

Epidemiološke karakteristike botulizma u Hrvatskoj u razdoblju od 1995. do 2015.

Paparella, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:171:583837>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIOURUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Paparella

**EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE BOTULIZMA U REPUBLICI
HRVATSKOJ U RAZDOBLJU OD 1995. DO 2015.**

Diplomski rad

Akademска godina: 2015./2016.

Mentorica:

prof. dr. sc. Rosanda Mulić

Split, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Paparella

**EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE BOTULIZMA U REPUBLICI
HRVATSKOJ U RAZDOBLJU OD 1995. DO 2015.**

Diplomski rad

Akademска godina: 2015./2016.

Mentorica:

prof. dr. sc. Rosanda Mulić

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ:

1 UVOD	1
1.1 POVIJEST BOTULIZMA.....	3
1.2 ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA	3
1.3 PATOGENEZA.....	5
1.4 KLINIČKA SLIKA	7
1.5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA	10
1.6 DIJAGNOZA.....	10
1.7 LIJEČENJE.....	11
1.8 PREVENCIJA	13
1.9 PROGNOZA.....	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	14
2.1 POSTAVKE ISTRAŽIVANJA	15
3. MATERIJALI I METODE	16
4. REZULTATI	18
4.1 MORBIDITET I MORTALITET OD BOTULIZMA U RH	20
4.2 PODJELA OBOLJELIH OD BOTULIZMA PREMA DOBI I SPOLU.....	23
4.3 ZEMLJOPISNA RASPODJELA OBOLJELIH NA PODRUČJU RH	25
5. RASPRAVA	26
6. ZAKLJUČAK.....	29
7. LITERATURA	31
8. SAŽETAK.....	38
9. SUMMARY.....	40
10. ŽIVOTOPIS	42

Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Rosandi Mulić, na pristupačnosti, strpljenju i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

1. UVOD

Botulizam je rijetka ali po život opasna intoksikacija uzrokovana neurotoksinima koje proizvodi bakterija *Clostridium botulinum*. Karakteriziran je ekstremnom slabošću i brzim zamorom poprečnoprugaste i glatke muskulature.

Otrovi *C.botulinum* spadaju među najjače poznate otrove, mogu teško oštetiti živce i mišiće te već vrlo male količine toksina mogu biti smrtonosne.

Klinički oblici botulizma uključuju botulizam prenešen hranom, botulizam rane, dojenački botulizam i botulizam nepoznate etiologije (1). Alimentarni botulizam nastaje nakon konzumacije kontaminirane hrane u kojoj je proizведен toksin, dok kod druga dva oblika *C. botulinum* stvara neurotoxin in vivo, u inficiranom tkivu, odnosno u debelom crijevu (1). Nakon apsorpcije, toksin ometa oslobađanje acetilkolina na završecima perifernih živaca (2) što dovodi do paralize motoričkih živaca i disfunkcije autonomnog živčanog sustava.

1.1 POVIJEST BOTULIZMA

Riječ botulizam potječe od latinske riječi *botulus*, ili kobasica.

Početak trovanja povezanih s kobasicama i drugom gotovom hranom pojavio se u Europi u 19. stoljeću.

Justin Kerner, okružni zdravstveni službenik u južnoj Njemačkoj, prepoznao je povezanost između kobasica i paralitičke bolesti u 230 pacijenta 1820. god (3).

U isto vrijeme, liječnici u Rusiji prepoznali su bolest sa sličnim simptomima, koje su nazvali "riblje otrovanje" (4).

U 1897., van Ermengen objavio je prvi opis *C. botulinum* i pokazao da je taj mikroorganizam proizveo toksin koji može izazvati slabost u životinja (5). Pokazalo se da je to tip A dok je tip B otkriven 1904. (1).

Botulizam rane opisan je 1943. (6), a dječji botulizam 1976. (7).

Pojavnost sporadičnih slučajeva bez poznate etiologije, od kojih su mnogi bili povezani s gastrointestinalnom kolonizacijom, prvi put je prijavljena 1986. (8).

Toksin tipa A izoliran je i pročišćen 1946. (9).

1.2 ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Clostridium botulinum je gram-pozitivni, sporogeni, anaerobni bacil koji živi kao saprofit u slobodnoj prirodi i tlu odakle može dospijeti u hranu (10). Uzrokuje najviše slučajeva botulizma, s nekoliko drugih klostridijalnih loza.

Vrsta je podijeljena u četiri fiziološke grupe:

1. grupu čine proteolitički organizmi u kulturi koji mogu proizvoditi toksine tipova A, B i F;
2. neproteolitički organizmi, produciraju toksine tipova B, E i F; 3. grupa proizvodi toksin tipa C i D, dok 4. proizvodi tip G.

Jedan soj gotovo uvijek proizvodi samo jednu vrstu toksina. Organizmi iz grupe 2 imaju optimalan rast između 25 i 30°C, dok druge grupe najbolje rastu između 30 i 37°C (1).

Iako svaki soj organizama obično sadrži nekoliko plazmida, jedino je toksin tipa G kodiran na jedan (11).

Botulinum toksini označeni su tipovima od A do G na temelju razlika u antigenima (12). Od sedam tipova toksina, samo su četiri patogena za čovjeka (A, B, E i F) dok su tipovi C i D gotovo isključivo ograničeni na životinje (13). Toksin tipa E često se povezuje s trovanjem ribljim proizvodima (14), dok tip G do sada nije povezan s prirodno stecenim bolestima. U nas su dokazani samo A i B tipovi toksina (15), koji su odgovorni i za nastanak botulizma rane (1).

Dječji botulizam pojavljuje se kao posljedica infekcije tipovima A, B ili F. Ovaj se oblik bolesti često pripisuje i unosu meda (16), ali nakon što se obeshrabriло davanje meda djeci pojavili su se i drugi izvori (17).

Za dvoje djece bez drugih izlaganja vjeruje se da su dobila botulizam zbog kontaminacije tla (18). Rijetki slučajevi dječjeg botulizma pripisani su *C. Baratii* (19) ili *C. Butyricum* (20).

Botulizam odraslih nepoznate etiologije obično uključuje toksin tipa A, ali tipovi B i F također su zabilježeni kao uzročnici (21). Jedan slučaj odraslog oboljelog botulizmom tipa F bio je uzrokovani s *C. Baratii* (22).

Alimentarni botulizam najčešće se prepoznaje već u početku, za izbijanja, dok su ostali oblici sporadični. Iako je komercijalno konzervirana hrana bila najčešći izvor toksina ranijih godina, danas su to domaće konzervirano povrće, voće i riblji proizvodi (1).

Sporadični slučajevi i manje epidemije botulizma nastaju i nakon jedenja zaraženog sušenog mesa (šunke, kobasicice) domaće proizvodnje (15).

U nekim kulturama, kao među domorodcima s Aljaske, poželjna praksa pripremanja hrane uključuje fermentaciju ribe što često vodi botulizmu (23), dok je u Kini vodeći uzrok grah fermentiran u domaćinstvu (24).

Komercijalna hrana i restorani još su uvijek povremeni izvori (25-27), kao i potrošnja kaktusa iz vjerskih razloga (28). pH kontaminiranih proizvoda obično je veći od 4.6 (29).

Spore *C. Botulinum*-a česte su u okolišu, pa mnogi slučajevi bolesti mogu biti uzrokovani gutanjem ili udisanjem malih količina praštine ili zemlje, kao i apsorpcijom preko očiju ili oštećene kože.

Spore su pronađene širom svijeta u uzorcima tla i morskim sedimentima (30). Mogu ostati neaktivne mnogo godina i jako su otporne na uništavanje.

Veoma su otporne na toplinu te mogu tolerirati 100°C i pritisak od 1 atm nekoliko sati (1). U konzervama živežih namirnica, koje nisu propisno sterilizirane, mogu ostati na životu te zbog anaerobnih prilika prijeći u klostridije. Klostridije se potom množe i stvaraju vrlo otrovan egzotoksin, koji je i uzrok bolesti (15). Kuhanje otopine čini da u njoj vladaju anaerobni uvijeti, zato ono zapravo može pogodovati rastu *C. Botulinum* (31). Odgovarajuće kuhanje hrane pod tlakom ubija spore (1). Za razliku od spora, toksini se lako uništavaju toplinom, pa kuhanje hrane tijekom 10 minuta razara toksin i štiti od botulizma (15).

Inhalacijski botulizam ne pojavljuje se u prirodi, ali je jedan od potencijalnih načina za napad botulinum toksinom (1).

1.3 PATOGENEZA

U alimentarnom botulizmu, toksin se unosi konzumacijom kontaminirane hrane u kojoj je proizveden. Primarno se apsorbira u duodenumu i jejunumu, te prolazi u krvotok kojim doseže periferne kolinergične sinapse, uključujući neuromuskularni spoj (1).

U slučaju botulizma rane, spore su unešene u ranu gdje germiniraju u klostridij i proizvode toksin.

Botulizam rane sve se više povezuje s intramuskularnim i supkutanim ubrizgavanjem heroina kod ovisnika (32).

Botulizam dojenčadi kao i odraslih nepoznate etiologije posljedica je ingestije spora.

Aklorhidrija i upotreba antibiotika mogu predisponirati gastrointestinalnu kolonizaciju s *C. Botulinum* (1). Nakon inhalacije toksin prolazi kroz epitel pulmonalnih alveola kako bi

pristupio krvotoku (11). Klinička manifestacija botulizma ovisi o tipu proizvedenog toksina više nego o samom mjestu proizvodnje (1).

Botulinum toksini su o cinku ovisne metaloproteinaze (33), sintetizirani kao polipeptidni lanci niske potencije i molekularne težine od 150-165kDa, ovisno o tipu toksina. Svaki se lanac bakterijskom proteazom cijepa na dva lanca povezana disulfidnom vezom, te na taj način Botulinum toksin tipa A, na osnovi molekularne težine, postaje najpotentniji poznati toksin u prirodi (1).

Za razliku od spora, toksin je toplinski labilan i različiti tipovi toksina mogu pretrpjeti različitu postsintetičku obradu (34).

Jednom kada je prisutan na sinapsi, toksin prevenira otpuštanje acetilkolina. To čini kao rezultat procesa od 3 stadija (2).

Teški lanac toksina posreduje vezivanja na presinaptičke receptore. Svaki se tip toksina veže na svoj receptor, s tim da receptora tipa B ima 4x više nego receptora tipa A (35), te preko njega ulazi u neuron endocitozom (36). Jednom kad su unutar neurona, tipovi toksina razlikuju se prema mehanizmu djelovanja kojim inhibiraju otpuštanje acetilkolina (37). Oslobađanje sinaptičkih vezikula u akcijskom potencijalu inicirano je naglim porastom koncentracije slobodnog intracelularnog Ca^{2+} , posredovano o naponu ovisnim Ca kanalima (38).

Ovaj porast slobodnog Ca aktivira interakciju između sinaptotagmina (na vezikularnoj membrani) i sintaksina (na presinaptičkoj staničnoj membrani), učvrstjući vezikul na presinaptičku membranu.

Sinaptobrevin (39) se također veže za sintaksin te veže vezikul za membranu na odgovarajućem mjestu za fuziju.

Postoje različiti oblici sinaptobrevina unutar neurona; protein cellubrevin obavlja sličnu funkciju u ne-neuronskim sekretornim stanicama (40). Sinaptofisin, treći veliki dio ovog mehanizma, vjerovatno oblikuje fuzijske pore koje omogućuju oslobađanje sadržaja vezikula u sinaptičku pukotinu (41).

Klostridijalni neurotoksini inhibiraju otpuštanje vezikula cijepanjem peptidnih veza na slobodnim sinaptičkim proteinima (sinaptobrevin i sinaptotagmin), čija je funkcija oslobađanje neurotransmitera (42). Svaki toksin ima određeni lokus aktivnosti.

Kao rezultat blokiranja oslobođanja acetilkolina nastaje paraliza motoričkih živaca i disfunkcija autonomnog živčanog sustava, ako su zahvaćeni presinaptički živčani završeci ili autonomni gangliji (1).

Jednom oštećene, sinapse ostaju trajno neupotrebljive dok se ne formira novi aksonski sinaptički spoj. Početni oporavak funkcije u botulizmu tipa A zahtijeva nicanje presinaptičkih aksona i potom tvorbu nove sinapse. Kasnije se originalna sinapsa oporavlja, a novije se odcijepe (43).

S botulizmom tipa F oporavak je brži, što upućuje na to da se funkcija originalne sinapse regenerira puno brže (44).

Botulinum toksin može se transportirati retrogradnim aksonalnim transportom u CNS i uzrokovati oštećenje vitalnih centara, ali simptomatična uključenost CNSa je rijetka (1).

1.4 KLINIČKA SLIKA

Klasična prezentacija botulizma je pacijent koji razvija akutnu, bilateralnu kranijalnu neuropatiju povezanu sa simetričnom descedentnom slabosti ili paralizom (1).

Na botulizam se treba posumnjati: 1. ako je bolesnik afebrilan (osim kad postoji interkurentna infekcija); 2. ako su neurološki ispadi simetrični; 3. ako je pacijent pri svijesti; 4. ako je srčani ritam normalan ili usporen i nema hipotenzije; 5. ako nema smetnji senzibiliteta (osim poremećenog vida) (22).

Prve dvije značajke bitne su za isključivanje poliomijelitisa, a rijetke su iznimke zabilježene na većini ovih generalizacija.

Alimentarni botulizam obično se razvija između 12 i 36 sati od ingestije toksina. Što je više otrova ušlo u organizam, bolest se brže manifestira. Općenito su najteže oboljeli oni kod kojih se simptomi razviju unutar 24h od ingestije kontaminirane hrane. Pacijent se na početku žali na mučninu i suha usta, a u ovom se stadiju mogu pojaviti i povraćanje, grčevi u trbuhi i proljev (1). Akutne gastrointestinalne smetnje često prethode neurološkim simptomima.

Prvi znakovi disfunkcije mišića najčešće se očituju na mišićima očiju, što reflektira uključenost kranijalnih živaca 3., 4., ili 6 (46). Zbog pareze akomodacije bolesnik vidi nejasno, pupile su mu široke, reakcija na svjetlo nestaje i javlja se ptoza vjeđa. Zbog pareze bulbomotora nastaje diplopija, a katkad su bulbusi potpuno nepokretni. Važno je naglasiti da su pupile dilatirane ili nereaktivne u manje od 50% bolesnika (1). Reakcija pupila može ostati abnormalna mjesecima nakon motoričkog oporavka (47). Povremeno se zabilježi nistagmus, obično kod bolesti tipa A (1). Iako su ovi simptomi vrlo značajni kada su prisutni, njihovo odsustvo ni na jedan način ne umanjuje mogućnost botulizma.

Disfunkcija nižih kranijalnih živaca manifestira se kao disfagija, disartrija i hipoglosalna slabost. Slabost se potom širi na gornje ekstremite, trup i donje ekstremite.

Zbog slabosti mišića ždrijela gutanje i govor su otežani, a pokušaj gutanja dovodi do gušenja i vraćanja hrane kroz nos; katkad nastaje i potpuna afonija (15).

Paraliza faringealne muskulature obično je znak težeg oblika bolesti. Mišići za žvakanje kao i muskulatura trupa i ekstremiteta postaju također izrazito slabi. Na početku bolesti mišićni su poremećaji više posljedica brzog umaranja mišića nego stvarne paralize, jer bolesnik određenu kretnju prvi put može izvršiti relativno dobro, ali je ne može ponoviti. Kljenuti mišića uvijek su simetrične. Tetivni se refleksi izazivaju, iako oslabljeni, sve dok mišići ne postanu potpuno paralizirani (15).

Smetnji senzibiliteta nema, a svijest je većinom očuvana do samog kraja. Respiratorna insuficijencija može nastati zbog opstrukcije gornjih dišnih putova nastale zapadanjem slabog glotisa prilikom inspirija, ili zbog slabosti diafragme (1). Bolesnici s potrebom mehaničke ventilacije ostaju na aparatima u prosjeku 58 dana kod botulizma tip A i 26 dana za tip B (48). Oporavak može ne započeti i do 100 dana (49). Poremećaji autonomnog živčanog sustava mogu uključivati gastrointestinalne smetnje, tahikardiju, hipotenziju, hipotermiju i retenciju urina (50). U bolesnika koji prežive bolest rekonvalescencija je vrlo spora.

Hughes je sažeo objavljenia izvješća za analizu razlika u kliničkim nalazima intoksikacije različitim tipovima toksina (29). Pokazalo se da je tip A je značajno češće povezan sa dizartrijom, zamućenim vidom, dispneom, diareom, grloboljom, vrtoglavicom, ptozom, oftalmoplegijom, facijalnom parezom i slabošću gornjih ekstremteta dok tipovi B i E

uzrokuju više autonomnih disfunkcija. Ništa od ovoga, međutim, ne čini razliku u dijagnosticiranju tipa toksina.

U dojenačkom botulizmu crijevo je kolonizirano sporama *C. Botulinuma*. Iz njih germiniraju bakterije koje luče toksin što se resorbira i ulazi u krv (15). Spore su stečene iz okolišnih izvora povezanih sa područjima tla u kojima je velik broj spora botulinuma (51). Bolest se manifestira opstipacijom, nemogućnošću sisanja, slabošću i hipotonijom mišića, pojačanom salivacijom i slabašnim plačem (52). Disanje postaje nedostatno tako da zahtijeva mehaničku ventilaciju, katkada nastupi i nagla smrt (15). Opstrukcija gornjih dišnih putova može biti prvi simptom (53) i najčešća je indikacija za intubaciju (51). U težim slučajevima, stanje progredira uključujući i kranijalne neuropatije i respiratornu slabost, sa zastojem disanja koje se javlja u oko 50% dijagnosticiranih pacijenata (1).

Stanje progredira kroz 1-2 tjedna, zatim se stabilizira kroz naredna 2-3 tjedna prije početka oporavka (27). Moguće su i pojave relapsa (54).

Botulizam može nastati i kao posljedica inficiranja rane sporama *C. Botulinum-a*. U rani spore germiniraju u bakterije koje stvaraju toksin koji se zatim resorbira. Gastrointestinalni simptomi nisu prisutni, no bolest je u ostalim karakteristikama slična kao kod trovanja hranom. Ako postoji povišena temperatura, ona je znak infekcije rane u kojoj *C. Botulinum* može stvoriti apses (55). Botulizam može nastati i nakon sinusitisa uzrokovanog ušmrkavanjem kokaina (56). Zabilježeni period inkubacije varira od 4 do 14 dana (1).

Znakovi i simptomi izraženi kod žrtava inhalacijskog botulizma isti su kao oni prisutni nakon ingestije toksina. Period latencije od izloženosti do kliničke bolesti nakon inhalacije varira između 12h i 3 dana, s maksimumom nakon 5 dana (57).

Botulinum toksin postigao je široko rasprostranjenu čuvenost po svojoj upotrebi u kozmetskim postupcima. Također je bio korišten za tretiranje raznih sindroma kronične боли, ahalazije i analnih fisura (58). Disfagija i drugi simptomi neuromuskularnog pogoršanja rijetko su zabilježeni nakon terapeutske upotrebe botulinum toksina tipa A (59).

1.5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Botulizam ima ograničenu diferencijalnu dijagnostiku. Zbog midrijaze u obzir dolazi trovanje beladonom, no očuvani senzorij govori protiv toga. Myastenia gravis i Eaton-Lambertov miastenički sindrom (LEMS) mogu sličiti botulizmu, no rijetko su fulminantni, bolest ne nastupa tako naglo i nema smetnji autonomnog živčanog sustava. Edrofonijski test može se uzeti u obzir, ali napredak u snazi nije patognomoničan za miasteniju gravis i zabilježen je u botulizmu (60).

Paraliza uzrokovana ugrizom inficiranog krpelja isključuje se pažljivim fizičkim pregledom, jer će krpelj vrste *Dermacentor* još biti pričvršćen. Klasična akutna upalna demijelinizirajuća polineuropatija (AIPN; Guillain-Barre sindrom) često počinje ispadima osjeta, pacijenti brzo postaju areflektični, rijetko počinje sa disfunkcijom kranijalnih živaca i ne utječe na reaktivnost pupila. Pacijenti s botulizmom ne postaju areflektični sve dok zahvaćena skupina mišića nije potpuno paralizirana (1).

Miller-Fisherova varijanta akutne upalne polineuropatije (AIPN) karakterizirana disfunkcijom okulomotora može nalikovati na botulizam, ali uključuje istaknutu ataksiju koje nema u botulizmu (1). Pacijenti s poliom su febrilni u prezentaciji i imaju asimetričnu slabost. Intoksikacija magnezijem također može imitirati botulizam (61), dok se rijetko može zamijeniti s difterijom, trovanjem organofosfornim spojevima i moždanim infarktom (62).

1.6 DIJAGNOZA

Kod bolesnika u kojih bolest počinje akutnim gastroenterokolitisom dijagnoza botulizma ne može se postaviti prije pojave slabosti mišića. Kada se pojave specifični simptomi botulizma, dijagnoza se postavlja na temelju karakteristične kliničke slike. Ukoliko postoje i drugi oboljeli, stanje je lako prepoznatljivo. Međutim, kako toksin ne mora biti jednoliko raspoređen u hrani, odsustvo drugih pacijenata ne isključuje dijagnozu. Ona se može laboratorijski potvrditi anaerobnom kulturom uzročnika ili dokazom toksina *C. Botulinum*-a u serumu, stolici ili hrani. Potvrda i tip toksina dobiju se u oko 75% slučajeva (63).

Na početku bolesti dijagnoza se lakše postavlja dokazom toksina, a kasnije kulturom uzročnika (64). Toksin se najčešće dokazuje iz seruma bolesnika biološkim testom

neutralizacije na miševima (65). Serum bolesnika s Miller-Fisherovom varijantom akutne upalne polineuropatijske može također uzrokovati paralize u mišu, pa ovaj test nije strogo specifičan (66). Alternativno, toksin se može dokazati i hidrolizom na gelu ili ELISA-testom.

Toksin i sama bakterija mogu biti prisutni u stolici do mjesec dana od početka bolesti (15). Elektromiografski provodljivost živca je očuvana, a amplituda mišićnog akcijskog potencijala smanjena u 85% bolesnika, iako ne moraju sve motoričke jedinice pokazivati taj poremećaj (67). Ova pretraga može biti korisna ako postoje diferencijalnodijagnostičke dvojbe.

Dijagnoza inhalacijskog botulizma ovisila bi o prepoznavanju slučajeva čije je zajedničko izlaganje bilo prisutno u određenom geografskom području u određeno vrijeme, više nego ingestija iste hrane. Količina inhaliranog toksina koja dovodi do razvoja bolesti vjerovatno ne bi činila mjerljivu koncentraciju toksina u krvi ili drugim pacijentovim uzorcima, osim možda u nazofaringealnom sekretu.

1.7 LIJEČENJE

Liječenje botulizma sastoji se od specijalne i simptomatske terapije (15).

Od specijalne terapije potrebno je što ranije dati troivalentni konjski serum koji sadržava antitoksin A, B i E (15). Njegova upotreba podržana je inferencijskim studijama (28), međutim nedostaju kontrolirana klinička ispitivanja. Hipersenzitivne reakcije zabilježene su u 9-20% bolesnika (68), stoga se prije samog davanja antitoksina mora učiniti kožni test. Ukoliko je kožni test pozitivan, provodi se desenzibilizacija.

Za odrasle početna terapijska doza iznosi 500-750 ml/dan (650 000-975 000 j.) i ponavlja se sljedeći dan ako se u serumu bolesnika ponovno dokaže toksin (15). Uz davanje seruma treba isprati želudac, dati laksans i dubokom klizmom isprati debelo crijevo. Iako postoji mogućnost da se toksin i dalje luči u crijevima, peroralna antibiotička terapija u smislu eradikacije klostridija u crijevu se ne preporučuje, jer lizom *C. Botulinum* može doći do jače resorpcije toksina i pogoršanja bolesti, što je u dojenačkom botulizmu i utvrđeno (69). Ovaj učinak nije zabilježen u slučajevima odraslih, ali bi trebao biti uzet u obzir kod sumnje na gastrointestinalnu infekciju.

Petivalentni antitoksin raspoloživ je u nekim ministarstvima obrane ali ne i za javnu upotrebu. Humani botulinum Ig odobren je od strane FDA 2003. god. kao terapija dječjeg botulizma. Preporučena doza je 50mg/kg kao i.v. infuzija (1).

Od simptomatske terapije pri kljenuti mišića za gutanje potrebno je bolesnika hraniti preko nazalne sonde, učiniti traheotomiju da bi se dišni putovi mogli održavati slobodnima i ako nastane respiratorna insuficijencija, primijeniti mehaničku ventilaciju (15). Odluka o intubaciji trebala bi se bazirati na: 1. noćnoj procjeni kompetencije gornjih dišnih puteva, i 2. promjeni vitalnog kapaciteta (vitalni kapacitet manji od 12ml/kg često je indikacija za intubaciju). Ne treba čekati povećanje PaCO₂ ili pad saturacije O₂ da bi se pacijenta intubiralo (1).

Ukoliko je kontaminirana hrana još uvijek u gastrointestinalnom traktu mogu biti korisni purgativi, osim u slučaju pojave ileusa (1).

Važnost simptomatske terapije, osobito mehaničke ventilacije, vidljiva je u stalnom smanjenju letaliteta botulizma od kada se primjenjuju sve uspješnije mjere intenzivnog liječenja (1).

Ako je ishodište botulizma inficirana rana, pacijent bi se trebao podvrgnuti debridmanu. Rana se kirurški obrađuje čak i ako se čini da dobro cijeli i uredno izgleda, te se uzimaju obrisci za dokaz klostridija (1). Korist lokalne instilacije antitoksina nije dokazana. Uloga antibiotske terapije neprovjerena je, ali se često preporuča davanje 10-20 milijuna j. Penicilina G/dan ili metronidazol tijekom 10 dana kao moguća učinkovita alternativa (1). Aminoglikozidi i tetraciklini, koji mogu smanjiti ulazak Ca u neuron, pogoršavaju dječji botulizam (70). Sredstva koja mogu poboljšat otpuštanje acetilkolina u neuromuskularni spoj isprobana su kod botulizma, ali bez uspjeha. Gvanidin je privukao najviše pažnje (71).

Iako se većina mišićne snage oporavlja nakon tri mjeseca, daljnji je oporavak u botulizmu moguć do godine dana (72).

Oporavak od botulizma može biti praćen i perzistentnom psihološkom difuncijom, što može zahtijevati psihijatrijsku intervenciju (73).

1.8 PREVENCIJA

Najvažniji aspekt prevencije botulizma je ispravno rukovanje i priprema hrane, tehnološki dobro konzerviranje te bacanje sumnjivih (bombiranih) limenki. Metode za kontrolu botulizma fokusiraju se na inhibiciju rasta bakterija i proizvodnje toksina (69). Budući su toksini termolabilni, ključanje vode ili slično intenzivno zagrijavanje kontaminirane hrane inaktivirat će ih. Kuhanje hrane tijekom 10 minuta razara toksin (15). „Bombirane“ (napuhane) konzerve ne treba otvarati jer nisu za ljudsku upotrebu. Druga hrana koje se čini pokvarenom ne bi se trebala kušati.

Imunitet na botulinum toksin ne razvija se čak ni kod teških slučajeva bolesti, te je zabilježena ponavlјajuća pojava botulizma. Davanje seruma u svrhu prevencije osobama koje su jele istu hranu kao i oboljeli, ima znatno veću vrijednost nego njegova primjena u liječenju botulizma s već izraženim simptomima (15). Nedavni radovi ukazuju da bi inhalacija teškog lanca toksina bila imunogena (11).

1.9 PROGNOZA

Letalitet botulizma varira u različitim epidemijama. Prije uspostave symptomatske terapije u jedinicama intenzivnog liječenja kretao se oko 65%, a u ranim 70-tima iznosio je 23.1% (74). Letalitet prvog prepoznatog bolesnika u epidemiji je oko 25%, a ostalih zbog brze dijagnoze i liječenja oko 4% (28). Prognostički je loš znak paralizom zahvaćena faringalna muskulatura (15).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog diplomskog rada je istražiti epidemiološke karakteristike botulizma u Republici Hrvatskoj u periodu od 1995. do 2015. godine. Radom se željela utvrditi zastupljenost botulizma s obzirom na zemljopisno područje te dobnu i spolnu strukturu oboljelih kao i usporediti pojavnost bolesti u odnosu na druge europske zemlje.

2.1 POSTAVKE ISTRAŽIVANJA

Pretpostavka je istraživanja da je u Republici Hrvatskoj tijekom posljednjih 20 godina došlo do smanjenja incidencije botulizma, kao i da RH još uvijek bilježi veći postotak oboljelih od botulizma u odnosu druga zemlje EU.

3. MATERIJALI I METODE

Provedeno je retrospektivno istraživanje o broju oboljelih i umrlih od botulizma u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1995. do 2015. godine na temelju objavljenih podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Podaci o spolu i dobi te o mjestu stanovanja oboljelih dobiveni su od Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Korišteni su podaci o broju stanovnika R. Hrvatske prema popisu stanovništva iz 1991., 2001. i 2011. godine objavljeni u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu.

Pojavnost botulizma za druge zemlje Europe korištena je iz publiciranih podataka Euro Surveillance (75,76).

4. REZULTATI

Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07, 113/08, 43/09, 22/14) prijavljivanje botulizma obvezno je u Republici Hrvatskoj.

Obzirom na manifestaciju kliničke slike za pretpostaviti je da je najveći broj slučajeva prijavljen.

Tijekom razdoblja od 1995. do 2015. u R. Hrvatskoj registrirano je 79 oboljelih od botulizma, što čini prosječno 4 oboljela godišnje. Prosječna godišnja incidencija botulizma u Hrvatskoj bila je 0,81 na milijun stanovnika.

4.1 MORBIDITET I MORTALITET OD BOTULIZMA U RH

U promatranom razdoblju (1995.-2015.) prijavljeno je ukupno 79 oboljelih, od čega je 1 umrli.

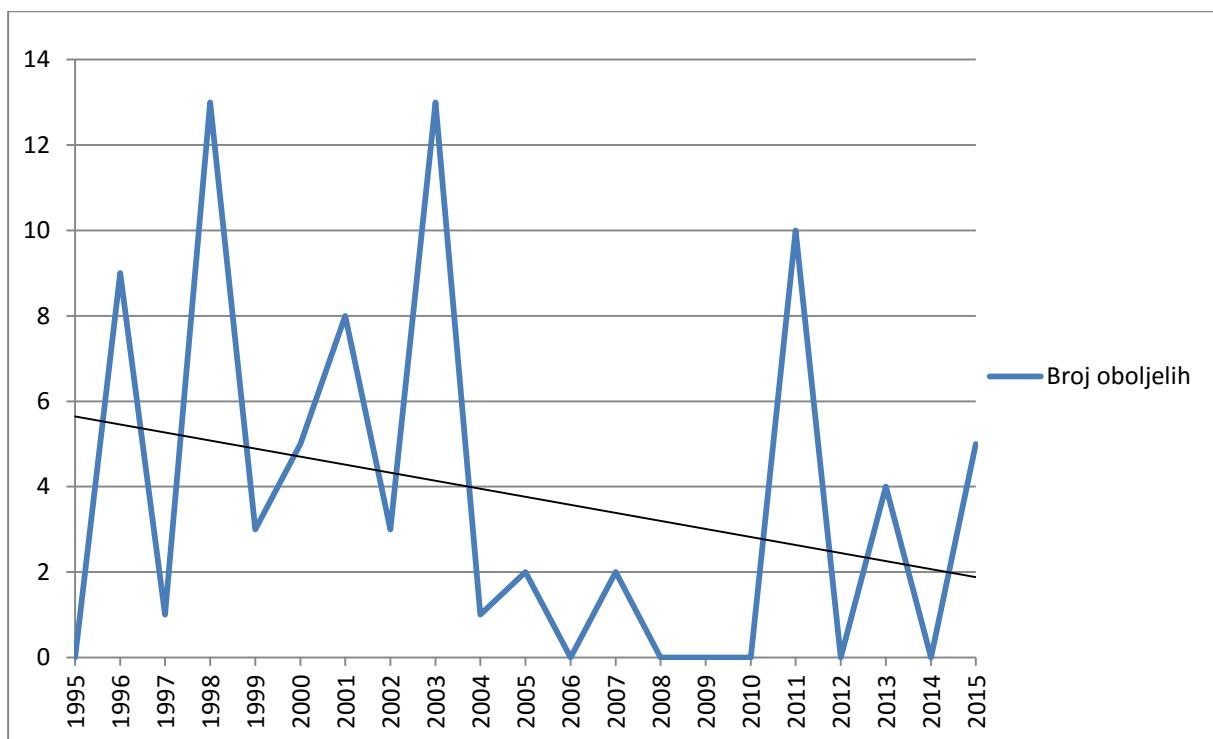
Tablica 1. Morbiditet, mortalitet, letalitet i incidencija botulizma u R. Hrvatskoj, u razdoblju 1995.-2015. godine.

Godina	Br. oboljelih	Br. umrlih	Letalitet (/1 000 000)	Incidencija (/1 000 000)
1995.	-	-	-	-
1996.	9	-	-	1,8
1997.	1	-	-	0,2
1998.	13	-	-	2,7
1999.	3	-	-	0,6
2000.	5	-	-	1,04
2001.	8	-	-	1,8
2002.	3	1	0,2	0,67
2003.	13	-	-	2,9
2004.	1	-	-	0,2
2005.	2	-	-	0,45
2006.	-	-	-	-
2007.	2	-	-	0,45
2008.	-	-	-	-
2009.	-	-	-	-
2010.	-	-	-	-
2011.	10	-	-	2,3
2012.	-	-	-	-
2013.	4	-	-	0,9
2014.	-	-	-	-
2015.	5	-	-	1,16
UKUPNO	79	1		

Najveći je broj oboljelih zabilježen 1998. i 2003. godine, kada je u RH prijavljeno po 13 slučajeva oboljelih od botulizma.

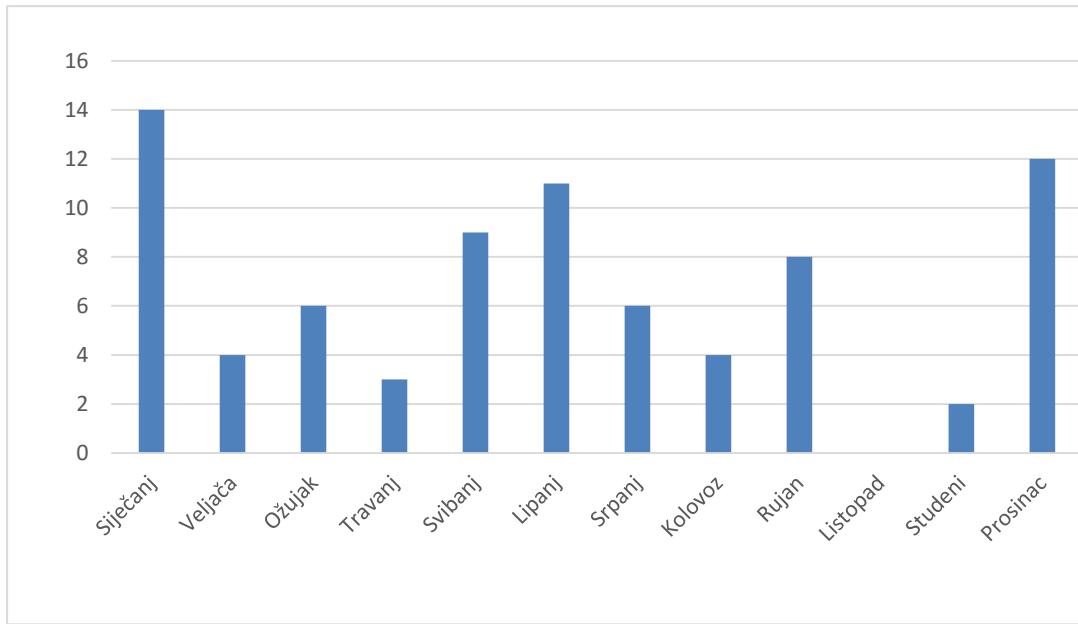
Godine 1995., 2006., 2008., 2009., 2010., 2012. i 2014. nije registriran niti jedan oboljeli.

Slika 1.



Slika 1. Prikaz oboljelih od botulizma u Hrvatskoj u razdoblju od 1995.-2015. godine.

Najveći broj oboljelih zabilježen je u siječnju (14) i prosincu (12), a najniži u listopadu kada nije registriran niti jedan slučaj oboljelog od botulizma (Slika 2.).

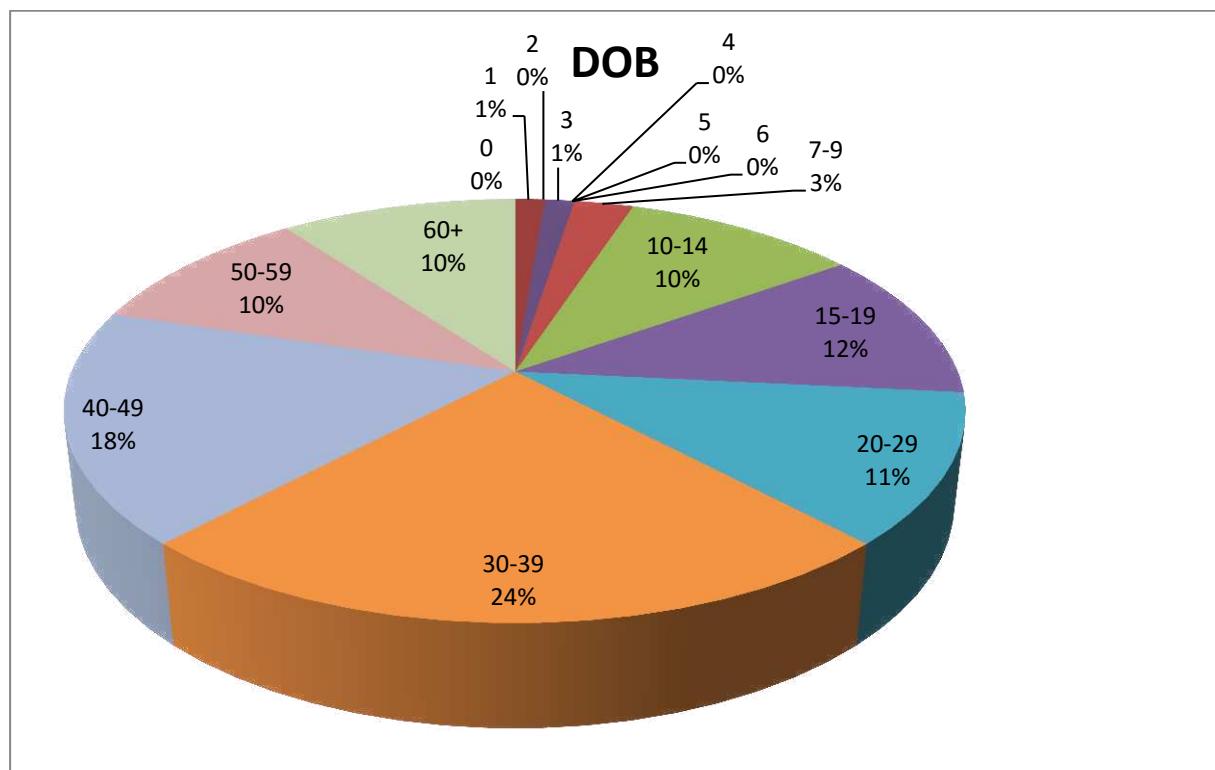


Slika 2. Prikaz oboljelih od botulizma prema kalendarskim mjesecima, R. Hrvatska, 1995.-2015.

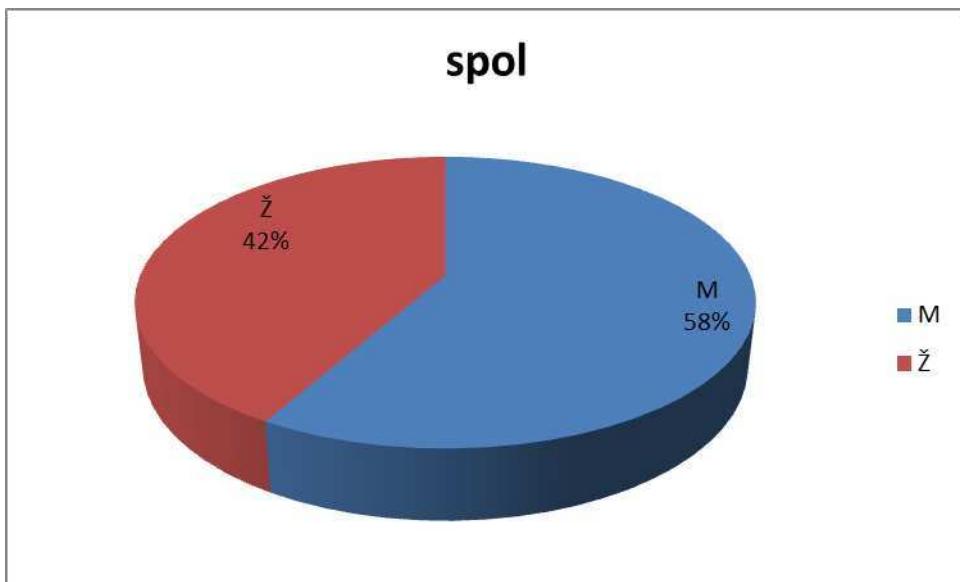
4.2 PODJELA OBOLJELIH OD BOTULIZMA PREMA DOBI I SPOLU

U promatranom periodu od 1995.-2015. godine najveći udio oboljelih pripadao je dobnoj skupini od 30 do 39 godina (24%) te od 40 do 49 godina (18%).

Najmanji broj oboljelih zabilježen je među djecom do 10 godina, svega 5% (Slika 3.).



Slika 3. Raspodjela oboljelih od botulizma u R. Hrvatskoj, razdoblje 1995.-2015., po dobi.



Slika 4. Raspodjela oboljelih od botulizma u R. Hrvatskoj prema spolu, u razdoblju od 1995.-2015. godine.

Obradom prikupljenih podataka za razdoblje 1995.-2015. godine utvrđeno je da je većina od 58% oboljelih osoba muškog spola, dok je udio žena u promatranom razdoblju bio 42% (Slika 4).

4.3 ZEMLJOPISNA RASPODJELO OBOLJELIH NA PODRUČJU RH

Na području RH u razdoblju od 1995. do 2015. godine zabilježeno je 79 oboljelih od botulizma.

Najveći broj oboljelih registriran je u Splitsko-dalmatinskoj županiji (24) i gradu Zagrebu (13), što zajedno čini 46% od ukupnog broja oboljelih osoba (Slika 5).

Zabilježen je jedan smrtni slučaj, u Krapinsko-zagorskoj županiji (2002. godine).



Slika 5. Raspodjela oboljelih od botulizma na području R. Hrvatske, u razdoblju od 1995.-2015. godine.

5. RASPRAVA

Botulizam je teška bolest za koju se ne provodi imunizacija niti se preboljevanjem infekcije stječe imunitet, stoga je najvažniji aspekt prevencije bolesti higijensko rukovanje i ispravna priprema hrane.

Istraživanjem je potvrđeno smanjenje incidencije botulizma u R. Hrvatskoj. Usporednom desetogodišnjem razdoblju od 1995. do 2004. godine, u kojem je registrirano 56 oboljelih, sa prethodnim desetogodišnjim periodom (od 2005. do 2015. godine) sa 23 zabilježena slučaja, uočava se redukcija incidencije botulizma od 58%.

Pretpostavlja se da je do smanjenja broja oboljelih od botulizma došlo prvenstveno zbog bolje toplinske obrade hrane i boljeg zdravstvenog nadzora procesa proizvodnje hrane. Ipak, u Hrvatskoj se još uvijek prijavljuju sporadična oboljenja, i to u osoba svih životnih dobi, a što se može povezati sa sušenjem i konzerviranjem namirnica u domaćinstvu.

Tijekom razdoblja od 1995. do 2015. u R. Hrvatskoj je prijavljeno 79 oboljelih od botulizma, što čini prosječno 4 oboljela godišnje i prosječnu godišnju incidenciju od 0,81/1 000 000 stanovnika.

U razdoblju od 1988. do 1998. prosječna je godišnja incidencija u Njemačkoj bila 0,22/1 000 000, u Italiji 0,68/1 000 000 i u Španjolskoj 0,2/1 000 000 stanovnika, dok je u Francuskoj za period od 1988. do 1997. iznosila 0,12/1 000 000 stanovnika (75).

U istom razdoblju (1988.-1998. god) u Austriji, Finskoj, Grčkoj i Nizozemskoj nije registriran niti jedan slučaj oboljelog od botulizma (75).

U Poljskoj je međutim od 1988.-1998. prijavljeno gotovo 2000 slučajeva oboljelih od botulizma, čineći incidenciju znatno većom (5,2/1 000 000) u odnosu na ostale ispitivane zemlje Europe (76).

Ipak, od 1991. broj registriranih slučajeva botulizma počeo je padati ispod 200 godišnje. Taj se silazni trend održava od tada, te je 2012. godine rezultirao najnižom zabilježenom godišnjom incidencijom od 0,57/1 000 000 (76,77,78).

Najčešće su identificirani toksini tipa A i B, dok su sve epidemije uzrokovane toksinom tipa E (registrirane u Francuskoj i Njemačkoj) bile povezane s proizvodima plodova mora (75,78).

Epidemije botulizma koji se prenosi hranom, najčešći su oblik botulizma u svim ovim zemljama. Botulizam rane i dalje je vrlo rijedak u Europi, za razliku od SAD-a, gdje se uglavnom susreće među ovisnicima o intravenskim drogama (75).

Podaci o slučajevima dojenačkog botulizma pokazuju da je ovaj oblik bolesti također rijedak, i javlja se u zemljama s registriranim slučajevima alimentarnog botulizma (75).

U ovom je istraživanju potvrđena nešto veća zastupljenost botulizma u muškaraca. Od ukupno 79 prijavljenih oboljelih, 46 ih je bilo muškog spola što čini 58% svih prijavljenih. Slični podaci o većoj zastupljenosti muškog spola nalaze se u literaturi (76,77,78).

Oboljeli su pripadali svim dobnim skupinama, a najviše (42%) ih je bilo životne dobi od 30 do 49 godina.

Veća pojavnost botulizma u zimskim mjesecima, kod odraslih muškaraca ukazuje na mogućnost da su suhomesnati proizvodi bili izvor zaraze.

U ranijim istraživanjima hrvatskih autora, glede botulizma, u Hrvatskoj je najrizičnija hrana bila pršut proizveden u domaćinstvima, koji je inkriminiran u seadm od devet epidemija (79).

6. ZAKLJUČAK

1. Potvrđena je hipoteza da je incidencija botulizma veća u Hrvatskoj nego u većini susjednih zemalja za koje postoje podaci u literaturi.
2. Potvrđena je hipoteza o padu broja oboljelih u promatranom razdoblju.
3. Zemljopisna rasprostranjenost, sezonska pojavnost, dobna i spolna struktura ukazuju na suhomesnate proizvode kao izvor zaraze.

7. LITERATURA

1. Bleck TP. Clostridium botulinum. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, urednici. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6. Izdanje. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. Str. 2822-26.
2. Simpson LL. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;212:16-21.
3. Kerner J. Neue Beobachtungen über die in Würtemburg so häufig vorkommen Vergiftung durch den Genuss gerauchter Wurst. Tubingen, 1820. (Quoted in Damon SR. Food Infections and Food Intoxications. Baltimore: Williams & Wilkins; 1928:67.)
4. Young JH. Botulism and the ripe olive scare of 191-1920. *Bull Hist Med*. 1976;50:372-391.
5. van Ermengen E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskrankh*. 1897;26:1-56.
6. Davis JB, Mattman LH, Wiley M. Clostridium botulinum in a fatal wound infection. *JAMA*. 1951;146:646-648.
7. Midura TF, Arnon SS. Infant botulism: Identification of Clostridium botulinum and its toxin in faeces. *Lancet*. 1976;2:934-936.
8. Chia JK, Clark JB, Ryan CA, Pollack M. Botulism in an adult associated with food-borne intestinal infection with Clostridium botulinum. *N Engl J Med*. 1986;315:239-241.
9. Lamanna C, McElroy OE, Eklund HW. The purification and crystallization of Clostridium botulinum type A toxin. *Science*. 1946;103:613-614.
10. Cato EP, George WL, Finegold SM. Genus Clostridium praemozski 1880, 23^{AL}. In: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, v. 2. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986:1141-1200.
11. Park JB, Simpson LL. Inhalation poisoning by botulinum toxin and inhalation vaccination with its heavy-chain component. *Infect Immun*. 2003;71:1147-1154.
12. Hatheway CL. Bacterial sources of clostridial neurotoxins. In: Simpson LL, ed. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press; 1989:4-25.
13. Oguma K, Yokota K, Hayashi S, et al. Infant botulism due to Clostridium botulinum type C toxin. *Lancet*. 1990;336:1449-1450.
14. Weber JT, Hibbs RG, Darwish A, et al. A massive outbreak of type E botulism associated with traditional salted fish in Cairo. *J Infect Dis*. 1993;167:451-454.
15. Lisić M. Clostridium botulinum. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, urednici. *Infektologija*. 1. Izdanje. Zagreb: Profil; 2006. Str. 668-70.

16. Midura TF, Snowden S, Wood RM, et al. Isolation of *Clostridium botulinum* from honey. *J Clin Microbiol.* 1979;9:282-283.
17. Spika JS, Shaffer N, Hargrett-Bean N, et al. Infant botulism in the United States: An epidemiologic study of cases occurring outside of California. *Am J Public Health.* 1983;73:1385-1388.
18. Hurst DL, Marsh WW. Early severe infantile botulism. *J Pediatr.* 1993;122:909-911.
19. Gimenz JA, Gimenz MA, DasGupta BR. Characterization of the neurotoxin isolated from a *Clostridium baratii* strain implicated in infant botulism. *Infect Immun.* 1992;60:518-522.
20. Suen JC, Hatheway CL, Steigerwalt AG, et al. Genetic confirmation f the identities of neurotoxigenic *Clostridium baratii* and *Clostridium butyricum* implicated as agents of human botulism. *J Clin Microbiol.* 1988;26:2191-2192.
21. MacDonald KL, Cohen ML, Blake PA. The changing epidemiology of adult botulism in the United States. *Am J Epidemiol.* 1986;124:794-799.
22. McCroskey LM, Hatheway CL, Woodruff BA, et al. Type F botulism due to neurotoxigenic *Clostridium baratii* from an unknown source in an adult. *J Clin Microbiol.* 1991;29:2618-2620.
23. Shaffer N, Wainwright RB, Middaugh JP, Tauxe RV. Botulism among Alaska Natives: The role of changing food preparation and consumption practices. *West J Med.* 1990;153:390-393.
24. Gao QY, Huang YF, Wu JG, et al. A review of botulism in China. *Biomed Environ Sci.* 1990;3:326-336.
25. Centers for Disease Control. Botulism and comercial pot pie-California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1983;32:39-40.
26. Pourshafie MR, Saifie M, Shafiee A, et al. An outbreakof food-borne botulism associated with contaminated locally made cheese in Iran. *Scand J Infect Dis.* 1998;30:92-94.
27. Angulo FJ, Getz J, Taylor JP, et al. A large outbreak of botulism: The hazardous baked potato. *J Infect Dis.* 1998;178:172-177.
28. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, et al. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med.* 1984;76:794-798.
29. Hughes JM. Botulism. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System.* New York: Raven Press; 1991:589-602.
30. Hauschild AHW. *Clostridium botulinum.* In: Doyle MP, ed. *Foodborne Bacterial Pathogens.* New York: Marcel Dekker; 1989:112-189.

31. Tacket CO, Rogawski MA. Botulism. In: Simpson LL, ed. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press; 1989:351-378.
32. Passaro DJ, Werner SB, McGee J, et al. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA*. 1998;279:859-863.
33. Fu FN, Lomneth RB, Cai S, Singh BR. Role of zinc in the structure and toxic activity of botulinum neurotoxin. *Biochemistry*. 1998;37:5267-5278.
34. Critchley EMR, Mitchell JD. Human botulism. *Br J Hosp Med*. 1992;43:290-292.
35. Black JD, Dolly JO. Interaction of ^{125}I -labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic localization and quantitation of distinct membrane acceptors for types A and B on motor nerves. *J Cell Biol*. 1986;103:521-534.
36. Black JD, Dolly JO. Interaction of ^{125}I -labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by receptor-mediated endocytosis. *J Cell Biol*. 1986;103:535-544.
37. Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. In: Simpson LL, ed. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego: Academic Press; 1989:153-178.
38. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1997:629-653.
39. Trimble WS, Cowan D, Scheller RH. VAMP-1: A synaptic vesicle associated integral membrane protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:4538-4542.
40. McMahon HT, Ushkaryov YA, Edekmann L, et al. Cellubrevin is a ubiquitous tetanustoxin substrate homologous to a putative synaptic vesicle fusion protein. *Nature*. 1993;364:346-349.
41. Buckley KM, Floor E, Kelly RB. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding p38, a major synaptic vesicle protein. *J Cell Biol*. 1987; 105:2447-2456.
42. Blasi J, Binz T, Yamasaki S, et al. Inhibition of neurotransmitter release by clostridial neurotoxins correlates with specific proteolysis of synaptosomal proteins. *J Physiol (Paris)*. 1994;88:235-241.
43. Meunier FA, Schiavo G, Molgo J. Botulinum neurotoxins: From paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol (Paris)*. 2002;96:1015-1013.
44. Billante CR, Zealair DL, Billante M, et al. Comparison of neuromuscular blockade and recovery with botulinum toxins A and F. *Muscle Nerve*. 2002;26:395-403.
45. Jones S, Huma Z, Haugh C, et al. Central nervous system involvement in infantile botulism. *Lancet*. 1990;335:228.

46. Terranova W, Palumbo JN, Berman JG. Ocular findings in botulism type B. *JAMA*. 1979;241:475-477.
47. Friedman DI, Fortanasce VN, Sadun AA. Tonic pupils as a result of botulism. *Am J Ophthalmol*. 1990;109:236-237.
48. Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH, et al. Clinical features of types A and B foodborne botulism. *Ann Intern Med*. 1981;95:442-445.
49. Colerbatch JG, Wolff AH, Gilbert RJ, et al. Slow recovery from severe foodborne botulism. *Lancet*. 1989;2:1216-1217.
50. Vita G, Girlanda P, Puglisi RM, et al. Cardiovascular-reflex testing and single-fiber electromyography in botulism: A longitudinal study. *Arch Neurol*. 1987;44:202-206.
51. Schreiner MS, Field E, Ruddy R. Infant botulism: A review of 12 years experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics*. 1991;87:159-165.
52. Cornblath DR, Sladky JT, Summer AJ. Clinical electrophysiology of infantile botulism. *Muscle Nerve*. 1983;6:448-452.
53. Oken A, Barnes S, Rock P, Maxwell L. Upper airway obstruction and infant botulism. *Anesth Analg*. 1992;75:136-138.
54. Glauser TA, Maquire HC, Sladky JT. Relapse of infant botulism. *Ann Neurol*. 1990;28:187-189.
55. Elston HR, Wang M, Loo LK. Arm abscesses caused by *Clostridium botulinum*, *J Clin Microbiol*. 1991;29:2678-2379.
56. Kudrow DB, Henry DA, Haake DA, et al. Botulism associated with *Clostridium botulinum* sinusitis after intranasal cocaine abuse. *Ann Intern Med*. 1988;109:984-985.
57. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA*. 2001;285:1059-1070.
58. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: The story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med*. 1997;40:317.
59. Comella CL, Tanner CM, DeFoor-Hill L, Smith C. Dysphagia after botulinum toxin injections for spastic torticollis: Clinical and radiologic findings. *Neurology*. 1992;42:1307-1310.
60. Edell TA, Sullivan CP, Osborn KM, et al. Wound botulism associated with a positive Tensilon test. *West J Med*. 1983;139:218-219.
61. Cherington M. Botulism. *Semin Neurol*. 1990;10:27-31.
62. Dunbar EM. Botulism. *J Infect*. 1990;20:1-3.

63. Dowell VR, McCroskey LM, Hatheway CL, et al. Coproexamination for botulinal toxin and Clostridium botulinum: A new procedure for laboratory diagnosis of botulism. *JAMA*. 1977;238:1829-1832.
64. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin type A, B, and E in the United States, 1975-1988. *J Infect Dis*. 1992;166:1281-1286.
65. Notermans S, Nagel J. Assays for botulinum and tetanus toxins. In: Simpson LL, ed. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press; 1989, pp 319-331.
66. Notermans SHW, Wokke JHJ, van den Berg LH. Botulism and Guillain-Barre syndrome. *Lancet*. 1992;340:303.
67. Cherington M. Electrophysiologic methods as an aid in diagnosis of botulism: A review. *Muscle Nerve*. 1982;6:528-529.
68. Black RE, Gunn RA. Hypersensitivity reactions associated with botulinal antitoxin. *Am J Med*. 1980;69:567-570.
69. Centers for Disease Control and Prevention. *Botulism in the United States 1899-1996: Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers (draft)*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1998.
70. Wilson R, Morris JG, Snyder JD, Feldman RA. Clinical characteristics of infant botulism in the United States: A study of the non-California cases. *Pediatr Infect Dis*. 1982;1:148-150.
71. Kaplan JE, Davis LE, Narayan V, et al. Botulism, type A, and treatment with guanidine. *Ann Neurol*. 1979;6:69-71.
72. Wilcox PG, Morrison NJ, Pardy RL. Recovery of the ventilatory and upper airway muscles and exercise performance after type A botulism. *Chest*. 1990;98:620-626.
73. Cohen FL, Hardin SB, Nehring SB, et al. Physical and psychosocial health status 3 years after catastrophic illness-botulism. *Issues Mental Health Nurs*. 1988;9:387-398.
74. Centers for Disease Control. *Botulism in the United States, 1899-1973: Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers*. Atlanta: Centers for Disease Control; 1974.
75. Therre H. Botulism in the European Union. *Euro Surveill*. 1999;4(1):pii=48.
76. Galazka A, Przybylska A. Surveillance of foodborne botulism in Poland: 1960-1998. *Euro Surveill*. 1999;4(6):pii=43.
77. Czerwinski M, Czarkowski MP, Kondej B. Foodborne botulism in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol*. 2015;69(2):243-5, 363-5.

78. Czerwinski M, Czarkowski MP, Kondej B. Foodborne botulism in Poland in 2012. Przegl Epidemiol. 2014;68:249-252.
79. Mulić R, Giljanović S, Ropac D, Katalinić V. Neke epidemiološke osobitosti alimentarnih toksoinfekcija u Hrvatskoj u razdoblju 1992.-2001. godine. Acta Med Croat. 2004;58:421-7.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je utvrditi epidemiološke karakteristike botulizma u R. Hrvatskoj u periodu od 1995. do 2015. godine.

Metode: Retrospektivnim su istraživanjem obrađeni podaci o broju oboljelih i umrlih od botulizma u razdoblju od 1995.-2015. u Republici Hrvatskoj. Također su analizirani podaci o dobi, spolu i mjestu stanovanja oboljelih.

Rezultati: Istraživanjem je potvrđeno smanjenje morbiditeta od botulizma u R. Hrvatskoj u promatranom razdoblju, ali i veća incidencija botulizma u odnosu na većinu susjednih zemalja za koje postoje podaci u literaturi.

Posljednjih je 20 godina prosječna stopa morbiditeta $0,81/1\ 000\ 000$ stanovnika.

Utvrđena je veća pojavnost botulizma u osoba muškog spola (58%), a oboljeli su pripadali svim dobnim skupinama.

Najveći broj oboljelih registriran je u Splitsko-dalmatinskoj županiji (24) i gradu Zagrebu (13), a jedini smrtni slučaj zabilježen je u Krapinsko-zagorskoj županiji (2002. godine).

Zaključak: Zabilježeni trend pada pobola od botulizma u Hrvatskoj ukazuje na veliku vjerojatnost da su mjere edukacije stanovništva o prevenciji ove vrste otrovanja hranom bile uspješne.

9. SUMMARY

Aim: The goal of the research is to determine the epidemiological characteristics of botulism in the Republic of Croatia in the period from 1995. to 2015.

Methods: The retrospective study was taken and the data on the number of patients and deaths from tetanus in the period of 1995-2015 in Croatia were analyzed. The data considering age, gender and geographical location of disease occurrence were also analyzed.

Results: The study confirmed the reduction of morbidity of botulism in the Republic of Croatia in the period, but also a higher incidence of botulism than in most neighboring countries for which data are available in the literature.

In the last twenty years the average morbidity rate was 1,81/1 000 000 population.

A higher incidence of botulism was observed in male patients (58%), and affected people belonged to all age groups.

The highest number of cases was reported in Splitsko-dalmatinska county (24) and Zagreb town (13), and the only one death was recorded in the Krapinsko-zagorska county (2002).

Conclusion: Recorded downward trend in the incidence of botulism in Croatia indicates a high probability that the measures of education programs about preventing this type of food poisoning were successful.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ana Paparella

Adresa: Papandopulova 25, 21 000 Split

Mobitel: 091 731 2387

E-mail: anapaparella@hotmail.com

Datum i mjesto rođenja: 20.7.1991., Split, Hrvatska

OBRAZOVANJE

2010.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Smjer: Medicina

2006.-2010. 3. gimnazija, Split

1998.-2006. Osnovna škola „Lučac“, Split

OSOBNE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Strani jezici: engleski - aktivno

talijanski - aktivno

francuski - aktivno

Rad na računalu: MS Office (Word, Excel, OneNote, PowerPoint, Outlook)

Adobe Photoshop

Windows OS, Mac OS, Linux

Osnove HTML-a

Vozacka dozvola: B kategorija