Epidemiologija invazivnih bakterijskih bolesti u djece prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv Haemophilus influenzae tipa b

Didović, Diana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:837298

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Diana Didović

Epidemiologija invazivnih bakterijskih bolesti u djece prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tipa b

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis kratica

AAP – Američka pedijatrijska akademija (eng. *American Academy of Pediatrics*)

ABM – akutni bakterijski meningitis

AOM – upala srednjeg uha (eng. *acute otitis media*)

BHSA – beta-hemolitički streptokok serološke skupine A, *Streptococcus pyogenes*

BHSB – beta-hemolitički streptokok serološke skupine B, *Streptococcus agalactiae*

CA – infekcija stečena izvan bolnice (eng*. community-acquired)*

CDC – američki centri za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centres for Disease Control and Prevention*)

CRM_{197} – netoksična mutanta difterija toksina

DB – dnevna bolnica

ECDC – europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *European Center for Disease Control and Prevention*)

ESBL – β-laktamaze širokog spektra (eng. *extended-spectrum beta-lactamase*)

ESKAPE – akronim višestruko otpornih bakterija (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp*.)

FWS – vrućica nepoznatog ishodišta (eng. *fever without source*)

HA – infekcija stečena u bolnici *(*eng. *hospital-acquired)*

Hi – *Haemophilus influenzae*

Hib – *Haemophilus influenzae* tip b

IBB – invazivne bakterijske bolesti

iGAS – invazivne bolesti uzrokovane sa *Streptococcus pyogenes* (eng. *invasive group A streptococcal disease*)

IHB – invazivne hemofilusne bolesti

IMB – invazivna meningokokna bolest

IPB – invazivna pneumokokna bolest

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

KIB FM – Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

KNoS – kasna novorođenačka sepsa

KNS – koagulaza negativni stafilokoki

LIS – laboratorijski informatizacijski sustav

MCC – konjugirano cjepivo protiv meningokoka seroskupine C (eng. *meningococcal serogroup C conjugate vaccine*)

MCV – meningokokno konjugirano cjepivo (eng. *meningococcal conjugate vaccine*)

NI – nozokomijalna infekcija

NIP – nacionalni imunizacijski program (eng. *national immunization program*)

NoS – novorođenačka sepsa

NTS – netifusne salmonele

OB – okultna bakterijemija

OPB – okultna pneumokokna bakterijemija

PCR – lančana reakcija polimeraze (eng. *polymerase chain reaction*)

PCV – pneumokokno konjugirano cjepivo (eng. *pneumococcal conjugate vaccine*)

PPV23 – 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (eng. *pneumococcal polysaccharides vaccine*)

PRP – poliribozil-ribitol-fosfat

PRP-T – poliribozil-ribitol-fosfat konjugiran na tetanusni toksoid

RDS – sindrom respiratornog distresa

RNoS – rana novorođenačka sepsa

RSV – respiratorni sincicijski virus

SAD – Sjedinjene Američke Države

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora (eng. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS)

SD – standardna devijacija

SZO – Svjetska Zdravstvena Organizacija (eng. *World Health Organization*, WHO)

VLBW – novorođenčad vrlo male rodne mase (eng. *very low birth weight*)

VZV – varicella-zoster virus

Sadržaj

1 Sažetak viii

2 Summary ix

3 Uvod 1

3.1 Invazivne bakterijske bolesti 1

3.2 Uzročnici 1

3.2.1 *Haemophilus influenzae* 1

3.2.2 *Streptococcus pneumoniae* 5

3.2.3 *Neisseria meningitidis* 12

3.2.4 *Streptococcus pyogenes* 15

3.2.5 *Staphylococcus aureus* 16

3.2.6 *Streptococcus agalactiae* 17

3.2.7 *Listeria monocytogenes* 18

3.2.8 *Salmonella species* 19

3.2.9 Ostali aerobni Gram–negativni bacili 22

3.3 Glavni klinički sindromi 24

3.3.1 Okultna bakterijemija (OB) 24

3.3.2 Novorođenačka sepsa 24

3.3.3 Akutni bakterijski meningitis (ABM) 27

3.3.4 Pneumonija 29

3.3.5 Sepsa 31

3.3.6 Septički artritis i osteomijelitis 32

3.3.7 Ostalo 33

4 Hipoteza 34

5 Opći i specifični ciljevi rada 34
6 Materijali i metode 35
6.1 Oblikovanje i etički aspekti istraživanja 35
6.2 Pretraživanje baze podataka 35
6.3 Način unošenja podataka 36
6.4 Analiza podataka 37
7 Rezultati 39
7.1 Opis bolesnika 39
7.2 Udio pojedinih uzročnika u promatranih razdobljima 42
7.3 Invazivne bakterijske bolesti uzrokovane meningokokom, pneumokokom i *H. influenzae* 47
7.3.1 Akutni bakterijski meningitis 48
7.4 Invazivne bolesti po uzročniku i razdobljima 50
7.4.1 Invazivna bolest uzrokovana s *H. influenzae* (IHB) 50
7.4.2 Invazivna bolest uzrokovana meningokokom (IMB) 54
7.4.3 Invazivna bolest uzrokovana pneumokokom (IPB) 55
7.5 Karakteristike IBB od 2011. godine 56
7.5.1 Klinički sindromi 57
8 Rasprava 62
9 Zaključak 65
10 Popis slika 66
11 Popis tablica 67
12 Zahvale 68
13 Literatura 69
14 Životopis 76

1 Sažetak

Epidemiologija invazivnih bakterijskih bolesti u djece prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tipa b

Diana Didović

Uvod: *H. influenzae* tip b, *S. pneumoniae* i *N. meningitidis* su prije uvođenja konjugiranog Hib cjepiva bili vodeći uzročnici invazivnih bakterijskih bolesti (IBB) u djece mlađe od 5 godina. U zemljama koje su uvele rutinsko cijepljenje konjugiranim Hib cjepivom došlo je do značajnog pada incidencije, a gotovo i nestanka invazivne *H. influenzae* bolesti (IHB).

Cilj: Prikazati učestalost i karakteristike IBB u djece i adolescenata mlađih od 18 godina prije i nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepiva u hrvatski nacionalni imunizacijski program (NIP) 2002. godine.

Ispitanici i metode: Retrospektivna analiza elektronskih i arhivskih podataka bolesnika u dobi od 0 do 18 godina s etiološki dokazanom IBB liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (KIB FM) u razdbolju od 1997. do 2014. godine.

Rezultati: Obuhvaćeno je 1112 bolesnika koji su podijeljeni u tri razdoblja: prvo (referentno) razdoblje prije uvođenja Hib cjepiva te u dva postvakcinalna razdoblja. Do statistički značajne promjene udjela u drugom razdoblju došlo je za meningokok (p<0,05), BHSB (p<0,05) i *H. influenzae* (p<0,0001), a taj se trend održao i u trećem razdoblju za *H. influenzae* (p<0,0001). Također, bilježi se pad u broju slučajeva Hib meningitisa (p<0,0001).

Zaključak: Uvođenje Hib cjepiva u hrvatski NIP dovelo je do značajnog smanjenja incidencije IHB. *S. pneumoniae* i *N. meningitidis* i dalje su vodeći uzročnici IBB stoga valja razmatrati uvođenje adekvatnog pneumokoknog i meningokoknog cjepiva u hrvatski NIP.

Ključne riječi: cijepljenje, djeca, *Haemophilus influenzae* tip b, invazivne bakterijske bolesti, *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*

2 Summary

Epidemiology of invasive bacterial diseases in children caused by *Haemophilus influenzae* type b before and after vaccination

Diana Didović

Introduction: *H. influenzae* type b, *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* were the leading causative agents of invasive bacterial diseases (IBD) among children of less than 5 years of age prior to the introduction of the *H. influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine. A significant decrease of invasive *H. influenzae* diseases (IHD) occured in nations that implemented routine Hib vaccination in their national immunization program (NIP).

Aim: The goal of this study was to describe the frequency and characteristics of pediatric patients with IBD before and after routine Hib vaccination was implemented into the Croatian NIP.

Subjects and methods: A retrospective analysis of patient records from administrative databases for patients aged 0 to 18 with etiologically proven IBD at University Hospital for Infectious Diseases “Dr. Fran Mihaljević”.

Results: A total of 1112 pediatric patients were analyzed. The patients were divided into three periods: first, prevaccinal (reference) and two postvaccinal periods. During the second period, a statistically significant change in proportion occured for *N. meningitidis* (p<0,05), *S. agalactiae* (p<0,05) and *H. influenzae* (p<0,0001). *H. influenzae* (p<0,0001) maintained this trend during the third period as well. Additionally, a decrease in Hib meningitis cases was noted (p<0,0001).

Conclusion: The implementation of Hib vaccine in the Croatian NIP led to a significant decrease of IHD. *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* are still the leading causative agents of IBD and thus the introduction of adequate pneumococcal and meningococal vaccine in Croatian NIP should be considered.

Keywords: children, *Haemophilus influenzae* type b, invasive bacterial diseases, *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae,* vaccination

3 Uvod

3.1 Invazivne bakterijske bolesti

Invazivna bakterijska bolest (IBB) je stanje karakterizirano prodorom bakterija kroz anatomske barijere u krv pri čemu nastaje bakterijemija s mogućnošću razvoja sepse te nastanka septičkih žarišta u tkivima i organskim sustavima. Najčešće su septička žarišta lokalizirana na moždanim ovojnicama, mozgu, zglobovima, kostima, pleuri i perikardu. U populaciji djece mlađe od 15 godina prije uvođenja suvremenih bakterijskih konjugiranih cjepiva najčešći su uzročnici IBB bili *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) i *Neisseria meningitidis*. Učestalost IBB uzrokovanih ovim uzročnicima najveća je u djece mlađe od dvije godine. (1)

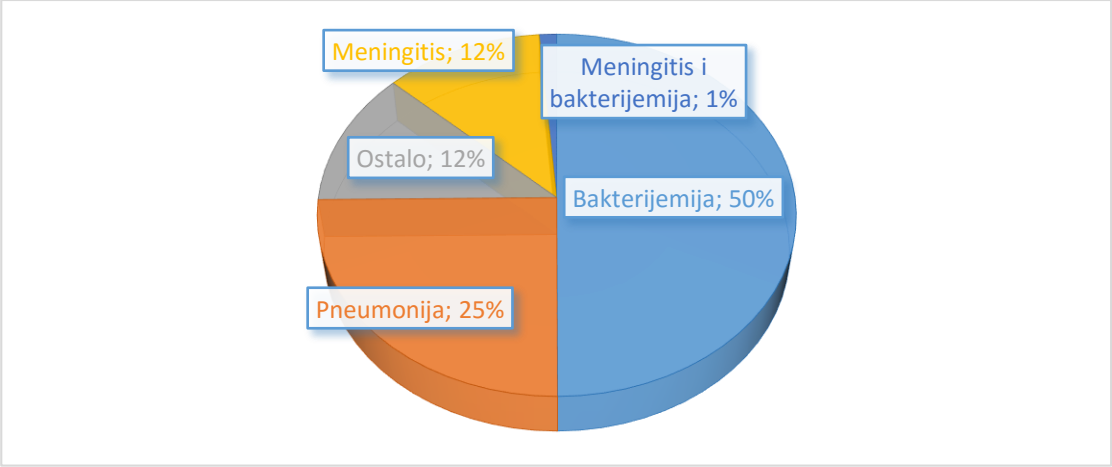
3.2 Uzročnici

3.2.1 Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae (Hi) je Gram-negativan bakterijski patogen ograničen na ljude koji najčešće kolonizira sluznice gornjeg dijela dišnog sustava. Osobito teške oblike bolesti uzrokuje u osjetljivih pojedinaca pa se infekcije uzrokovane s Hi prvenstveno smatraju oportunističkim. (2,3) Zdrave osobe mogu biti nositelji Hi u svom ždrijelu te se upravo taj proces, uz križnu reaktivnost koja se razvija na antigene okoliša koji imaju epitope slične epitopima antigena kapsule Hi, smatra najvažnijim za razvitak prirodne imunosti protiv Hi. Razlikujemo dvije skupine Hi: inkapsuliranu i neinkapsuliranu, odnosno netipabilne Hi (eng. *nontypeable Haemophilus influenzae,* NTHi). Inkapsulirani sojevi Hi posjeduju polisaharidnu kapsulu koja je najvažniji antigen i glavni čimbenik virulencije jer spriječava komplementom posredovanu bakteriolizu u odsutnosti opsonizirajućih protutijela. Upravo su iz ovih razloga inkapsulirani sojevi skloniji uzrokovanju invazivnih

bolesti u odnosu na neinkapsulirane. Na temelju antigenih svojstava kapsule, razlikujemo šest serotipova inkapsuliranih Hi: a, b, c, d, e i f. (2)

Invazivna Hi bolest (IHB) prvenstveno pogađa djecu mlađu od 2 godine, starije osobe te imunokompromitirane (bolesnici s asplenijom, anemijom srpastih stanica, limfomima, hipo- i agamaglobulinemijom, deficitima komplementa i sl.). Od IHB mogu oboljeti i inače zdrava djeca i odrasli. Meningitis je najčešći klinički oblik IHB uzrokovane s *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), a ostale češće kliničke manifestacije su bakterijemija, sepsa, epiglotitis, celulitis, septički artritis, osteomijelitis, perikarditis i pneumonija. Hib je bio najčešći uzročnik akutnog bakterijskog meningitisa (ABM) u djece mlađe od 5 godina širom svijeta do 80-ih godina prošlog stoljeća. Nakon uvođenja polisaharidnog Hib cjepiva 1985. i konjugiranog Hib cjepiva između 1987. i 1990. godine, incidencija IHB u djece mlađe od 5 godina smanjila se za >99%. (4) Cijepljenje djece protiv Hib rezultiralo je dramatičnim padom incidencije IHB uzrokovanih s Hib u svim zemljama koje su uvele Hib cjepivo u nacionalne imunizacijske programe (NIP). Godišnja incidencija IHB uzrokovane s Hib u Europi u razdoblju prije sveobuhvatnog cijepljenja kretala se između 23-41 na 100.000 djece mlađe od 5 godina. Najčešći klinički sindrom bio je ABM (40-70%) koji je u 15-30% preživjelih rezultirao oštećenjem sluha ili drugim trajnim neurološkim oštećenjima, a smrtnost je iznosila 3-6%. Uvođenjem Hib cjepiva u NIP 17 europskih zemalja bolest je gotovo iskorijenjena, a godišnja incidencija Hib meningitisa smanjena je na 0-3/100.000 djece mlađe od 5 godina. (1) Uvođenje Hib cjepiva u danski NIP 1993. godine dovelo je do brzog pada broja IHB u razdoblju od 1994. do 1996. godine. Broj slučajeva ABM uzrokovanog s Hib smanjio se na <1 godišnje, a manje od polovice slučajeva javili su se u neuspješno cijepljenih. Neuspješno cijepljenje definira se kao pojava Hib meningitisa koji je nastao u dojenčeta nakon više od 7 dana po primitku druge doze cjepiva ili koji je nastao nakon više od 14 dana po primitku jedne doze cjepiva u djeteta starijeg od godinu dana. (5)



Slika 1 Udio pojedinih sindroma u prijavljenim slučajevima IHB prema kliničkoj prezentaciji tijekom 2012. godine u Europi prema ECDC 2012

U Hrvatskoj je od 1995. godine bilo dostupno monovalentno cjepivo koje je sadržavalo polisaharid Hib (poliribozil-ribitol-fosfat; PRP) konjugiran na tetanusni toksoid (PRP-T). Tada Hib cjepivo nije bilo uvršteno u NIP te je njime cijepljen premali broj djece da bi došlo do značajnih promjena stope incidencije invazivne Hib bolesti. Hib cjepivo je u hrvatski NIP u siječnju 2002. godine, a u svakodnevnoj se praksi cijepljenje počelo provoditi tek u travnju 2002. godine. (1)

S obzirom na značajnu redukciju Hib bolesti u male djece zbog globalne vakcinacije, epidemiološki trendovi za Hi su se promijenili te se u posljednje vrijeme zabilježio porast Hib bolesti u starijih od 65 godina i broj bolesti uzrokovanih inkapsuliranim ne-b serotipovima. (4,5) Do nedavno je značaj ostalih serotipova Hi u etiologiji IBB bio zasjenjen dominacijom Hib, ali nakon uvođenja Hib cjepiva postalo je očigledno da i ostali serotipovi Hi uzrokuju znatan morbiditet i mortalitet. Tijekom posljednjeg desetljeća porasla je i prevalencija bolesti uzrokovanih NTHi širom svijeta što se objašnjava fenomenom „ekološke niše“. Naime, zbog visoke procijepljenosti populacije i, shodno s tim, eradikacije ždrijelnog kliconoštva, cjepni sojevi su u svom prirodnom rezervoaru ustupili prostor necjepnim sojevima. (2)

S obzirom na porast incidencije IHB uzrokovanih ne-b sojevima, razvoj novih cjepiva nameće se kao primjeren način sprječavanja IHB. Najveći broj IHB u postvakcinacijskom razdoblju uzrokovan je NTHi pa razvoj novih cjepiva ne bi trebao biti usmjeren ka kapsularnim antigenima. Desetvalentno pneumokokno konjugirano cjepivo

PCV10 (eng. *pneumococcal conjugate vaccine*) koje je odobreno u Europi sadrži 10 pneumokoknih kapsularnih polisaharida, od kojih je 8 serotipova konjugirano na protein D (protein vanjske membrane kojeg posjeduje NTHi). S obzirom na to da protein D posjeduju svi sojevi Hi, imunost koju bi izazvalo cjepivo bazirano na proteinu D teoretski bi štitila od infekcije sa svim Hi sojevima. Cjepiva bazirana na proteinima trenutačno se razvijaju za široku zaštitu protiv pneumokoka, a mogla bi poslužiti kao modeli za buduća Hi cjepiva. Nadalje, Hi cjepiva koja bi štitila od infekcije s velikim brojem mikroorganizama mogla bi imati značajan utjecaj na epidemiologiju neinvazivnih bolesti poput upale srednjeg uha (eng. *acute otitis media,* AOM) i sinuitisa. Razumijevanje prenošenja Hi infekcije, naročito na novorođenčad i starije osobe, pomoglo bi u odlučivanju kojim bi dobnim skupinama cijepljenje trebalo biti usmjereno kako bi sprječavanje bolesti bilo sveobuhvatnije. Kako bi bila učinkovitija, buduća Hi cjepiva trebala bi biti imati utjecaja na ždrijelno kliconoštvo zato što je populaciju pod najvećim rizikom najteže zaštititi primovakcinacijom. Cjepivo koje može smanjiti kolonizaciju ždrijela prekinut će prijenos patogena na neimune osobe, što će dovesti do zaštite osjetljivijih skupina putem kolektivnog imuniteta. (3)

IBB uzrokovane s Hib još uvijek su jedan od važnijih uzroka smrtnosti djece u zemljama u razvoju. Nasreću, broj zemalja koji uvodi Hib cjepivo u NIP raste. Optimalan raspored cijepljenja protiv Hib još uvijek je predmet rasprave. (6) Postoje dvije sheme provođenja Hib cijepljenja. Prema shemi 1-1-1-0 dojenče dobije tri doze cjepiva u 2., 3. i 4. mjesecu života. Prema shemi 1-1-1-1 osim tri doze u dojenačkoj dobi, dijete dobije četvrtu ili *booster* dozu kad navrši 12 mjeseci. (6) Postoji mogućnosti da zemlje koje provode cijepljenje prema shemi 1-1-1-0, dakle bez *booster* doze nakon 12. mjeseca života, neće moći održati niske stope incidencije Hib bolesti, o čemu svjedoči prethodno iskustvo iz Velike Britanije. Naime, nekoliko godina nakon uvođenja sheme 1-1-1-0 u britanski NIP 1992. godine, 3. doza prebačena je u 2. godinu života, odnosno, odlučeno je docijepiti djecu nakon 12. mjeseca života zbog porasta incidencije Hib bolesti u višegodišnjem razdoblju nakon uvođenja cijepljenja po shemi 1-1-1-0. (3) Ladhani i suradnici proveli su u razdoblju od 1992. do 2005. godine u Velikoj Britaniji istraživanje o neuspjehu Hib cjepiva. Od ukupno 388 slučajeva IHB u tom razdoblju u istraživanju je

sudjelovalo njih 67%. Glavni zaključak studije bio je da značajan udio (57%) te djece ima koncentraciju protutijela ispod razine za dugotrajnu zaštitu (manje od 1,0 μg/mL), a niska koncentracija protutijela neovisno je povezana sa sljedećim čimbenicima: mlađa životna dob pri IHB, podležeća stanja i kraći vremenski period protekao od Hib bolesti do uključenja u istraživanje. (7) Smanjenje kliconoštva Hi dovodi do smanjenog kontakta populacije s bakterijom u ždrijelu i shodno s tim smanjenje prirodne imunosti. Smatra se da se nekoliko godina nakon početka rutinskog cijepljenja koncentracija zaštitnih protutijela smanjuje i u cijepljenoj i u necijepljenoj populaciji. To bi mogao biti uzrok povećanja broja neuspješnih cijepljenja i incidencije IHB u svim dobnim skupinama. (6)

3.2.2 Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae je Gram-pozitivna, inkapsulirana, α-hemolitička, fakultativno anaerobna bakterija koja je, iako često živi kao komenzal u gornjem dišnom sustavu, potencijalni uzročnik po život opasnih bolesti. (8,9) S obzirom na kliničku prezentaciju i lokalizaciju, pneumokokne infekcije dijelimo u dvije skupine: neinvazivne (sluznične ili mukozne) infekcije, koje su češće, i invazivne infekcije. (8,10)

Pneumokoki se dijele u 46 serogrupa s obzirom na imunološke karakteristike kapsule. 26 serogrupa ima samo jedan serotip dok se preostalih 20 dalje dijeli na dva do četiri serotipa. Dosada su opisana 94 antigeno različita serotipa, ali samo njih desetak odgovorno je za čak 90% infekcija u čovjeka. (11) Moglo bi se reći da su sojevi s „višim brojevima“ manje invazivni i češće uzrokuju infekcije respiratornog sustava bez popratne bakterijemije. Iako, i među njima ima onih (14, 18C, 19A) koji češće uzrokuju invazivne oblike bolesti. (8)

Skupine koje su najviše podložne riziku kolonizacije s pneumokokom su djeca mlađa od 5 godina (osobito u dobnom rasponu od 3 do 36 mjeseci) i osobe starije od 65 godina. (8) Kolonizacija djeteta novim serotipom najčešće završava kraćim ili duljim kliconoštvom bez kliničkih simptoma bolesti. Udio kliconoša u populaciji razlikuje se s obzirom na dob i vrstu kolektiva kojeg dijete pohađa: u vrtićkoj populaciji iznosi od 20% u

razvijenim zemljama pa sve do 90% u zemljama u razvoju; u osnovnim školama 30%, a u odraslih koji žive u kućanstvima bez djece 5-10%. (8,9,12) U 15% djece kolonizacija nazofarinksa dovodi do infekcije poput purulentnog nazofaringitisa, AOM i/ili konjunktivitisa već nekoliko dana nakon kolonizacije, a maksimalno unutar mjesec dana. (9,12) Tijekom prve tri godine života više od 60% djece preboli barem jednu epizodu AOM, a oko 30 % djece preboli tri i više epizoda što je posljedica kolonizacije i infekcije različitim serotipovima. (10)

Pneumokokne infekcije češće su tijekom hladnijih mjeseci zbog najmanje dva razloga, a to su boravak u zatvorenim prostorima i učestalije virusne respiratorne infekcije. Virusne respiratorne infekcije potiču širenje svih respiratornih patogena, kako virusa tako i bakterija, time što uzrokuju kihanje i kašljanje, a napučenost kolektiva olakšava međusobni prijenos respiratornih sekreta. (9)

3.2.2.1 Mukozne infekcije uzrokovane S. pneumoniae

Mukozne infekcije su mahom upale respiratornog sustava: AOM, nebakterijemična pneumonija i, u starije djece, upala paranazalnih sinusa. (8–10) Ovoj skupini možemo pridodati mastoiditis i konjunktivitis. (12) Mukozne pneumokokne infekcije ponekad je teško razlikovati od virusnih upala respiratornog sustava. AOM i sinuitis su dijagnoze koje se temelje na kliničkog prosudbi bez jasnih razgraničavajućih testova. U male djece, s hunjavicom ili bez nje, u prilog AOM govori naglo nastao neutješan plač, dok se u starije djece javlja samo bol u uhu. Otoskopski nalaz izbočenog, zamućenog i hiperemičnog bubnjića govori u prilog gnojnoj upali. Točna dijagnoza može se postaviti tek mikrobiološkom analizom sadržaja iz srednjeg uha nakon miringotomije ili spontane perforacije bubnjića. (9) Perforacija bubnjića praćena je padom vrućice i samoizlječenjem. (9) Empirijsko liječenje AOM provodi se amoksicilinom (80-90 mg/kg/dan), a trajanje terapije ovisi o dobi djeteta i kliničkoj slici. Prema smjernicama Američke pedijatrijske akademije (AAP), djecu mlađu od 6 godina i onu s teškim oblikom bolesti treba liječiti 10 dana, a djecu stariju od 6 godina i onu s blagim i srednje teškim oblikom bolesti 5 do 7

dana. Prikladna alternativa empirijskoj antimikrobnoj terapiji trebala bi biti usmjerena prema penicilin-rezistentnim pneumokokima te sojevima Hi i *Moraxellae catarrhalis* koji proizvode β-laktamaze, a to uključuje terapiju amoksicilinom i klavulanskom kiselinom u visokoj dozi (80-90 mg/kg/dan) u omjeru 14:1 kako bi se smanjila učestalost postantimikrobnog proljeva; oralne cefalosporine II. i III. generacije ili parenteralnu primjenu ceftriaksona. (12) Sinuitis se manifestira edemom kapaka i gnojnim iscjetkom iz nosa koji traje dulje od 7 dana. Širenjem gnojne upale iz zahvaćenih sinusa može nastati preseptalni ili periorbitalni celulitis. Ovisno o prodoru upalnog procesa u orbitu razlikujemo nekoliko kliničkih manifestacija ove invazivne bolesti. U najblažim oblicima, celulitis se očituje edemom i crvenilom kapaka zahvaćenog oka uz uredne zjenične reakcije i pokretljivost bulbusa, a u težim slučajevima u kojima dolazi do nastanka egzoftalmusa i/ili unutarnje i/ili vanjske oftalmoplegije zahtijeva hitan kirurški zahvat. (9) Empirijsko antimikrobno liječenje jednako je kao i kod AOM. (12) Pneumonija je najčešće posljedica aspiracije gnojnog sekreta iz nazofarinksa iako može nastati i kao posljedica bakterijemičnog rasapa. (9)

3.2.2.2 Invazivna pneumokokna bolest

Pneumokoki mogu ostati na mjestu mukozne infekcije ili prodrijeti u krvnu struju pri čemu mjesto mukozne infekcije postaje primarno žarište invazivne bolesti. (9) Invazivna pneumokokna bolest (IPB) karakterizirana je prodorom pneumokoka sa sluznice dišnog sustava u krvni optok. (10) Ulaskom pneumokoka u krvnu struju aktivira se imunološki sustav domaćina, prvenstveno nespecifična imunost posredovana komplementom i fagocitima. Obrambeni mehanizam nespecifične imunosti je u imunokompromitiranih neučinkovit, a može biti takav i u imunokompetetnih kad se njegov kapacitet premaši, npr. kad u krvnu struju uđe veća količina mikroorganizama ili kad oni kontinuirano ulaze. (9)

Točno odvajanje invazivne od neinvazivne bolesti klinički često nije moguće. (9) IPB obuhvaća ozbiljne i opasne kliničke sindrome poput (okultne) bakterijemije,

bakterijemične pneumonije, sepse, ABM, pleuralnog empijema i, rjeđe, perikarditisa, peritonitisa, piogenog artritisa, osteomijelitisa, endokarditisa, orbitalnog celulitisa, infekcije mekih tkiva i sl. Hemolitičko-uremijski sindrom može se javiti uz komplicirane oblike invazivnih bolesti (npr. pneumonija praćena empijemom pleure). (8,12) IPB je čest razlog hospitalizacije djece u Hrvatskoj i svijetu, a najčešće se manifestira u obliku bakterijemije ili bakterijemične pneumonije te, rjeđe, pleuralnim empijemom i ABM. (8) Posljedice IPB mogu biti trajna i nepopravljiva pogoršanja zdravstvenog stanja. Populacije sklone pneumokoknoj infekciji su djeca, imunokompromitirani bolesnici i starije osobe. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) procjenjuje se da godišnje od IPB umire 1.6 milijuna ljudi od čega 1 milijun čine djeca mlađa od 5 godina. (13)

Okultna pneumokokna bakterijemija (OPB) je febrilno stanje tijekom kojeg se iz hemokulture izolira pneumokok, ali bez klinički jasnog ishodišta infekcije (otitis, sinuitis, pneumonija) iako su najčešće prisutni simptomi infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. (9,10) OPB najčešća je u djece mlađe od 3 godine te u 90% slučajeva prolazi spontano, dake bez liječenja antibioticima. Tijekom bakterijemije može doći do nastanka septičkih žarišta zasijavanjem pneumokoka na različita mjesta u tijelu. (9,10) Perzistirajuća bakterijemija češća je u djece mlađe od 20 mjeseci, one koja imaju višu vrućicu, višu leukocitozu i u djece u koje nije započeto adekvatno antimikrobno liječenje. (9) Bakterijemična pneumonija je pneumokokna pneumonija tijekom koje dolazi do prodora bakterija u krvnu struju. Bakterijemija se javlja u 20% slučajeva pneumokokne pneumonije. (10) U 3% djece s OPB razviti će se pneumokokni meningitis. (14)

Pneumokokni meningitis je u dječjoj dobi najčešće posljedica bakterijemije dok je u odrasloj dobi najčešće posljedica neliječenih upala srednjeg uha (otogeni gnojni meningitis). I u odraslih i u djece može nastati kao posljedica traume glave s posljedičnim povremenim ili trajnim istjecanjem likvora.

Pneumokokna bolest može se spriječiti pravovremenim cijepljenjem. Razlikujemo polisaharidno 23-valentno cjepivo (eng. *pneumococcal polysaccharides vaccine*, PPV23) i tri konjugirana cjepiva: PCV7, PCV10 i PCV13 koja sadrže 7, 10 i 13 serotipova pneumokoka. (Tablica 1)

Pneumokokno cjepivo	Vrsta	Serotipovi	Populacija
PCV7, Prevenar®	Konjugirano	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F	Djeca
PCV10, Synflorix®	Konjugirano	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5 i 7F	Djeca
PCV13, Prevenar 13®	Konjugirano	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A i 19A	Djeca, osobe > 65 godina (od kolovoza 2014. g.)
PPV23, Pneumovax 23®	Polisaharidno	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F i 33F	Djeca > 2 godine, odrasli

Tablica 1 Pneumokokna cjepiva

Cijepljenje s PPV23 je učinkovito za sprječavanje IPB u odraslih, ali njegova djelotvornost jenjava s vremenom. Između ostalog, od 23 serotipa koja se nalaze u cjepivu, veliki je broj slabo imunogen u dojenčadi i djece mlađe od 2 godine, skupini koja ima najveću incidenciju IPB. (11) PPV23 potiče stvaranje protutijela na pneumokok koja potiču opsonizaciju i fagocitozu, a posljedično tome i smrt stanice. Međutim, cijepljenje s PPV23 ne inducira imunološko pamćenje te samim time ne utječe na smanjenje incidencije nazofaringealne kolonizacije pneumokokom. (12)

Prvo pneumokokno konjugirano cjepivo nastalo je konjugiranjem polisaharidnih molekula na rekombinantnu netoksičnu varijantu difteroidnog toksina. (12) Prvo pneumokokno cjepivo za dojenčad i malu djecu odobreno 2001. godine u Europi bilo je PCV7, heptavalentno cjepivo koje je sadržavalo polisaharide sedam najčešćih serotipova. (12) PCV7 (Prevenar®) sadrži serotipove 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F. (11,12) Uvođenje tog cjepiva smanjilo je incidenciju IPB uzrokovanih cjepnim sojevima,

dovelo je do porasta kolektivne imunosti, redukcije nazofaringealnog kliconoštva i prijenosa bakterije te smanjenja pneumokoknog morbiditeta i mortaliteta u starijoj populaciji. Nakon uvođenja PCV7, porasla je incidencija kompliciranih pneumokoknih pneumonija uzrokovanih necjepnim sojevima (non-PCV7) što je potaknulo proizvodnju novih pneumokoknih cjepiva. PCV10 (Synflorix®) je dekavalentno cjepivo, odobreno 2009. godine, koje sadrži polisaharide deset najčešćih serotipova uzročnika pneumokokne bolesti 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5 i 7F od kojih su cjepni sojevi 1, 5 i 7F poznati po svojoj sklonosti izazivanja IPB. (11,12) PCV13 (Prevenar 13®) je tridekavalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo, odobreno 2010. godine, kojem su dodani polisaharidi još tri serotipa: 3, 6A i 19A, koji su dugo bili važni uzročnici IPB. (11,12). U desetgodišnjem razdoblju prije uvođenja PCV13, broj infekcija uzrokovanih serotipom 19A bio je u porastu kao i otpornost istog prema antibioticima, prvenstveno penicilinu i makrolidima. (11,12) Iako je PCV13, kao i ostala konjugirana pneumokokna cjepiva, primarno namijenjen prevenciji pneumokokne bolesti u djece, od kolovoza 2014. preporučuje se za cijepljenje starijih od 65 godina. (12)

Community-acquired (CA) infekcije dišnog sustava, a posebice one uzrokovane *S. pneumoniae*, glavni su razlog propisivanja antimikrobnih lijekova u male djece. Prekomjerna upotreba antimikrobnih lijekova, zauzvrat, predstavlja glavni razlog porasta antimikrobne otpornosti u patogena dišnog sustava. Kliconoše otpornih pneumokoka pod većim su rizikom od razvijanja IPB uzrokovane rezistentnim sojevima. (11)

Rizične skupine	Oboljenja
Imunokompetentna djeca	Kronična srčana[1] i plućna bolest[2]
	Šećerna bolest
	Istjecanje cerebrospinalne tekućine
	Kohlearni implantati
Djeca s asplenijom, funkcionalnom ili anatomskom	Anemija srpastih stanica i ostale hemoglobinopatije
	Kronična ili stečena asplenija ili disfunkcija slezene
Djeca s imunokompromitirajućim stanjima	HIV infekcija
	Kronično bubrežno zatajenje i nefrotički sindrom
	Bolesti povezane s liječenjem imunosupresivnom terapijom ili zračenjem (maligne bolesti) ili transplantacija solidnih organa
	Kongenitalna imunodeficijencija[3]

Tablica 2 Rizične skupine i određena medicinska stanja u kojima se preporuča cijepljenje djece protiv pneumokoka prema Kliegman et al.

[1]Posebice cijanotične srčane greške i srčano zatajenje

[2]Astma koja se dugotrajno liječi visokim dozama oralnih kortikosteroida

[3]Uključuje T-stanične i B-stanične kongenitalne imunodeficijencije; deficite komplementa, naročito komponenata C_1, C_2 i C_3 te poremećaje fagocita (isključujući kroničnu granulomatoznu bolest)

3.2.3 Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis ili meningokok je Gram-negativni diplokok koji se prilagodio svojstvima ljudskog dišnog sustava, prvenstveno gornjeg dijela nazofarinksa, kako bi ga mogao kolonizirati te upravo kolonizirane osobe čine rezervoar meningokoka. (15,16) Meningokok se prenosi kapljičnim putem s osobe na osobu. Udio kliconoša u određenoj populaciji ovisi o brojnim čimbenicima poput dobi, učestalosti socijalnih kontakata te prisutnosti koinfekcije respiratornog sustava. U Europi i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) udio kliconoša se u pojedinim populacijama kreće između 10 i 35%. (16)

U malom, ali značajnom broju kliconoša, meningokok prelazi barijeru epitela dišnog sustava i ulazi u krvotok, uzrokujući bakterijemiju, a potom može prijeći i krvno-moždanu barijeru te uzrokovati meningitis. Najčešće kliničke manifestacije meningokokne bolesti su bakterijemija/sepsa i/ili meningokokni meningitis te upravo one predstavljaju invazivnu meningokoknu bolest (IMB). Ostali oblici IMB su artritis, pneumonija, epiglotitis, perikarditis ili konjunktivitis. (15) Na IMB treba pomisliti kada se u prvim satima bolesti javljaju simptomi i znakovi bolesti koji pobuđuju sumnju na sepsu: febrilitet, opća slabost, opće loše stanje, hladni i bolni udovi i sl. (17) IMB je akutna, rijetka i smrtonosna bolest koja u svega nekoliko sati od pojave simptoma može završiti letalno u djece i mlađih odraslih usprkos dostupnosti učinkovitih antibiotika. (11,16) Najčešće obolijevaju mala djeca i stariji od 65 godina, a povremeno se u adolescenata i mlađih odraslih bilježi porast učestalosti infekcija uzrokovanih s *N. meningitidis*. Specifični mortalitet (eng. *case-fatality rate)* fulminantne meningokokne sepse je ranije prelazio 50%, ali je s vremenom opadao zbog poboljšane skrbi u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), primjerenije i pravovremene terapije, tako da recentni izvještaji iz Velike Britanije navode letalitet od 5%. (18) 10-20% bolesnika koji prežive IMB pati od dugotrajnih i nepopravljivih posljedica kao što su gubitak udova, mentalna retardacija i nagluhost/gluhoća. (11,15)

Slučajevi meningokokne bolesti mogu se javiti sporadično ili u obliku epidemije, ali uvijek predstavljaju značajan javnozdravstveni problem. (17) Pravovremeno postavljanje sumnje i dijagnosticiranje meningokokne bolesti važno je kako bi se spriječili sekundarni

slučajevi bolesti primjenom antibiotske profilakse i cijepljenja (u slučaju infekcije s ne-B serogrupom) među osobama koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelim. (11,15)

Kapsula je najvažniji čimbenik virulencije meningokoka. Podjela meningokoka u serogrupe vrši se na temelju razlike u građi kapsularnog polisaharida. Dosada je serološkim ispitivanjima identificirano 13 serogrupa meningokoka. Serogrupe A, B i C odgovorne su za više od 90% IMB, a ostatak uglavnom povezujemo s grupama W, X i Y. (11,15,19) Distribucija meningokoknih serogrupa koje najčešće uzrokuju bolesti razlikuje se diljem svijeta. U zemljama u razvoju, mahom u zemljama Afrike i Azije, najveći broj sporadičnih slučajeva bolesti i velike epidemije povezuju se sa serogrupom A. Doduše, u Africi su opisane i manje epidemije uzrokovane sojevima iz grupa C, W i X, ali ne i serogrupe B. (11,15,16) Meningokoki serogrupe B najvažniji su uzročnici bolesti u razvijenim zemljama. U nekim europskim zemljama (Norveška, Nizozemska, Danska i Njemačka) odgovorni su za 80% svih IMB, a ostatak uzrokoju meningokoki serugrupe C koji su prije uvođenja univerzalnog cijepljenja s meningokoknim konjugiranim cjepivom protiv serogrupe C (*meningococcal serogroup C conjugate vaccine,* MCC) bili najčešći uzročnici IMB u Velikoj Britaniji, Irskoj, Kanadi, Španjolskoj i Grčkoj. Epidemije uzrokovane meningokokima serogrupe C događaju se po cijelom svijetu, naročito u adolescenata i mlađih odraslih, pa danas možemo reći da u Europi, Australiji i ostalim industrijaliziranim regijama dominiraju serogrupe B i C kao najčešći uzročnici IMB. (11) U posljednjem desetljeću raste incidencija IMB uzrokovanih meningokokima serogrupe Y u Sjevernoj Americi i Europi. (16) U SAD-u su tri serogrupe meningokoka (B, C i Y) zastupljene u jednakom omjeru. (17) U Hrvatskoj je najčešća serogrupa B, na drugom mjestu nalazi se serogrupa C, a serogrupe W i Y značajno su rjeđe. (17) U Hrvatskoj se meningokokna bolest javlja sporadično - u razdoblju od 2003. - 2010. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (KIB FM) nisu zabilježene epidemije meningokokne bolesti. (17) Najučinkovitiji način kontrole meningokokne bolesti je primarna prevencija putem uvođenja učinkovitih cjepiva u NIP. (11) Ne postoji univerzalno cjepivo koje pruža zaštitu protiv svih serogrupa koje uzrokuju IMB. (15,16) Prva generacija cjepiva protiv serogrupa A, C, W i Y počela se razvijati tijekom 60-ih godina prošlog stoljeća, a kao antigen koristio se pročišćeni kapsularni polisaharid. (16) Polisaharidna cjepiva protiv

serogrupa A, C, W i Y dostupna su i široko primjenjivana. U 90% osoba starijih od 2 godine 10-14 dana nakon cijepljenja dolazi do porasta titra specifičnih protutijela. (15) Postoji monovalentno i polivalentno polisaharidno cjepivo protiv serogrupe A, odnosno A i C, a pojavom serogrupe W i Y razvijeno je trovalentno A/C/W i četverovalentno A/C/W/Y polisaharidno cjepivo. (17) Polisaharidno cjepivo ne može se proizvesti protiv serogrupe B zato što njen kapsularni polisaharid nalikuje polisaharidu fetalnih molekula na koje je ljudski imunološki sustav razvio toleranciju kako bi se izbjegla autoimunost. (19) Međutim, glavni nedostatak ovih cjepiva je što u djece mlađe od 2 godine ne mogu izazvati imunološki odgovor ovisan o T-limfocitima koji posljedično dovodi do zadovoljavajućeg anamnestičkog imunološkog odgovora (eng. *mount mature anamnestic response)*.

Slaba imunogenost polisaharidnih cjepiva u djece mlađe od 2 godine, a to je dobna skupina koja ima najveći rizik za IMB, je nedostatak koji se uspio prevladati u drugoj generaciji cjepiva konjugiranjem kapsularnog polisaharida na proteinski nosač (netoksičnu mutantu difterija toksina CRM_{197} ili tetanus toksoid). (11,15,17) Postoje monovalentna i polivalentna konjugirana cjepiva, primjer monovalentnog cjepiva je MCC – meningokokno konjugirano cjepivo protiv serogrupe C. Kao odgovor na povećanje incidencije IMB uzrokovanih serogrupom C, Velika Britanija 1999. godine uvodi MCC u svoj NIP postavši time prva zemlja koja je to učinila. (11,16) Tijekom dosadašnje primjene cjepiva utvrđeno je smanjenje opterećenja IMB uzrokovanih serogrupom C što upućuje na učinkovitost cjepiva. Dokazi upućuju da cijepljenje s MCC u adolescenata i mladih odraslih doprinosi održavanju kolektivnog imuniteta u populaciji. 2012. godine je 15 europskih zemalja preporučilo uvođenje MCC cjepiva u njihove NIP, od kojih je njih 8 preporučilo cijepljenje nakon 11 godine života. S obzirom na to da su neke zemlje i uvele MCC cjepivo u NIP, bilježi se pad incidencije IMB. (11)

Četverovalentno proteinsko-polisaharidno konjugirano cjepivo MCV4 (eng. *meningococcal conjugate vaccine*, MCV) koje osigurava zaštitu protiv serogrupa A, C, W i Y dozvoljeno je za korištenje kao cjepivo za dobne skupine između 11. i 55. godine života u SAD-u i Europi te osigurava učinkovitu zaštitu protiv tih serogrupa. (11)

U zemljama u kojima je serogrupa B uzrokovala epidemije IMB, razvijena su cjepiva usmjerena na proteine vanjske membrane meningokoka serogrupe B. Međutim,

ta cjepiva nisu se mogla primjenjivati globalno zato što su usmjerena na određene serotipove u serogrupi. (17) Nedavno je cjepivo protiv serogrupe B – 4CMenB (Bexsero®) dobilo dozvolu od europske komisije i Velika Britanija ga je u rujnu 2015. godine uvela u NIP. (11)

3.2.4 Streptococcus pyogenes

Streptoccocus pyogenes se prema antigenim svojstvima ugljikohidrata stanične stijenke naziva i beta-hemolitičkim streptokokom serološke skupine A (BHSA), a uzročnik je različitih kliničkih sindroma u djece i odraslih. Najčešće uzrokuje površinske i većinom blage infekcije sluznice ždrijela (tonzilofaringitis) i kože (impetigo), a zbog sposobnosti prodiranja kroz fiziološke membrane uzročnik je i ozbiljnih invazivnih bolesti poput sepse, pneumonije, empijema pleure, endokarditisa, osteomijelitisa te nekrotizirajućeg fascitisa. Također, bolest može uzrokovati toksinom koji se širi kroz tijelo s mjesta lokalne infekcije (sindrom toksičnog šoka) ili imunopatološkim mehanizmima (reumatska groznica, akutni glomerulonefritis). BHSA uzrokuje manje od 1% ABM u djece i odraslih. Međutim, svi slučajevi ABM povezani su s visokom učestalosti trajnih neuroloških sekvela koje uslijede u 46% slučajeva i visokim specifičnim mortalitetom (do 17%) ovisno o osobinama populacije. (20,21) BHSA endokarditis javlja se iznimno rijetko, ali povezan je s brojnim komplikacijama. (22)

Prema studiji provedenoj u 5 finskih kliničkih bolnica u razdoblju od 1996. do 2010. godine, od 151 slučaja potvrđene ili vjerojatne invazivne *S. pyogenes* bolesti (*invasive group A streptococcal infection*, iGAS) u djece mlađe od 18 godina, glavne kliničke dijagnoze bile su: teške infekcije mekih tkiva (46%), sepsa (28%), empijem pleure (10%), osteoartikularna infekcija (9%) i primarni peritonitis (5%). Također, utvrđeno je da se incidencija pedijatrijskih iGAS utrostručila tijekom trajanja studije te da povećanje incidencije nije posljedica promjene tipova uzročnika invazivnih bolesti. Više od 80% slučajeva fascitisa i 20% svih iGAS slučajeva u toj studiji povezano je s nedavno

preboljelim vodenim kozicama i smatra se da bi se znatan broj iGAS spriječio cijepljenjem protiv virusa varicella-zoster (VZV). (21)

Zbog široke, i često neracionalne, primjene antibiotika razvili su se rezistentni sojevi streptokoka na makrolide, azalide i linkozamide. Sve je češći neuspjeh liječenja streptokoknih infekcija penicilinom usprkos činjenici da do sada nigdje u svijetu nije izoliran BHSA rezistentan na penicilin. (22) Klindamicin se preporuča kao sastavni dio inicijalne antimikrobne terapije za iGAS jer se pokazalo da je kombinirana terapija klindamicinom i β-laktamom učinkovitija nego monoterapija β-laktamom. (21)

3.2.5 Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus je Gram-pozitivan mikroorganizam, pripadnik ljudske fiziološke flore, koji se nalazi na koži i u predvorju nosa u čak 25-50% populacije. (23) Češće je prisutan na koži medicinskog osoblja, ovisnika o intravenskim opijatima, osoba s kožnim bolestima, žilnim kateterima, a i djece zbog veće izloženosti respiratornim sekretima. *S. aureus* jedan je od najučestalijih uzročnika bakterijskih infekcija u djece, a u SAD-u je čak na prvom mjestu. (23) Učestalost invazivnih stafilokoknih bolesti globalno raste u posljednjih nekoliko godina, a u SAD-u se taj porast podudara s pojavom izvanbolnički stečenog *S. auresa* otpornog na meticilin (eng. *community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, CA-MRSA). Osim toga, 2002. godine su Gilbert i suradnici upozorili na pojavu *S. auresa* koji izlučuje Panton-Valentine leukocidin (PVL), a kod mlađih bolesnika uzrokuje nekrotizirajuću pneumoniju. (23) Invazivne bolesti uzrokovane zlatnim stafilokokom i drugim koagulaza negativnim stafilokokima (KNS), naročito u imunokompromitiranih, mogu biti posljedica unošenja tih mikroorganizama s površine kože u krv tijekom nekih invazivnih postupaka (postavljanje intravaskularnih uređaja – centralni venski kateter i sl.). (24)

U britanskoj studiji najveća stopa incidencije bakterijemije uzrokovane sa *S. aureus* u pedijatrijskoj populaciji zabilježena je u najmlađoj dobnoj skupini (1-11 mjeseci) što predstavlja veliki problem zbog visokog mortaliteta te dugotrajnog i zahtjevnog liječenja zbog otpornosti stafilokoka na brojne antimikrobne lijekove. (25)

3.2.6 Streptococcus agalactiae

Streptococcus agalactiae ili beta-hemolitički streptokok serološke skupine B (BHSB) vodeći je uzročnik novorođenačke sepse i meningitisa u brojnim zemljama, a važan je uzročnik bolesti u trudnica, imunokompromitiranih odraslih i u starijih bolesnika. (26)

2002. godine Američki centri za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centres for Disease Control and Prevention*, CDC) preporučili su univerzalni probir trudnica između 35. i 37. tjedna trudnoće i, u koloniziranih s BHSB, primjenu intrapartalne antimikrobne profilakse. (27) Probir trudnica sastoji se od uzimanja briseva iz rodnice i predjela analnog otvora, a kao kemoprofilaksa primjenjuju se intravenski penicilin G ili amoksicilin, u idealnim slučajevima, 4 h prije početka poroda. (28)

Iako se incidencija rane novorođenačke sepse (RNoS) uzrokovane s BHSB smanjila za 80% univerzalnim probirom i pravovremenom antimikrobnom profilaksom, BHSB ostaje glavni uzročnik RNoS u terminske novorođenčadi. Incidencija kasne novorođenačke sepse (KNoS) uzrokovane s BHSB ostala je nepromijenjena što je dosljedno hipotezi da je KNoS posljedica kontakta i prijenosa uzročnika iz okoline. (24,26,29,30) Utvrdilo se da je 20-30% trudnica kolonizirano s BHSB, a 35-50% njihove djece biva kolonizirano tijekom trudnoće. 1% kolonizirane novorođenčadi razvije invazivnu bolest, a više od polovice njih razvije kliničke simptome bolesti unutar prvih 6 sati života što govori o virulenciji uzročnika. (24,26)

Cjepiva protiv BHSB još su u fazi razvoja. (26) Aktivna imunizacija, čija je svrha sprječavanje kolonizacije BHSB-om, trebala bi osim serotipova V, II i III, pružati zaštitu i prema serotipu Ia. Naime, rezultati poljske studije pokazali su da je zbog promijenjene učestalosti serotipova upravo serotip Ia najčešći kolonizator urogenitalnog trakta trudnica. (31)

3.2.7 Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes je uzročnik humane listerioze; rijetke, ali potencijalno ozbiljne infekcije. Riječ je o Gram-pozitivnoj, fakultativno anaerobnoj bakteriji. (32,33) Iako je nesporogena, *L. monocytogenes* je u okolišu široko rasprostranjena te se može izolirati iz različitih izvora, primjerice tla, biljnih vegetacija, hrane životinjskog podrijetla poput mesa i mliječnih proizvoda, kanalizacije i vode. (34) Listerioza se najčešće prenosi hranom i primarno uzrokuje infekcije u trudnica, novorođenčadi, starijih osoba (>65 godine) i imunokompromitiranih. (32,34) Iako rijetko, infekcija se može prenijeti s zaraženih životinja na ljude kao i s čovjeka na čovjeka. (32) Neonatalna listerioza može biti posljedica prijenosa bakterije s majke na dijete intrauterino ili intrapartalno, prolaskom djeteta kroz kolonizirani porođajni kanal. Prikazani su i slučajevi nozokomijalne transmisije koji se pripisuju kontaminiranom materijalu ili prijenosu s bolesnika na bolesnika putem zdravstvenog osoblja. (33) Iako proces prerađivanja hrane podrazumijeva uporabu tehnologija koje se oslanjaju na kisele i slane uvjete, otporna *Listeria* u tim okolnostima preživljava te se nastavlja sporo razmnožavati na niskim temperaturama pa se, za razliku od brojnih patogena koji se prenose hranom, razmnožava u prikladno pohranjenoj hrani u hladnjaku. (32,33) U nekoliko je europskih zemalja tijekom posljednjeg desetljeća primijećen porast incidencije listerioze. (35)

L. monocytogenes uzrokuje dva oblika listerioze: invazivni i neinvazivni, gastrointestinalni oblik. Neinvazivni oblik češće se razvija u imunokompetentnih pojedinaca, a očituje se kao tipični febrilni gastroenteritis. Najveći broj slučaja humane listerioze javlja se u pojedinaca koji imaju neki oblik poremećaja T-limfocitima posredovane imunosti i u njih se manifestira kao bakterijemija ili meningoencefalitis. (32) Perinatalna listerioza može završiti intrauterinom smrću ili rođenjem djeteta s generaliziranom infekcijom *(granulomatosis infantiseptica)* i/ili meningitisom. Listerioza majke tijekom trudnoće predstavlja ozbiljnu prijetnju nerođenom djetetu. Međutim, prognoza za živorođenu djecu s listeriozom je dobra, čak i u teško bolesnih. Listerioza povezana s trudnoćom odnosi se na slučajeve listerioze u trudnica ili novorođenčadi dok se slučajevi listerioze nepovezane s trudnoćom odnose na infekcije u dojenčadi starije od

28 dana. Do infekcije u trudnice može doći u bilo kojem trenutku, ali najčešće dolazi tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće kad je T-stanični imunitet najviše oslabljen. Infekcije tijekom prvog tromjesečja trudnoće su rijetke. Inficirane žene najčešće razviju nespecifične simptome nalik gripi, ali mogu biti i asimptomatske. U Europi je samo 10-20% klinički prepoznatih slučajeva listerioze povezano s trudnoćom, a najveći broj čine slučajevi listerioze nepovezani s trudnoćom, naročito u imunokompromitiranih odraslih. (36)

3.2.8 Salmonella species

Salmoneloze su akutne infektivne bolesti uzrokovane salmonelama, Gram-negativnim bacilima. Pod skupnim nazivom *salmoneloze* (u užem smislu) smatraju se svi klinički sindromi uzrokovani salmonelama osim trbušnog tifusa, a to su akutni gastroenteritis, salmonelna vrućica (*paratifus abdominalis*) te sepsa bez ili sa septičkim žarištima u organima. Najčešća salmoneloza je akutni gastroenteritis. (37) Salmoneloze predstavljaju veliki globalni javnozdravstveni problem jer su široko rasprostranjene bolesti koje se prenose hranom, a njihov prirodni rezervoar čini probavni sustav životinja ili ljudi. (38)

Patogene salmonele dijelimo u dvije skupine: tifusne i netifusne salmonele (NTS). Ključna je razlika što su tifusne salmonele isključivo infekcije čovjeka, dok netifusne salmonele pripadaju skupini antropozoonoza. Iako se *Salmonella typhimurium*, najznačajniji predstavnik NTS, i *Salmonella enterica* serovar *Typhi* (nekad poznatija kao *Salmonella typhi*) razlikuju u samo 5% genetskog materijala, njihova virulencija i klinička slika infekcije u potpunosti su različite. Naime, u imunokompetentnih pojedinaca NTS ne mogu nadvladati obrambene mehanizme koji ograničavaju diseminaciju bakterije u cirkulaciju te uzrokuju samoograničavajući enteritis. U suprotnosti s NTS, *S. typhi* posjeduje osobine koje joj omogućavaju da u imunokompetentnih pojedinaca uzrokuje tešku, generaliziranu infekciju. (38)

Salmonella typhi, uzročnik trbušnog tifusa, patogena je samo za čovjeka i prenosi se fekalno-oralnim putem s bolesnika ili kliconoše na drugu osobu. Žene su zbog patofizioloških predispozicija (npr. kolelitijaza) češće kliconoše *S. typhi.* Trbušni tifus je bakterijemična bolest koja je u Hrvatskoj kao endemska bolest eliminirana, a danas se javlja samo sporadično kao bolest putnika. (39)

Sve su češće infekcije izazvane s NTS koje se nazivaju i „enteritičnim salmonelama“ jer je najčešći oblik infekcije s NTS akutni enteritis. NTS su najčešći bakterijski uzročnici akutnog gastreoenteritisa, a polovicu oboljelih čine djeca. Neki serotipovi NTS, poput *S. wien* i *S. agona,* uzročnici su bolesti isključivo u male djece. Životinje su zaražene NTS prirodnim putem pa se u njihovu mesu, mlijeku, jajima i ekskretima nalaze salmonele. Put prijenosa infekcije je kontaminirana hrana i piće, nedovoljno kuhano ili pečeno meso, jaja u prahu ili smrznuta jaja, mlijeko i mliječni proizvodi (sladoled, kreme i sir). Svi prehrambeni proizvodi mogu biti i naknadno kontaminirani preko posuđa ili ruku rekonvalescenata ili kliconoša salmonela. (37) Salmoneloze su najčešće upravo u dječjoj dobi. Što je dijete mlađe, osjetljivije je na infekciju salmonelama pa iz tog razloga najčešće obolijeva dojenčad. Inficirati se može i novorođenčad tijekom poroda, gutanjem sekreta iz porođajnog kanala (ako je majka kliconoša) ili poslije rođenja u kontaktu s okolinom. (37) Do salmonelnog enteritisa najčešće dolazi ako je infektivna doza salmonela visoka i iznosi 250.000 jedinica ili više, npr. prilikom konzumacije hrane u kojoj su se salmonele umnožile u velikom broju. (37,39) Manja infektivna doza dovoljna je da izazove infekciju u djece, staraca i kroničnih bolesnika te su u tim slučajevima infekcije češće posljedica direktnog kontakta. (37) NTS uzrokuju upalu sluznice ileuma i kolona, a izlučuju i enterotoksine. Inkubacija traje 6 do 72 sata, a ovisi o infekcijskoj dozi, kiselosti želučanog sadržaja, svojstvima konzumirane hrane te osobinama crijevne mikroflore. (39) Akutni gastroenteritis najčešće započinje naglo s povišenom temperaturom, povraćanjem, proljevom i bolovima u trbuhu. NTS mogu tijekom akutnog gastroenteritisa prodrijeti iz crijeva u krvni optok pri čemu nastaje

bakterijemija s mogućnošću razvoja sepse. Ovo stanje naziva se salmonelnom vrućicom ili enteričnom groznicom. Sepsa bez ili sa sekundarnim žarištima najčešće nastaje u dojenčadi i male djece. (37)

Tablica 3 Svojstva i stanja domaćina koja ga predisponiraju za razvoj sistemskih bolesti uzrokovanih s netifusnim salmonelama prema Kliegman et al.

Predisponirajući čimbenici za nastanak invazivne bolesti uzrokovane salmonelama
Dob (<3 mjeseca)
Prirođene i stečene imunodeficijencije te kronična granulomatozna bolest
Neoplazme, pogotovo leukemije i limfomi
Hemolitičke anemije
Kolagene vaskularne bolesti
Aklorhidrija i uporaba antacida
Malnutricija
Upalne bolesti crijeva
Shistosomijaza, malarija
Smanjen motilitet crijeva

Vrsta terapije ovisi o kliničkoj manifestaciji salmoneloze. U djece s gastroenteritisom ključna je pravovremena simptomatska terapija koja podrazumijeva korekciju dehidracije, elektrolitnih poremećaja i ostale potporne mjere. Antimikrobna terapija se ne preporuča za liječenje izoliranih i nekompliciranih gastroenteritisa jer bi mogla potisnuti normalnu crijevnu floru, produljiti izlučivanje salmonela stolicom i povećati rizik za kronično kliconoštvo. Međutim, djeca mlađa od 3 mjeseca imaju velik rizik za razvoj bakterijemije, a imunokompromitirana djeca za razvoj diseminirane infekcije te ona moraju biti liječena adekvatnom empirijskom antimikrobnom terapijom do dolaska rezultata antibiograma. Liječenje se započinje s cefalosporinima III. generacije (ceftriaksonom 75 mg/kg/dan tijekom 7 dana, cefotaksimom 100-200 mg/kg/dan svakih 6 h 5-14 dana) ili ampicilinom (100 mg/kg/dan svakih 6 h tijekom 7 dana). Infekcije uzrokovane višestruko rezistentnim salmonelama rezultiraju i većom stopom smrtnosti te je neophodno na svim humanim izolatima provesti testove osjetljivosti bakterija na antibiotike. Infekcije za koje sumnjamo da su uzrokovane višestruko rezistentnim sojevima salmonela treba monitorirati i liječiti adekvatnom antimikrobnom terapijom. (38)

3.2.9 Ostali aerobni Gram–negativni bacili

Najznačajniji Gram-negativni mikroorganizmi koji uzrokuju bakterijemiju u pedijatrijskoj populaciji su *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*. *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae* pripadaju skupini mikroorganizama pod akronimom ESKAPE u koju se redom ubrajaju: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp*. koja se ističe prvenstveno po rastućoj višestrukoj otpornost na antibiotike. Osim toga, ističu se i po tome što, zajedno s Gram-pozitivnim mikroorganizmima čine vodeći uzrok bakterijemije u hospitalizirane djece. (40)

Upravo je zbog rastuće otpornosti na antimikrobnu terapiju, HA i CA bakterijemija uzrokovana Gram-negativnim mikroorganizmima značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, prvenstveno u ustanovama tercijarne zdravstvene zaštite. Gram-negativni mikroorganizmi uzročnici su više od polovice bakterijemija u toj populaciji. (41) Opsežna primjena antibiotika u izvanbolničkim uvjetima, povećanje broja liječenih u JIL, terapija lijekovima koji suprimiraju imunološki sustav (kemoterapeutici i kortikosteroidi) te produljena uporaba centralnih venskih katetera dovode do povećanja učestalosti Gram-negativne bakterijemije koja predstavlja značajan problem u ustanovama tercijarne zdravstvene zaštite. Iako najveći broj istraživanja navodi *E. coli* kao glavnog uzročnika Gram-negativne bakterijemije u pedijatrijskoj populaciji (41,42) u nekima se kao vodeći uzročnik ističe *Klebsiella pneumoniae*. (41)

Klebsiella pneumoniae je česti uzročnik kasne novorođenačke sepse nozokomijalnog ishodišta. (43) U zapadnim zemlja *K. pneumoniae* najčešće uzrokuje infekcije respiratornog sustava, dominantno pluća, i urinarnog trakta. Istovremeno je u istočnim zemljama, prvenstveno Tajvanu, glavni uzročnik jetrenih apscesa. (44)

E. coli je važan uzročnik infekcija gastrointestinalnog sustava (uključujući i proljeve putnika) kao i infekcija urinarnog trakta, sepse i meningitisa u novorođenčadi, bakterijemije i sepse u imunokompromitiranih bolesnika i bolesnika s intravaskularnim kateterima. (38,39) Sojevi *E. coli* koji su komenzali crijeva imaju daleko manje virulentnih

faktora od sojeva povezanih s infekcijom urinarnog trakta, krvožilnog sustava i moždanih ovojnica. (39)

E. coli najčešći je uzročnik KNoS i NoS u nedonoščadi. Zajedno s BHSB odgovorna je za 85% RNoS, ali mortalitet RNoS uzrokovane s *E. coli* veći (oko 4%) je od onog kod RNoS uzrokovane s BHSB. (24,27) Novorođenče koje se prezentira s kliničkim znakovima koji upućuju na galaktozemiju ima povećan rizik od razvoja *E. coli* sepse. Stoga, u novorođenčadi za koju sumnjamo da boluju od galaktozemije moramo razmišljati o ranoj primjeni antimikrobne terapije usprkos nepostojanju kliničkih znakova sepse. (45)

Osim sepse i meningitisa, Gram-negativni mikroorganizmi česti su uzročnici moždanih apscesa u dječjoj dobi (46) među kojima se posebice ističe *Citrobacter spp.* (47)

3.3 Glavni klinički sindromi

3.3.1 Okultna bakterijemija (OB)

Okultna bakterijemija je klinički inaparentna bakterijemija u visoko febrilnog djeteta dobrog općeg izgleda. (48) Nakon uzimanja anamneze i učinjenog fizikalnog pregleda, u 20% djece s vrućicom ishodište infekcije ostaje nepoznato. (48) Ako se takvo stanje javi u djece mlađe od 36 mjeseci i, bez znakova lokalizacije infekcije, traje kraće od tjedan dana naziva se vrućicom nepoznatog ishodišta (eng. *fever without source*, FWS). (38,48) Od tog broja, mali udio njih ima okultnu bakterijsku infekciju, uključujući bakterijemiju, infekciju urinarnog sustava, okultnu pneumoniju ili, rjeđe, rani stadij bakterijskog meningitisa. Prema američkoj studiji, prije uvođenja konjugiranog Hib cjepiva 1990. godine, 3- 10% visoko febrilne djece, netoksičnog izgleda *(non-toxic appearance)* u dobi od 2 do 36 mjeseci, bez klinički jasnog fokusa infekcije, imalo je OB. U 50-70% slučajeva uzročnik je bio *S. pneumoniae*, u 3-25% Hib, a mali postotak slučajeva bio je uzrokovan ostalim bakterijama poput *Salmonella spp.* i *N. meningitidis*. Iako je OB najčešće samoograničavajuća bolest, postoji rizik da progredira u ozbiljnu bakterijsku infekciju. (48) Rizik nastanka meningitisa kao komplikacije okultne bakterijemije varira s obzirom na uzročnika. (1) U djece s vrućicom nepoznatog ishodišta, okultne infekcije urinarnog trakta odgovorne su za 3-4% slučajeva u dječaka dojenačke dobi i 8- 9% slučajeva u djevojčica mlađih od 2 godine. OPB se javlja u otprilike 3% djece s FWS mlađe od 3 godine i tjelesnom temperaturom ≥39°C i u 10% djece s FWS s tjelesnom temperaturom ≥39.5 °C i brojem bijelih krvnih stanica ≥15 000/mm^3. (14)

3.3.2 Novorođenačka sepsa

Novorođenačka sepsa je invazivna infekcija novorođenčadi (<30 dana) koja se očituje sistemskim znakovima bolesti i/ili izolacijom mikroorganizama iz krvi. Rizični čimbenici za razvoj novorođenačke sepse jesu: nedonošenost (gestacijska dob <37

tjedana), sindrom respiratornog distresa (RDS), invazivni postupci tijekom hospitalizacije (intravaskularni uređaji), prerano puknuće (>18 sati prije poroda) i/ili upala plodovih ovoja (korioamnionitis), rektalna ili vaginalna (anogenitalna) kolonizacija i/ili infekcija trudnice s BHSB, muški spol i kongenitalne malformacije. (24,27,28) S obzirom na dob novorođenčeta u trenutku pojavljivanja znakova bolesti, razlikujemo ranu i kasnu novorođenačku sepsu. Razlikovanje ovih dvaju kliničkih entiteta važno je zbog različite etiologije i patogeneze bolesti te, shodno s tim, antimikrobnog liječenja. (24)

RNoS očituje se kao generalizirana sepsa, pneumonija i/li meningitis, a prvi znakovi bolesti pojavljuju se u tijekom prvih 7 dana života, najčešće unutar prva 24 sata. Do kolonizacije kože i sluznica novorođenčadi može doći u dva vremena: intrapartalno, za vrijeme poroda, što predstavlja najčešći način prijenosa u koloniziranih trudnica ili intrauterino, ascenzijom mikroorganizama iz genitalnog trakta majke u uterus s razvojem korioamnionitisa. (24)

Prvi znakovi kasne novorođenačke sepse (KNoS) javljaju se u razdoblju od 8. do 30. dana života u, inače zdrave, terminske novorođenčadi (gestacijske dobi od navršenih 37 do navršena 42 tjedna) koja su infekciju zadobila u zajednici ili u nedonoščadi u JIL. KNoS je najčešće posljedica vodoravnog prijenosa uzročnika, odnosno prijenosa u neposrednom kontaktu s okolinom (zdravstvenim radnicima, članovima obitelji i sl.), ali može biti i posljedica intrapartalne kolonizacije. O veličini inokuluma, tj. broju bakterija uspješno prenesenih na novorođenče, ovisi hoće li se infekcija manifestirati kao RNoS ili KNoS. (24) 2002. godine CDC su preporučili univerzalni probir trudnica između 35. i 37. tjedna trudnoće i, u koloniziranih s BHSB, primjenu intrapartalne antimikrobne profilakse. (27) Probir trudnica sastoji se od uzimanja briseva iz rodnice i predjela analnog otvora, a kao kemoprofilaksa primjenjuju se intravenski penicilin G ili amoksicilin, u idealnim slučajevima, 4 h prije porođaja. (28)

Empirijsku terapiju RNoS čine ampicilin ili penicilin G u kombinaciji s aminoglikozidom, najčešće gentamicinom. Kod sumnje na meningitis aminoglikozid se može zamijeniti cefalosporinom III. generacije, prvenstveno cefotaksimom. Monoterapija penicilinom G može se nastaviti u slučaju identifikacije BHSB kao samostalnog uzročnika infekcije. Empirijsku terapiju KNoS čine ampicilin u kombinaciji s gentamicinom ili

cefotaksimom. Trajanje terapije je 14 dana za nekomplicirane infekcije uzrokovane s BHSB i ostalim Gram-pozitivnim mikroorganizmima dok je za infekcije s Gram-negativnim trajanje terapije dulje i iznosi 21 dan. (24) Sepsa uzrokovana s *E. coli* liječi se monoterapijom ampicilinom, a za bolesnike kod kojih je izolat ampicilin-rezistentan odluka o konačnoj terapiji uključuje gentamicin i cefotaksim u trajanju od 10-14 dana. Meropenem se preporuča samo za liječenje sistemskih infekcija uzrokovanih sa sojevima koji proizvode β-laktamaze širokog spektra *(extended-spectrum beta-lactamase,* ESBL). Minimalno trajanje liječenja novorođenačkog meningitisa uzrokovanog s *E. coli* i ostalim Gram-negativnim patogenima je 21 dan. (24)

Ostali slučajevi RNoS uzrokovani su Gram-negativnim bakterijama poput *E. coli*, *Klebsiella spp*. i ostalih Gram-pozitivnih mikroorganizama (*Listeria monocytogenes, Enterococcus faecalis, Streptococcus bovis, Staphylococcus aureus,* itd.). *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* i *Neisseria gonorrhoeae* potencijalni su, ali rijetki uzročnici RNoS. (24) Najveći broj RNoS uzrokovan je BHSB i *E. coli*, a ostali Gram-negativni štapići rjeđe uzrokuju RNoS, ali ostaju važni uzročnici KNoS i od sve veće su važnosti s obzirom na to da njihova antimikrobna rezistencija raste. (38)

U nedonoščadi su Gram-negativne enterične bakterije, prvenstveno *K. pneumoniae, E. coli, Pseudomonas* te ostale pripadnice porodice *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter spp., Klebsiella spp*. i *Serratia spp*), najčešći etiološki uzročnici novorođenačke sepse. (24,49) *Citrobacter spp.* i *Cronobacter sakasakii* odgovorni su za 5% slučajeva bakterijskih sepsi u novorođenčadi vrlo male tjelesne mase (*very low birth weight*, VLBW), ali važni su zato što uzrokuju meningitis praćen moždanim apscesima i naknadnim značajnim neurološkim sekvelama. (49)

3.3.3 Akutni bakterijski meningitis (ABM)

5-10% novorođenčadi s RNoS i otprilike 25% novorođenčadi s KNoS ima ABM. Nema razlike između kliničke prezentacije novorođenačkog meningitisa i nekomplicirane novorođenačke sepse te je stoga potrebno učiniti analizu likvora. U 30% preživjele novorođenčadi zaostaju trajne neurološke posljedice, poput cerebralne paralize, oslabljenog vida, nagluhosti/gluhoće, distonije, hidrocefalusa, itd. (24) Aerobni Gram–negativni bacili (prvenstveno *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*) česti su i važni uzročnici bakterijskog meningitisa u novorođenačkoj dobi. (39)

Osim ranije navedenih uzročnika, meningitis mogu uzrokovati ostali mikroorganizmi poput virusa, parazita i gljiva. Letalitet ovisi o uzročniku, ali i dobnoj skupini te može biti nizak (2%) u dojenčadi i djece ili viši (do 20-30%) u novorođenčadi i odraslih. (50)

Do infektivnog meningitisa dolazi prodorom patogenih mikroorganizama u sterilni cerebrospinalni likvor, najčešće putem krvi koja prenosi patogene s koloniziranih sluznica, odnosno primarnih žarišta infekcije poput sinuitisa, pneumonije ili AOM. Vrućica, glavobolja, meningizam i promjene stanja svijesti tipični su znakovi meningitisa. *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae* su dva najznačajnija uzroka odgovorna za meningitis izvan novorođenačkog razdoblja. (51)

U aseptičkom meningitisu postoje klinički znakovi meningitisa i upalne promjene u cerebrospinalnoj tekućini praćene s negativnim nalazom kultura likvora prije uvođenja antimikrobne terapije. Najveći broj slučajeva aseptičkog meningitisa uzrokovan je virusima, ali može biti posljedica preosjetljivosti na lijekove, vaskulitisa i tumora. Za razliku od aseptičkog meningitisa, neliječeni bakterijski meningitis u 100% slučajeva završava smrtnim ishodom. (51) S obzirom na to da se broj cijepljenih osoba u pedijatrijskoj populaciji povećava, a shodno s tim i broj infektivnih meningitisa smanjuje, dolazi do porasta proporcije aseptičnog meningitisa u ukupnom broju. U zemljama s visokom procijepljenosti protiv tri glavna bakterijska uzročnika, bakterijski meningitis je rijedak.

Rutinsko cijeplljenje protiv Hib smanjilo je slučajeve Hib meningitisa, a sličan se fenomen opaža i sa *S. pneumoniae* i *N. meningitidis*. Među djecom sa simptomima infekcije središnjeg živčanog sustava većina će imati bolest nebakterijskog podrijetla. Međutim, ponekad se na temelju kliničkih simptoma i znakova ne može razlikovati bakterijski od aseptičnog meningitisa te je analiza upalnih biomarkera ključna jer nudi dodatne informacije za razlikovanje meningitisa bakterijskog i nebakterijskog podrijetla. (38,51)

Vjerojatni uzročnici akutnog bakterijskog meningitisa (ABM) prema dobnim skupinama i cjepnom statusu

Dob	Potencijalni uzročnici
< 1 mjesec	BHSB*, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes* (neonatalni patogeni)
1-3 mjeseca **Bez cijepljenja ili nakon prve doze primovakcinacije**	Neonatalni patogeni, *S. pneumoniae, N. meningitidis,* Hib
3-6 mjeseci **Bez cijepljenja** **Barem dvije doze primovakcinacije (s Hib cjepivom)**	*S. pneumoniae, N. meningitidis,* Hib** *S. pneumoniae, N. meningitidis*
>7 mjeseci do 5 godina **Bez cijepljenja** **Primovakcinacija dovršena**	*S. pneumoniae, N. meningitidis,* Hib *S. pneumoniae* (ne-PCV*** serotipovi), *N. meningitidis*
6–21 godine	*S. pneumoniae, N. meningitidis*

Tablica 4 Vjerojatni uzročnici ABM prema dobnim skupinama i cjepnom statusu prema Kim, 2010.

*BHSB – beta-hemolitički streptokok serološke skupine B, *S. agalactiae*; **Hib – *Haemopfilus influenzae* tip b; ***PCV – pneumokokno konjugirano cjepivo. Rizični čimbenici za određene patogene: istjecanje cerebrospinalne tekućine, kohlearni implantati, nefrotski sindrom (*S. pneumoniae*); deficiti terminalnih komponenata komplementa, studenti u studentskim domovima (*Neisseria meningitidis*); osobe s asplenijom, anemijom srpastih stanica, HIV infekcijom, AOM, sinuitisom (*S. pneumoniae,* Hib), imunodeficijencija, diabetes mellitus (*S. pneumoniae, Listeria monocytogenes*)

3.3.4 Pneumonija

U zemljama u razvoju, pneumonija je glavni uzrok smrti djece do 5 godine života stoga je pravovremeno i ispravno postavljanje dijagnoze ključno. (52)

Najveći broj pneumonija u pedijatrijskoj populaciji uzrokuju virusi, atipične i tipične bakterije. Raspodjela uzročnika ovisi o dobi i mjestu stjecanja infekcije. (52)

U novorođenačkoj se dobi pneumonija najčešće manifestira simptomima poput otežanog hranjenja ili razdražljivosti, ali i tahipnejom, inspiratornim retrakcijama te ostalim znakovima hipoksemije. Najčešći virusni uzročnik u novorođenčadi je respiratorni sincicijski virus (RSV), a bakterijski uzročnici pneumonije ujedno su najčešći uzročnici novorođenačke sepse (NoS): BHSB, *L. monocytogenes* te ostali Gram-negativni mikroorganizmi, *prvenstveno E. coli* i *K. pneumoniae*. (38)

Kašalj je, zajedno s kliničkim znakovima hipoksemije poput tahipneje i inspiratornih retrakcija, najčešći klinički znak pneumonije u dojenačkoj dobi. Također, mogu biti prisutni znakovi bolesti poput vrućice, razdražljivosti i otežanog hranjenja. *S. pneumoniae* je daleko najčešći uzročnik bakterijske pneumonije u djece dobne skupine od 1 mjeseca do 48 mjeseci. (38)

Pneumonija se u adolescentskoj dobi manifestira sličnim kliničkim znakovima i simptomima kao i u manje djece s time da adolescentni mogu imati simptome poput glavobolje, povraćanja, proljeva, faringitisa, bolova u uhu, pleuritične boli u prsima te neodređene boli u trbuhu. (38) Atipične bakterijske poput *Mycoplasmae* i *Chlamydiae* uzročnici su bolesti u djece starije od 5 godina dok incidencija pneumonija uzrokovanih virusima opada s godinama. (52)

Tablica 5 prikazuje najčešće uzročnike pneumonije prema dobnoj skupini.

Tablica 5 Najčešći uzročnici pneumonije u pojedinoj dobnoj skupini prema učestalosti prema Kliegman et. al.2010

Dobna skupina	Najčešći uzročnici pneumonije (prema učestalosti)
Novorođenčad (<3 tjedna)	BHSB[1], *E.coli* i ostali Gram-negativni bacili, *S. pneumoniae, H. influenzae* (tip b[2], NTHi)
3 tjedna do 3 mjeseca	RSV[3] i ostali respiratorni virusi (influenzae, parainfluenzae, adenovirusi), *S. pneumoniae, H. influenzae* (tip b[2], NTHi[4]); u afebrilnih pacijenata treba misliti na *C. trachomatis* i *B. pertussis*
4 mjeseca do 4 godine	RSV[3] i ostali respiratorni virusi (influenzae, parainfluenzae, adenovirusi), *S. pneumoniae, H. influenzae* (tip b[2], NTHi[4]), *Mycoplasma pneumoniae*, BHSA[5]
≥5 godina	*M. pneumoniae, S. pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, H. influenzae* (tip b[2], NTHi[4]), respiratorni virusi (influenza, adenovirusi i ostali), *Legionella pneumophila*

[1]BHSB: beta-hemolitički streptokok serološke skupine B ili *S. agalactiae*; [2] tip b: nakon rutinskog uvođenja Hib cjepiva infekcija s tipom b nije uobičajena; [3] RSV: respiratorni sincicijski virus; [4] NTHi: netipabilni (neinkapsulirani sojevi *Haemophilus influenzae*); [5]BHSA: beta-hemolitički streptokok serološke skupine A ili *S. pyogenes*

3.3.5 Sepsa

Klinička slika sepse u pedijatrijskoj populaciji obuhvaća spektar različitih poremećaja koji mogu biti posljedica infekcije bakterijama, gljivama ili parazitima te njihovim toksičnim produktima. Spektar kliničkih znakova sepse obuhvaća rane znakove cirkulatornog kolapsa poput tahikardije, tahipneje, periferne vazodilatacije te povećene ili smanjene tjelesne temperature. U pedijatrijskih bolesnika se sepsa definira kao postojanje sindroma sustavnog upalnog odgovora (eng. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) u kombinaciji sa sumnjom na ili etiološki dokazanom infekcijom. (53)

Za postavljanje dijagnoze SIRS-a trebaju biti zadovoljena dva od četiri navedena kriterija, a jedan mora biti abnormalna tjelesna temperatura ili broj leukocita:

- Tjelesna temperatura >38.5°C ili <36°C
- Tahikardija (više od 2 standardne devijacije (SD) srčane frekvencije normalne za dob) ili kontinuirano i neobjašnjivo ubrzan puls tijekom tijekom 4 sata ili perzistentna bradikardija u dojenčadi
- Tahipneja (više od 2 SD frekvencije disanja normalne za dob ili nagla potreba za mehaničkom ventilacijom koja nije povezana s postojanjem neuromuskluarnih bolesti niti općom anestezijom)
- Leukocitoza ili leukopenija ili >10% nezrelih leukocita

Uzročnici novorođenačke sepse navedeni su u poglavlju 3.3.2. Najčešći uzročnici bakterijske sepse u dojenačkoj dobi diljem svijeta i dalje su Hib, *S. pneumoniae, N. meningitidis* te *Salmonella* spp. U razvijenim zemljama, u kojima se provodi rutinsko cijepljenje protiv Hib, kao uzročnici sepse u dojenčadi dominiraju *E. coli, S. aureus* i *N. meningitidis*. Slučajeva sepse uzrokovane s Hib gotovo da i nema, a zbog sve većeg broja dojenčadi cijepljene konjugiranim pneumokoknim cjepivom smanjem je i broj slučajeva sepsi uzrokovanih pneumokokom. U područjima u kojima je prisutna malarija, *Plasmodium falciparum* je najčešći uzročnik SIRS-a u dojenačkoj dobi. (54)

3.3.6 Septički artritis i osteomijelitis

Septički artritis potencijalni je uzrok trajne onesposobljenosti u dojenčadi i djece. Prepoznavanje septičkog artritisa prije razvitka opsežne infekcije i brza primjena prikladne farmakološke i/ili kirurške terapije maksimalno će smanjiti daljnje oštećenje sinovijalne membrane, hrskavice i kosti. (38) Više od polovice slučajeva septičkog artritisa javlja se u djece mlađe od 2 godine, a 75% slučajeva u mlađe od 5 godina. U zdrave djece je najveći broj infekcija hematogenog podrijetla, ali mogu biti posljedica i penetrantnih ozljeda, artroskopija i otvorenih operacija te intraartikularnih injekcija kortikosteroida. Imunokompromitirani pacijenti i oni s reumatološkim bolestima imaju povećan rizik od razvoja septičkog artritisa. (38) Infekcija najčešće zahvaća nekoliko malih zglobova ili se manifestira kao monoartikularna infekcija većeg zgloba, npr. koljena.

S. aureus je u svim dobnim skupinama najčešći uzročnik septičkog artritisa, a CA-MRSA je diljem svijeta odgovoran za najveći udio (>25%) CA septičkog artritisa uzrokovanog sa *S. aureus*. Hib je danas rijedak uzročnik bolesti, dok je u prevakcinalnom razdoblju bio odgovoran za >50% svih slučajeva septičkog artritisa. Gonokok je mogući uzročnik septičkog artritisa i tenosinovitisa u spolno aktivnih adolescenata, ali predstavlja opasnost i za novorođenčad. Unutar posljednja dva desetljeća je *Kingella kingae* opisana kao česti etiološki uzročnik septičkog artritisa u djece mlađe od 5 godina, a u nekim istraživanjima opisuje se kao najčešći uzročnik osteomijelitisa i septičkog artritisa u djece između 3 i 36 mjeseci. (55) *N. meningitidis* može uzrokovati artritis koji će se pojaviti u prvih nekoliko dana života ili reaktivni artritis koji će se tipično očitovati unutar nekoliko dana nakon početka primjene antibiotika. BHSB je važan uzročnik septičkog artritisa u novorođenačkoj dobi. (38)

3.3.7 Ostalo

Najčešći uzročnici bakterijskog gastroenteritisa su netifusne salmonele (NTS). U najvećem broju slučajeva, salmoneloza je samoograničavajuća bolest koja uzrokuje blagi gastroenteritis, ali njen tijek može biti kompliciran razvojem bakterijemije, enterokolitisa, ali i težih infekcija poput meningitisa ili osteomijelitisa. (38) Osim pripadnica roda *Salmonella* i ostali bakterijski uzročnici gastroenteritisa mogu uzrokovati bakterijemiju i sepsu u djece, a tu se prvenstveno ističu *Campylobacter, Yersinia spp.* i *Shigella spp.* (38)

4 Hipoteza

Nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepiva u nacionalni imunizacijski program (NIP) 2002. godine smanjena je incidencija invazivnih bakterijskih bolesti (IBB) uzrokovanih tim mikroorganizmom.

Incidencija IBB uzrokovanih ostalim uzročnicima u analiziranim razdobljima ostala je nepromijenjena.

5 Opći i specifični ciljevi rada

Opći je cilj ovog istraživanja proučiti učestalost IBB prije i nakon uvođenja Hib cjepiva u NIP.

Specifični ciljevi istraživanja jesu::

- retrospektivno odrediti učestalost IBB u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (KIB FM) u dobi od 0 do 18 godina u „prevakcinacijskom“ razdoblju od 1. siječnja 1997. do 31. prosinca 2002. godine
- retrospektivno odrediti učestalost IBB u bolesnika liječenih u KIB FM u dobi od 0 do 18 godina u „postvakcinacijskom“ razdoblju od 01. siječnja 2003. do 31. prosinca 2014. godine
- usporediti učestalost IBB u ta dva razdoblja
- odrediti učestalost najčešćih uzročnika IBB u djece, raspodjelu po dobi i spolu, mjestu akviriranja infekcije, najznačajnijoj kliničkoj manifestaciji
- usporediti učestalost IBB uzrokovanih pojedinim uzročnicima (*N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae, Salmonella spp., S. aureus, E. coli, S. agalactiae, S. pyogenes, L. monocytogenes, K. pneumoniae, P. aeruginosa* ili ostalima)
- usporediti dobivene rezultate s epidemiološkim podacima o IBB u Europi i svijetu.

6 Materijali i metode

6.1 Oblikovanje i etički aspekti istraživanja

Ovo retrospektivno istraživanje, temeljeno na administrativnim bazama podataka, odobrilo je etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predefinirani parametri prikupljeni su iz bolničkih informacijskih sustava KIB FM te su nadopunjeni podacima iz Zavoda za kliničku mikrobiologiju KIB FM i podacima iz Odjela za medicinsku dokumentaciju KIB FM dobivenih iz aplikacije s bazom podataka o hospitalizacijama u MS Accessu „Evidencija hospitaliziranih bolesnika”.

6.2 Pretraživanje baze podataka

U prvoj fazi istraživanja pretraživani su bolesnici dobne skupine od 0 dana do 17 godina i 364 dana, kojima su u primarno sterilnim uzorcima izolirani klinički značajni patogeni mikroorganizmi, a liječeni su na KIB FM u razdoblju od 01. siječnja 2003. do 31. prosinca 2014. godine. Podaci su prikupljeni iz laboratorijskog informatizacijskog sustava (LIS) Zavoda za kliničku mikrobiologiju. Podaci o bolesnicima nadopunjeni su podacima dobivenima iz postojećih baza podataka Odjela za medicinsku dokumentaciju KIB FM, povijestima bolesti bolesnika liječenih kroz dnevnu bolnicu dobivenih iz bolničkog informacijskog sustava te otpusnih pisama pohranjenih na pojedinim bolničkim odjelima (Odjel za novorođenčad i dojenčad – III Odjel, Odjel za malu djecu s Jedinicom za intenzivno liječenje (JIL) - VI/prizemno Odjel te Odjel za predškolsku i školsku djecu - VI/3 Odjel). Izdvojeni su bolesnici s klinički značajnim izolatima u primarno sterilnim uzorcima (krv, likvor, pleuralni izljev, limfni čvor).

U drugoj fazi istraživanja pretraživani su bolesnici dobne skupine od 0 dana do 17 godina i 364 dana, kojima su u primarno sterilnim uzorcima izolirani klinički značajni patogeni mikroorganizmi, a liječeni su u KIB FM u razdoblju od 01. siječnja 1997. do 31. prosinca 2002. godine. Podaci o klinički značajnim izolatima u primarno sterilnim uzorcima dobiveni su iz arhivskih knjiga Zavoda za kliničku mikrobiologiju, s iznimkom bolesnika u dobi 14-18 godina hospitaliziranih tijekom 1999. čiji podaci nisu dostupni. Podaci su nadopunjeni podacima dobivenima iz postojećih baza podataka Odjela za medicinsku dokumentaciju KIB FM. Izdvojeni su bolesnici s klinički značajnim izolatima u primarno sterilnim uzorcima (hemokulture, likvori te ostalih primarno sterilni uzorci).

6.3 Način unošenja podataka

Unaprijed definirani tip podataka unošen je u tablicu u programu Microsoft Excel, anonimno, a tablica je bila dostupna isključivo istraživaču i mentoru:

- demografski podaci (dob i spol)
- datum uzimanja uzorka i datum prijema
- vodeći klinički sindrom/i (OPB, sepsa, pneumonija, empijem pleure, ABM, osteoartritis, ostalo ili kombinacije)
- mjesto akviriranja infekcije (HA, CA ili nepoznato)
- uzeti materijali (krv, likvor, pleuralni izljev i punktat limfnog čvora) i dijagnostičke metode (kultivacija ili molekularne metode – lančana reakcija polimeraze, eng. *polymerase chain reaction*, PCR).
- klinički značajan izolirani uzročnik (*N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae, Salmonella spp, S. aureus, E. coli, S. agalactiae, S. pyogenes, L. monocytogenes, K. pneumoniae, P. aeruginosa* ili ostali)
- ishod bolesti (izlječenje, poboljšanje, pogoršanje, smrt ili nepoznato)

Svaki parametar koji nije pronađen niti u digitalnim podacima u bolničkom informacijskom sustavu, niti među podacima Odjela za medicinsku dokumentaciju KIB FM, odnosno među podacima Zavoda za kliničku mikrobiologiju ili otpusnim pismima pohranjenim na pojedinim Odjelima (III, VI/P i VI/3) definiran je kao „nepoznat“.

HA infekcijom smatrala se infekcija nastala tijekom prvih 48 sati boravka u bolnici ili najviše 2 tjedna nakon otpusta, a CA infekcijom infekcija stečena izvan bolnice.

Isključeni su podaci o izoliranim uzročnicima u primarno sterilnim uzorcima koji su se smatrali kontaminacijom i pozitivne kulture s istim mikroorganizmom u istog bolesnika unutar 30 dana.

Izolacija pojedinačnog mikroorganizma iz kulture definirana je kao monomikrobna infekcija, a izolacija ≥2 bakterija ili mješovita infekcija definirana je kao polimikrobna infekcija, odnosno *Koinfekcija.*

6.4 Analiza podataka

Retrospektivno smo analizirali podatke o bolesnicima s etiološki dokazanim IBB u dobi od 0 dana do 17 godina i 364 dana hospitaliziranih u KIB FM u razdoblju od 1. siječnja 1997. do 31. prosinca 2014. godine te liječenih putem dnevne bolnice u razdoblju od sredine 2007. godine do 31. prosinca 2014. godine. Većina je bolesnika iz područja Grada Zagreba i Zagrebačke županije, dok je manji broj bolesnika iz središnje i istočne Hrvatske. Hospitalizirani bolesnici su podijeljeni u tri skupine: prvu čine bolesnici s IBB liječeni u razdoblju od 01. siječnja 1997. do 31. prosinca 2002. godine, dakle prije uvođenja konjugiranog Hib cjepiva u NIP, a preostale dvije bolesnici s IBB liječeni u dva razdoblja nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepiva: od 01. siječnja 2003. do 31. prosinca 2010. godine te od 01. siječnja 2011. do 31. prosinca 2014. godine. U istraživanje su uključeni bolesnici kod kojih je u primarno sterilnim uzorcima (najčešće u krvi i/ili likvoru, ali i

punktatu pleuralnog izljeva i limfnog čvora) uzročnik IBB etiološki dokazan (kultivacijom i/ili molekularnim metodama – PCR).

Statistički izračuni provedeni su pomoću programa Microsoft Excel (Office 2013), a statistička analiza provedena je u programu GraphPad Prism 7.00 za Windows 10.

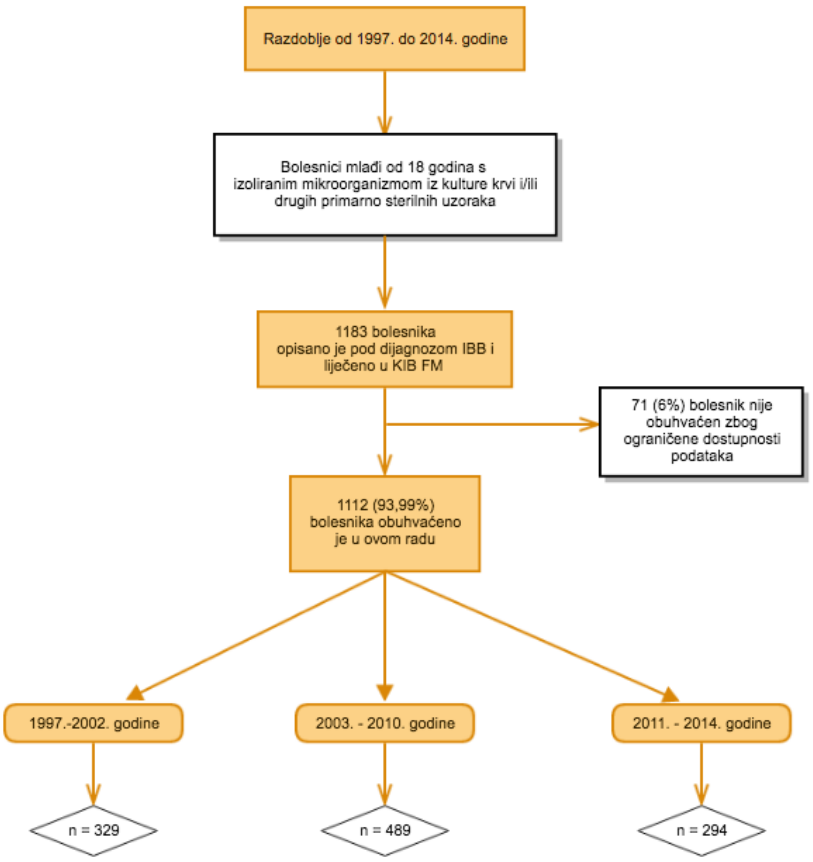
Deskriptivna statistika napravljena je za sve varijable pri čemu su rezultati na nominalnim varijablama prikazani u apsolutnim brojevima i postotcima pojedinih kategorija, a za kvantitativne varijable izračunate su mjere centralne tendencije (medijan i aritmetička sredina) te odgovarajuće mjere disperzije (interkvartilni raspon) te su utvrđene minimalne i maksimalne vrijednosti. Za testiranje međusobne povezanosti kvantitativnih varijabli korišten je hi kvadrat test.

7 Rezultati

7.1 Opis bolesnika

U razdoblju od 1997. do 2014. godine u KIB FM liječeno je ukupno 1183 bolesnika u dobi od 0 do 18 godina s etiološki dokazanom IBB. Podaci nisu bili cjeloviti za 71 bolesnika te oni nisu uključeni u konačnu analizu podataka.

U ovom su istraživanju zbog vjerodostojnijeg prikaza rezultata bolesnici podijeljeni u tri skupine, odnosno, promatrano razdoblje podijeljeno je u tri razdoblja različitog trajanja. (Slika 2)

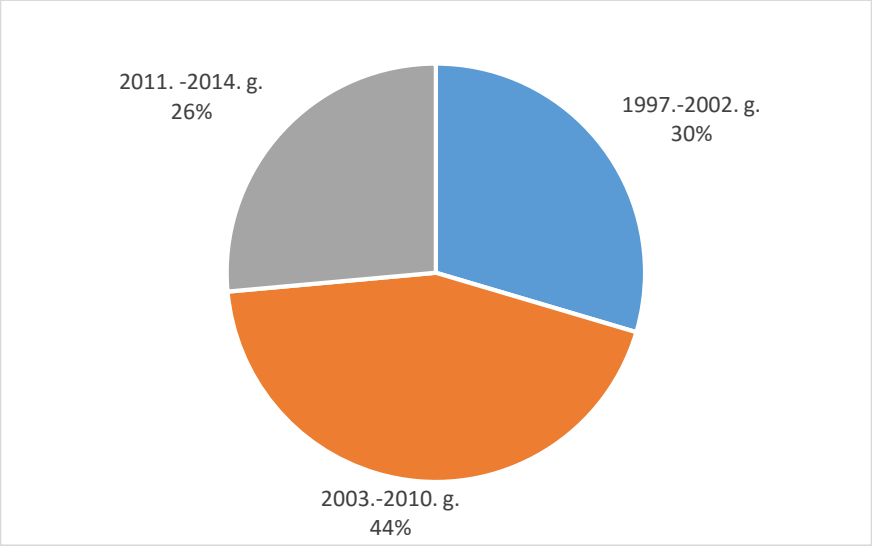


Slika 2 Dijagram tijeka uključivanja u istraživanje

Prvo razdoblje, koje je trajalo od 1997. do 2002. godine, predstavlja referentno razdoblje za epidemiologiju IBB prije uvođenja konjugiranog Hib, a preostala dva obuhvaćaju razdoblje nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepiva.

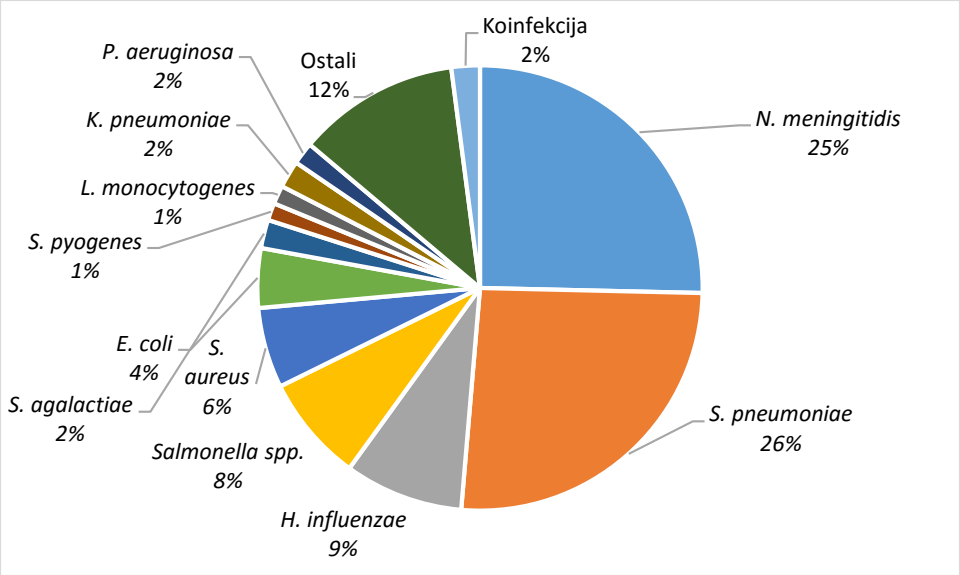
329 (29,59%) bolesnika liječeno je u šestgodišnjem razdoblju prije, a 783 (70,41%) bolesnika liječeno je u četrnaestgodišnjem razdoblju nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepiva. 489 (43,97%) u razdoblju od 2003. do 2010.g, a 294 (26,44%) u razdoblju od 2011. do 2014. godine. (Slika 3)

Najveći udio bolesnika (n=489) u istraživanom uzorku čine oni liječeni u drugom, najdužem, šestgodišnjem razdoblju. (Slika 3) Sveukupno je godišnje prosječno liječeno 61,78 bolesnika. Prosjek bolesnika godišnje po razdobljima: 54,83 u prvom, 61,13 u drugom i 73,5 u trećem.



Slika 3 Udio bolesnika u promatranom uzorku prema pojedinim razdobljima

U našem su uzorku zastupljeni hospitalizirani bolesnici u razdoblju od 1997. do 2014. godine te oni liječeni putem dnevne bolnice (DB) od sredine 2007. godine do 31. prosinca 2014. godine. Iako DB postoji od 1. lipnja 2004., podaci o bolesnicima liječenih od osnutka do sredine 2007. godine (n=71) nisu bili cjeloviti te su isključeni iz promatranog uzorka. Ukupan je broj IBB veći, naročito ukupan broj IPB zato što se najveći dio tih bolesnika liječi putem DB.

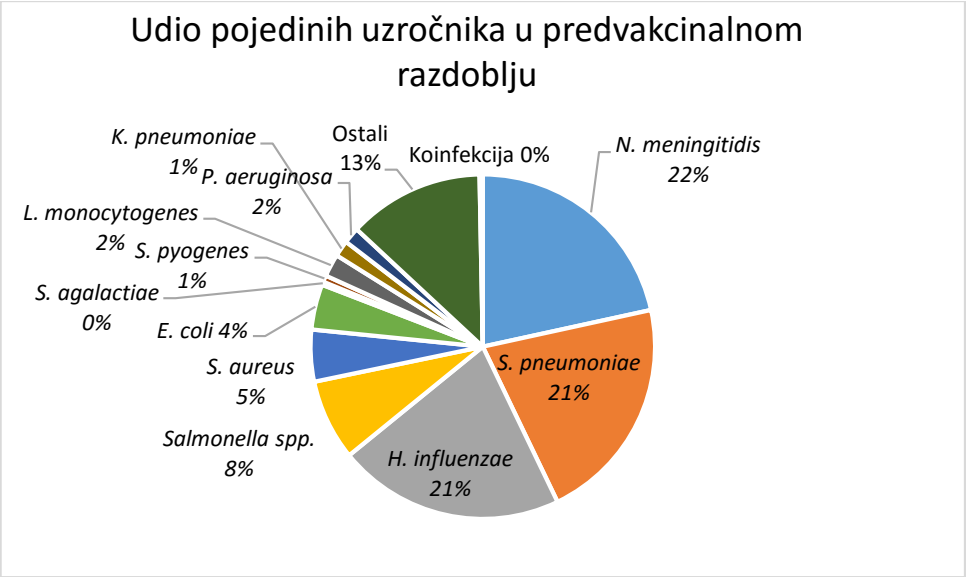


Slika 4 Udio pojedinih uzročnika u promatranom razdoblju od 18 godina (1997.-2014.)

U prikazu udjela pojedinih uzročnika tortnim grafikonom (Slika 4), vidljivo je da je u ukupno promatranom razdoblju od 18 godina vodeći uzročnik bio *S. pneumoniae* (25,99%), potom *N. meningitidis* (25,36%), a na trećem mjestu *H. influenzae* (8,63%). *Salmonella spp.* nalazile su se na četvrtom mjestu s ukupnim udjelom od 7,73%. Ostatak od 32,28% činili su svi ostali uzročnici predvođeni sa *S. aureus* (5,85%) i *E. coli* (4,32%). Ostali pojedinačni uzročnici bili su zastupljeni svaki u manje od 3% slučajeva. Zajednička skupina *Ostali* heterogena je skupina uzročnika izoliranih u djece s IBB, svaki u manje od 1,5% slučajeva. (Tablica 6)

7.2 Udio pojedinih uzročnika u promatranih razdobljima

U razdoblju od 1997. do 2002. godine *N. meningitidis*, Hi (tip b, tip f i netipabilni) i *S. pneumoniae* bili su najčešće izolirani uzročnici IBB u, redom, 71 bolesnika (21,6%), 70 bolesnika (21,3%) i 70 bolesnika (21,3%). (Slika 5) Mikroorganizmi iz roda *Salmonella* izolirani su u 25 bolesnika (7,6%), od kojih je *S. enteritidis* izolirana u njih 11. *S. aureus* izoliran je u 5%, *E. coli* u 4%, a ostali pojedinačni uzročnici bili su zastupljeni svaki u manje od 3% slučajeva.

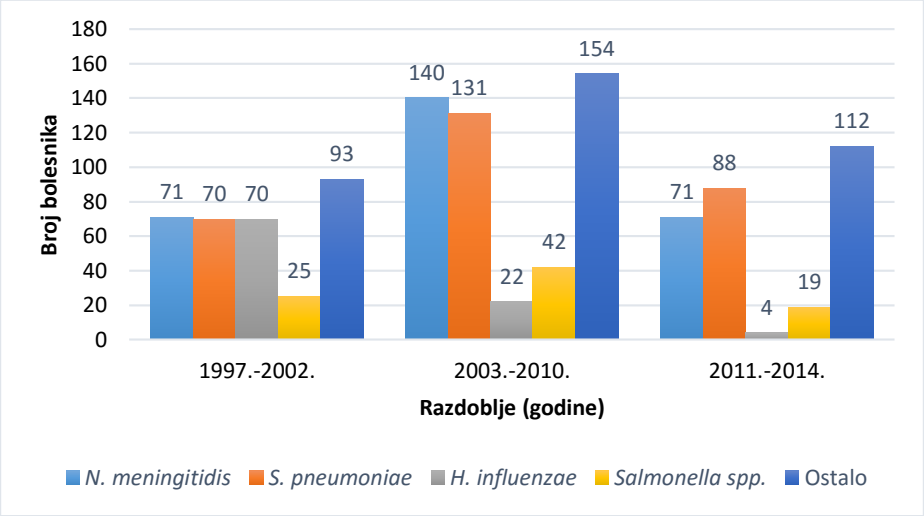


Slika 5 Udio pojedinih uzročnika u prvom, predvakcinalnom, razdoblju (1997.-2002. godine); prije uvođenja konjugiranog Hib cjepiva

U drugom razdoblju najčešći uzročnik IBB bio je meningokok u 140 (28,63%) bolesnika, potom je slijedio pneumokok u 131 (26,79%), a na trećem su se mjestu nalazile invazivne bolesti uzrokovane salmonelama u 42 (8,59%) bolesnika. *S. aureus* uzrokovao je 29 (5,9%), *E. coli* 26 (5,32%), a *H. influenzae* 22 (4,5%) slučaja IBB.

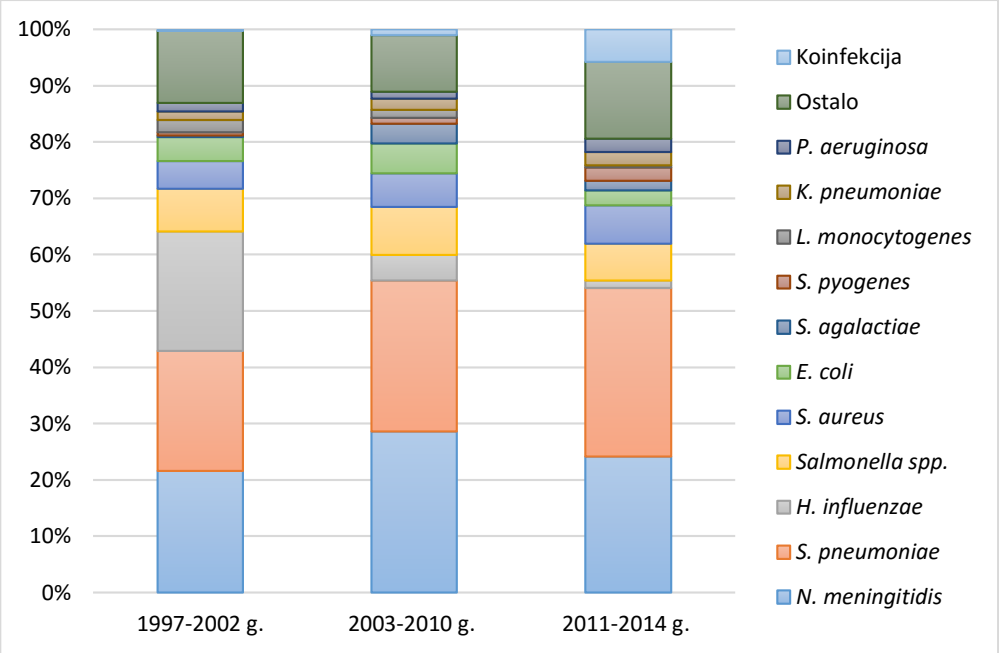
U trećem razdoblju najčešće izolirani uzročnik IBB bio je pneumokok koji je izoliran u 88 (29,93%) bolesnika. Na drugom mjestu nalazio se meningokok kao uzročnik IBB u 71 (24,15%) bolesnika, a na trećem *S. aureus* u 20 (6,80%) bolesnika. Vrste iz roda *Salmonella izolirane su* u 19 (6,46%) bolesnika, *E. coli* u 8 (2,72%), a *Pseudomonas*

aeruginosa, Streptococcus pyogenes i *Klebsiella pneumoniae* svaki u 7 (2,38%) bolesnika.



Slika 6 Broj bolesnika u kojih su izolirani najčešći uzročnici IBB u tri promatrana razdoblja

Iako je u prvom razdoblju apsolutni broj bolesnika s IBB uzrokovanim pneumokokom, meningokokom i *H. influenzae* bio gotovo identičan, u nadolazeća dva razdoblja vidljiva je promjena u apsolutnom broju IBB uzrokovanih pojedinim mikroorganizmom (Slika 6) i shodno s tim promjena njihovog udjela u svim IBB. (Slika 7)



Slika 7 Udio pojedinih uzročnika u ukupnom broju kroz tri razdoblja

Kako bi se utvrdilo je li promjena udjela pojedinog uzročnika u etiologiji IBB prije i nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepiva statistički značajna analizirane su postotne promjene udjela u pojedinom razdoblju u odnosu na referentno razdoblje. Kao referentno razdoblje uzeto je prvo razdoblje, od 1997. do 2002. godine. (Tablica 6)

Statističkom analizom utvrđeno je da je do statistički značajne promjene udjela za meningokok (p<0,05), BHSB (p<0,05) i *H. influenzae* (p<0,0001) došlo u drugom razdoblju, a taj se trend održao i u trećem razdoblju za *H. influenzae* (p<0,0001).

Tablica 6 Uzročnici po učestalosti u pojedinim razdobljima i njihova relativna postotna promjena

1997.-2002. g.	2003.-2010. g.	2011.-2014. g.
N. meningitidis 21,58%	*N. meningitidis +7,05%*	*S. pneumoniae +8,66%*
S. pneumoniae 21,28%	*S. pneumoniae +5,51%*	*N. meningitidis +2,57%*
H. influenzae 21,28%	*Salmonella spp. +0,99%*	*S. aureus +1,94%*
Salmonella spp. 7,60%	*S. aureus +1,07%*	*Salmonella spp. -1,14%*
S. aureus 4,86%	*E. coli +1,06%*	*E. coli -1,53%*
		S. pyogenes +1,77%
E. coli 4,26%	*H. influenzae*	*K. pneumoniae +0,86%*
	-16,78%	*P. aeruginosa +0,86%*
L. monocytogenes 2,13%	*S. agalactiae +3,18%*	*H. influenzae -19,92%*

Do statistički značajne promjene udjela u trećem razdoblju, u odnosu na referentno razdoblje, došlo je i za slijedeće uzročnike: pneumokok (p<0,05), *L.monocytogenes* (p<0,0001) te skupinu *Ostali i Koinfekcije* (p<0,05). Te su dvije skupine promatrane kao jedna s obzirom na to da uzročnici iz skupine *Ostali* najčešće sudjeluju u polimikrobnim infekcijama. (Tablica 7)

Apsolutni brojevi IBB uzrokovanih određenim uzročnikom u pojedinom razdoblju su zbog preglednosti navedeni u tablici. (Tablica 7)

Tablica 7 Najčešći uzročnici IBB u djece od 0-18 godina liječene u razdoblju od 1997-2014 u KIB FM

Uzročnik	1997.-2002. g.	2003.-2010. g.	2011.-2014. g.	Ukupno po uzročniku
N. meningitidis	71	140	71	282
S. pneumoniae	70	131	88	289
***H. influenzae*[1]**	70	22	4	96
Salmonella spp.	25	42	19	86
S. aureus	16	29	20	65
E. coli	14	26	8	48
S. agalactiae	1	17	5	23
S. pyogenes	2	5	7	14
L. monocytogenes	7	7	1	15
K. pneumoniae	5	10	7	22
P. aeruginosa	5	6	7	18
Ostali[2]	42	49	40	131
Koinfekcija[3]	1	5	17	23
Ukupno	329	489	294	1112

[1] *Haemophilus influenzae:* uključeno je 7 bolesnika s netipabilnim *H. influenzae* (NTHi), 2 bolesnika s *H. influenzae* tip f (Hif) i 2 s non-b Hi

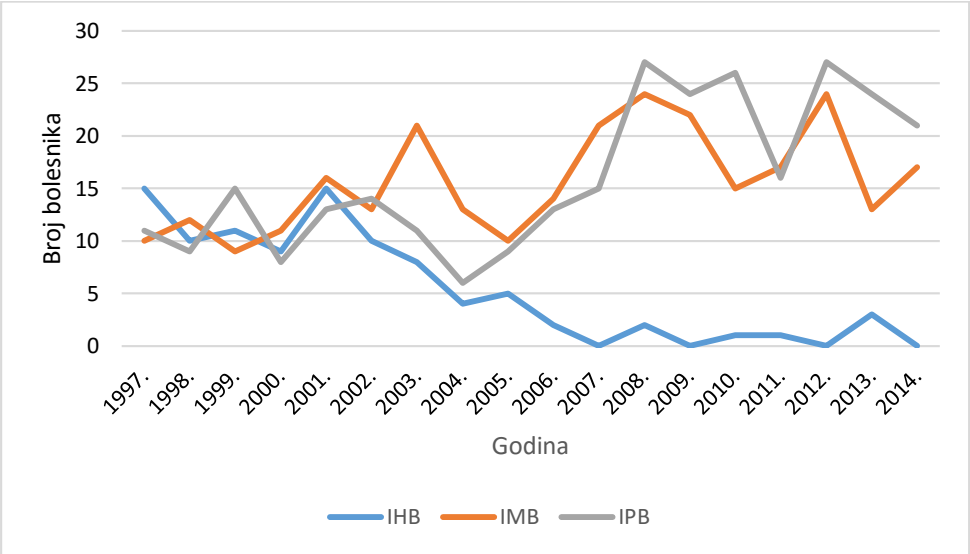
[2]*Ostali*: *Streptococcus viridans* (10), koagulaza negativni stafilokoki (KNS) (8), *Staphylococcus epidermidis* (5), *Acinetobacter baumanii* (4), *Proteus mirabilis* (3), *Enterococcus faecalis* (3), *Pseudomonas spp.* (3), *Enterobacter cloacae* (2), *Enterobacter aerogenes* (2), ostali uzročnici izolirani su jedanput: *Peptostreptococcus spp*., *Staphylococcus spp*., *Streptococcus mitis*, *Bacterioides ruminicola brevis*, *Fusobacterium necroforum*, *Bacillus spp*., *Enterococcus faecium*, *Streptococcus sanguinis*, *Serratia marcescens*, *Corynebacterium striatum*, *Klebsiella oxytoca* ESBL, *Bordetella pertussis, Staphylococcus hominis*

[3]*Koinfekcija:* najčešće je riječ o Gram-negativnim polimikrobnim infekcijama, ali nema kombinacije uzročnika koja se ističe po svojoj pojavnosti. Izolati su: KNS (14), *Staphylococcus epidermidis* (5)*, Pseudomonas aeruginosa* (5)*, Klebsiella pneumoniae* (5)*, Enterococcus faecalis* (4), *Enterococcus faecium* (3), Streptococcus pneumoniae (3), *Acinetobacter baumanii* (3), *Enterococcus spp.*(2)*, Staphylococcus aureus* (i MRSA) (2)*, Moraxella catarrhalis* (2), *Streptococcus viridans* (2)*, Serratia marcescens* (1)*, Enterobacter aerogenes* (1), *Enterobacter cloacae* (1)

7.3 Invazivne bakterijske bolesti uzrokovane meningokokom, pneumokokom i *H. influenzae*

IMB, IPB i IHB bile su u jednakom omjeru zastupljene u razdoblju prije uvođenja Hib cjepiva. Slika 8 prikazuje godišnje promjene u broju bolesnika s IMB, IPB i IHB.

Broj bolesnika s IPB, IMB i IHB u razdoblju prije uvođenja konjugiranog Hib cjepiva bio je podjednak (8-15 bolesnika po uzročniku). Nakon 2002. godine bilježi se postupni pad IHB, a nakon 2004. godine porast IPB.



Slika 8 Apsolutni broj bolesnika s IHB[1], IMB[2] i IPB[3] po pojedinoj godini u promatranom razdoblju

Također, vidljiva je promjena u omjeru između ta tri uzročnika. Udio IPB najviše se povećao na račun smanjenja broja IHB, a u posljednjih nekoliko godina (od 2006. godine) omjer IMB i IPB je gotovo nepromijenjen. (Slika 9)

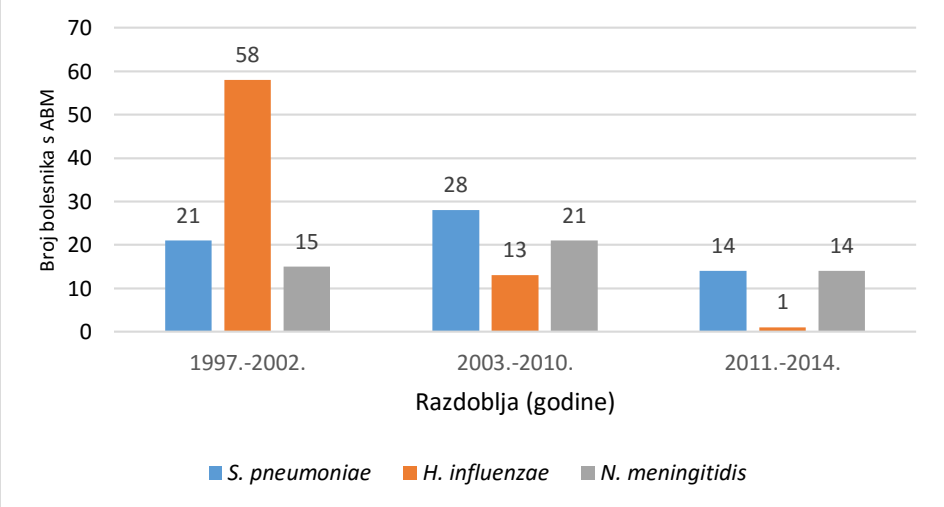
[1] IHB - Invazivna bolest uzrokovana s *H. influenzae*
[2] IMB - Invazivna meningokokna bolest
[3] IPB - Invazivna pneumokokna bolest



Slika 9 Odnos udjela IMB, IHB i IPB u promatranom razdoblju

7.3.1 Akutni bakterijski meningitis

Prije uvođenja konjugiranog Hib cjepiva, Hib je bio vodeći uzrok bakterijskog meningitisa. (Slika 10)



Slika 10 Uzročnici akutnog bakterijskog meningitisa u tri razdoblja

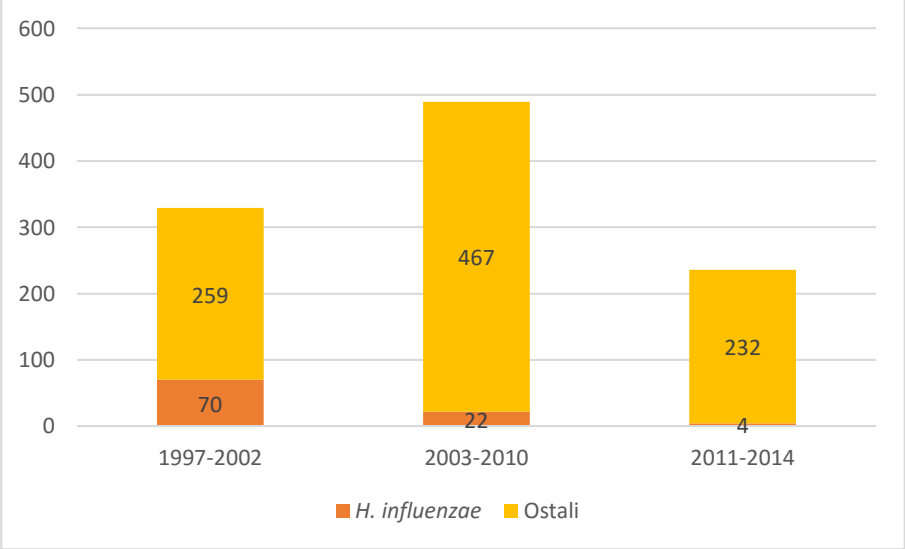
Već se i u razdoblju neposredno nakon uvođenja Hib cjepiva uočilo značajno smanjenje broja Hib meningitisa. Prosječan broj slučajeva Hib meningitisa pao je s 9,6

na 1,63 godišnje (p<0,0001). Također, u drugom je razdoblju došlo do relativnog porasta udjela meningokoknog i pneumokoknog meningitisa iako je prosječni broj slučajeva godišnje bio podjednak (3,5 slučajeva godišnje za pneumokokni meninigitis, a 2,63 za meningokokni).

7.4 Invazivne bolesti po uzročniku i razdobljima

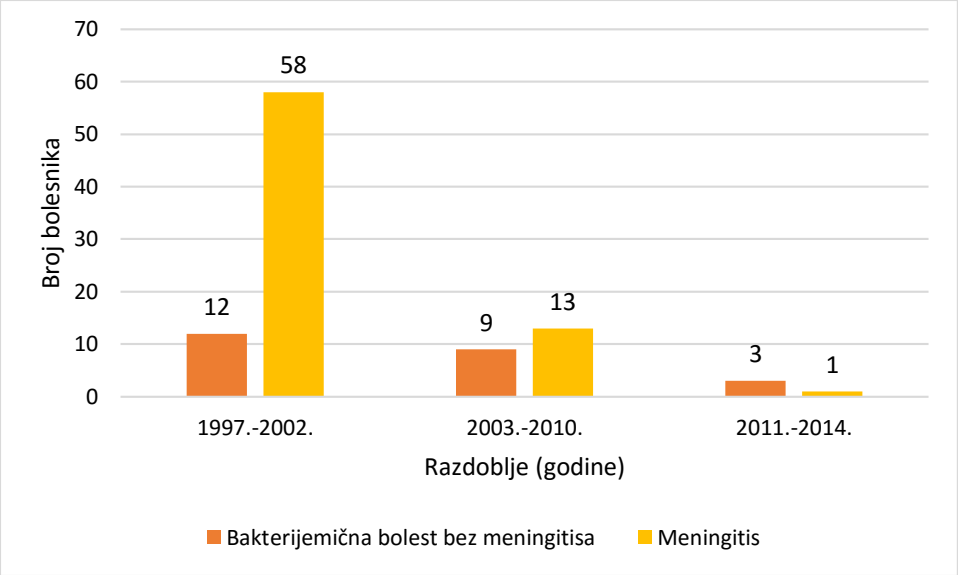
7.4.1 Invazivna bolest uzrokovana s H. influenzae (IHB)

U razdoblju od 1997. do 2014. godine liječeno je ukupno 96 bolesnika s IHB. U razdoblju prije uvođenja cijepljenja u NIP liječeno je 70 (72,91%) bolesnika, a nakon 2002. godine njih 26 (27,09%). Između 2003. i 2010. godine 22 (22,92%) bolesnika, a između 2011. i 2014. godine 4 (4,17%) bolesnika. (Slika 11)



Slika 11 Udio IHB u svim IBB[4] po promatranim razdobljima

[4] IBB - Invazivne bakterijske bolesti

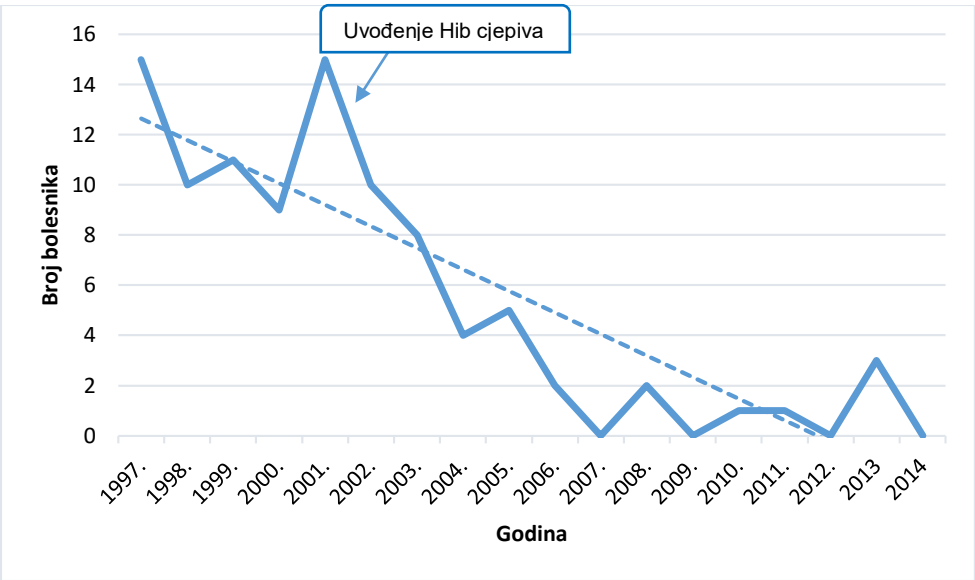


Slika 12 Klinička prezentacija bolesnika s IHB u pojedinom promatranom razdoblju

24 (25%) bolesnika s IHB ispisano je pod dijagnozom sepse, a 72 (75%) imalo je meningitis. (Slika 12)

Među bolesnicima sa sepsom u njih dvoje opisana je kombinacija sepse s pleuropneumonijom, a u jednog nije bilo kliničkih znakova sepse u trenutku prijema, ali je izoliran Hi iz krvi.

Među djecom s meningitisom registrirano je dvoje djece s Hi tip f i dvoje s NTHi, a među djecom sa sepsom petero djece s NTHi i dvoje s non-b Hi, bez određene serogrupe.



Slika 13 Broj bolesnika s IHB po godini u promatranom razdoblju

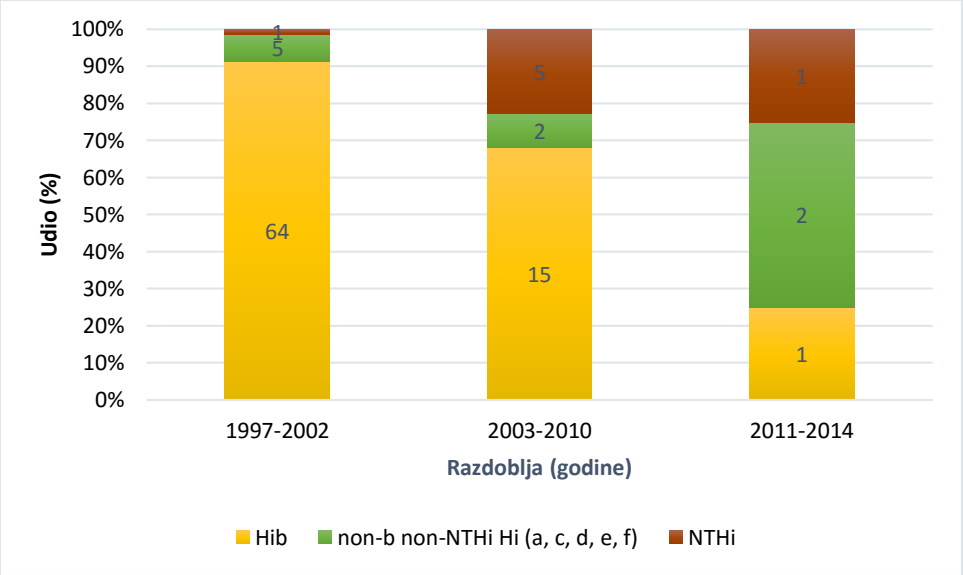
Prosječan broj bolesnika s IHB u razdoblju prije uvođenja cjepiva iznosio je 11,67 slučajeva godišnje, dok se u sljedeća dva razdoblja bilježi značajan pad prosječnog broja djece s IHB. (Slika 13)

U razdoblju 2003.-2010. godišnje je liječeno prosječno 2,75 djece, a u trećem razdoblju 2011.-2014. g. jedno dijete godišnje.

Također, mijenjao se udio bolesnika s IHB uzrokovanom Hib u ukupnom broju IHB u pojedinom razdoblju. U prvom razdoblju 1997-2002, Hib je bio odgovoran za 64 (91,43%) IHB, u drugom razdoblju za 15 (68,18%) (p<0,05), a u trećem razdoblju za 1 (25%) slučaj IHB (p<0,0001).

Povećao se udio IHB uzrokovanih ostalim serogrupama i netipabilnim sojevima. Tako je udio IHB uzrokovanih non-b serogrupama porastao s 7,14% (5/70) u razdoblju 1997.-2002. na 9,09% (2/22) u razdoblju 2003.-2010., a u posljednjem razdoblju na čak 50% (2/4) što se pokazalo statistički značajnim. (p<0,05) (Slika 14)

Primijećena je i očekivana promjena udjela IHB uzrokovanih s NTHi. Po razdobljima je taj udio rastao s 1,43% (1/70) na 22,73% (5/22) da bi u posljednjem razdoblju dosegao udio od 25% (1/4).



Slika 14 Udio pojedinih Haemophilus influenzae serotipova u IHB u pojedinom razdoblju[5]

Od ukupnog broja djece s IHB 59,4% (57/96) bilo je muškog spola, a 40,6% (39/96) bilo je ženskog spola. 87,5% (84/96) djece bilo je mlađe od 3 godine, a 12,5% (12/96) starije od 3 godine. Medijan dobi iznosio je 12 mjeseci. Najviše bolesnika liječeno je od ožujka do lipnja (39,58%) te od listopada do prosinca (35,42%).

Ishod bolesti je u najvećem broju slučajeva bio povoljan. 95,83% (92/96) djece je otpušteno kao izliječeno ili poboljšano, troje je umrlo (3,13%), a za jednog (1,04%) liječenog putem DB u veljači 2013. godine je ishod nepoznat.

Posljednji bolesnik liječen putem DB bio je trogodišnji dječak kod kojeg su dijagnoze bakterijemične non-b Hi pneumonije i upale srednjeg uha postavljene ambulantno u veljači 2013. godine.

Posljednji bolesnik s IHB povoljnog tijeka (otpušten kao izliječen) hospitaliziran je u listopadu 2013. godine, a radilo se o šestgodišnjem dječaku s NTHi pleuropneumonijom i sepsom.

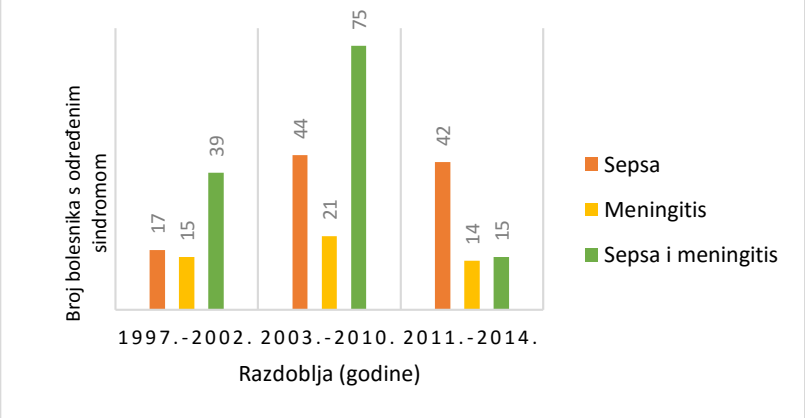
[5] NTHi – netipabilni (neinkapsulirani) sojevi H. influenzae

Posljednji smrtni slučaj od IHB u djece liječene u KIB FM zabilježen je krajem listopada 2005. godine, a radilo se o šestmjesečnom dječaku s Hib ABM.

7.4.2 Invazivna bolest uzrokovana meningokokom (IMB)

U razdoblju od 1997. do 2014. godine u KIB FM liječeno je 282 (25,36%) bolesnika s IMB. 71 (25,18%) u prvom, 140 (49,65%) u drugom i 71 (25,18%) u trećem razdoblju.

U 129 (45,74%) bolesnika IMB se prezentirala kao meningokokna sepsa s meningitisom, u 103 (36,52%) bolesnika kao meningokokna sepsa te u njih 50 (17,73%) kao meningokokni meningitis. (Slika 15)



Slika 15 Klinička prezentacija IMB u tri razdoblja

Od ukupnog broja djece s IMB 54,61% (154/282) bilo je muškog spola, a 45,39% (128/282) bilo je ženskog spola. IMB javila se u dojenačkoj dobi u 92 (32,62%) bolesnika, u dobi od 12 do 36 mjeseci u 37,59% (106/282) bolesnika, u predškolske djece u 10,99% (31/282) bolesnika, a u starijih od 7 godina u 18,79% (53/282) bolesnika.

94,68% (267/282) djece je otpušteno kao izliječeno ili poboljšano, desetero je umrlo (3,55%), troje (1,06%) je premješteno, a za dvojicu dječaka (0,71%) starijih od 14 godina i hospitaliziranih 1997. i 2001. godine ishod je nepoznat.

7.4.3 Invazivna bolest uzrokovana pneumokokom (IPB)

U razdoblju od 1997. do 2014. godine u KIB FM liječeno je 289 (25,99%) bolesnika s IPB. 70 (24,22%) u prvom, 131 (45,33%) u drugom i 88 (30,45%) u trećem razdoblju.

Od ukupnog broja djece s IPB, 53,63% (155/289) bilo je muškog spola, a 46,37% (134/289) bilo je ženskog spola. IPB javila se u javila se u 64% (185/289) slučajeva u djece mlađe od 36 mjeseci. Medijan dobi iznosi 12 mjeseci.

58,13% (168/289) bolesnika otpušteno je kao izliječeno ili poboljšano, deset bolesnika je umrlo (3,46%), dvojici dječaka s pneumokoknim meningitisom je stanje opisano kao *pogoršanje*, a za 109 (37,71%) ishod je nepoznat.

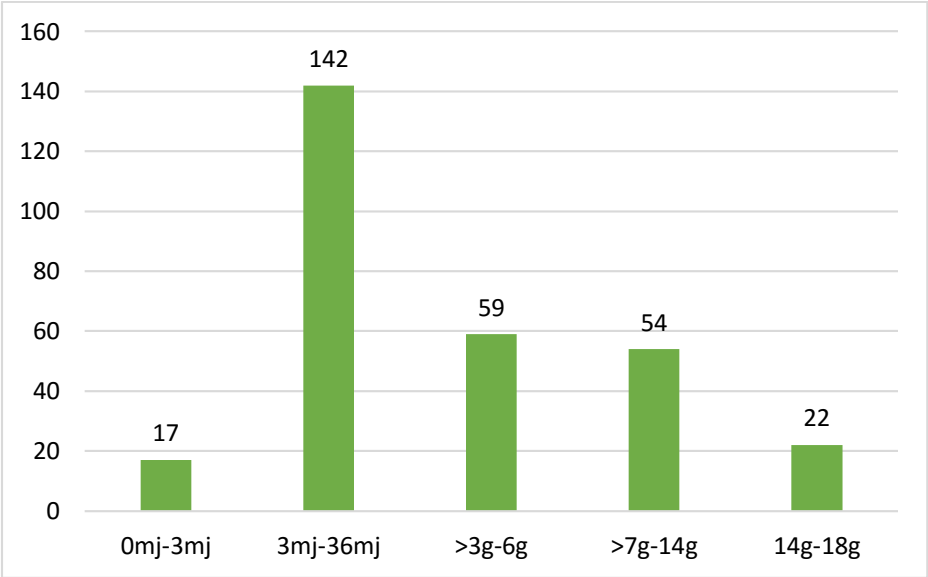
7.5 Karakteristike IBB od 2011. godine

U razdoblju od 01. siječnja 2011. do 31. prosinca 2014. godine u KIB FM liječeno je 294 bolesnika, što je prosječno 76 bolesnika godišnje.

Od ukupno 294 bolesnika, njih 131 (44,56%) je ženskog, a 163 (55,44%) muškog spola. Odnos ukupnog broja muških bolesnika prema ženskim bolesnicama iznosi 1.24:1.

Srednja dob svih bolesnika je 52 mjeseca (4.33 godina). Medijan dobi iznosi 17 mjeseci (2.42 godine). Unutar prve kvartile nalaze se bolesnici mlađi od 12 mjeseci i 15 dana (1.04 godina, tj. 380 dana), a unutar treće kvartile bolesnici mlađi od 72 mjeseca (6.03 godina).

Najmlađi bolesnik imao je 7 dana, a najstariji 17 godina i 11 mjeseci. Skoro polovica oboljele djece (48,29%, n=142) bilo je u dobi od 3 do 36 mjeseci. (Slika 16)



Slika 16 Broj bolesnika u pojedinoj dobnoj skupini

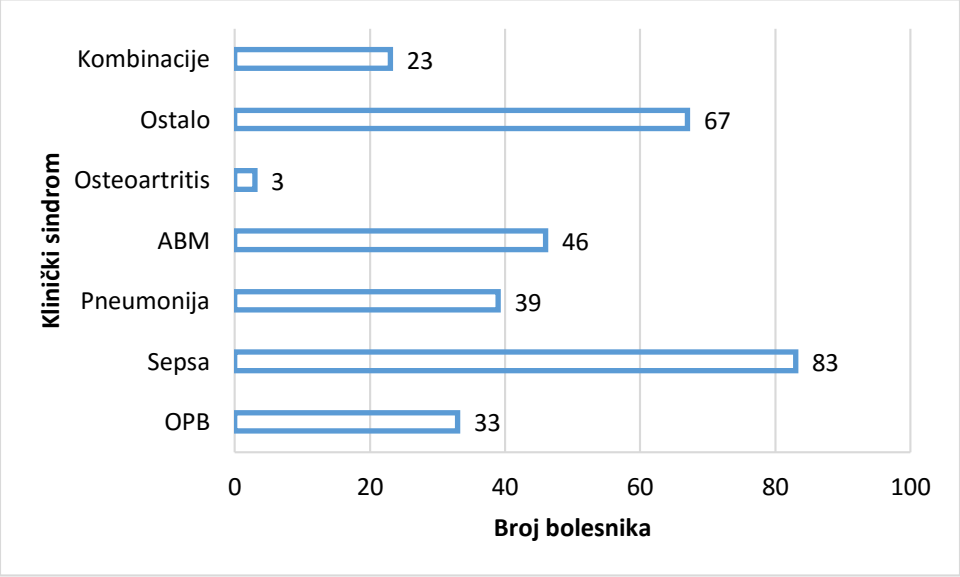
Mjesto akviriranja infekcije poznato je za 231 (78,57%) bolesnika. U 55 (18,70%) infekcija je stečena u bolnici dok je u 176 (59,86%) infekcija stečena u općoj populaciji.

Najčešće oblici IBB stečeni u općoj populaciji bili su OPB (18,75%) i pneumonija (15,91%) dok su najčešći oblici IBB stečenih u bolničkim uvjetima bili sepsa (38,18%) i ABM (25,45%).

Najčešći uzročnik IBB stečen u bolničkim uvjetima bio je *S. aureus* u 18,18% (10/55) slučajeva, a na drugom mjestu nalazila se *K. pneumoniae* (9,09%). Najčešći uzročnik IBB stečen u općoj populaciji u gotovo polovicu slučajeva (48,86%) bio je pneumokok.

7.5.1 Klinički sindromi

Od 294 bolesnika, njih 83 (28,23%) imalo je dijagnozu sepse, 33 (11,22%) imalo je dijagnozu okultne pneumokokne bakerijemije (OPB), a 39 (13,27%) imalo je dijagnozu pneumonije. Pet bolesnika s pneumonijom imalo je prateći empijem pleure. ABM opisan je u 46 (15,65%) bolesnika. (Slika 17)



Slika 17 Klinički sindromi u bolesnika liječenih od 2011. do 2014. godine

Klinički sindromi opisani u djece do 3 mjeseca starosti su ABM u 29,41% (5/17), sepsa u 29,41% (5/17) i pneumonija u 11,76% (2/17) bolesnika. Nije opisan slučaj OPB u toj dobnoj skupini. Najčešći uzročnici IBB u toj dobnoj skupini bili su BHSB i *S. aureus*, svaki je opisan u tri bolesnika (17,65%). Na drugom mjestu je *K. pneumoniae* koja je izolirana u dva bolesnika (11,76%), a slijedeći uzročnici dokazani su u po jednog bolesnika: *E. coli, S. pyogenes, L. monocytogenes, N. meningitidis* i *S. pneumoniae.*

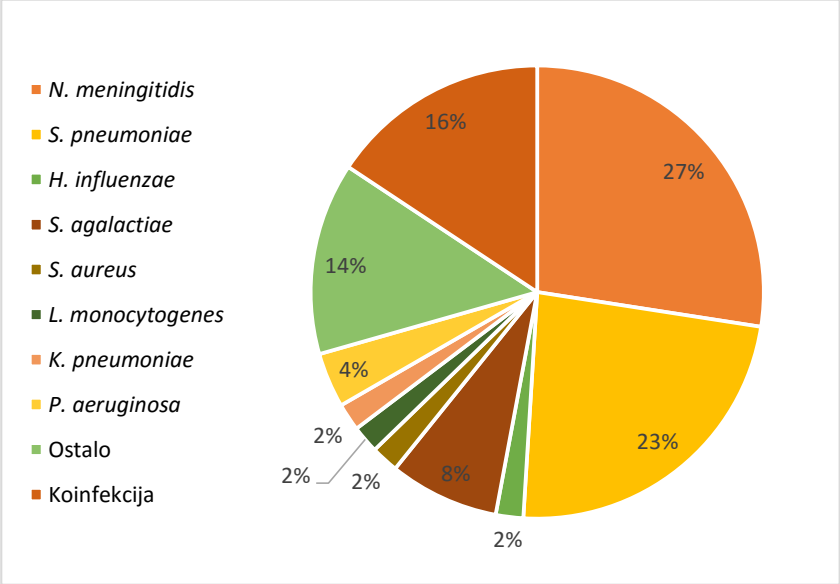
U dobnoj skupini od 3 do 36 mjeseci najčešći klinički sindrom bila je sepsa koja je opisana u 24,65% (35/142) slučajeva, potom ABM s 16,90% (24/142), a nakon njih slijede OPB (14,79%) i pneumonija (11,27%). *S. pneumoniae* činio je više od trećine (36,62%) izoliranih uzročnika u djece te dobne skupine, a na drugom se mjestu nalazio meningokok koji je izoliran u 26,06% (37/142) slučajeva.

U djece predškolske dobi (dobna skupina od 36 mjeseci do 6 godina) *S. pneumoniae* izoliran je u 23 bolesnika te je i u ovoj dobnoj skupini uzrokovao više od trećine (38,98%) IBB. Drugi po učestalosti bio je meningokok koji je izoliran u 12 (20,34%) bolesnika. Na trećem mjestu nalazile su se vrste iz roda *Salmonella* s 15,25% (9/59). Najčešći sindromi opisani u djece predškolske dobi bili su, gotovo jednakom učestalošću, sepsa (20,34%) i pneumonija (18,64%), a potom OPB (16,95%) i ABM (13,56%).

Iako su bolesnici stariji od 7 godina podijeljeni u dvije dobne skupine, učestalost kliničkih sindroma koji se u njih opisuju gotovo se i ne razlikuju. Najčešće opisane dijagnoze su bile sepsa (40,74% u djece osnovnoškolske dobi, a 40,91% u djece srednjoškolske dobi) i pneumonija (12,96% u djece osnovnoškolske dobi, a 13,64% u djece srednjoškolske dobi). Iako je učestalost određenih kliničkih sindroma u tim dobnim skupinama gotovo jednaka, one se u nešto većoj mjeri razlikuju prema učestalosti pojedinih uzročnika. U obje skupine je najčešći uzročnik IBB *N. meningitidis* (25,93% u djece osnovnoškolske dobi, a 31,82% u djece srednjoškolske dobi), ali učestalosti ostalih uzročnika razlikuju. U djece osnovnoškolske dobi na drugom mjestu nalazi se *S. pneumoniae* (20,37%) nakon čega slijede vrste iz roda *Salmonella* (14,81%) i *S. aureus* (11,11%). U djece srednjoškolske dobi se na drugom mjestu, izuzevši uzročnike svrstane kao *Ostalo* koji su izolirani u 27,27% slučajeva, nalazi *K. pneumoniae* koja je izolirana u 13,64% slučajeva.

7.5.1.1 Akutni bakterijski meningitis

Akutni bakterijski meningitis dijagnosticiran je u 51 (17,35%) bolesnika. U 43 bolesnika izoliran je jedan uzročnik, a u 8 slučaja meningitis je bio posljedica polimikrobne infekcije. Najčešći uzročnik ABM bio je meningokok te je meningokokoni meningitis opisan u 27,45% (14/51) bolesnika s meningitisom, a na drugom mjestu nalazio se *S. pneumoniae* koji je izoliran u 23,53% (12/51) bolesnika s meningitisom. Od ostalih uzročnika ističe se BHSB koji je izoliran u 7,84% (4/51) slučaja, a iz skupine *Ostali* izdvaja se *S. epidermidis* koji je izoliran kao uzročnik meningitisa u 5,88% (3/51) slučaja. (Slika 18)



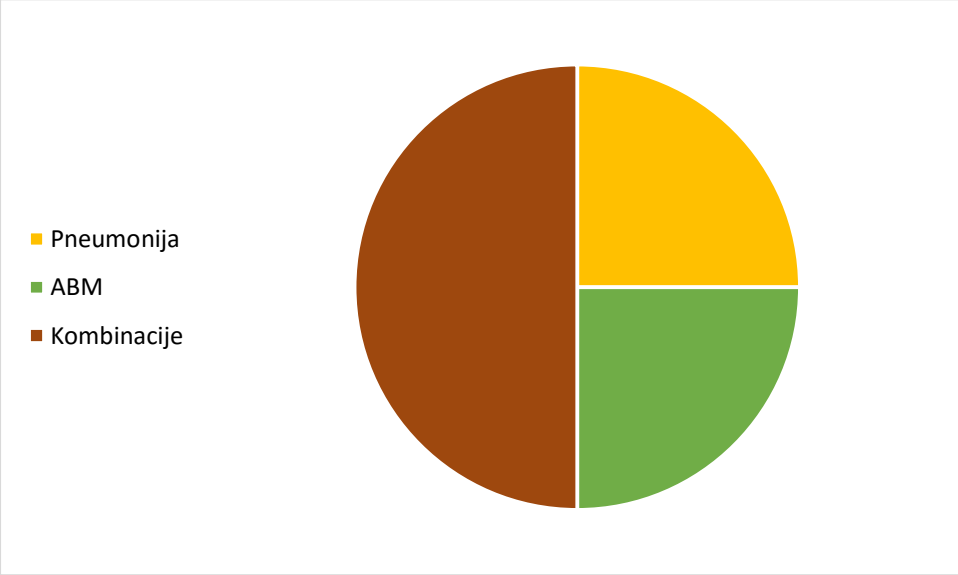
Slika 18 Uzročnici akutnog bakterijskog meningitisa u razdoblju od 2011. do 2014. godine

Shunt meningitis dijagnosticiran je u 14 bolesnika. U manjem broju slučaja (6/14) bio je posljedica polimikrobne infekcije te je u polovice (3/6) praćen sepsom.

Najveći broj bolesnika s ABM otpušten je kao „Izliječen“ ili „Poboljšan“ (74,51%), u osmero bolesnika je došlo do smrtnog ishoda (15,68%), a u dva bolesnika s pneumokoknim meningitisom došlo je do pogoršanja. Ishod ABM ovisio je o uzročniku

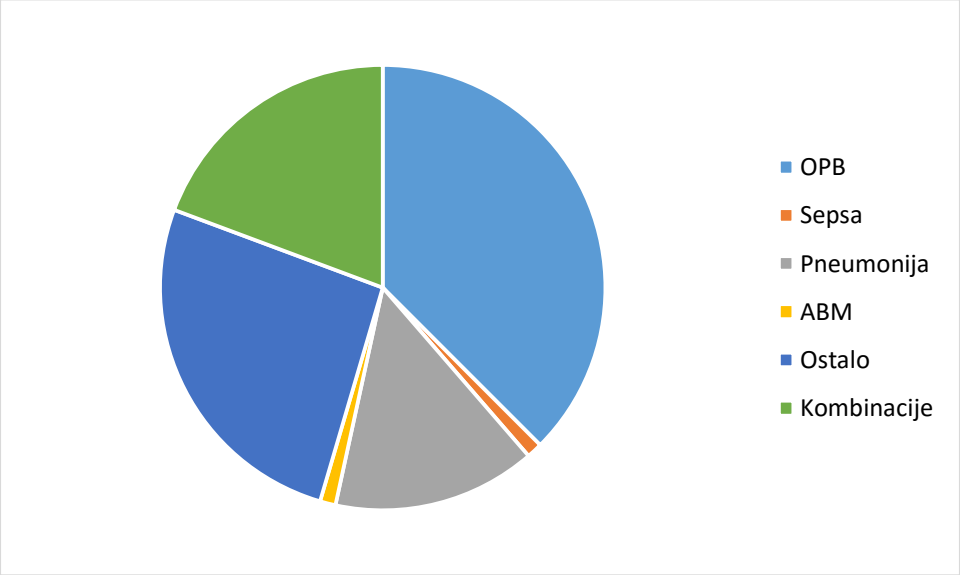
bolesti. U svih bolesnika s meningitisom uzrokovanim s *L. monocytogenes* i *K. pneumoniae* nastupio je smrtni ishod dok su bolesnici s meningokoknim meningitisom (14/51) otpušteni kao „Izliječen“ ili „Poboljšan“. Najveću raznolikost u ishodu pokazuje pneumokokni meningitis koji gotovo jednakom učestalošću dovodi do poboljšanja, odnosno izliječenja (54,55%) i pogoršanja, odnosno smrtnog ishoda (45,46%).

Invazivna bolest uzrokovana s Hi se u ovom razdoblju najčešće manifestirala kombinacijom bakterijemične pleuropneumonije, a u oba slučaja uzročnici su bili non-b Hi. (Slika 19) ABM uzrokovan s Hib zabilježen je u jednog bolesnika.



Slika 19 Klinička manifestacija IHB u promatranom razdoblju

S. pneumoniae najčešći je uzročnik IBB u promatranom razdoblju. Gotovo svi slučajevi IPB (86/88) posljedica su akviriranja infekcije u općoj populaciji koja se u najvećem broju manifestirala kao OPB (37,50%), potom kao *Ostalo* (26,14%), najvećim brojem AOM i pneumonija (21,59%). (Slika 20)



Slika 20 Klinička manifestacija IPB u promatranom razdoblju [6]

Zbog prognostičke važnosti kliničke manifestacije IMB, istaknut je i odnos sindroma meningitisa, sepse te meningitisa i sepse u bolesnika s IMB. (Slika 15, *obratiti pozornost na posljednje razdoblje*)

[6] OPB – okultna pneumokokna bakterijemija

8 Rasprava

IBB u postvakcinalnom razdoblju nakon 2011. godine u podjednakoj mjeri pogađaju mušku i žensku djecu, njihov je omjer gotovo jednak (1,2:1) te spol prema ovim podacima ne predstavlja rizični čimbenik za nastanak bolesti.

75% djece koja su razvila IBB bilo je mlađe od 5 godina, a medijan dobi iznosio je 17 mjeseci.

Najveći broj djece s OB oporavlja se spontano i najčešće ne dolazi do komplikacija poput sepse, meningitisa i dr. Rizik nastanka meningitisa kao komplikacije OB varira s obzirom na uzročnika. Tijekom pneumokokne bakterijemije rizik nastanka pneumokoknog meningitisa iznosi iznosi 1,8% dok su šanse za nastanak meningitisa tijekom Hib bakterijemije 15 puta veće, a tijekom okultne meningokokne bakterijemije čak 81 puta veće u odnosu na pneumokoknu. (1,56)

Iako je u Hrvatskoj od 1995. godine bilo dostupno polisaharidno cjepivo njime je cijepljen premali broj djece da bi došlo do značajnih promjena stope incidencije IHB u Hrvatskoj. U velikom broju zemalja je nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepiva u NIP, uključujući i Hrvatskoj nakon 2002. godine, zamijećen pad incidencije IHB. (1,4,11) Od 2003. godine IHB uzrokovana s Hib se prvenstveno javlja u djece koja nisu u potpunosti cijepljena, nisu docijepljena u dojenačkoj dobi ili su oboljela prije nego što su u potpunosti cijepljena. U KIB FM zabilježeno je značajno smanjenje broja liječenih, redom prosječno godišnje u pojedinom razdoblju: 11,67, 2,75 i 1. Do najviše redukcije broja oboljelih u razvijenim zemljama nakon uvođenja Hib cjepiva došlo je u dobnoj skupini djece mlađe od 5 godina. (4) Postojanje IHB u drugom razdoblju (2003. – 2010.) objašnjava se činjenicom što upravo ona djeca koja najčešće obolijevaju, a to su ona djeca mlađa od 5 godina, nisu „naknadno“ cijepljena. Odnosno, bila su prestara da bi bila obuhvaćena sustavnim cijepljenjem. Iz tog je razloga za konačnu eliminaciju bolesti bilo potrebno dulje razdoblje, odnosno razdoblje koje je bilo potrebno da djeca obuhvaćena sustavnim cijepljenjem „prerastu“ kritičnu dob. U trećem razdoblju, razdoblju najvećeg cijepnog obuhvata, zabilježeno je drastično smanjenje incidencije IHB.

U vakcinalnom razdoblju zabilježena su tri slučaja meningitisa uzrokovanog s Hi: dva slučaja uzrokovana s *H. influenzae* tip f, a jedan uzrokovan s Hib. Tijek bolesti je u svih bolesnika bio povoljan. U tom razdoblju je također zabilježeno 7 bolesnika s netipabilnim H. influenzae (NTHi).

Posljednji slučaj Hib meningitisa opisan je u listopadu 2011. godine u 4-mjesečnog muškog dojenčeta koji je dotad primio jednu dozu Hib cjepiva. Tijek ABM kompliciran je razvoj subduralne efuzije i granulocitopenije. Liječenje je provedeno ceftriaksonom uz antiedematoznu terapiju te ostale simptomatske, suportivne i profilaktičke mjere.

Unatoč visokom obuhvatu (>95%) u primarnom cijepljenju protiv Hib, sporadični slučajevi IHB još su mogući i na njih treba misliti. Također, zahvaljujući široko rasprostranjenom cijepljenju protiv Hib došlo je i do pada sveukupne prevalencije okultne bakterijemije, naročito u dobnoj skupini djece od 3-6 mjeseci. S padom sveukupne prevalencije bakterijemije dolazi do relativnog porasta udjela *S. pneumoniae* kao uzročnika >90% slučajeva okultnih bakterijemija.

Primjer dramatičnih promjena učestalosti je smanjenje broja bolesnika s IHB dok za ostala dva najčešća uzročnika to nije slučaj. Naime, IMB i IPB su u promatranim postvakcinalnim razdobljima konstantno prisutni u gotovo jednakim omjerima s blago rastućom incidencijom. Dok se za meningokok to djelomično može objasniti uporabom preciznijih dijagnostičkih metoda (u prvom redu PCR), u slučaju pneumokoka je najvjerojatnije riječ o posljedici blagog porasta incidencije.

IMB je u nas u većini slučajeva uzrokovana serogrupom B, a potom serogrupama C i Y kao i u većini europskih zemalja. (11) U prevakcinalnom razdoblju je prosječni broj bolesnika s IMB godišnje iznosio 11,83, a u oba postvakcinalna razdoblja u KIB FM bilježi se statistički značajan porast prosječnog broja djece s IMB – u drugom razdoblju 17,5 bolesnika godišnje, a u trećem 17,75 bolesnika godišnje. Djelomično se porast slučajeva IMB može objasniti boljim etiološkim dokazivanjem uzročnika uvođenjem molekularnih metoda dijagnostike u svakodnevnu praksu, u prvom redu PCR. Naime, PCR je u usporedbi s drugim metodama, visoko osjetljiv dijagnostički test čija specifičnost iznosi 100%. Intenzivnim napretkom reverzne vakcinologije došlo je do razvoja cjepiva

usmjerenih na proteine vanjske membrane meningokoka serogrupe B. Dozvolu od europske komisije dobilo je cjepivo protiv serotipova u serogrupi B koji su najčešći u Europi. Trenutno je cjepivo uvedeno samo u britanski NIP, ali trebalo bi razmotriti uvođenje meningokokonog cjepiva protiv serogrupe B u hrvatski NIP što bi svakako doprinijelo redukciji incidencije IBB među hrvatskom djecom.

U našem istraživanju utvrđeno je i povećanje udjela iGAS što nije izoliran slučaj već su tome svjedočila i istraživanja iz drugih zemalja. (21)

Do statistički značajne promjene učestalosti IBB uzrokovanih s BHSB došlo je u drugom razdoblju da bi opet u trećem došlo do pada iste što se tumači adekvatnim provođenjem mjera univerzalnog probira i antimikrobne profilakse: uzimanje briseva anogenitalne regije trudnicama između 35. i 37. tjedna trudnoće uz adekvatnu kemoprofilaksu pri porodu. Također, primijećeno je značajno smanjenje broja slučajeva izazvanih s *L. monocytogenes*, a točni uzroci te promjene nisu poznati.

9 Zaključak

Invazivne bakterijske bolesti predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem među hrvatskom djecom i nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepiva u NIP 2002. godine. Pneumokok, meningokok i *H. influenzae* su u razdoblju prije uvođenja cjepiva bili najvažniji uzročnici IBB s gotovo jednakim brojem slučajeva IBB, dok su u postvakcinalnom razdoblju *S. pneumoniae* i *N. meningitidis* odgovorni za gotovo jednak broj slučajeva IBB, a IHB je gotovo u potpunosti eliminirana. Uvođenje pneumokoknih i meningokoknih cjepiva u NIP pojedinih zemalja pokazalo se ključnim za promjenu epidemiologije IBB, a jednaku važnost ima i univerzalni probir trudnica na kolonizaciju s BHSB iza kojeg slijedi adekvatna kemoprofilaksa antibioticima pri porodu. Praćenje seroprevalencije pneumokoka ključno je za odabir adekvatnog pneumokoknog cjepiva čije bi uvođenje u hrvatski NIP moglo smanjiti incidenciju IPB, a time i sveukupnu incidenciju IBB u djece. Cjepivo usmjereno na proteine vanjske membrane meningokoka 4CMenB (Bexsero) odobreno od europske komisije, tek je nedavno uvedeno u britanski NIP, ali bi i u Hrvatskoj trebalo razmisliti o tome prvenstveno zbog teškog kliničkog tijeka i ishoda IMB.

10 Popis slika

Slika 1 Udio pojedinih sindroma u prijavljenim slučajevima IHB prema kliničkoj prezentaciji tijekom 2012. godine u Europi prema ECDC 2012 _____ *3*

Slika 2 Dijagram tijeka uključivanja u istraživanje _____ *39*

Slika 3 Udio bolesnika u promatranom uzorku prema pojedinim razdobljima _____ *40*

Slika 4 Udio pojedinih uzročnika u promatranom razdoblju od 18 godina (1997.-2014.) _____ *41*

Slika 5 Udio pojedinih uzročnika u prvom, predvakcinalnom, razdoblju (1997.-2002. godine); prije uvođenja konjugiranog Hib cjepiva _____ *42*

Slika 6 Broj bolesnika u kojih su izolirani najčešći uzročnici IBB u tri promatrana razdoblja _____ *43*

Slika 7 Udio pojedinih uzročnika u ukupnom broju kroz tri razdoblja _____ *44*

Slika 8 Apsolutni broj bolesnika s IHB, IMB i IPB po pojedinoj godini u promatranom razdoblju _____ *47*

Slika 9 Odnos udjela IMB, IHB i IPB u promatranom razdoblju _____ *48*

Slika 10 Uzročnici akutnog bakterijskog meningitisa u tri razdoblja _____ *48*

Slika 11 Udio IHB u svim IBB po promatranim razdobljima _____ *50*

Slika 12 Klinička prezentacija bolesnika s IHB u pojedinom promatranom razdoblju _____ *51*

Slika 13 Broj bolesnika s IHB po godini u promatranom razdoblju _____ *52*

Slika 14 Udio pojedinih Haemophilus influenzae serotipova u IHB u pojedinom razdoblju _____ *53*

Slika 15 Klinička prezentacija IMB u tri razdoblja _____ *54*

Slika 16 Broj bolesnika u pojedinoj dobnoj skupini _____ *56*

Slika 17 Klinički sindromi u bolesnika liječenih od 2011. do 2014. godine _____ *57*

Slika 18 Uzročnici akutnog bakterijskog meningitisa u razdoblju od 2011. do 2014. godine _____ *59*

Slika 19 Klinička manifestacija IHB u promatranom razdoblju _____ *60*

Slika 20 Klinička manifestacija IPB u promatranom razdoblju _____ *61*

11 Popis tablica

Tablica 1 Pneumokokna cjepiva _____ *9*

Tablica 2 Rizične skupine i određena medicinska stanja u kojima se preporuča cijepljenje djece protiv pneumokoka prema Kliegman et al. _____ *11*

Tablica 3 Svojstva i stanja domaćina koja ga predisponiraju za razvoj sistemskih bolesti uzrokovanih s netifusnim salmonelama prema Kliegman et al. _____ *21*

Tablica 4 Vjerojatni uzročnici ABM prema dobnim skupinama i cjepnom statusu prema Kim, 2010. _____ *28*

Tablica 5 Najčešći uzročnici pneumonije u pojedinoj dobnoj skupini prema učestalosti prema Kliegman et. al.2010 *30*

Tablica 6 Uzročnici po učestalosti u pojedinim razdobljima i njihova relativna postotna promjena _____ *45*

Tablica 7 Najčešći uzročnici IBB u djece od 0-18 godina liječene u razdoblju od 1997-2014 u KIB FM _____ *46*

12 Zahvale

Zahvaljujem mentoru izv.prof.dr.sc. Goranu Tešoviću na pomoći, stručnosti, strpljenju i podršci koju mi je pružio tijekom cijelog istraživanja.

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli u prikupljanju potrebnih podataka koje bih sama vrlo teško prikupila, a bili su temelj ovog istraživanja:

- voditeljici i zaposlenicama Odjela za medicinsku dokumentaciju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“: prim. Elviri Čeljuska-Tošev, dr. med., specijalistici infektologije, med. sestri Mirjani Pokrovac i referenitici Ankici Magzan
- Ivi Butić, dr. med., specijalistici medicinske mikrobiologije i parazitologije
- Maji Vrdoljak, dr. med.

Zahvaljujem se dr. sc. Nevenu Papiću, dr. med., specijalistu infektologije, na pomoći oko statističke analize podataka.

Zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima koju su uvijek bili podrška za vrijeme studija, u dobrim i lošim trenucima.

Hvala Nevenu na pruženoj pomoći i osloncu tijekom pisanja ovog rada.

Na kraju, želim se zahvaliti najvažnijim osobama u svom životu: mami, tati, Deni i Robiju. Hvala vam što ste od samog početka bili uz mene, podržavali me i vjerovali.

13 Literatura

1. Knezović I, Čeljuska-Tošev E, Kovačević G, Tešović G. Invazivne bakterijske bolesti - prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv Haemophilusa influenzae tipa b. Paediatr Croat Suppl. 2011;55(1):91–7.

2. Ulanova M, Schnell MJ ur. Global epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type a disease: do we need a new vaccine? Hindawi Publ Corp J Vaccines. 2013;14 pages.

3. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. Int J Environ Res Public Health. 2011;8(4):1174–205.

4. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, Mair R, Baumbach J, Bennett N, et al. Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenzae diseae, United States, 1989-2008. Clin Infect Dis. 2011;53(12):1230–6.

5. Pedersen TI, Howitz M, Østergaard C. Clinical characteristics of Haemophilus influenzae meningitis in Denmark in the post-vaccination era. Clin Microbiol Infect [Internet]. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2010;16(5):439–46. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02841.x

6. Spanjaard L, Rijkers GT. Haemophilus influenzae serotype b vaccine failure: what is the significance of antibody levels? Clin Infect Dis. 2009;49:381–2.

7. Ladhani S, Heath PT, Ramsay ME, Slack MPE, Kibwana E, Pollard AJ, et al. Long-term immunological follow-up of children with Haemophilus influenzae serotype b vaccine failure in the United Kingdom. ClinInfectDis [Internet]. 2009;49(1537-6591 (Electronic)):372–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19580418

8. Martinović I, Tešović G. The possibilities for prevention of invasive pneumococcal disease in croatian children [Internet]. University of Zagreb. School of Medicine. Chair of Infectious Diseases.; 2015 [cited 2016 Jun 9]. Available from:

https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:518593

9. Markovinović L. Klinička slika invazivne pneumokokne bolesti u djece. Paediatr Croat Suppl. 2011;55(1):81–90.

10. Tešović G, Gužvinec M, Tambić-Andrašević A. Invazivna pneumokokna bolest u djece. Paediatr Croat Suppl. 2011;55(SUPPL. 1):75–80.

11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe. 2012;88.

12. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book, 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition. 2015. 627-38 p.

13. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;374(9693):903–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61203-4

14. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med [Internet]. 2000 Dec [cited 2016 Feb 26];36(6):602–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097701

15. Koyfman A, Takayesu JK. Meningococcal disease. NCIRS Fact sheet.

16. Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, Giuliani MM, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: Immunological, functional and structural characterization of the antigens. Vaccine. 2012;30(SUPPL. 2):1–23.

17. Čeljuska-Tošev E, Bukovski-Simonoski S, Gužvinec M, Kovačević G, Knezović I. Meningokokna bolest - epidemiološke i kliničke značajke. Paediatr Croat. 2011;55(Supl 1):98–105.

18. Stein-Zamir C, Abramson N, Zentner G, Shoob H, Valinsky L, Block C. Invasive meningococcal disease in children in Jerusalem. Epidemiol Infect [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 May 14];136(6):782–9. Available from:

http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2870872&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

19. Frosi G, Biolchi A, Sapio M Lo, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;31(43):4968–74. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.006

20. Busetti M, Marchetti F, Croci E, L'Erario I, Creti R, D'Agaro P. Group a streptococcal meningitis: A case report. New Microbiol. 2013;36(4):419–22.

21. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, et al. Invasive group A streptococcal infections in children: a nationwide survey in Finland. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:123–8.

22. Bradarić N. Liječenje infekcija uzrokovanih piogenim streptokokom. Paediatr Croat Suppl. 2011;55(1):28–34.

23. Pokorn M, Kučina NŠ, Premru MM, Grenc, Grošelj M, Kalan G, Brecelj J. Klinička slika, liječenje i ishod invazivnih infekcija s bakterijom Staphylococcus aureus u djece. Paediatr Croat Suppl. 2011;55(1):112–8.

24. Stemberger L, Tešović G. Neonatal sepsis. Pedijatr Danas; 2012. 2012;8(2):106–15.

25. Henderson KL, Johnson AP, Muller-Pebody B, Charlett A, Gilbert R, Sharland M. The changing aetiology of paediatric bacteraemia in England and Wales, 1998–2007. J Med Microbiol [Internet]. 2010;59:213–9. Available from: http://www.bmj.com

26. Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. Vaccine [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2016 Mar 26]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26988258

27. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al.

Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics [Internet]. 2011;127(5):817–26. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3081183&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

28. Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Pasker-de Jong PCM, Gerards LJ, Adriaanse AH, van Lingen RA, et al. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2007 Jul [cited 2016 May 11];92(4):F271–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2675425&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

29. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, Mason EO, Kaplan SL. Community-acquired Staphylococcus aureus infections in term and near-term previously healthy neonates. Pediatrics [Internet]. 2006 Sep [cited 2016 May 11];118(3):874–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950976

30. Apgar BS, Greenberg G, Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. Am Fam Physician. 2005;71(5):903–10.

31. Romanik M, Nowosielski K, Poręba R, Sioma-Markowska U, Martiroisian G, Groborz J. Streptococcus group B serotype distribution in anovaginal isolates of women in term pregnancy. Neuroendocrinol Lett. 2014;35(4):301–5.

32. Farber J, Peterkin P. Listeria monocytogenes, a food-borne pathogen. Microbiol Rev. 1991;55(3):476–511.

33. Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: A resurgent foodborne infection. Clin Microbiol Infect [Internet]. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2010;16(1):16–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03109.x

34. Marini E, Magi G, Vincenzi C, Manso E, Facinelli B. Ongoing outbreak of invasive listeriosis due to serotype January 2015 to February 2016. 2016;(January 2015):2015–7.

35. Reda WW, Abdel-Moein K, Hegazi A, Mohamed Y, Abdel-Razik K. Listeria monocytogenes: An emerging food-borne pathogen and its public health implications. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2016;10(02). Available from: http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/6616

36. Mateus T, Silva J, Maia RL, Teixeira P. Listeriosis during Pregnancy: A Public Health Concern. ISRN Obstet Gynecol [Internet]. 2013;2013:851712. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3804396&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

37. Mardešić D. Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb; 2003. 451-6 p.

38. Kliegman RM, Stanton B, Geme J St., Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2010. 948-61 p.

39. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Infektologija. Profil; 2008. 613-9 p.

40. Larru B, Gong W, Vendetti N, Sullivan K V., Localio R, Zaoutis TE, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Children. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2016. p. 1.

41. Levy I, Leibovici L, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Ashkenazi S. A prospective study of Gram-negative bacteremia in children. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 1996 Feb [cited 2016 Jun 1];15(2):117–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8822283

42. Peltola H, Salomaa T, Sivonen A, Renkonen O V. Septicemia in a university pediatric hospital: a five-year analysis of the bacterial and fungal isolates and outcome of the infections. Scand J Infect Dis [Internet]. 1987 Jan [cited 2016 Jun 5];19(3):277–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303303

43. Korvick JA, Hackett AK, Yu VL, Muder RR. Klebsiella pneumonia in the modern era: clinicoradiographic correlations. South Med J [Internet]. 1991 Feb [cited 2016 May 24];84(2):200–4. Available from: http://europepmc.org/abstract/med/1990453

44. Wang JH, Liu YC, Lee SS, Yen MY, Chen YS, Wang JH, et al. Primary liver abscess due to Klebsiella pneumoniae in Taiwan. Clin Infect Dis. 1998;26(6):1434–8.

45. Barr PH. Association of Escherichia coli sepsis and galactosemia in neonates. J Am Board Fam Pract [Internet]. 1992;5(1):89–91. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed2&NEWS=N&AN=1561928

46. Sadarangani SP, Batdorf R, Buchhalter LC, Mrelashvili A, Banerjee R, Henry NK, et al. Clostridium septicum brain abscesses in a premature neonate. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2014 May [cited 2016 Jun 5];33(5):538–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220230

47. Chowdhry SA, Cohen AR. Citrobacter brain abscesses in neonates: early surgical intervention and review of the literature. Childs Nerv Syst. 2012;28:1715–22.

48. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of Occult Bacteremia Among Highly Febrile Young Children in the Era of the Pneumococcal Conjugate Vaccine. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158(July 2004):671–5.

49. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):21–47.

50. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003;361(9375):2139–48.

51. Gowin E, Wysocki J, Avonts D, Januszkiewicz-Lewandowska D, Michalak M. Usefulness of inflammatory biomarkers in discriminating between bacterial and aseptic meningitis in hospitalized children from a population with low vaccination coverage. Arch Med Sci [Internet]. 2016;2:408–14. Available from: http://www.termedia.pl/doi/10.5114/aoms.2016.59269

52. Lynch T, Bialy L, Kellner JD, Osmond MH, Klassen TP, Durec T, et al. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: When gold is bronze. PLoS One. 2010;5(8).

53. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med [Internet]. 2005 Jan [cited 2016 Apr 9];6(1):2–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636651

54. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz a. M. Changing Epidemiology of Bacteremia in Infants Aged 1 Week to 3 Months. Pediatrics. 2012;129(3):e590–6.

55. Yagupsky P. Kingella kingae: carriage, transmission and disease. Clin Microbiol Rev. 2015;28(1):54–79.

56. Shapiro ED, Aaron NH, Wald ER, Chiponis D. Risk factors for development of bacterial meningitis among children with occult bacteremia. J Pediatr [Internet]. 1986 Jul [cited 2016 Jun 9];109(1):15–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3088242

14 Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Diana Didović

Datum i mjesto rođenja: 24. veljače 1992. g., Rijeka, RH

Adresa: Fonde 34, 52211 Bale-Valle, RH

Telefon: 0989738693

e-mail: didovic.diana@gmail.com

OBRAZOVANJE

Redovno školovanje

2010. – 2016.	Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, doktor medicine
2006. – 2010.	Prirodoslovno-matematička gimnazija „Zvane Črnja“, Rovinj
2001. – 2008.	Osnovna glazbena škola pri OŠ „Vladimir Nazor“, Rovinj
1998. – 2006.	Osnovna škola „Juraj Dobrila“, Rovinj

USPJEH U DOSADAŠNJEM FAKULTETSKOM ŠKOLOVANJU

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Dobitnica stipendije za izvrsnost Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 2014. do 2016. godine

Dekanova nagrada za uspjeh u akademskoj godini 2011./2012.

Prosjek ocjena u dosadašnjem studiju: 4.9

ZAPOSLENJA

Demonstrator, Medicinski fakultet Sveučilišta i Zagrebu

Katedra za anatomiju, u akademskoj godini 2011./2012.

Katedra za histologiju i embriologiju, u razdoblju 2012.-2014. godine

Klinička propedeutika pri Katedri za internu medicinu, Odjel: Gastroenterologija, KB Merkur, u akademskoj godini 2014./2015.

Katedra za pedijatriju, Odjel intenzivne medicine, u akademskoj godini 2015./2016.

DODATNE AKTIVNOSTI

Organizacija:

Članica Organizacijskog odbora međunarodnog studentskog kongresa „ZIMS - Zagreb International Medical Summit“, održanog u Zagrebu 2012. godine

Članica Organizacijskog odbora i znanstvene komisije za procjenu radova prijavljenih na međunarodni kongres za studente medicine i mlade liječnike ZIMS 15 (Zagreb International Medical Summit), održanog u Zagrebu 2015. godine.

Članica Organizacijskog odbora „CROSS – CROatian Student Summit“ međunarodnog znanstvenog kongresa studenata i mladih znanstvenika biomedicinskih fakulteta, 2014. i 2015. godine, održanog u Zagrebu

Časopis studenata medicine „Medicinar“, urednica rubrike „Društvo“ u akademskoj godini 2015./2016., a od 2013. godine aktivno sudjeluje u radu časopisa kao fotograf i suradnik (autor)

DODATNE VJEŠTINE

Rad na računalu:

Windows sustavi, Linux sustavi, MS Office paketi. Općenito izvrstan rad na računalu, računalnim sustavima te pripadajućim programima.

Strani jezici:

Engleski, talijanski, njemački jezik: aktivno u govoru i pismu

Španjolski jezik: pasivno u govoru i pismu