

# Meningitis uzrokovan bakterijom *Campylobacter jejuni*- prikaz slučaja i pregled literature

---

Margetić, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:121382>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET

Karla Margetić

**Meningitis uzrokovan bakterijom  
*Campylobacter jejuni* – prikaz slučaja i pregled  
literature**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019. godine

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Marije Santini i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marija Santini

## **POPIS KRATICA**

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotransferaza

CMV - citomegalovirus

CRP – C-reaktivni protein

CSL – cerebrospinalni likvor

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

EEG – elektroencefalogram

EKG – elektrokardiogram

GCS – Glasgowska ljestvica kome (engl. Glasgow coma scale)

HIV - humani virus imunodeficijencije (engl. Human immunodeficiency virus)

HSV – Herpes simplex virus

MAP - središnji arterijski tlak (engl. Mean arterial pressure)

MR – magnetska rezonanca

PCR - lančana reakcija polimeraze (engl. Polymerase Chain Reaction)

RTG – rendgenska pretraga

SŽS – središnji živčani sustav

VZV – *Varicella zoster* virus

# **SADRŽAJ**

Sažetak .....	
Summary .....	
1. Uvod .....	1
1.1 Meningitis .....	1
1.2 Rod Campylobacter i Campylobacter Jejuni .....	4
1.3 Bakterijemija i meningitis uzrokovan bakterijom Campylobacter jejuni .....	7
1.4 16S rDNA dijagnostika .....	10
2. Prikaz slučaja .....	13
3. Rasprava .....	22
4. Zaključak .....	30
7. Zahvale .....	31
8. Literatura .....	32
9. Životopis .....	39

## SAŽETAK

### Meningitis uzrokovan bakterijom *Campylobacter jejuni* – prikaz slučaja i pregled literature

Karla Margetić

*Campylobacter* spp. rod je bakterija koji primarno uzrokuje infekcije gastrointestinalnog sustava. Prirodno stanište im je probavni sustav ptica i sisavaca, a čovjek se zarazi feko-oralnim putem, konzumirajući životinjske proizvode. Najčešći patogen u rodu je bakterija *Campylobacter jejuni*. Ona je odgovorna za 80% svih kampilobakterioza. Kampilobakteri rijetko uzrokuju ekstraintestinalne infekcije, tada je najčešći uzročnik *Campylobacter fetus*. Klinička slika tih infekcija varira od prolazne bakterijame pa sve do lokaliziranih infekcija kao što su meningitis, septički artritis, endokarditis, peritonitis i kolecistitis. *C. jejuni* kao uzročnik meningitisa opisan je samo u izoliranim slučajevima, pojedinačno kod imunokompromitiranih pacijenata nakon neurokirurških zahvata ili s ugrađenim sustavom za odvodnju likvora te kao manje epidemije u novorođenačkoj populaciji.

Ovaj rad prikazuje slučaj pacijentice koja je zbog akutnog bakterijskog meningitisa liječena u Klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Pacijentica je imala adenokarcinom pluća s moždanim metastazama te je liječena kemoterapijom, radioterapijom i kortikosteroidima. Zbog same prirode bolesti i posljedičnih terapijskih postupaka bila je imunokompromitiranog stanja. Rijedak uzročnik detektiran je iz cerebrospinalnog likvora metodom 16S rDNA, a naknadnom izolacijom uzročnika iz krvi ustanovljena je i njegova rezistencija na ciprofloksacin.

Slučaj prikazan u ovom radu doprinosi dosadašnjim oskudnim podacima o ovoj rijetkoj manifestaciji infekcija prouzročenih kampilobakterima.

**ključne riječi:** meningitis, *Campylobacter*, *Campylobacter jejuni*, imunokompromitiranost, prikaz slučaja, pregled literature

## **SUMMARY**

### Campylobacter jejuni meningitis - a case report and review of literature

Karla Margetić

*Campylobacter* spp. is a genus of Gram-negative bacteria that primarily causes gastrointestinal infections. Their main natural reservoir is a digestive system of birds and mammals. Humans can get infected through fecal-oral route of transmission, by consumption of animal products. Most common pathogen is *Campylobacter jejuni*. *C. jejuni* is the main causes of bacterial foodborne disease in many developed countries and it's responsible for 80% of all campylobacter infections. Campylobacters rarely cause extraintestinal infections. When they occur, they're most commonly caused by *Campylobacter fetus*. Clinical presentation of such infections varies from transient bacteremia to localized infections such as meningitis, septic arthritis, endocarditis, peritonitis and cholecystitis. Meningitis caused by *C. jejuni* is only described in isolated cases. It occurred in immunocompromised patients after neurosurgical procedures or with a built-in drainage system and as a minor epidemic in the newborn population.

This paper presents the case of a patient who has been treated for an acute bacterial meningitis at the Clinic for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb. Patient had a metastatic lung adenocarcinoma and was treated with chemotherapy, radiotherapy and corticosteroids. Due to nature of the disease and consequent therapeutic procedures, patient was in an immunocompromised condition. The rare pathogen was detected from the cerebrospinal fluid by 16S rDNA method, and the subsequent isolation of microorganism from the blood showed its resistance to ciprofloxacin.

Case presented in this paper contributes to scarce data on this rare occurrence of campylobacter infections.

key words: meningitis, *Campylobacter*, *Campylobacter jejuni*, immunodeficiency, case report, review of literature

## ***POPIS SLIKA***

<b>Slika 1</b> - MR prikazi pacijentice s moždanim metastazama karcinoma pluća . . . . .	14
<b>Slika 2</b> - CT prikazi pacijentice s moždanim metastazama karcinoma pluća . . . . .	16
<b>Slika 3</b> - Anteroposteriorna RTG snimka toraksa . . . . .	20

## ***POPIS TABLICA***

<b>Tablica 1</b> - Laboratorijski nalazi krvi pacijentice s gnojnim meningitisom . . . . .	17
<b>Tablica 2</b> - Laboratorijski nalazi cerebrospinalnog likvora . . . . .	18



## 1. UVOD

### 1.1 MENINGITIS

Središnji živčani sustav obavijaju tri ovojnice (lat. *meninges*) koje zajedno sa cerebrospinalnim likvorom štite mozak i leđnu moždinu. One su tvrda (lat. *dura mater*), paučinasta (lat. *arachnoidea mater*) i meka (lat. *pia mater*) moždana ovojnica. Ukoliko dođe do upale ovojnica, stanje je poznato kao meningitis. Zbog svog burnog tijeka i lokacije u blizini vitalnih organa, meningitis je teška, po život opasna infekcija te se smatram jednim od najhitnijih stanja u medicini.

Upala je tipično uzrokovana mikroorganizmima; virusima, bakterijama, gljivama i praživotinjama. Najčešće je uzrokovana virusima, a potom bakterijama (1). Od virusa, najčešći uzročnici meningitisa su enterovirusi, *Herpes simplex virus*, *Varicella-zoster virus*, virus mumpsa, HIV i LCMV (2). Bakterijski uzročnici meningitisa ovise o dobnoj skupini pacijenta. U novorođenčadi najčešći bakterijski uzročnici meningitisa su streptokok grupe B, *Escherichia coli* i *Listeria monocytogenes*. U dojenčadi i male djece (do 5 godina) to su *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. U djece starije od 5 godine i odraslih (do 50 godina) to su *S. pneumoniae* i *N. meningitidis*, a u starijih od 50 godina *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* i *L. monocytogenes* (3). Gljivični meningitis je rijedak. Javlja se prvenstveno u imunokompromitiranih osoba, bilo da su na imunosupresivnoj terapiji ili oslabjele imunosti zbog starosti ili neke druge bolesti. Najčešći gljivični uzročnici meningitisa su *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* i *Candida* spp (4). Meningitis uzrokovan parazitima, također, je rijedak, najčešće je uzrokovan *Angiostrongylus cantonensis* te u sklopu cisticerkoze (*Taenia* spp.) i toksokaroze (*Toxocara* spp.).

Uzroci meningitisa mogu biti i neinfektivni, kao na primjer meningitis uzrokovan širenjem novotvorina na moždane ovojnice (maligni, neoplastični meningitis), pri primjeni raznih

lijekova (npr. NSAID-a i intravenskih imunoglobulina) te kod pacijenata koji boluju od sarkoidoze (stanje poznato kao neurosarkoidoza), sistemskog eritematoznog lupusa i raznih oblika vaskulitisa, kao što je Behcetova bolest (5–7).

Incidencija purulentnog meningitisa u Sjevernoj Americi i Europi je 27,0/100 000, dok je u zemljama u razvoju znatno viša, u afričkoj regiji je čak 233,5/100 000. Svjetski medijan incidencije iznosi 55,3/100 000 (8,9). Letalitet bakterijskih meningitisa u Sjevernoj Americi i Europi iznosi 3.7%, a u afričkoj regiji je 31.3%. Svjetski medijan letaliteta je 14.4% (8).

S obzirom na trajanje, meningitis se dijeli na akutni i kronični, gdje je akutni onaj kod kojeg bolest traje kraće od četiri tjedna.

Meningitis se prezentira općim znakovima upale, kao što su povišena tjelesna temperatura, zimica, tresavica, umor, malaksalost i opće loše stanje. Od simptoma su također prisutni znakovi nadražaja meninga (kočenje šije), glavobolja, fotofobija i fonofobija, a mogući su i poremećaji svijesti, od somnolencije pa sve do kome (1).

Tijek bolesti može se komplicirati porastom intrakranijalnog tlaka koji može dovesti do pojave Cushingovog refleksa (trijade simptoma koju čine hipertenzija, bradikardija i poremećen obrazac disanja) i ispada kranijalnih živaca. Daljim porastom intrakranijalnog tlaka dolazi do hernijacije mozga i smrtnog ishoda (10). U najmlađoj i najstarijoj dobnoj skupini klinička prezentacija meningitisa može biti nespecifična, što otežava postavljanje točne dijagnoze i započinjanje adekvatne terapije (3).

Sumnja na bolest postavlja se kliničkim pregledom te se odmah pri prijemu uzima hemokultura, a konačna dijagnoza dobiva se lumbalnom punkcijom. Biokemijskom analizom CSL-a određuje se razina glukoze, proteina i ostalih molekula; kao što su laktati, prokalcitonin i kloridni ion. Citološkom analizom određujemo prisutnost eritrocita te količinu i raspored bijelih krvnih stanica. Tom analizom dobivamo informaciju o tome postoji li uopće upala u središnjem živčanom sustavu te ako postoji, diferencijalni rezultati analize nam mogu ukazati na to radi li se o bakterijskoj, virusnoj ili upali druge etiologije. CSL se može obojati po Gramu i analizirati pod mikroskopom kako bi se dokazalo prisustvo bakterija, ukoliko je

riječ o bakterijskom meningitisu. Mikrobiološka kultura likvora pouzdanija je metoda dokazivanja uzročnika, kojom se likvor kultivirati radi izolacije mikroorganizama. Ta metoda korisna je i zato što omogućuje rađanje antibiograma kako bi se ustanovila eventualna rezistencija uzročnika na pojedine antibiotike, no potrebno je duže vrijeme za dobivanje rezultata, od 24 do 48h. Brzi i precizni rezultati se u današnje vrijeme dobivaju PCR dijagnostikom, kojom se utvrđuje prisutnost bakterijske ili virusne DNK u likvoru (10). Ta se metoda pokazala osobito korisnom ako je antibiotik dan prije uzimanje uzorka likvora, zato što detektira i žive i mrtve uzročnike, dok kultura likvora detektira samo žive (11). Ta će metoda detaljnije biti opisana kasnije u radu.

Kao što je već rečeno, meningitis je infekcija burnog tijeka, praćena visokim mortalitetom te je brzina početka terapije od vitalne važnosti. U terapiji bakterijskog meningitisa vodeću ulogu ima antibiotska terapija. Do dolaska rezultata mikrobiološke analize likvora i antibiograma, daje se empirijska antibiotska terapija. Kod pripisivanja antibiotika koji se daju empirijski treba voditi računa o mogućim uzročnicima. Na to nas navode podatci o dobi pacijenta i vodećim uzročnicima unutar te dobne skupine, podatci o mogućoj pacijentovoj predispoziciji za bolest i imunokompromitiranom stanju te epidemiološki statistika o osjetljivosti uzročnika na pojedine antibiotike u toj sredini (12). Današnje preporuke za empirijsko liječenje akutnog bakterijskog meningitisa u odraslih pacijenta uključuju intravensku primjenu ceftriaksona, vankomicina i ampicilina (13). Uz antibiotsko liječenje važnu ulogu, neovisno o uzročniku, ima i suportivna terapija. Kako je oštećenje uzrokovano upalnim odgovorom organizma na infekciju čak i veće nego oštećenje uzrokovano djelovanjem samog mikroorganizama, kao glavni dio suportivne terapije meningitisa smatra se imunomodulacijska terapija, kojoj je cilj ublažiti upalnu reakciju na mjestu infekcije. U tu svrhu najčešće se primjenjuje adjuvantna kortikosteroidna terapija, za koju je dokazano da smanjuje mortalitet, a i oštećenje sluha nakon preboljele infekcije (14). Od kortikosteroida najčešće se primjenjuje deksametazon.

Jedna od ozbiljnih komplikacija meningitisa je i, već spomenuti, porast intrakranijalnog tlaka,

koji može dovesti do hernijacije mozga, nepovratnih oštećenja, čak i smrti. Zbog toga je jedan od glavnih ciljeva suportivne terapije snižavanje intrakranijalnog tlaka. Osnovni način na koji se to može postići je podizanje pacijentovog uzglavlja za 30°, time se potiče cerebralna venska drenaža i smanjuje vazogeni edem mozga. Spomenuti edem mozga, koji posljedično i vodi do porasta intrakranijalnog tlaka, može se smanjiti i intravenskom primjenom 10% otopine manitola. Manitol je osmotski diuretik, zadržavajući se intravaskularno on potiče kretanje tekućine iz intracelularnog u ekstracelularni, točnije intravaskularni prostor, time smanjujući edem mozga. Dodatni način za smanjenje intrakranijalnog tlaka je i forsirana hiperventilacija, njome se nastoji spustiti PaCO<sub>2</sub> dovoljno nisko (na 27 do 30 mmHg) da bi došlo do cerebralne vazokonstrikcije i posljedično do smanjenja intrakranijalnog volumena krvi, što će dovesti do pada intrakranijalnog tlaka. Neke dodatne, rjeđe primjenjivane metode za smanjenje intrakranijalnog tlaka su i primjena visokih doza barbiturata te terapijska hipotermija, koje taj učinak postižu smanjenjem metaboličkih potreba mozga (15).

Prognoza meningitisa ovisi o uzročniku. Virusni meningitis ima bolju prognozu od bakterijskog i često se spontano povlači, dok neliječeni bakterijski meningitis najčešće završava smrtno.

Unatoč pravovremenoj terapiji, meningitis nekada može ostaviti trajne neurološke posljedice, kao što su sensorineuralno oštećenje sluha, epilepsija, oligofrenija, poteškoće u učenju i promjene ponašanja (16). Nabrojane se posljedice češće javljaju u pedijatrijskoj populaciji. Smatra se da čak 15% djece koja su preboljela meningitis ima neku od posljedica (17).

## **1.2 ROD *CAMPYLOBACTER* I BAKTERIJA *CAMPYLOBACTER JEJUNI***

*Campylobacter* spp. rod je bakterija prvi put opisan 1886. godine od strane Theodora Eschericha, koji je bakterije pronašao u stolici djece oboljele od proljeva. *Campylobacter* je, zbog svoje morfologije, dobio naziv prema grčkom „savijeni štapić“, gdje „*campylos*“ znači

zakrivljen, a „baktron“ znači štapić. To je gram-negativni zavinuti štapić, pokretan pomoću polarno smještenih flagela. U starijim kulturama ili nakon dugog izlaganja atmosferskoj koncentraciji kisika može poprimiti kokoidan oblik. Ne stvara spore i najbolje raste u mikroaerofilnim uvjetima (5 do 7% kisika) uz nešto veću koncentraciju ugljikovog dioksida (5 do 10%). To su većinom termofilne bakterije (optimalno rastu pri temperaturi 42-43°). Zbog toga, ukoliko ih se želi kultivirati, potrebno ih je inkubirati na selektivnim hranjivim podlogama, u mikroaerofilnoj atmosferi, pri temperaturi od 37 do 42°, tijekom 48h.

Kultivacijom se dobiju karakteristične kolonije; staklastog, razlivenog izgleda, a na njima se mogu provesti testovi oksidaze i katalaze, koji su oba pozitivna. Ukoliko želimo razlikovati *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* radi se test hidrolize natrijevog hipurata, koji je kod *C. jejuni* pozitivan (18).

Danas su unutar roda *Campylobacter* identificirane 33 različite vrste bakterija.

2000. godine *C. jejuni* postao je prvi u rodu čiji je genom u cijelosti sekvencioniran (19).

*C. jejuni* daleko je najčešći patogen u rodu, na njega otpada 80% svih infekcija kampilobakterom, a i vodeći je uzročnik bakterijskog gastroenterokolitisa u svijetu (20,21).

Uz *C. jejuni*, infekcije gastrointestinalnog sustava u ljudi uzrokuje i bakterija *C. coli*, dok *C. fetus* češće uzrokuje ekstraintestinalne infekcije u imunokompromitiranih pacijenata.

*Campylobacter* spp. osjetljiv je na visoke temperature i uobičajena dezinfekcijska sredstva, tako da ga se može uništiti pasterizacijom mlijeka, odgovarajućom termičkom obradom mesa i kloriranjem vode (20,22).

Prirodno stanište kampilobaktera je probavni sustav ptica i sisavaca. Kod životinja rijetko uzrokuje bolest, dok kod ljudi uzrokuje zoonozu (bolest koja se na čovjeka prenosi sa životinja i proizvoda životinjskog podrijetla) koju nazivamo kampilobakterioza. Put prijenosa zaraze na čovjeka je feko-oralan, a izvor zaraze su proizvodi životinjskog porijekla, kao na primjer meso (perad, svinjetina, junetina), mesne prerađevine, nepasterizirano mlijeko i mliječni proizvodi i jaja. Zaraza je moguća i preko vode te direktnim kontaktom sa zaraženim čovjekom ili kućnim ljubimcem (18).

Bakterija se u ljudski organizam unosi oralnim putem. Dijelovi crijeva najčešće zahvaćeni infekcijom su jejunum i ileum te kolon. Kad se nađe u crijevima, bakterija adherira na sluznicu i penetrira u stijenku, stvarajući lokanu upalu i razarajući sluznicu crijeva. Većina sojeva producira toksin pod nazivom CDT (engl. cytolethal distending toxin) koji inducira smrt epitelnih intestinalnih stanica, onemogućuje njihovu diobu, olakšava translokaciju bakterija kroz sluznicu i aktivira imunološki odgovor (23).

*Campylobacter* je osjetljiv na želučanu kiselinu pa je infektivna doza relativno visoka, većinom je za razvoj infekcije potrebno oko 10.000 bakterija. No pacijentima na terapiji antacidima, koji povisuju želučani pH, je količina uzročnika potrebna za razvoj infekcije značajno smanjena, čak na 800. Iz istog razloga, zaraza je lakše moguća ukoliko hrana ima pufersko djelovanje na želučanu kiselinu ili brzo prolazi kroz želudac (npr. voda i mlijeko).

Inkubacija je kratka, uglavnom traje od dva do pet dana. Bolest se najčešće prezentira kao tipični gastroenterokolitis. Nakon perioda inkubacije, bolest počinje povišenom tjelesnom temperaturom, bolovima u truhu, grčevima i proljevastom stolicom, uz to se može javiti i mučnina i povraćanje (češće kod djece). U 20% oboljelih nalaze se primjese krvi u stolici (20). Nekoliko dana nakon početka simptoma moguća je i pojava osipa, najčešće urtikarijalnog karaktera. Simptomi obično traju između tri i šest dana.

Krvni nalazi oboljelih nisu specifični. Sedimentacija eritrocita je blago povišena, do 30mm/h, te je prisutno skretanje ulijevo, dok je broj leukocita najčešće normalan. U stolici se mogu naći eritrociti i leukociti, a mikroskopskim pregledom obojanog preparata stolice, zbog svoje specifične morfologije, mogu se prepoznati i same bakterije. Najsigurniji dokaz

*Campylobacter* gastroenteritisa je izolacija bakterija iz stolice (22).

Kod imunokompetentnih ljudi, bolest je većinom samoograničavajuća i prolazi kroz pet do sedam dana. U tim slučajevima terapija je simptomatska, preporuča se mirovanje i adekvatna rehidracija. U težim oblicima preporuča se i antimikrobna terapija (20).

*Campylobacter* spp. generalno je osjetljiv na azitromicin, eritromicin, tetracikline i kinolone. Zadnjih nekoliko godina uočava se porast sojeva rezistentnih na kinolone kao što su

ciprofloksacin i levofloksacin (24).

Kampilobakterijski gastroenterokolitis rijetko se komplicira, uglavnom kod novorođenčadi, dojenčadi, male djece, starijih i imunokompromitiranih. Kao komplikacije mogu se javiti bakterijemija i sepsa, hepatitis, kolecistitis i pankreatitis. Kao kasna, imunološki posredovana komplikacija može se javiti reaktivni artritis (25). Guillian-Barreov sindrom jedna je od ozbiljnijih komplikacija kampilobakterioze. Ta postinfekcijska poliradikuloneuropatija javlja se 7 do 21 dan nakon preboljelog gastroenterokolitisa. Točan razlog još nije poznat, ali primijećena je imunološka sličnost antigena O19 *C. jejuni* i sastavnog dijela živčane ovojnice, mijelina (26). Rijetka komplikacija, koja se javlja ukoliko je glavno mjesto infekcije ileum, je i perforacija crijeva (27). Nakon preboljele infekcije primijećena je povećana učestalost sindroma iritabilnog kolona (28). Kliconošтво traje oko mjesec dana nakon rekonvalescencije (29).

Infekcija *Campylobacter* spp. raširene su po cijelom svijetu te je kampilobakter jedan od vodećih uzročnika gastroenterokolitisa, kako u zemljama u razvoju tako i u razvijenim zemljama. Bolest može zahvatiti sve dobne skupine, no epidemiološki podaci pokazuju da više obolijevaju djeca mlađa od pet godina te mladi u dobi od 15 do 24 godine. Češće obolijevaju muškarci nego žene, a infekcije imaju nešto veću incidenciju u kasnim ljetnim i ranim jesenskim mjesecima (od srpnja do listopada). Infekcije se obično javljaju sporadično, u epidemiološki izoliranim slučajevima ili manjim obiteljskim epidemijama, rjeđe se javljaju epidemijski. Smrtnost je od 1 do 3 na 1.000.000 (20).

### **1.3 BAKTERIJEMIJA I MENINGITIS UZROKOVAN BAKTERIJOM**

#### **CAMPYLOBACTER JEJUNI**

Kao što je navedeno u prethodnom odlomku, poznato je da 80% svih kampilobakterioza uzrokuje *C. jejuni*, što ga čini najčešćim patogenom u *Campylobacter* rodu (20,30). On prvenstveno uzrokuje infekcije gastrointestinalnog sustava u ljudi. Rijetko se javlja u

ekstraintestinalnom obliku. Kad je riječ o ekstraintestinalnim infekcijama kampilobakterima najčešće se spominje *C. fetus* (31). Što se tiče *C. jejuni*, njegova se ekstraintestinalna infekcija najčešće prezentira kao prolazna, samoograničavajuća bakterijemija, no u rijetkim slučajevima može doći i do lokaliziranih infekcija kao što su meningitis, septički artritis, endokarditis, peritonitis i kolecistitis (22,32). U rizičnu skupinu za te manifestacije pripadaju; novorođenčad i stariji od 65. godina, osobe muškog spola, pacijenti s podležećom patologijom (npr. ciroza jetre i hematološke bolesti) i imunokompromitirani pacijenti (s HIV infekcijom, oboljeli od alkoholizma, kao i oni s hipogamaglobulinemijom i agamaglobulinemijom) (31,33).

Bakterijemija je pojam koji označava prisutnost živih bakterija u krvi, koja je inače sterilna. To je česta pojava, do koje može doći spontano ili nakon određenih medicinskih postupaka, kao što su uvođenje mokraćnih ili intravaskularnih katetera, nakon stomatoloških zahvata i obrade rane (34). U većini slučajeva prolazi asimptomatski, a od simptoma se najčešće javlja febrilitet. Pojava drugih simptoma, kao što su tahikardija, tahipneja, dodatni porast tjelesne temperature uz zimice i tresavice ili pak hipotermija, ukazuje na težu infekciju, poput sepse i septičnog šoka. Sepsa je klinički sindrom koji nastaje kada organizam pokrene sustavni upalni odgovor na prisutnu bakterijemiju. Septički šok najteži je oblik sepse koji karakterizira perzistentna hipotenzija. O septičkom šoku se govori kada unatoč adekvatne primjene intravenske tekućine središnji arterijski tlak (engl. mean arterial pressure, MAP) ne prelazi 65 mmHg ili ako je kod pacijenta sa sepsom vrijednost laktata viša od 2 mmol/L (35,36) . Druga moguća klinička posljedica bakterijemije je hematogeni rasap uzročnika s posljedičnim uzrokovanjem infekcije na drugim organima. Primjer za to je endokarditis koji najčešće uzrokuju enterokoki, streptokoki ili stafilokoki te višestruki apscesi kao posljedica stafilokokne bakterijemije (37).

Postoje određene skupine pacijenata koje su pod većim rizikom za razvoj bakterijemije i njenih daljnjih komplikacija. To su populacije pacijenta čija je patologija povezana s lošijim imunološkim statusom, a to su oni s aktivnom HIV infekcijom, dijabetičari, pacijenti s



kroničnim bubrežnim zatajenjem na hemodijalizi, transplantirani pacijenti, oni na kroničnoj terapiji kortikosteroidima, aspleničari te pacijenti sa zatajenjem jetre. Pri svakoj sumnji na bakterijemiju, sepsu ili septički šok potrebno je uzeti uzorak krvi za hemokulturu i nakon tog započeti s empirijskom primjenom antibiotika. Ukoliko su hemokulture potvrdile bakterijemiju, nastavak liječenja podrazumijeva deeskalaciju empirijske terapije prilagodbom antibiotika prema rezultatima hemokulture i antibiograma (34).

Bakterijemija uzrokovana *C. jejuni*, iako rijetka, češća je od meningitisa te je bolje dokumentirana u medicinskoj literaturi. Istraživanja su pokazala kako ljudski serum ima baktericidno djelovanje protiv *Campylobacter* spp. te se pretpostavlja da je to razlog niskoj incidenciji bakterijemija i ekstraintestinalnih kampilobakterioza (33). Kao i ostale ekstraintestinalne manifestacije, *C. jejuni* bakterijemija rijetko se javlja u odraslih, imunokompetentnih ljudi. Većina pacijenata ima primarnu bolest u vidu ciroze jetre (sa ili bez hepatocelularnog karcinoma), kroničnog virusnog hepatitisa i raznih malignih hematoloških bolesti (akutne i kronične leukemija, limfoma).

U većini se slučajeva *C. jejuni* bakterijemija prezentira febrilitetom, zimicama i tresavicama te gastrointestinalnim simptomima, no često gastrointestinalni simptomi i izostaju. Učestalost *C. jejuni* bakterijemije bez probavnih simptoma varira od 21 do 60%. Najniža incidencija, od 21% zabilježena je u Finskoj studiji koja je pratila pacijente u periodu od 9 godina (od 1998. do 2007.), dok je u japanskoj studiji iz 2014. godine ona iznosila 28,6%. Finska studija je, također, ustanovili najvišu incidenciju *C. jejuni* bakterijemije kod imunokompetentnih pacijenata, bez podležećih bolesti, koja je iznosila čak 70% dok je u drugim studijama značajno niža (u japanskoj studiji je 28,6%) (38,39). Na temelju tih podataka može se zaključiti da se primarna bakterijemija češće javlja u imunokompromitiranih pacijenata, dok je kod imunokompetentnih pacijenata češća bakterijemija sekundarna gastroenterokolitisu. U svim dokumentiranim slučajevima, bakterijemija je dokazana hemokulturom ili PCR metodom dijagnostike. Kao antibiotici su dani makrolidi (eritomicin, klaritromicin, azitromicin), fluorokinoloni (levofloksacin, ciprofloksacin) i aminoglikozidi (gentamicin). Prognoza

bakterijemije je povoljna, pacijenti se najčešće oporavljaju bez ikakvih posljedica. Svi dokumentirani smrtni slučajevi bili su posljedica primarne bolesti pacijenta.

Opće karakteristike akutnog bakterijskog meningitisa opisane su u odlomku 1.1 (Meningitis). Meningitis uzrokovan *C. jejuni* javlja se rijetko, zahvaćajući uglavnom novorođenčad i odraslu, imunokompromitiranu populaciju. Poznato je da se u novorođenačkoj populaciji meningitis prezentira krajnje nespecifičnom kliničkom slikom, što je slučaj i kod ovog tipa infekcije. Kod odraslih pacijenta klinička slika ovisi o njihovoj razini imunokompromitiranosti, no najčešće se infekcija prezentira kao tipični akutni bakterijski meningitis.

Osim kliničke prezentacije, za postavljanje dijagnoze bitni su i laboratorijski nalazi, ponajprije nalazi krvi i cerebrospinalnog likvora, koji se, ukoliko nema kontraindikacija, rade svakom pacijentu sa sumnjom na infekciju središnjeg živčanog sustava. Kao i kod ostalih oblika meningitisa, ključna terapija su antibiotici. Kako je navedeno u odlomku 1.2, za *C. jejuni* se najčešće primjenjuju makrolidi (azitromicin i eritromicin), tetraciklini i kinoloni. Kada je riječ o ovako rijetkom obliku bolesti ne postoje određene smjernice za antibiotsku terapiju te se primarno pri sumnji na akutni bakterijski meningitis daje klasična empirijska terapija, koja se potom prilagodi prema nalazu antibiograma. Klinička slika, dijagnostika i terapija meningitisa uzrokovanog *C. jejuni* detaljnije je prikazana u odlomku 3. (Rasprava).

#### **1.4 16S rDNA PCR DIJAGNOSTIKA**

Lančana reakcija polimeraze (engl. Polymerase Chain Reaction, PCR) metoda je kojom se kratki fragmenti molekule DNA, u in vitro uvjetima, umnažaju u veliki broj identičnih kopija. Tu metodu otkrio je i prvi put opisao Kary Mullis 1983. godine. Njegovo otkriće unijelo je revoluciju u svijet znanosti, prvenstveno molekularne biologije, ali i šire, a zbog njega je i 1993. godine dobio Nobelovu nagradu za kemiju.

Za izvođenje reakcije potreban je uzorak DNA, odgovarajuće početnice (engl. primeri), termostabilna DNA-polimeraza (Taq polimeraza), odgovarajući reakcijski pufer za DNA-

polimerazu i smjesa dNTP nukleotida. Dio molekule DNA koji se želi umnožiti određuje se početnicama. To su kratke, oligonukleotidne sekvence komplementarne krajevima ciljanog DNA fragmenta. Početnicama pokreću reakciju pomoću enzima DNA polimeraze, koja na osnovi zadanog lanca DNA sintetizira novi, komplementarni lanac. Veličina sintetiziranog dijela DNA molekule odgovara dužini koju omeđuju izabrane početnice. Reakcija se odvija u posebnom aparatu pod nazivom termocikler koji automatski i precizno kontrolira promjene temperature tijekom ciklusa. U ciklusu amplifikacije postoje tri osnovne faze; faza zagrijavanja (na 94 do 96°), faza hlađenja (na 40 do 60°) i faza ponovnog zagrijavanja (na 75°) (40).

Polimerazna lančana reakcija provodi se u nekoliko ciklusa. Kroz cikluse se količina dobivene DNA eksponencijalno povećava. Zahvaljujući tome moguće je dobiti milijun kopija točno određene sekvence DNA za svega nekoliko sati.

Mogućnosti primjene PCR-a su velike te je ona metoda izbora u molekularnoj dijagnostici. Moguće ju je primjenjivati samostalno ili kao metodu koja treba osigurati dovoljnu količinu DNA za daljnje postupke kao što su hibridizacija i sekvencioniranje. U medicini se PCR primarno koristi u genetici, onkologiji, infektologiji, ginekologiji i porodništvu, farmakogenetici i sudskoj medicini.

Opisana metoda PCR-a tijekom godina dobila je mnoge modifikacije i unapređenja. Jedno od njih je i 16S rDNA PCR metoda dijagnostike. 16S rDNA je gen zaslužan za sintezu 16S rRNA, dijela manje podjedinice ribosoma, 30S. Njega posjeduju samo prokariotski organizmi te je stoga idealan za analizu mikrobiološkog genetskog materijala. Sastoji se od konzerviranih i hipervarijabilnih područja. Analizom tih hipervarijabilnih područja utvrđeno je da su visoko podudarna među istom vrstom prokariotskih organizama, što nam omogućuju identifikaciju istih (41). Upravo zbog te visoke stope podudarnosti i specifičnosti te činjenice da je evolucijska promjena te regije spora pa je samim time i gen dobro konzerviran, danas je to jedna od najkorištenijih metoda u filogenetskim istraživanjima i taksonomiji, a našla je

svoju primjenu i u medicinskoj mikrobiologiji (42). Metodu 16S rDNA analize 90-ih godina razvili su i usavršili Carl Woese i George E. Fox (43).

Rezultate dobivene sekvencioniranjem 16S rDNA moguće je usporediti s nekoliko postojećih baza podataka (npr. EzBioCloud) te na taj način identificirati bakteriju prisutnu u kliničkom uzorku. U posljednjem desetljeću 16S rDNA sekvencioniranje zauzelo je ključnu ulogu u znanosti. Njena važnost je u tom što omogućuje preciznu i brzu identifikaciju bakterijskih izolata iz kliničkih uzoraka, što je u kliničkom radu neprocjenjivo. Posebnu važnost ima u identifikaciji bakterijskih infekcija s atipičnom kliničkom slikom, rijetkih bakterijskih infekcija, onih s velikim zahtjevima za rast u staničnoj kulturi ili onih čiji je rast spor te kod infekcija gdje je kultura negativna ili su rezultati potrebni u što kraćem roku. Zbog napomenutih prednosti taj način dijagnostike unio je revoluciju i u mikrobiološku taksonomiju. Vrste koje se do sada nisu mogle uspješno kultivirati i opisati sada su otkrivene, a došlo je čak i do reklasifikacije određenih bakterija u posve nove rodove (44).

Iz uvoda se saznaje kako je *C. jejuni* najčešći uzročnik akutnih bakterijskih gastroenterokolitisa u razvijenim zemljama svijeta. Te infekcije većinom prolaze same od sebe, ne stvarajući komplikacije i ne ostavljajući posljedice. Upravo zbog te opće poznate slike kampilobakterioza cilj ovog rada bio je prikazati *C. jejuni* u nešto drukčijem svjetlu, kao uzročnika gnojnog bakterijskog meningitisa. Imajući na umu kako je do sada u svijetu poznat i dokumentiran ograničen broj takvih infekcija, ovaj prikaz slučaja od posebnog je interesa. Također, s obzirom na to da je u slučaju opisane pacijentice korištena metoda 16S rDNA dijagnostike, koja posljednjih godina zauzima ključnu ulogu u dijagnostici ovakvih i sličnih hitnih medicinskih stanja, dodatni cilj ovog rada bio je istaknuti kliničku primjenu i važnost te dijagnostike.

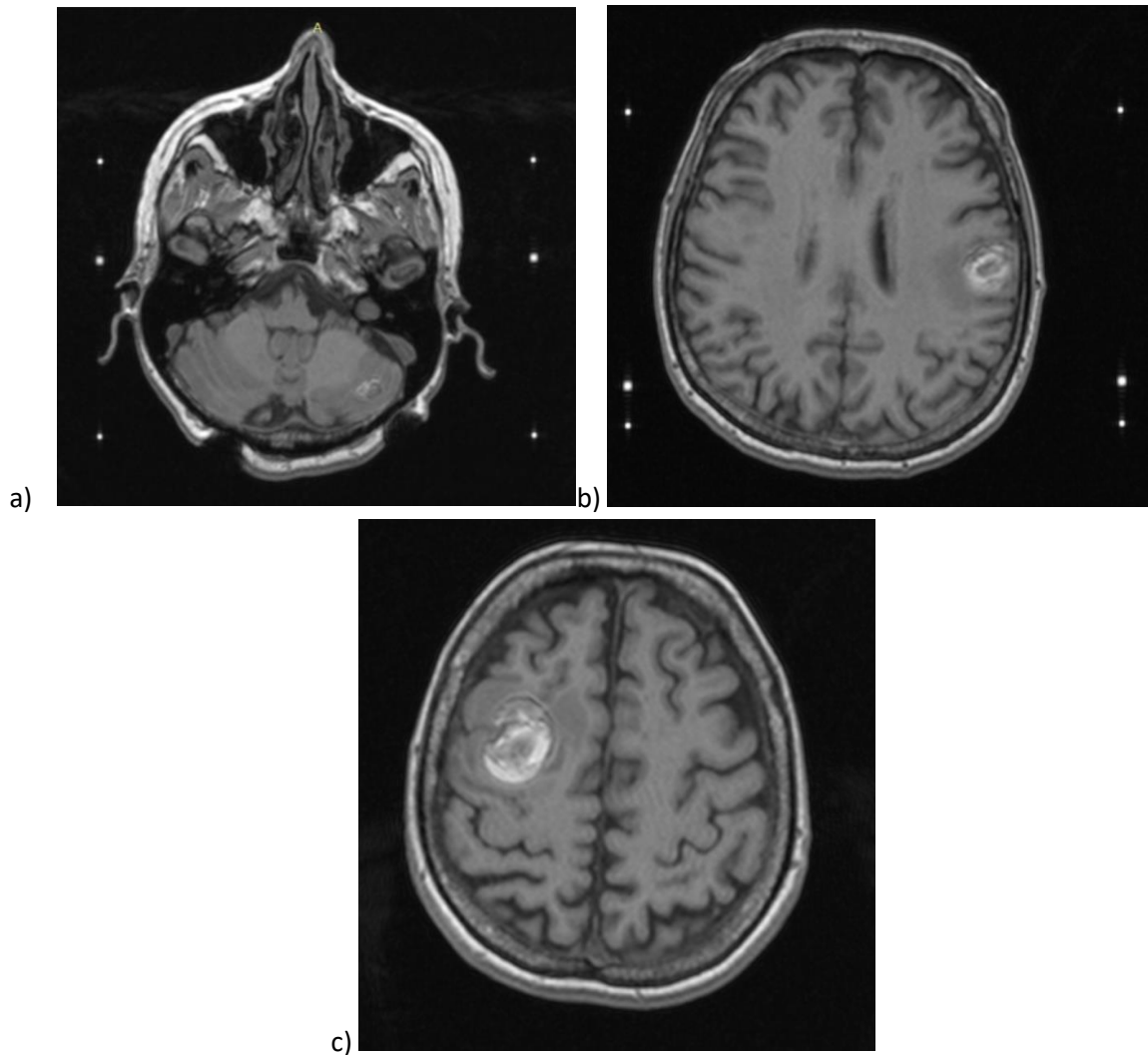
## 2. PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentica u dobi od 62. godine upućena je 20. studenog 2017. god. iz OBHP-a KBC-a Zagreb u Kliniku za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu sa sumnjom na bakterijski meningitis.

Pacijentica je 13. studenog počela imati probavne simptome u obliku vodenastih stolica, bez primjesa krvi i sluzi. Dijarealne tegobe su trajale dva dana i za to vrijeme nije bila febrilna, niti je imala kakve druge simptome. Kako je dan prije početka navedenih simptoma bila na kontrolnom CT-u abdomena s primjenom kontrasta, proljevaste stolice su tada pripisane nuspojavi radiološkog kontrasta. Od 15. studenog postaje febrilna, najviše do 39°C, uz tresavice i smetenost. Dva dana ranije započeta je peroralna terapija ciprofloksacinom, 500 mg svakih 12h. Na dan primitka u Kliniku bolesnica je izvan verbalnog kontakta.

U svibnju 2017. godine pacijentici je dijagnosticiran adenokarcinom bronha, smješten u lijevom plućnom krilu. U trenutku postavljanja dijagnoze karcinom je već metastazirao u mozak. Magnetskom rezonancom mozga su u svibnju 2017. pronađene tri metastaze; obostrano u parijetalnom režnju i lijevo u cerebelumu. MR prikazi vidljivi su na slici 1. Nakon dijagnoze indicirano je radiokirurško liječenje navedenih metastaza Gamma knifeom, koje je i provedeno u KBC Zagreb u lipnju 2017. god. Poslije radiokirurške terapije pacijentica je počela primati kemoterapiju. Protokol kemoterapije sastojao se od cisplatine i paklitaksela. U kolovozu 2017. napravljen je MSCT toraksa na kojem je i dalje vidljiva tumorska tvorba s centralnom zonom nekroze, uočeno je da tumor infiltrira krvne žile, ali nije nađena lokalna progresija. U listopadu 2017. stanje pacijentice se pogoršalo, u vidu snažnih glavobolja i mučnine. Učinjen je kontrolni MR mozga na kojem je utvrđeno smanjenje radioterapijski tretiranih metastaza, no u desnoj okcipitalnoj regiji uočena je nova lezija veličine 4cm praćena perifokalnim edemom te je stoga uvedena kortikosteroidna sistemska terapija. Pogoršanje stanja pacijentice pripisuje se novootkrivenoj metastazi i započeta je antiedematozna terapija deksametazonom, 8 mg intravenski svakih 12h. Tijekom listopada

2017. proveden je novi ciklus stereotaksijske radioterapije, kojom se ciljalo novootkrivena okcipitalna metastaza. Od kronične terapije pacijentica uzima metilprednizolon peroralno 48mg jednom na dan, okskarbamazepin od 300 mg svakih 12h h te tramadol 50 mg po potrebi.



**Slika 1.** MR prikazi pacijentice s moždanim metastazama karcinoma pluća.

Svibanj 2017, T1 mjereno vrijeme u transverzalnoj ravnini.

- a) presjek kroz bazu lubanje, vidljiva metastaza cerebelarno lijevo
- b) presjek kroz središnji dio mozga u visini lateralnih komora, vidljiva metastaza subkortikalno, parijetalno lijevo, rubno postkontrastno imbibirana
- c) presjek visoko parijetalno, vidljiva metastaza subkortikalno, parijetalno desno, rubno postkontrastno imbibirana

Iz životne anamneze doznaje se da je pacijentica po zanimanju liječnik, radiolog. Dugogodišnji je pušač, ne konzumira alkohol ni narkotike. Iz epidemiološke anamneze saznaje se da bolesnica nema kontakt sa životinjama te da je slučaj epidemiološki izoliran. Zbog dijagnoze maligne bolesti bolesnica često boravi u zdravstvenim ustanovama. Redovito je cijepljena prema kalendaru Republike Hrvatske, a nedavno nije primila nikakvo novo cjepivo. Alergije na lijekove nisu poznate.

Pri prijemu na Kliniku, pacijentica je bila subfebrilna (37.2°), tahipnoična (RF 28/min), tahikardna (cp 106) i normotenzivna (120/84 mmHg), a saturacija bez suplementacije kisikom je iznosila 89%. Bolesnica je soporozna (GCS=8; E2, V1, M5) i imala je pozitivne meningealne znakove. Uz to je imala i pozitivni Babninski refleks lijevo, a ostatak kliničkog pregleda bio je bez osobitosti. Zbog teškog poremećaja svijesti u sklopu meningitisa pacijentica je primljena u Jedinicu intenzivnog liječenja. Bolesnica je intubirana zbog daljnjeg pogoršanja stanja svijesti i atelektaze desnog pluća te je mehanički ventilirana.

U tijeku hospitalizacije je učinjen CT mozga. Nalaz CT-a je bio u skladu s osnovnom bolesti pacijentice i s prijašnjim nalazima te nije pokazivao ikakve promjene upalnog karaktera. CT prikazi vidljivi su na slici 2.



**Slika 2.** CT prikazi pacijentice s moždanim metastazama karcinoma pluća. Prosinac 2017.

U prozoru za meke česti okcipitalno, desno, parasagitalno, kortiko/subkortikalno vidljiva hipodenzna trokutasta, oštro ograničena zona malacije vezana uz okcipitalni rog desne lateralne komore koja odgovara postiradijacijskoj malaciji.

Mediosagitalne strukture su medioponirane. Ne vide se promjene upalnog karaktera

Nalazi laboratorijskih pretraga učinjenih pri prijemu pokazali su povišeni CRP (357 mg/L), leukocitozu s naglašenom neutrofilijom (13,7 L, 93% N) te anemiju (Hgb 128 g/L). Rezultati laboratorijskih pretraga u tijeku hospitalizacije prikazani su u Tablici 1.

Napravljena je i lumbalna punkcija te je analiza cerebrospinalnog likvora pokazala pleocitozu s dominacijom polimorfonukleara (95%), proteinorahiju, visoku koncentraciju laktata te nisku koncentraciju glukoze i klorida, nalaz analize cerebrospinalnog likvora prikazan je u Tablici 2. Napravljen je Gram-preparat sedimenta likvora u kojem nisu viđeni mikroorganizmi. Likvor je poslan na kultivaciju.



**Tablica 1** Laboratorijski nalazi krvi pacijentice s gnojnim meningitisom

	<b>20.11. (s KBC Zagreb)</b>	<b>20.11. (prijem)</b>	<b>27.11.</b>	<b>1.12.</b>	<b>Referentne vrijednosti</b>
<b>C-reaktivni protein (CRP)</b>	181,7	357,4	9,7	5,0	<5 [mg/L]
<b>Leukociti</b>	19,6	13,7	12,1	14,1	4-10 [ $\times 10^9/L$ ]
<b>Neutrofili</b>	92	93	89	93	45-70 [%]
<b>Trombociti</b>	318	283	293	270	100-400 [ $\times 10^9/L$ ]
<b>Eritrociti</b>	4,67	4,14	3,94	4,51	4,4-5,8 [ $\times 10^{12}/L$ ]
<b>Hemoglobin</b>	139	128	120	141	140-180 [g/L]
<b>Bilirubin</b>	nije rađeno	8	11	nije rađeno	3-20 [ $\mu\text{mol}/L$ ]
<b>Alanin-aminotransferaza (ALT)</b>	66	48	27	nije rađeno	12-48 [U/L]
<b>Aspartat- aminotransferaza (AST)</b>	nije rađeno	35	15	nije rađeno	11-38 [U/L]
<b>Gama- glutamiltransferaza (GGT)</b>	nije rađeno	78	73	nije rađeno	11-55 [U/L]
<b>Laktat dehidrogenaza (LDH)</b>	nije rađeno	255	283	nije rađeno	<241 [U/L]

**Tablica 2** Laboratorijski nalaz cerebrospinalnog likvora pacijentice s gnojnim meningitisom

Cerebrospinalni likvor	20.11. (s KBC Zagreb)	21.11.	23.11.	Referentne vrijednosti
Broj stanica	49302	38400	3600	0-5 [/ mm <sup>3</sup> ]
Polinukleari	88	95	62	0-100 [%]
Mononukleari	12	5	38	0-100 [%]
Broj eritrocita	234000	53760	8400	0-2 [/ mm <sup>3</sup> ]
Proteini	4,99	6,64	3,91	0,17-0,37 [g/L]
Glukoza	0,1	0,1	2,2	2,49-4,44 [mmol/L]
Laktati	21,7	15,75	13,12	1,10-2,20 [mmol/L]
Kloridi	90	109	114	115-129 [mmol/L]

Na temelju kliničkog statusa i laboratorijskih nalaza bolest je prepoznata kao bakterijski meningitis te je odmah pri prijemu u JIL započeta empirijska intravenska terapija koja se sastojala od 2g meropenema i 1g vankomicina svakih 8h uz antiedematoznu terapiju; deksametazon 8mg svakih 6h i furosemid 10mg svakih 12h i suportivne mjere (paracetamol, niskomolekularni heparin, esomeprazol, karbamazepin i levetiracetam).

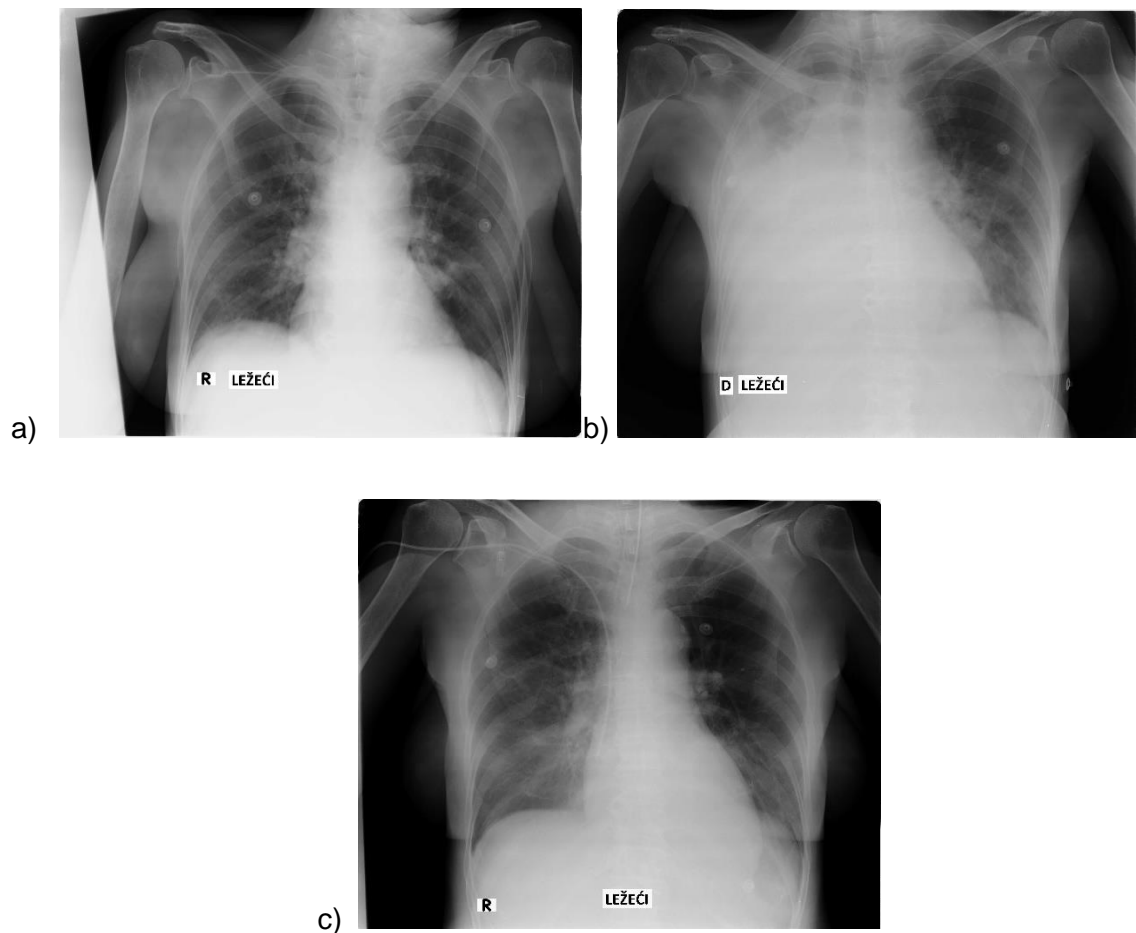
Kako je Gram-preparat likvora bio negativan, učinjene su ciljane PCR pretrage iz likvora na *Neisseriu meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Listeriu monocytogenes* koje su bile negativne. Istog dana, uzorak likvora poslan je i na 16S rDNA analizu koja je nakon nekoliko sati detektirala *C. jejuni/coli*. Hemokulture uzete pri

prijemu su nakon 48h pokazale porast bakterija koje su kasnije identificirane kao *Campylobacter*. Bakterija je identificirana kao *C. jejuni* na temelju hipuratnog testa koji je bio pozitivan. Učinjen je antibiogram koji je pokazao rezistenciju na ciprofloksacin te osjetljivost eritromicin, meropenem i tetraciklin. Nakon što je nalaz 16SrDNA utvrdio uzročnika nastavljeno je liječenje meropenemom kroz ukupno 22 dana.

Učinjena je daljnja obrada u pogledu imunodeficijencije – bolesnica je bila anti-HIV negativna, nalaz serumskih imunoglobulina je bio u granicama normale te nisu nađeni drugi znakovi imunodeficijencije.

Tijekom boravka na JIL-u sljedećih nekoliko dana učinjeni su EKG, EEG, UZV abdomena i urotrakta. EKG je pri prvotnom snimanju bio bez osobitosti no drugi dan boravka u JIL-u (21. studenog) pacijentica je razvila paroksizmalnu supraventrikularnu tahikardiju do 180/min. Kao prva terapijska opcija započeta je masaža karotidnog sinusa, no ona nije uspjela zaustaviti tahikardiju. Potom su dani verapamil i amiodaron te se ritam konvertirao natrag u sinusni. Učinjeni EEG nalaz bio je difuzno iregularan i usporen te obostrano temporalno iritativno promijenjen. UZV abdomena i urotrakta bio je bez osobitosti.

Zbog atelektaze desnog pluća, nakon intubacije, učinjena je terapijska bronhoskopija, a stanje dišnog sustava praćeno je redovitim kontrolnim rendgenskim snimkama pluća, koje su prikazane na slici 3. Nakon spomenutih intervencija, došlo je do poboljšanja stanja svijesti i poboljšanja respiratornog statusa te je bolesnica sutradan ekstubirana.



**Slika 3.** Anteroposteriorna RTG snimka toraksa:

- a) 20.11. (dan prijema) – blago proširen, medioponiran medijastinum
- b) 23.11. – značajno pogoršanje intratorakalnog statusa u vidu pluralnog izljeva i opsežne atelektaze desnog plućnog krila, uz oskudno ventiliran parenhim gornjeg desnog režnja i pomak medijastinalnih struktura u desno
- c) 24.11. – gotovo potpuna regresija atelektaze desnog plućnog krila, medijastinum ponovno medioponiran

Kako se stanje pacijentice stabiliziralo, 30. studenog premještena je na klinički odjel, gdje ostaje do otpusta kući. Do kraja hospitalizacije pacijentica je afebrilna, budna, urednog kardiovaskularnog i respiratornog statusa. Povremeno je dezorijentirana, žali se na glavobolje i slabiji vid na desno oko. Bolesnica je otpuštena kući nakon 23 dana hospitalizacije, uz Karnofsky performance status 50%.

Bolesnica je po otpustu iz bolnice bila stabilna sve do 18. prosinca kada je hospitalizirana u drugoj ustanovi. Tamo je 31. prosinca preminula zbog progresije maligne bolesti, bez znakova relapsa meningitisa.

### 3. RASPRAVA

U ovom radu prikazan je slučaj imunokompromitirane pacijentice s bakterijskim meningitisom.

Bolest se prezentirala kao tipični akutni bakterijski meningitis, no 16S rDNA metodom dijagnostike je iz uzorka likvora za 24h detektiran rijedak uzročnik infekcije, *Campylobacter jejuni*.

*C. jejuni* bakterija primarno je poznata po infekcijama gastrointestinalnog sustava te se kao uzročnik infekcije središnjeg živčanog sustava javlja rijetko. U medicinskoj literaturi dokumentirano je tek 16 takvih slučajeva; 13 u novorođenačkoj populaciji, 1 u dojenačkoj i 2 kod odraslih pacijenata.

Za potrebe ovog rada važno je istaknuti razvoj taksonomije ove bakterijske vrste koja je definirana kao *Campylobacter* '70.-tih godina prošlog stoljeća. Iako su kampilobakteri kao bakterijski rod prvi put opisani 1886. godine, sve do 1963. godine su bili poznati kao organizmi nalik rodu *Vibrio* te su se vodili pod nazivom *Vibrio fetus*. Taj naziv im je dan zbog morfološke sličnosti rodu *Vibrio* i zato što su, 1913. godine, prvi put izolirani iz pobačenih fetusa. Tek su Sebald i Veron 1963. godine predložili ime *Campylobacter*, a rod su dalje taksonomski razradili Veron i Chatelain 1973. godine, imenujući četiri glavne vrste u rodu; *C. fetus*, *C. coli*, *C. jejuni* i *C. sputorum* (45). Ovu taksonomsku nejasnoću treba imati na umu pri analizi radova i prikaza slučajeva pisanih prije tog vremena. Neki od radova su nakon uvođenja nove taksonomije retrospektivno ponovno analizirali uzročnike. Primjer je rad grupe francuskih autora iz 1971. koji opisuje slučaj dojenčeta s hidrocefalusom koje je u dobi od 6. mjeseci razvilo meningitis. Prvotno je kao uzročnik identificiran *V. fetus*, a retrospektivno je identificiran kao *C. jejuni/coli* (46).

Pacijentica iz našeg prikaza po dobi ne pripada u populaciju s povećanim rizikom za obolijevanje od bakterijskog meningitisa jer, kao što je spomenuto, većina se opisanih

slučajeva meningitisa uzrokovanog *C. jejuni* javlja u pedijatrijskoj populaciji, točnije u novorođenčadi. No pri uvidu u njenu anamnezu postaje jasno da zbog dijagnoze metastatskog karcinoma pluća te kemoterapije i radioterapije kojoj je u više navrata podvrgnuta pripada u kategoriju imunokompromitiranih pacijenta, čime je pod većim rizikom za obolijevanje od cijelog niza infekcija pa tako i od gnojnog bakterijskog meningitisa. Upravo skupina imunokompromitiranih je druga skupina dokumentirana u opisima ove bolesti. Treća skupina s povećanim rizikom su pacijenti podvrgnuti neurokirurškom liječenju te oni koji imaju ugrađen sustav za odvodnju likvora s ventrikulskim kateterom (47,48).

*C. jejuni* meningitis većinom se javlja u epidemiološki izoliranim slučajevima. Samo je u jednoj prilici zabilježena nozokomijalna epidemija koja je 1984. zahvatila 11 novorođenčadi na perinatalnom bolničkom odjelu u francuskom gradu Laonu (32).

Klinička slika infekcije primarno ovisi o dobi pacijenta. U novorođenačkoj populaciji simptomi su nespecifični. U svim do sada objavljenim slučajevima pacijenti su bili febrilni. Samo je jednom pacijentu, muškom novorođenčetu u dobi od 15 dana, to bio jedini simptom. Ostali su se pacijenti uz febrilitet prezentirali i letargijom, somnolencijom, inapetencijom i odbijanjem hrane. Ostali simptomi, koji su se javili samo u manjeg broja pacijenata, su iritabilnost, hipotonija, konvulzije, napetost velike fontanele kao posljedica povećanog intrakranijalnog tlaka, žutica, proljev i povraćanje. Bitno je napomenuti kako je samo dvoje pacijenata imalo proljevaste stolice, dok većina nije imala nikakve simptome vezane uz gastrointestinalni sustav. Pri detaljnom uzimanju anamneze kod velikog broja slučajeva otkriveno je da je majka ili neki drugi član obitelji imao probavne simptome; najčešće u obliku nekoliko vodenastih stolica u periodu trećeg tromjesečja trudnoće ili nekoliko dana poslije poroda. No kako slučajevi nisu detaljnije infektološki obrađivani možemo samo nagađati o tome jesu li to bili blagi gastroenteritisi uzrokovani kampilobakterom ili je riječ o slučajnoj podudarnosti (32,49,50). Ipak, podatak o pozitivnim epidemiološkim anamnezama iznova upućuje na važnost pravilne higijene u sprečavanju širenja zaraza koje se prenose feko-oralnim putem.

Kada je riječ o odrasloj populaciji, do sada su u literaturi opisana samo dva slučaja meningitisa uzrokovanog *C. jejuni*. Prvi slučaj, iz 1980. godine, opisuje pacijenta u dobi od 34. godine, kojem je nakon operacije neuroblastoma s moždanom lokalizacijom u 5. godini života postavljen kateter u ventrikulskom moždanom sustavu. Pacijent je 29 godina kasnije, na putu u Skandinaviju, dobio akutnu infekciju SŽS-a te se iz kulture likvora detektirao *C. jejuni* (48). Drugi slučaj, iz 1999. godine, opisuje pacijenta u dobi od 41. godinu koji je zbog posljedica alkoholizma zadobio traumu glave te je bio podvrgnut neurokirurškom operativnom zahvatu. Pet dana poslije operacije je razvio kliničku sliku akutnog bakterijskog meningitisa. Kasnije je iz kulture likvora detektiran *C. jejuni* (47).

Kod opisanih pacijenata bolest se u prezentirala simptomima tipičnim za akutni bakterijski meningitis, a tako je bilo i u slučaju prikazanom u ovom radu. Svi pacijenti imali su povišenu tjelesnu temperaturu i poremećeno stanje svijesti, a pri kliničkom pregledu utvrđeni su i pozitivni meningealni znakovi, prvenstveno nugalni rigiditet. Dvoje pacijenata imalo je probavne simptome, u vidu povraćanja i proljeva. Pacijentica prikazana u ovom radu je pet dana prije početka simptoma infekcije SŽS-a imala proljevaste stolice koje su trajale tri dana. Kako je dan prije početka proljevastih stolica bila na kontrastnoj CT pretrazi, ne može se sa sigurnošću tvrditi je li bila riječ o gastroenterokolitisu uzrokovanom kampilobakterom ili o nuspojavi kontrastnog sredstva. Poznato je kako je proljev jedna od češćih nuspojava primjene radioloških kontrastnih sredstava (51).

Laboratorijski nalazi odraslih pacijenata također su bili tipični za bakterijski meningitis. U krvi je bila prisutna leukocitoza s naznačenom neutrofilijom, a tamo gdje je rađen, CRP je bio povišen. Lumbalnom punkcijom utvrđena je pleocitoza s dominacijom polimorfonukleara, prisutnost eritrocita, proteinorahija i snižena koncentracija glukoze. Laboratorijski nalazi pacijenata iz pedijatrijske populacije bili su manje tipični. Iako je u većini slučajeva u krvi detektirana leukocitoza s naznačenom neutrofilijom, a u likvoru pleocitoza s dominacijom polimorfonukleara, proteinorahija i snižena koncentracija glukoze u uzorku likvora, u jednog



pacijenta nalaz krvi bio je u granicama normale, dok je u dvoje pacijenata likvor pokazivao pleocitozu, ali s dominacijom limfocita.

U svim prikazanim slučajevima atipični uzročnik detektiran je iz kulture cerebrospinalnog likvora. Poznato je da *Campylobacter* spp. ima posebne zahtjeve za rast. Ukoliko ih se želi kultivirati, potrebno ih je inkubirati na selektivnim hranjivim podlogama, u mikroaerofilnoj atmosferi, pri temperaturi od 37 do 42°. Kultivacijom se dobiju karakteristične staklaste, razlivene kolonije. Kako je *C. jejuni* jedini uzročnik izoliran iz uzoraka likvora, nakon standardnog kultiviranja od 2 do 3 dana sve su kulture bile negativne te se onda rutinski produžila kultivaciju i prilagođeni su uvjeti, ne bi li se povećala mogućnost detekcije uzročnika.

Ovaj slučaj poseban je po tom što je kod pacijentice uz kulturu likvora, uzorak poslan i na 16S rDNA dijagnostiku, koja je prva detektirala uzročnika, unutar 24h. U slučaju iz 1999. godine također je korištena molekularna metoda dijagnostike, dok je u ostalim slučajevima jedina metoda dijagnostike bila kultura likvora. Od molekularne dijagnostike, u slučaju iz 1999., koristili su standardnu PCR analizu i to kao potvrdnu metodu, nakon što je kultura likvora već dokazala uzročnika. Znajući uzročnika kojeg traže, koristili su početnice specifične za *C. jejuni*, *C. coli* i *C. upsaliensis*. Tom metodom detektirali su *C. jejuni* u likvoru i krvi (47). Pri analizi dijagnostičkih metoda treba imati na umu kako su svi drugi dokumentirani slučajevi *C. jejuni* meningitisa s kraja 20. stoljeća, kada su se ove novije, molekularne metode dijagnostike tek počele razvijati.

Danas je još uvijek standard u dijagnostici meningitisa mikroskopska analiza i kultura cerebrospinalnog likvora. No ta metoda ima nekoliko nedostataka. Period do dobivanja rezultata u prosjeku iznosi 24 do 48h, a dodatno se produžuje ako je broj mikroorganizama u likvoru nizak. Kako su bakterijski meningitisi teške, po život opasne infekcije, kod njih, kao i kod ostalih hitnih medicinskih stanja, ključ je uspješnog liječenja u brzini postavljanja točne dijagnoze i početka adekvatne antibiotske terapije. Upravo je brzina dobivanja rezultata

ključna prednost 16S rDNA dijagnostike. Kako je poznato iz dosad objavljenih radova, a i iz ovdje prikazanog slučaja, rezultati se mogu dobiti unutar 24h od uzimanja uzorka. Brzom dijagnostikom, a time i brzom primjenom adekvatne antibiotske terapije, dokazano se smanjuje mortalitet i naknade komplikacije i posljedice bolesti (1,16). Osjetljivost kulture likvora pri dijagnosticiranju bakterijskog meningitisa iznosi 78,1%, dok je osjetljivost 16S rDNA metode 91,7% (52,53). Uz to, istraživanja su pokazala da je 16s rDNA dijagnostika superiornija od kulture likvora ukoliko je antibiotik dan prije lumbalne punkcije. Razlog je u tom što detektira i žive i mrtve uzročnike (11). Pokazala se korisnom i u slučajevima kada su kulture likvora opetovano negativne, a pacijent ima kliničku sliku bakterijskog meningitisa. Razlog opetovano negativnim kulturama može biti u specifičnim ili pojačanim zahtjevima za rast mikroorganizama, a taj problem se ovom metodom dijagnostike zaobilazi. Naravno, 16s rDNA metoda dijagnostike ima i svoje nedostatke. Glavni nedostatak, zajednički svim PCR metodama mikrobiološke dijagnostike, je nemogućnost dobivanja antibiograma. Kako je rezistencija uzročnika na antibiotike jedan od glavnih izazova medicine u današnje doba, antibiogrami su ključan alat pri određivanju terapijske kod bakterijskih infekcija. Uz to, kao i kultura, PCR dijagnostikom moguće je detektirati mikroorganizme koji su kontaminirali uzorak i time dati lažno pozitivne rezultate. Nadalje, određene mikroorganizme teže je detektirati ovom metodom. Istraživanja su pokazala da osjetljivost do neke mjere korelira s brojem kopija 16S rRNA gena. Tako npr. *Mycoplasma pneumoniae* ima samo jednu kopiju gena te ju je zato teže detektirati. *Borrelia* spp., također, ima smanjen broj kopija tog gena. Tako da ako postoji sumnja da su upravo ove bakterije uzročnici infekcije SŽS-a, preporuča se napraviti i kulturu likvora (53).

S obzirom da se radi o infekciji burnog tijeka, brzina početka terapije od vitalne je važnosti. Do dolaska rezultata mikrobiološke analize likvora i antibiograma, daje se empirijska antibiotska terapija. Kako se pri davanju empirijske terapije vodi računa o najčešćim uzročnicima, koji primarno ovise o dobnoj skupi, u prikazanim slučajevima dane su različite kombinacije antibiotika. *C. jejuni* je osjetljiv na većinu beta-laktamskih antibiotika

koji su sastavnica svih protokola empirijskog liječenja bakterijskih meningitisa te su zato dokumentirani *C. jejuni* meningitisi liječeni različitim antimikrobnim sredstvima (kloramfenikol, meropenem, gentamicin, cefotaksim i ampicilin). No, treba naglasiti da ceftriakson, koji je prvi antibakterijski lijek u svim smjernicama za liječenje bakterijskih meningitisa, nije terapijska opcija za liječenje infekcija prouzročenih *Campylobacterom* (54). U prikazanom slučaju, empirijska terapija sastojala se od meropenema i vankomicina.

Ono što je interesantno u ovom prikazu je i nalaz antibiograma, koji je pokazao da je uzročnik osjetljiv na tetraciklin i eritromicin, ali rezistentan na ciprofloksacin. Rezistencija *C. jejuni* na ciprofloksacin dokumentirana je u brojnim slučajevima. Studija iz Njemačke pokazala je da rezistencija na ciprofloksacin iznosi 45,1%, rađeno na 144 kliničkih izolata (55). Slične rezultate dobila je i studija iz Poljske, čiji je postotak rezistencije iznosio 55.9%, rađeno na 102 kliničkih izolata (56). Dok je studija iz Španjolske pokazala puno veći postotak rezistencije, od čak 81%, rađeno na 909 kliničkih izolata (57). Interesantno je da je u Australiji zabilježen iznimno nizak postotak rezistencije na ciprofloksacin i ostale fluorokinolone. On je iznosio samo 2%, rađeno na 585 kliničkih izolata (58). Objašnjenje za ovu veliku razliku između kontinenata je u širokoj upotrebi te skupine antibiotika u veterinarskoj medicini, posebice u peradarstvu. Istraživanja su pokazala veliki stupanj korelacije između količine korištenja fluorokinolona i postotka rezistencije na iste. To dodatno podupire i činjenica da je u Australiji korištenje fluorokinolona na skupinama životinja koje se koriste u svrhu prehrane zabranjeno, dok u zemljama Europske Unije ta zabrana ili ne postoji ili je tek nedavno uvedena te učinci na antimikrobnu rezistenciju još nisu vidljivi.

Kao što je spomenuto u odlomku 1.2. ovog rada, kod opisane bolesnice od početka je započeta terapija meropenemom i vankomicinom zbog učestalih hospitalizacija i visokog rizika za infekciju prouzročenu nozokomijalnim patogenima. Po prispjeću nalaza 16S rDNA dijagnostike, terapija je deeskalirana u meropenem. Uz ovdje opisan slučaj, poznat je još samo jedan gdje je za liječenje ovakve infekcije korišten meropenem, a to je slučaj postoperativnog meningitisa iz 1999. godine. Meropenem je antibiotik iz skupine

karbapenema. Karbapenemi su beta-laktamski antibiotici širokog spektra djelovanja, koji se najčešće koriste u terapiji infekcija uzrokovanih multi-rezistentnim uzročnicima. Do sada je dokumentirana iznimno niska stopa rezistencije kampilobaktera na ovu skupinu antibiotika. U istraživanju iz 2009. godine, koje je rađeno na 238 kliničkih izolata, nije nađen ni jedan soj rezistentan na imipenem i meropenem (24). Iste rezultate potvrdila su i mnoga druga istraživanja. Stoga se meropenem može smatrati učinkovitim lijekom za liječenje *Campylobacter* sustavnih infekcija, pa i onih koje zahvaćaju SŽS.

Unatoč pravovremenoj primjeni terapije prognoza bakterijskog meningitisa je još uvijek loša, dok neliječena bolest najčešće završava smrtno. U odrasloj populaciji mortalitet liječenog meningitisa iznosi 10%, dok je u pedijatrijskoj populaciji 20 do 30% (59). Preboljela infekcija često ostavlja trajne neurološke posljedice, kao što su senzorneuralno oštećenje sluha, epilepsija, oligofrenija, poteškoće u učenju i promjene ponašanja (16). Te su posljedice češće u pedijatrijskoj populaciji, smatra se da čak 15% djece koja su preboljela meningitis ima neku od posljedica (17).

Usprkos navedenim podacima, kada je riječ o bakterijskom meningitisu uzrokovanom *C. jejuni*, niti jedan dokumentirani pacijent nije preminuo od posljedica infekcije. Zabilježena su tri smrtna ishoda, no te su smrti pripisane posljedicama druge patologije. Jedno novorođenče, s Down sindromom i cereberalnom atrofijom, umrlo je u dobi od 2 mjeseca od posljedica teške respiratorne infekcije. Pacijent koji je razvio meningitis nakon operativnog liječenja traume glave, preminuo je 24 tjedna nakon inicijalnog prijema u bolnicu od plućne embolije, koju je razvio nakon opsežne duboke venske tromboze. Pacijentica koju smo prikazali preminula je zbog hipertenzivnog hidrocefalusa, koji je razvila kao posljedicu ekspanzivnih, metastatskih, moždanih tvorbi, ali bez znakova nove infekcije središnjeg živčanog sustava.

Kod preživjelih pacijenata nikakve posljedice nisu primijećene. Prikazana pacijentica se pri otpustu žalila na unilateralno slabiji vid, no imajući na umu da je pacijentici mjesec

dana prije hospitalizacije otkrivena nova lezija u okcipitalnom režnju mozga, taj simptom pripisuje se navedenoj okcipitalnoj metastazi .

#### 4. ZAKLJUČAK

Bakterijski meningitis rijetka je manifestacija infekcije bakterijom *Campylobacter jejuni*. Najčešće se javlja u novorođenačkoj i imunokompromitiranoj populaciji. Prezentacija bolesti odgovara kliničkoj slici drugih bakterijskih meningitisa. Kod novorođenčadi klinička slika i laboratorijski nalazi mogu biti nespecifični, dok su kod odraslih pacijenata tipični. Standard u dijagnostici meningitisa je mikroskopska analiza i kultura cerebrospinalnog likvora, no na temelju prikazanog slučaja možemo zaključiti da se u dijagnostici preporuča koristiti i 16S rDNA metodu, zbog njene brzine, preciznosti i mogućnosti otkrivanja rijetkih uzročnika. S obzirom da se na ovako atipičnog uzročnika infekcije ne može inicijalno posumnjati, prvotno se daje empirijska terapija, za koju se pokazalo da uspješno pokriva i *C. jejuni*. No, treba naglasiti da ceftriakson, koji je okosnica empirijske terapije bakterijskih meningitisa, nije terapijska opcija za liječenje infekcija prouzročenih *Campylobacterom*.

Unatoč burnom tijeku, velikoj stopi mortaliteta i komplikacija akutnog bakterijskog meningitisa, u navedenim slučajevima se pokazalo kako *C. jejuni* meningitis ima dobru prognozu te ne ostavlja posljedice. Broj do sada dokumentiranih slučajeva, prikazanih u ovom radu, premalen je kako bi se na temelju njih mogli donijeti generalizirani zaključci.

## **5. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Mariji Santini na pomoći, susretljivosti i strpljenju koje mi je pružila tijekom pisanja ovog rada. Zahvaljujem se dr. Klaudiji Višković i doc.dr.sc. Mislavu Čavki, specijalistima radiologije, koji su mi omogućili pristup radiološkim slikama prikazane pacijentice.

Zahvaljujem i članovima komisije, prof.dr.sc. Josipu Begovcu i doc.dr.sc. Daliboru Vukeliću na vremenu uloženom za čitanje i ocjenjivanje ovog rada.

I na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji na neizmjerne podršci koju su mi pružili tokom studija.

## 6. LITERATURA

1. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(18):1849–59. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa040845>
2. Krasota A, Loginovskih N, Ivanova O, Lipskaya G. Direct identification of Enteroviruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected meningitis by nested PCR amplification. *Viruses*. 2016;8(1).
3. Begovac, J Lisić, M Baršić, B Božinović, D Schonwald S. Akutni meningitis. In: *Infektologija*. Zagreb: Profil international; 2006. p. 228–54.
4. Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD DW. *Essentials of clinical mycology*. New York: Springer; 2011.
5. Lombardi G, Zustovich F, Farina P, Della Puppa A, Manara R, Cecchin D, et al. Neoplastic Meningitis from Solid Tumors: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Oncologist* [Internet]. 2011;16(8):1175–88. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2011-0101>
6. Morís G, Garcia-Monco JC. The Challenge of Drug-Induced Aseptic Meningitis Revisited. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014;174(9):1511. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2014.2918>
7. A. G, V. J, M.K. G, M. M, D. K. Chronic meningitis in systemic lupus erythematosus: An unusual etiology. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2014;17(4):426–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600508919%0Ahttp://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.144019%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=19983549&id=doi:10.4103%2F0972-2327.144019&atitle=Chronic+meningitis+in+syp>
8. Lukšić I, Mulić R, Falconer R, Orban M, Sidhu S, Rudan I. Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children: assessment of the evidence. *Croat Med J* [Internet]. 2013;54(6):510–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893986/>



9. Epidemic meningitis control in countries of the African meningitis belt , 2017 Lutte contre la méningite épidémique dans les pays de la ceinture africaine de la méningite , 2017. 2017;867–72.
10. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993;328(1):21–8.
11. Schuurman T, De Boer RF, Kooistra-Smid AMD, Van Zwet AA. Prospective Study of Use of PCR Amplification and Sequencing of 16S Ribosomal DNA from Cerebrospinal Fluid for Diagnosis of Bacterial Meningitis in a Clinical Setting. *J Clin Microbiol.* 2004;42(2):734–40.
12. Kirkpatrick B, Reeves DS, Niacgowan AP, Biso B. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults.
13. Kutleša M. Bakterijski meningitis. In: *Klinička infektologija.* Zagreb: Medicinska Naklada; 2019. p. 199–204.
14. Shao M, Xu P, Liu J, Liu W, Wu X. The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: An updated systematic meta-analysis. *Patient Preference Adherence.* 2016;10:1243–9.
15. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain.* 2003;126(5):1015–25.
16. Hoogman M, Van De Beek D, Weisfelt M, De Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(10):1092–6.
17. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2010;10(1):32–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70306-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70306-8)
18. Vuckovic D P V. Kampilobakter. In: *Medicinska Mikrobiologija.* Zagreb: Medicinska Naklada; 2013. p. 208–10.
19. Parkhill, J Wren, B W Mungall, K Ketley, J M Churcher, C Basham, D Chillingworth T. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature [Internet].* 2000;403(6770):665–8. Available from:

<http://www.stockholmvattenochavfall.se/vatten-och-avlopp/avloppsvatten/avloppsreningsverk/#!/henriksdals-reningsverk>

20. Begovac, J Lisić, M Baršić, B Božinović, D Schonwald S. *Campylobacter jejuni* i srodne vrste. In: *Infektologija*. Zagreb: Profil international; 2006. p. 610–1.
21. Sherris, J Ryan K. *Sherris Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases* (4th ed.). McGraw Hill; 2004. 378–80 p.
22. Acheson D, Allos BM. *Campylobacter jejuni* Infections: Update on Emerging Issues and Trends. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001;32(8):1201–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/319760>
23. Lee RB, Hassane DC, Cottle DL, Pickett CL. Interactions of *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin subunits CdtA and CdtC with HeLa cells. *Infect Immun*. 2003;71(9):4883–90.
24. Lehtopolku M, Nakari UM, Kotilainen P, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. Antimicrobial susceptibilities of multidrug-resistant *Campylobacter jejuni* and *C. coli* strains: In vitro activities of 20 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):1232–6.
25. Hannu T, Mattila L, Rautelin H, Pelkonen P, Lahdenne P, Siitonen A, et al. *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: A population-based study. *Rheumatology*. 2002;41(3):312–8.
26. Lal V, Vaishnavi C, Sharma A, Modi M, Prabhakar S. *Campylobacter jejuni* infection in Guillain-Barré syndrome: A prospective case control study in a tertiary care hospital. *Neurol India* [Internet]. 2011;59(5):717. Available from: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2011/59/5/717/86547>
27. Jassim SS, Malik A, Aldridge A. Small bowel perforation: an unusual cause. *Grd Rounds* [Internet]. 2011;11(1):17–9. Available from: <http://www.grandroundsjournal.com/articles/gr110006>
28. Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009;15(29):3591–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.074>
29. Zilbauer M, Dorrell N, Wren BW, Bajaj-Elliott M. *Campylobacter jejuni*-mediated disease pathogenesis: an update. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(2):123–9.

30. Reinthaler FF, Feierl G, Stünzner D ME. Diarrhea in returning Austrian tourists: epidemiology, etiology, and cost-analyses. *J Travel Med.* 1998;5(2):65–72.
31. Pigrau C, Bartolome R, Almirante B, Planes AM, Gavalda J, Pahissa A. Bacteremia due to *Campylobacter* species: clinical findings and antimicrobial susceptibility patterns. *Clin Infect Dis [Internet].* 1997;25(6):1414–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431389>
32. Henocque VE, Kremp L, Rocque J, Boury R, Alanio G, Hemelhof WIM, et al. NOSOCOMIAL OUTBREAK OF NEWBORN INFANTS gel electrophoresis . Specific antibodies against the outbreak. 1984;146–9.
33. Louwen R, van Baarlen P, van Vliet AHM, van Belkum A, Hays JP, Endtz HP. *Campylobacter* bacteremia: A rare and under-reported event? *Eur J Microbiol Immunol [Internet].* 2012;2(1):76–87. Available from: <http://www.akademai.com/doi/abs/10.1556/EuJMI.2.2012.1.11>
34. Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Gudiol F. Epidemiology and prognosis of bacteremia: A 10-y study in a community hospital. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(6):436–41.
35. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
36. Begovac, J Lisić, M Baršić, B Božinović, D Schonwald S. Sepsa. In: *Klinička infektologija.* Medicinska Naklada; 2019. p. 96–102.
37. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of staphylococcus aureus bacteremia: A review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(13):1330–41.
38. Feodoroff B, Lauhio A, Ellström P, Rautelin H. A nationwide study of campylobacter jejuni and campylobacter coli bacteremia in Finland over a 10-year period, 1998-2007, with special reference to clinical characteristics and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2011;53(8).
39. Mori T, Hasegawa N, Sugita K, Shinjoh M, Nakamoto N, Shimizu T, et al. Clinical Features of Bacteremia due to *Campylobacter jejuni*. *Intern Med [Internet].* 2014;53(17):1941–4. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/internalmedicine/53.2559?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>

40. Cooper,G Hausman R. Osnove molekularne biologije. In: Stanica. Zagreb: Medicinska Naklada; 2010. p. 128–9.
41. Böttger EC. Rapid determination of bacterial ribosomal RNA sequences by direct sequencing of enzymatically amplified DNA. *FEMS Microbiol Lett.* 1990;65(1–2):171–6.
42. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 1977;74(11):5088–90. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.74.11.5088>
43. Natl P, Sci A. Towards a Natural System of Organisms : Proposal for the Domains Archaea , Bacteria , and Eucarya Authors ( s ): Carl R . Woese , Otto Kandler and Mark L . Wheelis Source : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America , . 2016;87(12):4576–9.
44. WG W, SM B, DA P, DJ L. 16S ribosomal DNA amplification for phylogenetic study. *J Bacteriol.* 1991;173(2):697–703.
45. Ngulukun SS. Taxonomy and physiological characteristics of *Campylobacter* spp. [Internet]. Vol. 1947, *Campylobacter: Features, Detection, and Prevention of Foodborne Disease.* Elsevier Inc.; 2016. 41-60 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803623-5/00003-4>
46. Fleurette J, Flandrois JP DM. Méningites et diarrhées à “*Vibrio foetus*”. A propos d’un cas chez un nourrisson. *Press Med.* 1971;79(11):480–2.
47. Burch KL, Saeed K, Sails AD, Wright PA. Successful treatment by meropenem of *Campylobacter jejuni* meningitis in a chronic alcoholic following neurosurgery. *J Infect.* 1999;39(3):241–3.
48. Norrby, R McCloskey, RV Zackisson, G Falsen E. Meningitis caused by *Campylobacter fetus* ssp *jejuni*. *BMJ.* 1980;280:1164.
49. Tsoni K, Papadopoulou E, Michailidou E, Kavaliotis I. *Campylobacter jejuni* meningitis in a neonate: A rare case report. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(2):183–5.
50. Thomas K, Chan KN, Ribeiro CD, The S, Medical B, May N. *Campylobacter Jejuni / Coli* Meningitis In A Neonate. *BMJ.* 1980;280(6227):1301–2.
51. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: A primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc [Internet].*

- 2012;87(4):390–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.012>
52. Esparcia O, Montemayor M, Ginovart G, Pomar V, Soriano G, Pericas R, et al. Diagnostic accuracy of a 16S ribosomal DNA gene-based molecular technique (RT-PCR, microarray, and sequencing) for bacterial meningitis, early-onset neonatal sepsis, and spontaneous bacterial peritonitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2011;69(2):153–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.022>
  53. Dotevall L, Hogevik H, Jungnelius R, Trollfors B, Wahl M, Larsson P. Comparison of broad-range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2007;13(9):879–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01756.x>
  54. Leekha MBBS S, Terrell MD CL, Edson MD RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2011;86(2):156–67. Available from: [http://search.proquest.com.libraryproxy.griffith.edu.au/docview/847688932?accountid=14543%0Ahttp://hy8fy9jj4b.search.serialssolutions.com?ctx\\_ver=Z39.88-2004&ctx\\_enc=info:ofi/enc:UTF-8&rft\\_id=info:sid/ProQ%3Acentral&rft\\_val\\_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journ](http://search.proquest.com.libraryproxy.griffith.edu.au/docview/847688932?accountid=14543%0Ahttp://hy8fy9jj4b.search.serialssolutions.com?ctx_ver=Z39.88-2004&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&rft_id=info:sid/ProQ%3Acentral&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journ)
  55. Wagner J, Jabbusch M, Eisenblätter M, Hahn H, Wendt C, Ignatius R. Susceptibilities of *Campylobacter jejuni* isolates from Germany to ciprofloxacin, moxifloxacin, erythromycin, clindamycin, and tetracycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(7):2358–61.
  56. Wardak S, Szych J, Zasada AA, Gierczyński R. Antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* clinical isolates from Poland. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):1123–5.
  57. Prats G, Mirelis B, Llovet T, Muñoz C, Miró E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(5):1140–5.
  58. Unicomb LE, Ferguson J, Stafford RJ, Ashbolt R, Kirk MD, Becker NG, et al. Low-level fluoroquinolone resistance among *Campylobacter jejuni* isolates in Australia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006;42(10):1368–74. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16619147](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16619147)

59. Gordon SM, Srinivasan L, Harris MC. Neonatal Meningitis: Overcoming Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Treatment with Omics. *Front Pediatr.* 2017;5(June):1–10.

## 7. ŽIVOTOPIS

### Karla Margetić

+385 98 9056 322 | karla.margetic@gmail.com | Vinkovićeve 30, 10 000 Zagreb, Croatia

Spol Ž | Datum rođenja 24/11/1994 | Državljanstvo - Hrvatsko

#### Radno iskustvo

Voditelj, Studentska sekcija za pedijatriju, Medicinski fakultet, Zagreb [2018 - trenutno]

Demonstrator , Medicinski fakultet u Zagrebu

- Katedra za anatomiju i kliničku anatomiju [2014-2016]
- Katedra za histologiju i embriologiju [2015-2017]
- Katedra za fiziologiju i imunologiju [2016- trenutno]
- Katedra za patofiziologiju [2017- trenutno]
- Katedra za pedijatriju [2018- trenutno]
- Katedra za internu medicinu, predmet Klinička propedeutika [2018- trenutno]

Volonter, Linija za rijetke bolesti

Član stručnog povjerenstva, Povjerenstvo za vanjsku posudbu sustava osiguranja kvalitete na

Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, organizirano od strane Agencije za

znanost i visoko obrazovanje, Zagreb [2018- trenutno]

#### Obrazovanje

- 2013 – Medicinski Fakultet, Zagreb
- 2009 do 2013 - V. gimnazija, Zagreb
- 2005 do 2009 - O.Š. Ivan Goran Kovačić, Zagreb
- 2002 do 2008 - G.U. Elly Bašić, Zagrebu, smjer - flauta
- 2001 do 2005 - O.Š. Petar Preradović, Zagreb

Internacionalna ljetna škola bioetike u Dubrovniku, u organizaciji Global Bioethics Initiative i  
ŠNZ Andrija Štampar, Zagreb [Kolovoz 2016]

Dobitnica dekanove nagrada [2016]

Dobitnica stipendije Grada Zagreba za izvrsnost studenata [2017- trenutno]

Ljetna škola hitne medicine u Dubrovniku, u organizaciji udruge studenata EMSA [Kolovoz 2018]

Razmjene studenata:

- IFMSA Student Exchange Program (SCORE) - Barcelona, Katalonija; rad na istraživanju „Klinički i molekularni aspekti infekcije Legionellom“, Bolnica Can Ruti [Rujan 2016]
- IFMSA Student Exchange Program (SCOPE) - Marrakech, Maroko; rad na odjelu Pedijatrijske hematologije i onkologije u Mohammed VI Sveučilišnoj Bolnici [Rujan 2017]
- IFMSA Student Exchange Program (SCORE) - Bangkok, Tajland; rad na istraživanju „Molekularna biologija Lišmenije siamensis“, Medicinski fakultet Chulalongkorn [Rujan 2019]

## Jezici

Materinji - Hrvatski jezik

Ostali - Engleski jezik – C2 (2011) - Centar stranih jezika Vodnikova

Francuski jezik – B1 (2012) - Francuska alijansa, Zagreb

Njemački jezik – B1 (2009) - Škola stranih jezika – Nova Varšavska

Španjolski jezik – A2 (2012) - Škola stranih jezika - Sputnik