

Etiologija akutnih crijevnih infekcija u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC Split

Vučemilović, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:024149>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-18**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Vučemilović

**ETIOLOGIJA AKUTNIH CRIJEVNIH INFEKCIJA U BOLESNIKA
HOSPITALIZIRANIH U KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KBC SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2015./2016.

Mentor:

prof. dr.sc. Boris Lukšić, dr. med.

Split, veljača 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Etiologija akutnih crijevnih infekcija.....	2
1.1.1. <i>Salmonella spp.</i>	3
1.1.2. <i>Escherichia coli (E. coli)</i>	3
1.1.3. <i>Campylobacter spp.</i>	4
1.1.4. <i>Clostridium spp.</i>	5
1.1.5. Adenovirusi.....	6
1.1.6. Kalicivirusi.....	6
1.1.7. Norovirusi.....	6
1.1.8. Astrovirusi.....	7
1.1.9. Rotavirusi.....	7
1.2. Patofiziologija akutnih crijevnih infekcija.....	7
1.2.1. Obrambeni mehanizmi gastrointestinalnog trakta.....	7
1.2.2. Čimbenici virulencije patogena.....	9
1.2.3. Patofiziološke komponente infektivnog proljeva.....	10
1.3. Klinička slika akutnih crijevnih infekcija.....	11
1.3.1. Opći simptomi.....	11
1.3.2. Simptomi probavnog sustava.....	12
1.3.3. Simptomi i znakovi dehidracije.....	12
1.4. Diferencijalna dijagnoza akutnih crijevnih infekcija.....	13
1.5. Dijagnostika akutnih crijevnih infekcija.....	14
1.5.1. Anamneza i klinički pregled.....	14
1.5.2. Laboratorijska dijagnostika.....	14
1.6. Liječenje akutnih crijevnih infekcija.....	15
1.6.1. Dijetalna prehrana.....	15
1.6.2. Rehidracija.....	16
1.6.3. Medikamentozna terapija.....	17
1.7. Epidemiologija i prevencija akutnih crijevnih infekcija.....	19
1.7.1. Prevencija akutnih crijevnih infekcija.....	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	20
3. MATERIJALI I METODE.....	22

4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA.....	46
6. ZAKLJUČAK.....	53
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	55
8. SAŽETAK.....	59
9. SUMMARY	62
10. ŽIVOTOPIS.....	65

ZAHVALA

Zahvaljujem se od srca svom mentoru prof.dr.sc. Borisu Lukšiću na strpljenju i pruženoj stručnoj pomoći u procesu nastanka ovog rada.

Zahvaljujem don Darku Matijeviću, gđi. Dijani Mijač te mojima Gašparini i Stipanu Subašić na pruženoj potpori kroz sve godine studiranja. Hvala vam što ste vjerovali u mene.

Hvala mojim sestrama Regini, Željki i Juditi što su mi bile i ostale najjača motivacija za napredak na svakom polju života.

Posebno hvala mom Josipu. Dao si mi snagu da prihvatim ono što nisam mogla promjeniti i hrabrost da promjenim ono što mogu. Imala sam sreće što si baš ti bio moj suputnik na ovom putovanju.

Posvećujem ovaj diplomski rad mojoj majci Nadi i ocu Željku koji su moj životni uzor. Hvala vam što ste mi svojim primjerom pokazali što znači biti čovjek i što ste me naučili pravim životnim vrijednostima.

1. UVOD

Crijevne infekcije ubrajamo u najčešće bolesti koje ugrožavaju zdravlje i život ljudi diljem svijeta, posebno u nerazvijenim dijelovima Afrike, Azije i Južne Amerike (1). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije od crijevnih infekcija u svijetu godišnje oboli preko milijardu ljudi, a morbiditet je najistaknutiji među najmlađom populacijom (2). U sredinama nižeg higijenskog standarda crijevne infekcije su općenito češća pojava, posebno u rizičnim skupinama kao što su djeca, siromašni i imunokompromitirani, dok se u sredinama viših higijenskih standarda bilježi porast infektivnih proljeva uzrokovanih bakterijskim trovanjem hranom i postantimikrobne crijevne infekcije (3).

Najčešći simptom crijevne infekcije je proljev. Proljev se definira kao tri ili više stolica nenormalne konzistencije na dan ili kao lučenje više od 250 g neformirane stolice na dan uglavnom popraćene ostalim gastrointestinalnim simptomima. Prema trajanju, proljev se svrstava u tri kategorije: akutni (do 14 dana), perzistentni (14-29 dana) i kronični (više od 30 dana) (4). S obzirom na trajanje proljeva i ostalih simptoma, same crijevne infekcije dijelimo na akutne koje traju u prosjeku 14, a iznimno 21 dan i kronične crijevne infekcije koje traju dulje, nerijetko mjesecima (3).

1.1. Etiologija akutnih crijevnih infekcija

Danas je poznat široki spektar uzročnika akutnih crijevnih infekcija, većinom su to bakterije i virusi, međutim rutinskom dijagnostikom uspješno se dokazuje etiologija u samo 35-50% slučajeva, što znači da u preostalih više od polovice slučajeva etiologija ostaje nepoznata (5). Ta „mikrobiološka negativnost“ uzoraka može biti rezultat uzročnika koji još uvijek nisu poznati kao uzročnici akutne crijevne infekcije, drugi razlog leži u činjenici da se mikrobiološkim pretragama rutinski ne traga za svim poznatim uzročnicima. Osim toga u obzir se moraju uzeti nedovoljna senzitivnost metoda dokazivanja kao i primjena antimikrobika prije uzimanja uzoraka za analizu koje također onemogućavaju dijagnostiku uzročnika (3).

Među bakterijama najčešći uzročnici akutne crijevne infekcije su *Salmonella spp.*, dijarogena *Esheria coli*, *Campylobacter spp.* i *Clostridium spp.*, a od virusa najistaknutiji uzročnici su Adenovirusi, Kalicivirusi, Norovirusi, Astrovirusi i Rotavirusi (3).

1.1.1. *Salmonella* spp.

Rod *Salmonella* spada u porodicu *Enterobacteriaceae*, to su gram negativni štapići široko rasprostranjeni u prirodi (vode, tlo, probavni sustav različitih životinja). Vrlo su otporne na štetni utjecaj okoline, termorezistentne su pa tako npr. pri korištenju mikrovalne pećnice za zagrijavanje hrane na umu treba imati da se uspješno uništavaju tek nakon 15 min, ali su zato vrlo osjetljive na niski pH pa u želučanom kiselom mediju ugibaju (6).

Posjeduju različite činitelje patogenosti npr. adhezine i Vi-antigen koji sprječava opsonizaciju i inhibira neutrofilnu fagocitozu, endotoksin, enterotoksin sličan enterotoksinu enterotoksične *E.coli* te citotoksin koji direktno oštećuje enterocite.

U ljudski organizam salmonele ulaze peroralnim putem, najčešće feko-oralnim načinom prijenosa iako izvor zaraze može biti i životinja pa bolest može nastati konzumacijom zaraženih jaja, mesa i ostalih životinjskih namjernica, a izvor zaraze može biti i kućni ljubimac.

Uzrokuju tri tipa bolesti: akutnu crijevnu infekciju, crijevnu groznicu i septički sindrom. Najčešći serotipovi koji uzrokuju kliničku sliku gastroenteritisa ili enterokolitisa su *Salmonella enteritidis* i *Salmonella typhimurium* (7).

1.1.2. *Escherichia coli* (*E. coli*)

Iz roda *Escherichia* jedina vrsta bitna za humanu patologiju je *E. coli*. To su gram negativni štapići koji čine normalnu crijevnu floru, ali mogu biti povezani s infekcijom različitih organa (6). Ipak, najčešće su infekcije gastrointestinalnog sustava s enteropatogenim sojevima i infekcije urinarnog sustava s uropatogenim sojevima. Iako je *E. coli* obligatni parazit, može dugo preživjeti u vodi, zemlji i na različitim predmetima.

Crijevne infekcije uzrokuju četiri skupine crijevnih patogena među sojevima *E. coli*: EPEC (enteropatogena *E.coli*), ETEC (enterotoksična *E.coli*), EIEC (entroidvazivna *E.coli*) i EHEC (enterohemoragična *E.coli*) (8).

1.1.2.1 Enteropatogena *E. coli* (EPEC)

Enteropatogene *E. coli* uglavnom su odgovorne za proljeve dojenčadi i male djece. U novije vrijeme u razvijenim zemljama svijeta EPEC su postale vrlo rijedak uzrok crijevnih infekcija (3). Glavni mehanizam djelovanja ovih bakterija jest priljubljanje uz sluznicu

crijeva što dovodi do oštećenja epitela i crijevnih resica. Kako su proljevi uzrokovani EPEC sojevima karakteristični za malu djecu mogu dovesti do malapsorpcije i zaostajanja u rastu (6).

1.1.2.2. Enterotoksična *E. coli* (ETEC)

ETEC sojevi karakteristični su uzročnici proljeva male djece u nerazvijenim zemljama, također često uzrokuju tzv. proljev putnika u osoba koje putuju iz razvijenijih zemalja gdje ETEC sojevi nisu značajni uzročnici proljeva u slabije razvijene zemlje gdje je uloga ETEC sojeva puno istaknutija (9). Glavni patogeni čimbenici ETEC sojeva su termolabilni (LT) toksin koji djeluje na cAMP i termostabilni (ST) toksin koji djeluje na cGMP u enterocitima. Ne oštećuju enterocite direktno nego uzrokuju povećano izlučivanje elektrolita u lumen, a time i vode, stoga su stolice vodenaste, bez upalnih stanica ili primjesa krvi (6).

1.1.2.3. Enteroinvazivna *E. coli* (EIEC)

Enteroinvazivne *E. coli* rijetki su uzročnici proljeva, slične su *Shigella* rodu, imaju sposobnost prodiranja u epitelne stanice pa su stolice uzrokovane EIEC sojevima vodenaste s primjesama sluzi i krvi te s puno granulocita (6).

1.1.2.4. Enterohemoragična *E. coli* (EHEC)

Enterohemoragične *E. coli* proizvode verotoksin (VT) koji je po djelovanju sličan shiga-toksinu pa se stoga zovu i STEC (Shiga-toksin producirajuće *E. coli*). EHEC tijesno prijanjaju uz enterocite kao i EPEC sojevi, međutim verotoksin uzrokuje oštećenje sluznice, a djeluje toksično i na druge organe kao bubreg i stjenke krvnih žila, stoga su ovi sojevi povezani s hemoragičnim kolitisom, ali i s hemolitičko-uremičnim sindromom (HUS) (9).

1.1.3. *Campylobacter spp.*

Campylobacter spp. su gram negativni štapići široko rasprostranjeni u okolišu. U probavnom sustavu sisavaca i ptica žive kao komenzali iako mogu biti i uzročnici bolesti. Pokazuju različiti afinitet prema vrstama pa tako *Campylobacter jejuni* prevladava u peradi, *Campylobacter coli* u svinja, a *Campylobacter lari* u školjkama. Relativno su termorezistentne, a dobro podnose i niske temperature pa se tako *Campylobacter* može pronaći u smrznutom pilećem mesu i nakon tri mjeseca.

Najčešći izvor *Campylobacter spp.* je zaraženo meso i mlijeko te vode kao jezera i pitka voda. Moguća je i zaraza od strane asimptomatskih kućnih ljubimaca koji izlučuju bakteriju kao i feko-oralnim putem (10). Akutna crijevna infekcija koja nastupa nakon 1-7 dana inkubacije može se prezentirati različitom kliničkom slikom od blagog oblika bolesti do težih akutnih bolesti praćenih krvavim proljevima, vrućicom i grčevima (9).

1.1.4. *Clostridium spp.*

U rodu *Clostridium* imamo raznolike vrste gram pozitivnih sporogenih bakterija. U prirodi su jako proširene pa ih tako možemo pronaći u zemlji, vodama, crijevima životinja i ljudi te na biljkama. Vegetativni oblici ne razlikuju se od ostalih bakterija, no spore pokazuju vrlo visoku otpornost, mogu godinama preživjeti u okolišu, podnose kuhanje na 100 °C satima i otporne su na različite dezinficijense. Kao uzročnici akutnih crijevnih infekcija u ljudi najistaknutije vrste su *Clostridium perfringens* i *Clostridium difficile* (6).

1.1.4.1. *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*)

C. perfringens je vrsta iz roda *Clostridium* koja se općenito najčešće izolira. Izolat ove bakterije iz bolesničkog uzorka često puta je rezultat kolonizacije, a ne same infekcije. Ove bakterije stvaraju najveći broj toksina pa prema toksinima koje izlučuju *C. perfringens* se dijele na 5 tipova označenih slovima od A do E (6).

C. perfringens uzrokuje različite infekcije kao plinsku gangrenu, sepsu, nekrotizirajuću pneumoniju i enteritis pa sve do blagih oblika bolesti kao što je otrovanje hranom. Nekrotizirajući enteritis, koji uzrokuje *C. perfringens* tip C, može nastati kao endogena, ali i egzogena infekcija nakon konzumiranja mesa (obično svinjskog). Otrovanje hranom također najčešće uzrokuje *C. perfringens* tip C, uglavnom nakon konzumiranja termički nedovoljno obrađenog mesa koje je kontaminirano sporama (11).

1.1.4.2. *Clostridium difficile*

Najvažniji, iako ne i jedini, uzročnik pseudomembranoznog kolitisa (PMC) je *C. difficile*. PMC obično se javlja u bolesnika koji primaju antibiotsku terapiju, češće nakon oralne primjene antibiotika (3).

Minimalno tri čimbenika virulencije moraju biti prisutni da bi soj *C. difficile* mogao uzrokovati PMC: toksin A (izaziva izlučivanje tekućine u lumen crijeva), toksin B (citotoksin)

i tvar koja usporava motilitet crijeva. Oni sojevi koji nemaju ova tri čimbenika nemogu uzrokovati PMC (12).

1.1.5. Adenovirusi

Obitelj *Adenoviridae* čine DNA virusi koji se svrstavaju u dva roda: *Mastadenovirusi* i *Aviadenovirusi*. Svi ljudski serotipovi svrstani su u rod *Mastadenovirusa*. Adenovirusi koji uzrokuju akutne crijevne infekcije obuhvaćaju serotipove 9, 12, 13, 18, 25-28, 40-42. Kako su postojani u probavnom sustavu lako se šire feko-oralnim putem, onečišćenim rukama i kontaminiranim predmetima. Prošireni su po cijelom svijetu, a infekcije se mogu pojavljivati i u obliku epidemija (13). Akutne crijevne infekcije većinom izazivaju u male djece i po učestalosti su drugi iza Rotavirusa. Proljev koji nastupa nakon nešto duže inkubacije za razliku od ostalih virusa (3-10 dana) može trajati i do dva tjedna, stolice su vodenaste, a mogu biti prisutni i respiratorni simptomi (3).

1.1.6. Kalicivirusi

Kalicivirusi su RNA virusi slični Norovirusima (3). Uzrokuju infekcije tokom cijele godine s nešto većom incidencijom u zimskim mjesecima, često se javljaju kao infekcije zatvorenih kolektiva kao što su dječji vrtići, škole, starački domovi i bolnice (13). Iako je uglavnom infekcija Kalicivirusima asimptomatska, mogu uzrokovati manifestne infekcije u djece u vidu blaže akutne crijevne infekcije dok u odraslih bolest može nastati jedenjem kontaminiranih školjaka (3).

1.1.7. Norovirusi

Norwalk-virus je prvi izolirani Norovirus otkriven kao uzročnik proljeva, iako Norwalk-virus i njemu slični virusi imaju većinu karakteristika sličnih Kalicivirusima ipak je skupina dobila zasebno zajedničko ime Norovirusi. Prenose se feko-oralnim putem i često izazivaju epidemije zbog vrlo visoke kontagioznosti (infektivna doza < 100 virusnih čestica) (3). Akutne crijevne infekcije uzrokovane Norovirusima imaju kratku inkubaciju, započinju naglo popraćene općim simptomima i traju kratko (12-48 sati) (13).

1.1.8. Astrovirusi

Astrovirusi su RNA virusi iz porodice *Astroviridae*. Za sada je otkriveno osam serotipova ovih virusa, najčešći kao uzročnik proljeva je serotip 1(3). Klinički manifestne infekcije Astrovirusima uobičajene su za djecu dok se kod odraslih uglavnom razvija blaži oblik bolesti. Akutna crijevna infekcija očituje se općim simptomima i simptomima od strane probavnog sustava, a bolest traje oko 3 dana, iznimno može se naići i na prolongirani oblik bolesti pri kojem proljev traje 7-14 dana (13).

1.1.9. Rotavirusi

RNA virusi roda Rotavirusi su najvažniji uzročnici akutnih infektivnih proljeva u male djece u svijetu (3). Prema antigenu VP6 dijele se u 7 grupa od A do G, virusi grupe A i C primarno uzrokuju infekcije u djece dok grupa B uzrokuje infekcije odraslih osoba. Većinu infekcija Rotavirusima možemo očekivati u djece starosti od 3 mjeseca do četiri godine, a kod odraslih kontakt s Rotavirusima uglavnom prolazi asimptomatski. Klinička slika može biti različita, od blagog vodenastog proljeva do teškog gastroenteritisa ili enterokolitisa praćenog dehidracijom i disbalansom elektrolita (13).

1.2. Patofiziologija akutnih crijevnih infekcija

U patofiziologiji akutnih crijevnih infekcija promatra se dinamika odnosa između obrambenih mehanizama probavnog sustava i patogena. Pri razvoju infektivne bolesti dolazi do poremećaja tog odnosa u prilog patogenu što rezultira pojavom simptoma bolesti. Kako je vodeći simptom akutnih crijevnih infekcija proljev važno je pojasniti patofiziološku podlogu infektivnog proljeva kao i glavne sastavnice obrambenih mehanizama probavnog sustava te čimbenike virulencije patogena.

1.2.1. Obrambeni mehanizmi gastrointestinalnog trakta

Iako je probavna cijev u konstantnom kontaktu s mikroorganizmima uspješno zadržava svoje stanje homeostaze zahvaljujući složenim obrambenim mehanizmima.

Obrambene mehanizme probavnog sustava dijelimo na imunosne i neimunosne. U neimunosne obrambene mehanizme spadaju slina, želučana kiselina, žuč, defenzini, peristaltika i fiziološka flora probavnog sustava (5).

Tokom ingestije hrane prva prepreka na koju patogeni nailaze jest slina, po kemijskom sastavu vrlo je kompleksna i obiluje različitim kemijskim spojevima koji djeluju antibakterijski kao npr. laktoferin, lizozimi, imunoglobulini, glikoproteini i laktoperoksidaza. Ipak za većinu bakterija normalno izlučivanje želučane kiseline predstavlja glavnu zapreku, normalni pH želuca na 99,9% koliformnih bakterija djeluje baktericidno u roku od 30 minuta, osim toga želučana kiselina uspješno ograničava kolonizaciju dvanaesnika (3).

Imunosti sluznice tankog crijeva doprinose defenzini. Defenzini su polipeptidi sastavljeni od 29-35 aminokiselina koje izlučuju panethove stanice, a pokazuju antibakterijski učinak na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije kao i na viruse (14). Osim defenzina u imunosti tankog crijeva važnu ulogu ima i motilitet crijeva. Zahvaljujući normalnoj peristaltici bakterije se mješaju sa sluzi i bivaju otplavljene prema kolonu (15).

U donjim djelovima probavnog sustava od neimunosnih mehanizama ističe se najviše fiziološka flora koja se sastoji od anaerobne mikroflore. Uloga fiziološke flore jest proizvodnja slobodnih masnih kiselina i snižavanje pH što onemogućava kolonizaciju patogenima (16).

Imunosne mehanizme probavnog sustava čine humoralna i celularna imunost koje imaju dvojak ulogu, osim što štite organizam od patogena, također sudjeluju u obrani od fiziološke flore u slučaju narušavanja integriteta probavne cijevi (3).

U humoralnoj imunosti, iako su sve klase imunoglobulina zastupljene, dominira sekretorni imunoglobulin A koji obrubljuje sluznicu crijeva, a glavna uloga mu je neutralizacija različitih antigena iz periferne cirkulacije ili s intestinalne sluznice. Patogeni koji izbjegnu djelovanju imunoglobulina A potiču celularnu imunost (17). U celularnoj imunosti M-stanice Peyerovih ploča pinocitiraju antigene koje dalje obrađuju makrofazi i dentritičke stanice. Na obrađene i prezentirane antigene reagiraju CD4+ T-limfociti koji proizvode niz citokina koji stimuliraju upalnu reakciju. Osim CD4+ T-limfocita smatra se da važnu ulogu u celularnoj imunosti probavnog sustava imaju i CD8+ T-limfociti jer čine svaku desetu stanicu u epitelu sluznice (3).

1.2.2. Čimbenici virulencije patogena

Patogenost nekog mikroorganizma je njegova sposobnost da izazove bolest, a stupanj patogenosti nazivamo virulencijom. Postoje različiti čimbenici virulencije koji zbirnim djelovanjem pridonose većoj patogenosti mikroorganizma (6).

Najistaknutiji čimbenici virulencije su adherencija, invazivnost i toksini (3).

1.2.2.1. Adherencija

Važan korak u započinjanju infekcije je adherencija mikroorganizma na stanice makroorganizma. Pokretljivost bakterije značajan je čimbenik u procesu adherencije, bakterije koje imaju sposobnost pokretanja lakše savladavaju prepreke kao npr. sluz i brže dolaze iz nepovoljnih uvjeta lumena cvrijeva do epitela gdje mogu započeti svoju adherenciju i kolonizaciju (6). Adherenciju na stanice makroorganizma bakterije ostvaruju pomoću adhezina. Bakterijski adhezini mogu biti različitih oblika i struktura npr. kod *Salmonella spp.* ulogu adhezina imaju fimbrije, ali i površinski proteini kodirani bakterijskim kromosomom dok *Campylobacter spp.* osim površinskog PEB1 antigena, za kojeg se smatra da ima ulogu adhezina, imaju i 1-2 biča koji im omogućavaju svrdlasto kretanje (18).

1.2.2.2. Invazivnost

Nakon što patogeni uspješno adheriraju započinje umnožavanje i kolonizacija, kada se bakterije dovoljno namnože slijedi invazija u tkiva. Invazija prema načinu nastanka može biti intraepitelna ili subepitelna invazija. Intraepitelna invazija usmjerena je na epitelnu stanicu na koju je bakterija već adherirala, za razliku od adherencije karakterizira je stvaranje čvršćih veza sa stanicom domaćina koje se ostvaruju invazinima (6). Invazini i adhezini često se vežu za iste receptore, ali je veza s invazinima puno stabilnija i aktivira protein kinazu što rezultira reorganizacijom staničnog citoskeleta i u konačnici endocitozom mikroorganizma (3). Subepitelna invazija može nastupiti transcitozom mikroorganizma što je tipično za viruse, prolaskom između epitelnih stanica te pomoću profesionalnih fagocita, pretežno makrofaga, kao npr. *Salmonella spp* (6).

1.2.2.3. Toksini

Toksini su važni, a u nekih bakterija i jedini čimbenici virulencije. Razlikujemo egzotoksine i endotoksine. Egzotoksini su proteini koji nastaju u metabolizmu bakterije i otpuštaju se za njena života. Većina egzotoksina građena je od podjedinice A koja je toksična i podjedinice B koja se veže za specifične receptore ciljanih stanica (6).

Enterotoksin A i citotoksin B *C. difficile* najbolji su primjer egzotoksina povezanih s akutnim crijevnim infekcijama. Enterotoksin A ima osim enterotoksičnog i citotoksični učinak, uzrokuje jaki upalni odgovor i nekrozu enterocita dok citotoksin B ima samo citotoksično djelovanje (3). Kod enterotoksične *E. coli* imamo dva plazmidski određena enterotoksina (termolabilni i termostabilni toksin) koji ne oštećuju enterocite, već preko cAMP i cGMP uzrokuju poremećaje u ekskreciji elektrolita (19). Primjer egzotoksina kod enterohemoragične *E. coli* je verotoksin identičan shiga toksinu *Shigella spp.*, a ima enterotoksično i citotoksično djelovanje istovremeno (3).

Za razliku od egzotoksina endotoksini su sastavni dio stanične stijenke svih enterobakterija i oslobađaju se tek lizom bakterijske stanice. To su lipopolisaharidi, a glavni nosioc toksičnosti im je lipid A. Toksičnost lipida A je vrlo niska tako da je toksičan tek u većim količinama kada može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije, šoka pa čak i smrti. U manjim količinama dovodi do aktivacije makrofaga, limfocita B i povišene tjelesne temperature. Osim sustavnog djelovanja u probavnom sustavu lipid A endotoksina uzrokuje nadražaj sluznice crijeva, a posljedično i pojačanu peristaltiku (6).

1.2.3. Patofiziološke komponente infektivnog proljeva

Razlikujemo 4 osnovna patofiziološka oblika proljeva: sekrecijski, osmotički, motorički i proljev zbog nepotpune apsorpcije u kolonu. U patofiziologiji infektivnog proljeva najčešće se pronalaze sekrecijska, osmotička i motorička komponenta (20).

1.2.3.1. Sekrecijska komponenta infektivnog proljeva

Sekrecijski proljev rezultat je povećanog lučenja (aktivnog ili pasivnog) u tankom ili debelom crijevu. Sekrecijsku aktivnost crijeвне sluznice mogu povećati različiti čimbenici, a u infektivnom proljevu najznačajniji čimbenik su enterotoksini različitih bakterija (21). Aktivna sekrecija može biti rezultat povećane sinteze cAMP i cGMP što rezultira lučenjem klorida i bikarbonata koje prati lučenje vode, natrija i kalija. Pasivna sekrecija kod infektivnih proljeva rezultat je oštećenja crijeвне stijenke praćenog hiperemijom, edemom i ulceracijama. Kako neke bakterije (npr. *Shigella spp.*) imaju sposobnost izazvati i aktivnu i pasivnu sekreciju istovremeno, takve vrste proljeva nazivamo eksudativni proljevi (22).

1.2.3.2. Osmotička komponenta infektivnog proljeva

Kada se u crijevnom lumenu poveća broj osmotski aktivnih čestica koje se slabo apsorbiraju, povisuje se osmotski gradijent prema lumenu crijeva, dolazi do prelaska vode iz izvanstaničnog prostora u lumen i kao rezultat razvija se osmotički proljev (20).

1.2.3.3. Motorička komponenta infektivnog proljeva

Djelovanjem toksina, osim što dolazi do poremećaja apsorpcije i ekskrecije što objašnjava osmotsku i sekrecijsku komponentu infektivnog proljeva, posljedično dolazi i do poremećaja u motilitetu crijeva zbog opterećenja stijenke crijeva velikom količinom sadržaja što predstavlja motoričku komponentu infektivnog proljeva (21).

1.3. Klinička slika akutnih crijevnih infekcija

Za razliku od ostalih bolesti klinička slika akutnih crijevnih infekcija jednostavnija je i karakterističnija, no ipak u samo 10% slučajeva može se povezati sa specifičnim uzročnikom. Pri dijagnozi akutnih crijevnih infekcija osim na kliničke simptome pažnju treba obratiti i na epidemiološke podatke koji mogu imati vrlo važnu ulogu u dijagnosticiranju (3). Tipičnu kliničku sliku kod većine akutnih crijevnih infekcija čine 3 skupine simptoma: opći simptomi, simptomi probavnog sustava te simptomi i znakovi dehidracije. Iako simptomi dehidracije spadaju u opće simptome zbog njihove važnosti u morbiditetu i mortalitetu akutnih crijevnih infekcija zasebno će biti opisani.

1.3.1. Opći simptomi

Različiti opći simptomi mogu pratiti akutne crijevne infekcije, izraženiji su u početku bolesti i kratko traju, a nastaju kao posljedica apsorbiranih toksina ili produkata nastalih upalom sluznice crijeva (4). Najčešći opći simptomi u akutnoj crijevnoj infekciji su adinamija, klonulost, glavobolja, somnolencija, bolovi u mišićima i zglobovima i febrilitet. Iako febrilitet dominira među općim simptomima akutne crijevne infekcije, ne mora svaka akutna crijevna infekcija biti popraćena povišenom tjelesnom temperaturom. Bolesti uzrokovane invazivnim uzročnikom bit će popraćene visokim febrilitetom, međutim nije rijetko da su bolesnici subfebrilni pa čak i afebrilni (3).

1.3.2. Simptomi probavnog sustava

Simptomi probavnog sustava koji pobuđuju sumnju na akutnu crijevnu infekciju su povraćanje, mučnina, bol i grčevi u trbuhu te proljev kao najčešći od svih simptoma (5). Ako povraćanja nema ili je bolesnik povratio samo jednom u početku bolesti, to upućuje na enteritis ili enterokolitis, međutim ako je prisutno tri ili više epizoda povraćanja svakako treba razmišljati o gastroenteritisu ili gastroenterokolitisu. Jako povraćanje u kombinaciji s proljevom može doprinjeti brzom razvoju dehidracije (3). Bol u trbuhu vrlo je čest simptom u akutnim crijevnim infekcijama, može biti različitog intenziteta i lokalizacije pa tako može biti umjereno jaka difuzna bol koju češće susrećemo kod akutnih crijevnih infekcija uzrokovanih sa *Salmonella spp.* pa sve do jakih grčevitih boli. Jake grčevite boli koje se javljaju supraanalno prije, za vrijeme i nakon defekacije nazivaju se naponi ili tenezmi (23).

Na proljev, kao najvažniji simptom, treba obratiti posebnu pozornost. Važno je opisati broj stolica na dan, njihovu konzistenciju, moguće primjese i količinu pojedine stolice. Po svojoj konzistenciji stolica može biti kašasta ili vodenasta, kašasta je kada se u posudici za defekaciju drži na okupu, a vodenasta je ako poprima oblik posude. Od primjesa u stolici najčešće se može zamjetiti sluz koja upućuje na enterotoksično djelovanje i edem sluznice, dok krv kao primjesa jasno upućuje na invazivnost patogena i na oštećenje sluznice. Za procjenu dehidracije osim broja stolica na dan važna je i procjena količine jedne stolice jer proljevi ponekad mogu biti toliko obilni da se u roku 24 sata može razviti teška dehidracija. Ovi opisani simptomi uz palpatornu osjetljivost trbuha čine abdominalni sindrom (3).

1.3.3. Simptomi i znakovi dehidracije

U današnje vrijeme infektivni faktor bolesti vrlo rijetko je uzročnik smrti u akutnim crijevnim infekcijama dok prekasno prepoznata dehidracija može dovesti do niza komplikacija kao hipovolemični šok, disbalans elektrolita, zatajenja bubrega pa čak i do smrti. Iako je dehidracija kod ovih bolesnika potencijalno fatalna pravodobnim prepoznavanjem simptoma i liječenjem mogu se uspješno spriječiti daljne komplikacije (3). Različiti simptomi upućuju na dehidraciju: osjećaj slabosti, jaka žeđ, klonulost, suhoća sluznica. Dehidrirani bolesnici mogu imati promukao pa čak i afoničan glas što je rezultat suhoće larinksa. Tipično imaju oslabljeni turgor kože, a izrazito dehidrirani bolesnici mogu imati i „ruke pralje“ tj. naboranu kožu prstiju ruku (5). Pri jačoj dehidraciji uslijed elektrolitnog disbalansa pojavljuju se i grčevi u mišićima. Od laboratorijskih nalaza na dehidraciju upućuju povišeni hematokrit,

hipokalijemija i acidoza te porast ureje i kreatinina (24). Bolesnika koji se prezentira povraćanjem i proljevom treba u više navrata pregledavati u potrazi za znakovima i simptomima koji upućuju na pogoršanje dehidracije ili poboljšanje uslijed uspješne rehidracije (3).

1.4. Diferencijalna dijagnoza akutnih crijevnih infekcija

Pri razmišljanju o diferencijalnoj dijagnozi treba uzeti u obzir neinfektivne bolesti probavnog sustava, bolesti organa koji se anatomski nalaze u blizini crijeva, bolesti u kojima proljev može biti opći simptom te opće bolesti koje nisu povezane ni s infektima ni s probavnim sustavom (3).

Postoje različite neinfektivne bolesti probavnog sustava kojima je proljev vodeći simptom npr. glutenska enteropatija, ulcerozni kolitis, Chronova bolest, malapsorpcijski sindrom i sl. U obzir treba uzeti i mezenterijalnu ishemiju, neoplazmu debelog crijeva pa čak i paradoksalni proljev koji nastupa nakon dulje opstipacije (25).

Upalne bolesti okolnih organa, anatomski dovoljno bliskih crijevima, mogu se manifestirati proljevom. U tom slučaju mogući su pijelonefritis, upala adneksa u žena, a najčešće se radi o akutnom apendicitisu posebno ako je apendiks u svom pelvičnom položaju u kojem može svojom upalom iritirati sigmoidno crijevo i rektum (26).

Proljev može biti i opći simptom u početku drugih infektivnih bolesti. Takav proljev u djece se naziva „parenteralna dijareja“, u početku bolesti izraženi simptom je proljev, a u stvari se radi o početku neke druge infektivne bolesti kao pneumonija, meningitis i slično (3).

Od općih neinfektivnih negastroenteroloških bolesti proljevom se mogu manifestirati različite endokrinopatije (npr. dijabetes, hipertireoza i hipoadrenokortizam) i B hipovitaminoze (26). Naposljetku treba razmišljati i o mogućem otrovanju različitim kemijskim tvarima, proljev može biti usputna nuspojava neke terapije ili može biti rezultat zlorabe laksansa, a može nastupiti i pri otrovanju insekticidima (3).

1.5. Dijagnostika akutnih crijevnih infekcija

Proces dijagnosticiranja akutnih crijevnih infekcija započinje anamnezom i kliničkim pregledom bolesnika, uz to rade se još i laboratorijske pretrage. Specijalne pretrage abdomena koriste se rijetko, najčešće pri sumnji na neku drugu bolest ili na razvoj komplikacija.

1.5.1. Anamneza i klinički pregled

Anamneza je vrlo važna u dijagnosticiranju akutnih crijevnih infekcija, posebno su važni epidemiološki podatci. Ako je moguće od bolesnika treba saznati informacije o nedavnom putovanju, prostoru u kojem boravi, kućnim ljubimcima, konzumiranoj hrani, nedavnoj primjeni antibiotika i slično. Svaka od tih informacija može pobuditi sumnju na različite vrste akutnih crijevnih infekcija pa čak i na mogućeg uzročnika. U anamnezi osim epidemioloških podataka treba obratiti pažnju na simptome bolesti a posebno na proljev, broj stolica, konzistenciju i primjese (3).

U kliničkom pregledu bolesnika koji je pod sumnjom na akutnu crijevnu infekciju osim na simptome bolesti posebnu pažnju treba obratiti i na simptome i znakove dehidracije. Pri pregledu prvenstveno je važno procijeniti hidriranost bolesnika i potrebu za nadoknadom tekućine jer dehidracija, koja često prati akutne crijevne infekcije, može imati fatalne posljedice (23). S obzirom na spektar bolesti koje se mogu manifestirati proljevom, iako se bolesnik žali na simptome u području trbuha, treba obaviti temeljiti pregled čitavog tijela u potrazi za ostalim znakovima koji mogu olakšati dijagnosticiranje bolesti.

1.5.2. Laboratorijska dijagnostika

U laboratorijskoj dijagnostici od pretraga krvi kod hospitaliziranih bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom rade se kompletna krvna slika, biokemijski parametri krvi s elektrolitima te elektroforeza proteina. Osim pretraga krvi radi se i rutinski pregled urina. Različiti parametri krvi i urina omogućavaju da se procjeni stanje bolesnika i funkcionalnost bubrega, posebno kod teško dehidriranih bolesnika. Kod jako dehidriranih bolesnika s poremećajem rada bubrega bit će prisutna oligurija te povišene vrijednosti ureje u krvi, dehidraciju često prati i hipokalemija te povišene vrijednosti bjelančevina i eritrocita u krvi koji upućuju na hemokoncentraciju (3).

1.5.2.1. Laboratorijska dijagnostika uzročnika

Kod akutnih crijevnih infekcija u hospitaliziranih bolesnika uvijek se laboratorijskom dijagnostikom određuje etiologija bolesti. Uzorci za mikrobiološku dijagnostiku su stolica te inkriminirajuća hrana kada se radi o otrovanju hranom. Ako stolica ima patoloških primjesa kao što su krv i sluz tada se treba poslati na analizu djelove stolice s primjesama. Uzorak za pretragu svakako treba uzeti prije primjene antibiotika. Pretrage treba ponoviti dva do tri puta jer nisu dovoljno senzitivne odnosno jedan uzorak daje pozitivan rezultat u samo 70% slučajeva (6).

Ponekad se umjesto tri uzoraka stolice na analizu šalje dva uzorka stolice i obrisak rektuma, međutim obrisak rektuma je posve neprikladan uzorak za analizu virusnih i parazitoloških uzročnika kao i za otkrivanje kliconoštva (6). Iako se virusi u stolici mogu dokazati pomoću elektronskog mikroskopa, problem je skupoća pretrage, pa se virusna etiologija dokazuje različitim imunološkim testovima koji omogućuju dokazivanje virusnih antigena u stolici (13). Klostridijska etiologija bolesti dokazuje se nešto drugačije nego ostale bakterijske etiologije, iako se *Clostridium spp.* mogu dokazati u stolici, dokazuje se prisutnost toksina u stolici s pomoću antiseruma *Clostridium sordelli*, jer izolacija same bakterije iz stolice ne znači da je taj soj i toksigen (27). U slučajevima kada se sumnja na otrovanje hranom, osim što se mora analizirati stolica bolesnika, analizira se i uzorak hrane iz kojeg se treba dokazati uzročnik otrovanja, što često puta može biti i problematično jer mikroorganizmi u procesu pripreme hrane mogu biti uništeni (6).

1.6. Liječenje akutnih crijevnih infekcija

Liječenje akutnih crijevnih infekcija temelji se na dijetalnoj prehrani, rehidraciji i medikamentoznoj terapiji (3).

1.6.1. Dijetalna prehrana

Da se smanji opterećenje crijeva u fazi akutne iritacije primjenjuje se poseban dijetalni režim prehrane. Nekada je dijeta bila stroga i sastojala se praktički samo od čaja, posebno za

djecu. Danas dijetalna prehrana sadrži različite namjernice raspoređene u tri stupnja koje se primjenjuju u različitim fazama bolesti (Tablica 1) (3). Primjenom ispravne prehrane organizmu se nadoknađuju elektroliti, ugljikohidrati i voda koji se gube stolicama, smanjuje se broj stolica i pridonosi bržem oporavku (28).

Tablica 1. Dijeta za akutne crijevne infekcije (3).

Dani	Stupanj dijete	Hrana
1. dan	I.	negazirana voda, zašećerani šipkov čaj, prežgena juha, juha od mrkve, riža, svježi kravljji sir, jogurt, tvrdo kuhana jaja, slani štapići, dvopek
2. i 3. dan	II.	sva hrana I.stupnja + juha i umak od rajčice, kuhana piletina, teletina, riba, kuhana cikla, banane, jabuke, kompot
4. i 5. dan	III.	sva hrana II.stupnja + bijela kava, kakao, teleći ili pileći rižoto, kiselo mlijeko, topljeni sir, kuhano povrće(špinat, karfiol)

1.6.2. Rehidracija

Dehidraciju kao važnu komponentu akutne crijevne infekcije važno je pravodobno prepoznati i liječiti. Crijevna tekućina koja se gubi stolicom sličnog je osmolaliteta kao i krvna plazma, ali se sastavom ipak razlikuje: sadrži 4-5 puta veće količine kalija, dvostruko više bikarbonata te manje natrija, prema tome pri liječenju dehidracije uvijek treba razmišljati o nadoknadi tekućine i elektrolite te o korekciji acidobaznog statusa (3).

Postoje dva načina rehidracije bolesnika, peroralna i parenteralna rehidracija. Na koji način će se primjeniti rehidracijska tekućina ovisi o stanju bolesnika i prisutnosti povraćanja. Kod većine bolesnika moguće je primjeniti peroralnu rehidraciju koja se može provoditi gotovim farmaceutskim pripravcima ili „domaćim“ pripravcima. Domaći pripravci uklopljeni su u dijetalnu prehranu bolesnika, uglavnom se radi o velikim količinama zaslađenog čaja, prežgenoj juhi, rižinoj sluzi te slanoj pasiranoj juhi od mrkve. Na taj način bolesniku se osigurava dovoljna količina vode, soli i polimera koji u lumenu ne djeluju osmotski tako da se volumen stolice ne povećava. Peroralna rehidracija, bila domaćim ili farmaceutskim

pripravicima, mora biti obilna i energična, u uvjetima u kojima je nemoguće primjeniti parenteralnu rehidraciju, energičnom peroralnom rehidracijom može se spasiti bolesnikov život (3).

Parenteralna odnosno intravenska rehidracija primjenjuje se u teško dehidriranih bolesnika ili u bolesnika koji intenzivno povraćaju pa je peroralna rehidracija onemogućena. Primjenjuje se putem perifernog venskog puta ili preko centralnog venskog katetera koji ima prednost u kardiopata kod kojih se istovremeno može mjeriti i centralni venski tlak. Tekućina koja se primjenjuje je izotonična fiziološka otopina koja sadržava 0,9% NaCl ili glukosalina što je fiziološka otopina uz dodatak glukoze (5% za odrasle, 2,5% za djecu). U slučaju potrebe za korekcijom acidoze primjenjuje se NaHCO₃, a kada je prisutna hipokalemija korigira se dodatkom kalija, no ne brže od 15 mmol/sat (23). U toku parenteralne rehidracije bolesnika treba kontrolirati, pratiti laboratorijske parametre, mjeriti krvni tlak i ako je potrebno gubitak tekućine pomoću „kolera-kreveta“. Znakovi kao periorbitalni edem, hropčiči nad bazama pluća i visoki centralni venski tlak upućuju na hiperhidraciju što znači da infuziju treba usporiti. Kod bolesnika s komorbiditetima treba posebnu pažnju obratiti na vrstu tekućine za intravensku pripremu, posebno kod dijabetičara kod kojih se izbjegava davanje glukosaline i češće se treba kontrolirati razina šećera u krvi kao i acidobazni status (3).

1.6.3. Medikamentozna terapija

U medikamentoznoj terapiji akutnih crijevnih infekcija razlikujemo specifičnu terapiju usmjerenu protiv određenog uzročnika i nespecifičnu terapiju.

Specifična antimikrobna terapija za cilj ima skraćivanje trajanja bolesti, prevenciju komplikacija i eradikaciju kliconoštva (3). Prilikom donošenja odluke o primjeni antibiotika u obzir treba uzeti činjenice: bolest je često sama po sebi kratkotrajna i samoograničavajuća, klinička slika nije patognomonična za određenog uzročnika, u slučaju virusnih uzročnika antibiotik nema nikakvu ulogu u izlječenju te da je bakteriološki nalaz gotov za minimalno 48-72 sata. S druge strane određene okolnosti olakšavaju odluku o primjeni antibiotika, primjeniti ga treba kada se radi o malom djetetu, kroničnom bolesniku, imunodeficijentnoj osobi ili kada se radi o protrahiranom proljevu (2). Ako se kliničkim pregledom ustanovi da se radi o inflamatornom proljevu, bolesnik se tretira kao da ima šigelozu i liječi se tako sve do dolaska mikrobioloških nalaza, međutim ako se ustanovi da se radi o sekrecijskom proljevu antimikrobna terapija nije nužna i može se pričekati do dolaska mikrobioloških nalaza koji će

olakšati donošenje odluke (3). U akutnim crijevnim infekcijama uzrokovanim s *Campylobacter spp.* antibiotik uspješno smanjuje izlučivanje klica stolicom, ali bolest skraćuje samo ako se radi o težem obliku s krvavosluzavim stolicama (1). Akutne crijevne infekcije uzrokovane sa *Salmonella spp.* specifične su po tome što antibiotska terapija ne umanjuje ni jačinu ni trajanje proljeva, stoga se antibiotici u tom slučaju primjenjuju samo u ugroženim skupinama bolesnika (7). Kod šigeloza antibiotska terapija jasno pomaže i u vidu skraćivanja trajanja bolesti i eradikacije kliconoštva pa se antibiotik uvijek primjenjuje. Antibiotici se mogu primjeniti bilo empirijski ili prema antibiogramu (Tablica 2) (3).

Tablica 2. Antibiotici za pojedine uzročnike (3).

Uzročnik	Antibiotik
<i>Shigella spp.</i>	kotrimoksazol, cefalosporini III.generacije
<i>Salmonella spp.</i>	kotrimoksazol, amoksicilin, kloramfenikol, cefalosporini III.generacije
<i>Campylobacter spp.</i>	eritromicin, azitromicin
dijareogena <i>E.coli</i>	kotrimoksazol, kinoloni
<i>Clostridium difficile</i>	metronidazol, vankomicin (per os)

Od nespecifične medikamentozne terapije primjenjuju se bizmutovi preparati i loperamid. Bizmutovi preparati djeluju blago protuupalno i antibakterijski, primjenjuju se u fazi regresije simptoma kada postoji potreba za ubrzanjem regresije, a nuspojava im je pojava tamnosive stolice (29).

Loperamid je sintetski antidijaroik izbora u nespecifičnom liječenju akutnih crijevnih infekcija. Djeluje na crijevnu stjenku vezanjem za opioidne receptore putem kojih usporava peristaltiku, smanjuje gubitak vode i elektrolita, smanjuje količinu izlučene stolice, a povećava njenu gustoću. Kontraindiciran je u slučajevima kada je proljev uzrokovan invazivnim uzročnicima jer usporavanjem pasaže crijevnog sadržaja potpomaže translokaciju bakterija kroz crijevnu stjenku (30).

1.7. Epidemiologija i prevencija akutnih crijevnih infekcija

Akutne crijevne bolesti jedne su od najčešćih zaraznih bolesti u svijetu. Češće su u tropskim i subtropskim zemljama kao i u zemljama nižeg socioekonomskog standarda (31). U Hrvatskoj se akutne crijevne infekcije češće pojavljuju u toplim godišnjim dobima, s iznimkom proljeva uzrokovanih Rotavirusima. Izvor bolesti mogu biti bolesnici ili kliconoše. Ako je kliconoša prebolio klinički manifestnu bolest tada se radi o rekonvalescentnom kliconoštvu, a ako je kliconoštvo rezultat latentne infekcije, onda se radi o kontaktnom kliconoštvu. Uročnici se prenose fekooralnim putem, a prenošenju infekcije pridonose: veliki broj ljudi u zajedničkom životnom prostoru, neispravni nužnici, neprimjereno zbrinjavanje fekalija i otpada, nedostatak pitke vode i onečišćena hrana, uporaba zajedničkih predmeta posebice higijenskih kao i pribora za jelo (3).

1.7.1. Prevencija akutnih crijevnih infekcija

Da bi se mogla provesti pravilna prevencija akutnih crijevnih infekcija, potrebna je temeljita evidencija bolesnika i kliconoša. Međutim, evidentirani broj bolesnika uvijek je manji od stvarnog broja bolesnika i ne prikazuje stvarno stanje, kada se radi o ovakovom tipu bolesti. Kako bolest može biti blaga i samoorganičavajuća, bolesnici je prebole kući bez obraćanja liječniku (23). Postoji niz sanitarnih mjera koje se kontinuirano provode u svrhu sprječavanja akutnih crijevnih infekcija: redovita kontrola i kloriranje vode, pravilni postupci s hranom u njejoj proizvodnji, pripremi i posluživanju, redovite zdravstvene kontrole osoba koje rukuju namjericama, pravilno saniranje fekalija i otpada, suzbijanje muha, stvaranje zdravstvene kulture i podizanje svijesti o higijenskim navikama ljudi. U slučajevima kada izbije epidemija neke crijevne infekcije uobičajene su i dodatne mjere za suzbijanje epidemije kao što su praćenje epidemije na terenu, potraga za izvorom zaraze te prekidanje puteva prijenosa infekcije (3).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog rada su:

1. Prikazati etiologiju akutnih crijevnih infekcija u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 1. kolovoza 2016. godine.
2. Prikazati kliničku sliku, laboratorijske parametre i terapijske mjere u bolesnika liječenih od akutne crijevne infekcije u Klinici za infektologiju KBC Split u promatranom razdoblju.
3. Prikazati smrtne slučajeve nastale kao posljedica crijevnih infekcija i povezati ih s etiologijom ove bolesti.
4. Prikazati epidemije akutnih crijevnih infekcija koje su evidentirane u Klinici za infektologiju KBC Split u promatranom razdoblju.

Hipoteze:

1. Akutne crijevne infekcije u odraslih osoba češće su uzrokovane bakterijama.
2. Akutne crijevne infekcije u djece češće su uzrokovane virusima.
3. Odstupanja u laboratorijskim parametrima češća su u akutnim crijevnim infekcijama uzrokovanim bakterijama nego u onim uzrokovanim virusima.
4. Epidemije akutnih crijevnih infekcija češće su uzrokovane bakterijama.

3. MATERIJALI I METODE

Provedeno je retrospektivno istraživanje.

Uzorak potreban za provedbu istraživanja dobiven je iz arhive Klinike za infektologiju KBC Split.

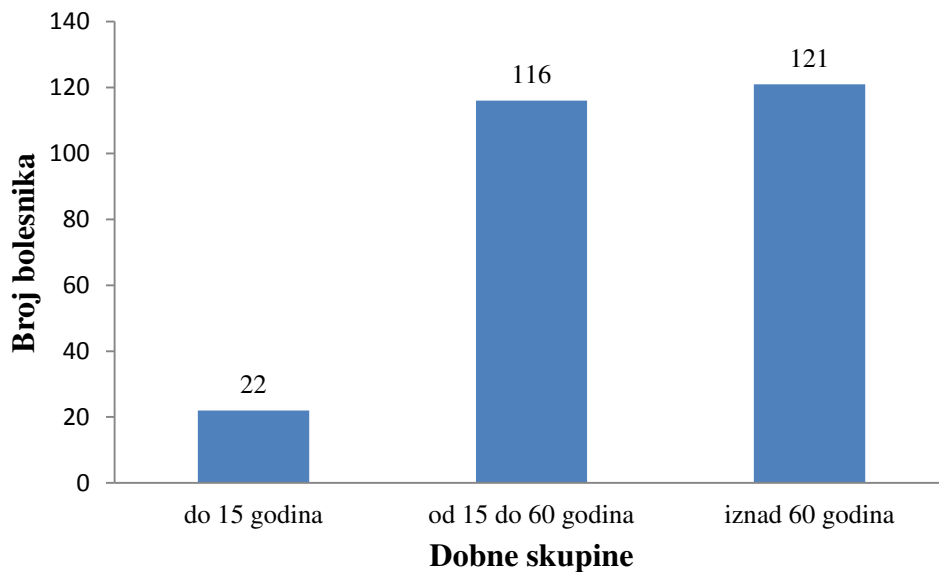
U istraživanje je uključeno 259 bolesnika koji su bili hospitalizirani pod dijagnozom akutne crijevne infekcije u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 1. kolovoza 2016. godine.

Svi podatci o bolesnicima prikupljeni su iz povijesti bolesti bolesnika. Tako su prikupljeni podatci o dobi, spolu, etiologiji, epidemiologiji, kliničkoj slici, laboratorijskim parametrima i primjenjenoj terapiji kod bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split u promatranom razdoblju.

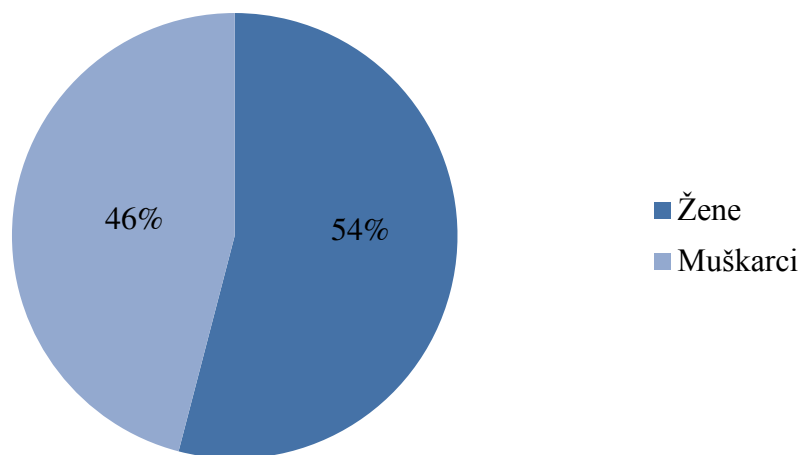
Podatci su uneseni i obrađeni u Microsoft Office Excel programu za Windows. Za statističku obradu podataka koristili smo χ^2 (chi-square) test za nezavisne uzorke. Rezultate smo prikazali u tablicama i grafički te smo ih interpretirali na razini značajnosti $p < 0,01$.

4. REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 1. kolovoza 2016. godine u Klinici za Infektologiju KBC Split pod dijagnozom akutne crijevne infekcije hospitalizirano je 259 bolesnika. U dobnoj skupini od 0 do 15 godina bilo je 22 bolesnika (8%), u dobnoj skupini od 15 do 60 godina bilo je 116 bolesnika (45%), a u dobnoj skupini iznad 60 godina bio je 121 (47%) bolesnik (Slika 1). U raspodjeli prema spolu bilo je 140 žena (54%) i 119 muškaraca (46%) (Slika 2).

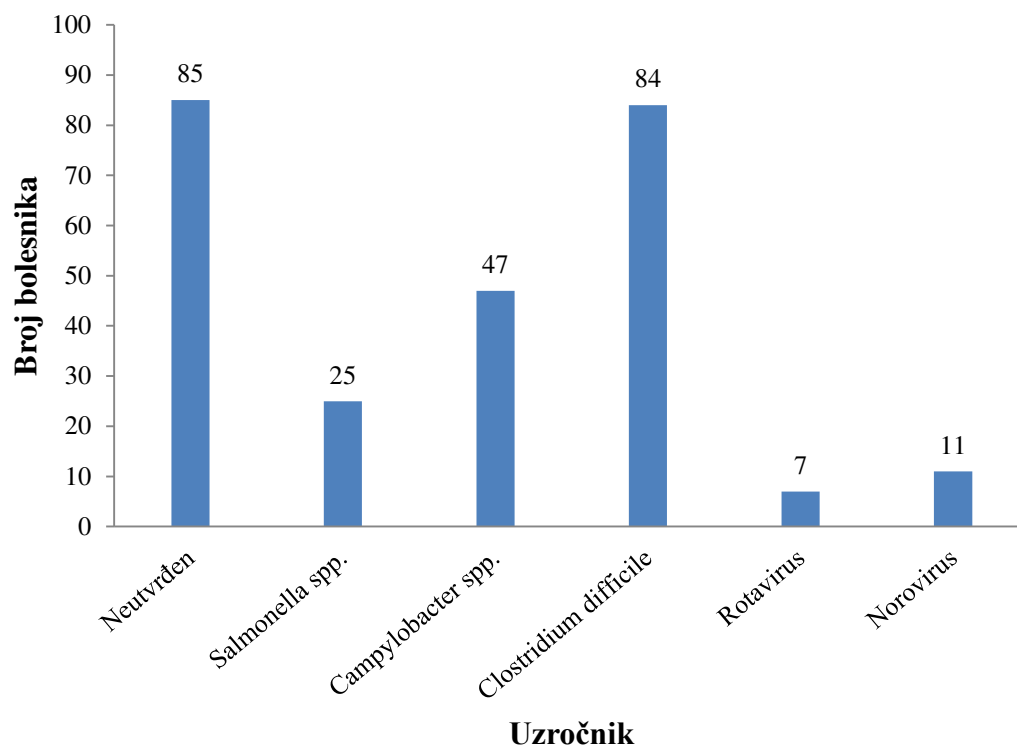


Slika 1. Raspodjela bolesnika prema dobi (N=259).



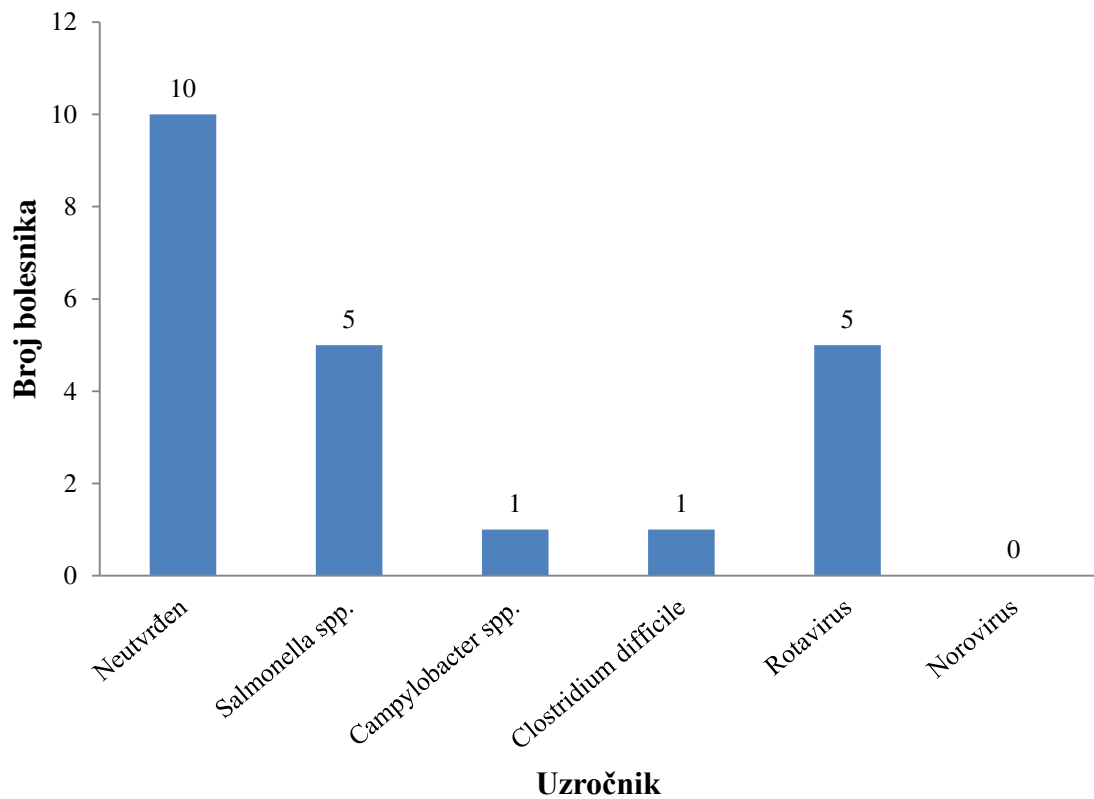
Slika 2. Raspodjela bolesnika prema spolu (N=259).

Iz podataka o etiologiji akutnih crijevnih infekcija dobiveni su sljedeći rezultati: uzročnik nije utvrđen u 85 bolesnika (33%), *Clostridium difficile* bio je uzročnik u 84 (32%) bolesnika, *Campylobacter spp.* u 47 (18%) bolesnika, *Salmonella spp.* u 25 (10%) bolesnika, Norovirus u 11 (4%) bolesnika, a Rotavirus u 7 (3%) bolesnika (Slika 3).



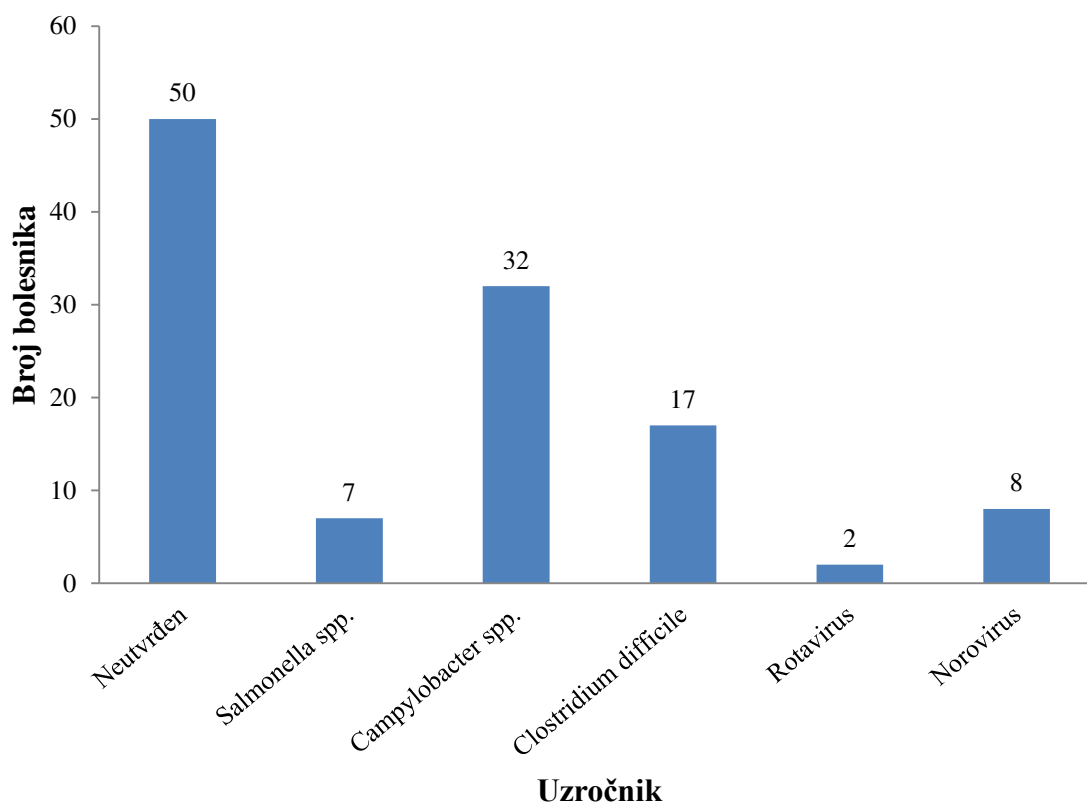
Slika 3. Raspodjela bolesnika prema etiologiji akutne crijevne infekcije (N=259).

U dobnoj skupini od 0 do 15 godina uzročnik nije utvrđen u 10 (45%) bolesnika, dok je *Clostridium difficile* bio uzročnik u jednog (4,5%) bolesnika, kao i *Campylobacter spp.* *Salmonella spp.* bila je uzročnik u 5 (23%) bolesnika isto kao i Rotavirus (5 - 23%) (Slika 4).



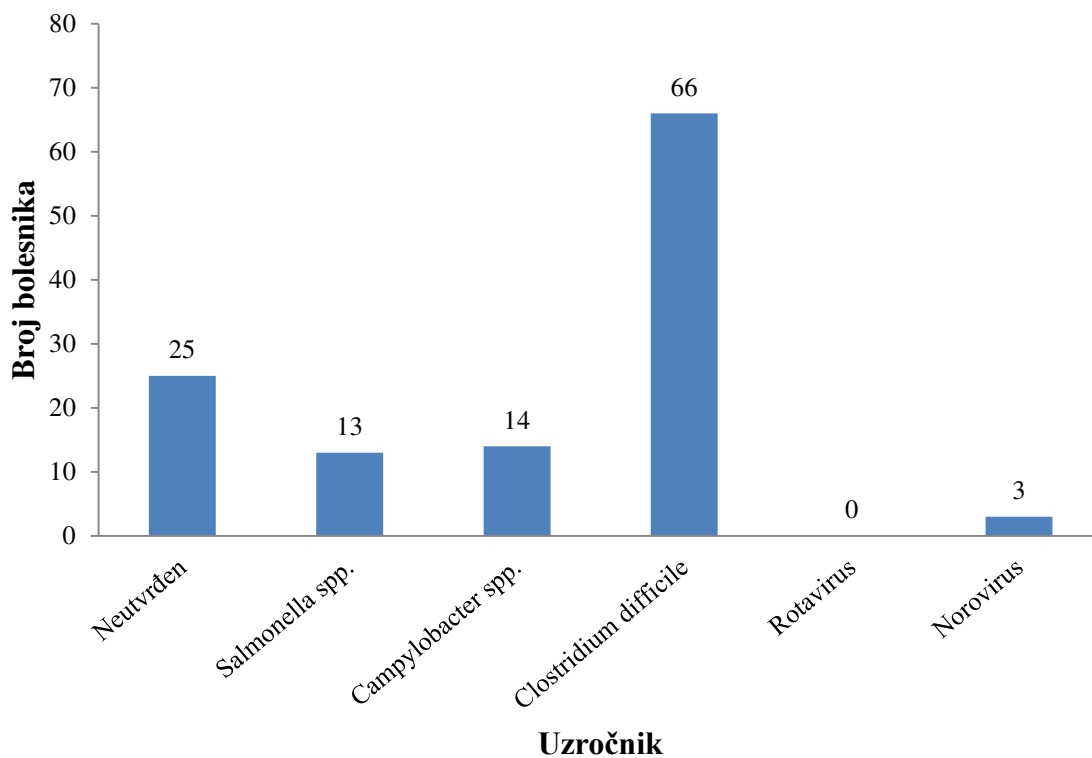
Slika 4. Raspodjela bolesnika prema etiologiji akutne crijevne infekcije u dobnoj skupini od 0 do 15 godina (N=22).

U dobnoj skupini od 15 do 60 godina uzročnik nije utvrđen u 50 (43%) bolesnika, *Clostridium difficile* bio je uzročnik u 17 (14,5%) bolesnika, *Campylobacter spp.* u 32 (27,7%) bolesnika, *Salmonella spp.* u 7 (6%) bolesnika, Rotavirus u 2 (1,7%), a Norovirus u 8 (7%) bolesnika (Slika 5).



Slika 5. Raspodjela bolesnika prema etiologiji akutne crijevne infekcije u dobnoj skupini od 15 do 60 godina (N=116).

U dobnoj skupini iznad 60 godina uzročnik nije bio utvrđen u 25 (20,5%) bolesnika, dok je *Clostridium difficile* bio uzročnik u 66 (54,5%) bolesnika, *Campylobacter spp.* u 14 (11,5%) bolesnika, *Salmonella spp.* u 13 (11%) bolesnika, a Norovirus u 3 (2,5%) bolesnika (Slika 6).



Slika 6. Raspodjela bolesnika prema etiologiji akutne crijevne infekcije u dobnoj skupini iznad 60 godina (N=121).

U statističkoj obradi etioloških podataka i podataka o dobi bolesnika utvrđeno je kako postoji statistički značajna povezanost između uzročnika bolesti i dobi bolesnika ($\chi^2=101,79$; $p<0,01$) (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema dobi i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N=259).

Uzročnici	od 0 do 15 godina	od 15 do 60 godina	iznad 60 godina
	N(%)	N(%)	N(%)
Neutvrđen	10 (45)	50 (43)	25 (20,5)
<i>Salmonella spp.</i>	5 (23)	7(6)	13 (11)
<i>Campylobacter spp.</i>	1 (4,5)	32 (27,7)	14 (11,5)
<i>C. difficile</i>	1 (4,5)	17 (14,5)	66 (54,5)
Rotavirus	5 (23)	2(1,7)	0 (0)
Norovirus	0 (0)	8 (7)	3 (2,5)
Ukupno	22 (100)	116 (100)	121 (100)

($\chi^2=101,79$; $p<0,01$)

Od 85 bolesnika s neutvrđenom etiologijom bolesti najviše ih je bilo u dobnoj skupini od 15 do 60 godina (59%), a gotovo dvostruko manje u dobnoj skupini iznad 60 godina (29%) te značajno manje u dobnoj skupini do 15 godina (12%). Ova dobna raspodjela neutvrđenih uzročnika pokazala se statistički značajnom ($\chi^2=10,25$; $p<0,01$). Statistički značajna se pokazala i raspodjela *Campylobacter spp.* kao uzročnika akutnih crijevnih infekcija u dobnim skupinama; od 47 bolesnika u kojih je *Campylobacter spp.* dokazan kao uzročnik, njih 32 (68%) bilo je u dobnoj skupini od 15 do 60 godina, 14 (30%) u dobnoj skupini iznad 60 godina i samo 1 (2%) u dobnoj skupini do 15 godina ($\chi^2=10,8$; $p<0,01$). *Clostridium difficile* također pokazuje statistički značajnu dobnu raspodjelu: u dobnoj skupini do 15 godina bio je samo jedan (2%) oboljeli, u dobnoj skupini od 15 do 60 godina 17 (20%) oboljelih, a u dobnoj skupini iznad 60 godina 66 (78%) oboljelih ($\chi^2=34,8$; $p<0,01$). Povezanost uzročnika i dobi bolesnika nije uočena kod Rotavirusa, Norovirusa i *Salmonella spp.*

Iz podataka o duljini hospitalizacije bolesnika proizlazi kako je prosječna duljina hospitalizacije bila 7,5 dana. U usporedbi duljine hospitalizacije i etioloških podataka dobivene su prosječne duljine hospitalizacije za pojedinog uzročnika i za nedokazane uzročnike (Tablica 4). Najkraća prosječna hospitalizacija bila je u skupini bolesnika u kojih je uzročnik bolesti bio Norovirus (2,7 dana), dok je najdulja prosječna hospitalizacija bila u skupini bolesnika u kojih je uzročnik bolesti bio *Clostridium difficile* (10,6 dana). Duljina prosječne hospitalizacije bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* približno je 3,5 puta dulja od duljine prosječne hospitalizacije bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s Rotavirusom i Norovirusom te 2 puta dulja od duljine hospitalizacije bolesnika koji su imali akutnu crijevnu infekciju uzrokovanu ostalim bakterijskim uzročnicima (*Salmonella spp.* i *Campylobacter spp.*). Ta razlika u duljini hospitalizacije pokazala se statistički značajnom ($\chi^2=7,88$; $p<0,01$).

Tablica 4. Prosječna duljina hospitalizacije prema etiologiji akutnih crijevnih infekcija.

Uzročnik	Prosječna duljina hospitalizacije (u danima)
Neutvrđen	4,2
<i>Salmonella spp.</i>	5,8
<i>Campylobacter spp.</i>	4,9
<i>Clostridium difficile</i>	10,6
Rotavirus	3,1
Norovirus	2,7

Podatci o epidemijama registriranim u Klinici za infektologiju KBC Split prikupljeni su iz otpusnih pisama bolesnika. U promatranom razdoblju zabilježeno je sedam manjih obiteljskih epidemija; u tri (43%) epidemije uzročnik je bila *Salmonella spp.*, a u četiri (57%) epidemije uzročnik nije utvrđen.

Od simptoma akutne crijevne infekcije prikupljeni su podatci o povišenoj tjelesnoj temperaturi (tjelesna temperatura > 37°C), povraćanju, proljevu te bolovima i grčevima u trbuhu. Od 259 bolesnika povišenu tjelesnu temperaturu imalo je 185 (71%) bolesnika, povraćanje 107 (41%) bolesnika, bolove i grčeve u trbuhu 85 (33%) bolesnika. Proljev je registriran u svih 259 bolesnika (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema simptomima i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N=259).

Simptom	Virusi (N, %)	Bakterije (N, %)	Neutvrđen (N, %)
Povišena tjelesna temperatura	11 (61)	109 (70)	65 (76)
Povraćanje	16 (89)	43 (28)	48 (56)
Bolovi i grčevi u trbuhu	4(22)	49 (31)	32 (38)
Proljev	18(100)	156(100)	85(100)

Patološke primjese u stolici imalo je 24 (9,2%) od ukupno 259 bolesnika. Prisutnost patoloških primjesa u stolici usporedili smo s etiologijom akutnih crijevnih infekcija; bolesnici koji su imali akutnu crijevnu infekciju uzrokovanu s *Campylobacter spp.* najčešće su imali patološke primjese u stolici (33%) (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema patološkim primjesama u stolici i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N=24).

Uzročnik	Patološke primjese u stolici (N, %)
<i>Campylobacter spp.</i>	8 (33)
<i>Salmonella spp.</i>	1 (4)
<i>Clostridium difficile</i>	7 (30)
Neutvrđen	8 (33)
Ukupno	24 (100)

Od laboratorijskih parametara prikupili smo podatke o sedimentaciji eritrocita i vrijednostima leukocita, ureje, kreatinina, kalija i C-reaktivnog proteina (CRP).

Povišene vrijednosti ureje (ureja > 8,3 mmol/L) zabilježena je u 60 (23%) bolesnika. Povišene vrijednosti kreatinina (kreatinin > 125 µmol/L) zabilježena je u 49 (19%) bolesnika. Povišene vrijednosti ureje i kreatinina najčešće su utvrđene u bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* (Tablica 7).

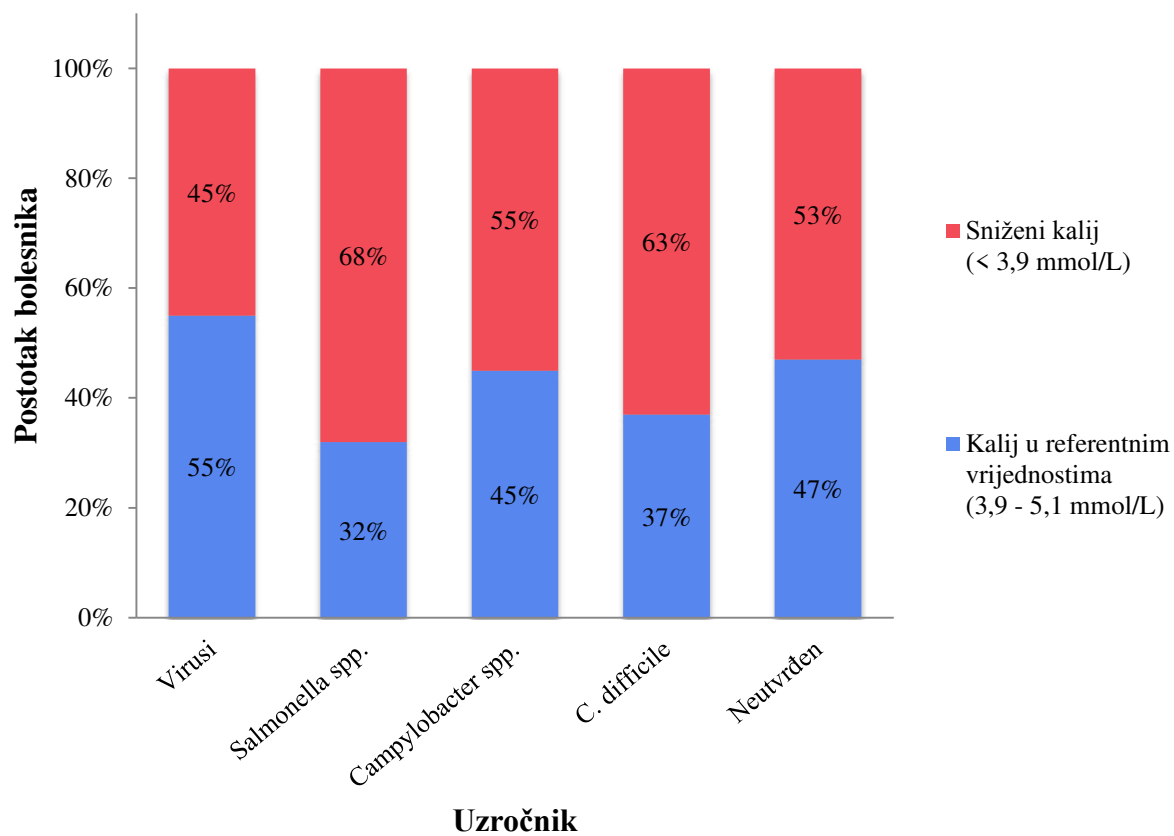
Tablica 7. Raspodjela bolesnika s povišenim vrijednostima ureje i kreatinina prema etiologiji akutne crijevne infekcije (N=68).

Uzročnik	Povišena ureja (> 8,3 mmol/L) (N, %)	Povišen kreatinin (> 125 µmol/L) (N, %)
Virusi	0 (0)	1 (2)
<i>Salmonella spp.</i>	7 (12)	6 (12)
<i>Campylobacter spp.</i>	5 (8)	5 (10)
<i>C. difficile</i>	27 (45)	22 (45)
Neutvrđen	21 (35)	15 (31)
Ukupno	60 (100)	49 (100)

Snižene vrijednosti kalija ($K^+ < 3,9$ mmol/L) uočene su u 149 (57%) bolesnika. Snizene vrijednosti kalija najčešće su utvrđene u bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom *Salmonella spp.* (68%) (Tablica 8, Slika 7).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema vrijednosti kalija u krvi i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N= 259).

Uzročnik	Kalij u referentnim vrijednostima (3,9 - 5,1 mmol/L) (N, %)	Sniženi kalij (< 3,9 mmol/L) (N, %)	Ukupno (N, %)
Virusi	10 (55)	8 (45)	18 (100)
<i>Salmonella spp.</i>	8 (32)	17 (68)	25 (100)
<i>Campylobacter spp.</i>	21 (45)	26 (55)	47 (100)
<i>C. difficile</i>	31 (37)	53 (63)	84 (100)
Neutvrđen	40 (47)	45 (53)	85 (100)
Ukupno	110 (43)	149 (57)	259 (100)

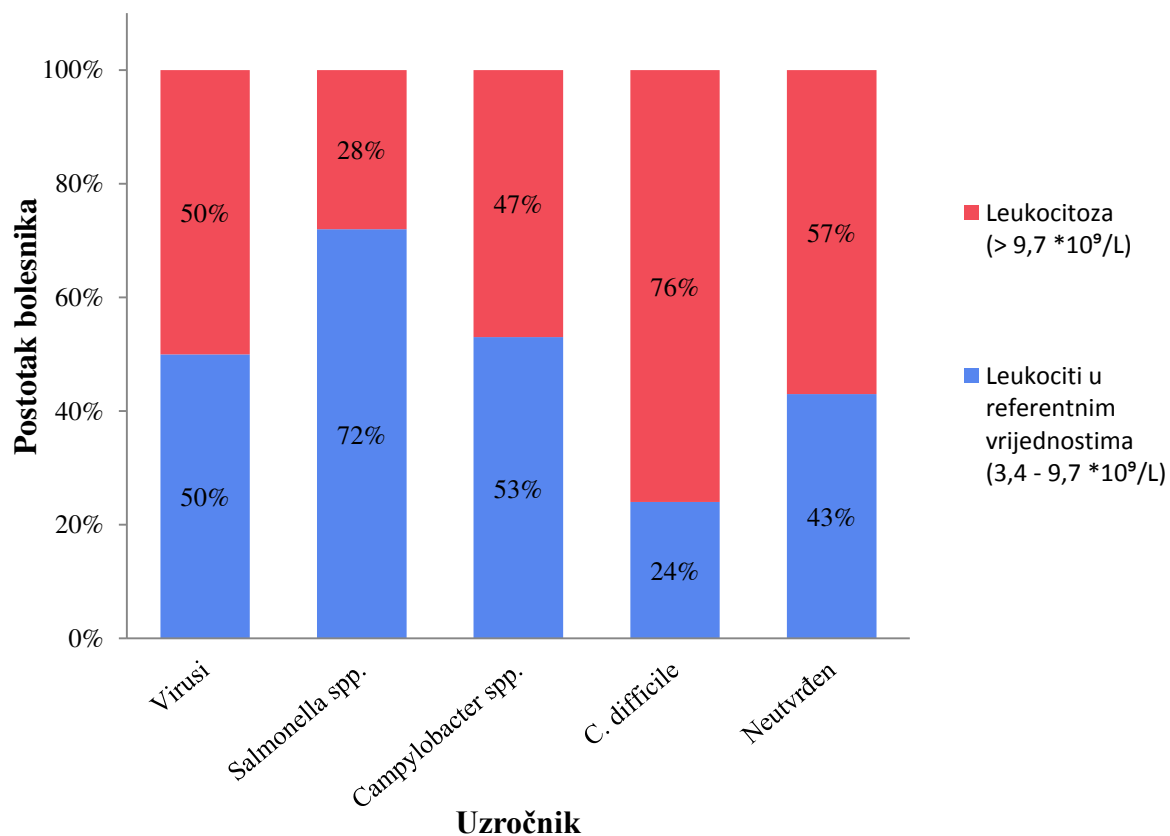


Slika 7. Raspodjela bolesnika prema vrijednosti kalija u krvi i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N=259).

Od 259 bolesnika povišene vrijednosti leukocita ($L > 9,7 \times 10^9/L$) u krvi imalo je 150 (58%) bolesnika. Najveći postotak bolesnika s leukocitozom bio je u skupini bolesnika u kojoj je akutna crijevna infekcija bila uzrokovana s *C. difficile* (76%) (Tablica 9, Slika 8).

Tablica 9. Raspodjela bolesnika prema vrijednosti leukocita u krvi i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N=259).

Uzročnik	Leukociti u referentnim vrijednostima ($3,4 - 9,7 \times 10^9/L$) (N, %)	Povišeni leukociti ($> 9,7 \times 10^9/L$) (N, %)	Ukupno (N, %)
Virusi	9 (50)	9 (50)	18 (100)
<i>Salmonella spp.</i>	18 (72)	7 (28)	25 (100)
<i>Campylobacter spp.</i>	25 (53)	22 (47)	47 (100)
<i>C. difficile</i>	20 (24)	64 (76)	84 (100)
Neutvrđen	37 (43)	48 (57)	85 (100)
Ukupno	109	150	259



Slika 8. Raspodjela bolesnika prema razini leukocita u krvi i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N=259).

Ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE > 23 mm/3,6ks) imalo je 95 (36,5%) bolesnika. Ubrzana sedimentacija eritrocita najčešće je utvrđena u bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema sedimentaciji eritrocita i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N=259).

Uzročnik	Normalna SE (3-23 mm/3,6ks) (N, %)	Ubrzana SE (>23 mm/3,6ks) (N, %)	Ukupno (N, %)
Virusi	16(88)	2(12)	18(100)
<i>Salmonella spp.</i>	13(52)	12(48)	25(100)
<i>Camylobacter spp.</i>	31 (66)	16(34)	47(100)
<i>C.difficile</i>	38(45)	46(55)	84(100)
Neutvrđen	66(77)	19(23)	85(100)
Ukupno	164	95	259

Povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP > 5 mg/L) utvrđene su u 180 bolesnika (69,5%). Najveći postotak bolesnika s povišenim vrijednostima CRP-a zabilježen je u bolesnika s akutnim crijevnim infekcijama uzrokovanim sa *Salmonella spp.* (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela bolesnika prema vrijednosti C-reaktivnog proteina i etiologiji akutnih crijevnih infekcija (N=259).

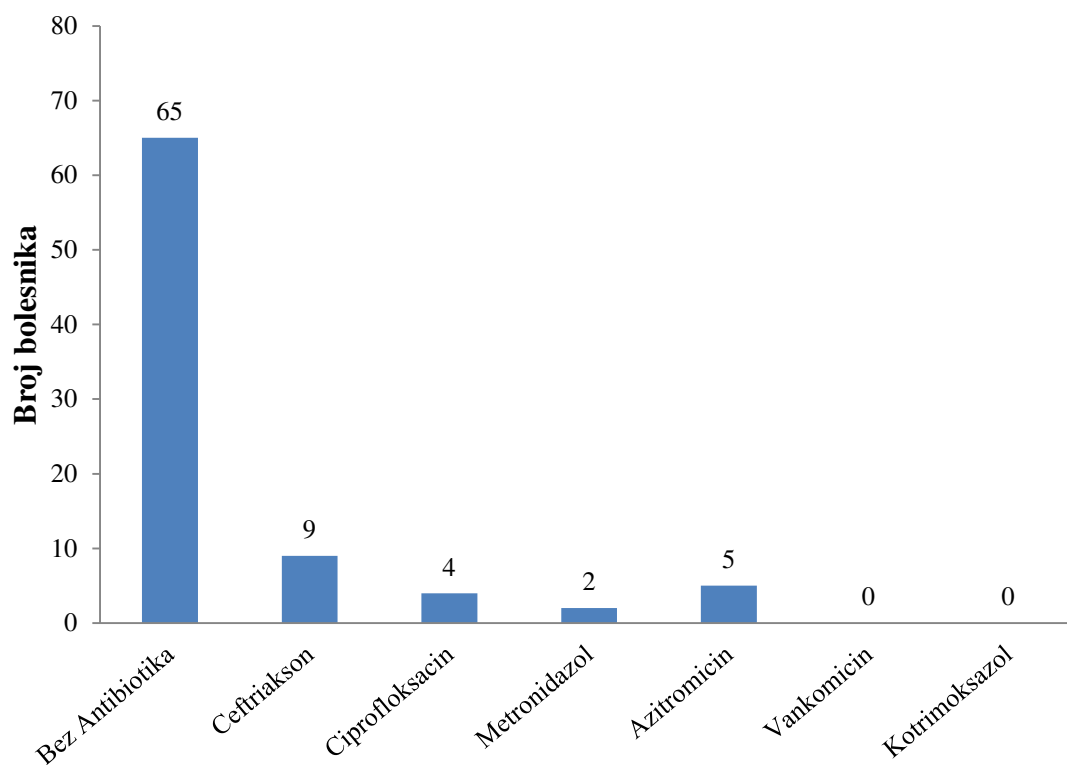
Uzročnik	CRP u referentnim vrijednostima (0-5 mg/L) (N, %)	Povišeni CRP (>5 mg/L) (N, %)	Ukupno (N, %)
Virusi	6(33)	12(67)	18(100)
<i>Salmonella spp.</i>	3(12)	22(88)	25(100)
<i>Campylobacter spp.</i>	21(45)	26(55)	47(100)
<i>C. difficile</i>	23(27)	61(73)	84(100)
Neutvrđen	26(30)	59(70)	85(100)
Ukupno	79	180	259

Iz podataka o terapiji dobili smo sljedeće rezultate: 104 (40%) bolesnika liječilo se rehidracijom i dijetalnim režimom prehrane. U tu skupinu spadaju svi bolesnici koji su imali virusnu etiologiju akutne crijevne infekcije. Njih 155 (60%) uz rehidraciju i dijetalnu prehranu primalo je i antibiotik u terapiji. Primjenjeno je 6 različitih antibiotika koje smo usporedili s podacima o etiologiji bolesti (Tablica 12).

Tablica 12. Usporedba antibiotske terapije i etiologije akutnih crijevnih infekcija.

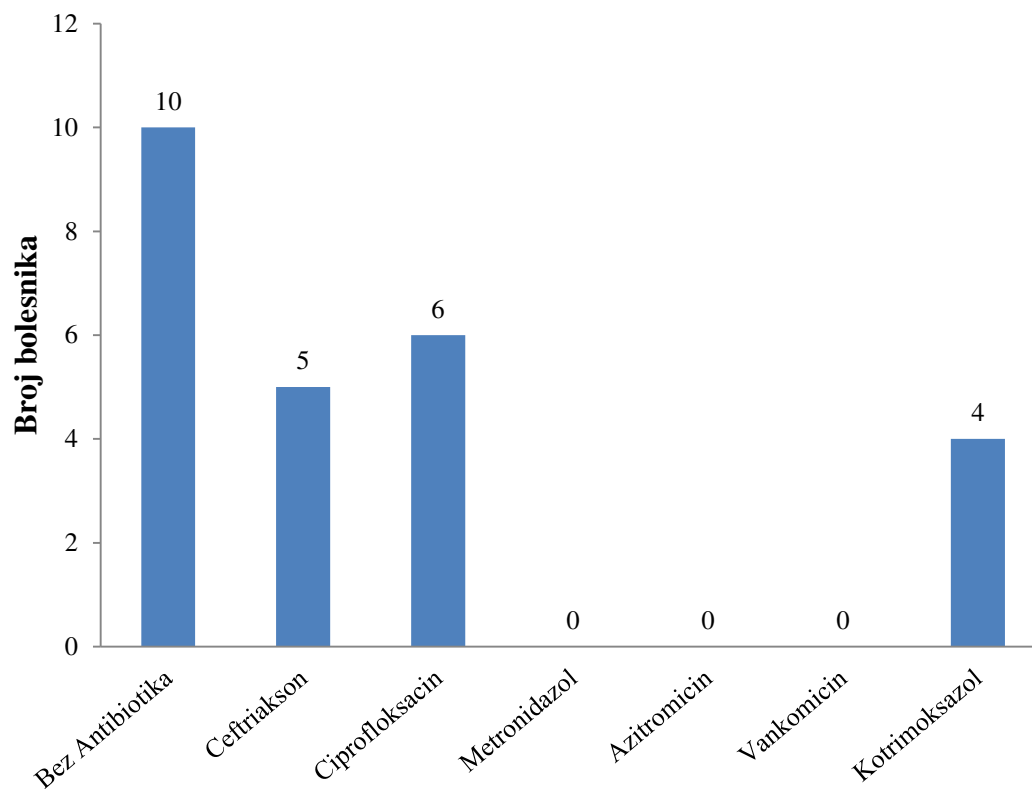
Antibiotik	Uzročnik
Ceftriakson	<i>Salmonella spp.</i>
Ciprofloksacin	<i>Salmonella spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i>
Metronidazol	<i>Clostridium difficile</i>
Azitromicin	<i>Campylobacter spp.</i> , <i>Clostridium difficile</i>
Vankomicin	<i>Clostridium difficile</i>
Kotrimoksazol	<i>Salmonella spp.</i>

Od 85 bolesnika s neutvrđenom etiologijom bolesti, 65 (76%) bolesnika nije primalo antibiotsku terapiju, dok je 20 (24%) bolesnika uz rehidraciju i dijetalnu prehranu primalo i antibiotik; 9 (45%) bolesnika primalo je ceftriakson, 5 (25%) azitromicin, 4 (20%) ciprofloksacin, a dvoje (10%) metronidazol (Slika 9).



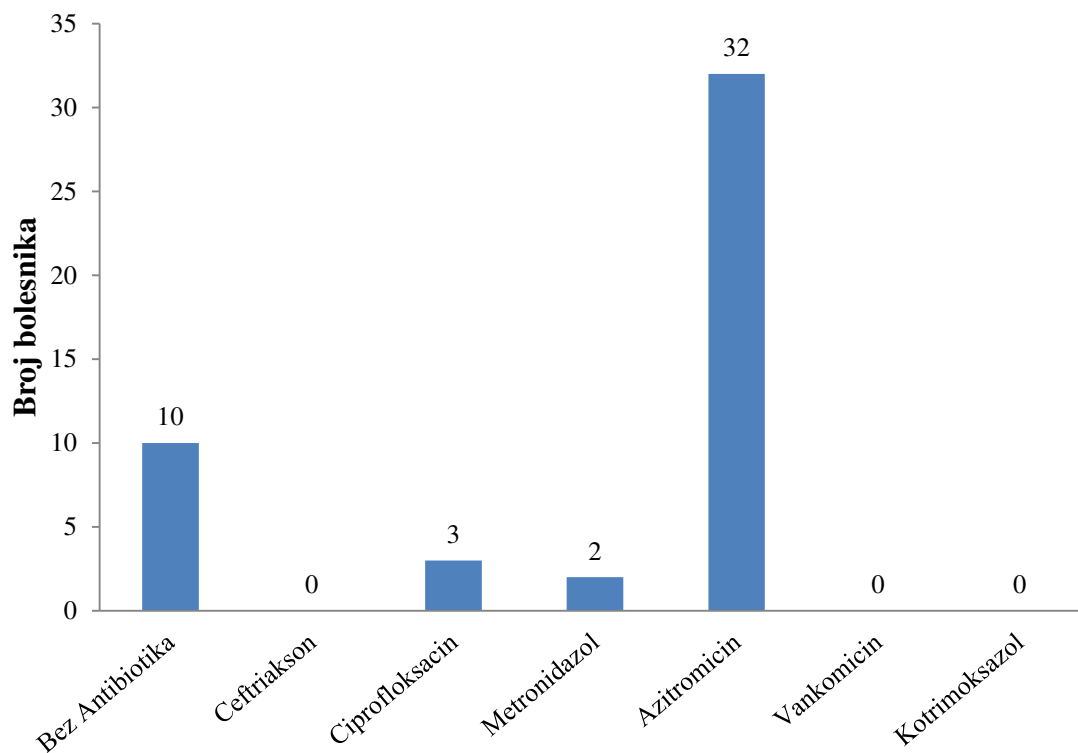
Slika 9. Terapija antibioticima u bolesnika s neutvrđenom etiologijom (N=85).

Od 25 bolesnika kojima je *Salmonella spp.* dokazana kao uzročnik akutne crijevne infekcije 10 (40%) nije primalo antibiotsku terapiju, 6 (24%) primalo je ciprofloksacin, 5 (20%) ceftriakson, a četvero (16%) kotrimoksazol u terapiji (Slika 10).



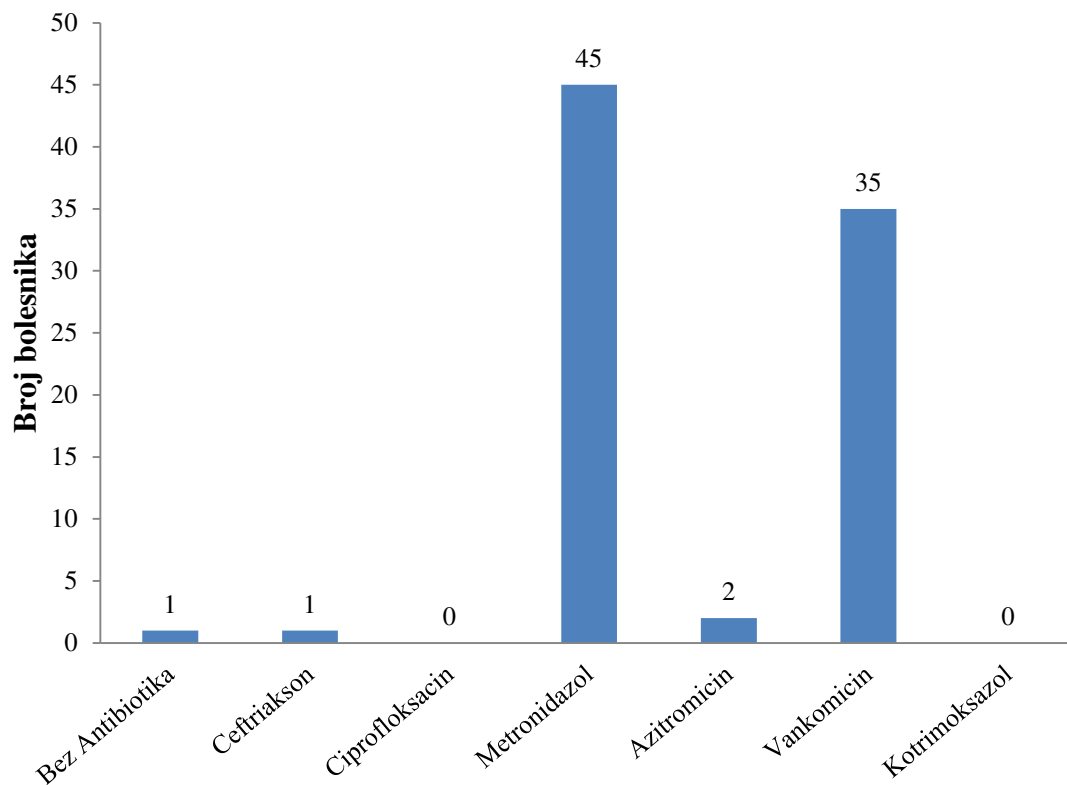
Slika 10. Terapija antibioticima za akutne crijevne infekcije uzrokovane sa *Salmonella spp* (N=25).

Od 47 bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *Campylobacter spp.* njih 10 (21%) nije primalo antibiotik, 32 (68%) je primao je azitromicin, troje (6%) je primalo ciprofloksacin, a dvoje (4%) je primalo metronidazol u terapiji (Slika 11).



Slika 11. Terapija antibioticima za akutne crijevne infekcije uzrokovane s *Campylobacter spp.* (N=47).

Od 84 bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* samo jedan bolesnik nije primao antibiotik u terapiji, 45 (53%) je primalo metronidazol, 35 (42%) vankomicin, dvoje azitromicin, a samo jedan bolesnik je primao ceftriakson u terapiji (Slika 12).



Slika 12. Terapija antibioticima za akutne crijevne infekcije uzrokovane s *C. difficile* (N=84).

Iz podataka o ishodu liječenja pokazalo se da je od 259 bolesnika 14 (5,4%) bolesnika umrlo, a 245 (94,6%) bolesnika je uspješno izlječeno. Uzročnik akutnih crijevnih infekcija u svih 14 smrtnih slučajeva bio je *Clostridium difficile*.

5. RASPRAVA

Cilj diplomskog rada je prikazati etiologiju akutnih crijevnih infekcija u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC Split od 1. siječnja 2015. godine do 1. kolovoza 2016. godine. Cilj rada je također prikazati kliničku sliku, laboratorijske parametre i terapijske mjere primjenjene u ovih bolesnika. Osim toga cilj je prikazati smrtne slučajeve nastale kao posljedica akutnih crijevnih infekcija.

U promatranom razdoblju bilo je ukupno 259 bolesnika s dijagnozom akutne crijevne infekcije. Prema dobi podjeljeni su u tri skupine. U dobnoj skupini do 15 godina bilo je 22 (8%) bolesnika, u skupini od 15 do 60 godina 116 (45%) bolesnika, a u skupini iznad 60 godina 121 (47%) bolesnik. U raspodjeli bolesnika prema spolu nešto više je bilo žena (54%) u odnosu na muškarace (46%). Slični rezultati u raspodjeli bolesnika prema spolu zabilježeni su i u istraživanju provedenom u Njemačkoj 2008. godine gdje je bilo 45% muškaraca i 55% žena (32). Također, slična raspodjela bolesnika opisana je i u istraživanju iz Albanije 2014. godine u kojem je bilo 42% muškaraca i 58% žena (33).

Etiologija bolesti nije utvrđena u 85 (33%) bolesnika. U skupini bolesnika s dokazanim uzročnikom bolesti najzastupljeniji bio je *C. difficile* kao uzročnik u 84 bolesnika (32%). Drugi uzročnik po učestalosti bio je *Campylobacter spp.* (18%), treći *Salmonella spp.* (10%), a najmanje zastupljeni uzročnici bili su Norovirus u 11 (4%) i Rotavirus u 7 (3%) bolesnika.

Uočena je statistički značajna povezanost između etiologije bolesti i dobi bolesnika. Statistički značajnu raspodjelu prema dobnim skupinama pokazuje *Campylobacter spp.* U dobnoj skupini do 15 godina bio je samo jedan bolesnik s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *Campylobacter spp.*, u dobnoj skupini od 15 do 60 godina *Campylobacter spp.* je najučestaliji uzročnik (27,7%), dok je u dobnoj skupini iznad 60 godina treći po učestalosti (11,5%). Usporedili smo naše rezultate dobne raspodjele *Campylobacter spp.* kao uzročnika akutnih crijevnih infekcija s dvije već spomenute studije. Prva studija pokazuje učestalost uzročnika akutnih crijevnih infekcija u području Njemačke koja je razvijenija zemlja u odnosu na naša područja, a druga studija pokazuje učestalost uzročnika u području Albanije koja se smatra još uvijek zemljom u razvoju. Usporedbom rezultata uočava se da su naši rezultati slični rezultatima istraživanja iz Njemačke gdje je *Campylobacter spp.* najučestaliji uzročnik akutnih crijevnih infekcija u odraslih osoba (32). Nasuprot tome rezultati istraživanja iz Albanije pokazuju da je na tom području *Salmonella spp.* najučestaliji uzročnik akutnih crijevnih infekcija u odraslih osoba (33).

Clostridium difficile najzastupljeniji je uzročnik u dobnoj skupini iznad 60 godina (54,5%). U dobnoj skupini od 15 do 60 godina *C. difficile* je treći po učestalosti (14,5%), dok je u dobnoj skupini do 15 godina bio samo jedan bolesnik s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile*. Takva dobna raspodjela *C. difficile* pokazala se statistički značajnom. Naši rezultati pokazuju najveću zastupljenost *C. difficile* kao uzročnika akutnih crijevnih infekcija u dobnoj skupini iznad 60 godina što je u skladu su s drugim istraživanjima. Naime u istraživanju u Americi 2014. godine utvrđeno je čak 87% bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* u dobnoj skupini iznad 60 godina (34).

Od virusnih uzročnika Rotavirus je bio najučestaliji u najmlađoj dobnoj skupini (23%). Međutim zbog premalog uzorka bolesnika nije bila moguća statistička obrada. Slične rezultate u dobnoj raspodjeli Rotavirusa kao uzročnika akutnih crijevnih infekcija pokazala je studija iz Italije, 2009. godine, u kojoj je najzastupljeniji uzročnik akutnih crijevnih infekcija u djece Rotavirus (35). Možemo reći da je na našem području Rotavirus još uvijek najvažniji uzročnik akutnih crijevnih infekcija u najmlađoj dobnoj skupini.

Norovirus kao uzročnik akutnih crijevnih infekcija bio je najzastupljeniji u dobnoj skupini od 15 do 60 godina (7%). Međutim zbog premalog uzorka bolesnika nije bila moguća statistička obrada.

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost između akutnih crijevnih infekcija uzrokovanih sa *Salmonella spp.* i dobi bolesnika. U našem istraživanju je utvrđeno da je *Salmonella spp.* zajedno s Rotavirusom najzastupljenija kao uzročnik akutnih crijevnih infekcija u dobnoj skupini do 15 godina, a treća po učestalosti među uzročnicima u dobnoj skupini od 15 do 60 godina kao i u dobnoj skupini iznad 60 godina. Za razliku od toga, u studiji iz Albanije, 2014. godine, *Salmonella spp.* je bila vodeći uzročnik akutnih crijevnih infekcija u odraslih osoba (33).

Iz prikupljenih podataka o duljini hospitalizacije bolesnika dobiveni su sljedeći rezultati: prosječna duljina hospitalizacije bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom je 7,5 dana. Najdulje su bili hospitalizirani bolesnici s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* (10,6 dana) što se pokazalo statistički značajno u odnosu na prosječnu duljinu hospitalizacije bolesnika sa crijevnim infekcijama uzrokovanim s drugim uzročnicima. Naime, bolesnici s akutnim crijevnim infekcijama uzrokovanim ostalim bakterijskim uzročnicima hospitalizirani su nešto kraće (*Salmonella spp.* – 5,8 dana i *Campylobacter spp.*

– 4,9 dana), dok su najkraću prosječnu hospitalizaciju imali bolesnici s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom virusima (Rotavirus – 3,1 dan i Norovirus – 2,7 dana).

Dobiveni rezultati pokazuju da je najdulja prosječna hospitalizacija povezana s *C. difficile* crijevnim infekcijama. Naime, *C. difficile* se najčešće pojavljuje kao uzročnik u najstarijoj dobnoj skupini, u kojoj su bolesnici imali osim akutne crijevne infekcije i različite preegzistentne bolesti. Sve je to doprinosilo težoj kliničkoj slici, a posljedično tome i produženoj hospitalizaciji u ovih bolesnika. Usporedbom naših rezultata s rezultatima istraživanja iz Njemačke uočava se da je prosječna duljina hospitalizacija u našim područjima nešto duža (7,5 dana) u odnosu na prosječnu dužinu hospitalizacije u Njemačkoj (5,5 dana). Istraživanje iz Njemačke također je pokazalo kako dužina hospitalizacije nije povezana s uzročnikom bolesti, ali je povezana s dobi bolesnika i preegzistentnim bolestima. Naši rezultati pokazuju da je najduža prosječna hospitalizacija povezana s *C. difficile* crijevnim infekcijama. Međutim, treba uzeti u obzir činjenicu da je većina bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* starije životne dobi (iznad 60 godina) te da većina njih ima jednu ili više preegzistentnih bolesti (32).

Prikupljeni podatci o epidemijama akutnih crijevnih infekcija pokazuju da je u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 1. kolovoza 2016. godine u Klinici za infektologiju KBC Split registrirano sedam manjih obiteljskih epidemija. Od sedam epidemija u tri (43%) je *Salmonella spp.* bila uzročnik crijevne infekcije, dok je u preostale četiri epidemije uzročnik ostao nepoznat. Na osnovu toga možemo zaključiti kako su epidemije akutnih crijevnih infekcija na našem području najčešće uzrokovane bakterijama od kojih dominira *Salmonella spp.*

Promatrani su podatci o četiri najčešća simptoma bolesti (povišena tjelesna temperatura, povraćanje, bolovi i grčevi u trbuhu te proljev). Povišena tjelesna temperatura utvrđena je u 185 (71%) bolesnika, povraćanje u 107 (41%) bolesnika, a bolove i grčeve u trbuhu imalo je 85 (33%) bolesnika. Povraćanje se najčešće pojavljivalo u bolesnika s crijevnom infekcijom uzrokovanom virusima (89%), dok se rijede pojavljivalo u bolesnika s crijevnom infekcijom uzrokovanom bakterijama (28%). Bolovi i grčevi u trbuhu su se podjednako pojavljivali u svim dobnim skupinama. Povraćanje je češće utvrđeno kod akutnih crijevnih infekcija uzrokovanih virusima što je u skladu s istraživanjima drugih autora (33, 35).

Proljev kao vodeći simptom akutnih crijevnih infekcija zasebno je analiziran. Bio je prisutan u svih bolesnika. Od patoloških primjesa u stolici prikupljeni su podatci o prisutnosti krvi i sluzi. Patološke primjese sluzi i krvi u stolici je imalo 24 (9,2%) bolesnika. Najzastupljenije su bile u bolesnika s akutnim crijevnim infekcijama uzrokovanim s *Campylobacter spp.* (33%). Zbog premalog uzorka bolesnika podatci o patološkim primjesama u stolici nisu se mogli statistički obraditi.

Od laboratorijskih parametara prikupljeni su podatci o sedimentaciji eritrocita, vrijednostima leukocita, ureje, kreatinina, kalija i C-reaktivnog proteina (CRP).

Od ukupno 259 bolesnika, njih 68 je imalo povišene vrijednosti ureje i/ili kreatinina. Povišene vrijednosti ureje bile su prisutne u 60 (23%), a kreatinina u 49 (19%) bolesnika. Povišene vrijednosti ureje i kreatinina su uspoređene s etiologijom bolesti. Utvrđeno je da su povišene vrijednosti ureje i kreatinina najčešće registrirane u skupini bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile*. To je bilo očekivano jer se uglavnom radi o bolesnicima starije životne dobi koji često imaju jednu ili više kroničnih bolesti.

Snižene vrijednosti kalija imalo je 149 (57%) bolesnika. Usporedbom bolesnika prema vrijednostima kalija u perifernoj krvi i etiologiji bolesti utvrđeno je da se hipokalemija najčešće javljala u bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Salmonella spp.* (68%). To ide u prilog hipotezi da su odstupanja u laboratorijskim parametrima češća u akutnim crijevnim infekcijama uzrokovanim bakterijama nego u onim uzrokovanim virusima.

Leukocitoza je utvrđena u 150 (58%) bolesnika i to najčešće u skupini bolesnika s *C. difficile* crijevnim infekcijama.

Ubrzanu sedimentaciju eritrocita imalo je 95 (36,5%) bolesnika. Usporedbom brzine sedimentacije eritrocita i etiologije bolesti utvrđeno je da je najveći postotak bolesnika s ubrzanom sedimentacijom eritrocita zabilježen u skupini bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile*.

Povišena vrijednost C-reaktivnog proteina registrirana je u 180 (69,5%) bolesnika. Usporedbom bolesnika s povišenom vrijednosti CRP-a i etiologije bolesti utvrđeno je da su povišene vrijednosti CRP-a najzastupljenije u bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Salmonella spp.* (88%).

Svi dobiveni rezultati o navedenim laboratorijskim parametarima u ovom istraživanju potvrđuju hipotezu da su odstupanja u laboratorijskim parametrima češća kod akutnih crijevnih infekcija uzrokovanih bakterijama nego u onih uzrokovanih virusima.

Analizirana je i primjena antibiotika u terapiji akutnih crijevnih infekcija. Od 259 bolesnika njih 155 (60%) je primalo uz rehidraciju i dijetalni režim prehrane i antibiotsku terapiju, u preostalih 104 (40%) je primjenjena samo rehidracijska terapija i dijetalni režim prehrane. Kod svih bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom Rotavirusom ili Norovirusom primjenjena je samo rehidracija i dijetalna terapija. Nijedan od njih nije primio antibiotsku terapiju.

Obradom 155 (60%) bolesnika koji su primali antibiotik utvrđeno je da se primjenjivalo šest različitih antibiotika: ceftriakson je primjenjen u 15 (10%), ciprofloksacin u 13 (8,5%), metronidazol u 49 (31,5%), azitromicin u 39 (25%), vankomicin u 35 (22,5%), a kotrimoksazol u četvero (2,5%) bolesnika.

Od 85 bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom neutvrđene etiologije njih 65 nije primalo antibiotik u liječenju, dok je preostalih 20 uz rehidraciju i dijetalni režim primilo i empirijski određen antibiotik. Devet bolesnika je primilo ceftriakson, pet azitromicin, četvero ciprofloksacin, a dvoje metronidazol.

U skupini bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom sa *Salmonella spp.* najviše bolesnika (40%) nije primalo nikakvu antibiotsku terapiju. Najčešće korišten antibiotik bio je ciprofloksacin (šest bolesnika), ceftriakson se primjenio u pet bolesnika, a kotrimoksazol u četiri bolesnika.

U skupini bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *Campylobacter spp.* najčešće korišten antibiotik bio je azitromicin (68%). Jedanaest bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *Campylobacter spp.* nije imalo potrebu primati nikakav antibiotik u terapiji, dok su tri bolesnika primala ciprofloksacin, a dvoje metronidazol.

U skupini bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* u terapiji je najčešće korišten metronidazol (53%), a zatim vankomicin (42%). Dvoje bolesnika su primala azitromicin, jedan bolesnik je liječen ceftriaksonom, a jedan bolesnik nije primao nikakvu antibiotsku terapiju.

Od 259 bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom čak njih 245 (94,6%) je uspješno izliječeno, dok je preostalih 14 (5,4%) preminulo. Svih 14 smrtnih slučajeva povezano je s *C. difficile* kao uzročnikom akutne crijevne infekcije. Kod svih se radilo o osobama starije životne dobi s brojnim komorbiditetima.

6. ZAKLJUČAK

1. Najčešći uzročnik akutnih crijevnih infekcija u djece u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 1. kolovoza 2016. godine je Rotavirus.
2. Najčešći uzročnik akutnih crijevnih infekcija u odraslih osoba (od 15 do 60 godina) u promatranom razdoblju je *Campylobacter spp.*
3. Najčešći uzročnik akutnih crijevnih infekcija u osoba starijih od 60 godina u promatranom razdoblju je *Clostridium difficile.*
4. Ubrzana sedimentacija eritrocita, povišene vrijednosti leukocita, ureje i kreatinina najčešće su utvrđene u bolesnika s akutnim crijevnim infekcijama uzrokovanim s *Clostridium difficile.*
5. U promatranom razdoblju zabilježeno je sedam epidemija, u četiri epidemije uzročnik nije utvrđen, dok je *Salmonella spp.* dokazana kao uzročnik u preostale tri epidemije.
6. Svi smrtni slučajevi nastali kao posljedica akutne crijevne infekcije u promatranom razdoblju uzrokovani su s *Clostridium difficile.*

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Vukelić D, Božinović D, Baće A, Benić B. Liječenje gastroenterokolitisa uzrokovanog bakterijama roda *Campylobacter* u dječjoj dobi. *Medicus* 2003;12(1):133-37.
2. Trošelj-Vukić B, Cekinović Đ. Antimikrobno liječenje infektivnih proljeva i nekih crijevnih parazitoza. *Infektološki glasnik*. 2010;30(1):27-33.
3. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. *Infektologija*. Zagreb: Profil; 2006. p. 277-99.
4. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1532-40.
5. Guerrant RL, Lohr JA, Williams EK. Acute infectious diarrhea: epidemiology, etiology and pathogenesis. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5(3):353-9.
6. Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, Batinić D, Bader N, Bejuk D, Boras A, i sur. *Medicinska bakteriologija i mikologija*. Zagreb: Merkur A.B.D.; 2005. p. 181.-209.
7. Kariuki S, Gordon MA, Feasey N, Parry CM. Antimicrobial resistance and management of invasive *Salmonella* disease. *Vaccine*. 2015;19(33):23.
8. Gomes TA, Elias WP, Scaletsky IC, Guth BE, Rodrigues JF, Piazza RM, i sur. Diarrheogenic *Escherichia coli*. *Braz J Microbiol*. 2016;5(16):1091-7.
9. Brooks GF, Morse SA. *Enteric gram-negative rods*. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1998. p. 218.-30.
10. Wormser GP, Stratton C. *Manual of clinical microbiology*. 9th rev.ed. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. Washington DC:ASM Press; 2007. p. 2488.
11. Li J, Uzal FA, McClane BA. *Clostridium perfringens* sialidases: potential contributors to intestinal pathogenesis and therapeutic targets. *Toxins*. 2016;8(11):341.
12. Abdullatif VN, Noymer A. *Clostridium difficile* infection: an emerging cause of death in the twenty-first century. *Biodemography Soc Biol*. 2016;62(2):198-207.
13. Presečki V, Mlinarić-Galinović G, Punda-Polić V, Lukić A. *Virologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
14. Wilson SS, Wiens ME, Smith JG. Antiviral mechanisms of human defensins. *J Mol Biol*. 2013;425(24):4965-80.
15. Said H, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(6):461-6.
16. Shi Y, Mu L. An expanding stage for commensal microbes in host immune regulation. *Cell Mol Immunol*. 2017;9(10):64.
17. Macpherson AJ, McCoy KD. Independence day for IgA. *Immunity*. 2015;43(3):416-8.

18. Moorthy S, Keklak J, Klein EA. Perspective: adhesion mediated signal transduction in bacterial pathogens. *Pathogens*. 2016;5(1):23.
19. Norton EB, Branco LM, Clements JD. Evaluating the A-subunit of the heat-labile toxin (LT) as an immunogen and a protective antigen against enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). *PLoS One*. 2015;10(8):54.
20. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest*. 2003;111(7):931-43.
21. Kopic S, Geibel JP. Toxin mediated diarrhea in the 21 century: the pathophysiology of intestinal ion transport in the course of ETEC, *V. cholerae* and rotavirus infection. *Toxins*. 2010;2(8):2132-57.
22. Hoque KM, Chakraborty S, Sheikh IA, Woodward OM. New advances in the pathophysiology of intestinal ion transport and barrier function in diarrhea and the impact on therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(6):687-99.
23. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):602-22.
24. Hoxha TF, Azemi M, Avdiu M, Ismaili-Jaha V, Grajqevci V, Petrela E. The usefulness of clinical and laboratory parameters for predicting severity of dehydration in children with acute gastroenteritis. *Med Arch*. 2014;68(5):304-7.
25. Browning SM. Constipation, diarrhea, and irritable bowel syndrome. *Prim Care*. 1999;26(1):113-39.
26. Gerok W. Differential diagnosis of diarrhea. *Praxis*. 1994;83(42):1170-2.
27. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, i sur. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(4):25.
28. Sullivan PB. Nutritional management of acute diarrhea. *Nutrition*. 1998;14(10):758-62.
29. Chowdhury HR, Yunus M, Zaman K, Rahman A, Faruque SM, Lescano AG, i sur. The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhoea and the prevention of persistent diarrhoea. *Acta Paediatr*. 2001;90(6):605-10.
30. Hanauer SB. The role of loperamide in gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Disord*. 2008;8(1):15-20.

31. DuPont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(3):187-96.
32. Jansen A, Stark K, Kunkel J, Schreier E, Ignatius R, Liesenfeld O, et al. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2008;8(143):1471-2334.
33. Stroni GP, Dhimolea MM, Pipero PS, Kraja DV, Sallavaci SY, Bino SF. A study on the epidemiology and aetiology of acute gastroenteritis in adult patients presenting at the infectious diseases hospital in Tirana, Albania. *Balkan Med J.* 2014;31(3):196-201.
34. Daniel A, Rapose A. The evaluation of *Clostridium difficile* infection (CDI) in a community hospital. *J Infect Public Health.* 2015;8(2):155-60.
35. Palumbo E, Malorgio C, Siani A, Bonora G. Diarrhoea in children: aetiology and clinical aspects. *Infez Med.* 2009;17(2):95-9.

8. SAŽETAK

Uvod: cilj ovog istraživanja je prikazati etiologiju akutnih crijevnih infekcija u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 1. kolovoza 2016. godine. Cilj rada također je prikazati kliničku sliku, laboratorijske parametre, terapijske mjere primjenjene u ovih bolesnika te smrtne slučajeve nastale kao posljedica akutnih crijevnih infekcija.

Materijali i metode: retrospektivno su prikupljeni podaci o etiologiji bolesti, dobi, spolu, trajanju hospitalizacije, kliničkoj slici, laboratorijskim parametrima, liječenju i ishodu liječenja u 259 bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 1. kolovoza 2016. godine. Podatci su prikupljeni u programu Microsoft Excell, a u obradi podataka koristili smo χ^2 (chi-square) test za nezavisne uzorke.

Rezultati: u promatranom razdoblju bilo je 259 bolesnika s dijagnozom akutne crijevne infekcije. Prema dobnoj raspodjeli najviše bolesnika bilo je u dobnoj skupini iznad 60 godina (47%). Etiologija bolesti nije dokazana u 33% bolesnika. U skupini bolesnika s dokazanom etiologijom akutne crijevne infekcije najčešći uzročnik bio je *Clostridium difficile* (32%). U dobnoj skupini do 15 godina najčešći uzročnik je bio Rotavirus (23%). U dobnoj skupini od 15 do 60 godina najčešći uzročnik bio je *Campylobacter spp.* (27,7%), a u dobnoj skupini iznad 60 godina *Clostridium difficile* (54,5%). Prosječna duljina hospitalizacije bolesnika iznosila je 7,5 dana. Bolesnici s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile* imali su najdulju prosječnu hospitalizaciju (10,6 dana), dok su bolesnici s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom Norovirusima imali najkraću prosječnu hospitalizaciju (2,7 dana). U promatranom razdoblju zabilježeno je sedam manjih epidemija. U četiri epidemije uzročnik nije dokazan, dok je *Salmonella spp.* bila uzročnik u preostale tri epidemije. Patološke primjese krvi i sluzi u stolici bile su najzastupljenije u bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *Campylobacter spp.* Ubrzana sedimentacija eritrocita i povišene vrijednosti leukocita, ureje i kreatinina najčešće su se javljale u bolesnika s akutnom crijevnom infekcijom uzrokovanom s *C. difficile*. U svih bolesnika primjenjena je dijeta i peroralna ili parenteralna rehidracija, a 60% bolesnika primalo je i antibiotsku terapiju. Od 259 bolesnika njih 245 (94,6%) je uspješno izliječeno, a 14 (5,4%) je preminulo. Svi smrtni slučajevi nastali kao posljedica akutne crijevne infekcije uzrokovani su s *Clostridium difficile*.

Zaključak: najčešći uzročnik akutnih crijevnih infekcija u djece je bio Rotavirus, u odraslih osoba *Campylobacter spp.*, a u osoba starije životne dobi *C. difficile*. Zabilježeno je sedam epidemija, u četiri epidemije uzročnik nije utvrđen dok je *Salmonella spp.* dokazana kao uzročnik u preostale tri epidemije. Svi smrtni slučajevi nastali kao posljedica akutne crijevne infekcije uzrokovane su s *C. difficile*.

9. SUMMARY

ETIOLOGY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE CLINICAL DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES AT THE CLINICAL HOSPITAL CENTER SPLIT

Objective: the aim of this study is to present the etiology of acute intestinal infections in the patients who were hospitalized in the Clinical Department of Infectious Diseases at the Clinical Hospital Center Split in the period from January 1st 2015 until August 1st 2016. The aim of this study is also to present the clinical presentation, laboratory parameters, therapy measures applied in these patients and to present the death cases which were a result of acute intestinal infections.

Materials and methods: retrospectively were collected data on the etiology of the disease, age, gender, duration of hospitalization, clinical presentation, laboratory parameters, treatment and outcome of treatment in the 259 patients who were hospitalized in the Clinical Department of Infectious Diseases at the Clinical Hospital Center Split in the period from January 1st 2015 until August 1st 2016. Data were collected in the Microsoft Excell programme and in the processing of the data we have used the χ^2 (chi-square) test for independent samples.

Results: in the observed period we had 259 patients with the diagnosis of acute intestinal infection. According to the age distribution most patients were in the age group of older than 60 years (47%). Etiology of the disease hasn't been proven in 33% of patients. In the group of patients with proven etiology of acute intestinal infection the most common cause was *Clostridium difficile* (32%). In the age group under 15 years the most common cause of the disease was Rotavirus (23%). *Campylobacter spp.* (27,7%) was the most common cause in the age group of 15 to 60 years of age, while in the group aged older than 60 the most common cause was *Clostridium difficile* (54,5%). The average length of hospitalization was 7,5 days. The patients with acute intestinal infection caused by *C. difficile* had the longest average length of hospitalization (10,6 days), while patients with acute intestinal infection caused by Norovirus had the shortest average length of hospitalization (2,7 days). There were seven smaller epidemics noted in the observed period. The cause wasn't proven in four epidemics, while *Salmonella spp.* was the cause in the other three epidemics. The pathological

impurities of blood and mucus in the stool were most common in patients with acute intestinal infection caused by *Campylobacter spp.* The accelerated erythrocyte sedimentation rate and increased values of leukocytes, urea and creatinine were most common in patients with acute intestinal infection caused by *C. difficile*. The diet and oral or parenteral rehydration were applied in treatment of all patients and 60% of patients received antibiotic therapy. Out of 259 patients 245 (94,6%) were successfully cured and 14 (5,4%) had deceased. All death cases were a result of acute intestinal infection caused by *Clostridium difficile*.

Conclusion: the most common cause of acute intestinal infections in children was the Rotavirus and in adults the *Campylobacter spp.*, while in elderly people it was *C. difficile*. Seven epidemics were noted; in four epidemics the cause wasn't proven while *Salmonella spp.* was proven as a cause in three other epidemics. All the death cases incurred as a result of acute intestinal infection caused by *C. difficile*.

10. ŽIVOTOPIS

OSNOVNI PODATCI

Ime i prezime: Petra Vučemilović

Datum i mjesto rođenja: 20. prosinca 1989. godine, Šibenik

Adresa: Plat 16, 22202 Primošten

Broj telefona: 097/777-0933

e-mail: vucemilovicpetra@gmail.com

OBRAZOVANJE

1996.-2004. Osnovna škola „Primošten“, Primošten

2004.-2008. Gimnazija „Antun Vrančić“, Šibenik

2009.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE

Engleski jezik: aktivno znanje

Njemački jezik: osnovno znanje