

Strokovni prispevek/Professional article

ZAPOREDEN POTEK OKUŽB Z RAZLIČNIMI POVZROČITELJI PRI 76-LETNI BOLNICI

SUCCESSIVE INFECTIONS WITH DIFFERENT AGENTS IN 76-YEARS OLD PATIENT

Nataša Bedernjak-Bajuk

Oddelek za interne bolezni, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

Prispelo 2002-06-10, sprejeto 2002-10-30; ZDRAV VESTN 2003; 72: 63-6

Ključne besede: *Clostridium difficile*; sepsa-Salmonella Enteritidis; kampilobakterioza; kandidiaza; purulentni meningitis; septični šok

Izvleček – Izhodišča. Prikazujemo šest zaporednih okužb pri 76-letni bolnici v času od 12. 9. 1999 do 23. 11. 1999. Pri prvih štirih smo dokazali povzročitelje, pri gnojnem meningitisu in pri zadnji okužbi ki ji je sledil septični šok, pa so bile hemokulture in likvorske kulture negativne. Menimo, da je bil vzrok za neuspešno osamitev povzročiteljev antibiotično zdravljenje doma pred ponovnim sprejemom v bolnišnico, pri septičnem šoku pa intenzivno zdravljenje gnojnega meningitisa. Prvih pet okužb smo uspešno pozdravili: enterokolitis, ki ga je povzročil *Clostridium difficile*, sepsa, ki jo je povzročila *Salmonella enteritidis*, kandidiaza, ki se je pojavila med zdravljenjem dvakrat, okužbo s *Campylobacter jejuni* in gnojni meningitis. Ob okužbah se je znižalo število levkocitov in granulocitov pod normalne vrednosti, ko se je zdravstveno stanje izboljšalo, pa se je število zviševalo. Bolnica je umrla zaradi septičnega šoka, z akutno ledvično odpovedjo, s krvavitvami in pljuča, kožo, sečila in možgane.

Zaključki. Leukopenija in granulocitopenija sta znamenje hudega poteka okužbe. Poslabšata možnosti za uspešnost zdravljenja in povečata možnost, da se pojavijo nove okužbe. Pričakovana skupna smrtnost za vseh šest okužb je zelo visoka. Obsežne krvavitve v možgane so smrtne.

Uvod

Driska spada med pogostejše infekcijske bolezni. Glavni povzročitelji so bakterije, virusi, paraziti, toksini. Potek je zelo različen. Poznamo več podskupin bolnikov, ki so bolj ogrožene in pri katerih prihaja do hujšega poteka črevesnih okužb. Ti dejavniki so nedohranjenost, imunosupresija, zapleti v poteku diareje, kot so dehidracija, pljučnica, sepsa, hemolitično uremični sindrom, okužbe z invazivnimi patogeni, okužbe z enterotoksičnimi patogeni, opustitev zdravljenja z antimikrobnimi zdravili za invazivne oblike drisk. Hujši potek črevesnih okužb se pričakuje še pri nizki ali visoki starosti, nekaterih osnovnih boleznih, okvarjeni funkciji fagocitov, zmanjšani ali popolni odsotnosti kislosti želodčnega soka, spremembi črevesne flore in zmanjšani motiliteti črevesa (1). Pri bolnici razen zaradi starosti in nedohranjenosti ni bilo podatka o znatem imunskem primanjkljaju.

Key words: *Clostridium difficile*; sepsis-Salmonella enteritidis; campylobacteriosis; candidiasis; purulent meningitis; septic shock

Abstract – Background. A case comprising six successive infections in period lasting from September 12, 1999 to November 23, 1999 in 76-years old female is presented. The etiological agents were confirmed in/with the first four infections but with the last two the purulent meningitis and septic shock infection, blood and liquor cultures were negative. We presume that this was caused by antibiotic therapy before her second admission in the hospital and because of intensive antibiotic therapy of purulent meningitis. The first five infections were successfully treated: enteritis caused by *Clostridium difficile*, sepsis caused by *Salmonella enteritidis*, candidiasis that appeared during the therapy of both sepsis, *Campylobacter jejuni* infection and purulent meningitis. The number of leukocytes and granulocytes fell under the normal values in all infections and during the recovery their increase could be observed. The patient died in septic shock, with acute renal failure, with bleedings in the lung, in the skin, in the urinary tract and in the brain.

Conclusions. The leukopenia and the granulocytopenia are themselves the signs of serious infections. They accelerate the appearance of new infections and they reduce the success of therapy. The expected mortality total rate for this six infections is very high. The massive bleedings in the brain are lethal.

Salmoneloza je bolezen, ki običajno poteka kot vročinsko stanje z drisko. Povzročitelji so salmonele, s katerimi se človek okuži predvsem s hrano živalskega izvora. Izjeme so tifus, paratifus A, B in C, pri katerih je izvor okužbe človek. Pri tifusnih potekih prehajajo povzročitelji praviloma v kri. Pri drugih salmonelah ostajajo povzročitelji v prebavilih in le v 1-4% prodrejo v kri. Pri bolnikih s sepsa smrtnost pri različnih avtorjih močno variira. Pri nas je okrog 1%, v zadnjih letih pa je v nekaterih deželah Azije in Afrike umrlo 10-30% bolnikov (1).

Clostridium difficile izloča citotoksin in enterotoksin A, ki povzroča drisko. Bolezen običajno nastopi po antibiotičnem zdravljenju. Driska se lahko pojavi že po nekaj dneh zdravljenja ali pa šele po končanem zdravljenju. Veliko okužb poteka brez simptomov. Pseudomembranozni kolitis je najhujša oblika okužbe, pojavlja se pri sorazmerno majhnem odstotku okuženih in ogroža življenje bolnikov (2-6).

Kampilobakteriozo povzročajo več vrst bakterij *Campylobacter* (7, 8). V okrog 70% se prenese na človeka z uživanjem piščančjega mesa (1, 9). V večini primerov poteka kot driska. Pogosteje in v težji obliki obolevajo ljudje s slabšo odpornostjo (10, 11).

Kandidiaze najpogosteje potekajo kot lokalna okužba. Najpogostejša je oralna oblika, ki se pojavi kot pogost zaplet antibiotskega zdravljenja in sama po sebi ne povzroča hujših zapletov. Razširitev v sistemske oblike je pogosta pri izrazito nevtropeničnih bolnikih (12). Kritična meja je pri številu granulocitov $1 \times 10^9/L$. Levkopenija v poteku okužb sama po sebi pomeni slab napovedni znak.

Septični šok je redkejši zaplet okužbe. Smrtnost je tudi ob najbolj intenzivnem zdravljenju okrog 70% (13). Priključi se lahko odpoved več organov. Kot zaplet septičnega šoka se pojavijo diseminirana intravaskularna koagulopatija, pri kateri pride do odlaganja fibrina in do tromboz v drobnem žilju (14, 15). Krvavitve nastanejo zaradi porabe trombocitov in faktorjev, strjevanja krvi. V krvi ugotavljamo zvišane ostanke razgradnje fibrina, podaljšan protrombinski čas, znižano število trombocitov, znižano koncentracijo fibrinogena in faktorjev strjevanja krvi. Vzrokov za ledvično odpoved med septičnim šokom je veliko. Nekroza tubulov nastane kot posledica znižanega krvnega tlaka in drugih številnih spodbujevalcev septičnega šoka.

Prikaz primera

76-letna bolnica je bila sprejeta v bolnišnico zaradi 7 dni trajajočih bolečin v trebuhu, večkratnega odvajanja tekočega, krvavega blata in subfebrilnih temperatur. V tem času je toliko oslabela, da brez podpore ni mogla hoditi. Leta 1987 se je zdravila na Golniku zaradi pljučne tuberkuloze. Doma je jemala zdravila zaradi trepetanja prdvorov. Ob sprejemu je bila prizadeta, oslabela, izsušena in nedohranjena (telesna teža 40 kg). Duševno je bila urejena. Trebuh je bil močno meteorističen. Krvni tlak je bil normalen. Bila je kardialno kompenzirana. Klinični izvid pljuč in rentgenska slika pljuč ter srca sta bili tudi v mejah normale. Encimski imunski test na toksin A, ki ga izloča *Clostridium difficile*, je bil v blatu pozitiven. Proizvajalec Meridian navede za test 95,6-odstotno občutljivost in 98,6-odstotno specifičnost. Ob sprejemu iz treh zaporednih vzorcev blata nismo osamili *Salmonel enteritidis*, ki pa so porasle v treh hemokulturah. Z ultrazvokom smo ugotovili žolčne kamne. Zaradi njih ni imela težav. Drugih žarišč nismo ugotovili. V krvni sliki je bilo ob sprejemu $8,5 \times 10^9/L$ levkocitov, nevtrofilcev je bilo 85%. C-reaktivni protein (CRP) je bil 92 mg/L, sedimentacija 34 mm/h, sečnina 16,7 mmol/L, kreatinin 130 $\mu\text{mol/L}$. Drugi laboratorijski izvidi so bili v mejah normale. Okužbo s *Clostridium difficile* smo zdravili z metronidazolom 3×400 mg le 3 dni, ker je prišlo do hitre ureditve odvajanja blata. *Salmonelo*zno sepso smo po antibiogramu začeli zdraviti z 2 g ampicilina na 6 ur intravensko. Ker je bil klinični odgovor nezadovoljiv, smo po nekaj dneh nadaljevali zdravljenje s ciprofloksacinom 500 mg na 12 ur. Antibiotično zdravljenje je trajalo 14 dni. Odgovor na ciprofloksacin je bil dober. Sedem dni pa je bila bolnica še občasno subfebrilna. Že 4. dan antibiotičnega zdravljenja se je v ustih pojavila kandidiaza. Pogosto je bruhalo in bila neješčna. Imela je pekoče bolečine v požiralniku. Ocenjevali smo, da sega kandidiaza verjetno tudi v požiralnik. Gastroskopijo je odklanjala. Precej je oslabela in hodila je le s podporo. Kandidiazo smo zdravili lokalno z nistatinom in mikonazolom, pa tudi s peroralnimi azolnimi antimikotiki. Odgovor na antimikotično zdravljenje je bil počasen. Zaradi pogostega bruhanja se je razvila hipokaliemija, ki smo jo takoj popravili. Med zdravljenjem se je razvila levkopenija, z najnižjim številom levkocitov $3,2 \times 10^9/L$, granulocitopenijo z najnižjim številom $1 \times 10^9/L$ in zmerna trombocitopenija z najnižjim številom $124 \times 10^9/L$. Po 24 dneh zdravljenja smo jo odpustili v domačo oskrbo, brez kliničnih in laboratorijskih znakov okužbe, z zmerno levkopenijo in trombocitopenijo.

Doma se je telesno okrepila. Tek se ji je popravil in shodila je brez podpore. Dvajset dni po odpustu iz bolnišnice je ponovno zbolela z vročino do 39°C. Ob kontroli na bacilonoštvo naslednjega dne, ki ga je po prijavi salmonelozne sepse opravil Zavod za zdravstveno varstvo v Murski Soboti, so iz blata osamili *Campylobacter jejuni*. Preiskave na druge patogene bakterije so bile negativne. Zdravstveno stanje

bolnice se je začelo močno slabšati. Imela je vročino vse do sprejema v bolnišnico. Odvajala je tekoče blato, odvajanja blata in vode pa ni mogla več nadzorovati. Večkrat je bruhalo. Oslabela je toliko, da ni mogla več sedeti. Ves čas je imela vročino. Pet dni, do sprejema v bolnišnico, so jo doma zdravili s cefaklorom v odmerku 500 mg na 8 ur.

Po več kot treh tednih bivanja doma je bila ponovno sprejeta v bolnišnico z diagnozo *Campylobacteriosis*. Ob sprejemu je bila močno prizadeta. Ni mogla stati in ne sedeti brez pomoči. Imela je temperaturo 37,2°C. Psihično je bila urejena, vendar je zaradi prizadetosti na vprašanja odgovarjala z veliko težavo. Kardialno je bila kompenzirana. Klinični izvid pljuč in rentgenska slika pljuč ter srca so bili prav tako v mejah normale. Krvni tlak je bil tudi normalen. Ob sprejemu je imela $3,0 \times 10^9$ levkocitov, granulocitov je bilo 31% ($0,93 \times 10^9/L$), trombocitov pa $95 \times 10^9/L$. CRP je bil 48 mg/L, jetrni testi, elektroliti, urea in kreatinin ter EKG pa so bili v mejah normale. Osamili smo jo in izvajali najstrožje ukrepe za preprečitev širjenja bolnišničnih okužb. Čez nekaj ur je dobila visoko vročino. Bila je brez meningealnih znakov. Zdraviti smo jo začeli takoj s cefotaksimom 2 g/6 ur i. v. in z ampicilinom 2 g/6 ur i. v. *Kampilobakteriozo* smo začeli takoj ob sprejemu zdraviti z eritromicinom 500 mg/6 ur per os. Splošno stanje bolnice se je že po 2 dneh močno izboljšalo. Bila je brez vročine. V bolnišnici ni več imela driske. Enkrat dnevno je odvajala kašasto blato. Četrty dan zdravljenja je bilo število levkocitov v mejah normale – $8,3 \times 10^9/L$. Granulocitov je bilo 71%, s toksičnimi granulacijami. Likvorski izvid je bil po 14 dneh zdravljenja v mejah normale.

Po 7 dneh pa je dobila ponovno visoko vročino s septičnim šokom. Krvni tlak ji je padel na 90/60 mm Hg. Postala je tahikardna. Pojavila se je obsežna krvavitev iz spodnjih prebavil. Krvavitve so se nadaljevale več dni. Krvavela je tudi iz sečil, v kožo in podkožje. S pojavom visoke vročine in krvavitve je prišlo do padca eritrocitov in trombocitov, kar smo takoj popravili s transfuzijami eritrocitov in trombocitov. Ugotavljali smo diseminirano intravaskularno koagulopatijo. Koncentracija fibrinogena se je znižala na 1,8 g/L, število trombocitov na $33 \times 10^9/L$. Najnižje število levkocitov je bilo $2,6 \times 10^9/L$. Razvijati se je začela akutna ledvična odpoved, ki je dosegla 7-kratno povečanje koncentracije dušičnih retentov, z anurijo, ki je 3 dni pred smrtjo prešla v poliurično fazo z največ 3000 ml urina v 24 h, z nizko specifično težo. Ledvično odpoved je spremljala nekompenzirana metabolična acidoza, hipoproteinemija, ki se je gibala med 40–50 g/L, s hipoalbuminemijo, z zvišanimi α in β globulini. Gama globulini so bili v odstotkih v mejah normale. Hemokulture so bile tudi ob ponovitvah negativne. Jetrni izvidi so bili ves čas pri vseh okužbah v mejah normale. Klinično in ultrazvočno smo ugotavljali plevralni izliv na obeh straneh pljuč. Imela je tudi manjši ascites, ki smo ga ugotovili ultrazvočno. Ponovno se je pojavila kandidiaza v ustih. S terapijo smo vzdrževali krvni tlak v zadovoljivih mejah. Vročina je padla, krvavitve pa so se nadaljevale. Neposredni vzrok smrti je bila krvavitev v možgane. Ta se je klinično kazala s pojavljanjem epileptičnih napadov tipa grand mal in z drobnimi tonično kloničnimi krči ter s komo. Številne klinične ugotovitve so bile potrjene pri obdukciji. Najdene so bile krvavitve v možgane, v pljuča in v mehur. Vidna je bila pljučnica in perikarditis. Potrjena sta bila hidrotoraks in ascites. Preiskava kostnega mozga ni pokazala posebnosti. Prebavila so bila v mejah normale. Umrla je po treh tednih ponovnega zdravljenja v bolnišnici.

Razpravljanje

Okužba s *Clostridium difficile* se lahko pojavlja pri zdravljenju s številnimi antibiotiki. Pri naši bolnici tega podatka nismo dobili. Odgovor na zdravljenje z metronidazolom je bil takojšnji. Hude driske po antibiotičnih zdravljenjih zdravimo z vankomicinom. *Clostridium difficile* je sicer najpogostejši povzročitelj bolnišničnih drisk (2, 8). Smrtnost je 10 do 20%. Najpogostejši vzroki smrti so hipovolemični šok, predrtje črevesa, sekundarna sepsa in krvavitev (1, 7, 8). Okužbo s *Clostridium difficile* in s *Salmonello enteritidis* smo ugotovili

istočasno, s tem da nam nikoli ni uspelo najti *Salmonellae enteritidis* v blatu. Kakšen je bil delež na potek enterokolitisa in katera okužba je bila prej, ostaneta odprti vprašanji. Salmonelozna sepsa je potekala z nevtropenijo in granulocitopenijo. Zaradi starostne izčrpanosti in nizke telesne teže so potek obremenjevali tudi oslabljeni naravni obrambni mehanizmi. Pri salmonelozni sepsi je več zapletov kot pri tifusu. Smrtnost je višja. Možno žarišče za nastanek salmonelozne sepse je bila holecistolitiza, čeprav vnetja žolčnika pa nismo dokazali.

Kandidiaza se je pojavila v ustih med salmonelozno sepsu in med septičnim šokom. Pospešujejo jo tudi antibiotiki. Nevtropenija z granulocitopenijo močno pospešuje nastanek po Gramu negativnih okužb in kandidiazo (16). Kandidiazo v ustih zdravimo z nistatinom ali lokalnimi antimikotiki azoli. Ezofagealno obliko zdravimo s peroralnimi azoli. Pri hudih sistemskih okužbah pri rezistenci na azole uporabljamo amfotericin B (12).

Kampilobakterioza je pogostejša pri ljudeh z imunsko pomanjkljivostjo. V Sloveniji je drugi najpogostejši povzročitelj črevesnih okužb (1). Doma je bila neustrezno zdravljena. Težko je zanesljivo oceniti klinični pomen okužbe s *Campylobacter jejuni*. V bolnišnici je prišlo z antibiotikom izbire do zelo hitrega izboljšanja driske. Priporočene odmerke eritromicina za zdravljenje kampilobakterioze v literaturi 1 g/dan smo glede na klinično stanje bolnice podvojili na 2 g v odmerkih 500 mg/6 ur peroralno. Pri starejših ljudeh in pri ljudeh z imunsko pomanjkljivostjo lahko pride do sepse in meningitisa. S hemokulturami in likvorskimi kulturami ju nismo dokazali. Za sistemske okužbe uporabljamo gentamicin in cefotaksim, za meningitis priporočajo kloramfenikol (1, 9, 10). Ciprofloksacin je zelo učinkovit v zdravljenju okužb s *Campylobacter jejuni*, se pa nanj zelo hitro širi rezistenca, ki dosega v Španiji in v Nizozemski že 50% (11).

Gnojni meningitis ni imel ob sprejemu značilnih kliničnih znakov. Ob sprejemu smo imeli podatek o osamitvi *Campylobacter jejuni* iz blata. Doma je imela tudi drisko. Visoka vročina s hudo splošno prizadetostjo pa je nakazovala, da se je meningitis začel že pred sprejemom v bolnišnico. Pri zelo hudi prizadetosti ali ob začetku meningitisa lahko manjka otrplost tilnika, zlasti pri novorojenčkih, dojenčkih in pri starejših ljudeh. Laboratorijski izvidi so bili značilni za gnojni meningitis. Zdravili smo ga po doktrini z antibiotikoma, ki ju uporabljamo, kadar povzročitelja ne ugotovimo, s cefotaksimom – 2 g na 4–6 ur (ali s ceftriaksonom – 2 g/12 ur) in z ampicilinom (17). Pri levkopeničnih bolnikih meningitis pogosto povzroča *Listeria monocytogenes*. Zato vedno dodajamo ampicilin. Nobeden od cefalosporinov namreč ne deluje na listerijo. Kontrolna punkcija je potrdila, da je prišlo do popolne ozdravitve meningitisa in z normalizacijo vseh likvorskih izvidov.

Sedmi dan zdravljenja gnojnega meningitisa, ko je bila bolnica že klinično boljša, je prišlo do nastanka septičnega šoka z diseminirano intravaskularno koagulopatijo. Šlo je za novo okužbo, pri kateri povzročitelja nismo ugotovili, kar je še zmanjševalo možnost uspešnega zdravljenja. Pri nevtropeničnih bolnikih so po Gramu negativne okužbe po pogostosti na prvem mestu, pri njih pa je tudi septični šok pogostejši. Zato menimo, da je zadnja okužba povzročila po Gramu negativna bakterija, zelo verjetno endogena. Sepsa je med vodilnimi povzročitelji smrti v enotah za intenzivno zdravljenje (14). Smrtnost je med 20–90% (13, 14). Pri alkoholikih in starejših ljudeh obstaja velika nevarnost za nastanek levkopenije med sepsu, ki ima za posledico višjo smrtnost (18). Pri naši bolnici smo ugotavljali obsejne krvavitve v kožo, iz ledvic, v prebavila in v možgane kot posledico diseminirane intravaskularne koagulopatije. Potrjevali so jo tudi laboratorijski izvidi. Nastanek kome med septičnim šokom povzroča več dejavnikov. Med pomembnejšimi so hipoksija, toksemija in krvavitve. Smrtnost je premo sorazmerna s številom priza-

detih organov. Če so vključeni štirje ali več organskih sistemov, je smrtnost blizu 100%. Večje krvavitve v možgane, v nadledvične žleze in v srce pa so brez drugih zapletov 100-odstotno smrtne.

Začasna levkopenija z granulocitopenijo se je pojavljala večkrat med zdravljenjem v bolnišnici. Povzročile so jo verjetno same okužbe zaradi hude toksemije (13). Ugotavljali smo, da je ob izboljšanju okužb prihajalo tudi do izboljšanja krvne slike, kar se je dogajalo tudi ob septičnem šoku. Drugih razlogov za nevtropenijo nismo uspeli ugotoviti, ker so se ob ponovnem zdravljenju v bolnišnici hitro razvile krvavitve in punkcija kostnega mozga ni bila več mogoča. Ves čas zdravljenja smo se strogo izogibali zdravlilom, ki bi lahko okvarila kostni mozeg. Vsekakor pa je bila levkopenija pomemben dejavnik v poteku številnih okužb, ki se pri ljudeh z normalno odpornostjo ne pojavljajo v takih oblikah. Prag števila povzročiteljev, ki je potreben, da pride do nastanka bolezn, je bistveno nižji. Sedimentacija kljub skrajno hudim okužbam ni nikoli dosegla 50 mm/h, levkociti pa nikoli števila $9 \times 10^9/L$. Tudi C-reaktivni protein se ni sproščal v koncentracijah, kot smo jih navajeni pri teh okužbah. Vročine večkrat ni bilo ob že ugotovljeni okužbi, večkrat pa se je pojavila z zamudo šele med zdravljenjem. Jetrni encimi in žolčna barvila so bili ves čas v mejah normale, čeprav ob septičnem šoku pogosto odstopajo (13).

Zaključki

Pri naši bolnici smo ugotovili šest zaporednih okužb. Prve štiri smo etiološko potrdili in pozdravili. Peto po vrsti, ki je potekala kot gnojni meningitis, pri kateri nismo uspeli osamiti povzročiteljev, smo tudi pozdravili. Usodna je bila bolnišnična okužba, ki je potekala s septičnim šokom, z akutno ledvično odpovedjo in s krvavitvami v številne organe. Zelo verjetno je šlo za okužbo z endogenimi po Gramu negativnimi bakterijami, na katere ne moremo pomembno vplivati z bolnišničnimi ukrepi za preprečevanje okužb. Pospešujejo jih tudi antibiotiki. Pričakovana smrtnost je pri teh okužbah visoka, levkopenija pa kaže na hud potek okužb s slabo prognozo.

Literatura

1. Radšel-Medvešček A. Črevesne okužbe. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A eds. Infekcijske bolezni. 2th ed. Ljubljana: Tangram, 2002: 83–133.
2. Fekety R. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 4th ed. Vol. 1. New York: Churchill Livingstone, 1995: 978–87.
3. Johnson S. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999; 341: 1945–8.
4. Lorber B. Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Mandell, Bennett and Dolin's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2549–60.
5. Zaleznik DF. Gas gangrene, antibiotic-associated colitis, and other clostridial infections. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Vol. 1. New York: McGraw Hill, 2001: 748–56.
6. Barlett JG. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Vol. 1. New York: McGraw Hill, 2001: 748–56.
7. Bauernfeind A, Shah PM. *Campylobacter*. In: Bauernfeind A, Shah PM eds. Lexikon der Microbiologie und der Infectologie. Stuttgart: Schattauer, 1995: 51–2.
8. Villarino ME, Vugia DJ, Bean NH et al. Foodborne disease prevention in health care facilities. In: Bennett JV, Brachman PS eds. Hospital infections. 3th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1992: 345–59.
9. Blaser MJ. Infections due to *Campylobacter* and related species. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Vol. 1. New York: McGraw Hill, 2001: 978–80.
10. Allos BM. *Campylobacter*. In: Gorbach SL, Barlett JG, Bone RC. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 1810–4.

11. Skirrow MB. Infections with campylobacter and acrobacter. In: Collier L, Barlows A, Sussman M eds. Topley & Wilson's microbiology and microbial infections. 9th ed. Vol. 2. London: Arnold, 1998: 567-75.
12. Maenza MR, Merz WG. Candida albicans and related species. In: Gorbach SL, Barlett JG, Bone RC. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 2013-22.
13. Lamy M, Deby-Dupont G, Damas P. ARDS and sepsis: resemblances and differences. In: Sibbald WJ, Vincent JL eds. Clinical trials for the treatment of sepsis. Berlin: Springer, 1995: 52-68.
14. Parillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 1993; 328: 1471-3.
15. Hines DW, Lisowski JM, Bone RC. Sepsis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Bone RC. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 654-61.
16. Holland MS, Gallin JI. Disorders of granulocytes and monocytes. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SI, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Vol. 1. New York: McGraw Hill, 2001: 366-74.
17. Gelfand JA. Fever of unknown origin. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SI, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Vol. 1. New York: McGraw Hill, 2001: 804-8.
18. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Am J Med 1980; 68: 344-9.

V tej številki so sodelovali:

asist. Nataša Bedernjak-Bajuk, dr. med., specialistka internistka, Oddelek za interne bolezni, Splošna bolnišnica Murska Sobota

Marija Bocak-Kalan, dr. med., specialistka pediatrija, Ljubljana

asist. mag. Josip Car, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana

prof. dr. Milan Čižman, dr. med., specialist pediater, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana

Boštjan Gorjup, dr. med., specialist internist, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto

Branko Gregorič, dr. med., specialist internist, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto

prof. dr. Srečko Herman, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska klinika, KC Ljubljana

Borut Jug, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana

Rafael Kapš, dr. med., specialist internist, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto

prof. dr. Dušan Keber, dr. med., specialist internist, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana

prof. dr. Igor Križman, dr. med., specialist internist, Ljubljana

mag. Mitja Lainščak, dr. med., specializant interne medicine, Oddelek za interne bolezni, Splošna bolnišnica Murska Sobota

prof. dr. Jožica Marin, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana

Tanja Marinko, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana-Šiška, Ljubljana

Rudolf Mikolič, dr. med., specialist internist, Oddelek za interne bolezni, Splošna bolnišnica Murska Sobota

doc. dr. Irina Milisav, univ. dipl. biol., Inštitut za patološko fiziologijo, MF Ljubljana

Renata Okrajšek, dr. med., specialistka internistka, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto

Branka Ožek, dr. med., specialistka internistka, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto

Vlasta Petric, dr. med., specialistka internistka, Oddelek za interne bolezni, Splošna bolnišnica Murska Sobota

Marija Skok, dr. med., specializantka splošne medicine, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Maribor

asist. dr. Pavel Skok, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor

Srečko Starič, dr. med., specialist internist, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto

Franc Štivan, dr. med., specialist internist, Oddelek za interne bolezni, Splošna bolnišnica Murska Sobota

Janez Toplišek, dr. med., specializant interne medicine, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto
