Pseudomonas aeruginosa kao uzročnik infekcija kod hematoloških bolesnika

Hrabrić, Kristina

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:105:902263

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Hrabrić

Pseudomonas aeruginosa kao uzročnik infekcija u hematoloških bolesnika

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Hrabrić

Pseudomonas aeruginosa kao uzročnik infekcija u hematoloških bolesnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Ivane Mareković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ADPRT – adenozindifosfat-riboziltransferaza

AHL – acil-homoserin laktoni

AIDS – acquired immune deficiency syndrome (sindrom stečene imunodeficijencije)

AML – akutna mijeloična leukemija

CD14 – cluster of differentiation 14

CMV – citomegalovirus

CVK – centralni venski kateter

DNA – deoxyribonucleic acid (deoksiribonukleinska kiselina)

EBV – Epstein-Barr virus

EF2 – elongation factor 2 (faktor elongacije 2)

GvHD – Graft versus Host Disease (bolest presatka protiv primaoca)

HIV – human immunodeficiency virus (virus humane imunodeficijencije)

HSV – herpes simplex virus

LPS – lipopolisaharid

MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer

QRDR – quinolone resistance dermining regions (regije koje određuju rezistenciju na kinolone)

QS – quorum sensing

RND – resistance nodulation division

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TLR4 – toll-like receptor 4

T3SS – type three secretion system (tip 3 sekrecijskog sustava)

VAP – ventilator associated pneumonia (pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom)

VZV – varicella-zoster virus

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....

2. SUMMARY.....

3. UVOD..... 1

4. HEMATOLOŠKE BOLESTI KAO UZROK POVEĆANE SKLONOSTI INFEKCIJAMA..... 2

4.1. Podjela hematoloških bolesti..... 2

4.2. Benigne bolesti granulocita..... 2

4.2.1. Neutropenija..... 2

4.3. Neoplastičke bolesti krvotvornog sustava..... 4

4.3.1. Akutne leukemije..... 4

4.3.2. Limfoproliferativne bolesti..... 4

4.4. Infekcije nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica..... 5

4.4.1. Infekcije prije prihvaćanja transplantata..... 5

4.4.2. Infekcije neposredno nakon prihvaćanja transplantata..... 6

4.4.3. Infekcije kasno nakon prihvaćanja transplantata..... 6

4.5. Neutropenični bolesnik s vrućicom..... 7

5. *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* – OPORTUNISTIČKI PATOGEN..... 9

5.1. Fiziologija i struktura..... 9

5.2. Epidemiologija..... 10

5.3. Patogeneza i faktori virulencije..... 11

5.4. Klinička slika..... 15

5.5. Laboratorijska dijagnostika..... 18

6. BAKTERIJEMIJA UZROKOVANA S *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.....19

6.1. Epidemiologija..... 19

6.2. Klinička slika..... 20

6.3. Liječenje..... 22

6.4. Prognoza..... 22

7. ENDOKARDITIS UZROKOVAN S *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.....24

7.1. Klinička slika..... 24

7.2. Dijagnoza..... 24

7.3. Liječenje..... 25

7.4. Prognoza..... 25

8. LIJEČENJE INFEKCIJA UZROKOVANIH S *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*..25

8.1. Mehanizmi rezistencije na antibiotike..... 26

8.2. Antimikrobna terapija..... 28
8.3. Prevencija i kontrola infekcije..... 28
9. ZAHVALE.....30
10. LITERATURA.....31
11. ŽIVOTOPIS 41

1. SAŽETAK

PSEUDOMONAS AERUGINOSA KAO UZROČNIK INFEKCIJA U HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA

KRISTINA HRABRIĆ

Pseudomonas aeruginosa je gram-negativan nefermenativan bacil ubikvitarno prisutan u medijima poput tla, vode i vegetacije. Iako posjeduje mnoge čimbenike virulencije, to je oportunistički patogen koji rijetko uzrokuje infekcije u zdravih osoba. Infekcije se javljaju uglavnom u osoba sa oštećenjem kožne ili sluznične barijere uzrokovanim opeklinama, ranama i kirurškim zahvatima, imunokompromitiranih osoba, intubiranih osoba ili osoba sa kateteriziranim mokraćnim mjehurom. Posebna pažnja se pridaje *P. aeruginosa* kao potencijalnom patogenu u bolnicama budući da se pojavljuje na rizičnim odjelima (hematološki odjeli, odjeli intenzivne skrbi). Svi oblici imunokompromitiranosti mogu predisponirati razvoj infekcije, posebice neutropenija, defekti stanične i humoralne imunosti, cistična fibroza, karcinomi, sindrom stečene imunodeficijencije, dijabetes. Veliki broj zahvaćenih su upravo hematološki bolesnici, posebice oboljeli od akutnih leukemija. Oni mogu razviti infekciju kao posljedicu samog maligniteta ili zbog neutropenije uzrokovane terapijom koja može uključivati kemoterapiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. *Pseudomonas aeruginosa* u tih bolesnika najčešće uzrokuje sepsu i endokarditis. Klinički se bakterijemija uzrokovana s *P. aeruginosa* ne razlikuje od onih uzrokovanih drugim gram-negativnim bakterijama ali im je smrtnost vrlo visoka te može dosezati i do 50%. U nekim slučajevima javlja se karakteristična kožna lezija - echtyma gangrenosum. Ostali simptomi variraju ovisno o lokalizaciji primarne infekcije. Kod nekih pacijenata, zbog nemogućnosti stvaranja upalnog odgovora, klasični znaci i simptomi infekcije mogu biti maskirani. *P. aeruginosa* posjeduje veliki broj mehanizama rezistencije što često čini liječenje pseudomonasnih infekcija složenim i dugotrajnim. Zbog sve većeg broja multiplo rezistentnih sojeva nerijetko zahtjeva kombiniranu antibiotsku terapiju.

Ključne riječi: *Pseudomonas aeruginosa*, hematološke bolesti, oportunističke infekcije

2. SUMMARY

PSEUDOMONAS AERUGINOSA AS A CAUSE OF INFECTIONS IN HAEMATOLOGICAL PATIENTS

KRISTINA HRABRIĆ

Pseudomonas aeruginosa is a gram-negative non-fermentative bacillus, ubiquitously present in mediums such as soil, water and vegetation. Even though it has many virulence factors, it is an opportunistic pathogen which rarely causes infections in healthy persons. Infections occur in persons with damaged skin or mucosal barrier caused by burns, wounds and surgical procedures, in immunocompromised persons, intubated persons or persons with indwelling urinary catheters. It is important to take notice of *P. aeruginosa* as potential pathogen in hospitals as it appears in high-risk wards (haematological wards, intensive care units). All forms of immunodeficiency can lead to infections, especially neutropenia, cellular and humoral immune deficiency, cystic fibrosis, cancer, acquired immunodeficiency syndrome and diabetes. Hence, large number of affected are haematological patients, especially the ones who suffer from acute leukaemia. They can develop an infection as a consequence of the cancer itself or because of neutropenia following chemotherapy and stem cell transplant. In these patients *P. aeruginosa* mostly causes sepsis and endocarditis. It is usually not possible to distinguish between bacteraemia caused by *P. aeruginosa* and bacteraemia caused by other gram-negative bacteria, but its mortality is very high and can reach up to 50%. In some cases, a characteristic skin lesion develops – echtyma gangrenosum. Other symptoms vary, depending on the origin of infection. Some patients can have masked signs and symptoms of infection due to inability to create inflammatory response. *P. aeruginosa* has notable intrinsic mechanisms of resistance and is capable of acquiring multiple mechanisms of antibiotic resistance which can make the treatment of these infections long and complicated. Because of the rising number of multidrug-resistant strains, combination therapy is often required.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, haematological diseases, opportunistic infections

3. UVOD

Oportunističke infekcije su značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u osoba oboljelih od hematoloških malignih bolesti. One predstavljaju i veliki izazov za kliničare budući da su uzročnici vrlo česti rezistentni na terapiju. Neutropenija značajno povisuje rizik za bakterijske, gljivične i virusne infekcije. Ona se može javiti neovisno ili kao posljedica citotoksične kemoterapije. *Pseudomonas aeruginosa* je vrlo važan uzročnik nozokomijalnih infekcija, koje mogu biti komplicirane i životno ugrožavajuće. To su najčešće bakterijemije, pneumonije i infekcije urinarnog trakta, iako svi organski sustavi mogu biti zahvaćeni, ovisno o rizičnim čimbenicima.

4. HEMATOLOŠKE BOLESTI KAO UZROK POVEĆANE SKLONOSTI INFEKCIJAMA

Različiti čimbenici čine hematološke bolesnike podložnim infekcijama, a oni mogu biti povezani s osnovnom bolešću i/ili terapijom. Važno je uzeti u obzir tri kompromitirajuća faktora koji se javljaju u različitim skupinama bolesti krvotvornog sustava: neutropeniju, disfunkciju humoralne imunosti i disfunkciju stanične imunosti. Ne treba zanemariti ni druge čimbenike koji pogoduju razvoju infekcije: opstrukcije (npr. opstrukcija traheo-bronhijalnog sustava kod medijastinalnih limfoma), disrupcije mukokutane barijere, centralni venski kateteri te urinarni kateteri. Najčešće infekcije u hematoloških bolesnika uključuju bakterijemije, pneumonije, kožne infekcije te infekcije središnjeg živčanog sustava. Uzročnici tih infekcija su vrlo često atipični i oportunistički mikroorganizmi (Cordonnier, 1999).

4.1. Podjela hematoloških bolesti

Hematološke bolesti definiramo kao bolesti eritrocita, trombocita, granulocita, limfocita i plazma stanica. Svaka od krvnih loza ima svoju specifičnu funkciju, što direktno utječe na kliničku sliku poremećaja. S obzirom na patogenetske mehanizme nastanka poremećaja uobičajena je podjela na reaktivne (disfunkcionalne ili benigne) poremećaje i neoplastičke (klonalne) poremećaje pojedine stanične linije. Benigni poremećaji uobičajeno se dijele na kvalitativne i kvantitativne (Labar & Jakšić, 2008). U daljnjem tekstu će biti pobliže opisani oni hematološki poremećaji koji uzrokuju imunokompromitiranost i pogoduju pojavi oportunističkih infekcija.

4.2. Benigne bolesti granulocita

4.2.1. Neutropenija

Neutropenija je stanje kada je broj neutrofilnih granulocita u perifernoj krvi manji od $1,5x10^9$/L krvi. Može biti umjerena (više od 1,0), srednje teška (0,5-1,0) i teška (manje od 0,5), koja se naziva agranulocitoza. Uzroci neutropenije mogu biti nasljedni i stečeni čimbenici (vidi tablicu 1), a nastaju zbog: 1) oštećenja matične stanice koštane srži, 2) poremećaja u diobi i sazrijevanju neutrofila u koštanoj srži, 3) skraćenja duljine života neutrofila, 4) preraspodjele u krvotoku, 5) kombinacije više poremećaja (Lang & Minigo, 2008). U neutropeničnih bolesnika javljaju se različite

vrste i težine infekcija. Pri neutropeniji s brojem granulocita manjim od $0,5x10^9$/L razvija se teška klinička slika sa naglim početkom, zimicom, tresavicom, vrućicom, tahikardijom i slikom toksičnog šoka, a nastaje kao posljedica teške bakterijemije i sepse. Bolesnici s kliničkom slikom teške neutropenije zahtijevaju hitnu hospitalizaciju te mikrobiološku obradu i primjenu antimikrobne terapije. Poseban klinički entitet predstavlja febrilna neutropenija koja se javlja u bolesnika u kojih se primjenjuje kemoterapija. Ovaj poremećaj u broju neutrofila predstavlja ijatrogeni sindrom za koji je karakteristična povišena tjelesna temperatura (>38,5 °C) i pad broja neutrofila u perifernoj krvi ($<0,5x10^9$/L) (Petranović et al., 2011). U neutropeničnih bolesnika najčešći uzročnici infekcije su koliformne bakterije, *P. aeruginosa*, stafilokoki, streptokoki te *Candida* spp. i *Apergillus* spp.

Tablica 1: Najčešći uzroci neutropenije. Prema: Petranović et al., 2011

Infekcije Virusi (najčešći uzročnici): EBV, HIV, influenza Bakterije: tuberkuloza, bruceloza, tifus, malarija
Lijekovi i terapijski postupci Citotoksična terapija, radioterapija
Nedostatak vitamina B12 (megaloblastična anemija), folna kiselina
Bolesti koštane srži Leukemije, mijelodisplastični sindrom, aplastična anemija, mijelofibroza
Autoimuni procesi Autoimuna destrukcija neutrofila (primarna ili sekundarna udružena npr. s Feltyjevim sindromom)
Hipersplenizam

Međutim, uz isti stupanj neutropenije, bolesnik s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) može imati drugačiju infekciju od bolesnika s aplastičnom anemijom. Ako bolesnik s AML-om ima oštećenu sluzicu probavnog sustava zbog liječenja citostaticima, sklon je infekciji gram-negativnim bakterijama, alfa-hemolitičkim streptokokima i anaerobima. Bolesnik koji ima aplastičnu anemiju i neoštećenu sluznicu može dulje vrijeme podnositi neutropeniju, no ukoliko se liječi

kortikosteroidima ili ciklosporinom postoji povećan rizik od razvoja gljivičnih i virusnih infekcija (Begovac et al., 2006).

4.3. Neoplastičke bolesti krvotvornog sustava

4.3.1. Akutne leukemije

Akutne leukemije su heterogena skupina zloćudnih bolesti nastala neoplastičnom transformacijom krvotvornih matičnih stanica. Dijele se na mijeloične (nelimfocitne) i limfocitne. Leukemijske matične stanice pokazuju poremećaj sazrijevanja – zaostaju na razini blasta ili promijelocita. Leukemijski klon raste autonomno i ne postoji mehanizam negativne povratne sprege. Kad je tako nastala klonalna populacija dovoljno velika, uzorkuje klinički prepoznatljivu bolest. Klinička slika u akutnih leukemija posljedica je 1) ekspanzije i zloćudnog rasta leukemijskog klona, tj. infiltracije leukemijskih stanica u različitim tkivima i organima; 2) slabosti funkcije normalne koštane srži zbog potiskivanja leukemijskim klonom; 3) toksičnog djelovanja citostatske terapije i 4) metaboličkih komplikacija. Javljaju se slabost, umor i bljedilo kao posljedica anemije, klinički znakovi krvarenja i simptomi lokaliziranih ili generaliziranih infekcija. Infekcije su jedan od vodećih simptoma u bolesnika s akutnom leukemijom. Nastaju kao posljedica granulocitopenije i imunodeficijencije izazvanih osnovnom bolesti ili liječenjem citostaticima. Incidencija bakterijemije gotovo je 100% u bolesnika s brojem granulocita nižim od $0,5x10^9$/L (Labar, 2008).

4.3.2. Limfoproliferativne bolesti

Naziv limfoproliferativne bolesti označava zloćudne bolesti limfoidnog sustava. Obilježeni su klonskom proliferacijom neke od staničnih linija limfocitnog sustava ili njihovih kombinacija. Prema Svjetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO) (2000) klasificiraju se na neoplazme B-stanica, neoplazme T i NK-stanica i Hodgkinovu bolest (Jaffee et al., 2001). S kliničkog gledišta uobičajena je podjela na leukemije i limfome, s obzirom na tip raspodjele tumorske mase. Svim limfoproliferativnim poremećajima je zajedničko da mogu uzrokovati varijabilan stupanj insuficijencije mijelopoeze, koji u svojem najrazvijenijem obliku čini sindrom anemije, trombocitopenije te neutropenije sa sklonošću infekcijama. U kroničnoj limfatičkoj leukemiji može biti jako izražena hipogamaglobulinemija što dovodi do povećanog

rizika od ponavljajućih infekcija inkapsuliranim bakterijama – *S. pneumoniae i H. influenzae*. U Hodgkinovu limfomu je zbog poremećene T-stanične imunosti povećana sklonost infekcijama intracelularnim patogenima, osobito VZV-om (Begovac et al., 2006).

4.4. Infekcije nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

Razlikujemo alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica u kojoj se transplantiraju stanice drugih davatelja i autolognu transplantaciju pri kojoj se rabe vlastite matične stanice oboljelog koje je potrebno izdvojiti iz krvi, pohraniti i nakon određenog vremena vratiti. Transplantirane matične stanice započinju svoj rast i razvoj 10-28 dana nakon transplantacije (Labar et al., 2006). Primatelj autolognih matičnih stanica osobito je sklon infekcijama u dva razdoblja – prije prihvaćanja (manje od 3 tjedna od transplantacije) i neposredno nakon prihvaćanja transplantata (3 tjedna – 3 mjeseca od transplantacije). Najčešći klinički entiteti uzrokovani bakterijama koji se javljaju nakon transplantacije koštane srži su infekcije krvotoka, pneumonije i gastrointestinalne infekcije, koje uključuju tifilitis (neutropenični enterokolitis) i infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile.* U posljednih nekoliko desetljeća ostvaren je značajan napredak u smanjenju smrtnosti od gram-negativnih bakterijemija u neutropeničnih bolesnika, uglavnom zbog uvođenja empirijske antibiotske terapije u liječenju febrilne neutropenije i primjene antibiotske profilakse. Međutim, pojavom višestruko rezistentnih gram-negativnih bakterija (posebice *P. aeruginosa*) postavljeni su novi izazovi u liječenju bolesnika oboljelih od bolesti krvotovornog sustava, koji su tim infekcijama osobito skloni.

4.4.1. Infekcije prije prihvaćanja transplantata

Ova faza karakterizirana je neutropenijom i trombocitopenijom te se infekcije koje se pojavljuju ovom periodu ne razlikuju značajno od onih koje se javljaju u ostalih neutropeničnih bolesnika, npr. kod akutnih leukemija. Međutim, režim kondicioniranja i pripreme bolesnika za transplantaciju (pogotovo zračenje cijelog tijela) dovodi do oštećenja sluznica oboljelog što povećava rizik od infekcije. U gotovo svih bolesnika se javlja febrilna neutropenija. Drugi simptomi infekcije, osim vrućice, mogu biti odsutni ili diskretni te izvor infekcije često može ostati neidentificiran. Bakterije uzrokuju oko 90% infekcija u ovom postransplantacijskom periodu. Bakterijemija, često povezana sa centralnim venskim kateterom (CVK) i/ili teškim mukozitisom,

javlja se u do 30% pacijenata nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (Maschmeyer & Ljungman, 2011). Većina je uzrokovana gram-pozitivnim patogenima, predominantno koagulaza-negativnim stafilokokima, korinebakterijama i alfa-hemolitičkim streptokokima. Gram-negativne infekcije su manje učestale ali imaju veći morbiditet i mortalitet. Gram-negativni patogeni mogu ući u krvotok kroz oštećenu sluznicu gastrointestinalnog trakta. Gljivične infekcije javljaju se u do 15% pacijenata (Marr et al., 2002). Također dolazi do reaktivacije infekcije herpes simplex virusom (HSV) ukoliko nije provedena profilaksa aciklovirom.

4.4.2. Infekcije neposredno nakon prihvaćanja transplantata

U 14% bolesnika dolazi do bakterijemije nakon prihvaćanja transplantata, sa sličnim mortalitetom kao i kod bakterijemije prije prihvaćanja. Bakterijemije su u 30% slučajeva povezane s CVK, a uzrokovane su u više od 50% slučajeva gram-pozitivnim patogenima, osobito stafilokokima (Maschmeyer & Ljungman, 2011). Druge češće infekcije u ovom periodu uključuju pneumonije koje uzrokuju *Streptococcus pneumoniae, Klebsiella* spp*., P. aeruginosa* ili *Aspergillus*. Reaktivirane infekcije citomegalovirusom (CMV) su učestale u periodu nakon prihvaćanja transplantata i javljaju se u 60-70% seropozitivnih pacijenata, dok se primoinfekcije zbivaju u otprilike trećine seronegativnih pacijenata (Boeckh & Ljungman, 2009).

4.4.3. Infekcije kasno nakon prihvaćanja transplantata

Glavni rizični čimbenik u ovom periodu je kronični oblik bolesti presatka protiv primaoca (prema engl. *Graft versus Host Disease, GVHD*) koji dovodi do oštećenja kože, sluznice i drugih mehanizama obrane (stanična, humoralna imunost, hipospleniz am, opsonizacija, fagocitoza). Bakterijske infekcije dišnog sustava predstavljaju važan uzrok smrti (Chen et al., 2003), a tipično su uzrokovane inkapsuliranim bakterijama kao što su *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* (Maschmeyer & Ljungman, 2011) no nije rijetkost ni gram-negativna bakterijemija (*Pseudomonas aeruginosa*). Važan patogen je i *Pneumocystis jirovecii* koji uzrokuje intersticijsku pneumoniju (De Castro et al., 2005), a bez odgovarajuće profilakse infekcija ima smrtnost do 30%. Od virusnih infekcija važno je spomenuti reaktivaciju infekcije CMV i varicela-zoster virusom (VZV).

4.5. Neutropenični bolesnik s vrućicom

Definicija febrilnog stanja u neutropeničnog bolesnika jest jednokratno izmjerena temperatura >38,5°C, odnosno temperatura ≥38,0°C u trajanju od najmanje 1 sat u bolesnika koji ima broj neutrofila $<0,5x10^9$/L (Petranović et al., 2011). Uzročnici infekcije u tom slučaju mogu biti sve poznate bakterije i gljive, često i one koje čine uobičajenu floru. To je stanje koje zahtijeva brzu dijagnostiku i terapijsku intervenciju.

Vrućica u neutropeničnih bolesnika je jedna od najtežih nuspojava malignih hematoloških bolesti i kemoterapije. Intenzivna kemoterapija, osim što dovodi do neutropenije, ima citotoksičan učinak na stanice gastrointestinalnog trakta. Infekcije u neutropeničnih pacijenata imaju sklonost rapidnoj progresiji te dovode do životno ugrožavajućih komplikacija. Promptni početak empirijske antibiotske terapije smanjuje mogućnost razvoja sepse u tih bolesnika. Pacijenti koji razviju neutropeniju mogu se kategorizirati one visokog i niskog rizika za razvoj komplikacija i samim time lošiji ishod. Procjena rizika važna je za odluku o načinu liječenja, uključujući potrebu za hospitalizacijom te izbor antibiotika. Za te potrebe upotrebljava se indeks nastao na temelju studije Multinacionalne skupine za potpornu terapiju oboljelih od malignih bolesti (prema engl. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, MASCC). Faktori povezani sa smanjenim rizikom komplikacija i većim postotkom povoljnog ishoda su odsutnost simptoma, blagi ili umjereni simptomi; maligna bolest u kompletnoj ili parcijalnoj remisiji; odsutnost hipotenzije; nepostojanje kronične opstruktivne plućne bolesti, šećerne bolesti, smetenosti i drugih poremećaja svijesti; prisutnost solidnog tumora ili, u pacijenata sa hematološkim malignitetima, nepostojanje gljivične infekcije; pojava vrućice u izvanbolničkim uvjetima; temperatura <39.0ºC; normalan nalaz rendgenograma pluća; broj respiracija ≤24/min, odustnost dehidracije; dob ispod 60 godina (Duraković & Nemet, 2007).

Visokorizični pacijenti (indeks rizika >21 prema MASCC studiji) zahtijevaju hospitalizaciju te parenteralnu primjenu empirijske antibiotske terapije; monoterapiju antipseudomonasnim betalaktamom kao što je cefepim, karbapenemima (imipenem-cilastatin ili meropenem) ili piperacilin/tazobaktamom. Drugi antimikrobni lijekovi (aminoglikozidi, fluorokinoloni i/ili vankomicin) mogu biti naknadno dodani inicijalnom režimu dođe do komplikacija (hipotenzija, pneumonija) ili ako se posumnja ili dokaže rezistencija na inicijalnu terapiju (Freifeld et al., 2011). Naravno, daljnji režim terapije i trajanje liječenja treba modificirati ovisno o kliničkoj slici. Profilaksa fluorokinolonom

treba biti uzeta u obzir kod visokorizičnih pacijenata kod kojih se očekuje produljena neutropenija (broj neutrofila <100/mm^3 dulje od 7 dana). Prema dosadašnjim istraživanjima levofloksacin i ciprofloksacin su se pokazali podjednako uspješnima, no treba dati prednost levofloksacinu kod pacijenata sa povećanim rizikom za razvoj oralnog mukozitisa uzrokovanog invazivnim viridans strepotokokima. Također je potrebno sustavno pratiti razvoj rezistencije na fluorokinolone među gram-negativnim bacilima (Freifeld et al., 2011).

Niskorizični pacijenti (vjerojatnost razvoja komplikacija <5%) mogu biti liječeni peroralnom terapijom i to kombinacijom antibiotika kojim se osigurava djelotvornost protiv širokog spektra uzročnika. Preporučena terapija uključuje kombinaciju amokisicilina s klavulanskom kiselinom i ciprofloksacina, ukoliko pacijent nije dobio profilaktičnu dozu fluorokinolona (Duraković & Nemet, 2007). Ukoliko je prisutna perzistentna ili rekurentna vrućica nakon 4-7 dana antibiotske terapije ili ukoliko očekujemo trajanje neutropenije >7 dana treba uzeti u obzir primjenu empirijske antifungalne terapije i istražiti eventualnu invazivnu gljivičnu infekciju. HSV seropozitivni pacijenti u procesu alogene transplantacije koštane srži te pacijenti oboljeli od leukemije bi trebali primiti aciklovir kao antiviralnu profilaksu (Freifeld et al., 2011).

Spektar uzročnika izoliranih iz bolesnika s febrilnom neutropenijom se promijenio iz većim dijelom gram-negativnih (1970-ih godina) u gram-pozitivne (sredina 1980-ih godina), što je posljedica antibakterijske profilakse fluorokinolonima i uporabe centralnih venskih katetera. Danas su najčešće izolirani gram-pozitivni patogeni koagulaza-negativni stafilokoki, *S. aureus* (uključujući meticilin-rezistentne sojeve), *Enterococcus* spp. (uključujući vankomicin-rezistentne sojeve), viridans streptokoki, *S. pneumoniae* i *S. pyogenes*, dok su od gram-negativnih patogena najučestaliji *E. Coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp. (Villafuerte-Gutierrez et al., 2014). Incidencija gram-negativnih bakterija kao uzročnika bakterijemije varira ovisno o centru u kojem se studija provodi. Studija provedena u Francuskoj na 513 pacijenata oboljelih od hematoloških bolesti koji su razvili febrilnu neutropeniju pokazala je da su gram-negativne bakterije uzrok infekcije u 10.7% slučajeva, od toga najviše *E. Coli* (5.8%), druge enterobakterije (2.1%) dok je *Pseudomonas* spp. bio uzročnik infekcije u 13 (4.3%) pacijenata. Pojava gram-negativne bakterijske infekcije povezana je sa dobi >45

godina, nedavnom primjenom betalaktamskih antibiotika, tresavicom, urinarnim simptomima i izostankom primjene kolistina i aminoglikozida (Cordonnier et al., 2005). Druga studija, provedena u Turskoj, koja je uključivala 282 epizode febrilne neutropenije u 126 pacijenata, dokazala je gram-negativne bakterije kao uzročnike 74% bakterijemija. Od toga je 12% bilo uzrokovano karbapenem rezistentnim uzročnicima – *Acinetobacter baumanii, Pseudomonas aeruginosa* i *Serratia marcescens* (Gedik et al., 2014).

Treba imati na umu da kod neutropeničnih bolesnika mogu nedostajati klasični znakovi infekcije (crvenilo, otok, gnoj), te između 48 i 60% bolesnika ima okultnu infekciju. Te bolesnike treba temeljito pregledati, a posebnu pažnju treba obratiti na ždrijelo i usnu šupljinu, kožu i kožne pregibe, anus i spolovilo, mjesto insercije trajnog intravaskularnog katetera te mjesto punkcije i biopsije kosti. Potrebno je uzeti krv za hemokulture, a ako bolesnik ima postavljen intravaskularni katater nužno je uzeti više od jedne hemokulture iz katetera i iz periferne vene. Potrebno je učiniti mikrobiološku pretragu urina te mikrobiološki pregled stolice ako postoje simptomi infekcije probavnog trakta (Duraković & Nemet, 2007).

5. *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* – OPORTUNISTIČKI PATOGEN

5.1. Fiziologija i struktura

P. aeruginosa je medicinski najznačanija vrsta unutar roda *Pseudomonas* jer ima sposobnost invazije i posjeduje brojne čimbenike virulencije i toksičnosti. To je asporogena, aerobna gram-negativna bakterija, dužine 1,5 – 5 μm, a širine 0,5 – 1 μm. Neki sojevi posjeduju polisaharidnu kapsulu. Posjeduje enzime citokrom-oksidazu i katalazu. Test dokazivanja oksidaze važan je za razlikovanje pseudomonasa od enterobakterija koje ne posjeduju taj enzim. Vodotopljivi pigmenti piocijanin i pioverdin odgovorni su za karakterističnu plavo-zelenu boju na krutom agaru. Prisutnost polarnog biča i fimbrija omogućuju joj pokretljivost. *P. aeruginosa* je ubikvitarno prisutan u različitim okolišnim uvjetima te posjeduje sposobnost da preživi u različitim tekućinama. Karakteristika bakterija unutar roda *Pseudomonas* je da imaju minimalne nutritivne zahtjeve te su mnoge sposobne koristiti raznolike hranjive tvari iz okoliša kao izvor energije; *P.aeruginosa* može iskoristiti acetat i amonijak kao

izvore ugljika i dušika. Uz to, neki izolati imaju sposobnost preživljenja u anaerobnim uvjetima. Navedene karakteristike razlog su široke rasprostranjenosti i iznimne mogućnosti preživljavanja *P. aeruginosa* u okolišu (Drenjačević & Vraneš, 2013).

5.2. Epidemiologija

P. aeruginosa je oportunistički patogen ubikvitarno prisutan u različitim okolišnim uvjetima. To je visoko prilagodljiva bakterija; primarni habitat joj čini tlo, međutim obitava i u vodenim medijima. P. aeruginosa je važan biljni patogen. Može se naći u vodama u prirodi (potoci, rijeke, jezera) te također u umivaonicima, kadama, respiratornoj opremi, čak i u destiliranoj vodi (Ratnam et al., 1986; Favero et al., 1971). Čovjek može unijeti *P. aeruginosa* ingestijom iz navedenih izvora, međutim neće doći do postojane adherencije na normalan intaktni epitel. Posljedično, može se naći u ljudskom organizmu kao dio normalne intestinalne flore ali u osoba sa zdravim imunosnim sustavom neće doći do infekcije.

P. aeruginosa se može naći u bolnicama, naročito u odjelima intenzivne skrbi gdje stvara rezervoare u vodi unutar respiratorne opreme. Zbog svoje intrinzične i stečene otpornosti na mnoge antimikrobne agense, *P. aeruginosa* se može izolirati iz krema za ruke, umivaonika, sapuna, ovlaživača zraka, sanitarnih odvoda, kapi za oči i tekućina za ispiranje, a čak može preživjeti unutar antiseptičkih otopina koje se koriste za dezinfekciju endoskopa i kirurške opreme (Wilson et al., 1981). Posebno su podložne kolonizaciji oprema za mehaničku ventilaciju i oprema za dijalizu budući da zahtjevaju topao i vlažan okoliš (Kerr & Snelling, 2009).

P. aeruginosa je uzročnik velikog broja infekcija u ljudi, uključujući neonatalnu sepsu, sepsu kod bolesnika s opeklinama, akutne i kronične infekcije pluća itd. To je uobičajeni oportunistički patogen, a izaziva klinički manifestnu infekciju najčešće kod bolesnika s kroničnom neutropenijom i defektima neutrofila, hematološkim karcinomima, sindromom stečene imunodeficijencije i dijabetes melitusom. Kronične plućne infekcije učestale su kod oboljelih od cistične fibroze (Burns et al., 1998).

Prema analizi provedenoj u Sjedinjenim Američkim državama u razdoblju od 1995. do 2002. godine, *P. aeruginosa* je dokazan kao uzročnik 4% bakterijemija te je treći najučestaliji uzročnik gram-negativne infekcije krvotoka a sedmi najučestaliji općenito (Wisplinghoff et al., 2004). Također, *P. aeruginosa* je drugi najučestaliji uzročnik

pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (VAP) (Hidron et al., 2008). Uz to, *P. aeruginosa* je treći najučestaliji uzročnik infekcije urinarnog trakta (7%) te četvrti najučestaliji uzročnik infekcije postoperativnih rana (8%) (Kanj & Sexton, 2015).

5.3. Patogeneza i faktori virulencije

P. aeruginosa posjeduje brojne čimbenike virulencije koji se mogu podijeliti na strukturne i sekrecijske. Čimbenici vezani za površinu stanice odgovorni za adheziju i pokretljivost jesu: polarni bič (flagela), pili (fimbrije), lipopolisaharid (LPS), a čimbenici virulencije koje bakterija izlučuje su: esktracelularni produkti (enzimi, hemolizini, egzotoksin A), proteini tipa III sekrecijskog sustava (T3SS), *quorum sensing* signalne molekule i alginat (polisahardina kapsula) (Drenjačević & Vraneš, 2013). Zanimljivo je da se *P. aeruginosa* izolirani iz akutnih infekcija fenotipski znatno razlikuju od *P. aeruginosa* izoliranih iz kroničnih infekcija (Smith et al., 2006). Izolati iz akutnih infekcija izražavaju velik broj čimbenika virulencije dok oni iz kroničnih plućnih infekcija često ne izražavaju neke od najvirulentijih faktora kao što su flagela, pili i tip 3 sekrecijskog sustava (T3SS) (Hogardt & Heeseman, 2010). Nadalje, češće formiraju biofilm i imaju povećanu ekspresiju egzopolisharidnog alginata čime ti sojevi postaju mukoidni (Sadikot et al., 2005, Kipnis et al., 2006).

Flagela i pili

P. aeruginosa posjeduje jedan polarni bič i nekoliko kraćih fimbrija također lokaliziranih na polovima bakterije. Ti nastavci funkcioniraju kao adhezini te omogućuju pokretanje bakterije. Flagela i pili također mogu inicirati upalni odgovor domaćina. U toku infekcije bakterija može adherirati na epitel domaćina pomoću vezanja flagele na glikoplipid asialoGM1 i tako pokrenuti snažni upalni odgovor posredovan NFκB (Miao et al., 2007). Pili su vrlo vjerojatno najvažniji adhezini koje *P. aeruginosa* posjeduje te su također važni za pokretljivost i formiranje biofilma. Pili dovode do agregacije (udruživanja) bakterija i formiranja mikrokolonija na ciljnim tkivima te koncentriranja bakterija na jednom mjestu, čime se štite od imunosnog sustava domaćina i djelovanja antibiotika (Craig et al., 2004). Uz to, pili su ligandi potrebni za vezanje makrofaga stimuliranih fibronektinom u procesu neopsonizacijske fagocitoze (Kelly et al., 1989). Flagela i pili su razmatrani kao

potencijani antigeni u razvoju antipseudomonasnog cjepiva, međutim zasad bez uspjeha (Doring et al., 2007; Johansen et al., 2008).

Tip III sekrecijskog sustava

T3SS je povezan s akutnim invazivnim infekcijama. Zahtjeva pilima posredovan kontakt bakterije i epitelne stanice, čime dolazi do translokacije efektorskih proteina kroz poru formiranu na membrani stanice domaćina. Zasada su identificirana 4 efektorska proteina – ExoY, ExoS, ExoT i ExoU (Hauser, 2009). Ta 4 proteina imaju varijabilnu ekspresiju među različitim sojevima i izolatima *P. aeruginosa*, no gotovo svi sojevi izražavaju ExoU ili ExoS, rijetko oba (Shaver & Hauser, 2004). Većina sojeva izražava ExoY i ExoT, koji imaju manju ulogu (Hauser, 2009). ExoS protein je bifunkcionalan te posjeduje N-terminalnu GTPaza aktivirajuću domenu i C-terminalnu adenozindifosfat-riboziltransferaznu (ADPRT) domenu. Obje domene imaju utjecaj na aktinski citoskelet. ExoU je fosfolipaza koja je vrlo snažan citotoksin te može prouzročiti rapidnu smrt stanice domaćina uzrokovanu gubitkom cjelovitosti stanične membrane (Kipnis et al., 2006; Hauser 2009). ExoT je blizak ExoS i ima funkciju ADP-riboziltransferaze, a ExoY je adenilat-ciklaza. Čini se da T3SS omogućuje *P. aeruginosa* da iskoristi oštećenje epitela tako što sprječava fiziološko zarastanje rana te potiče direktno i indirektno oštećenje stanica (Hauser, 2009).

Quorum sensing

Quorum sensing (QS) označava složeni regulatorni krug koji uključuje međustaničnu signalizaciju a omogućava bakterijama koordiniranu adaptaciju promjenama u okolišu. Ovaj signalni mehanizam omogućuje *P. aeruginosa* regulaciju genske ekspresije u ovisnosti o broju bakterija kroz produkciju malih difuzibilnih molekula zvanih autoinduktori. U mnogih bakterijskih vrsta QS-signalizacijske molekule jesu acil-homoserin laktoni (AHL). Kad je dosegnuta granična koncentracija AHL, molekule se vežu za LasR/RhlR aktivatore transkripcije te induciraju ekspresiju određenih gena. Procjenjuje se da je gotovo 10% gena u genomu i više od 20% proteoma regulirano sa QS (Deep et al., 2011). *P. aeruginosa* stvara 3 tipa autoinduktora - dva su AHL a treći je 2-heptil-3-hidroksi-4-kinolon (Deep et al., 2011; Heeb et al., 2011). Aktivacija QS-kaskade promiče formaciju biofilma, regulira virulenciju i preživljenje baterije tako da sojevi sa manjkavim QS mehanizmom

pokazuju smanjenu patogenost (Pearson et al., 2000; Sadikot et al., 2005; Kipnis et al., 2006).

Biofilm

Biofilm označava strukturiranu i visoko organiziranu bakterijsku zajednicu u kojoj su bakterije pričvršćene jedna za drugu i za površinu na kojoj se nalaze. Stvaranje biofilma je visoko povezano sa QS. Te bakterijske zajednice su učahurene u ektracelularne polimerne tvari koje se se mogu sastojati od polisaharida, nukleinskih kiselina, lipida i proteina. Taj esktracelularni matriks čini 50-90% volumena biofilma te bakterijskim zajednicama daje sposobnost odolijevanja mehaničkim silama (npr. mlaz vode) te smanjuje prodiranje toksičnih kemijskih spojeva (npr. antibiotici) (Hall-Stoodley & Stoodley, 2009; Lieleg et al., 2011).

Smanjena dostupnost kisika i hranjivih tvari unutar biofilma pridonosi usporenom rastu bakterija te ekspresiji stresnog odgovora organizma što je vjerojatno povezano sa povećanom rezistencijom na na antibiotike. Uz navedene mehanizme, povećanoj rezistenciji pridonose prilagodbe u genskoj ekspresiji, smanjena penetracija antibiotika, QS i povišene izvanstanične koncentracije enzima koji razgrađuju antibiotike. Biofilm se može formirati na invazivnim medicinskim pomagalima kao što su kateteri i endotrahelani tubusi te na tkivima domaćina tijekom kroničnih infekcija, posebice pri plućnim infekcijama kod oboljelih od cistične fibroze (Bjarnsholt et al., 2010).

Proteaze

P. aeruginosa izlučuje nekoliko proteaza, koje imaju važnu ulogu u infekcijama oka i sepsi, gdje ragrađuju imunoglobuline i fibrin te razaraju čvrste veze (engl. *tight junctions*) između stanica epitela (Kipnis et al., 2006). Kod infekcija pluća pridonose oštećenju tkiva i razgrađuju surfaktant (Fleiszig & Evans, 2002; Hobden, 2002; Kipnis et al., 2006). Alkalna proteaza je cink metaloproteinaza koja razara proteine komplementa i fibronektin domaćina (Laarman et al., 2012). *P. aeruginosa* izlučuje dvije elastaze, LasA i LasB, koje su regulirane *lasI* QS sistemom. LasA je serin-proteaza poznata pod nazivom „stafilolizin“ zbog činjenice da ima sposobnost hidrolize penta-glicinskog mosta potrebnog za stabilizaciju peptidoglikana u staničnom zidu stafilokoka. LasB posjeduje višestruko jaču elastolitičku aktivnost te se smatra da LasA služi kao pojačivač aktivnosti LasB (Toder et al., 1994;

Matsumoto, 2004). Proteaza IV je serin proteaza koja razgrađuje proteine komplementa, imunoglobuline i fibrinogen.

Lipopolisaharid (LPS)

Lipopolisaharid je kompleksni glikolipid koji se nalazi na vanjskoj strani membrane bakterije. Ima antigena svojstva, potiče upalni odgovor, sprječava djelovanje molekula iz okoline i posreduje u interakciji s antibioticima (King et al., 2009). *P. aeruginosa* proizvodi LPS koji se satoji od tri domene – lipid A koji je usidren u membranu, polisharidna srž i visoko varijabilni O-specifični polisaharid (O-antigen). Lipid A se sastoji od diglukozamin bifosfata i O-povezanih i N-povezanih primarnih i sekundarnih masnih kiselina.

Lipid A se veže na MD2 i CD14 koreceptore stanice domaćina te dovodi do aktivacije TLR4 i NFκB signalnog puta i stvaranja proupalnih citokina i kemokina, upale i u krajnjem slučaju endotoksičnog šoka (Teghanemt et al., 2005; Akira et al., 2006). Modifikacije lipida A mogu mijenjati osjetljivost bakterije na polimiksine i kationske antimikrobne peptide te mijenjati proupalna svojstva, što se često može dogoditi kao reakcija na promjene u okolišu bakterije.

O-polisaharid (O-antigen) se nalazi kao sastavni dio LPS u otprilike 15% LPS molekula. Dva strukturno i serološki različita O-antigena mogu postojati istovremeno u jednoj *P.aeruginosa* bakteriji. *A-band* polisharid je homopolimer D-ramnoze koji ne potiče jaki serološki odgovor, za razliku od *B-band* polisaharida koji je varijabilne dužine i sastava, potiče jaki serološki odgovor i predstavlja osnovu za serotipizaciju (King et al., 2009). Neki sojevi *P. aeruginosa* uopće ne stvaraju O-polisaharid dok neki sojevi umjesto lipida A imaju samo jednu O-saharidnu jedinicu.

Ostali faktori virulencije

Egzotoksin A je adenozindifosfat-riboziltransferaza (ADPRT) koja inhibira faktor elongacije 2 (EF2) u stanici domaćinu čime sprječava sintezu proteina i izaziva smrt stanice. Ta inhibicija sinteze proteina vjerojatno dovodi i do supresije imunosnog odgovora u domaćinu. Egzotoksin A može inducirati apoptotičnu smrt stanice te je zbog tog razloga razmatran kao potencijalni imunotoksin u antitumorskoj terapiji (Wolf & Elsasser-Beile, 2009; Du et al., 2010).

Lipaze i fosfolipaze razgrađuju lipide surfaktanta i fosfolipide unutar stanične membrane stanice domaćina (Kipnis et al., 2006)

Plavo-zeleni pigment piocijanin daje kolonijama P.aeruginosa karakterističnu boju. U domaćinu izaziva oksidativni stres, razara katalazu i onemogućuje transport elektrona u mitohondriju (Lau et al., 2004). Pročišćeni piocijanin in vitro uzrokuje apoptozu neutrofila te inhibira fagocitozu apoptotičnih tjelešaca (Lau et al., 2004; Bianchi et al., 2008).

Pioverdin je kelator željeza koji ima sposobnost sekvestracije željeza iz zaliha domaćina te se ponaša kao signalna molekula. Vezanje željeza je važan faktor u razvoju kronične upale. Može pojačati stvaranje egzotoksina A, endoproteaza i samoga sebe (Jimenez et al., 2012).

5.4. Klinička slika

P. aeruginosa poglavito uzrokuje oportunističke infekcije u bolesnika s oštećenom imunošću. Mogu biti zahvaćeni svi organski sustavi. Često je riječ o infekcijama udruženim s hospitalizacijom i zdravstvenom skrbi te je *P. aeruginosa* jedan od najznačajnijih uzročnika bolničkih infekcija. Infekcije koje uzrokuje *P. aeruginosa* jesu: bakterijemije i sepse, infektivni endokarditis, infekcije dišnog sustava, infekcije središnjeg živčanog sustava, infekcije uha, oka, kože i mekih tkiva, infekcije kostiju i zglobova te infekcije mokraćnog sustava.

Bakterijemija uzrokovana s *P. aeruginosa* i infektivni endokarditis kao infekcije važne u hematoloških bolesnika detaljnije su objašnjeni kasnije.

Infekcije dišnog sustava

Infekcije donjeg dijela dišnog sustava variraju od asimptomatske kolonizacije ili benignog traheobronhitisa do teške nekrotizirajuće bronhopneumonije. *P. aeruginosa* može uzrokovati izvanbolničku pneumoniju (engl. *community-acquired),* no spada u rjeđe uročnike tog tipa pneumonije i javlja se uglavnom kod osoba zaraženih virusom HIV-a, poslije transplantacije solidnih organa ili koštane srži te kod neutropeničnih osoba. S druge strane, *P. aeruginosa* je najčešći uzročnik pneumonije udružene s mehaničkom ventilacijom, gdje uzrokuje gotovo 21% svih slučajeva (Richards et al., 1999). Povremeno pneumonija uzrokovana s *P. aeruginosa* može biti praćena

bakterijemijom, septičnim šokom i akutnim respiratornim distres sindromom, posebice u imunokompromitiranih pacijenata. Smrtnost od pneumonije udružene s mehaničkom ventilacijom doseže 30 % (Williams et al., 2010). Kolonizacija je česta kod bolesnika s cističnom fibrozom, drugim kroničnim bolestima pluća ili neutropenijom. Infekcija u pacijenata s cističnom fibrozom povezuje se s egzacerbacijom osnovne bolesti. U tih osoba se često izoliraju mukoidni oblici *P. aeruginosa* koje je iznimno teško eradicirati. Predispozicije za infekciju *P. aeruginosa* u imunokompromitiranih bolesnika su prethodna terapija antibioticima širokog spektra te mehanička ventilacija. Invazivnu bolest pluća karateriziraju difuzna, bilateralna bronhopneumonija sa mikroapscesima i nekrozom tkiva.

Infekcije kože i mekih tkiva

P. aeruginosa tipično uzrokuje infekciju u bolesnika s opeklinama, čija koža bude kolonizirana u toku hospitalizacije. Kolonizaciju slijedi lokalno vaskularno oštećenje, nekroza tkiva i bakterijemija. Vlažna površina opekline i nemogućnost neutrofila da prodru unutar rane predisponiraju nastanak infekcije. Folikulitis je također jedna od učestalih infekcija uzokovana *P. aeruginosa*; može nastati nakon kupanja u kontaminiranoj vodi (bazeni, kupelji i sl.) (Crnich et al., 2003) ili kao sekundarna infekcija u bolesnika s aknama. U osoba čije ruke su učestalo izložene vodi može nastati infekcija noktiju, tzv. sindrom zelenog nokta (Greenberg, 1975). Kao posljedica traume (npr. ubod na čavao), posebno u vodenom okruženju (jezera, rijeke), može doći do razvoja osteohondritisa, septičnog artritisa i osteomijelitisa, koji se ipak javlja češće u toku bakterijemije, u sklopu polimikrobne infekcije ulkusa kod dijabetičara ili kao posljedica direkne inokulacije. Kod dijabetičara i neutropeničnih domaćina postoji opasnost od razvoja celulitisa i nekrotizirajućeg fasciitisa koji može, posebno kod imunokompromitiranih, rapidno progredirati i vitalno ugroziti oboljelog.

Echtyma gangrenosum je kožna lezija izazvana s *P. aeruginosa*, a nastaje karakteristično u neutropeničnih bolesnika kao posljedica hematogenog rasapa. Pobliže je opisana kasnije u tekstu.

Infekcije uha

P. aeruginosa može uzrokovati perihondritis uha, upalu vanjskog uha te *otitis externa maligna.* Upala vanjskog uha manifestira se najčešće kao lagana infekcija povezana s plivanjem („plivačko uho“), koju karakterizira bol i privremeno konduktivno

oštećenje sluha te koja se rijetko širi na okolna tkiva. Puno teži oblik infekcije vanjskog uha je *otitis externa maligna,* nekrotizirajući oblik upale vanjskog uha u kojem dolazi do invazije okolnih tkiva, oštećenja kostiju i kranijalnih živaca. Javlja se najčešće kod dijabetičara i starijih osoba. Može se javiti i kao komplikacija postavljanja tubusa u miringotomiji, gdje dovodi do kronične otoreje, pri čemu tubuse treba ukloniti (Grandis & Branstetter, 2004). Često izostaju klasični simptomi kao što su povišena temperatura i leukocitoza. Prezentira se kao otalgija praćena jakom glavoboljom, a kao kasna komplikacija javlja se disfunkcija kranijalnih živaca, najčešće n. facialisa. Potrebna je agresivna antimikrobna i kirurška terapija. Osim uz akutne upale vanjskog, *P. aeruginosa* se povezuje i sa kroničnom upalom srednjeg uha.

Infekcije oka

P. aeruginosa urokuje infekcije povezane s kontaminiranom otopinom za kontaktne leće. Osim nošenja kontaktnih leća, povećan rizik od infekcije nose trauma oka i nedavni oftalmološki kirurški zahvat. Nastaju kornealne ulceracije, keratitis i endoftalmitis. Orbitalni celulitis i endolftamitis mogu dovesti do sepse u novorođenčadi, oboljelih od hematoloških maligniteta i u osoba sa sindromom stečene imunodeficijencije (engl. AIDS) (Menon & Rennie, 2000).

Infekcije urinarnog trakta

P. aeruginosa je treći najčešći uzročnik nozokomijalne infekcije urinarnog trakta (Mittal et al., 2009). Nastanak tih infekcija povezan je s prisutnošću urinarnog katetera, kroničnim prostatitisom, nefrolitijazom i prethodnom antibiotskom terapijom. Rijetko uzrokuje izvanbolničke infekcije urinarnog trakta (Gupta K et al., 2001).

Meningitis

Meningitis i apsces SŽS pojavljuju se relativno rijetko, a gotovo su uvijek povezani s neurokirurškim zahvatom, ventrikuloperitonealnim shuntom i ozljedom glave. Mogu nastati izravnim širenjem iz lokalne infekcije ili su posljedica bakterijemije. Smrtnost doseže 35% (Lu et al., 1999; Chang et al., 2000).

5.5. Laboratorijska dijagnostika

Uzorci za izolaciju pseudomonasa određeni su mjestom infekcije tako da se mogu uzeti uzorci kožnih lezija, obrisci, urin, krv za hemokulture, likovor, iskašljaj, aspirat donjih dišnih puteva, bronhoalveolarni lavat te drugi uzorci. Najveću pouzdanost u nadzoru bolesnika koloniziranih s višestruko rezistentnim *P. aeruginosa* ima urinokultura (Hideki et al., 2014). U izravnom preparatu uzorka bojenog po Gramu mogu se vidjeti gram-negativni štapići. *P. aeruginosa* ima jednostavne zahtjeve za uzgoj i lako raste na uobičajenim krutim hranjivim podlogama za uzgoj mikroorganizama poput krvnog agara, kao i na većini selektivnih i diferencijalnih hranjivih podloga za uzgoj enterobakterija. Kolonije *P. aeruginosa* na krvnom agaru su plosnate s nazubljenim rubovima i metalnim sjajem te voćnim mirisom koji podjeća na lipu. Na Müller-Hinotonovom agaru vidi se produkcija vodotopljivih pigmenata koji difundiraju u okolinu te boje agar u zelenkastu boju kao rezultat djelovanja dvaju pigmenata – pioverdina koji daje zelenožutu i piocijanina koji daje plavu boju (slika 1). Raste na temperaturi od 42° C. *P. aeruginosa* je laktoza-negativna, oksidaza-pozitivna bakterija, ima sposobnost dehidrolizacije arginina i metabolizira citrat (Drenjačević & Vraneš, 2013). S obzirom na raznolikost O-postraničnog lanca strukturnog antigena – LPS – moguća je serotipizacija pseudomonasa postupkom aglutinacije na predmetnom stakalcu primjenom gotovih komercijalnih seruma.



Slika 1. *Pseudomonas aeruginosa* kolonije na agaru

(preuzeto sa http://textbookofbacteriology.net/pseudomonas.html)

6. BAKTERIJEMIJA UZROKOVANA S *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Zanimljivo je spomenuti da je do 1950-ih godina zabilježeno manje od 100 slučajeva bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* (Kerby, 1947). Uvođenjem imunosupresivne terapije u liječenje neoplastičnih i upalnih bolesti 1950-ih i 1960-ih godina taj broj se dramatično povećao. Bakterijemija uzrokovana s *P. aeruginosa* se iznimno rijetko javlja u osoba koje nemaju predisponirajući faktor, nisu imunokompromitirane ili su izvan bolničkog okruženja. Dapače, veliki broj zabilježenih slučajeva potječe upravo iz tercijarnih sveučilišnih centara u kojima se provodi liječenje hematoloških malignih bolesti (64-92% slučajeva bakterijemija uzrokovanih s *Pseudomonas aeruginosa* javlja se u bolnicama i ustanovama za njegu). Uz akutne leukemije koje čine gotovo polovicu navedenih slučajeva, javlja se i kod limfoma, nakon transplantacije koštane srži i solidnih organa, kod neutropenije, deficijencija imunoglobulina, opeklina itd (Aksamit, 1993).

6.1. Epidemiologija

Infekcija krvotoka uzrokovana s *P. aeruginosa* je najčešće stečena u bolnici i predstavlja problem širom svijeta. Prema već spomenutoj prospektivnoj analizi SCOPE (engl. *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance*), *Pseudomonas* spp. bio je uzročnik 4% bakterijemija i treći vodeći uzročnik gram-negativnih infekcija (Wisplinghoff et al., 2004). U jedinicama intenzivnog liječenja taj postotak je još i veći. Faktori rizika koji pogoduju nastaku bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* su: 1) neutropenija ili druge imunodeficijencije (hematološki maligniteti, transplantiran organ ili koštana srž, HIV infekcija), 2) visoka dob, 3) bolesti pankreatobilijarnog sustava, 3) teške opekline, 4) CVK ili urinarni kateter, 5) antimikrobna terapija u posljednja 3 mjeseca, 6) rane i ozljede kontaminirane vodom, 7) nedavna hospitalizacija (Chatzinikolaou et al., 2000; Schechner et al., 2009; Sorvillo et al., 2001). Hospitalno stečena bakterijemija uzrokovana s *P. aeruginosa* može nastati kao posljedica infekcije pluća, bilijarnog ili gastrointestinalnog trakta, urinarnog trakta, infekcije kože i mekih tkiva ili iz inficiranih intravaskularnih katetera. Izvor bakterijemije ostaje nepoznat u 40% slučajeva (Kanj & Sexton, 2015). Studija provedena na 794 pacijenta s alogeno transplantiranom koštanom srži pokazala je da je incidencija *P. aeruginosa* kolonizacije gastrointestinalnog trakta i posljedične

pseudomonasne infekcije niska. Od 794 pacijenta, 58 (7.3%) je imalo bar jednu koprokulturu pozitivnu na *P. aeruginosa*; 19/58 (32.8%) je razvilo pseudomonasnu infekciju. S druge strane, 37/736 (5%) pacijenata koji nisu bili kolonizirani je razvilo pseudomonasnu infekciju. Tipovi infekcije su uključivali pneumoniju u 26 (46%), bakterijemiju u 20 (36%), infekciju urinarnog trakta u 8 (14%) pacijenata te ostale infekcije u 2 (4%) pacijenta. Time je ustanovljeno da su pacijenti koji nisu bili kolonizirani imali malu vjerojatnost da će razviti infekciju, a većina pacijenata koji su razvili infekciju nisu imali fekalnu kolonizaciju, što sugerira drugi izvor infekcije. Koprokulture se time nisu pokazale kao pouzdan pokazatelj izvora infekcije (Nesher et al., 2014).

Još jedna studija, u trajanju od 10 godina, koja je obuhvatila 1310 pacijenata oboljelih od hematoloških bolest ustanovila je da rutinski *screening P. aeruginosa* kolonizacije kod pacijenata pod rizikom od infekcije nema utjecaj na previđanje eventualne bakterijemije kod tih bolesnika. Uzorci za *screening* bili su bris nazofarinksa i rektuma. Od 1310 pacijenata, 108 (8.2%) je bilo pozitivno, ali samo 8 (0.7%, od toga 6 sa istim izolatom kao u brisevima) je razvilo bakterijemiju (Sidler et al., 2015).

6.2. Klinička slika

Klinička slika bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* ne razlikuje se od kliničke slike bakterijemije uzrokovane drugim gram-negativnim bacilima. Svi gram-negativni bacili sadrže endotoksin, koji je inicijator šoka u tih pacijenata. Klinička manifestacija uglavnom obuhvaća vrućicu, tahikardiju i tahipneju, sa ili bez tresavice. Česte komplikacije, posebno u imunokompromitiranih pacijenata, su dezorijentacija, hipotenzija i respiratorna insuficijencija koje obično ukazuju na nastanak septičkog šoka, pneumonije ili akutnog respiratornog distres sindroma. Septički šok se vidi u oko 25% pacijenata u sklopu kliničke slike gram-negativne bakterijemije (Kang et al., 2005).

Pneumonija uzrokovana s *P. aeruginosa* može nastati kao posljedica bakterijemije ili bakterijemija može nastati kao posljedica hematogenog širenja bacila iz primarnog plućnog žarišta. Pretpostavlja se da pneumoniji prethodi kolonizacija gornjeg dišnog sustava i distalna aspiracija, a zatim dolazi do hematogene invazije i nastanka difuzne pneumonije. Uz nju mogu postojati ekstrapulmonalna žarišta infekcije –

panoftalmitis, kutane pustule, meningitis, endokarditis, apsces mozga, osteomijelitis itd. Osim već navednih simptoma razvija se i pleuritična bol. Fizikalni nalaz na plućima uključuje krepitacije (najizraženije bazalno) i, povremeno, pleuralno trenje. Rendgen pluća u ranoj fazi bakterijemijske pneumonije uglavnom je nespecifičan, sa znakovima plućne venske kongestije i plućnog edema. Serijske snimke pluća pokazuju miješani alveo-intersticijski infiltrat (bronhopneumonija) koji progredira do kavitacija. Kavitacije nastaju kao rezultat nekrotizirajućeg vaskulitisa. Lokalne plućne komplikacije uključuju i pleuralnu efuziju, apscese i Pancoastov sindrom (Ellis, 1998).

Dodatni simptomi variraju ovisno o lokaciji primarne infekcije (Kanj & Sexton, 2014). Kod nekih pacijenata se razvije echtyma gangrenosum (slika 2) - lezija kože i sluznica koja nastaje kao posljedica perivaskularne bakterijske invazije arterija i vena sa sekundarnom ishemičnom nekrozom. Lezije rapidno prograđiraju iz stadija makule u nodule, vezikule i ulcerirajuće eshare. Eritematozne nodularne lezije se razviju u hemoragično, ulcerativno i nekrotično područje. Najčešće se nalaze u aksili, preponama i perianalnoj regiji. Iako echtyma gangrenosum nije patognomonična za infekciju uzrokovanu s *P. aeruginosa*, prisutnost ovih lezija treba odmah potaknuti sumnju da je uzročnik infekcije navedena bakterija (Kanj & Sexton, 2014). Druge kožne lezije koje se mogu javiti u sklopu pseudomonasne bakterijemije su: difuzni makulopapularni osip, petehije, bolne nakupine vezikula ili pustula, ravna oštro ograničena područja celulitisa koja s vremenom nekrotiziraju i metastatski apscesi na ekstremitetima ili vršcima prstiju (Roberts et al., 1982; Forkner et al., 1958).



Slika 2. Echtyma gangrenosum

(preuzeto sa http://emedicine.medscape.com/article/1053997-overview)

6.3. Liječenje

Što raniji početak terapije antibioticima ključan je u liječenju bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa*. Pacijenti koji imaju povećan rizik (npr. pacijenti s neutropenijom ili teškim opeklinama) te oni sa sepsom ili kliničkom slikom šoka uobičajeno se liječe kombiniranom empirijskom antibiotskom terapijom prije određivanja osjetljivosti uzročnika te se po potrebi kasnije terapija modificira kada se uzročnik kultivira i napravi antibiogram. Upotrebljava se kombinacija aminoglikozida ili s antipseudomonasnim penicilinom proširenog spektra ili cefalosporinom koji ima antipseudomonasnu in vitro aktivnost. Ne postoje uvjerljivi dokazi da je kombinirana terapija učinkovitija od monoterapije, no taj pristup je i dalje zastupljen, osobito kod neutropeničnih pacijenata. Teoretski, dvije glavne prednosti kombinirane antibiotske terapije bile bi povećana pokrivenost uzročnika i sinergija antibiotika čime bi se povećala učinkovitost liječenja. Međutim, najveća među provedenim studijama, kohortna studija koja je uključivala 593 epizode bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa*, nije pokazala značajnu prednost kombinirane pred monoterapijom (Peña et al., 2013). Pacijente koji ne spadaju u visokorizičnu skupinu najčešće je dovoljno liječiti jednim intravenskim antipseudomonasnim antibiotikom; aminoglikozidi ne bi trebali biti upotrijebljeni sami. Trajanje terapije u najvećoj mjeri ovisi o primarnom žarištu infekcije. Također treba ukloniti inficirane ketetere, a apscese i opstrukcije treba drenirati i ukloniti.

6.4. Prognoza

Bakterijemija uzrokovana s *P. aeruginosa* se povezuje s većim mortalitetom u usporedbi s bakterijemijama uzrokovanim drugim gram-negativnim ili gram-pozitivnim bacilima. Studija provedena na 314 pacijenata s bakterijemijom uzrokovanom s *P. aeruginosa* i *S. aureus* je pokazala značajno viši mortalitet bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* (30.6%) u usporedbi s bakterijemijom uzrokovanom s meticilin-osjetljivim *S. aureus* (16.2%) i meticilin-rezistentnim *S. aureus* (13.5%) (Osmon et al., 2004). Retrospektivna analiza 136 slučajeva bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* pokazala je mortalitet od 39% unutar 30 dana od dijagnoze (Kang et al., 2003). Mortalitet je osobito visok u neutropeničnih pacijenata te u pacijenata koji razviju septički šok. Studija temeljena na 133 epizode bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* retrogradno je utvrdila četiri varijable koje neovisno jedna o drugoj utječu

na ishod bolesti: 1) razvoj septičkog šoka; 2) granulociti u krvi<500 mm^3; 3) neprimjerena antibiotska terapija; 4) razvoj septičnih metastaza (Bisbe et al., 1988). Druge studije su pokazale da prognoza ovisi o podležećem stanju bolesnika i primarnoj lokaciji infekcije. U još jednoj studiji, temeljenoj na 100 slučajeva bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa*, preživljenje je direktno koreliralo sa osnovnom bolesti pacijenta. Preživljenje pacijenata sa nefatalnim podležećim bolestima iznosilo je 55%, dok je kod pacijenata sa fatalnim bolestima ono bilo 25% (Baltch et al., 1979).

Rezistencija na antibiotike također nepovoljno utječe na prognozu. Sojevi *P. aeruginosa* koji proizvode metalo-beta-laktamaze ili specifične (PER-1) beta-laktamaze proširenog spektra, kada su prisutni u krvotoku, uzrokuju viši mortalitet (Marra et al., 2006; Endimiani et al., 2006). Drugi faktori koji utječu na ishod bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* su polimikrobna bakterijemija i viša dob pacijenata (Aliaga et al., 2000; Scheetz et al., 2009).

Studija koja je uključivala 80 epizoda pseudomonasnih infekcija u 66 pacijenata oboljelih od hematoloških malignih bolesti pokazala je povećan rizik od septičkog šoka, time i smrti, kod pacijenata s vrućicom koja traje ≥3 dana uz antibiotsku terapiju, hemoglobinom <50 g/L, hipofosfatemijom, hipoproteinemijom <50 g/L, prokalcitoninom >10ng/mL i povišenim serumskim laktatima. Mortalitet od septičkog šoka iznosio je 19.6% (Jeddi et al., 2011). Naravno, uz sve navedeno jedan od najvažnijih faktora preživljenja je pravovremena i optimalna antibiotska terapija. Studija temeljena na 410 slučajeva bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* pokazala je veliku razliku u preživljenju pacijenata koji su primali prikladnu antibiotsku terapiju (preživljenje 67%) naspram onih koji nisu (preživljenje 14%). Terapija odgođena za jedan ili dva dana smanjila je postotak preživljenja sa 74% na 46% (Bodey et al., 1985). Prognoza bakterijemija uzrokovanih s *P. aeruginosa* u bolesnika s hematološkim neoplazmama se značajno poboljšala (Todeschini et al., 1999), najviše zbog promjena u liječenju – upotreba novih antipseudomonasnih betalaktamskih antibiotika i ciprofloksacina umjesto aminoglikozida kao monoterapije te promptno uklanjanje katetera.

7. ENDOKARDITIS UZROKOVAN S *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Endokarditis uzrokovan s *P. aeruginosa* nije čest, a javlja se najčešće u intravenoznih narkomana i/ili osoba sa umjetnim srčanim zaliscima i elektrostimulatorima. Povremeno se javlja kao endokarditis stečen u bolnici, pa je u jednoj studiji *P.aeruginosa* zabilježen kao uzročnik 10% slučajeva endokarditisa na odjelu intenzivne njege (Gouëllo et al., 2000).

7.1. Klinička slika

Klinička manifestacija infektivnog endokarditisa uzrokovanog ovim mikroorganizmom se ne razlikuje od endokarditisa uzrokovanih drugim uzročnicima. Uključuje vrućicu, šumove na srcu, petehije po koži, emboliju i endokardne vegetacije. Budući da je usko povezan sa intravenskom upotrebom droge, najčešće je zahvaćen trikuspidni zalistak, no može doći do zahvaćanja multiplih zalistaka. Zahvaćenost trikupidnog zaliska očituje se kašljem, bolovima u prsima i hemoptizom. Ti pacijenti imaju multiple diskretne plućne lezije koje mogu progredirati do kavitacija. Pacijenti sa infekcijom lijevog srca često imaju fuminantnu kliničku sliku sa brzom progresijom simptoma i zatajenjem srca ili arterijskom embolijom. Česte komplikacije su prstenasti i anularni apscesi (Komshian et al., 1990).

7.2. Dijagnoza

Za dijagnozu je potrebno učiniti ehokardiografiju i primijeniti Duke kriterije za endokarditis. Velika većina pacijenata s bakterijemijom uzrokovanom s *P. aeruginosa* nema endokarditis (čak i oni s rizičnim čimbenicima kao što je umjetni zalistak) tako da nije opravdana isplativost ehokardiografskog pregleda svih oboljelih od bakterijemije. Iznimka su osobe kod kojih je infekcija krvotoka i dalje prisutna nakon terapije, osobe za kliničkim znakovima infektivnog endokarditisa (novonastali šum na srcu, embolija perifernih arterija, pluća ili središnjeg živčanog sustava) te prisutnost faktora rizika za nastanak endokarditisa (intravenska upotreba droga, umjetni zalistak, endokarditis u anamnezi).

7.3. Liječenje

Liječenje endokarditisa uzrokovanog s *P. aeruginosa* obično zahtjeva kombinaciju antibiotika i kirurškog liječenja, što se temelji na činjenici da betalaktamski antibiotici imaju spori nastup baktericidne aktivnosti, nemaju postantibotski efekt i mogu izazvati brzi nastanak rezistencije (Kanj & Sexton, 2015). Za antimikrobnu terapiju preporučena je upotreba dva parenteralna antipseudomonasna antibiotika, od koji je jedan aminoglikozid, te bi trebala trajati bar 6 tjedana. Potrebno je što prije zamijeniti zahvaćeni zalistak, posebno kod lijevostranog endokarditisa. U slučaju nastanka apscesa u slezeni potrebno je učiniti splenektomiju. Trikupsidna i/ili pulmonalna valvulektomija bez trenutne zamjene zaliska radi se u pacijenata s desnostranim endokarditisom kod kojih bakterijemija traje i nakon dva tjedna terapije ili koji imaju relaps nakon terapije u trajanju od 6 tjedana (Arbulu et al., 2001; Robin et al., 1976). Trikuspidni zalistak se u tom slučaju može zamijeniti unutar šest do osam mjeseci.

7.4. Prognoza

Prognoza endokarditisa uzrokovanog s *P. aeruginosa* nije dobra, te ovisi o lokaciji infekcije i njenoj terapiji. U lijevostranom endokarditisu ishod je bolji ako se, uz antimikrobnu terapiju, učini i rana zamjena zaliska u odnosu na ishod ako se primijeni samo antimikrobna terapija (Wieland et at, 1986; Reyes et al., 2009).

8. LIJEČENJE INFEKCIJA UZROKOVANIH S *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

P. aeruginosa je po svojoj prirodi rezistentan na brojne antimikrobne kemoterapeutike i posjeduje razne mehanizme stjecanja otpornosti na antibiotike što dovodi do stvaranja izrazito rezistentnih sojeva, posebice u bolničkom okruženju. Ukoliko je otporan na tri ili više antimikrobna lijeka naziva se multirezistentan *P. aeruginosa*. Faktori rizika za razvoj multiple rezistencije su produljena hospitalizacija, izloženost antimikrobnoj terapiji i imunokompromitiranost (Gerald & Rhamphal, 1994). Primjerice, studija provedena na 572 slučaja bakterijemije uzrokovane s *P. aeruginosa* pokazala je da je u osoba koje su primile ciprofloksacin unutar 30 dana prije nastanka bakterijemije bila povećana učestalost rezistencije na ceftazidim, imipenem, meropenem, piperacilin-tazobaktam i ciprofloksacin u odnosu na osobe

koje taj antibiotik nisu primile (López-Dupla et al., 2009), što se smatra posljedicom rasta mutiranih sojeva u prethodno koloniziranih ili inficiranih pacijenata. Pojavljuje se najčešće na rizičnim odjelima (jedinice intenzivnog liječenja, hematološki odjeli).

8.1. Mehanizmi rezistencije na antibiotike

Pseudomonas aeruginosa ima jedan od najvećih genoma u bakterijskom svijetu što je čini visoko adaptibilnom za promjene u okolišu. Tome pridonosi i horizontalni prijenos gena. Mehanizmi rezistencije na antibiotike dijele se na intrinzične i stečene. Intrinzični su rezultat velikog broja genetski kodiranih mehanizama a stečeni podrazumjevaju naknadno nastale dodatne mehanizme ili posljedice mutacija nastalih pod selektivnim pritiskom.

Smanjena propusnost vanjske membrane

Propusnost vanjske membrane *P. aeruginosa* vrlo je mala. Iznosi samo 8% propusnosti vanjske membrane *E. coli* (Hancock & Brickman, 2002). Male hidrofilne molekule antibiotika poput betalaktama i fluorokinolona ulaze u stanicu *P. aeruginosa* preko porinskih kanala. U rezistenciji na antibiotike najvažniju ulogu ima porin OprD koji omogućuje ulazak karbapenema u stanicu *P. aeruginosa*. Gubitak proteina OprD iz vanjske membrane značajno smanjuje osjetljivost vrste *P. aeruginosa* na karbapeneme, pogotovo imipenem. Gubitak OprD u kombinaciji s pojačanom ekspresijom transportera za aktivno izbacivanje antibiotika dovodi do visoke rezistencije na imipenem, meropenem i doripenem (Gužvinec et al., 2012).

Efluks

Do danas je identificirano pet skupina bakterijski efluksnih sustava, od kojih je u *P. aeruginosa* i srodnih bakterija najznačajnija RND (engl. *Resistance Nodulation Division*) skupina (Schweizer 2003). Pumpe iz skupine RND su složeni transmembranski sustavi koji se sastoje od tri dijela: transportni protein smješten u staničnoj membrani, porin smješten u vanjskoj membrani i protein smješten u periplazmatskom prostoru. Ovakav trodjelni sustav tvori kanal koji se pruža kroz čitavu stijenku bakterijske stanice te omogućuje izbacivanje lipofilnih i amfipatskih lijekova iz periplazmatskog prostora i citoplazme u izvanstanični prostor. Uslijed pojačane aktivnosti efluks pumpi dolazi do smanjenja stanične koncentracije

antibiotika ispod minimalnih inhibitornih razina, a rezultat je obično istovremena rezistencija na različite grupe antibiotika i pojava multiplo rezistentnih sojeva (Poole & Srikumar 2001). Najznačajnija efluks pumpa, MexAB-OprM, bitno pridonosi rezistenciji. Pojačana ekspresija MexAB-OprM efluks pumpe rezultira smanjenom osjetljivošću na kinolone, antipseudomonasne peniciline i cefalosporine (Livermore, 2002). Regulacija efluksnih pumpi odvija se u tandemu s regulacijom ekspresije proteina membrane vanjske membrane.

Promjena ciljnog mjesta djelovanja antibiotika

Glavnu ulogu u razvoju rezistencije na florokinolone kod kliničkih izolata *P. aeruginosa* imaju promjene u DNA girazi i topoizomerazi IV uzrokovane mutacijama u tzv. regijama QRDR ovih enzima (engl. *quinolone-resistance-determining regions*) (Jalal & Wretlind, 1998). Mehanizam rezistencije na aminoglikozide uključuje metilaciju 16S rRNA na A-mjestu unutar ribosomske podjedinice 30S, čime se ometa vezanje aminoglikozida na njihovo ciljno mjesto. Rezultat je visoka rezistencija na klinički značajne aminoglikozide kao što su gentamicin, tobramicin i amikacin (Doi & Arakawa, 2007).

Inaktivacija antibiotika bakterijskim enzimima

Enzimi opisani kod *P. aeruginosa* zaslužni za rezistenciju i inaktivaciju antibiotika su betalaktamaze, koje uključuju stečene betalaktamaze molekularne klase A, stečene betalaktamaze molekularne klase B (metalo-betalaktamaze), betalaktamaze AmpC (serinske betalaktamaze klase C) i betalaktamaze molekularne klase D, te aminoglikozid-modificirajuće enzime. U početku su stečene betalaktamaze kod *P. aeruginosa* uključivale enzime klase A ograničenog spektra supstrata koji je uključivao samo peniciline i starije cefalosporine užeg spektra djelovanja, no s vremenom je opisan veliki broj novih enzima koji uključuju betalaktamaze proširenog spektra koje hidroliziraju veći broj betalaktama uključujući cefalosporine širokog spektra i monobaktame, te karbapenemaze koje hidroliziraju većinu betalaktama uključujući i karbapeneme (Gužvinec at al, 2012).

8.2. Antimikrobna terapija

Ovisno o rezultatima testiranja osjetljivosti na antibiotike, u liječenju *P. aeruginosa* infekcija upotrebljavaju se antipseudomonasni penicilini (tikarcilin, piperacilin, karbenicilin), cefalosporini treće i četvrte generacije (ceftazidim, cefepim, cefoperazon), karbapenemi (imipenem, meropenem), monobaktami (aztreonam), fluorokinoloni (ciprofloksacin, norfloksacin, levoflokascin), aminoglikozidi (gentamicin, amikacin) i u multirezistentnih sojeva toksičniji antibiotici poput polimiksina (polimiksin B i kolistin). Često se uz betalaktamski antibiotik u liječenju upotrebljava kombinacija s aminoglikozidom (Drenjačević & Vraneš, 2013). Polimikisini, koji su napušteni kao terapija izbora razvitkom antipseudomonasnih antibiotika zbog zabilježene neftrotoksičnosti i neurotoksičnosti, u novije vrijeme su vraćeni u upotrebu upravo zbog goruće problema antibiotske rezistencije u višestruko rezistentnim sojevima *P. aeruginosa*. Što se tiče rezistencije *P. aeruginosa* u Hrvatskoj, prema podacima iz 2011. g., bilježi se porast rezistencije na ceftazidim i piperacilin/tazobaktam (porast sa 6% za ceftazidim, odnosno 7% za piperacilin/tazobaktam u 2010. g. na 11% za ceftazidim i 12% za piperacilin/tazobaktam u 2011. g.). Zabrinjavajući je postupni, ali kontinuirani porast rezistencije *P. aeruginosa* na karbapeneme, imipenem i meropenem. U 2004. g. zabilježena je 9% rezistencija na oba antibiotika, dok je u 2011. g. ona iznosila 14% rezistentnih na imipenem i 13% na meropenem (Tambić A & Tambić T, 2011).

8.3. Prevencija i kontrola infekcije

P. aeruginosa je vrlo široko rasprostranjena i prisutna posvuda u okolišu. Zbog toga ju je iznimno teško eradicirati iz jednom kontaminiranog područja. Širenje nozokomijalnih patogena, uključujući i *P. aeruginosa*, često je preko ruku, posebice u osoba koje nose prstenje, dugačke ili umjetne nokte. Za uspješnu kontrolu i suzbijanje širenja bolničkih infekcija ključna je edukacija medicinskog i ostalog osoblja o ispravnoj higijeni ruku (Boyce & Pittet, 2002). Osobe koje ulaze u sobu u kojoj se nalazi pacijent koloniziran s višestruko rezistentnim mikroorganizmom trebaju nositi rukavice i ogrtače te obratiti pažnju na higijenu ruku i ispravno odlaganje materijala kad napuštaju sobu. U slučaju izbijanja bolničke epidemije potrebno je upotrijebiti molekularne epidemiološke metode te potražiti izvor zaraze u okolišu. Ukoliko se dokaže klonalnost a bez dokazanog okolišnog izvora infekcije

treba primjeniti kontaktnu izolaciju što uključuje i identifikaciju asimptomatskih nositelja i odvajanje od nekoloniziranih pojedinaca. Poželjno je reducirati upotrebu antibiotika na najmanju moguću mjeru da se spriječi nastanak višestruko rezistentnih sojeva *P. aeruginosa*. Medicinsku opremu treba prvo ručno očistiti, a zatim sterilizirati parom (ako je otporna na toplinu). Za čišćenje se ne smije koristiti voda iz slavine budući da može biti kolonizirana s *P. aeruginosa*.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ivani Mareković, što mi je pomogla u izradi ovog diplomskog rada.

10. LITERATURA

1. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O (2006) Pathogen recognition and innate immunity. Cell 124: 783–801
2. Aksamit TR (1993) Pseudomonas Pneumonia and Bacteremia in the immunocompromised patient. U: Fick RB (ur.) *Pseudomonas aeruginosa* the opportunist: pathogenesis and disease. Boca Raton: CRC Press Inc., str. 178-180
3. Aliaga L, Mediavilla JD, Llosá J, et al. (2000) Clinical significance of polymicrobial versus monomicrobial bacteremia involving *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19:871
4. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I (1991) Tricuspid valvulectomy without replacement. Twenty years' experience. J Thorac Cardiovasc Surg 102:917
5. Baltch AL, Hammer M, Smith RP, Sutphen N (1979) *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: susceptibility of 100 blood culture isolates to seven antimicrobial agents and its clinical significance. J Lab Clin Med 94:201
6. Begovac J, Labar B, Premužić I (2006) Infekcije u imunokompromitiranih bolesnika: Imunokompromitiran domaćin. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, ur., Infektologija. Zagreb: Profil, str. 320-323
7. Bisbe J, Gatell JM, Puig J, et al. (1988) *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. Rev Infect Dis 10:629
8. Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Hoiby N & Givskov M (2010) Interference of *Pseudomonas aeruginosa* signalling and biofilm formation for infection control. Expert Rev Mol Med 12: e11
9. Bodey GP, Jadeja L, Elting L (1985) Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 145:1621
10. Boeckh M, Ljungman P (2009) How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Blood 113:5711–9
11. Boyce JM, Pittet D (2002) Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for

Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 51(RR-16):1-45

12. Burns JL, Emerson J, Stapp JR, Yim DL, Krzewinski J, Louden L, et al. (1998) Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. Clin Infect Dis; 27(1):158-63
13. Chang WN, Lu CH, Huang CR, Chuang YC (2000) Mixed infection in adult bacterial meningitis. Infection 28(1):8-12
14. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, et al. (2000) Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med 160:501
15. Chen CS, Boeckh M, Seidel K, et al. (2003) Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 32:515–22
16. Cordonnier C (1999) Management of infectious complications in haematological patients. U: Degos L, Lynch DC, Löwenberg B, ur., Textbook of malignant haematology. London: Martin Dunitz Ltd, str. 499-500
17. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, et al. (2005) Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. Haematologica 90(8): 1102–9
18. Craig L, Pique ME & Tainer JA (2004) Type 4 pilus structure and bacterial pathogenicity. Nat Rev Microbiol 2: 363–378
19. Crnich CJ, Gordon B, Andes D (2003) Hot tub-associated necrotizing pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 36(3):e55-7
20. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, et al. (2005) Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. Bone Marrow Transplant 36:879–83
21. Deep A, Chaudhary U & Gupta V (2011) Quorum sensing and bacterial pathogenicity: from molecules to disease. J Lab Physicians 3: 4–11
22. Doi Y, Arakawa Y (2007) 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. Clin Infect Dis 45: 88–94.
23. Doring G, Meisner C & Stern M (2007) A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. P Natl Acad Sci USA 104: 11020–11025

24. Drenjačević D, Vraneš J (2013) Pseudomonas, acinetobacter i srodne bakterije. U: Kalenić S i sur., ur., Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada, str. 214-220
25. Du X, Youle RJ, FitzGerald DJ & Pastan I (2010) Pseudomonas exotoxin A-mediated apoptosis is Bak dependent and preceded by the degradation of Mcl-1. Mol Cell Biol 30: 3444–3452
26. Duraković N, Nemet D (2007) Terapijski pristup neutropeničnom bolesniku s vrućicom. Liječ Vjesn 129: 344-350
27. Ellis M (1998) Gram negative bacillary pneumonia. U: Ellis M, ur., Infectious Diseases of the Respiratory Tract. Cambridge University Press, str. 130-133
28. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, et al. (2006) *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. BMC Infect Dis 6:52
29. Favero MS, Carson LA, Bond WW, Petersen NJ (1971) *Pseudomonas aeruginosa*: growth in distilled water from hospitals. Science 173(999):836-8
30. Fleiszig SM & Evans DJ (2002) The pathogenesis of bacterial keratitis: studies with *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Exp Optom 85: 271–27
31. Forkner CE Jr, Frei E 3rd, Edgcomb JH, UTZ JP (1958) Pseudomonas septicemia; observations on twenty-three cases. Am J Med 25:877
32. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad I, Rolston KV, Young JH, Wingard JR (2001) Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of AmericaClinical Infectious Diseases 52(4):427–431
33. Gedik H, Şimşek F, Kantürk A, Yildirmak T, Arica D, Aydin D et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal – cancer or resistant pathogens (2014) Therapeutics and Clinical Risk Management 10: 743–752
34. Gerald B, Rhamphal R (1994) Pseudomonas aeruginosa. Sixth ed. Philadelphia, PA: Elsevier
35. Gouëllo JP, Asfar P, Brenet O, et al. (2000) Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. Crit Care Med 28:377

36. Greenberg JH (1975) Green fingernails: a possible pathway of nosocomial pseudomonas infection. Mil Med 140(5):356-7
37. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE (2001) Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. Clin Infect 33(1):89-94
38. Gužvinec M, Butić I, Jelić M, Bukovski S, Lucić S, Tambić Andrašević A (2012) Rezistencija na antibiotike u bakterije Pseudomonas aeruginosa. Infektološki glasnik 32:2, 71–80
39. Hall-Stoodley L, Stoodley P (2009) Evolving concepts in biofilm infections. Cell Microbiol 11: 1034–1043
40. Hancock RE, Brinkman FS (2002) Function of pseudomonas porins inuptake and efflux. Annu Rev Microbiol 56: 17–38
41. Hauser AR (2009) The type 3 secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection. Nat Rev Microbiol 7: 654–665
42. Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P & Camara M (2011) Quinolones: from antibiotics to autoinducers. FEMS Microbiol Rev 35: 247–274
43. Hideki A, Muneyoshi K, Masahiro A, Namiko T, Akiko Y (2014) Appropriate Sampling Sites for the Surveillance of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Colonization. Jpn. J. Infect. Dis., 67, 118-119
44. Hidron AI1, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK (2007) National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Nov;29(11):996-1011. doi: 10.1086/591861. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention
45. Hobden JA (2002) *Pseudomonas aeruginosa* proteases and corneal virulence. DNA Cell Biol 21: 391–396
46. Jaffe ES et al. (2001) World Health Organization Classification of Tumors; Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoetic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press
47. Jalal S, Wretlind B (1998) Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Microb Drug Resist 4:257–61

48. Jeddi R, Ghédira H, Ben Amor R, et al. (2011) Risk factors of septic shock in patients with hematologic malignancies and Pseudomonas infections. Hematology 16:160
49. Jimenez PN, Koch G, Thompson JA, Xavier KB, Cool RH, Quax WJ (2012) The multiple signaling systems regulationg virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. Microbiol Mol Biol Rev 76: 46-65
50. Johansen HK, Moskowitz SM, Ciofu O, Pressler T & Hoiby N (2008) Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 7: 391–397
51. Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. (2003) *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis 37:745.
52. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. (2005) Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother 49:760.
53. Kanj S, Sexton D (2015) Epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. UpToDate [Internet]. 2015 Mar 17 [accessed 02.11.2015.]; http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-microbiology-and-pathogenesis-of-pseudomonas-aeruginosa-infection#references
54. Kanj S, Sexton D (2015) *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and endocarditis. UpToDate [Internet]. 2015 Mar 17 [accessed 02.11.2015.]; http://www.uptodate.com/contents/pseudomonas-aeruginosa-bacteremia-and-endocarditis
55. Kelly NM, Kluftinger JL, Pasloske BL, Paranchych W & Hancock RE (1989) *Pseudomonas aeruginosa* pili as ligands for nonopsonic phagocytosis by fibronectin-stimulated macrophages. Infect Immun 57: 3841–3845
56. Kerr KG, Snelling AM (2009) *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. Journal of Hospital Infection, 73 (4): 338-344, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.04.020
57. Kipnis E, Sawa T & Wiener-Kronish J (2006) Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. Med Mal Infect 36: 78–91

58. Komshian SV, Tablan OC, Palutke W, Reyes MP (1990) Characteristics of left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. Rev Infect Dis 12:693
59. Laarman AJ, Bardoel BW, Ruyken M, Fernie J, Milder FJ, van Strijp JA & Rooijakkers SH (2012) *Pseudomonas aeruginosa* alkaline protease blocks complement activation via the classical and lectin pathways. J Immunol 188: 386–393
60. Labar B (2008) Krvotvorni sustav i zloćudni tumori: Akutne leukemije. U: Vrhovac B i sur., ur., Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 992-1000
61. Labar B, Begovac J, Premužić I (2006) Infekcije u imunokompromitiranih bolesnika: Infekcije nakon transplantacije hematopoetskih stanica. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, ur., Infektologija. Zagreb: Profil, str. 330-332
62. Labar B, Jakšić B (2008) Krvotvorni sustav i zloćudni tumori: Podjela bolesti krvotvornog sustava. U: Vrhovac B i sur., ur., Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 920
63. Lang N, Minigo H (2008) Krvotvorni sustav i zloćudni tumori: Bolesti granulocita. U: Vrhovac B i sur., ur., Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 973-974.
64. Lieleg O, Caldara M, Baumgartel R & Ribbeck K (2011) Mechanical robustness of Pseudomonas aeruginosa biofilms. Soft Matter 7: 3307–3314
65. Livermore DM (2002) Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis 34(5):634-40
66. López-Dupla M, Martínez JA, Vidal F, Almela M, Soriano A, Marco F, et al. (2009) Previous ciprofloxacin exposure is associated with resistance to β-lactam antibiotics in subsequent *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. Am J Infect Control 37:753–8
67. Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW (1999) Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. Surg Neurol 52(5):438-43; discussion 443-4
68. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L (2002) Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood 100:4358–66

69. Marra AR, Pereira CA, Gales AC, et al. (2006) Bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. Antimicrob Agents Chemother 50:388
70. Maschmeyer G, Ljungman P (2011) Principles Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases, Current Clinical Oncology, doi: 10.1007/978-1-60761-644-3_2, Springer Science+Business Media, LLC
71. Matsumoto T, Tateda K, Furuya N, Miyazaki S, Ohno A, Ishii Y, Hirakata Y & Yamaguchi K (1998) Efficacies of alkaline protease, elastase and exotoxin A toxoid vaccines against gut-derived *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in mice. J Med Microbiol 47: 303–308
72. Menon J, Rennie IG (2000) Endogenous Pseudomonas endophthalmitis in an immunocompetent patient: a case for early diagnosis and treatment. Eye 14 (Pt 2):253-4
73. Miao EA, Andersen-Nissen E, Warren SE & Aderem A (2007) TLR5 and Ipaf: dual sensors of bacterial flagellin in the innate immune system. Semin Immunopathol 29: 275–28
74. Mittal R1, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K (2009) Urinary tract infections caused by Pseudomonas aeruginosa: a minireview. J Infect Public Health. 2(3):101-11. doi: 10.1016/j.jiph.2009.08.003
75. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004 http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/datastat/nnis_2004.pdf
76. Nesher L, Rolston KVI, Shah DP, Tarrand JT, Mulanovich V, Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF (2015) Fecal colonization and infection with *Pseudomonas aeruginosa* in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis 17: 33 –38
77. Osmon S, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2004) Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. Chest 125:607
78. Pearson JP, Feldman M, Iglewski BH & Prince A (2000) *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection. Infect Immun 68: 4331–4334

79. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, et al. (2013) Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort. Clin Infect Dis; doi: 10.1093/cid/cit223
80. Petranović D, Pilčič G, Duletić Načinović A, Radaković M (2011) Febrilna neutropenija. Medicina fluminensis, Vol. 47, No. 3, p. 281-286
81. Poole K, Srikumar R (2001) Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. Curr Top Med Chem 1: 59–71
82. Ratnam S, Hogan K, March SB, R, Butler RW (1986) Whirlpool-associated folliculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: report of an outbreak and review. J. Clin. Microbiol. 23655-659
83. Reyes MP, Ali A, Mendes RE, Biedenbach DJ (2009) Resurgence of Pseudomonas endocarditis in Detroit, 2006-2008. Medicine (Baltimore) 88:294.
84. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 27(5):887-92
85. Roberts R, Tarpay MM, Marks MI, Nitschke R (1982) Erysipelaslike lesions and hyperesthesia as manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. JAMA 248:2156
86. Robin E, Belamaric J, Thoms NW, et al. (1976) Consequences of total tricuspid valvulectomy without prosthetic replacement in treatment of Pseudomonas endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 68:461.
87. Rubin Grandis J, Branstetter BFt, Yu VL (2004) The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. Lancet Infect Dis 4(1):34-9
88. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW & Prince AS (2005) Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171: 1209–1223
89. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, et al. (2009) Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? Clin Infect Dis 48:580

90. Scheetz MH, Hoffman M, Bolon MK, et al. (2009) Morbidity associated with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis 64:311
91. Schweizer HP (2003) Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobials in Pseudomonas aeruginosa and related bacteria: unanswered questions. Genet Mol Res 2: 48–62
92. Shaver CM & Hauser AR (2004) Relative contributions of *Pseudomonas aeruginosa* ExoU, ExoS, and ExoT to virulence in the lung. Infect Immun 72: 6969–6977
93. Sidler JA, Frei R, Tschudin-Sutter S, Dangel M, Battegay M, Weisser M, Passweg J, Widmer AF (2015) Is admission screening for *Pseudomonas aeruginosa* useful in haematologic patients? A prospective study with 1310 patients. Clin Microbiol Infect 21: 572.e1–572.e3
94. Smith EE, Buckley DG, Wu Z et al. (2006) Genetic adaptation by *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients. P Natl Acad Sci USA 103: 8487–8492
95. Sorvillo F, Beall G, Turner PA, et al. (2001) Incidence and determinants of *Pseudomonas aeruginosa* infection among persons with HIV: association with hospital exposure. Am J Infect Control 29:79
96. Tambić A, Tambić T (2011) Rezistencija bakterijskih izolata u 2011. g. U: Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2011. g. izd. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
97. Teghanemt A, Zhang D, Levis EN, Weiss JP & Gioannini TL (2005) Molecular basis of reduced potency of underacylated endotoxins. J Immunol 175: 4669–4676
98. Toder DS, Ferrell SJ, Nezezon JL, Rust L & Iglewski BH (1994) lasA and lasB genes of *Pseudomonas aeruginosa*: analysis of transcription and gene product activity. Infect Immun 62: 1320–1327
99. Todeschini G, Franchini M, Tecchio C, et al. (1998-1999) Improved prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in 127 consecutive neutropenic patients with hematologic malignancies. Int J Infect Dis 3:99
100. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C (2014) Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. Adv Hematol. 2014:986938

101. Wieland M, Lederman MM, Kline-King C, et al. (1986) Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 65:180

102. Williams BJ, Dehnbostel J & Blackwell TS (2010) *Pseudomonas aeruginosa*: host defence in lung diseases. Respirology 15: 1037– 1056

103. Wilson LA, Schlitzer RL, Ahearn DG (1981) Pseudomonas corneal ulcers associated with soft contact-lens wear. Am J Ophthalmol; 92:546–554

104. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB (2004) Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a prospective nationwide surveillance study. Clinical Infectious Diseases 39:309–17

105. Wolf P, Elsasser-Beile U (2009) Pseudomonas exotoxin A: from virulence factor to anti-cancer agent International. J Med Microbiol 299: 161–176

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u 6.4.1992. u Zagrebu. Završila sam OŠ Josip Račić u Zagrebu. Klasičnu gimnaziju u Zagrebu upisala sam 2006., a maturirala sam 2010. godine. U Londonu sam 2009. godine pohađala St. Giles International School of English, gdje sam stekla Certificate in advanced english.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2010. godine. U toku svog akademskog obrazovanja nagrađena sam s dvije stipendije: Stipendijom za deficitarna zanimanja pod pokroviteljstvom NZPUSS-a (2012.-2013. g.) te Stipendijom grada Zagreba (2013.-2016. g.). Za akademski uspjeh dobila sam 2014. dekanovu nagradu. Na šestoj godini radim kao demonstrator na Katedri za pedijatriju.

Pasivno govorim njemački, a aktivno engleski jezik.