strpljenju i pomoći pri pisanju ovog
diplomskog rada.*

A sada, život piše nove stranice...

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	9
1.1. Infektivni gastroenterokolitis.....	1
1.2. <i>Campylobacter</i> spp.....	3
1.2. Enterohemoragična i enteropatogena <i>Escherichia coli</i> (EHEC i EPEC).....	4
1.4. <i>Salmonella</i> spp.....	5
1.5. <i>Clostridioides difficile</i>	6
1.6. Rotavirusi, adenovirusi i norovirusi	7
1.7. <i>Helicobacter pylori</i>	9
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	10
3. MATERIJALI I METODE.....	12
4. REZULTATI	14
4.0. Raspodjela dijagnosticiranih patogena	15
4.1. <i>Campylobacter jejuni</i>	16
4.1.1. Demografski podatci	16
4.1.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	17
4.1.3. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima.....	17
4.1.4. Uputne dijagnoze pacijenata s <i>C. jejuni</i> infekcijom	18
4.1.5. Osjetljivost <i>C. jejuni</i> na antibiotike.....	19
4.2. <i>Campylobacter coli</i>	20
4.2.1. Demografski podatci	20
4.2.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	21
4.2.3. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima.....	21
4.2.4. Uputne dijagnoze pacijenata s <i>C. coli</i> infekcijom.....	22
4.2.5. Osjetljivost <i>C. coli</i> na antibiotike	23
4.3. Enterohemoragična i enteropatogena <i>E.coli</i>	24
4.3.1.0. Enterohemoragična <i>E.coli</i> (EHEC)	24
4.3.1.1. Demografski podatci.....	25
4.3.1.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	26
4.3.1.3. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima	26
4.3.1.4. Uputne dijagnoze pacijenata s EHEC infekcijom	27
4.3.2.0. Enteropatogena <i>E.coli</i> (EPEC)	28
4.3.2.1. Demografski podatci.....	29
4.3.2.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	30
4.3.2.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima	30
4.3.2.4. Uputne dijagnoze pacijenata s EPEC infekcijom	31

4.4. <i>Salmonella</i> spp.....	32
4.4.1. Demografski podatci	33
4.4.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	34
4.4.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima	34
4.4.4. Uputne dijagnoze pacijenata sa <i>Salmonella</i> infekcijom	35
4.4.5. Osjetljivost izolata <i>Salmonella</i> na antibiotike.....	36
4.5. <i>Rotavirus</i> , <i>Adenovirus</i> i <i>Norovirus</i>	37
4.5.0. Raspodjela izoliranih virusa	37
4.5.1. <i>Rotavirus</i>	38
4.5.1.1. Demografski podatci.....	38
4.5.1.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	39
4.5.1.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima	39
4.5.1.4. Uputne dijagnoze pacijenata s rotavirusnom infekcijom	40
4.5.2. <i>Adenovirus</i>	41
4.5.2.1. Demografski podatci.....	41
4.5.2.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	42
4.5.2.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima	42
4.5.2.4. Uputne dijagnozne pacijenata s adenovirusnom infekcijom	43
4.5.3. <i>Norovirus</i>	44
4.5.3.1. Demografski podatci.....	44
4.5.3.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	45
4.5.3.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima	45
4.5.3.4. Uputne dijagnozne pacijenata s norovirusnom infekcijom	46
4.6. <i>Helicobacter pylori</i>	47
4.6.1. Demografski podaci.....	47
4.6.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	48
4.6.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima	48
4.6.4. Uputne dijagnozne pacijenata s <i>H. pylori</i> infekcijom	49
4.7. <i>Clostridioides difficile</i>	50
4.7.1. Demografski podaci.....	50
4.7.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja	51
4.7.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima	52
4.7.4. Uputne dijagnozne pacijenata s <i>C. difficile</i> infekcijom	53
4.7.5. Mikrobiološke karakteristike sojeva <i>C. difficile</i>	54
5. RASPRAVA.....	55
6. ZAKLJUČCI	59

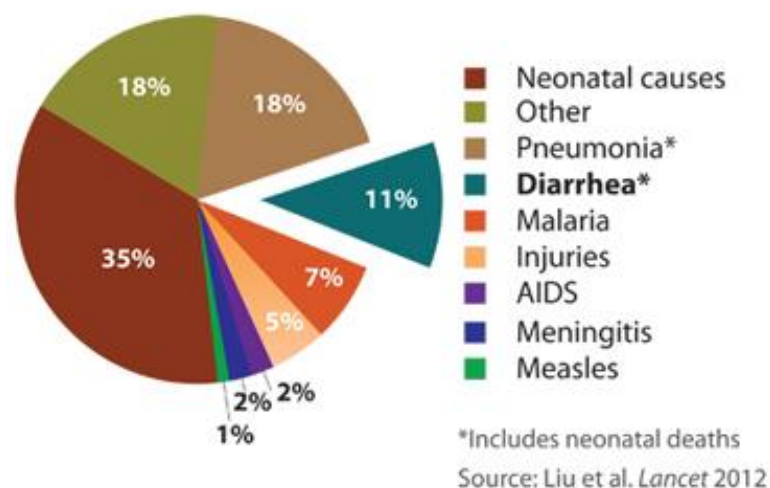
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	61
8. SAŽETAK.....	65
9. SUMMARY	67
10. ŽIVOTOPIS.....	69

1. UVOD

1.1. Infektivni gastroenterokolitis

Gastroenterokolitis se definira kao upalna bolest želuca, tankog crijeva i kolona, najčešće infektivne etiologije, koja može rezultirati širokim rasponom simptoma od asimptomatskih infekcija, preko blagih simptoma, do po život opasnih stanja koja mogu uzrokovati smrt. Glavni simptom bolesti je proljev.

Populacije s povećanim rizikom od smrtnih ishoda su djeca, imunokompromitirane i starije osobe. Procjenjuje se da je 2015. godine bilo 2,39 milijardi epizoda proljeva na globalnoj razini, što je rezultiralo s 1,31 milijuna smrtnih slučajeva. Od toga je 957,5 milijuna epizoda proljeva bilo u dječjoj dobi, a 499 000 je završilo sa smrtnim ishodom djece mlađe od 5 godina. Između 2005. i 2015., smrtnost zbog proljeva općenito je smanjena za 20,8 %, a u dječjoj dobi za 34,3 %. Ipak, proljevi su i dalje značajan zdravstveni problem, posebno u zemljama u razvoju (1). Svakodnevno, od proljeva sa smrtnim ishodom oboli 2195 djece (što je značajno više od smrtnosti zbog AIDS-a, malarije i ospica zajedno) (3). Osobito je vulnerabilna skupina HIV pozitivne djece čija je stopa smrtnosti zbog proljeva 11 puta veća. Posljednjih 20 godina, primjenjuju se mnoge učinkovite mjere prevencije proljeva (npr. cijepljenje protiv rotavirusa, promicanje dojenja te osiguranje pitke vode i sanitarnih čvorova) što je dugoročno učinkovito i isplativo (3).



Slika 1. Globalni uzroci smrtnosti djece. **Izvor:** Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE i sur. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.

Danas je najveći problem kontrola proljeva u nerazvijenim zemljama subsaharske Afrike i Azije, gdje se bolest širi puno brže i lakše nego u razvijenim zemljama. Do kontaminacije vode dolazi zbog loših i neadekvatnih sanitarnih čvorova, koji se često nalaze u blizini izvora vode. Poljoprivrednici tu vodu koriste za zalijevanje usjeva, ali i za piće, što dovodi do brzog prijenosa bolesti. Također, defekacija zaraženih divljih životinja u blizini izvora vode, dovodi do njene kontaminacije (3). Osim loših higijenskih uvjeta, postoje i drugi čimbenici rizika koji povećavaju smrtnost od infektivnog proljeva, a to su: pothranjenost, prehrana dojenčadi umjetnom hranom umjesto majčinim mlijekom, ospice i deficijencija cinka (5). Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*, WHO) potiče vlade, ministre zdravstva, ne-vladine i humanitarne organizacije da osiguraju cjepivo protiv rotavirusa, saniraju infrastrukturu i educiraju populaciju o važnosti higijene (3).

U razvijenim zemljama, glavni načini prijenosa su česta putovanja, kontakt sa zaraženim osobama u zdravstvenim ustanovama, neadekvatna dezinfekcija bolničkih instrumenata, konzumacija potencijalno kontaminirane hrane (sirovo meso, jaja, školjke, nepasterizirano mlijeko, sokovi) i vode (bazeni, jezera, rijeke, potoci), kontakt sa životinjama (kućni ljubimci, zoološki vrtovi, farme) kao i kontakt sa zaraženim osobama (4).

Proljev može biti infektivne (virusi, bakterije, paraziti) i neinfektivne (trovanje hranom, kronične bolesti, alergije na hranu) etiologije. Različiti patogeni i stanja prezentiraju se sličnim kliničkim simptomima, uključujući vodentast proljev bez krvi, povraćanje i vrućicu.

Virusni proljevi su najčešće vodenasti i imaju ograničeno trajanje (2 do 6 dana). Opći simptomi mogu varirati od vrlo blagih do jake mučnine, povraćanja, grčeva u truhu, glavobolje, mijalgije i vrućice. Glavni cilj liječenja je održavanje dobre hidracije. Virusne proljeve najčešće uzrokuju norovirusi, rotavirusi, crijevni adenovirus i astrovirusi.

Tri najčešća bakterijska uzročnika akutnog infektivnog proljeva su *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter* spp. Ostali važni bakterijski uzročnici su *E. coli*, *Vibrio parahemolyticus* i *Yersinia enterocolitica*.

Akutni proljev je definiran kao proljev koji traje manje od 14 dana te se, uz iznimku proljeva koje uzrokuju neki sojevi *E. coli* i *Vibrio* spp., većina bakterijskih proljeva manifestira kliničkom slikom enterokolitisa. Bakterijske proljeve obično prate grčevi u truhu. Najčešće se liječe simptomatski, nadoknadom tekućine i elektrolita, uz iznimnu primjenu antibiotika (2).

1.2. Campylobacter spp

Kampilobakter je najčešća bakterija koja se prenosi hranom, a najveća incidencija kampilobakterioza je u visoko razvijenim zemljama. To je zoonotski patogen koji se često povezuje sa pticama i domaćim životinjama (6). *Campylobacter coli* i *Campylobacter jejuni* uzrokuju uglavnom enteritise, a povremeno i sustavne infekcije. U SAD-u se svake godine zabilježi oko 2 milijuna infekcija.

Glavni uzročnik proljeva je *C. jejuni*. Najbolje raste na 42° C, stoga dobro preživljava u peradi zbog njihove visoke tjelesne temperature. Infekcija se prenosi oralnim putem unosom hrane, vode ili kontaktom s inficiranim životinjama ili životinjskim produktima. Iz mesa peradi se izolira 10 puta češće nego salmonele. Također se može naći u vodi, svježem mlijeku i različitim životinjama (ovcama, govedima, svinjama i gmazovima).

Klinički se bolest manifestira kao akutni nastup grčevitih bolova u trbuhu, profuzni proljev (koji može biti izrazito krvav), glavobolja, slabost i vrućica. Bolest obično prolazi unutar 5-8 dana, ali ponekad traje i duže. Druge vrste kampilobaktera se rijetko izoliraju u ljudi. Primjer je *C. upsaliensis* koji se izolira u pasa, a ponekad uzrokuje proljev u ljudi (7).

1.2. Enterohemoragična i enteropatogena *Escherichia coli* (EHEC i EPEC)

E. coli je dio normalne crijevne mikrobiote. Djeluje kao patogen kad dospije izvan područja u kojima je uobičajena flora. Najčešća mjesta klinički značajnih infekcija su mokraćni i žučni sustav te druga mjesta u trbušnoj šupljini (7). Voda je najčešći medij prijenosa bolesti, posebno u zemljama u razvoju. EHEC je povezana s velikim epidemijama, na koje otpada 2,5 milijuna slučajeva prijenosa vodom, dok infekcije putem hrane čine 48 % (6). Proljev mogu uzrokovati brojni sojevi *E. coli* koji se temeljem mehanizama virulencije dijele u pet velikih skupina: enterotoksični (ETEC), enteroagregacijski (EagEC), enteropatogeni (EPEC) i enterohemoragični (EHEC) sojevi (2).

Enteropatogena *E. coli* važan je uzročnik proljeva u djece mlađe od 5 godina i češća je u zemljama u razvoju (2). Ovi sojevi se prenose kontaminiranom hranom ili vodom i među djecom u vrtićima. Infekcija uzrokuje težak, vodenast proljev, povraćanje i povišenu tjelesnu temperaturu, što je obično samoograničavajuće, ali može postati dugotrajno i kronično. Antibioticima se može skratiti trajanje proljeva i liječiti kronični proljev. Kod teškog proljeva, najvažnija je nadoknada tekućine i elektrolita.

Enterohemoragični sojevi (EHEC) stvaraju verotoksin (VT1 i VT2) ili toksin sličan Shiga toksinu (Shiga-like toksin 1 i Shiga-like toksin 2) koji uzrokuje staničnu smrt. Neki sojevi stvaraju toksin koji oštećuje endotel krvnih žila crijeva i glomerula, uzrokujući hemoragični kolitis i hemolitičko-uremični sindrom. To je bolest koja uzrokuje akutno zatajenje bubrega, mikroangiopatsku hemolitičku anemiju i trombocitopeniju. S ovim sindromom načešće se povezuje soj O157:H7, iako i drugi sojevi mogu proizvoditi takav toksin. Bolest je najčešće povezana s ingestijom kontaminiranog mljevenog mesa koje nije dovoljno termički obrađeno. Rjeđe, bolest može nastati nakon konzumiranja nepasteriziranog mlijeka ili kontaminiranog gustog jabukovog soka, špinata, leće i majoneze. Ova infekcija se prvenstveno javlja u industrijaliziranim zemljama i češća je tijekom ljetnih mjeseci (7).

1.4. *Salmonella* spp.

Klasifikacija salmonela je jako složena jer postoji više od 2500 serotipova. Četiri serotipa koja uzrokuju crijevnu groznicu (antroponozu) i imaju najveći klinički i epidemiološki značaj su: *S. paratyphi* A (skupina A), *S. paratyphi* B (skupina B), *S. choleraesuis* (sero-skupina C1) i *S. typhi* (sero-skupina D). Više od 1400 ostalih salmonela (koje uzrokuju zooantroponoze) klasificirane su prema njihovom O-antigenu u grupe: A, B, C1, C2, D i E.

Prema kliničkoj slici, salmonele možemo podijeliti u tifusne (*S. typhi* i *S. paratyphi*) i netifusne salmonele koje prvenstveno uzrokuju gastroenteritis (najčešće *S. enteritidis* i *S. typhimurium*). Gastroenterokolitis je najčešća manifestacija infekcije salmonelom. U SAD-u najčešći uzročnici su *S. typhimurium* i *S. enteritidis*. Nakon ingestije, tijekom 8-48 sati javljaju se mučnina, glavobolja, povraćanje i profuzni proljev. Blaga vrućica je česta, ali obično prolazi za 2-3 dana (2, 7).

Većina netifusnih salmonela su patogeni životinja (npr: perad, svinje, glodavci, goveda, kućni ljubimci) koji čine rezervoar za infekcije ljudi. Izvori infekcije su hrana i voda kontaminirani salmonelama. Kontaminirana voda često uzrokuje eksplozivne epidemije. Mlijeko i mliječni proizvodi (sladoled, sir, puding), neadekvatna pasterizacija mlijeka, jaja peradi i termički nedovoljno obrađeno pileće meso, najčešći su izvor zaraze ljudi. Nadalje, hrana može biti kontaminirana fecesom simptomatskih pacijenata, ali i asimptomatskih kliconoša. Salmonele su osjetljive na želučanu kiselinu, pa je za infekciju potrebno 10^4 do 10^8 bakterija. Među rizičnim faktorima, koji osobu čine podložnijom za nastanak infekcije, nalaze se prethodna primjena antacida i antibiotika (koji mijenjaju crijevnu mikrobiotu) kao i stanja oslabljenog imuniteta (oboljeli od AIDS-a, transplantirani bolesnici, bolesnici sa srpastom anemijom). Većinu ovih enterokolitisa ne treba liječiti. Infekcije novorođenčadi uzrokovane *S. enteritidis* liječe se antibioticima, dok u ostalim slučajevima antimikrobna terapija može produžiti kliničke simptome i izlučivanje salmonela. Nadoknada tekućine i elektrolita je važna kod teškog proljeva (7).

1.5. *Clostridioides difficile*

C. difficile infekcija (CDI) vodeći je uzrok gastrointestinalnih bolesti povezanih s bolničkim liječenjem i predstavlja veliko opterećenje za zdravstveni sustav, s troškovima od 3,2 milijarde dolara godišnje u SAD-u (8, 9). Kada je fekalna flora izložena antibioticima širokog spektra, dolazi do prerastanja *C. difficile* koji stvara dva toksina, toksin A i toksin B, koji se vežu na stanice debelog crijeva i djeluju kao entero i citotoksin. Ponekad se može dokazati i treći toksin (binarni toksin), koji se povezuje s težom slikom bolesti (2). Incidencija CDI se povećava od 2000. godine, osobito u populaciji starijih osoba, koje su ili hospitalizirane ili nedavno otpuštene iz bolnice ili borave u ustanovama za skrb o starijim osobama (10). Prijenos infekcije u zdravstvenim ustanovama uglavnom je posljedica kontaminacije površina sporama, čiji su izvor zaraženi pacijenti ili bolničko osoblje. Najveći čimbenik rizika je izloženost antibioticima širokog spektra, koji mijenjaju sastav crijevne mikrobiote. Klindamicin je povezan s najvećom učestalošću, potom amoksicilin i cefalosporini. Ostali rizični faktori su: terapija malignoma, operacije gastrointestinalnog trakta, uoptreba klizmi i stimulansa crijeva, prehrana putem nazogastrične sonde i drugi komorbiditeti u starijih osoba (1, 2, 7). Spore je lako prenijeti rukama, odjećom i stetoskopima, gdje preživljavaju zbog svoje otpornosti na visoku temperature, alkohol, isušivanje i antibiotike (11, 12). Opisane su brojne bolničke epidemije, a javljaju se češće u jedinicama u kojima se često primjenjuje klindamicin. *C. difficile* uzrokuje cijeli spektar simptoma bolesti, od asimptomatskog kliconoštva do fulminantnog kolitisa. Proljev traje obično 5-10 dana nakon započinjanja antibiotske terapije. Međutim, proljev se može razviti i do 10 tjedana nakon završetka antibiotskog liječenja. Proljev je obično vodenast, s 5-15 stolica dnevno. Prisutni su bolovi u obliku grčeva u donjem dijelu trbuha, a smanjuju se nakon pražnjenja crijeva. U blagoj do umjerenoj bolesti pacijenti su subfebrilni. U teškoj bolesti, koja ima visoku stopu smrtnosti, moguća je pojava opstipacije, jake difuzne boli u abdomenu, oslabljenih zvukova crijevne peristaltike, distenzije trbuha, osjetljivosti na dodir i visoke temperatura. Kolonoskopskim pregledom vide se pseudomembrane, a pomoću kompjutorizirane tomografije (CT) jako zadebljanje stjenke debelog crijeva koje se naziva toksični megakolon. Prvi korak u liječenju blage bolesti je ukidanje antibiotika kako bi se omogućilo da se crijevo ponovno kolonizira normalnom crijevnom mikrobiotom i tako spriječi relaps bolesti. Pacijenti s blagom kliničkom slikom liječe se metronidazolom *per os*, a kod teških slika koristi se vankomicin, koji se primjenjuje s oprezom zbog povećanog rizika nastanka superinfekcije enterokokima rezistentnim na vankomicin. Odnedavno su dostupni

novi lijekovi, kao što je tolevamer koji veže toksine A i B. Kao i u svim slučajevima proljeva, potrebna je nadoknada vode i elektrolita (2).

1.6. Rotavirusi, adenovirusi i norovirusi

Rotavirusi su najvažniji uzročnici gastroenteritisa u prvim godinama života diljem svijeta. Procjene upućuju na 3 do 5 milijardi epizoda proljeva godišnje u djece u životnoj dobi do 5 godina u Africi, Aziji i Latinskoj Americi, što rezultira s oko milijun smrtnih ishoda. Razvijene zemlje imaju visok morbiditet, ali nisku stopu smrtnosti (2). Rotavirus se obično otkriva u 40 % bolničkih proljeva, iako postotak varira ovisno o geografskom položaju, dobu godine, zdravstvenoj zaštiti, dobi pacijenta i društveno-ekonomskom statusu (13). Djeca koja žive u Africi izložena su rotavirusu ranije nego djeca koja žive u Europi ili Aziji (13, 14). Nedostatna edukacija njegovatelja, kao i loša provedba smjernica Svjetske zdravstvene organizacije, značajni su čimbenici koji doprinose smrtnosti (15). U zemljama s visokim i srednjim dohotkom, u područjima s umjerenom klimom, rotavirusne infekcije prevladavaju u zimskim mjesecima. Nasuprot tome, u zemljama s niskim prihodima, u Africi i Aziji, cirkuliraju cijele godine (16, 17). Simptomatske infekcije su najčešće u djece u dobi od 6 mjeseci do 2 godine, a prijenos se odvija fekalno-oralnim putem. Do životne dobi od 3 godine, 90 % djece stječe protutijela. Mogu dobiti i odrasle osobe, najčešće od zaražene djece. Virus je otporan na pranje i mnoge uobičajene dezinficijense, dok ga klor inaktivira.

Tipični simptomi infekcije su vodensat proljev, vrućica, abdominalni bolovi i povraćanje što uzrokuje dehidraciju. Liječenje je simptomatsko, a cilj je nadoknada tekućine i izgubljenih elektrolita, intravenskim ili oralnim putem. Živo atenuirano peterovalentno rekombinantno humano-goveđe cjepivo (2006.) i živo atenuirano monovalentno humano rotavirusno cjepivo (2008.) su najbolja prevencija za smanjivanje globalne raširenosti rotavirusne bolesti (2, 7).

Procjenjuje se da norovirus uzrokuje 18 % gastroenteritisa u svim dobnim skupinama u svijetu. Kao rezultat cijepljenja protiv rotavirusa, u nekim zemljama je norovirus postao vodeći uzrok hospitalizacije djece s gastroenteritisom (18, 19). Međutim, on je još uvijek najvažniji uzročnik epidemijskog virusnog gastroenteritisa u odraslih osoba (2). Epidemije se pojavljuju tijekom čitave godine sa sezonskim vrhuncem u zimskim mjesecima. Simptomi bolesti uključuju proljev, mučninu, povraćanje, blago povišenu tjelesnu temperature,

abdominalne grčeve, glavobolju i malaksalost. Izlučivanje virusa može potrajati i do mjesec dana, a u visokim koncentracijama prisutan je i u povraćenom sadržaju. Fekalno-oralni put je primarni put prijenosa virusa. Infekcija se prenosi kontaminiranom hranom, vodom i s osobe na osobu. Norovirusi su relativno otporni na klor i na toplinu, stoga kuhanje kontaminirane hrane ne eliminira u potpunosti rizik od infekcije. Tipične su epidemije u zatvorenim sredinama kao što su zatvori, brodovi, starački domovi. Liječenje je simptomatsko (1, 2, 7).

Adenovirusi su rasprostranjeni širom svijeta. Prisutni su tijekom cijele godine i obično ne uzrokuju velike epidemije. Šire se izravnim kontaktom, fekalno-oralnim putem, kapljično ili putem onečišćenih površina. Dva tipa adenovirusa (40 i 41) uzrokuju gastroenteritis u dojenčadi i čine 5-15 % virusnih gastroenteritisa u djece u prvim godinama života. Simptomi bolesti su tipični za virusne proljeve. Za sada nema specifičnog liječenja adenovirusnih infekcije, najvažnije su potporne mjere nadoknade tekućine i elektrolita te mjere prevencije bolesti (1, 2, 7).

1.7. Helicobacter pylori

Otkriće *H. pylori*, kao uzroka peptičkog ulkusa, 1983.godine, olakšalo je liječenje ove nekada teške i iscrpljujuće bolesti, koja se danas uspješno liječi antibioticima. Nažalost sve više raste rezistencija *H. pylori* na antibiotike (1-3). Infekcija *H. pylori* glavni je uzrok kroničnog gastritisa i raka želuca (2, 6). U mnogim zemljama, učestalost *H. pylori* infekcije smanjuje se s povećanjem standarda života (4, 5). Prevalencija je najveća u Africi (79,1 %), Latinskoj Americi i Karibima (63,4 %) te u Aziji (54,7 %). Nasuprot tome, prevalencija je najniža u Sjevernoj Americi (37,1 %) i Oceaniji (24,4 %) (20). U većini regija, glavni put širenja je između članova obitelji (7). Akutna infekcija može uzrokovati bolest gornjeg gastrointestinalnog sustava s mučninom i bolovima; također mogu biti prisutni povraćanje i vrućica. Akutni simptomi mogu trajati od 1 do 2 tjedna (7). Najčešći simptomi su dispepsija, podrigivanje i žgaravica. Postoje različite preporuke za liječenje *H. pylori* infekcije, ali ni jedna nije potpuno učinkovita. Trojno liječenje uključuje lansoprazol ili omeprazol (inhibitore protonske pumpe, IPP), oralni amoksisilin i oralni klaritromicin tijekom 2 tjedna. Ovakvim protokolom postiže se izlječenje od 90 %. Ako je bolesnik alergičan na penicilin, umjesto amoksicilina koristi se metronidazol. IPP se mogu kombinirati s bizmutom i antibioticima, kao što su amoksisilin, klaritromicin, metronidazol, tetraciklin (2, 7).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovoga istraživanja su utvrditi učestalost i raspodjelu bakterijskih i virusnih uzročnika enterokolitisa, koji su dokazani u uzorcima stolice pacijenata u Kliničkom bolničkom centru Split u 2020. godini te ispitati osjetljivost najčešćih bakterijskih patogena na antimikrobne lijekove.

Hipoteze:

1. Najčešći uzročnik proljeva je *Clostridioides difficile*.
2. Najčešći virus koji uzrokuje proljeve je rotavirus.
3. Izolati *Campylobacter jejuni* imaju visoku rezistenciju na kinolone.

3. MATERIJALI I METODE

Provedeno je retrospektivno opažajno istraživanje u kojemu su analizirani podatci prikupljeni iz arhive Kliničkog zavoda za mikrobiologiju i parazitologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.

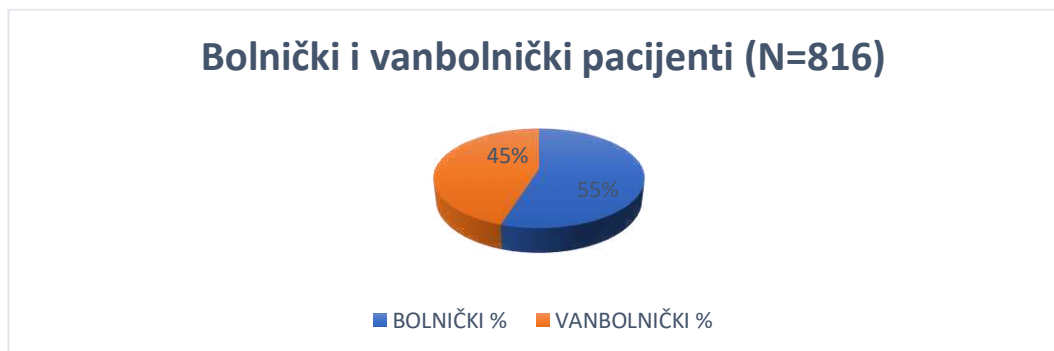
U istraživanje su konsektivno uključeni svi bakterijski i virusni patogeni dokazani u uzorcima stolice pacijenata (izuzev ponavljajućih, tkz. „copy“ sojeva), dostupni podatci o pacijentima kao i rezultati ispitivanja osjetljivosti izoliranih gastrointestinalnih patogena na antimikrobne lijekove u razdoblju od 1. siječnja 2020. godine do 31. prosinca 2020. godine.

Podatci su uneseni u programski paket Microsoft Office Excel za izradu tabličnog prikaza te obrađeni u programu Med Calc za Windows, verzija 19.3. Korištene su deskriptivne statističke metode, a kategorijske varijable su izražene apsolutnim brojevima i postotcima.

4. REZULTATI

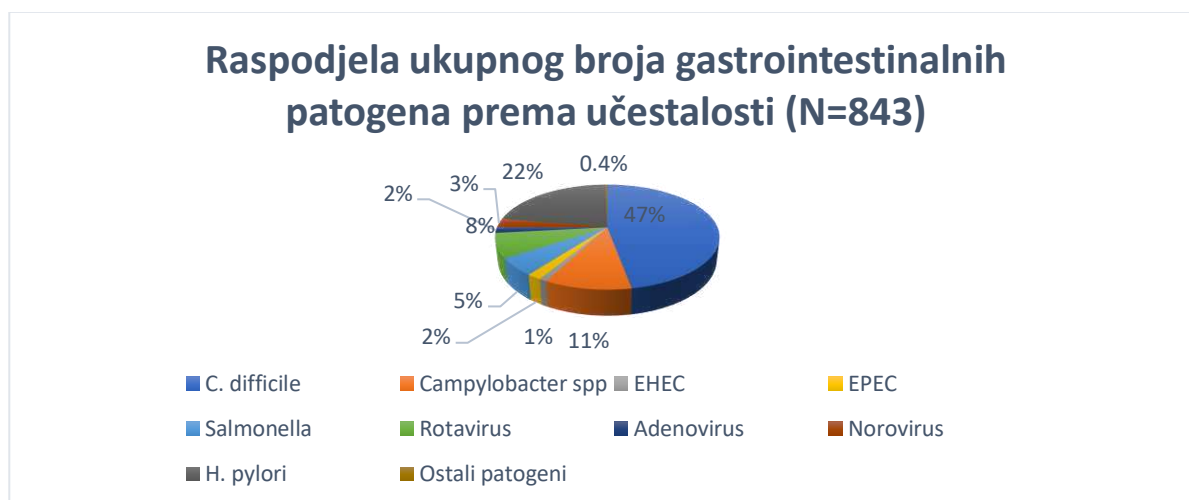
4.0. Raspodjela dijagnosticiranih patogena

U Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju Kliničkog bolničkog centra Split u 2020. godini, u uzorcima stolice, dokazano je ukupno 843 patogena. Od 843 uzorka, za njih 816 imamo podatke o mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja. Analizom podataka utvrđeno je da je u vrijeme uzorkovanja 448 pacijenata bilo na bolničkom liječenju (55 %), a izvan bolnice liječilo se 368 pacijenata (45 %), što je prikazano na slici 2.



Slika 2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

Od ukupno 843 uzorka, 397 uzoraka je bilo pozitivno na *C. difficile* (47 %), 184 uzorka su bila pozitivna na *H. pylori* (22 %) dok su na trećem mjestu po učestalosti bile infekcije koje uzrokuju *Campylobacter* spp (11 %). *C. jejuni* je zastupljen s 9 %, a *C. coli* s 2 % od ukupnog broja dokazanih patogena. Slijede infekcije koje uzrokuju *Rotavirus* (8 %), *Salmonella* spp (5 %) i *Norovirus* (3 %), dok su EPEC i Adenovirus zastupljeni sa po 2 %. EHEC je dokazana u svega 1 % pozitivnih uzoraka. U preostalih 0.4% pozitivnih uzoraka dokazani su *Campylobacter upsaliensis*, *Aeromonas hydrophila* i *Yersinia enterocolitica*.

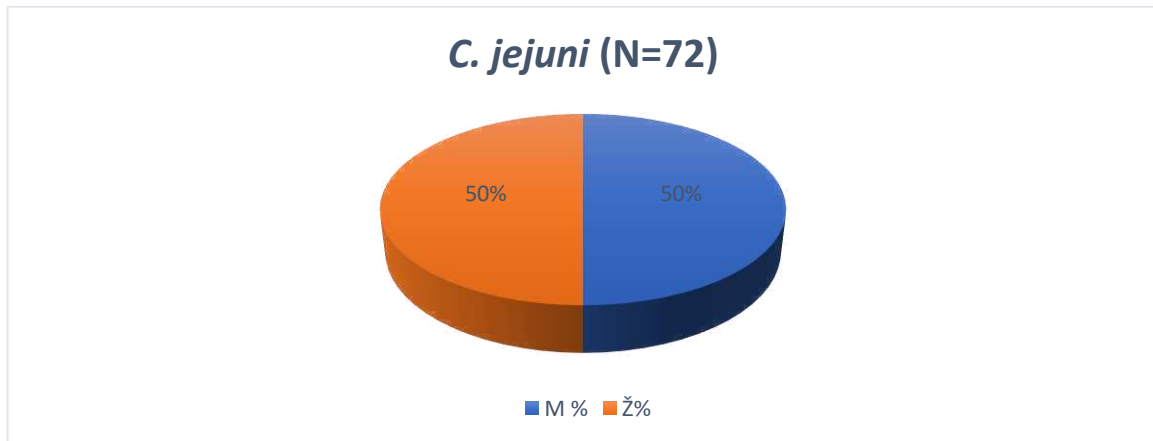


Slika 3. Raspodjela ukupnog broja gastrointestinalnih patogena prema učestalosti.

4.1. *Campylobacter jejuni*

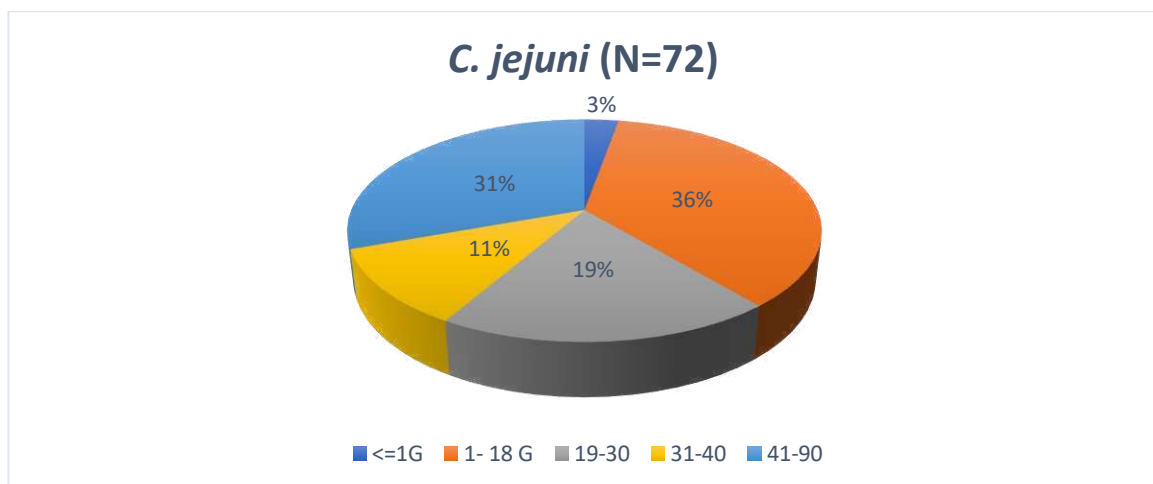
4.1.1. Demografski podatci

U Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju Kliničkog bolničkog centra Split u 2020. godini, zaprimljeno je 72 uzorka stolice pozitivnih na *C. jejuni*. Analiza podataka o spolu pokazala je da je bio jednaki broj muškarca i žena (po 36 u svakoj skupini), što je prikazano na slici 4.



Slika 4. Raspodjela pacijenata prema spolu.

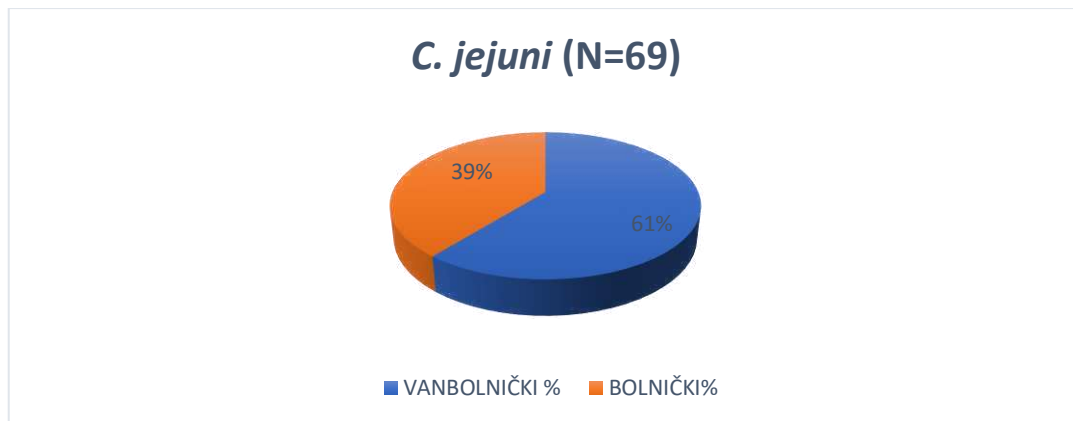
Pacijenti su prema dobi podijeljeni u pet skupina, što je prikazano na slici 5. Najviše ih je bilo u dobi od 1-18 godina kojih je bilo 26 (36 %) te u dobi od 41-90 godina kojih je bilo 22 (31 %), a najmanje u skupini djece mlađe od godinu dana kojih je bilo 2 (3 %).



Slika 5. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.1.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

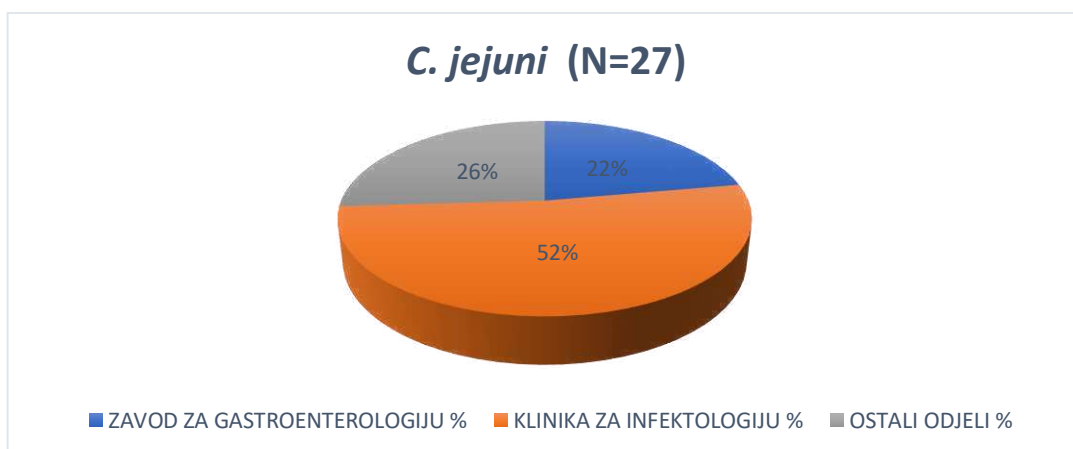
Podatci o mjestu boravka pacijenata u vrijeme uzorkovanja bili su dostupni za 69 od ukupno 72 pacijenta. Od 69 pacijenata na bolničkom liječenju je bilo 27 (39 %), a vanbolničkih je bilo 42 (61 %), što je prikazano na slici 6.



Slika 6. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.1.3. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima

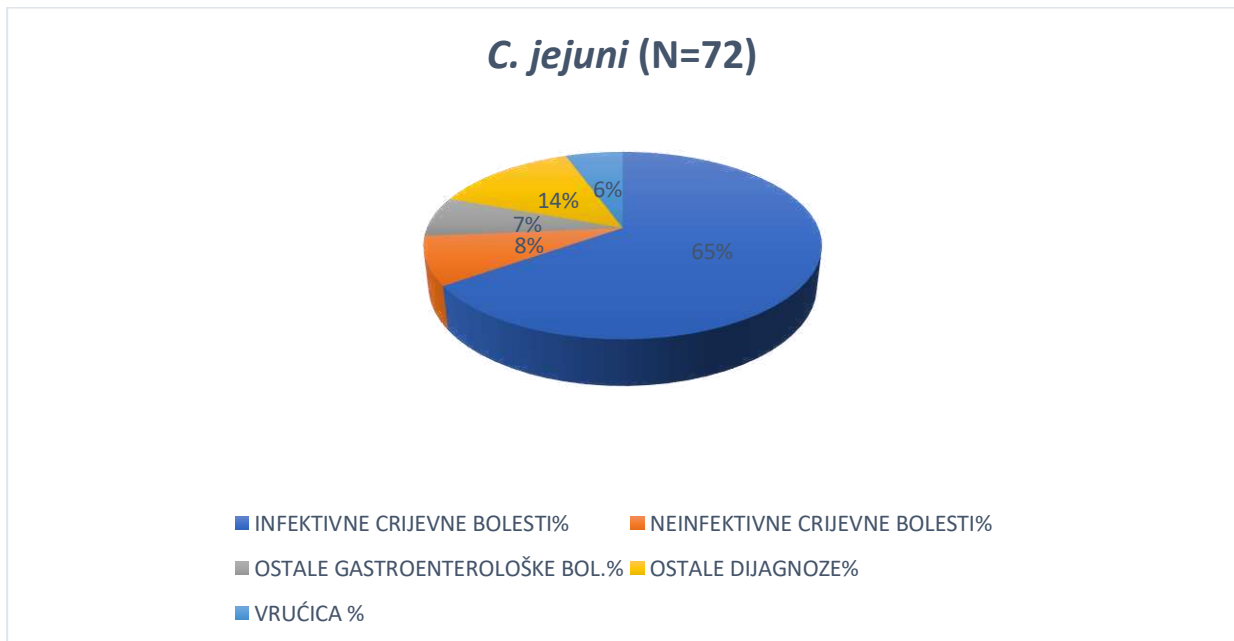
Na slici 7. prikazana je raspodjela pacijenata kojima je dokazan *C. jejuni* prema mjestu boravka u bolnici. Od ukupno 27 hospitaliziranih pacijenata, na Zavodu za gastroenterologiju nalazilo se 6 pacijenata (22 %), u Klinici za infektologiju 14 (52 %), a na ostalim odjelima (Zavod za nefrologiju i hemodijalizu, Klinika za dječje bolesti) njih 7 (26 %).



Slika 7. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima.

4.1.4. Uputne dijagnozne pacijenata s *C. jejuni* infekcijom

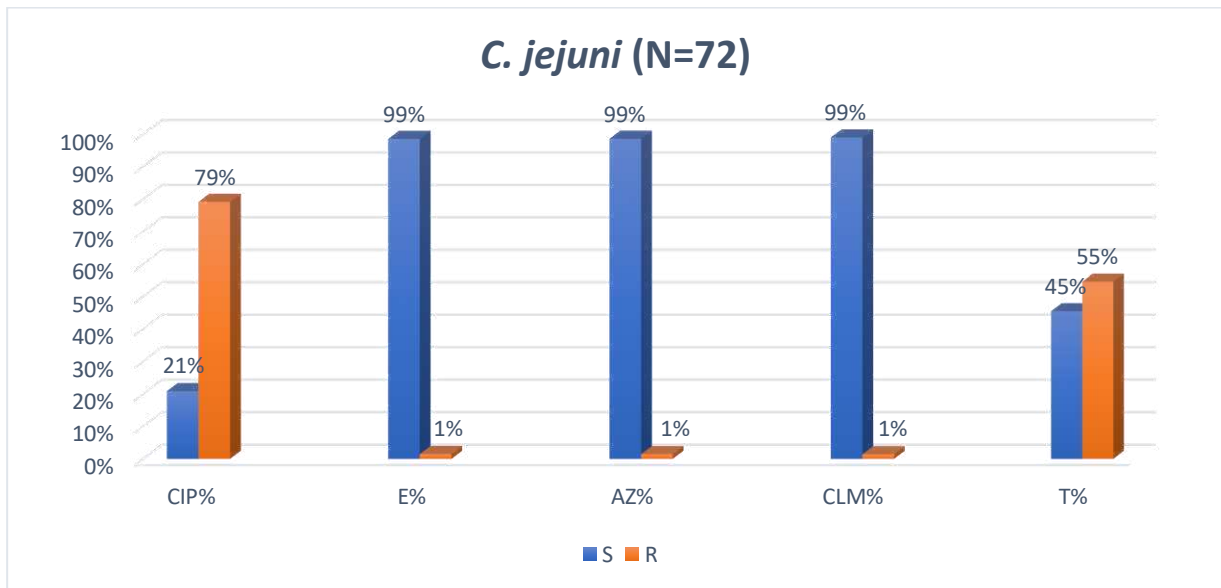
Slika 8. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza pacijenata s *C. jejuni* infekcijom. Najzastupljenije su bile bolesti probavnog sustava, infektivne etiologije u 47 pacijenata (65 %), a neinfektivne u 6 pacijenata (8 %). Ostale gastroenterološke bolesti imalo je 5 pacijenata (7 %). Vrućica je dijagnosticirana u 4 pacijenta (6 %), a ostale dijagnoze u 10 pacijenata (14%).



Slika 8. Raspodjela uputnih dijagnoza u pacijenata s infekcijom koju uzrokuje *C. jejuni*.

4.1.5. Osjetljivost *C. jejuni* na antibiotike

Osjetljivost *C. jejuni* na antibiotike prikazana je na slici 9. Od ukupno 72 izolata, 70 ih je testirano na makrolide (azitromicin, eritromicin i klaritromicin), a 99 % testiranih izolata je bilo osjetljivo na ove antibiotike. Za tetraciklin, antibiogramne imamo dostupne za 66 izolata. Rezistencija je dokazana u njih 36 (55 %). Najveću rezistenciju *C. jejuni* je pokazao na ciprofloksacin (79 %), a testirani su svi izolati (72).

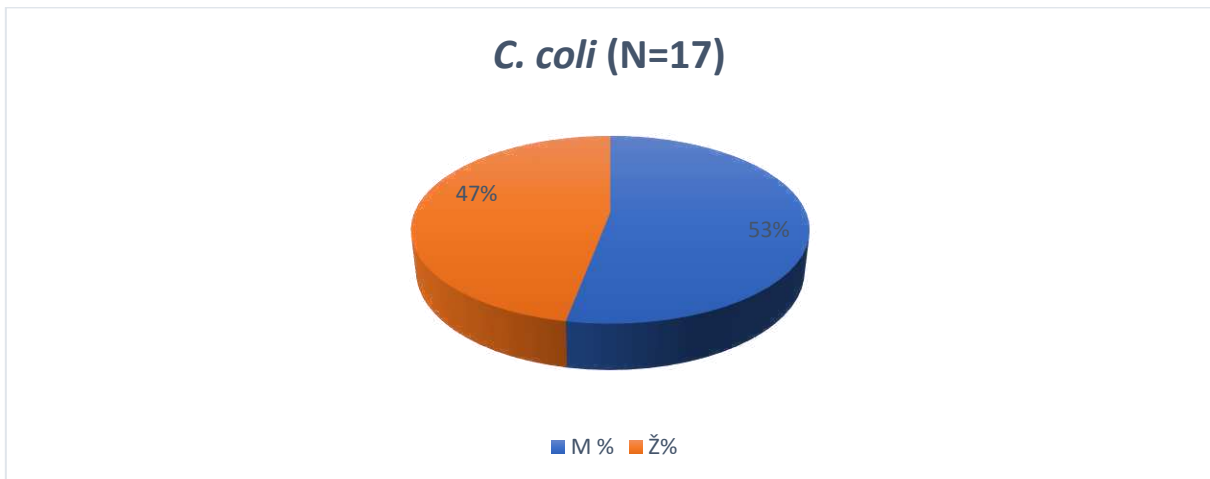


Slika 9. Osjetljivost *C. jejuni* na antibiotike.

4.2. *Campylobacter coli*

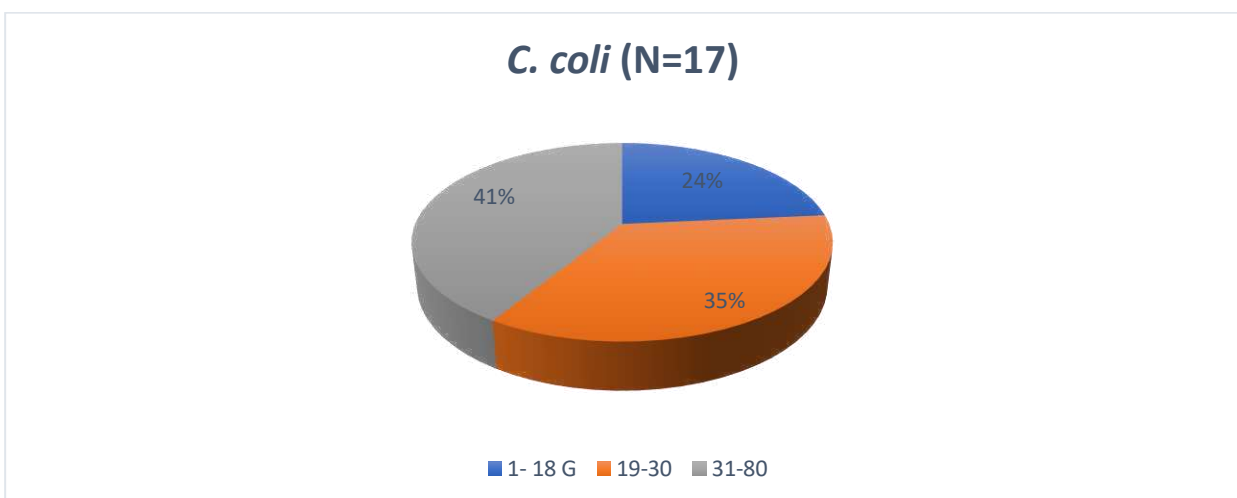
4.2.1. Demografski podatci

Zaprimljeno je 17 uzoraka stolice pozitivnih na *C. coli*. Analiza podataka o spolu pokazala je da je raspodjela muškaraca i žena inficiranih s *C. coli* približno jednaka. Izoliran je u 9 muškaraca (53 %) i 8 žena (47 %).



Slika 10. Raspodjela pacijenata prema spolu.

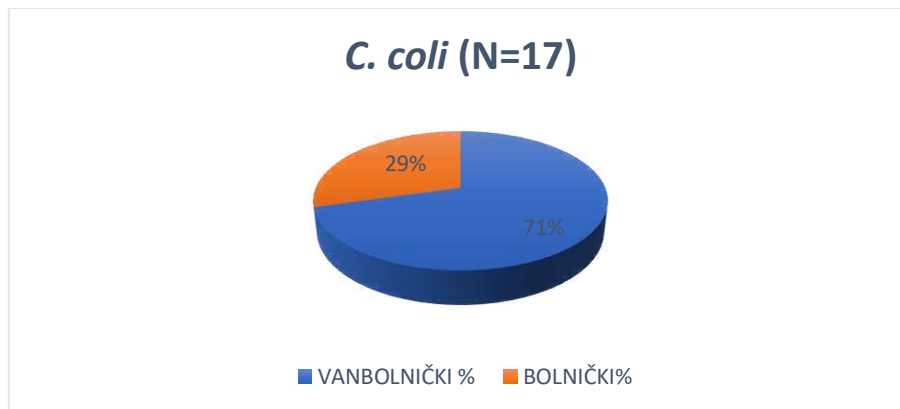
Pacijenti su prema dobi podijeljeni u 3 skupine, što je prikazano na slici 11. Prvu skupinu čine pacijenti u dobi od 1-18 godina kojih je bilo 4 (24 %), drugu skupinu čine pacijenti u dobi od 19-31 godinu kojih je bilo 6 (35 %) i treću skupinu čine pacijenti u dobi od 31-80 godina kojih je bilo 7 (41 %).



Slika 11. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.2.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

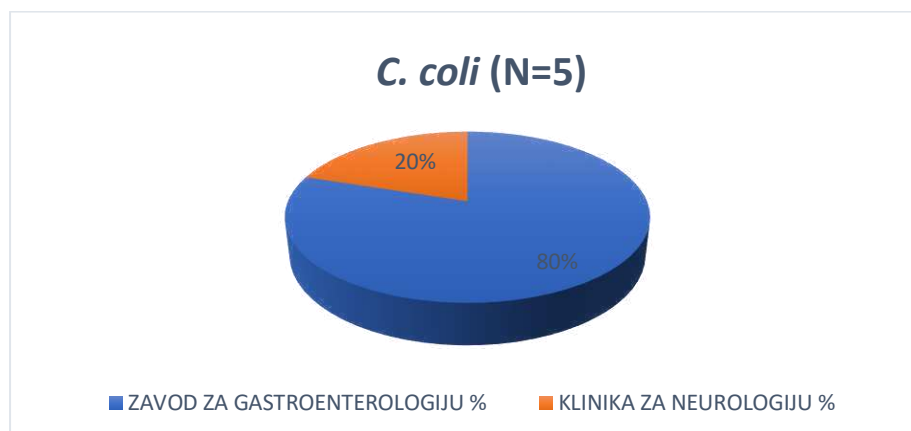
U trenutku uzorkovanja od ukupno 17 pacijenata kojima je dokazana infekcija *C. coli* u uzorku stolice, njih pet su bili bolnički pacijenti (29 %), dok njih 71 % (12 pacijenata) nisu bili hospitalizirani, što je prikazano na slici 12.



Slika 12. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.2.3. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima

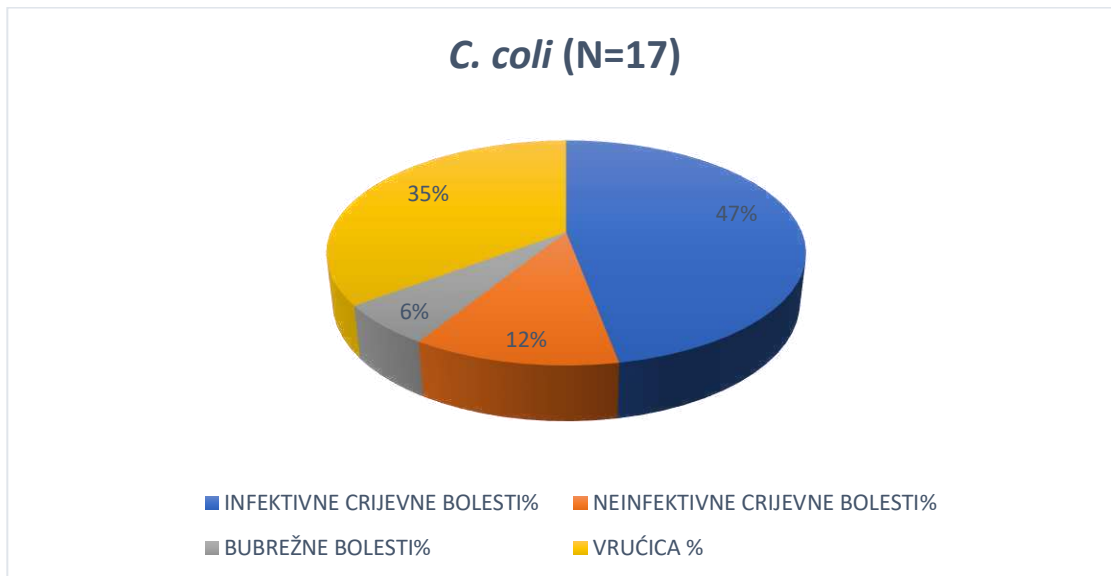
Na slici 13. prikazana je raspodjela pacijenata kojima je dokazan *C. coli* po bolničkim odjelima. Od ukupno 5 hospitaliziranih pacijenata, na Zavodu za gastroenterologiju nalazilo se njih 4 (80 %), a na Klinici za neurologiju jedan pacijent (20 %).



Slika 13. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima.

4.2.4. Uputne dijagnoze pacijenata s *C. coli* infekcijom

Slika 14. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza u pacijenata s *C. coli* infekcijom. Više od polovice uputnih dijagnoza čine bolesti probavnog sustava, od kojih su najzastupljenije infektivne crijevne bolesti koje su zabilježene kod 8 pacijenata (47 %), a neinfektivne kod 2 pacijenta (12 %). Zatim slijedi vrućica koja je dijagnosticirana u 6 pacijenata (35 %), te naposljetku bubrežne bolesti u jednog pacijenta (6 %).

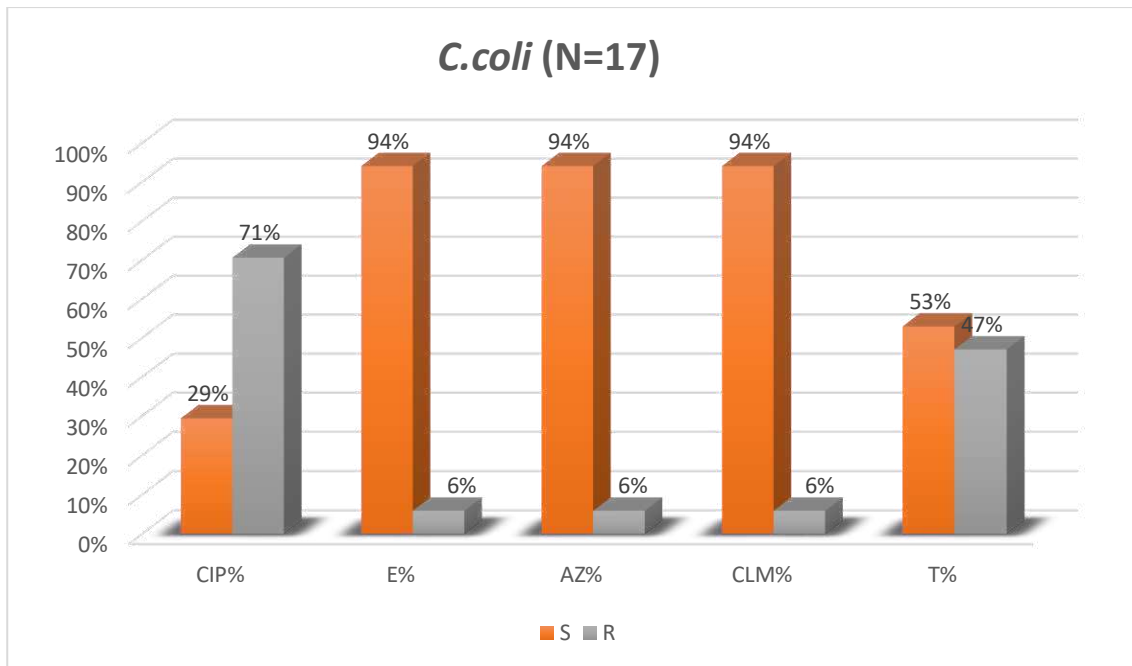


Slika

14. Raspodjela uputnih dijagnoza u pacijenata s *C. coli* infekcijom.

4.2.5. Osjetljivost *C. coli* na antibiotike

Osjetljivost na azitromicin, eritromicin i klaritromicin je visoka (94 %). Najveću rezistenciju *C. coli* imao je na ciprofloksacin (71 %), dok je rezistencija na tetracikline dokazana u 47 % izolata.

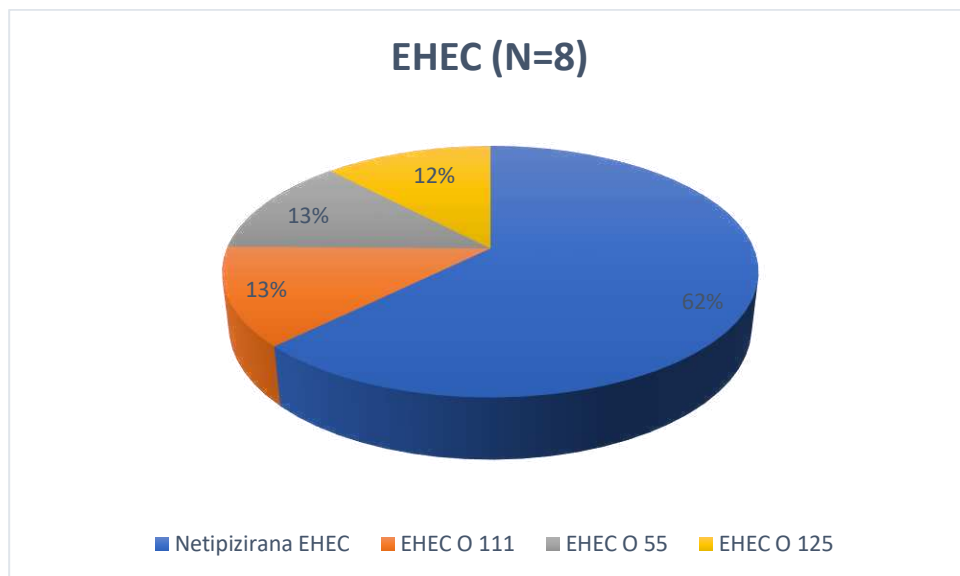


Slika 15. Osjetljivost *C. coli* na antibiotike.

4.3. Enterohemoragična i enteropatogena *E.coli*

4.3.1.0. Enterohemoragična *E.coli* (EHEC)

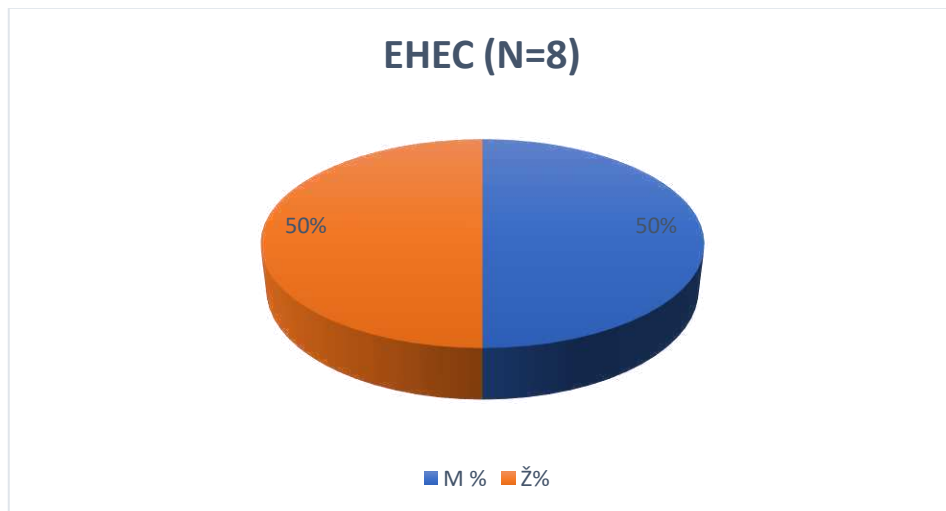
U Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC-a Split u 2020. godini, enterohemoragična *E. coli* (EHEC) je dokazana u 8 uzoraka stolice. U svim pozitivnim uzorcima dokazana je proizvodnja verotoksina 1 i 2. Iz 3 uzorka stolice dokazani su serotipovi EHEC O 111 (13 %), EHEC O 55 (13 %) i EHEC O 125 (12 %), dok za 5 izolata (62 %) nije određen serotip.



Slika 16. Raspodjela serotipova izoliranih sojeva EHEC.

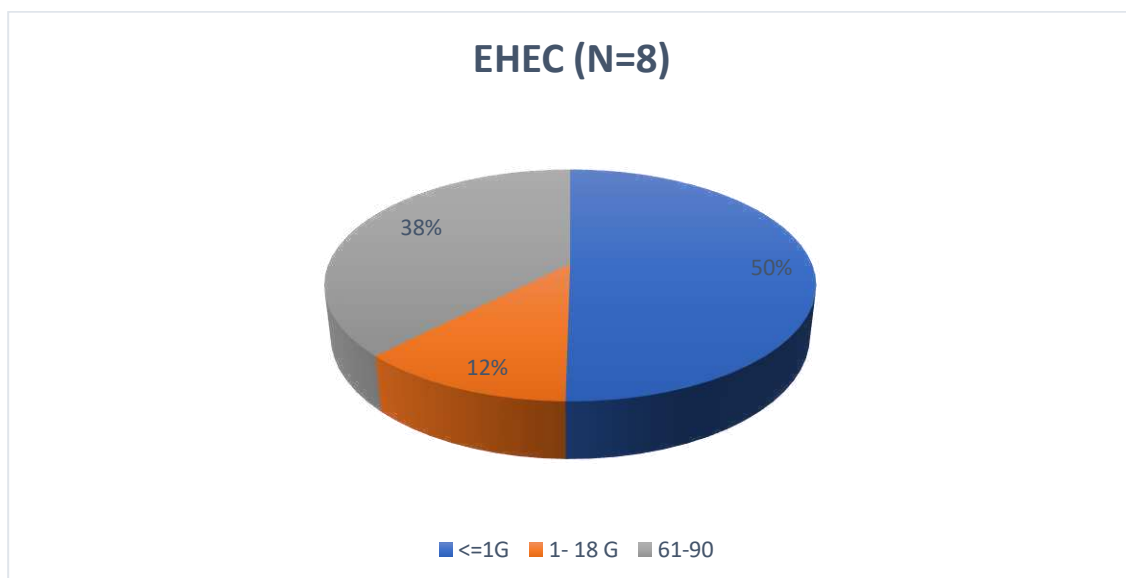
4.3.1.1. Demografski podatci

Analiza podataka o spolu pokazala je jednaku raspodjelu pozitivnih uzoraka između muškaraca i žena, što je prikazano na slici 17.



Slika 17. Raspodjela pacijenata prema spolu.

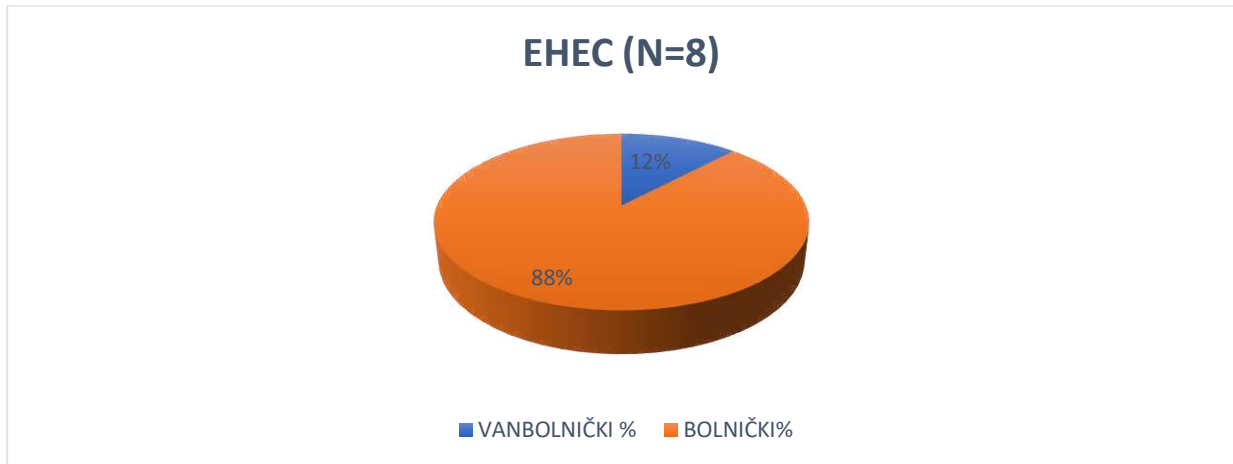
Pacijenti su prema dobi podijeljeni u 3 skupine. Od ukupno 8 pacijenata, 4 pacijenta bila su u dobnoj skupini mlađoj od godinu dana (50 %), u dobnoj skupini od 1-18 godina 1 pacijent (12 %) i 3 pacijenta u dobnoj skupini od 61-90 godina (38 %).



Slika 18. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.3.1.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

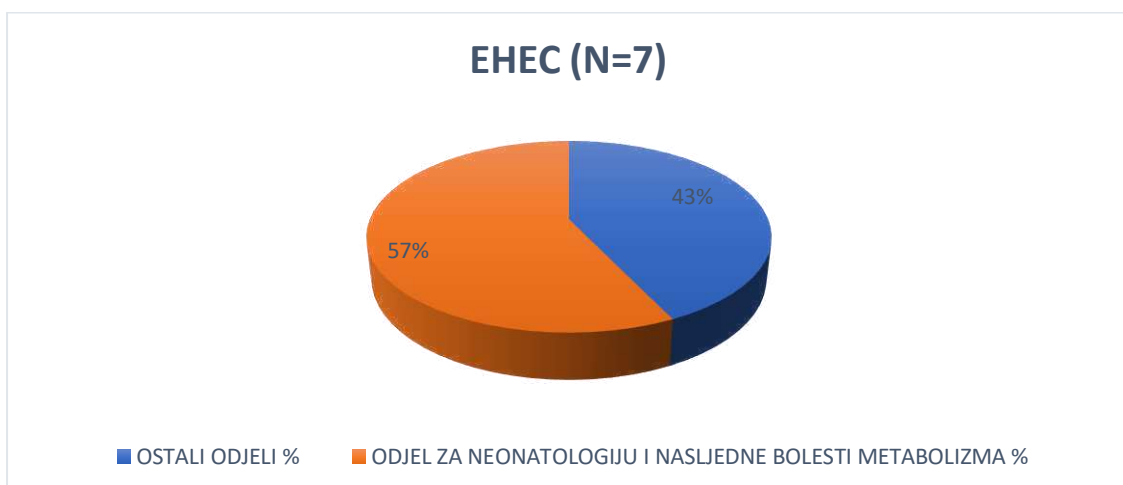
U trenutku uzorkovanja, većina pacijenata (7 od 8) su bili bolnički pacijenti (88 %).



Slika 19. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.3.1.3. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima

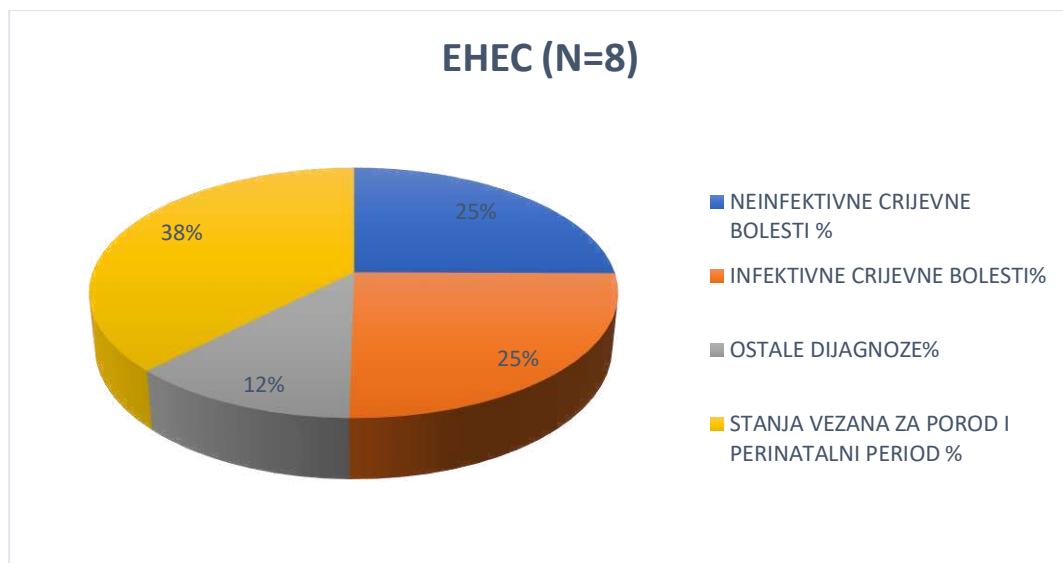
Na slici 20. prikazana je raspodjela hospitaliziranih pacijenata prema bolničkim odjelima. Od ukupno 7 hospitaliziranih pacijenata, većina je liječena u Klinici za dječje bolesti, na Odjelu za neonatologiju i nasljedne bolesti metabolizma (četvero pacijenata, tj. 57 %). Po jedan pacijent je liječen na ostalim odjelima (Zavod za gastroenterologiju, Zavod za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju i Klinika za plućne bolesti).



Slika 20. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima.

4.3.1.4. Uputne dijagnoze pacijenata s EHEC infekcijom

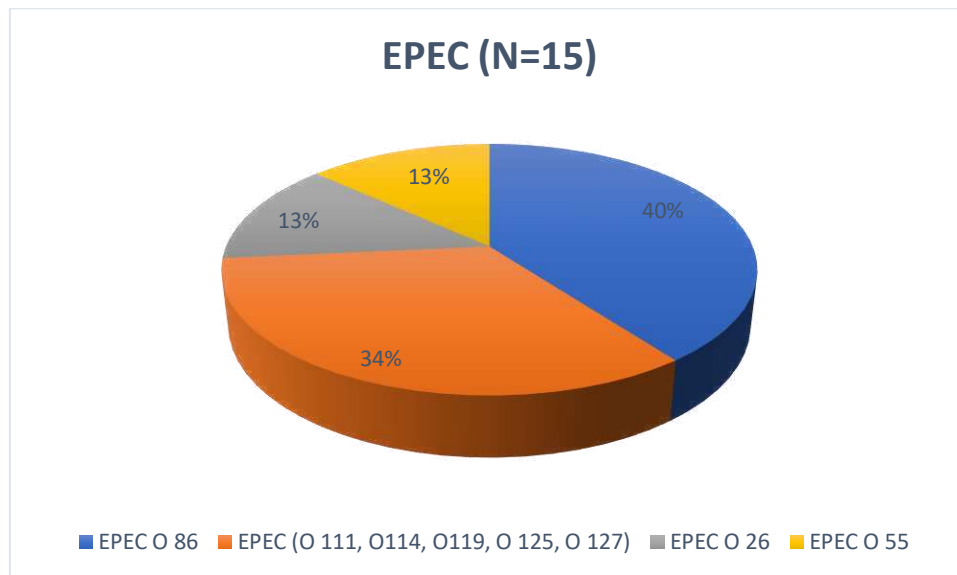
Slika 21. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza pacijenata s EHEC infekcijom. Bolesti probavnog sustava činile su 50 %, od čega su podjednako bile zastupljene bolesti infektivne i neinfektivne etiologije (po 2 pacijenta, tj. po 25 % od ukupnog broja dijagnoza). Stanja vezana za porod i perinatalni period bila su navedena za 3 pacijenta (38 %) te sideropenična anemija u jednog pacijenta (12 %).



Slika 21. Raspodjela uputnih dijagnoza pacijenata s EHEC infekcijom.

4.3.2.0. Enteropatogena *E.coli* (EPEC)

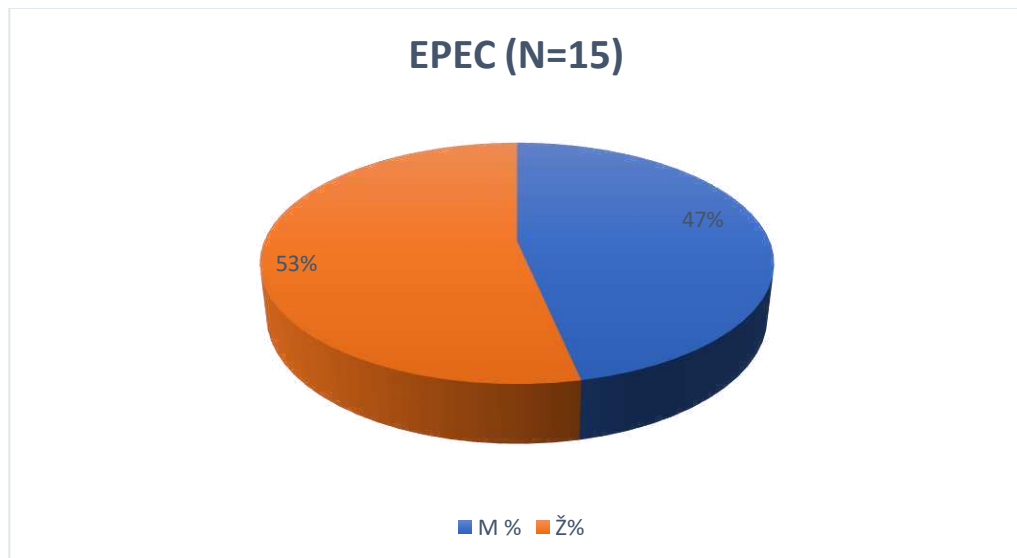
Enteropatogena *E. coli* je dokazana u 15 uzoraka stolice. Većini EPEC izolata (6 od 15, tj. 40 %) određen je serotip O 86, dok su serotipove O 26 i O 55 imala po dva izolata (po 13 %). Preostalih 5 izolata imali su serotipove O 111, O 114, O 119, O 125, O 127 i na slici 22. su prikazani zajedno, kao preostalih 34 % izolata.



Slika 22. Raspodjela serotipova u uzorcima pozitivnim na EPEC.

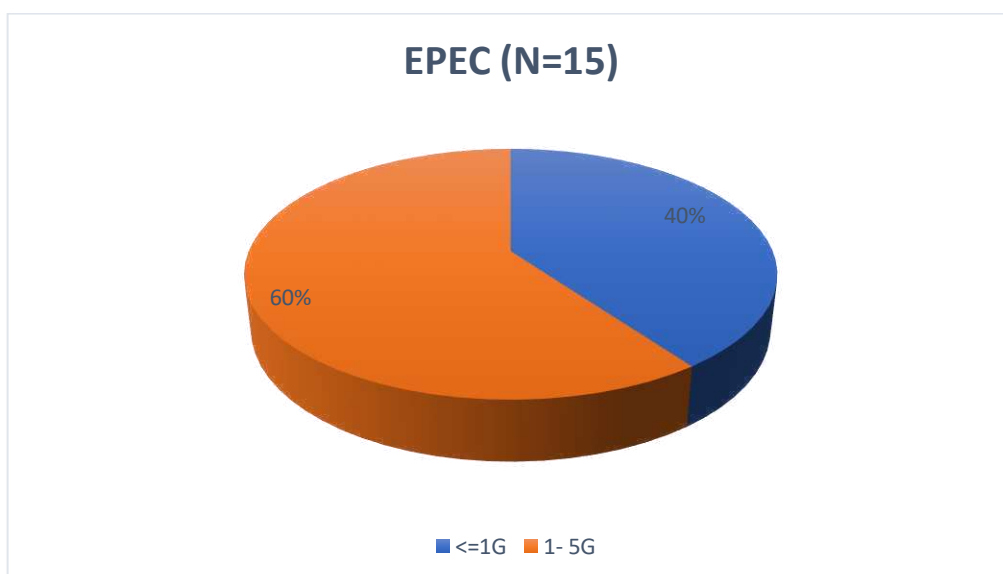
4.3.2.1. Demografski podatci

Od ukupno 15 pozitivnih uzoraka, sedam je pripadalo muškarcima (47 %), a ženama osam uzoraka (53 %), što je prikazano na slici 23.



Slika 23. Raspodjela pacijenata prema spolu.

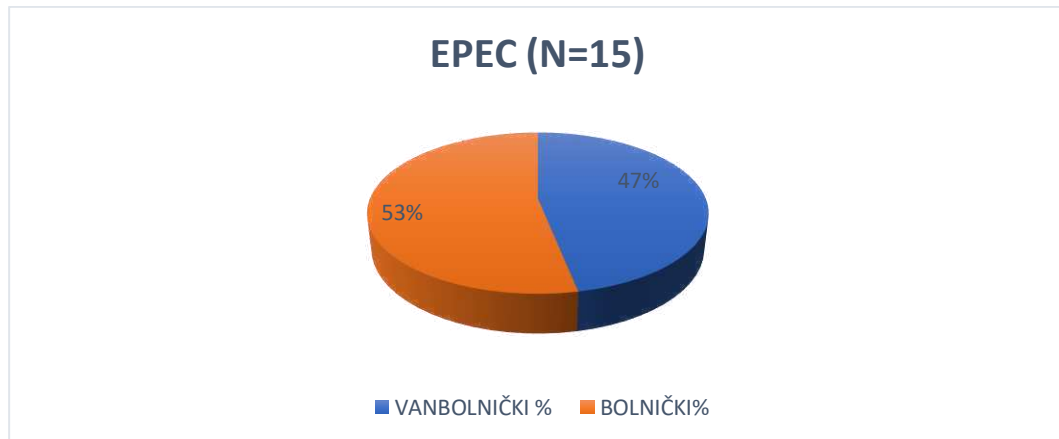
Pacijenti su podijeljeni u dvije dobne skupinu. Prvu skupinu čine pacijenti mlađi od godinu dana kojih je bilo šest (40 %), a drugu skupinu čine pacijenti u dobi od 1-5 godina kojih je bilo devet (60 %).



Slika 24. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.3.2.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

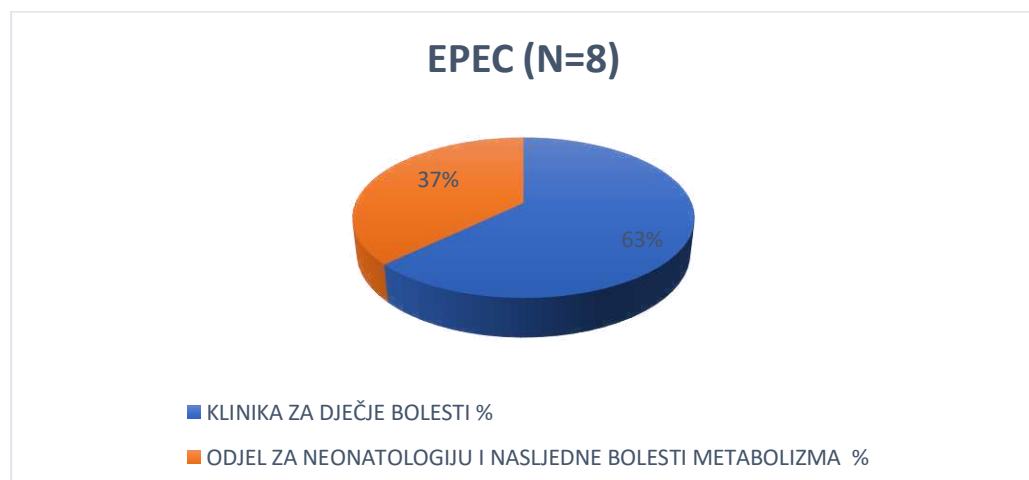
U trenutku uzorkovanja od ukupno 15 pacijenata, njih osam su bili bolnički pacijenti (53 %), a sedam vanbolnički (47 %) pacijenti.



Slika 25. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.3.2.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima

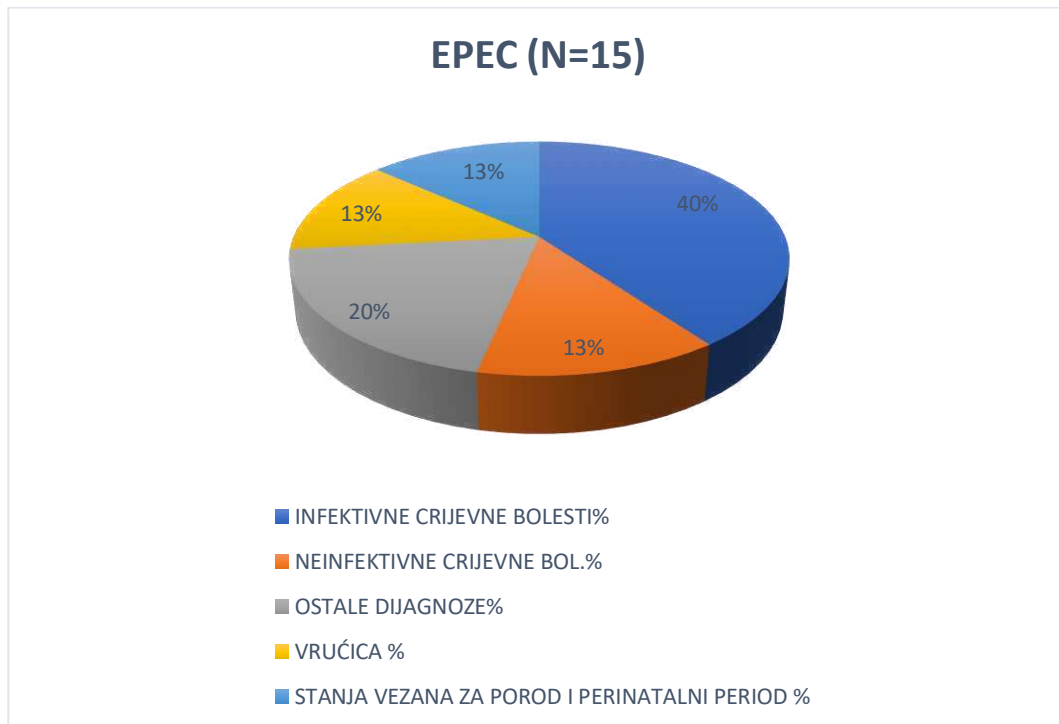
Na slici 26. je prikazana raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima. Od ukupno osam hospitaliziranih pacijenata, u Klinici za dječje bolesti (Zavod za hematologiju, onkologiju, kliničku imunologiju i genetiku i Zavod za gastroenterologiju) nalazilo se pet pacijenata (63 %), a na Odjelu za neonatologiju i nasljedne bolesti metabolizma bila su tri pacijenata (37 %).



Slika 26. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima.

4.3.2.4. Uputne dijagnoze pacijenata s EPEC infekcijom

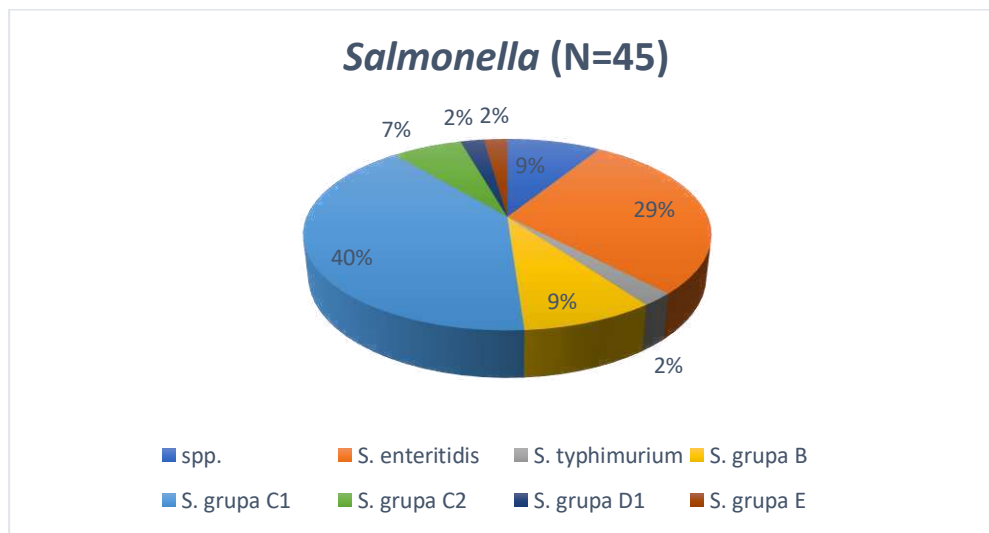
Slika 27. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza. Najzastupljenije su bolesti probavnog sustava, od čega je 6 pacijenata imalo dijagnoze infektivne etiologije (40 %), a dvoje (13 %) neinfektivne etiologije. Stanja vezana za porod i perinatalni period bila su prisutna u 2 djece (13 %), vrućica u 2 pacijenta (13 %), dok je preostalih troje pacijenta imalo druge dijagnoze (20 %).



Slika 27. Raspodjela uputnih dijagnoza u pacijenata s EPEC infekcijom.

4.4. *Salmonella* spp.

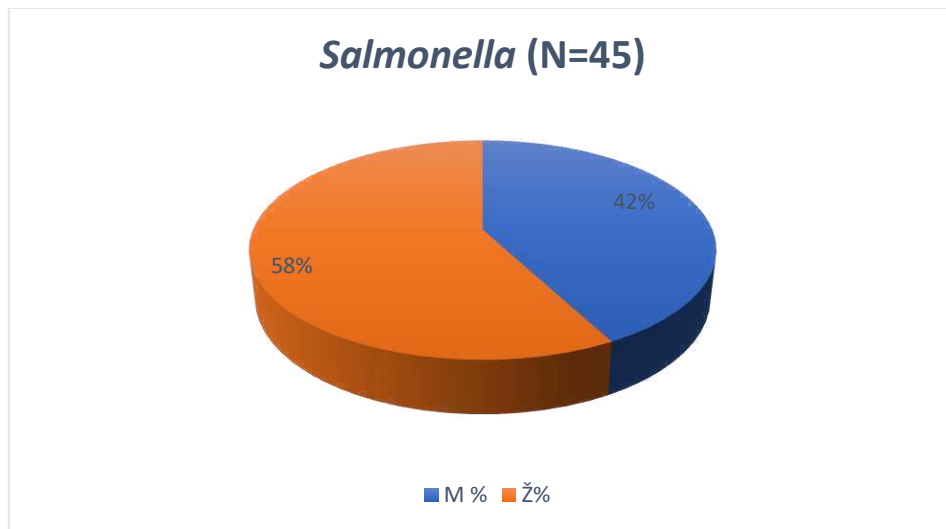
Ukupno je izolirano 45 sojeva salmonela, od kojih je najviše bilo izolata *Salmonella* grupe C1 (18 sojeva, tj. 40 %) i *S. enteritidis* (13 izolata, tj. 29 %). Preostali serotipovi su bili: *Salmonella* grupe B (4 izolata, 9%), *Salmonella* grupe C2 (3 izolata, 7%), *S. typhimurium*, *Salmonella* grupe D1 i *Salmonella* grupe E (svaki serotip sa po jednim izolatom). Četiri izolata nisu bila serotipizirana (9 %).



Slika 28. Raspodjela serotipova izoliranih salmonela.

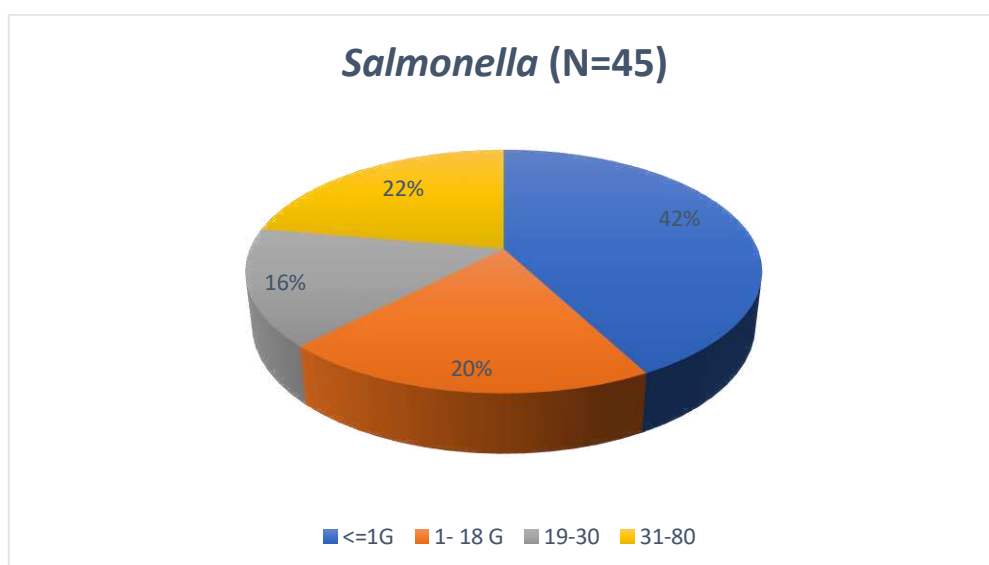
4.4.1. Demografski podatci

Zaprimljeno je 45 uzoraka stolice pozitivnih na salmonelu. Analiza podataka o spolu pokazala je da bilo 19 muškaraca (42 %) i 26 žena (58 %), što je prikazano na slici 29.



Slika 29. Raspodjela pacijenata prema spolu.

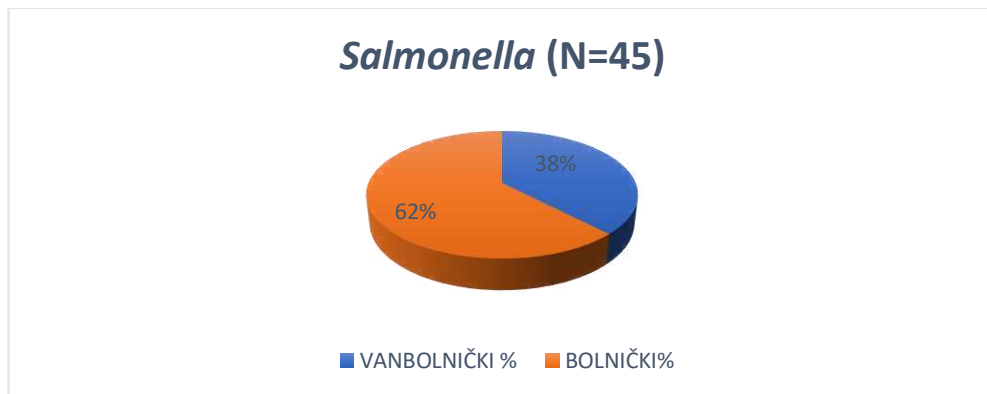
Pacijenti su prema dobi podijeljeni u četiri skupine, što je prikazano na slici 30. Najviše ih je bilo u dobi mlađoj od godinu dana (42 %), te skoro podjednako u dobnoj skupini od 1-18 godina (20 %) i 31-80 godina (22 %). Najmanje pozitivnih pacijenata je bilo u dobnoj skupini od 19-30 godina (16 %).



Slika 30. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.4.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

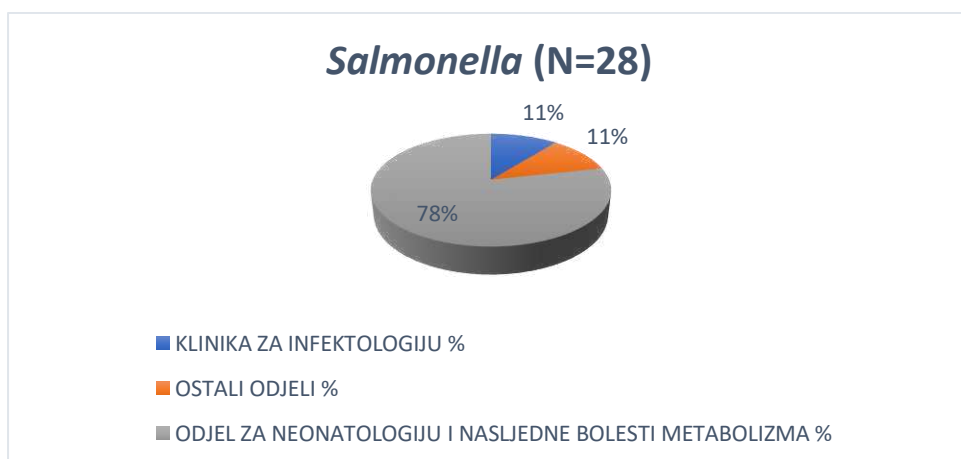
U trenutku uzorkovanja od ukupno 45 pacijenata kojima je dokazana infekcija salmonelom u uzorku stolice, njih 28 su bili bolnički pacijenti (62 %), dok njih 17 (38 %) su bili vanbolnički, što je prikazano na slici 31.



Slika 31. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.4.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima

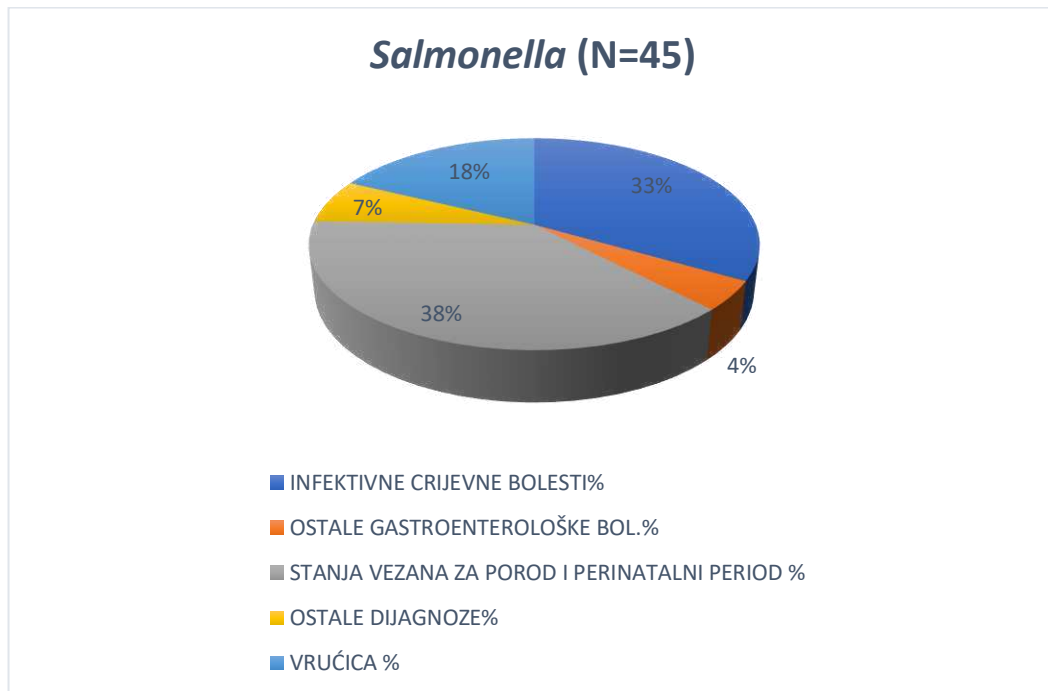
Na slici 32. prikazana je raspodjela pacijenata kojima je dokazana salmonela prema mjestu boravka u bolnici. Od ukupno 28 hospitaliziranih pacijenata, na Odjelu za neonatologiju i nasljedne bolesti metabolizma nalazilo se 22 pacijenata (79 %), na Klinici za infektologiju nalazilo se troje pacijenata (11 %), a na ostalim odjelima (Zavod za gastroenterologiju, Zavod za kardiokirurgiju, Zavod za nefrologiju i hemodijalizu) troje pacijenata (11 %).



Slika 32. Raspodjela pacijenata prema smještaju na bolničkim odjelima.

4.4.4. Uputne dijagnoze pacijenata sa *Salmonella* infekcijom

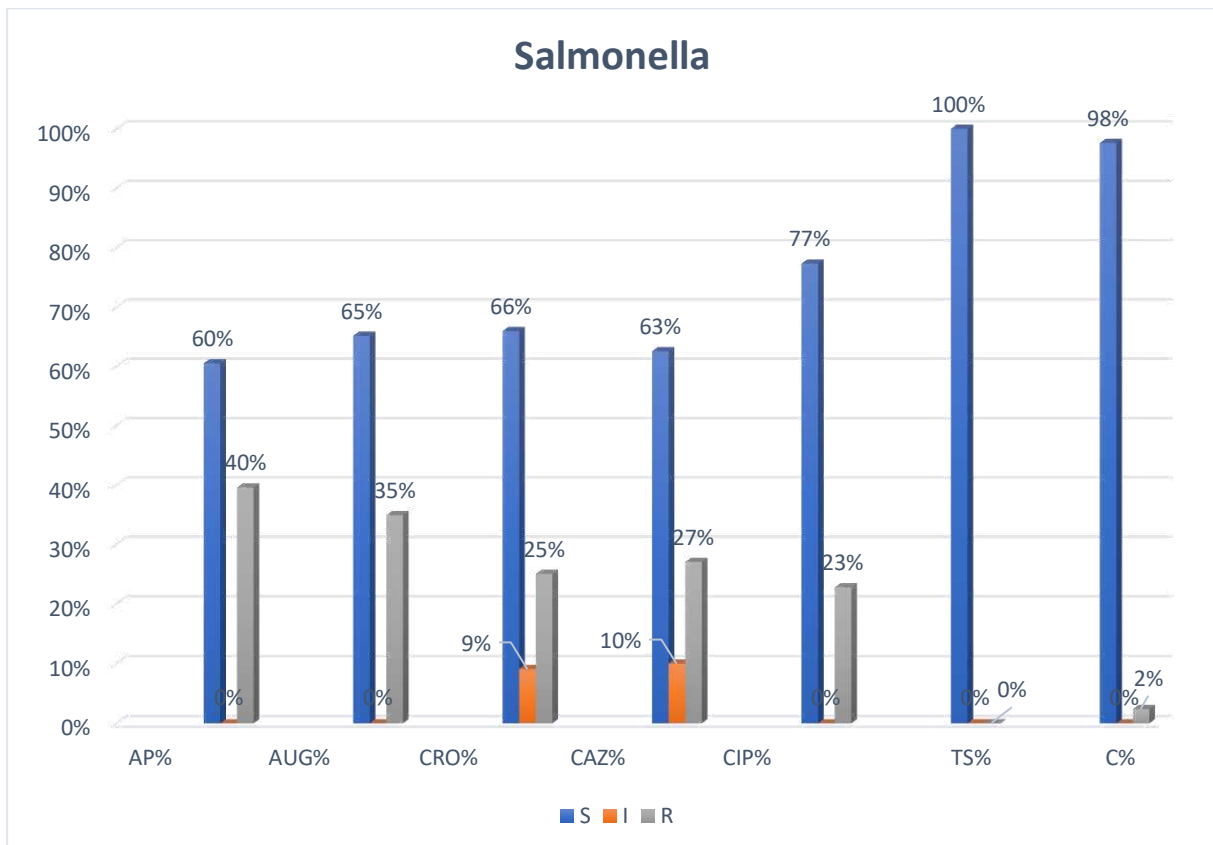
Slika 33. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza pacijenata sa *Salmonella* infekcijom. Najzastupljenija su bila stanja vezana porod i perinatalni period koja je imalo 17 pacijenata (38 %). Zatim slijede bolesti probavnog sustava, infektivne etiologije u 15 pacijenata (33 %), a ostale gastroenterološke bolesti u dvoje pacijenata (4 %). Vrućica je dijagnosticirana u osam pacijenata (18 %), a ostale dijagnoze u troje pacijenata (7 %).



Slika 33. Raspodjela uputnih dijagnoza u pacijenata sa *Salmonella* infekcijom.

4.4.5. Osjetljivost izolata *Salmonella* na antibiotike

Svi testirani izolati su bili osjetljivi na trimetoprim-sulfametoksazol (100 %) i imali su visoku osjetljivost na kloramfenikol (98 %) i ciprofloksacin (77 %). Nešto nižu osjetljivost imali su na ampicilin (60 %), amoksicilin/klavulansku kiselinu (65 %), ceftriakson (66 %) i ceftazidim (63 %).

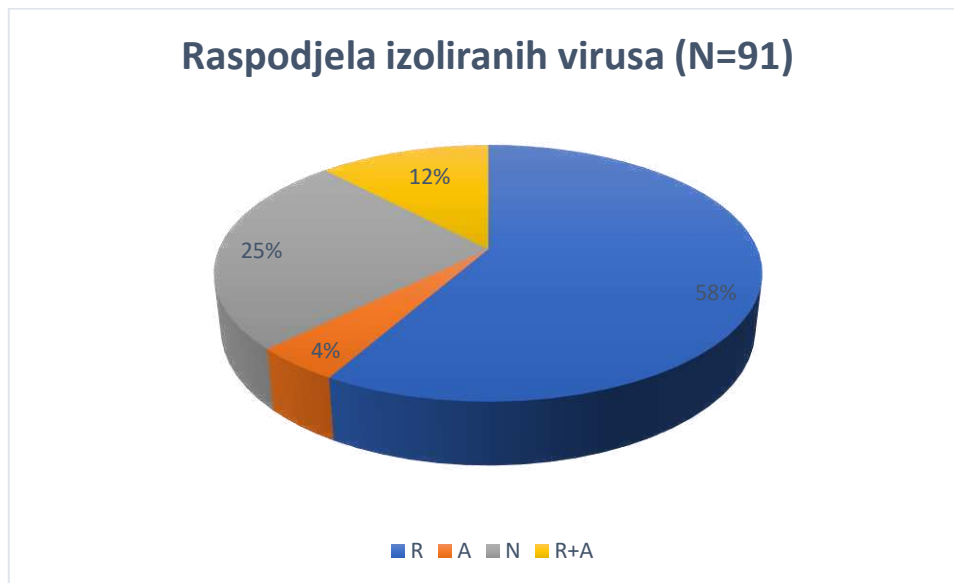


Slika 34. Osjetljivost izolata *Salmonella* na antibiotike.

4.5. Rotavirus, Adenovirus i Norovirus

4.5.0. Raspodjela izoliranih virusa

U uzorcima stolice izolirana su tri virusna uzročnika gastroenterokolitisa. Najviše izolata je bilo pozitivno na *Rotavirus* (58 %) i *Norovirus* (25 %), a najmanje na *Adenovirus* (4 %). Od ukupno 91 pozitivnog uzorka stolice, njih 11 (12 %) je bilo pozitivno na dva uzročnika, rotavirus i adenovirus.

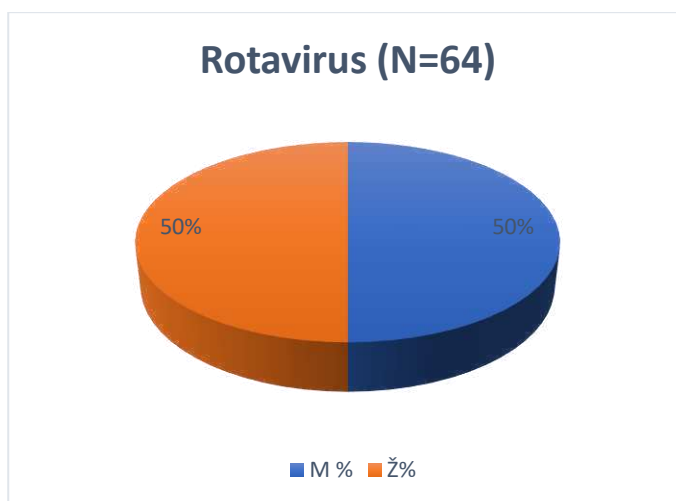


Slika 35. Raspodjela izoliranih virusa.

4.5.1. Rotavirus

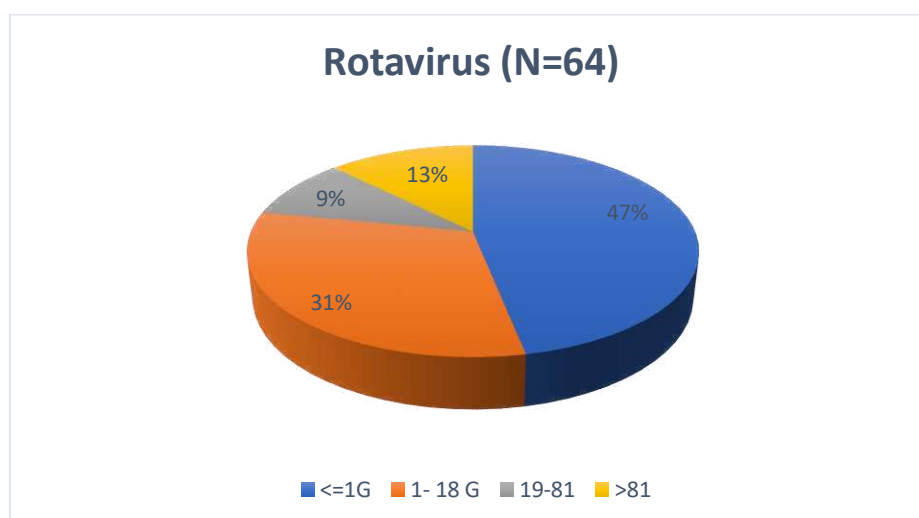
4.5.1.1. Demografski podatci

Od ukupno 64 uzorka pozitivna na rotavirus, jednaki je broj uzoraka pripadao muškarcima i ženama (po 32 pacijenata u svakoj skupini), što je prikazano na slici 36.



Slika 36. Raspodjela pacijenata prema spolu.

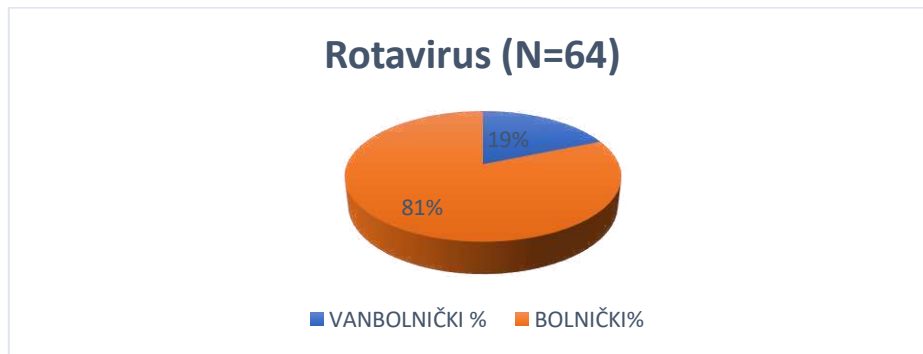
Pacijenti su prema dobi podijeljeni u četiri skupine, što je prikazano na slici 37. Najviše ih je bilo u dobnoj skupini mlađoj od godinu dana (47 %), u dobnoj skupini od 1-18 godina 33 %, u dobnoj skupini starijoj od 81 godinu 13 %, te u dobnoj skupini od 19-81 godinu 9 %.



Slika 37. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.5.1.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

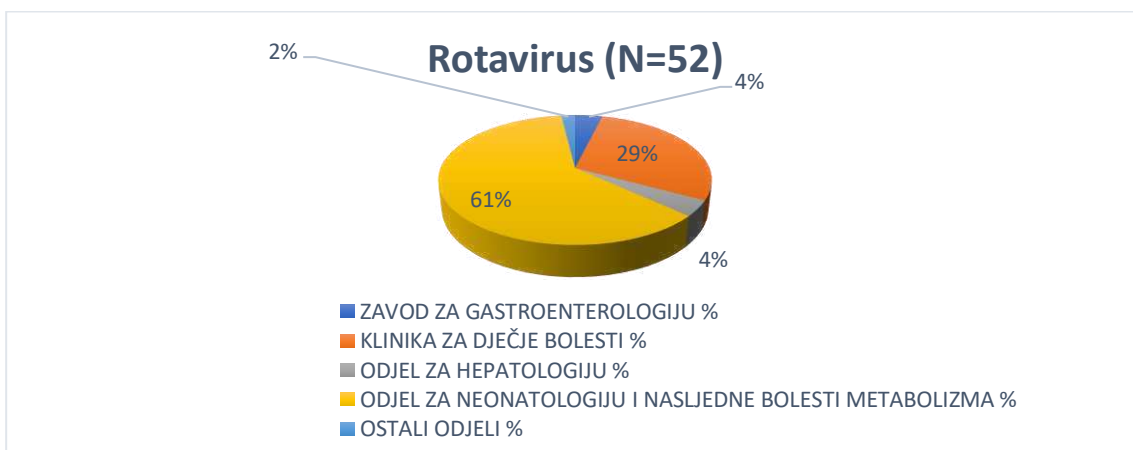
U trenutku uzorkovanja, većina pacijenata (52 od 64) su bili bolnički pacijenti (81 %).



Slika 38. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.5.1.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima

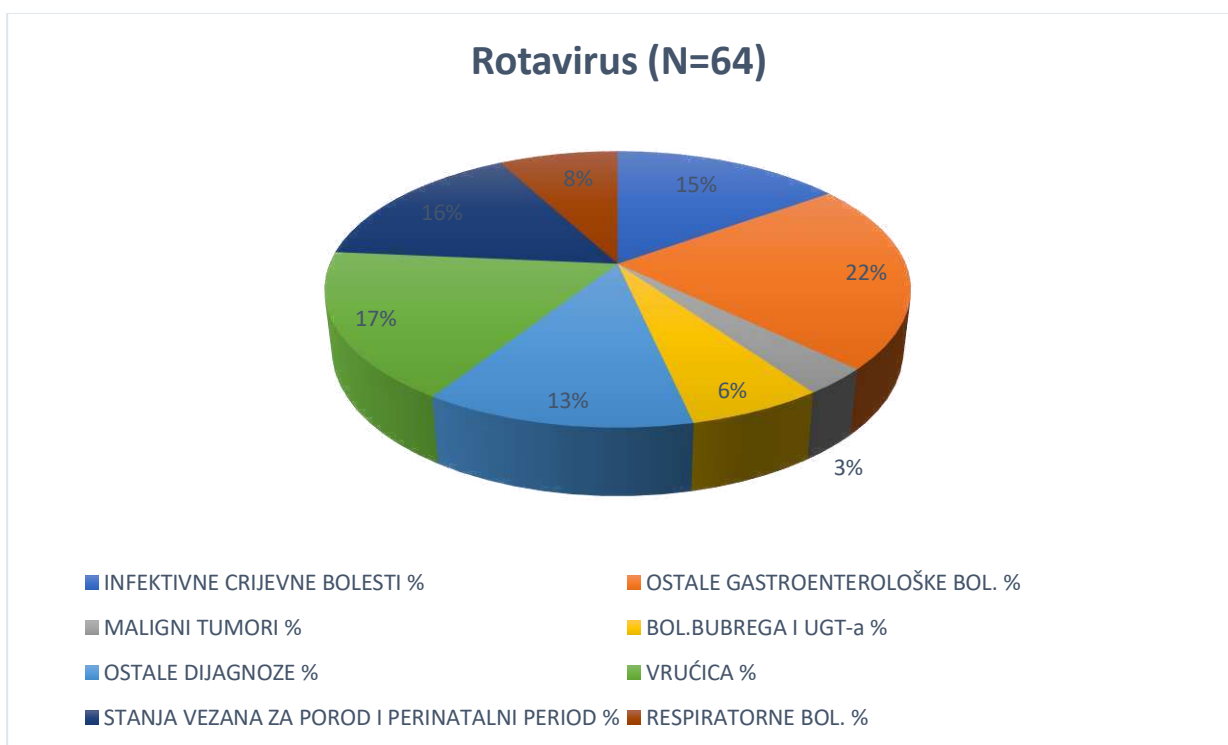
Na slici 39. prikazana je raspodjela hospitaliziranih pacijenata prema bolničkim odjelima. Od ukupno 52 hospitalizirana pacijenta većina je liječena na Odjelu za neonatologiju i nasljedne bolesti metabolizma (32 pacijenta, tj. 61 %). Na različitim zavodima i odjelima Klinike za dječje bolesti (Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, Zavod za endokrinologiju i neurologiju, Zavod za pulmologiju s alergologijom i kardiologiju s reumatologijom i Zavod za hematologiju, onkologiju, kliničku imunologiju i genetiku) liječeno je 15 pacijenata (29 %). Po dva pacijenta liječena su na Zavodu za gastroenterologiju i na Odjelu za hepatologiju (4 %), a na ostalim odjelima (Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju) jedan pacijent (2 %).



Slika 39. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima.

4.5.1.4. Uputne dijagnoze pacijenata s rotavirusnom infekcijom

Slika 40. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza pacijenata s rotavirusnom infekcijom. Bolesti probavnog sustava činile su 38 %, od čega je infektivne crijevne bolesti imalo 10 pacijenata (15 %), a ostale gastroenterološke bolesti 14 pacijenata (22 %). Vrućica je dijagnosticirana u 11 pacijenata (17 %), stanja vezana za porod i perinatalni period u 10 pacijenata (16 %), respiratorne bolesti u 5 pacijenata (8 %), bolesti bubrega i urogenitalnog trakta u 4 pacijenta (6 %), maligni tumori u 2 pacijenta (3 %), te ostale dijagnoze u 13 % pacijenata.

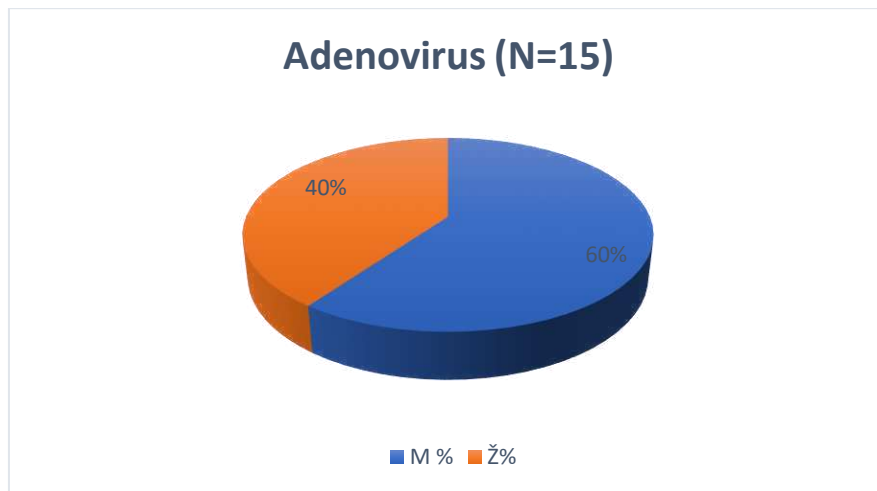


Slika 40. Raspodjela uputnih dijagnoza u pacijenata s rotavirusnom infekcijom.

4.5.2. Adenovirus

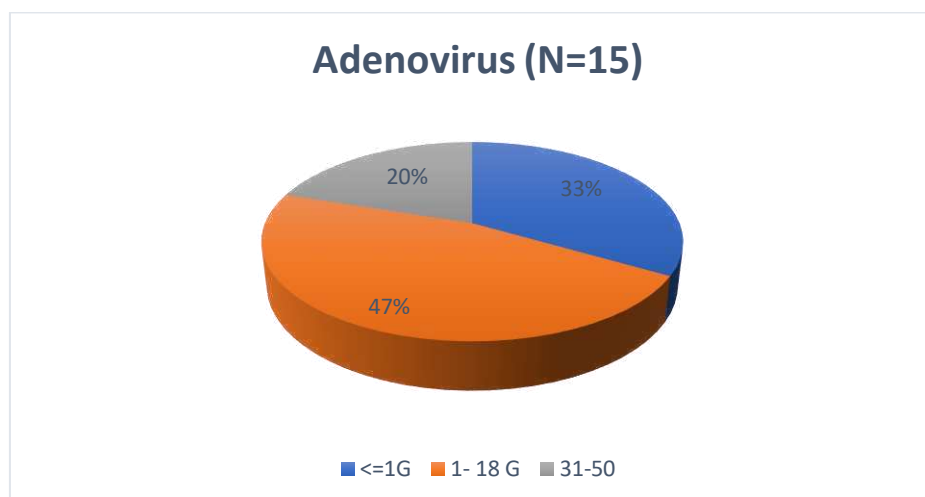
4.5.2.1. Demografski podatci

Od ukupno 15 pozitivnih uzoraka, devet je pripadalo muškarcima (60 %), a šest ženama (40 %), što je prikazano na slici 41.



Slika 41. Raspodjela pacijenata prema spolu.

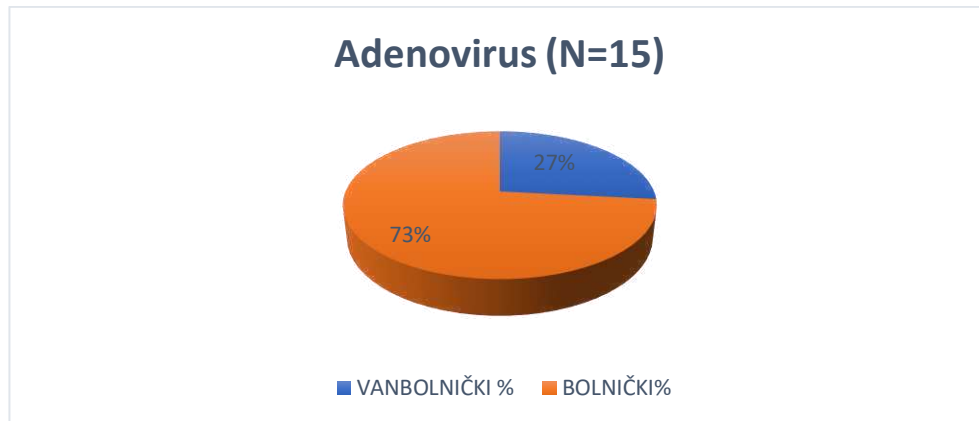
Pacijenti su podijeljeni u tri dobne skupine. Najveću skupinu čine pacijenti u dobi od 1-18 godina kojih je bilo sedmero (47 %), drugu skupinu čini 5 pacijenata mlađih od godinu dana (33 %) i treću skupinu čine 3 pacijenta u dobi 31-50 godina (20 %).



Slika 42. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.5.2.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

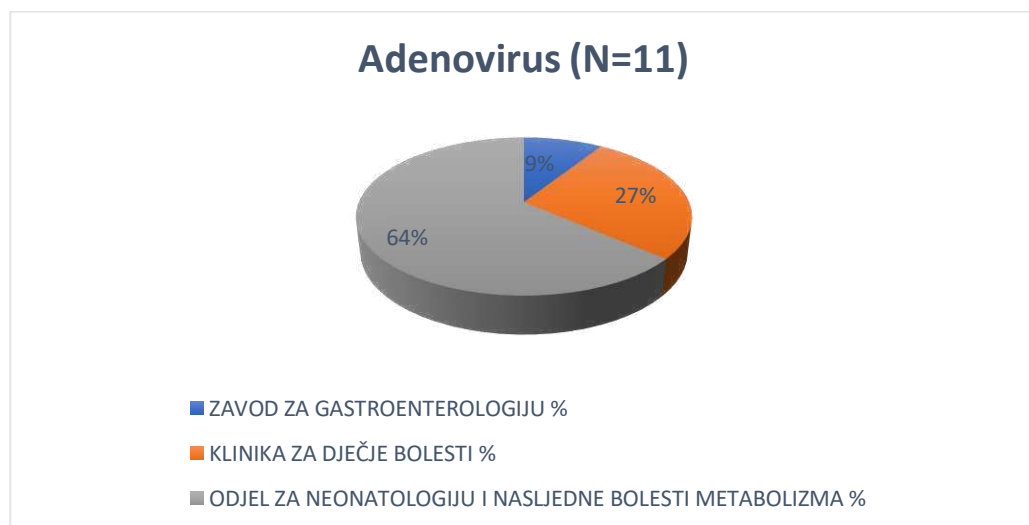
U trenutku uzorkovanja, od ukupno 15 pacijenata, njih 11 su bili bolnički pacijenti (73 %), a četvero (27 %) vanbolnički pacijenti.



Slika 43. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.5.2.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima

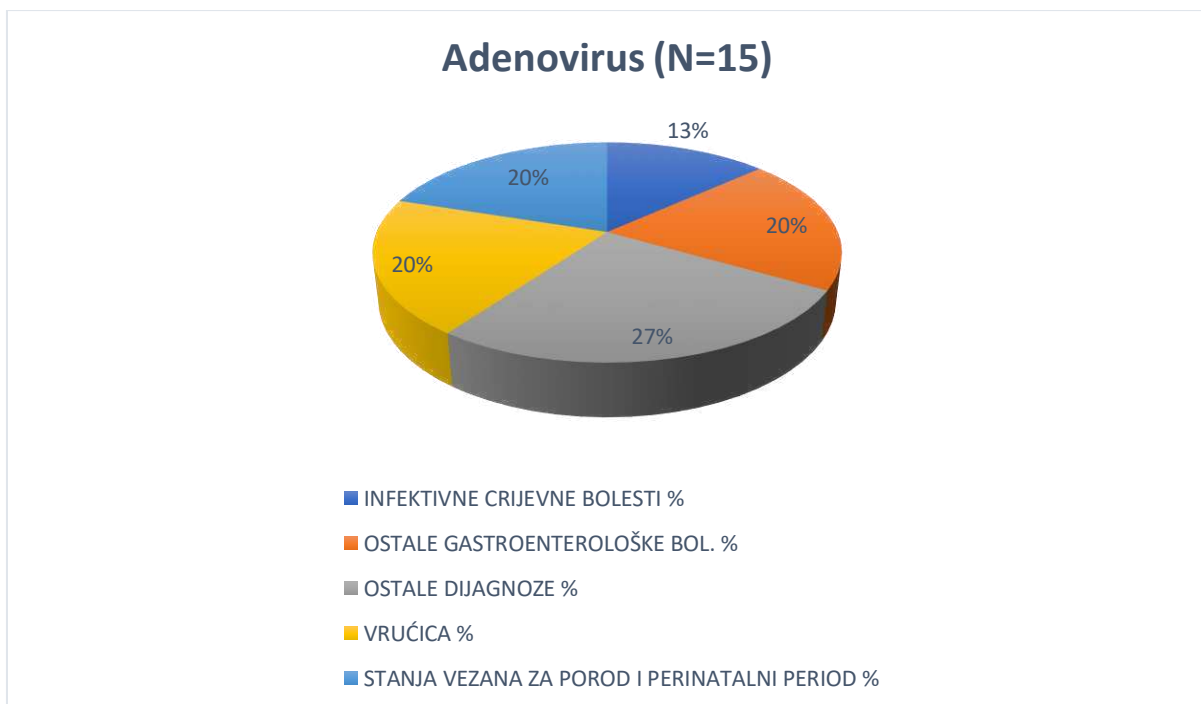
Na slici 44. je prikazana raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima. Od ukupno 11 hospitaliziranih pacijenata na Odjelu za neonatologiju i nasljedne bolesti metabolizma bilo je njih sedmoro (64 %). U Klinici za dječje bolesti nalazilo se troje pacijenata (27 %), te na Zavodu za gastroenterologiju 1 pacijent (9 %).



Slika 44. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima.

4.5.2.4. Uputne dijagnozne pacijenata s adenovirusnom infekcijom

Slika 45. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza pacijenata s adenovirusnom infekcijom. Bolesti probavnog sustava činile su 33 % ukupnih dijagnoza, od čega je infektivne crijevne bolesti imalo dvoje pacijenata (13 %), a ostale gastroenterološke bolesti troje pacijenata (20 %). Po troje pacijenata (20 %) imalo je dijagnoze vrućice i stanja vezana za porod i perinatalni period, a u četvero pacijenata (27 %) bile su prisutne ostale dijagnoze.

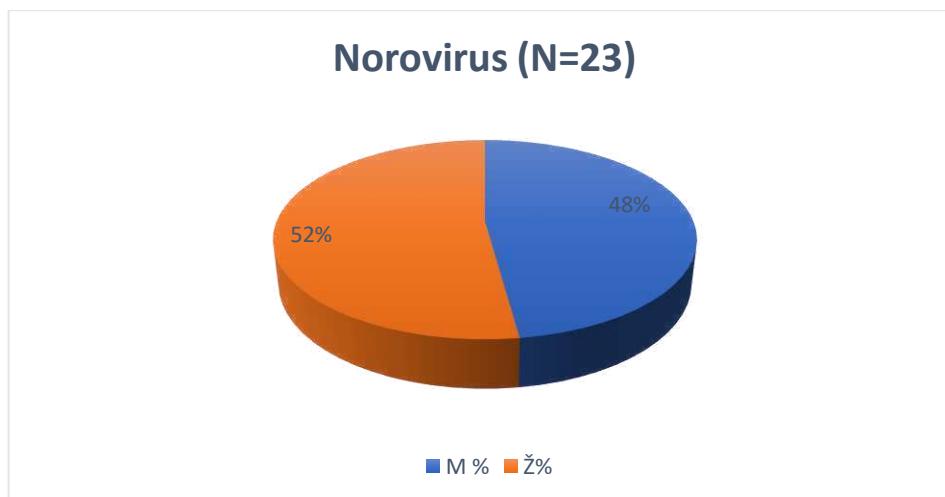


Slika 45. Raspodjela uputnih dijagnoza u pacijenata s adenovirusnom infekcijom.

4.5.3. Norovirus

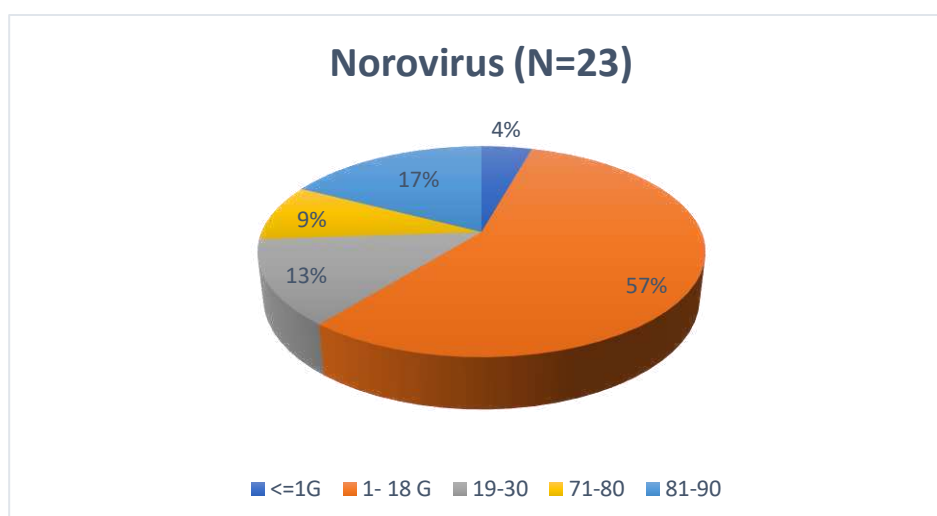
4.5.3.1. Demografski podatci

Analiza podataka o spolu pokazala je da je 11 od ukupno 23 uzorka pozitivna na norovirus pripadalo muškarcima (48 %), a 12 uzoraka ženama (52 %).



Slika 46. Raspodjela pacijenata prema spolu.

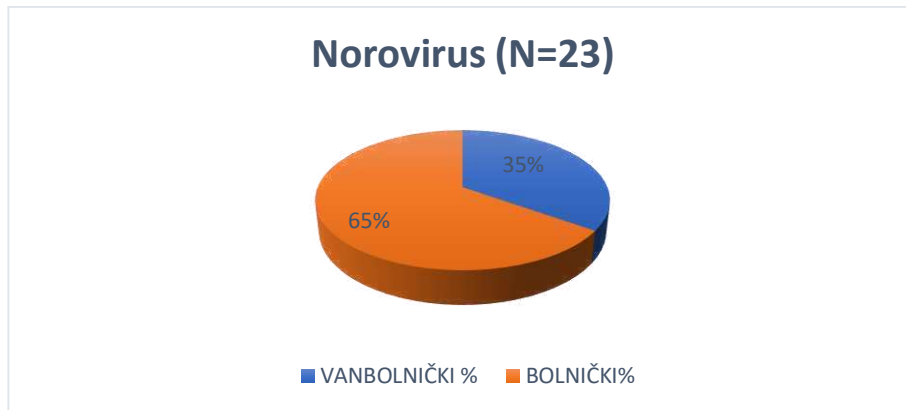
Pacijenti su prema dobi podijeljeni u 5 skupina. Od ukupno 23 pacijenta, 13 pacijenata bilo je u dobi od 1-18 godina (57 %), u dobi od 81-90 godina bilo je četvero pacijenata (17 %), u dobi od 19-30 godina tri pacijenta (13 %), u dobi od 71-80 godina dva pacijenta (9 %), te jedan pacijent u dobi mlađoj od godinu dana (4 %).



Slika 47. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.5.3.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

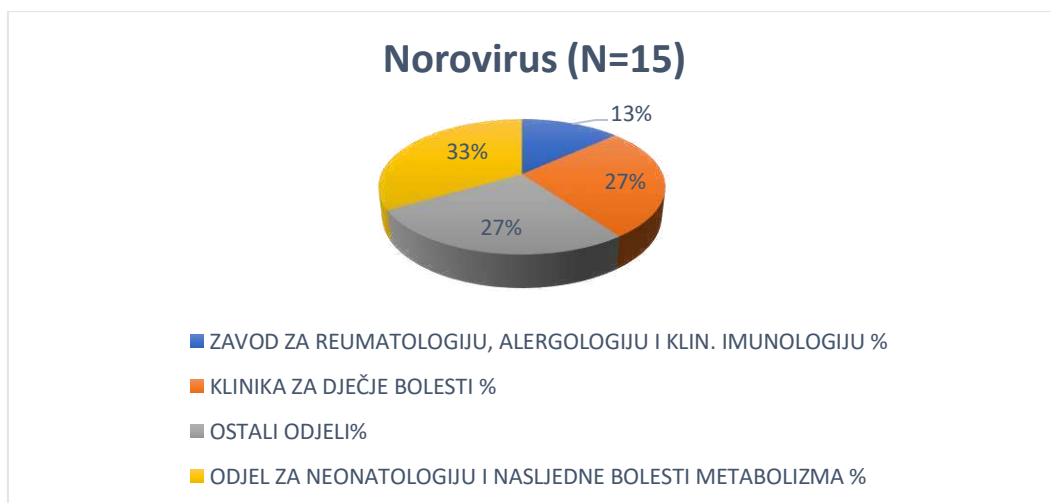
U trenutku uzorkovanja, od ukupno 23 pacijenta, hospitalizirano je bilo 15 pacijenata (65 %).



Slika 48. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.5.3.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima

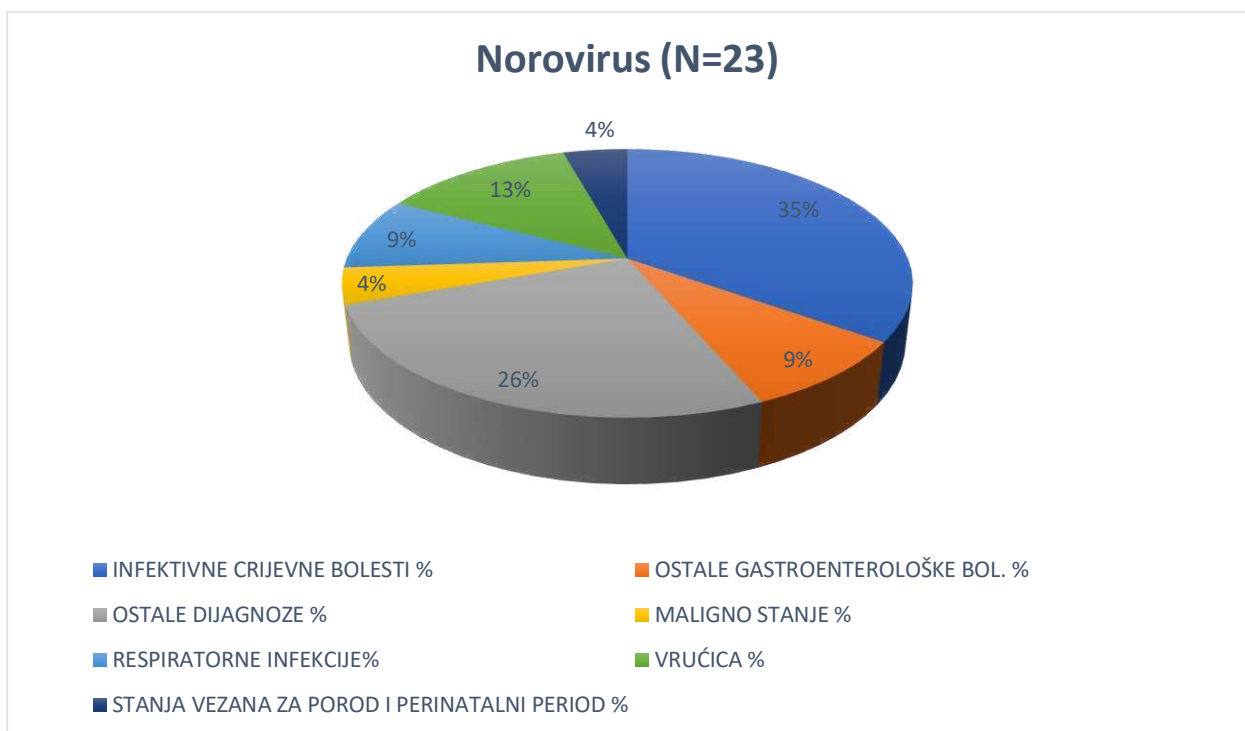
Na slici 49. prikazana je raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima. Od ukupno 15 hospitaliziranih pacijenata, 5 pacijenata liječilo se na Odjelu za neonatologiju i nasljedne bolesti metabolizma (33 %). Četvero pacijenata (27 %) bilo je na Klinici za dječje bolesti (Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, Zavod za endokrinologiju i neurologiju), a dva pacijenta na Zavodu za reumatologiju, alergologiju i klin.imunologiju (13 %). Četiri pacijenta bila su na ostalim odjelima (27 %).



Slika 49. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima.

4.5.3.4. Uputne dijagnozne pacijenata s norovirusnom infekcijom

Slika 50. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza pacijenata s norovirusnom infekcijom. Bolesti probavnog sustava činile su 44 % ukupnih dijagnoza, od čega je infektivne crijevne bolesti imalo osam pacijenata (35 %), a ostale gastroenterološke bolesti dva pacijenta (9 %). Po jedan pacijent (4 %) imao je neku malignu bolest ili stanje vezano za porod i perinatalni period, vrućica je dijagnosticirana u tri pacijenta (13 %), a respiratorne infekcije u dva pacijenta (9 %). Šest pacijenata imalo je ostale dijagnoze (26 %).

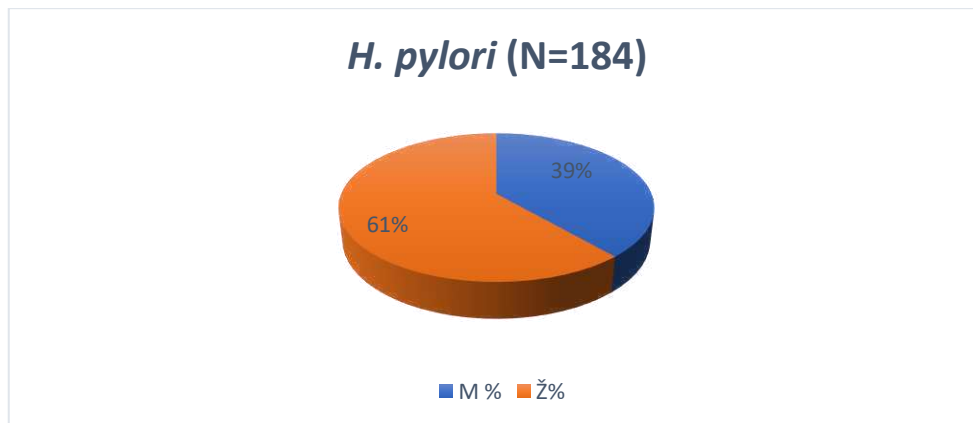


Slika 50. Raspodjela uputnih dijagnoza u pacijenata s norovirusnom infekcijom.

4.6. *Helicobacter pylori*

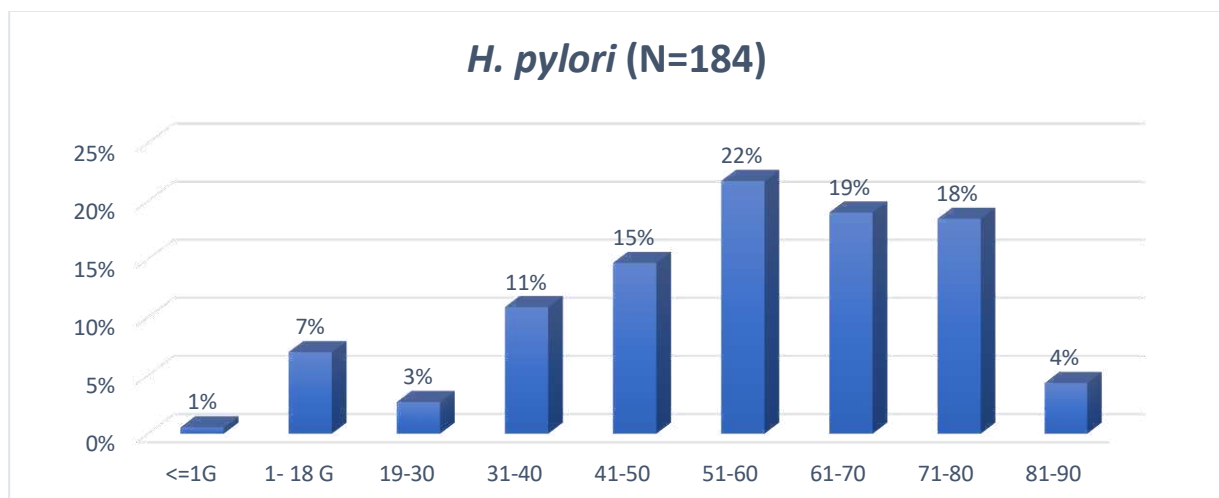
4.6.1. Demografski podaci

Od ukupno 184 uzorka pozitivna na *H. pylori*, 71 uzorak je pripadao muškarcima (39 %), a 113 uzoraka je pripadalo ženama (61 %).



Slika 51. Raspodjela pacijenata prema spolu.

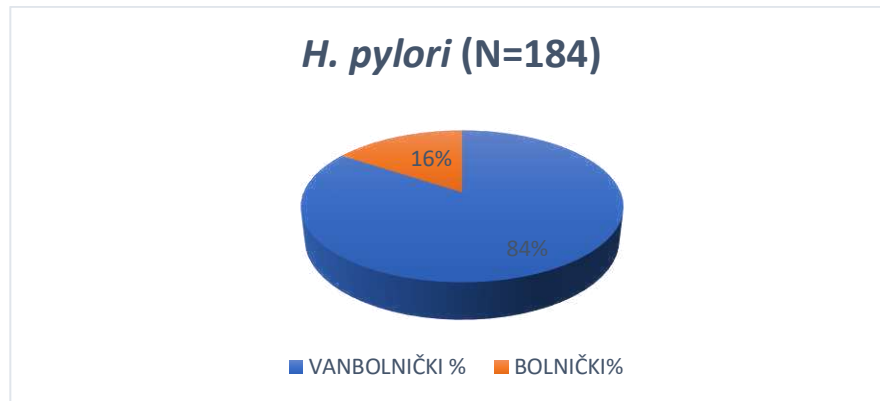
Pacijenti su prema dobi podijeljeni u devet dobnih skupina. U dobnj skupini mlađih od jedne godine bio je jedan pacijent (1 %), u dobnj skupini od 1-18 godina bilo je 14 pacijenata (7 %), u dobi od 19-30 godina bilo je 5 pacijenata (3 %), u dobi od 31-40 godina bilo je 20 pacijenata (11 %), u dobi od 41-50 godina bilo je 27 pacijenata (15 %), u dobi od 51-60 godina bilo je 40 pacijenata (22 %), u dobi od 61-70 godina bilo je 35 pacijenata (19 %), u dobi od 71-80 godina bilo je 34 pacijenata (18 %) i u dobi od 81-90 godina bilo je 8 pacijenata (4 %).



Slika 52. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.6.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

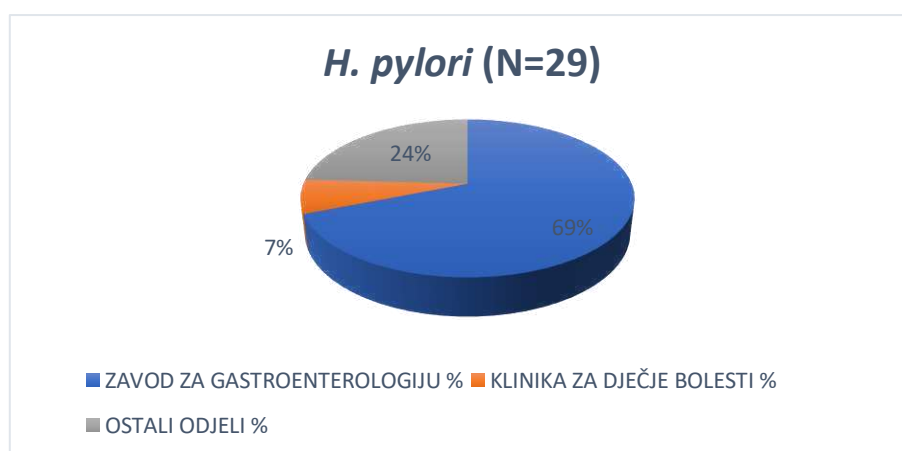
U trenutku uzorkovanja, od ukupno 184 pacijenta, njih 155 su bili vanbolnički pacijenti (84 %), a 29 pacijenata su bili na bolničkom liječenju (16 %).



Slika 53. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.6.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima

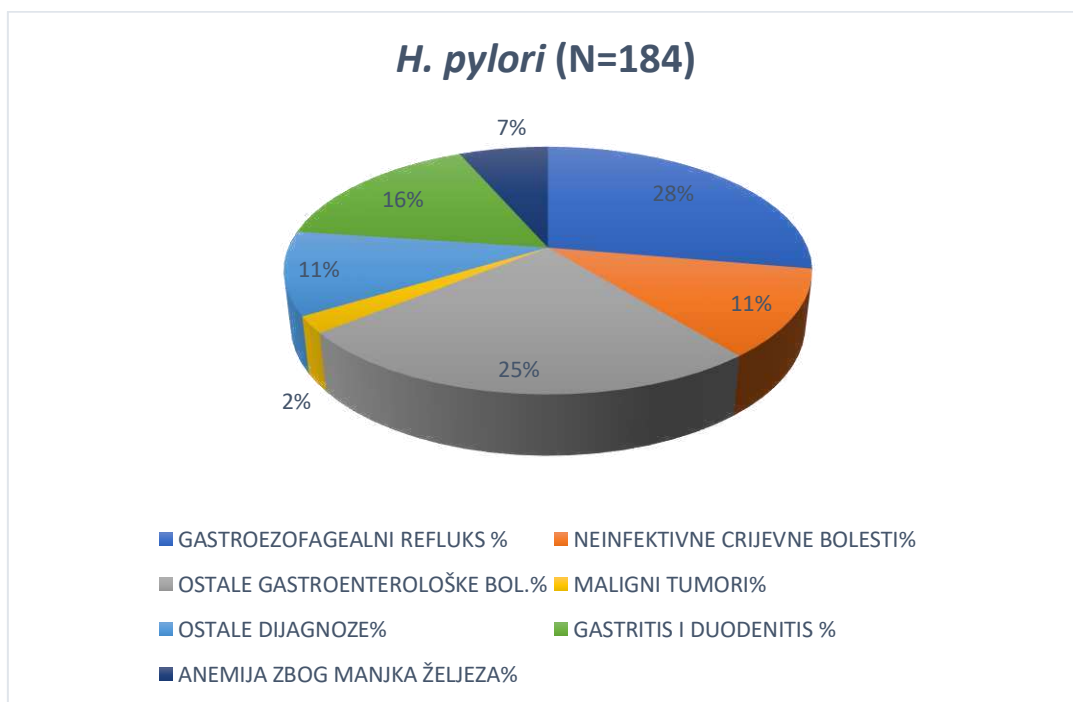
Na slici 54. prikazana je raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima. Od ukupno 29 hospitaliziranih pacijenata, na Zavodu za gastroenterologiju nalazilo se 20 pacijenata (69 %), u Klinici za dječje bolesti nalazilo se dvoje pacijenata (7 %), te na ostalim odjelima i zavodima (Klinika za kožne i spolne bolesti, Zavod za intezivnu medicinu, Zavod za endokrinologiju, dijabetologiju i bolesti metabolizma, Zavod za hematologiju, Zavod za kliničku kardiokirurgiju i Klinika za plućne bolesti) sedmoro pacijenata (24 %).



Slika 54. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima.

4.6.4. Uputne dijagnozne pacijenata s *H. pylori* infekcijom

Slika 55. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza u pacijenata s *H. pylori* infekcijom. Najzastupljenije su bile bolesti probavnog sustava, od čega je 51 pacijent imao gastroezofagealni refluks (28 %), crijevne bolesti neinfektivne etiologije 21 pacijent (11 %), gastritis i duodenitis 30 pacijenata (16 %), a 46 pacijenata (25 %) je imalo neke druge gastroenterološke bolesti. Anemiju zbog manjka željeza imalo je 12 pacijenata (7 %), četvero pacijenata imalo je dijagnozu malignih tumora (2 %), dok je ostalih dijagnoza bilo 20 (11 %).

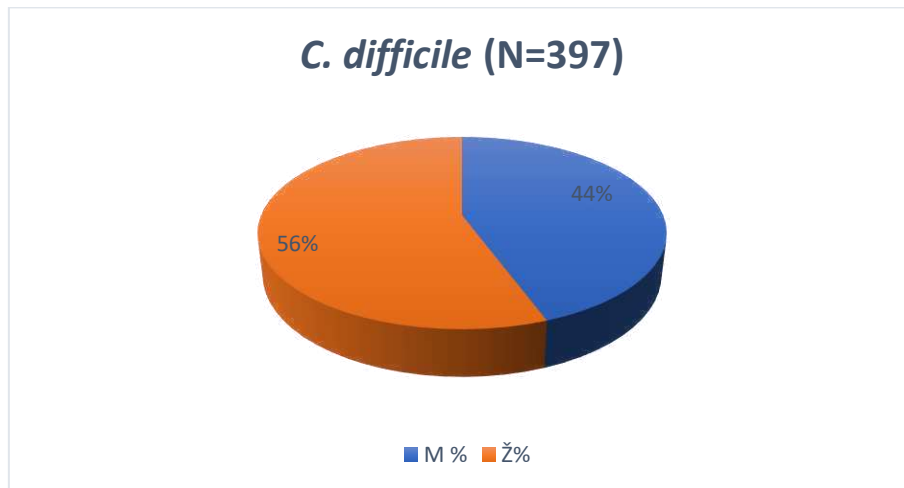


Slika 55. Raspodjela uputnih dijagnoza pacijenata s *H. pylori* infekcijom.

4.7. *Clostridioides difficile*

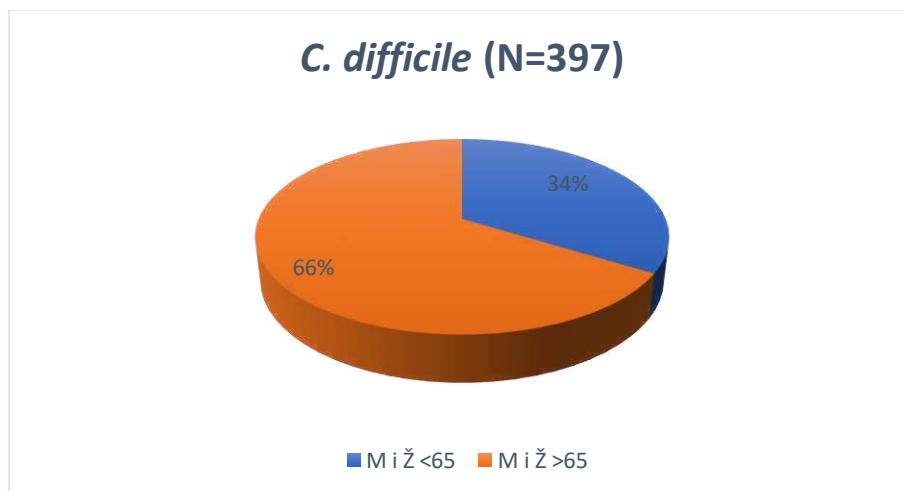
4.7.1. Demografski podaci

Analiza podataka o spolu pacijenata pokazala je da je bio veći broj ženskih (221 pacijent, tj. 56 %), u odnosu na broj muških pacijenata (176 pacijenata, tj. 44 %), što je prikazano na slici 56.



Slika 56. Raspodjela pacijenata prema spolu.

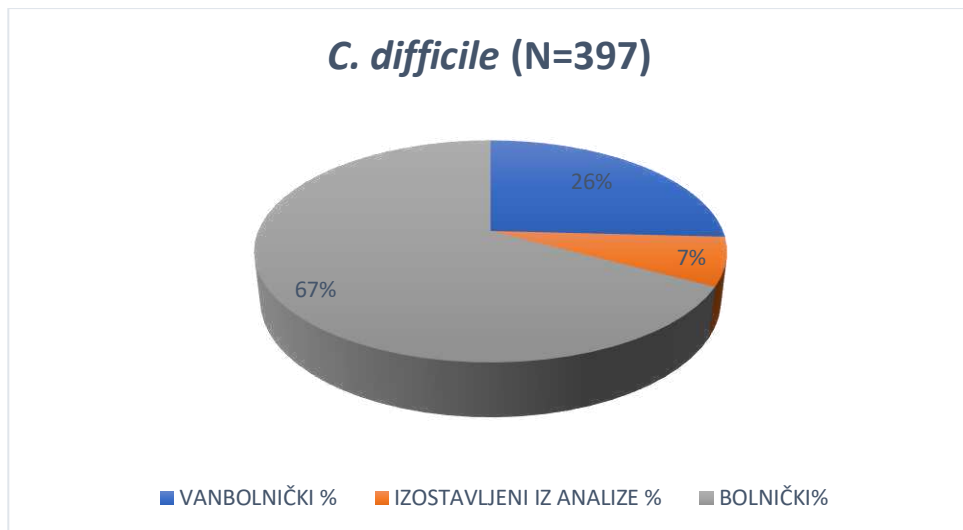
Pacijenti su prema dobi podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu čine muškarci i žene mlađi od 65 godina kojih je bilo 134 (34 %), a drugu skupinu čine muškarci i žene u dobi od 65 godina i stariji kojih je bilo ukupno 263 (66 %), što je prikazano na slici 57.



Slika 57. Raspodjela pacijenata prema dobi.

4.7.2. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja

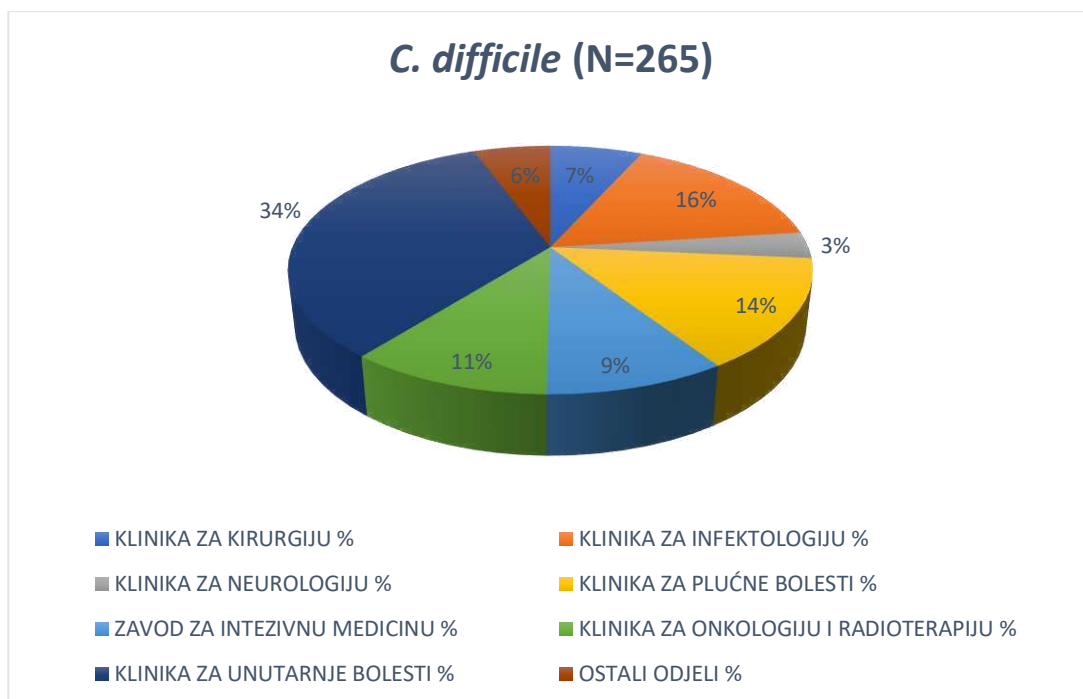
Podatci o mjestu boravka pacijenata u vrijeme uzimanja uzoraka stolice bili su dostupni za 367 od ukupno 397 pacijenata. Slika 58. prikazuje da je 265 uzoraka (67 %) pripadalo hospitaliziranim pacijentima, a 102 pacijenata (26 %) su bili vanbolnički pacijenti.



Slika 58. Raspodjela pacijenata prema mjestu boravka u vrijeme uzorkovanja.

4.7.3. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima

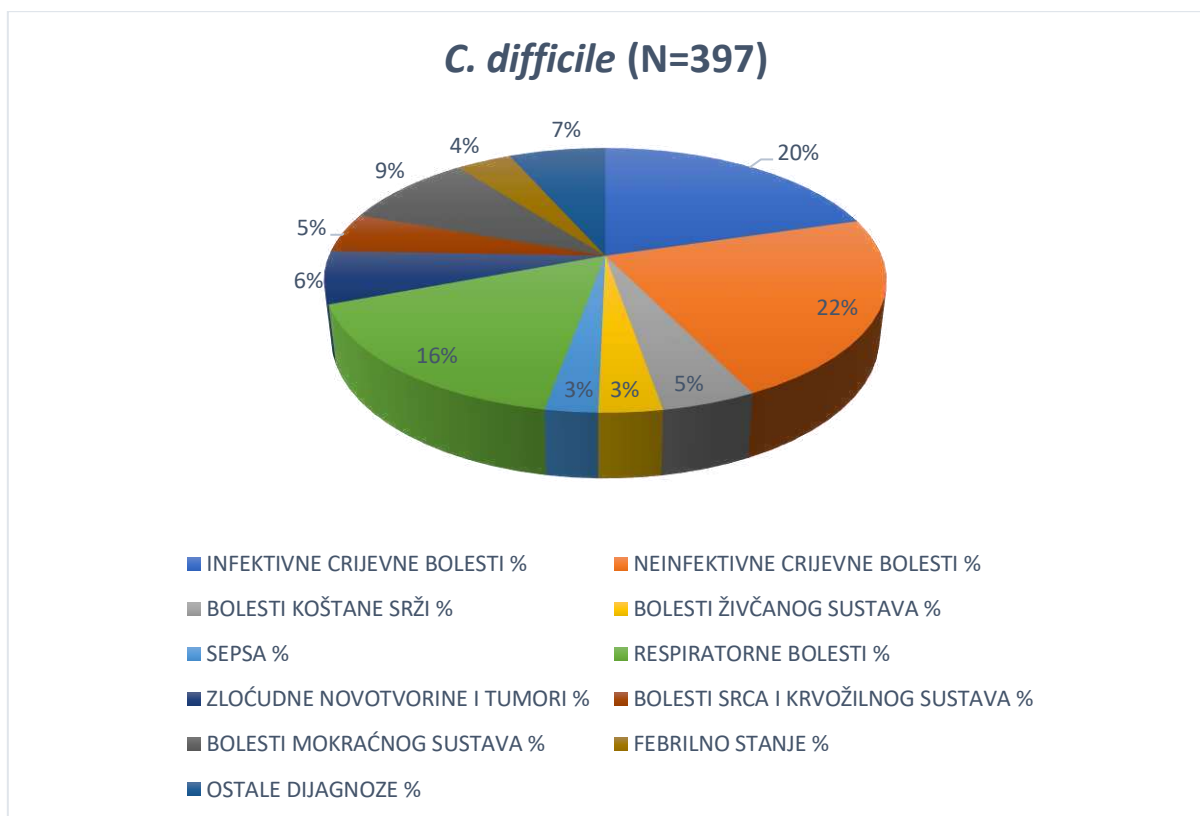
Na slici 59. je prikazana raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima. Od ukupno 265 hospitaliziranih pacijenata, u Klinici za kirurgiju liječeno je 18 pacijenata (7 %), u Klinici za plućne bolesti njih 38 (14 %), u Klinici za infektologiju 43 pacijenata (16 %), na Zavodu za intenzivnu medicine liječeno je 25 pacijenata (9 %), u Klinici za neurologiju 9 pacijenata (3 %), u Klinici za onkologiju i radioterapiju njih 28 (11 %), te u Klinici za unutarnje bolesti 89 pacijenata (34 %). Na ostalim odjelima i zavodima (Zavod za neonatologiju i nasljedne bolesti metabolizma, Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i drugi) bilo je ukupno 15 pacijenata (6 %).



Slika 59. Raspodjela pacijenata prema bolničkim odjelima.

4.7.4. Uputne dijagnozne pacijenata s *C. difficile* infekcijom

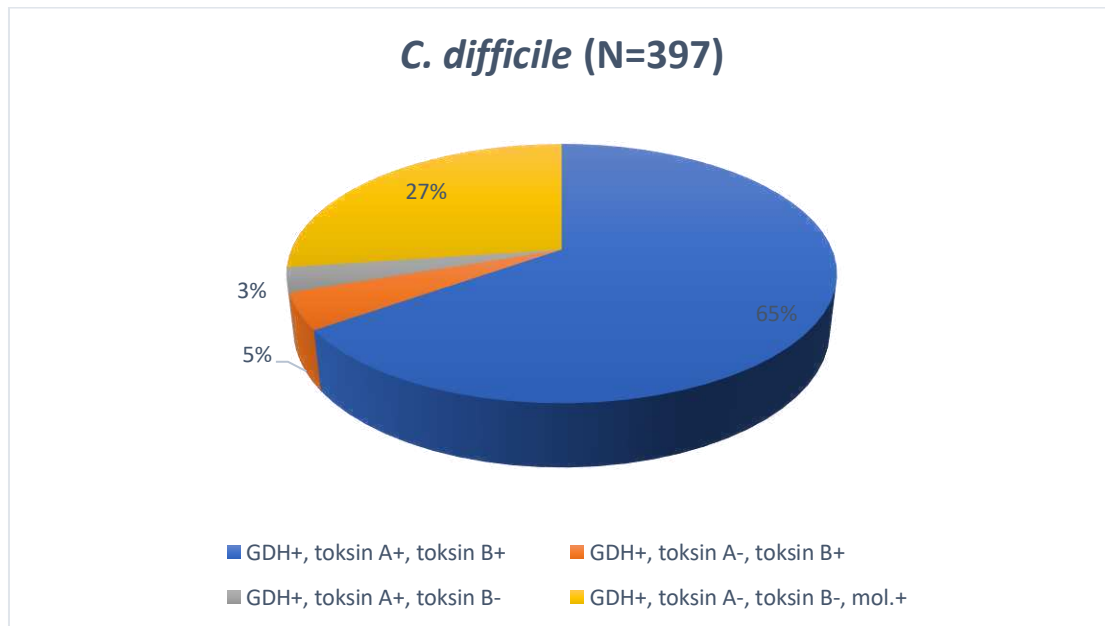
Slika 60. prikazuje raspodjelu uputnih dijagnoza u pacijenata s *C. difficile* infekcijom. Najzastupljenije su bile bolesti probavnog sustava, infektivne (80 pacijenata, 20 %) i neinfektivne etiologije (90 pacijenata, 22 %). Respiratorne bolesti je imalo 64 pacijenata (16 %), dok su bolesti mokraćnog sustava bile zastupljene u 38 pacijenata (9 %). Zloćudne novotvorine i tumore je imalo ukupno 25 pacijenata (6 %), bolesti srca i krvožilnog sustava 19 pacijenata (5 %), bolesti koštane srži njih 18 (4 %), dok je bolesti živčanog sustava imalo 12 pacijenata (3 %). Vrućica je dijagnosticirana u 15 pacijenata (4 %), sepsa u njih 10 (2 %), te je ostalih dijagnoza bilo još 26 (7 %).



Slika 60. Raspodjela uputnih dijagnoza u pacijenata s *C. difficile* infekcijom.

4.7.5. Mikrobiološke karakteristike sojeva *C. difficile*

Ukupno je dokazano 397 toksigenih sojeva *C. difficile*. Raspodjela pozitivnih uzoraka, s obzirom na proizvodnju toksina A i B, prikazana je na slici 61. Od ukupno 397 toksigenih *C. difficile*, 12 sojeva (3 %) je proizvodilo samo toksin A, 18 sojeva (5 %) je proizvodilo samo toksin B, dok je 259 sojeva (65 %) proizvodilo oba toksina. Preostalih 108 toksigenih sojeva (27 %) nije stvaralo toksin u trenutku dijagnosticiranja.



Slika 61. Raspodjela toksigenih sojeva *C. difficile* prema proizvodnji toksina A i B.

5. RASPRAVA

Uzročnici gastroenterokolitisa su različite bakterije (najčešće kampilobakteri i salmonelle) i virusi (rota, adeno i norovirusi), a najčešća klinička prezentacija su proljevi. Većina slučajeva infektivnog proljeva je prirodno ograničenog trajanja i obično traju 3-7 dana. Najčešće im nije potrebno antibiotsko liječenje te je općenito najvažnija potporna mjera nadoknada tekućine i elektrolita. Antimikrobna terapija se primjenjuje samo u strogo indiciranim slučajevima prema procjeni liječnika, odnosno nakon uzimanja potpune anamneze in a temelju kliničke slike te mikrobiološkog nalaza stolice. (7).

U ovom istraživanju, najčešće dokazani patogeni bili su *C. difficile* (47 %), *H. pylori* (22 %), *Campylobacter* spp (11 %), rotavirus (8 %) i *Salmonella* spp (5 %). Uzorci pozitivni na *Campylobacter* spp pokazali su visoku osjetljivost (>94 %) na antibiotike iz skupine makrolida (eritromicin, azitromicin i klindamicin), ali i visoki stupanj rezistencije (>71 %) na fluorokinolone (ciprofloksacin), što odgovara porastu rezistencije na globalnoj razini. Svi izolati salmonela (100 %) bili su osjetljivi na trimetoprim-sulfametoksazol, a većina njih (98 %) bila je osjetljiva na kloramfenikol. Pojava rezistentnih salmonela na antibiotike iz 3.generacije cefalosporina, kao što su ceftrikson (25 %) i ceftazidim (27 %), komplicira liječenje invazivnih infekcija salmonelom. Antibiotsko liječenje salmoneloznog gastroenteritisa produžava kliconoštvo i povezano je s relapsom, stoga se ne preporučuje u zdravih odraslih osoba, ali se koristi kad se bolest pojavi u novorođenčadi, osoba starijih od 50 godina, u imunokompromitiranih i u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima (2).

Protokol za liječenje *H. pylori* infekcije se odabire na temelju lokalnih nalaza bakterijske rezistencije i dostupnosti lijekova (21). U novije vrijeme, istražuje se uloga probiotika kao adjuvantna terapija za liječenje *H. pylori* infekcije. Dodatak probiotika u standardnom protokolu koji uključuje primjenu antibiotika, rezultiralo je povećanjem stope izliječenja i smanjenjem nuspojava (nadimanje, povraćanje, proljev, smanjenje upale i gastritisa). U studijama su korištene kulture *Lactobacillus* spp i fermentirani mliječni proizvodi (22, 23). S posebnim oprezom se pristupa antibiotskom liječenju *C. difficile* infekcije, koje se primjenjuje samo ukoliko potporene mjere nadoknade tekućine i elektrolita nisu učinkovite (2).

Ljekarnik ima važnu ulogu u liječenju i prevenciji proljeva. Njegova uloga je savjetovati bolesnike, pogotovo roditelje bolesne djece, o načinima ispravne primjene terapije. Budući je ljekarnik ponekad prvi zdravstveni djelatnik kojemu se pacijenti obraćaju za pomoć, ljekarnik treba biti dobro educiran i znati prepoznati kada samoliječenje nije

dovoljno i koje bolesnike treba uputiti liječniku. Od najveće važnosti u liječenju proljeva je rehidracija kako bi se uspostavila narušena elektrolitska i acidobazna ravnoteža, posebice u djece i starijih. Za to se koriste oralne rehidracijske otopine. Novije rehidracijske otopine su na bazi glukoze, imaju smanjenu osmolarnost (210-250 mOsm/kg) i sadržaj natrija i glukoze (75 mmol/L za odrasle i 60 mmol/L za djecu). Za nadoknadu gubitka tekućine nakon proljeva ili povraćanja daje se 60-120 mL oralne rehidracijske otopine ako osoba ima manje od 10 kg, a ako osoba ima više od 10 kg daje se 120-140 mL otopine. U blagim do umjerenim slučajevima dehidracije, za održavanje hidracije daje se 50-100 mL/kg otopine kroz 3-4 sata. Otopina se daje u malim gutljajima, jedna do dvije žlice svakih nekoliko minuta kako bi se izbjeglo povraćanje (24). Dodatak cinka u oralnu rehidracijsku otopinu se pokazalo učinkovito u djece s akutnim proljevom u zemljama u razvoju i preporuka je Svjetske zdravstvene organizacije. Daje se 10-20 mg/dan, 10-14 dana za djecu od 6 mj. do 5 godina. Međutim, nema dokaza koji ukazuju na učinkovitost u djece koja žive u razvijenim zemljama, u kojima se pretpostavlja da je prevalencija nedostatka cinka iznimno niska (25).

Učinkovitost probiotika u liječenju akutnog proljeva u djece pokazali su sojevi *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. acidophilus* LB, *Saccharomyces boulardii* i smjesa *Streptococcus thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, koji su skratili trajanje proljeva i to posebno u rotavirusnom proljevu (26). Dokazano je da probiotici kao skupina skraćuju trajanje proljeva za 1 dan i smanjuju rizik trajanja proljeva više od 4 dana (27). Njihov učinak osim što ovisi o vrsti, ovisi i o dozi probiotika koja mora biti $>10^{10}$ - 10^{11} CFU za virusni gastroenteritis (28). Prema preporukama ESPGHAN/ESPID (engl. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases*) smjernica i ESPGHAN grupe za probiotike i prebiotike sojevi *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *S. boulardii* i *L. reuteri* se mogu koristiti u aktivnoj terapiji akutnog proljeva kao dodatak rehidracijskoj terapiji (29). Najviše dokaza za prevenciju postantibiotskog proljeva kojeg uzrokuje *C. difficile* imaju *L. rhamnosus* i *S. boulardii*. Upotreba probiotika koji sadrže laktobacile kao dodatak antibioticima, povećala je stopu izlječenja *H. pylori*, iako se to područje još uvijek istražuje (30).

U liječenju bakterijskih proljeva treba izbjegavati antiperistaltike jer povećavaju rizik od bakterijemije, produžavaju trajanje vrućice i kliconoštva, a kontraindicirani su u proljevima koji su febrilni i imaju primjese krvi u stolici. Imobilizacija crijeva može biti okidač hemolitičko uremičnog sindroma kod EHEC infekcije (2).

Kod virusnog gastroenteritisa, antiemetički lijekovi poput ondasetrona ili metoklopramida mogu se koristiti za kontrolu simptoma mučnine i povraćanja. Antiperistaltici kao što su difenoksilat/atropin ili loperamid ne preporučuju se u pacijenata mlađih od 18 i starijih od 65 godina, iako se ponekad koriste kao pomoć u primjeni oralne rehidracijske otopine. Općenito se smatra, ukoliko je moguća nadoknada tekućine rehidracijskom otopinom, antiperistaltike bi trebalo izbjegavati (31).

6. ZAKLJUČCI

1. Najčešći uzročnik proljeva je *Clostridioides difficile*.
2. Najčešće izolirani bakterijski patogen je *Campylobacter* spp.
3. Izolati *Campylobacter jejuni* pokazuju visoku rezistenciju na kinolone.
4. Najčešći virus koji uzrokuje proljeve je rotavirus.
5. Učestalost uzročnika proljeva se mijenja s obzirom na dob pacijenta, tako je rotavirus najčešći u djece do godinu dana, a *C. difficile* u osoba starijih od 65. godina.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Page NA, Nadan S, Mans J. Viral Gastroenteritis. U: Eslick GD, urednici. Gastrointestinal Diseases and Their Associated Infections. Prvo izdanje. London: Elsevier; 2019. str. 135–149.
2. Southwick F, Ivić I. Gastrointestinalne i hepatobilijarne infekcije. U: Southwick F, Ivić I, urednici. Infektivne bolesti: kratki klinički tečaj. Drugo američko izdanje, prvo hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2017. str. 190-230.
3. Centers for disease control and prevention [Internet] . USA.gov.; 2015. Global diarrhea burden [citirano 30. rujna 2021]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/healthywater/global/diarrhea-burden.html>.
4. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:753-73.
5. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003;361(9376):2226-34.
6. Keddy KH, Smith AM. Bacterial gastroenteritis. U: Eslick GD, urednici. Gastrointestinal Diseases and Their Associated Infections. Prvo izdanje. London: Elsevier; 2019. str.151-166.
7. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, Tonkić M i sur. Jawtz, Melnick & Adelberg Medicinska mikrobiologija. 26. izdanje, 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015. str. 238-241.
8. McFarland LV. Emerging therapies for Clostridium difficile infections. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011;16:425-39.
9. O' Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM. The emerging infectious challenge of Clostridium difficile -associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1219-27.
10. Khana S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL i sur. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:89-95.
11. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of Clostridium difficile by hospitalised patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis*. 1992;166:561-567.
12. Hensgens MPM, Keessen EC, Squire MM, Riley TV, Koene MGJ, de Boer E i sur. Clostridium difficile infection in the community: a zoonotic disease? *Clin Microbiol Inf*. 2012;18:635-645.

13. Steele AD, Madhi SA, Cunliffe NA, Vesikari T, Phua KB, Lim FS i sur. Incidence of rotavirus gastroenteritis by age in Africa, Asia and European children: relevance for timing of rotavirus vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12:2406–2412.
14. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88:49–64.
15. Nasrin D, Wu Y, Blackwelder WC, Farag TH, Saha D, O Sow S i sur. Health care seeking for childhood diarrhea in developing countries: evidence from seven sites in Africa and Asia. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:3–12.
16. Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology.* 5. Izdanje. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
17. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ.* 1990;68:171–177.
18. Bucardo F, Reyes Y, Svensson L, Nordgren J. Predominance of norovirus and sapovirus in Nicaragua after implementation of universal rotavirus vaccination. *PLoS One.* 2014;9(5):e98201.
19. Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, Edwards KM, Saat MA, Weinberg GA i sur. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med.* 2013;368:1121–1130.
20. Hooi JKY, Ying Lai W, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D i sur. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol.* 2017;153:420-429.
21. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(8):819-827.
22. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:167-80.
23. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol.* 2001;42:39-44.
24. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1-16.
25. Atia AN, Buchman AL. Oral rehydration solutions in non-cholera diarrhea: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10).

26. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:17-25.
27. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11.
28. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:81-122.
29. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:132-52.
30. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96:170-178.
31. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K i sur. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):e45-e80.

8. SAŽETAK

Uvod: Od proljeva kao posljedice gastroenterokolitisa u svijetu svakog dana umre 2195 djece. Iako je stopa smrtnosti u posljednjih 15 godina smanjena i dalje predstavlja veliki zdravstveni problem. U nerazvijenim zemljama bolest se prenosi zbog nedostatka sanitarne infrastrukture, a u razvijenim zemljama nedovoljnom dezinfekcijom u bolničkim ustanovama i čestim putovanjima.

Ciljevi: Istraživanja su utvrditi učestalost i raspodjelu bakterijskih i virusnih uzročnika enterokolitisa, koji su dokazani u uzorcima stolice pacijenata u Kliničkom bolničkom centru Split u 2020. godini te ispitati osjetljivost najčešćih bakterijskih patogena na antimikrobne lijekove.

Materijali i metode: Retrospektivnim opažajnim istraživanjem analizirani su podatci prikupljeni iz arhive Kliničkog bolničkog centra Split u 2020. godini. Analizirani su svi bakterijski i virusni uzročnici enterokolitisa koji su dokazani u uzorcima stolice pacijenata (izuzev ponavljajućih sojeva u uzorcima istog pacijenta).

Rezultati: Ukupno je dokazano 843 patogena. Najčešće dokazani patogeni su *C. difficile* (47 %), *H. pylori* (22 %), *Campylobacter* spp (11 %), *Rotavirus* (8 %) i *Salmonella* spp (5 %). Od ukupnog broja dokazanih patogena, norovirusa je bilo 3 %, dok su EPEC i adenovirusi zastupljeni sa po 2 %, a EHEC sa svega 1 %. Preostalih 0,4 % patogena su *C. upsaliensis*, *Aeromonas hydrophilia* i *Yersinia enterocolitica*, od kojih je svaki zastupljen sa po jednim izolatom. Većina izolata *C. jejuni* i *C. coli* bila je dobro osjetljiva na makrolide (99 i 94 % ispitanih izolata), ali je pokazala visoku rezistenciju na kinolone (79 i 71 % ispitanih izolata). Ispitivanje osjetljivosti salmonela na antibiotike pokazalo je visoku osjetljivost izolata na trimetoprim-sulfametoksazol (100 %), kloramfenikol (98 %) i ciprofloksacin (77 %). Nešto niža osjetljivost bila je na ampicilin (60 %) i amoksisicilin/klavulansku kiselinu (65 %).

Zaključci: Najčešći uzročnik proljeva u ispitivanom razdoblju je *C. difficile*. Najčešće izolirani bakterijski patogen je *Campylobacter* spp. Izolati *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* imaju visoku rezistenciju na kinolone. Najčešći virusni uzročnik proljeva je rotavirus. Učestalost pojedinih uzročnika proljeva se mijenja s obzirom na dob pacijenata.

9. SUMMARY

Background: Diarrhea as a result of gastroenterocolitis kills 2195 children every day.

Although the death rate has decreased in the last 15 years, it is still a major problem for the healthcare system. In undeveloped countries, the disease is transmitted due to lack of sanitary infrastructure, while in developed countries by insufficient disinfection in hospitals and with frequent travelling.

Objectives: The aim of the research is to determine the frequency and distribution of bacterial and viral causes of enterocolitis, which were proven in the stool samples of patients at the University Hospital of Split in 2020. and to examine the susceptibility of the most common bacterial pathogens to antimicrobial drugs.

Materials and methods: A retrospective perceptual study was performed to analyze data collected from the archive of University Hospital of Split in 2020. All bacterial and viral causes of enterocolitis that were proven in the patients's stool samples (except for recurrent strains in the samples of the same patient) were analyzed.

Results: A total of 843 pathogens were detected. The most commonly detected pathogens are *C. difficile* (47 %), *H. pylori* (22 %), *Campylobacter* spp (11 %), *Rotavirus* (8 %) and *Salmonella* spp (5 %). Of the total number of detected pathogens, norovirus was 3 %, while EPEC and adenoviruses were represented by 2 %, and EHEC with only 1 %. The remaining 0.4% of pathogens are *C. upsaliensis*, *Aeromonas hydrophilia* and *Yersinia enterocolitica*, each of which is represented by one isolate. Most isolates of *C. jejuni* and *C. coli* were well susceptible to macrolides (99 and 94 % of the tested isolates), but showed high resistance to quinolones (79 and 71 % of the tested isolates). Antimicrobial susceptibility testing for salmonella showed high susceptibility of isolates to trimethoprim-sulfamethoxazole (100 %), chloramphenicol (98 %) and ciprofloxacin (77 %). Slightly lower susceptibility was to ampicillin (60 %) and amoxicillin/ clavulanic acid (65 %).

Conclusions: The most common cause of diarrhea in the study period was *C. difficile*. The most commonly isolated bacterial pathogen is *Campylobacter* spp. Isolates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* have high resistance to quinolones. The most common viral cause of diarrhea is rotavirus. The frequency of individual causes of diarrhea varies with the age of the patients.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

- Ime i prezime: Barbara Tijardović
- Datum i mjesto rođenja: 16. srpnja 1997. godine, Split, Hrvatska
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-adresa: tijardovicbarbara@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2004. - 2009. Osnovna škola Brda
- 2009. - 2012. Osnovna škola Mejaši
- 2012. - 2016. Prirodoslovna škola Split- Prirodoslovna gimnazija
- 2016. - 2021. Medicinski fakultet i Kemijsko tehnološki fakultet u Splitu, studij farmacija

JEZICI:

- Engleski jezik B2
- Njemački jezik A2.2

DRUGE AKTIVNOSTI i VOLONTERSKO ISKUSTVO:

- 2015. Natjecanje u prevođenju s Engleskog na Hrvatski jezik “*Juvenes translatores*”
- 2014. Županijsko natjecanje iz Latinskog jezika
- 2014. 3.mjesto na Županijskom natjecanju iz Biologije
- Sudjelovanje u izradi pokusa iz kemije za Festival znanosti
- 2017. /2018. povjerenica za promidžbu i sponzorstva splitske podružnice Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije (CPSA)
- Organizacija humanitarnih događaja (CPSapunčić, Fritulijada, Muffinijada, Svjetski dan borbe protiv AIDS-a...)