

Problem rezistencije *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* i *Yersinia enterocolitica* na antimikrobne lekove

Dr sc. med Ljiljana Pavlović



**Institut za javno zdravlje Srbije
"Dr Milan Jovanović Batut"**

Salmonella spp.

Rod *Salmonella* je podeljen na dve vrste: *Salmonella enterica* i *Salmonella bongori*.

U okviru vrste *Salmonella enterica* razlikuje se 6 podvrsta (subspeciesa):

- ***Salmonella enterica* subsp. *enterica* (I),**
- ***Salmonella enterica* subsp. *salamae* (II),**
- ***Salmonella enterica* subsp. *arizonae* (IIIa),**
- ***Salmonella enterica* subsp. *diarizonae* (IIIb),**
- ***Salmonella enterica* subsp. *houtenae* (IV) i**
- ***Salmonella enterica* subsp. *indica* (VI).**

- **Postoji preko 2500 serotipova *Salmonella*.**
- **Serotipovi *Salmonella enterica* subspecies *enterica* imaju definisana imena, za razliku od serotipova koji pripadaju drugim podvrstama (označavaju se antigenskom formulom).**
- **Imena serotipova obeležavaju se velikim početnim slovom i dobijena su prema oboljenju koje izazivaju (*S. Typhi*, *S. Enteritidis*), vrsti životinje iz koje su izolovani (*S. Typhimurium*) i u novije vreme prema imenu države ili grada u kome su otkriveni (*S. London*).**

Salmoneloze

Salmoneloze čoveka se mogu manifestovati kao različiti sindromi:

- **Tifoidne groznice (trbušni tifus i paratifusi) - izazivaju ih *S. Typhi* i *S. Paratyphi* A, B, C. To su striktni humani patogeni i čovek je njihov jedini rezervoar.**
- **Netifoidne salmoneloze (zoonoze) - koje izaziva bilo koji serotip, izuzev *S. Typhi* i *S. Paratyphi* (enterokolitis, septikemija, fokalne infekcije, kliconoštvo)**

Epidemiologija

S.Typhi i S. Paratyphi

- **Globalni svetski problem, sa oko 21.6 miliona slučajeva uzrokovanih S. Typhi i oko 5.5 miliona slučajeva uzrokovanih S. Paratyphi A, B i C na godišnjem nivou.**
- **Procenjuje se da godišnje od enterične groznice umre od 200.000 do 600.000 ljudi.**
- **Najčešće prenošenje hranom i vodom nastaje kao rezultat fekalne kontaminacije od strane bolesnih ili asimptomatskih hroničnih nosilaca.**
- **Iako je direktno prenošenje sa osobe na osobu retko, S. Typhi se može preneti seksualnim putem.**

- **U periodu od 1970-1989. godine sojevi *S. Typhi* su razvili plazmidski posredovanu višestruku rezistenciju (multidrug resistance, MDR) na prvu liniju antimikrobnih lekova - hloramfenikol, ampicilin i trimetoprim u mnogim regionima sveta, posebno na Indijskom podkontinentu i u južnoj Aziji.**
- **Devedesetih godina prošlog veka, kao rezultat povećane upotrebe fluorohinolona u lečenju MDR tifoidne groznice, došlo je do pojave hromozomski i plazmidski kodirane rezistencije na ciprofloksacin kod sojeva *S. Typhi* i *S. Paratyphi A* na Indijskom podkontinentu i u južnoj Aziji.**

Netifoidne salmonele

Netifoidne salmonele se mogu steći iz različitih životinjskih rezervoara:

- **konzumiranjem kontaminirane hrane životinjskog porekla (jaja, živinsko meso, mleveno meso, mlečni produkti);**
- **konzumiranjem svežih produkta kontaminiranih životinjskim fecesom (povrće i voće);**
- **kontaktom sa inficiranim životinjama ili njihovim okruženjem;**
- **kontaminiranom vodom.**

- Infekcija *S. Enteritidis* kod živine se lokalizuje u jajnicima i tkivu gornjih delova jajovoda, prenosi se na jaje u toku njegovog formiranja, a pre depozicije ljuske, rezultujući kontaminacijom albumena i žumanceta.
- Netifoidne salmonele žive u crevima većine životinja koje se koriste za ljudsku ishranu, tako da može da dođe do kontaminacije sirovog mesa i produkata od mesa tokom procesa klanja i obrade.
- Rezervoari netifoidnih salmonela mogu biti i egzotični kućni ljubimci, posebno reptili (kornjače, iguane, gušteri, zmije).
- Izloženost hrani za životinje, takođe, predstavlja potencijalni izvor humanih salmoneloza.

- **Višestruka rezistencija (MDR) među humanim netifoidnim izolatima salmonela je u porastu.**
- **Devedesetih godina prošlog veka posebno zabrinjavajuća je bila pojava MDR soja *S. Typhimurium* definitivnog fagnog tipa 104 (DT 104) koji je rezistentan na najmanje pet antibiotika - ampicilin, hloramfenikol, streptomycin, sulfonamide i tetracikline (R-tip ACSSuT).**
- **DT 104 soj ima širok spektar domaćina i njegova široko rasprostranjena klonalna diseminacija kod stoke, posebno goveda i krava, je verovatno bila promovisana upotrebom antibiotika na farmama, kako u terapijske svrhe, tako i kao faktori rasta.**
- **Sticanje *S. Typhimurium* DT 104 je udruženo sa izlaganjem bolesnim životinjama na farmama, kao i različitim produktima od mesa, uključujući sirovo i nedovoljno termički obrađeno mleveno meso.**

- Infekcija sa DT 104 je udružena sa povećanim rizikom od infekcija krvi i hospitalizacije, verovatno kao posledica neadekvatne empirijske antimikrobne terapije.
- Sve se češće prijavljuju sporadični slučajevi i epidemije uzrokovani netifoidnim salmonelama rezistentnim na treću generaciju cefalosporina. Rezistencija je posredovana transferabilnim plazmidom koji nosi ampC gen, verovatno stečen horizontalnim genetskim transferom od sojeva *Escherichia coli* kod životinja koje se koriste za ishranu ljudi i povezana je sa širokom upotrebom veterinarskog cefalosporina CEFTIOFUR-a.
- Nakon odobravanja upotrebe ENROFOKSACIN-a u veterini došlo je do porasta incidencije rezistencije netifoidnih salmonela na ciprofloksacin.

- **Neonatusi imaju visok rizik za feko-oralnu transmisiju zbog relativne gastrične ahlorhidrije i puferskog kapaciteta ingestiranog majčinog mleka ili formule.**
- **Visok sadržaj gvožđa u infant formuli može dalje da poveća rizik kod infanata koji se hrane formulom u odnosu na one koji se hrane majčinim mlekom.**
- **Osobe koje žive u domovima za stara lica i domovima za negu imaju povećan rizik od salmoneloza, kao i povećan rizik od ozbiljnijeg morbiditeta i mortaliteta, zbog prisustva hroničnih oboljenja, supresije gastrične kiselosti usled medikacije i iščezavanja imuniteta.**

Patogeneza

- **Salmonela infekcije počinju ingestijom bakterija kontaminiranom hranom ili vodom.**
- **U studijama na zdravim dobrovoljcima kojima su administrirani laboratorijski sojevi salmonela, prosečna doza potrebna za nastanak oboljenja je iznosila oko 10^6 bakterija.**
- **Veličina inokuluma je značajna determinanta dužine inkubacionog perioda i težine kliničke slike.**

Interakcije sa intestinalnim epitelom i indukcija enteritisa

- **Salmonele moraju da izbegnu antimikrobne faktore domaćina koji se sekretuju u intestinalni lumen (antimikrobni peptidi, žučne soli, sekretorni IgA) i prođu kroz mukusnu zaštitnu barijeru pre nego što stignu do intestinalnih epitelih ćelija.**
- **Smatra se da su M ćelije glavno mesto ulaska salmonela kod sindroma enterične groznice, dok generalna invazija enterocita ima veću ulogu kod enteritisa indukovano netifoidnim salmonela serotipovima.**
- **Pored invazije intestinalnih epitelih ćelija, salmonela serotipovi klinički udruženi sa gastroenteritisom indukuju sekretorni odgovor u intestinalnom epitelu i iniciraju transmigraciju neutrofila u intestinalni lumen.**

Interakcije sa makrofagima i sistemska infekcija

- **Nakon prolaska kroz epitelnu barijeru, salmonele ulaze u makrofage prisutne u submukoznom prostoru i Peyer-ovim pločama.**
- **Sposobnost salmonela da opstanu i da se razmnožavaju unutar makrofaga je od esencijalne važnosti za diseminaciju u domaćinu i indukciju sistemskog oboljenja. Kod osoba sa enteričnom groznicom i pozitivnim hemokulturama, većina salmonela bakterija se nalazi unutar mononuklearne frakcije.**

Kliničke manifestacije

- **Enterična groznica**
- **Gastroenteritis**
- **Bakteremija i vaskularna infekcija**
- **Fokalne infekcije**
- **Status kliconoštva**

Enterična groznica (tifus i paratifus)

- **Trajno povišena telesna temperatura**
- **Glavobolja**
- **Bradikardija**
- **Neproductivni kašalj**
- **Proliv, opstipacija, malaksalost ili bolovi u trbuhu**

Paratifus ima kliničke znakove slične trbušnom tifusu, ali uobičajeno blažeg intenziteta.

Lab. dijagnoza enterične groznice: izolacija S. Typhi ili S.Paratyphi A, B, C iz krvi, koštane srži, drugog sterilnog mesta, kožne promene ili intestinalnih sekreta.

Gastroenteritis

- **Infekcija netifoidnom salmonelom najčešće rezultira samo-ograničavajućim gastroenteritisom (dijareja, povišena T, bolovi u trbuhu, povraćanje).**
- **Dijareja tipično traje 3 do 7 dana. Ukoliko perzistira duže može da ukaže na drugu dijagnozu.**
- **Nakon rezolucije gastroenteritisa prosečno trajanje kliconoštva netifoidnih salmonela u stolici iznosi oko 4 nedelje.**
- **Antimikrobna terapija može da produži trajanje kliconoštva.**

Bakteremija i vaskularna infekcija

- **Do 8% pacijenata sa netifoidnim salmonela gastroenetritisom razvija bakteremiju, a od njih 5-10% fokalne infekcije.**
- **Rizik od endovaskularne infekcije, kao komplikacije salmonela bakteremije, iznosi oko 9-25% kod osoba starijih od 50 godina, obično zahvata aortu i najčešće je rezultat rasejavanja iz aterosklerotičnih plakova ili aneurizmi.**
- **Mortalitet iznosi 14-60% i niži je u slučaju promptne dijagnoze i kombinovane antimikrobne i hirurške terapije.**

Kliconoštvo

- Stanje hroničnog kliconoštva se definiše kao perzistencija salmonela u stolici ili urinu duže od godinu dana.
- Oko 10% nelečenih pacijenata sa tifoidnom groznicom izlučuje *S. Typhi* fecesom do 3 meseca, a kod 1-4% pacijenata dolazi do razvoja hroničnog kliconoštva.
- Kod 0.2-0.6% pacijenata sa netifoidnom salmonela infekcijom dolazi do razvoja hroničnog kliconoštva.

Kliconoštvo kod dece

- **Prosečna dužina trajanja netifoidnog kliconoštva kod dece mlađe od 5 godina iznosi 7 nedelja, dok 18% dece ostaje kultura pozitivno nakon 6 meseci.**
- **Kliconoštvo je kraće kod starije dece i prosečno iznosi oko 4 nedelje, pri čemu samo 0.3% ostaje kultura pozitivno nakon 6 meseci.**
- **Hronično kliconoštvo (duže od godinu dana) se dešava kod 2.6% dece mlađe od 5 godina i 0.3 % starije dece.**

Antimikrobna terapija

Tifoidna groznica

- **Rana dijagnoza i promptna administracija adekvatne antimikrobne terapije sprečava ozbiljne komplikacije tifoidne groznice i rezultira mortalitetom manjim od 1%.**
- **Fluorohinoloni su najefektivnija klasa antibiotika za lečenje tifoidne groznice uzrokovane osetljivim sojevima (MIK ciprofloksacina $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$) sa stepenom izlečenja oko 98% i stepenom relapsa i fekalnog kliconoštva $< 2\%$.**
- **Pored fluorohinolona, preporučen antimikrobni tretman za tifoidnu groznicu obuhvata ampicilin, trimetoprim-sulfametoksazol, ceftriakson, cefotaksim i hloramfenikol (prema antibiogramu).**

- **Uprkos efikasnom ubijanju salmonela u *in vitro* uslovima, prva i druga generacija cefalosporina i aminoglikozidi nisu efektivni u lečenju kliničkih infekcija.**
- **Okolo 1-4% pacijenata koji razviju hronično nosilaštvo *S. Typhi* mogu biti lečeni 4-6 nedelja adekvatnom oralnom antimikrobnom terapijom (prema antibiogramu).**

- **Tretman oralnim amoksicilinom, trimetoprim-sulfametoksazolom ili ciprofloksacinom se pokazao oko 80% efektivnim u eradikaciji hroničnog kliconoštva osetljivih sojeva *S. Typhi*.**
- **Antimikrobni lekovi su retko efektivni u eradikaciji kliconoštva kada su prisutne anatomske abnormalnosti (kamen u žučnoj kesi ili bubregu).**
- **U takvim slučajevima hirurški tretman kombinovan sa antimikrobnom terapijom je često potreban za eradikaciju.**

Netifoidne salmoneloze

- **Kod nekomplikovanih gastroenteritisa antibiotici se ne preporučuju, jer njihova primena produžava vreme izlučivanja salmonela stolicom i povećava broj sojeva rezistentnih na antimikrobne lekove.**
- **Enterične groznice, kao i teške i komplikovane slučajeve netifoidnih salmoneloza (septikemija, fokalne infekcije, teški oblici bolesti kod male dece, starijih i imunokompromitovanih osoba) treba lečiti antibioticima.**
- **Ampicilin i trimetoprim/sulfametoksazol - prema antibiogramu**
- **Alternativni antibiotici su fluorohinoloni i cefalosporini III generacije – prema antibiogramu**

- **Tretman osoba sa asimptomatskim nosilaštvom netifoidnih salmonela je kontroverzan.**
- **U randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji spovedenoj na Tajlandu među asimptomatskim radnicima koji rukuju hranom, dva petodnevna antimikrobna režima su pokazala slične rezultate kao placebo u eradikaciji netifoidnog salmonela kliconoštva, bili su udruženi sa višim nivoima reinfekcije i sa selekcijom rezistentnih izolata.**
- **Tretman rekonvalescentnog kliconoštva kod dece nije bio predmet randomizovanih kontrolisanih studija, ali se generalno ne preporučuje.**

Netifoidne salmonele i trudnoća

- **Skriningom velike kohorte trudnica (30471) u vreme porođaja detektovane su NTS samo kod 60 (0.2%) žena, od kojih je 17 (28%; 17/60) imalo simptome.**
- **Od 60 rođenih beba, samo je 7 (11.7%; 7/60) izlučivalo NTS, a 5 (8.3%; 5/60) imalo enterokolitis.**
- **Transplacentarna bakteremija može da se dogodi u uslovima maternalne NTS bakteremije i često je letalna za fetus.**
- **Opisana je i transmisija NTS putem majčinog mleka.**

- **Nema vodiča za empirijski tretman neonatusa sa poznatom maternalnom ekskrecijom NTS, ali zbog povećanog rizika od teške infekcije u ovoj uzrasnoj grupi treba razmotriti skrining neonatusa i tretman ukoliko se NTS detektuje u njegovoj stolici.**

Shigella spp.

U rodu *Shigella* postoje četiri vrste:

- *Shigella dysenteriae*,
- *Shigella flexneri*,
- *Shigella boydii*,
- *Shigella sonnei*.

Infektivnost

- **Eksperimenti na dobrovoljcima su pokazali da je potrebno manje od 100 vijabilnih ćelija da uzrokuje oboljenje kod zdravih odraslih, jer šigele mogu da prežive nizak pH želudačnog soka.**
- **Ovako mali inokulum može da objasni prenošenje bolesti sa osobe na osobu, viši nivo sekundarnog ataka kada se indeks slučaj unese u porodicu i odgovor na pitanje zašto šigeloza predstavlja značajan problem u institucionalizovanim i prenaseljenim populacijama.**

Mukozna invazija i inflamacija

- Šigele izazivaju oboljenje nakon invazije intestinalne mukoze.
- Šigela infekcija je superficijalna i retko organizam penetrira izvan mukoze, čime se objašnjava redak nalaz pozitivnih hemokultura uprkos čestom nalazu hiperpireksije i toksemije.
- Šigele invadiraju ćelije kolona i rektuma, uključujući M ćelije, makrofage i epitelne ćelije.
- Nakon invazije dolazi do intracelularne multiplikacije, širenja u susedne ćelije, ozbiljne inflamacije i destrukcije mukoze kolona.

Epidemiologija

- **Procenjuje se da godišnje od šigeloze oboli oko 165 miliona ljudi, od čega > 100 miliona u zemljama u razvoju, sa > od 1 milion smrtnih ishoda.**
- **To je primarno oboljenje dece uzrasta od 6 meseci do 10 godina, odrasli često dobijaju bolest od dece.**
- ***S. sonnei* i *S. flexneri* su najčešći uzroci bacilarne dizenterije u evropskim zemljama i USA, dok se u zemljama u razvoju (Afrika, Indija, Bangladeš) još uvek mogu videti široko rasprostranjene epidemije uzrokovane serotipom *S. dysenteriae* 1, koji luči *Shiga* toksin.**

- **Oboljenje se prenosi sa osobe na osobu, a može nastati i nakon konzumiranja kontaminirane hrane ili vode.**
- **Nakon šigeloze bez antimikrobne terapije fekalna ekskrecija inficirajućeg soja traje od 1 do 4 nedelje. Dugotrajno *Shigella* kliconoštvo je retko.**
- **Kliconoše generalno reaguju na antimikrobnu terapiju.**

Klinička slika

- **Descendentna infekcija intestinalnog trakta**
- **Prvi simptomi mogu biti povraćanje, povišena T i abdominalni grčevi, praćeni voluminoznom vodenom stolicom tokom infekcije tankog creva, nakon čega dolazi do smanjenja T i povećanja broja stolica, koje su manjeg volumena kako kolon postaje inficiran.**
- **Tada može doći do pasaže krvave mukoidne stolice sa urgencijom za defeciranjem i tenezmima.**

Antimikrobna terapija

- **Zbog toga što je infekcija obično samoograničavajuće prirode i što se antibiotska rezistencija razvija u bakterijskim populacijama izloženim prolongiranoj upotrebi antibiotika, postoje mišljenja da antimikrobna terapija šigeloza treba da se rezerviše za najteže obolele pacijente.**
- **Međutim, zbog toga što se infekcija generalno prenosi sa osobe na osobu, a inficirane ili kolonizovane osobe predstavljaju glavni rezervoar, kao i zbog značaja po javno zdravlje, svakog pacijenta sa pozitivnom koprokulturom ili prepoznatom bacilarnom dizenterijom treba lečiti antibioticima.**

- **Ampicilin i trimetoprim/sulfametoksazol - prema antibiogramu**
- **Alternativni antibiotici su fluorohinoloni i cefalosporini III generacije – prema antibiogramu**
- **Amoksicilin, prva i druga generacija cefalosporina i aminoglikozidi ne treba da se koriste za lečenje šigeloza jer slabo penetriraju u intestinalnu mukozu.**

Campylobacter spp.

- ***Campylobacter* predstavljaju najčešći bakterijski uzročnik gastroenetrilitisa u svetu.**
- **U zemljama u razvoju *Campylobacter* infekcije kod dece mlađe od 2 godine su posebno česte, ponekad i sa smrtnim ishodom.**
- **Najčešće vrste iz roda *Campylobacter* koje uzrokuju enterična oboljenja kod ljudi su *C. jejuni* i *C. coli*, dok se *C. lari* i *C. upsaliensis* ređe izoluju.**

Epidemiologija

Kampilobakterioza je zoonoza raširena širom sveta.

***Campylobacter* organizmi se obično nalaze kao komensali u gastrointestinalnom traktu divljih i domaćih goveda, ovaca, svinja, koza, pasa, mačaka, glodara i u svim vrstama živine.**

***C. jejuni* ima veoma različite rezervoare, dok se *C. coli* uglavnom izoluje kod svinja, a *C. upsaliensis* kod pasa.**

Primarna akvizicija *Campylobacter* vrsta kod životinja često nastaje rano u toku života i može dovesti do morbiditeta i mortaliteta, ali se kod većine kolonizovanih životinja razvija doživotno kliconoštvo.

- **Meso poreklom od inficiranih životinja često postaje kontaminirano intestinalnim sadržajem tokom procesa klanja. Posebno, komercijalno uzgajana živina je gotovo uvek kolonizovana *C. jejuni*.**
- **Procenjuje se da je konzumiranje nedovoljno termički obrađenog živinskog mesa odgovorno za 50-70% sporadičnih *Campylobacter* infekcija u razvijenim zemljama.**
- **Ekskreti iz inficiranih životinja mogu kontaminirati zemlju ili vodu.**
- **Većina infekcija kod ljudi je rezultat konzumiranja kontaminirane hrane (meso, nepasterizovano mleko) ili vode.**

- **Direktan kontakt sa inficiranim životinjama može rezultirati transmisijom. Kućni ljubimci, posebno mladi kućići i mačići sa dijarejom, su implicirani kao vektori za kampilobakteriozu.**
- **Osobe u kontaktu sa ekskretima inficiranih osoba koje ne kontrolišu defekaciju (infanti) imaju rizik od infekcije.**
- **Perinatalna transmisija od majke (koja može da nema simptome) može nastati izlaganjem in utero, tokom prolaska kroz porođajni kanal majke ili tokom prvih dana života.**

Patogeneza

- **Ne dovode sve *Campylobacter* infekcije do oboljenja. Iako nisu poznati svi faktori odgovorni za ovaj fenomen, tri najznačajnija faktora su: inokulum organizma koji dospeva do tankog creva, virulentnost infektivnog soja i specifičan imunitet domaćina.**
- **Inkubacioni period varira od 1 -7 dana, najčešće 2-4 dana i obrnuto je proporcionalan ingestiranoj dozi.**

- ***C. jejuni* je osjetljiv na želudačnu kiselinu. U jednoj studiji volonteri su oboleli nakon ingestije manje od 500 organizama, ali je pri dozama manjim od 10^4 organizama oboljenje manje često.**
- **Pacijenti koji koriste inhibitore protonske pumpe ili H2 blokatore su osjetljiviji na infekciju.**
- **Vehikulumi, kao što su mleko, masna hrana i voda, koji favorizuju pasazu kroz barijeru gastrične kiseline, mogu omogućiti razvoj nekih infekcija i nakon relativno malog inokuluma.**

- ***C. jejuni* se umnožava u žuči čoveka, karakteristika koja pomaže kolonizaciji tankog creva bogatog žuči u ranom stadijumu infekcije.**
- **Mesta tkivnog oštećenja obuhvataju jejunum, ileum i kolon.**
- **Mikroskopski pregled uzoraka rektalnih bioptata pokazuje nespecifičan kolitis, pa se kampilobakterioza može interpretirati kao akutni ulcerativni kolitis ili Crohn-ovo oboljenje.**

- **Nepostojanje animalnog modela, koji ne pripada primatima, a koji bi bio blisko analogan humanoj infekciji, otežava razumevanje patogeneze *Campylobacter* infekcije.**
- **Eksperimentalna ispitivanja kod majmuna i u *in vitro* uslovima potvrđuju invazivnost *C. jejuni*.**
- **Prisustvo bakteremije kod nekih pacijenata, nalaz celularne infiltracije u bioptatima i prisustvo krvi u stolici, takođe, ukazuju na tkivnu invaziju.**

- **Spoljašnja membrana *Campylobacter* organizma sadrži lipopolisaharide sa tipičnom endotoksičnom aktivnošću.**
- **Struktura LPS O-antigena je veoma varijabilna. Mnogi *C. jejuni* O-antigeni poseduju strukture koje sadrže sijalinsku kiselinu. Bliska srodnost ovih struktura sa humanim gangliozydima i njihovo prisustvo u sojevima izolovanim od pacijenata koji razvijaju Guillain-Barre sindrom (GBS) ukazuju na ulogu u patogenezi ovog sindroma.**

- U razvijenim zemljama pacijenti sa *Campylobacter* infekcijom izlučuju ovaj organizam u stolici u proseku 2 do 3 nedelje.
- Tri meseca nakon infekcije rekonvalescentno kliconoštvo je retko.
- U zemljama u razvoju, period rekonvalescentnog izlučivanja je još kraći, što ukazuje na visok nivo imuniteta u populaciji.

Kliničke manifestacije

- ***Akutni enteritis* je najčešća prezentacija *C. jejuni* infekcije.**
- **Često postoji prodromalni stadijum 12-24h pre nastanka intestinalnih simptoma (dijareja, malaksalost, temperatura i abdominalni bol). Simptomi mogu trajati od 1-7 dana.**
- ***Campylobacter* enteritis je često samoograničavajuće prirode sa postepenom rezolucijom simptoma tokom nekoliko dana.**

- Infekcija se može manifestovati i kao *akutni kolitis*, pa se može zameniti sa ulcerativnim kolitisom ili Crohn-ovom bolešću.
- Povremeno glavni ili jedini simptom infekcije može biti akutni abdominalni bol, najčešće u desnom donjem kvadrantu (pseudoappendicitis).
- Slično, *Campylobacter* infekcija se može ponekad prezentovati jedino kao gastrointestinalna hemoragija. Kod neonatusa *C. jejuni* infekcija se može manifestovati kao jedna ili više jako krvavih stolica bez drugih znakova.

- **Bakteremija se notira kod manje od 1% pacijenata sa *C. jejuni* infekcijom i češća je kod osoba ekstremnih uzrasnih grupa.**
- **Procenjuje se da jedno od 1000 prijavljenih *Campylobacter* oboljenja rezultira Guillain-Barré sindromom, a da oko 40% slučajeva Guillain-Barré sindroma nastaje kao posledica *Campylobacter* infekcija.**

Terapija

- ***Campylobacter* enteritis je često samoograničavajuće prirode sa postepenom rezolucijom simptoma tokom nekoliko dana.**
- **Nadoknada tečnosti i elektrolita predstavlja osnov lečenja dijarejalnog oboljenja.**
- **Lečenje antibioticima je racionalno kod pacijenata sa visokom temperaturom, krvavom dijarejom ili velikim brojem stolica u toku dana; kod pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja simptoma ili kod kojih je došlo do pogoršanja u vreme postavljanja dijagnoze; kao i kod pacijenata sa simptomima koji perzistiraju duže od nedelju dana.**

- **Zbog jednostavne primene, nedostatka ozbiljne toksičnosti i vidljive efektivnosti, eritromicin predstavlja lek izbora.**
- **Terapija klaritromicinom ili azitromicinom je jednako efektivna.**
- **Makrolidna rezistencija je u porastu u nekim delovima sveta, ali je manja od 5% u većini područja.**
- **Za razliku od *Salmonella* infekcija, lečenje antibioticima ne prolongira *C. jejuni* nosilaštvo. Naime, eritromicin eliminiše nosilaštvo nakon 72h kod većine pacijenata.**

- **Ciprofloksacin predstavlja alternativni antibiotik. Ipak, fluorohinoloni treba da se koriste sa oprezom, jer su povećani nivoi rezistencije na ove lekove ograničili njihovu korisnost u lečenju *Campylobacter* infekcija.**
- **Nivoi rezistencije na ciprofloksacin od 10-20% su uobičajeni u velikom delu Evrope, a prelaze 50% u Španiji, Mađarskoj, kao i u zemljama u razvoju.**

- **Rapidan porast fluorohinolonske rezistencije među humanim *Campylobacter* izolatima se dešavao uporedo sa porastom rezistencije kod sojeva izolovanih od komercijalno uzgajane živine.**
- **Upotreba fluorohinolona kod živine u USA sredinom devedesetih godina je dovela do porasta nivoa rezistencije.**
- **Suočeni sa rastućim dokazima neželjenog uticaja na humano zdravlje, FDA je zabranila upotrebu fluorohinolona kod živine 2005. godine.**

Yersinia enterocolitica

- *Y. enterocolitica* pripada rodu *Yersina*, porodici *Enterobacteriaceae*. Opisano je više od 60 serotipova i nekoliko biotipova.
- Većina sojeva izolovanih od pacijenata pripada serotipovima O:3, O:5,27, O:8 i O:9 i biotipovima 2,3 i 4.
- *Y. enterocolitica* ne proizvodi siderofore za transport gvožđa i zbog toga raste bolje u prisustvu drugih bakterija koje ih proizvode. Međutim, ona može da koristi depoe helatnog gvožđa domaćina i helatne agense, kao što je deferoksamin.

Epidemiologija

- ***Y. enterocolitica* je široko rasprostranjena u svetu. Može se izolovati iz brojnih izvora u okolnoj sredini, uključujući svežu vodu, kontaminiranu hranu i širok spektar divljih i domaćih životinja.**
- **Većina izolata u Evropi pripada serotipovima O:3 i O:9, a u Kanadi i USA serotipovima O:3 i O:8.**
- **Većina slučajeva enterokolitisa se javlja u uzrasnoj grupi od 1 do 4 godine, dok se mezenterijski adenitis i terminalni ileitis češće javljaju kod starije dece i mlađih odraslih.**

- **Transmisija infekcije se dešava nakon ingestije kontaminirane hrane ili vode ili, ređe, direktnim kontaktom sa inficiranim životinjama ili pacijentima.**
- **Zoonotski rezervoari *Y. enterocolitica* su različiti, uključujući svinje, glodare, zečeve, ovce, goveda, konje, pse i mačke.**
- **Pretpostavlja se da može doći do transmisije infekcije na čoveka nakon kontakta sa kućnim ljubimcima (psima i mačkama) ili njihovim fecesom.**

- ***Y. enterocolitica* je često prisutna na tonzilama i u alimentarnom traktu svinja, a transmisija infekcije može nastati ingestijom nekompletno termički obrađene hrane svinjskog porekla.**
- **Studija sprovedena u Finskoj je pokazala da mesari imaju povećan rizik od infekcije.**
- **Sposobnost organizma da raste na 4°C omogućava da meso čuvano u frižideru može biti izvor infekcije.**
- **Feko-oralni put infekcije omogućava sekundarnu infekciju unutar domaćinstva.**

- Osobe sa oslabljenim imunim sistemom imaju povećan rizik od razvoja septikemije i fokalnih metastatskih infekcija.
- Lečenje pacijenata preoterećenih gvožđem pomoću deferoksamina je posebno udruženo sa *Yersinia* sepsom, zato što helatori gvožđa olakšavaju rast *Yersinia* organizama i inhibiraju odbranu polimorfonuklearima.
- *Y. enterocolitica* se može razmnožavati u pohranjenoj krvi. Banke krvi su bile izvor sepse, rezultujući šokom i smrtnim ishodom.

Patogeneza

- **Veličina inokulima iznosi oko 10^9 organizama.**
- **Nakon inkubacije od 4 -7 dana infekcija rezultira ulceracijama mukoze terminalnog ileuma, nekrotičnim lezijama u Pejerovim pločama i povećanjem mezenterijskih limfnih žlezda.**
- **Apendiks ima normalan histološki izgled ili pokazuje blagu inflamaciju.**

Kliničke manifestacije

- ***Enterokolitis*** (povraćanje, povišena T, dijareja i abdominalni bol) obuhvata dve trećine prijavljenih simptomatskih *Y. enterocolitica* infekcija i traje 1 do 3 nedelje.
- ***Mezenterijski adenitis ili terminalni ileitis*** (povišena T, bol i osetljivost u desnom donjem kvadrantu abdomena i leukocitoza) je češći kod starije dece i adolescenata i može klinički ličiti na akutni apendicitis.

- ***Reaktivni poliartritis*** se javlja kao komplikacija kod oko 15% pacijenata. On počinje nekoliko dana do mesec dana nakon nastanka akutne dijareje.
- Kod dve trećine pacijenata simptomi perzistiraju > 1 meseca, a kod jedne trećine > 4 meseca.
- Nakon 12 meseci većina pacijenata je asimptomatska, dok mali broj može imati perzistentan bol u donjem delu leđa (uključujući sakroilitis) što je specifično povezano sa prisustvom HLA-B27 antigena.

- ***Erythema nodosum*** nastaje kod < 30% slučajeva (2 puta češće kod žena). Kožne lezije se tipično javljaju na nogama i trupu 2 -20 dana nakon pojave povišene T i abdominalnog bola i nestaju spontano nakon mesec dana.
- ***Septikemija*** je retka, ali teška komplikacija, često sa fatalnih ishodom. Najčešće se javlja kod imunokompromitovanih i pacijenata sa preoptrećenošću gvoždem.

Antimikrobna terapija

- **Enterokolitis i mezenterijski adenitis su u većini slučajeva samo-ograničavajuće prirode, pa antimikrobna terapija često nije potrebna.**
- **Kod pacijenata koji su ozbiljno bolesni ili imaju znakove sistemskog oboljenja, izbor antibiotika treba da bude baziran na rezultatima antibiograma (trimetoprim-sulfametoksazol, ciprofloksacin, ceftriakson, cefotaksim).**

- ***Y. enterocolitica* je urođeno rezistentna na penicilin, ampicilin, amoksisicilin-klavulanat, tikarcilin i prvu generaciju cefalosporina (cefazolin, cefalotin).**
- **Iako izolati *Y. enterocolitica* mogu biti *in vitro* osetljivi na aminoglikozide, ovi antibiotici ne treba da budu inicijalni terapijski izbor, zbog prijavljenih neuspeha ovih lekova u eradikaciji sistemske infekcije.**

Literatura

1. **Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Seventh edition, 2010. Churchill Livingstone Elsevier ISBN:978-0-4430-6839-3**
2. **Haeusler GM, Curtis N. Non-typhoidal Salmonella in Children: Microbiology, Epidemiology and Treatment. N. Curtis et al. (eds.), Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX, Advances in Experimental Medicine and Biology 764, DOI 10.1007/978-1-4614-4726-9_2, Springer Science+Business Media New York 2013**
3. **Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.**
4. **World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* 1. 2005, ISBN 92 4 159233**