Invazivna pneumokokna bolest u djece

Mašić, Mario

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:875101

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

Mario Mašić

Invazivna pneumokokna bolest u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mario Mašić

Invazivna pneumokokna bolest u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

Sadržaj

1. UVOD 1

1.1 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE 1

1.2. EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJE UZROKOVANE S*. PNEUMONIAE* 2

1.3. PATOGENEZA I KLINIČKA SLIKA INFEKCIJE UZROKOVANE S. PNEUMONIAE 4

1.3.1. Patogeneza infekcije uzrokovane *S. pneumoniae* 4

1.3.2. Klinička slika infekcije uzrokovane *S. pneumoniae* 6

1.3.2.1. Mukozne infekcije uzrokovane *S.pneumoniae* 6

1.3.2.2. Invazivna pneumokokna bolest 7

1.4. LIJEČENJE I PREVENCIJA INFEKCIJE UZROKOVANE *S. PNEUMONIAE* 9

1.4.1. Liječenje infekcije uzrokovane *S. pneumoniae* 9

1.4.2. Prevencija pneumokokne bolesti 10

2. CILJEVI RADA 13

3. MATERIJALI I METODE 14

3.1. Ispitanici 14

3.2. Dokaz *S. pneumoniae* u krvi i/ili likvoru 14

3.3. Način obrade podataka 14

4. REZULTATI 15

5. RASPRAVA 20

6. ZAKLJUČAK 23

7. ZAHVALE 24

8. LITERATURA 25

9. ŽIVOTOPIS 27

POPIS KRATICA

ARDS – Akutni respiratorni distres sindrom

CDC – *Center for disease control* - Centar za kontrolu bolesti

CMV – citomegalovirus

CSL – cerebrospinalni likvor

HIV – *Human immunodeficiency virus* - humani virus imunodeficijencije

ICP – *intracranial pressure* - intrakranijalni tlak

IgA – Imunoglobulin A

IgG – Imunoglobulin G

IPB – Invazivna pneumokokna bolest

KMB – krvno moždana barijera

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija

PBP – *penicillin binding protein* - penicilin vežući proteini

PCV – *pneumococcal conjugate vacccine* - pneumokokno konjugirano cjepivo

PCR – *polymerase chain reaction* – lančana reakcija polimerazom

PPV – *pneumococcal polysaccharide vaccine* - pneumokokno polisaharidno cjepivo

SAŽETAK

Uvod:

Invazivna pneumokokna bolest je značajan medicinski problem u djece u Hrvatskoj. Invazivni oblici bolesti su bakterijemija/sepsa, bakterijemična pneumonija i bakterijski meningitis. Većina slučajeva IPB-a bolesti uzrokovana je ograničenim brojem serotipova pneumokoka (manje od 10). Postoje mogućnosti prevencije IPB-a u obliku konjugiranih cjepiva.

Materijali i metode:

Analizirano je 67 ispitanika koji su liječeni na Zavoda za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 2011. - 2013. Godine. Promatrane su epidemiološke karakteristike IPB-a u djece te distribucija serotipova.

Rezultati:

Od ukupno 67 ispitanika, njih 32 je muškog spola, a 35 ženskog spola. Srednja dob svih ispitanika jest 32 mjeseca, medijan 23 mjeseca, a raspon dobi od 2 mjeseca do 96 mjesec. Od 67 bolesnika, njih 47 je imalo dijagnozu bakterijemije, 11 bolesnika se prezentiralo s kliničkom slikom bakterijemične pneumonije, a 9 bolesnika se prezentiralo s kliničkom slikom bakterijskog meningitisa. Poboljšanje stanja postignuto je u 63 bolesnika, 4 bolesnika su preminula. 84% invazivnih pneumokoknih bolesti uzrokovano je sa 8 serotipova (1, 6A, 6B, 14, 18C, 19A, 19F i 23F). Cjepivom PCV10 moglo se prevenirati 38 (70%) slučajeva, a cjepivom PCV13, 45 (82%) slučajeva.

Zaključak:

Većina slučajeva IPB-a u djece u Hrvatskoj uzrokovana je malim brojem invazivnih serotipova i može se prevenirati cijepljenjem pomoću već postojećih cjepiva

Ključne riječi: *Streptococcus pneumoniae,* invazivna bolest, djeca, pneumokokna konjugirana cjepiva

SUMMARY

Background:

Invasive pneumococcal disease is a major health problem in children in Croatia. Invasive diseases are bacteremia/sepsis, bacteremic pneumonia and bacterial meningitis. Most cases of IPB's disease are caused by a limited number of pneumococcal serotypes (less than 10). There are opportunities for prevention of IPB in the form of conjugated vaccines.

Materials and methods:

A total of 67 pediatric patients who were treated at the Department of Pediatric Infectious Diseases at University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljevic "in the period of 2011 - 2013. Epidemiological characteristics of IPB and the distribution of serotypes were analysed..

Results:

From a total of 67, 32 were male and 35 female. The mean age of the respondents is 32 months, median 23 months, and the age range from 2 months to 96 months. Of the 67 patients, 47 had a diagnosis of bacteremia, 11 patients had been diagnosed with a bacteremic pneumonia, and 9 patients with bacterial meningitis. Clinical improvement following antimicrobial treatmentwas observed in 63 patients, 4 patients have died. 84% of invasive pneumococcal disease cases was caused by 8 serotypes (1, 6A, 6B, 14, 18C, 19A, 19F and 23F). PCV10 vaccine could prevent 38 (70%), and PCV13 vaccine could prevent 45 (82%) cases.

The conclusion:

Most cases of IPD in children in Croatia are caused by a limited number of serotypes and could be prevented by vaccination using existing conjugate vaccines.

Keywords: Streptococcus pneumoniae, invasive disease, children, pneumococcal conjugate vaccines

1. UVOD

1.1 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Streptococcus pneumoniae je gram pozitivna, alfa-hemolitična, fakultativno anaerobna bakterija, uzročnik akutne bakterijske infekcije koja se može prezentirati upalom respiratornog trakta u obliku upale srednje uha, akutnim sinuitisom i ne-bakterijemičnom pneumonijom, a i u obliku invazivne bolesti koja se klinički očituje kao okultna bakterijemija/sepsa, bakterijemična pneumonija, meningitis, empijem pleure, bakterijski peritonitis te rjeđe endokarditis i osteomijelitis. Vrlo je važan uzrok bolesti u dječjoj dobi i u osoba starijih od 65 godina. Za rast pneumokoka potrebna je obogaćena podloga (krvni agar) te povećana koncentracija CO2. Visoka koncentracija glukoze u podlozi uzrokuje slabiji rast *S. pneumoniae* zbog brzog snižavanja pH (Kalenić, 2013). *S. pneumoniae* je prvi put izoliran 1881. godine, a izolirao ga je Louis Pasteur iz sline osobe s bjesnoćom te ga je nazvao Microbe septicemique du salive, a neovisno o njemu ga otkriva Sternberg nazvavši ga Micrococcus pasteuri. Prva poveznica pneumokoka i lobarne pneumonije uspostavljena je 1886. godine od Fraenkela i Weichselbauma te je od tada i prihvaćen naziv pneumococcus. Naziv diplococcus je u uporabi od 1926. godine, prema karakterističnom obliku dobivenog bojanjem po Gramu (Begovac, 2007). Do 1940. godine opisano je više od 80 serotipova pneumokoka, a do 2011. godine 92. Svoju patogenost duguje kapsularnim antigenima pomoću kojih diferenciramo *S. pneumoniae* po serotipovima, a od kojih 10 najčešćih serotipova uzrokuje 90% infekcija u čovjeka. (Tešović, 2011) Somatski dio pneumokoka sadrži proteinski M antigen koji je karakterističan za svaki tip pneumokoka. Osim kapsularnog polisaharida koji obavija mikroorganizam u obliku hidrofilnog gela i ima zaštitnu ulogu sprečavanja fagocitoze, faktori virulencije su također pneumolizin O (protein koji je citotoksičan za epitelne stanice i fagocite te aktivira komplement), autolizin (amidaza koja cijepa vezu muraminske kiseline i alanina te tako dovodi do propadanja stanične stijenke i smrti stanice što posljedično dovodi do izbacivanja unutrašnjeg sadržaja bakterije), IgA proteaza koja ima važnu ulogu u cijepanju sluzničnog IgA, neuraminidaza (vjerojatno pospješuje adherenciju) te površinski proteini (inhibiraju

opsonizaciju bakterije komplementom i djeluju antifagocitno) (Kalenić, 2013) (Begovac, 2007).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJE UZROKOVANE S*. PNEUMONIAE*

Streptococcus pneumoniae je najznačajniji patogen u djece mlađe od 5 godina te u osoba starijih od 65 godina. Često ga nalazimo u respiratornom sustavu zdravih ljudi; može biti izoliran iz nazofarinska u 5%-90% zdravih osoba bez simptoma bolesti. Među školskom djecom, 20%-60% djece može biti prijenosnik pneumokoka, dok su odrasli bez djece prenosioci pneumokoka u samo 5%-10% slučajeva (CDC, 2015). Infekcija pneumokokom, s čovjeka na čovjeka, prenosi se kapljičnim putem te je time postotak kolonizacije, a time i pneumokoknih infekcija među djecom najveći u kolektivima tokom zimskim mjesecima, poglavito iz razloga što su tada učestalije virusne infekcije koje pospješuju širenje infekcije kihanjem i kašljanjem te zbog same napučenosti djece u kolektivima (vrtić, škola) gdje je širenje respiratornih sekreta također pospješeno. (Markovinović, 2011; Tešović, 2011) Prospektivnim epidemiološkim istraživanjem utvrđeno je da prva kolonizacija u dojenčeta u pravilu nastaje u šestom mjesecu života te da kliconoštvo u prosjeku potraje četiri mjeseca, dok u odraslih, ovisno o serotipu pneumokoka, kliconoštvo može potrajati i do godinu i pol. Unutar mjesec dana od kolonizacije mogu se razviti simptomi infekcije, otitisa i/ili purulentnog nazofaringitisa i/ili konjukitivitisa, u otprilike 15% djece. (Markovinović, 2011) Postoji mogućnost višestruke kolonizacije pneumokokom tokom života i s istodobno više različitih serotipova. Potencijalnu zaštitnu ulogu u kolonizaciji ima nazofaringealni sekret, posebno sekretorni IgA (Begovac, 2007). Skupine koje su najviše podložne riziku su dojenčad, djeca mlađa od 5 godina i osobe starije od 65 godina. Pneumokok godišnje na globalnoj razini uzrokuje smrt oko 1 milijun djece mlađe od 5 godina. (Zissis NP, 2004). 2009. godine, pneumonija je bila uzrok jednoj petini mortaliteta sve djece mlađe od 5 godina, pri čemu je *S. pneumoniae* identificiran kao glavni patogen (Prymula R, 2011). Kao predisponirajući čimbenici za razvoj invazivne pneumokokne bolesti i pneumonije navode se zatvoreni prostori s učestalim bliskim kontaktima među ljudima, slaba ishrana, konkomitantne bolesti te pušenje. Bolesti koje potiču pneumokokne infekcije su imunosni nedostaci (prirođena

hipo/agamaglobulinemija, stečena hipogamaglobulinemija, selektivni deficit IgG protutijela, multipli mijelom, kronična limfatična leukemija, limfomi, HIV infekcija), smanjeni broj polimorfonukleara (idiopatska neutropenija, aplastična anemija), nemogućnost sprječavanja bakterijemije (prirođena asplenija ili hiposplenija, splenektomija, srpasta anemija) i prethodna virusna infekcija dišnog sustava (Begovac, 2007) (DM, J Infect Dis). Rastuća rezistencija invazivnih oblika pneumokoka na penicilin predstavlja sve veću prepreku u odabiru prikladne antibiotske terapije, pogotovo u slučaju meningitisa gdje je mortalitet i dalje značajno visok (10%), a u preživjelih ostavlja značajna neurološka oštećenja u 20%-30% slučajeva, čak i u razvijenim zemljama (Gužvinec M, 2008).

U Sjedinjenim Američkim Državama, oko 400.000 hospitalizacija godišnje uzrokovano je pneumokoknom pneumonijom. 36% stečenih pneumonija u odraslih je uzrokovano pneumokokom. 25-30% pacijenata s pneumokoknom pneumonijom dožive pneumokoknu bakterijemiju, što u SAD iznosi oko 12.000 slučajeva godišnje. Mortalitet pacijenata s bakterijemičnom pneumonijom osobito je visok među starim bolesnicima i kreće se od 20% do 60%. *S. pneumoniae* u SAD-u uzrokuje preko 50% bakterijskih meningitisa, s 3.000-6.000 slučajeva godišnje. Klinički simptomi i neurološke komplikacije slične su ostalim oblicima akutnog bakterijskog meningitisa, a uključuju glavobolju, letargiju, povraćanje, iritabilnosti, vrućicu, kočenje šije, epileptične napadaje i komu. Teške neurološke sekvele zaostaju u 20 – 30% preživjelih (CDC, 2015.)

U Europi nalazimo nižu incidenciju bolesti uzrokovanih pneumokokom, 504/100.000 u djece ispod 5 godina, uspoređujući s globalnim prosjekom od 2.331/100.000. Invazivna pneumokokna bolest pokazuje različitu incidenciju u raznim dijelovima Europe što se može pripisati različitim definicijama IPD-a, različitim smjernicama za liječenje i nadzoru različitih geografskih područja. Najveća incidencija vezana u dob je u djece ispod 2 godine. U većini zabilježenih slučajeva neinvazivne pneumokokne bolesti, klinička prezentacija jest pneumonija, dok su invazivne bolesti rjeđe, s medijanom godišnje incidencije od 42/1000.000 djece mlađe od 5 godina. Slučajevi pneumokoknog meningitisa su relativno rijetki s incidencijom od 6/100.000 godišnje. (Prymula R, 2011). Rezistencija pneumokoka prema antibioticima, poglavito penicilinu i makrolidima raste u posljednjih 30 godina. Bakterijsku rezistenciju usko vežemo s neizlječenjem, višom incidencijom

komplikacija, produženom hospitalizacijom te kod invazivnih oblika infekcije s povećanim mortalitetom. Smanjenje incidencije IPD-a osobito među djecom, prvenstveno je posljedica sustavnog cijepljenja koje se u brojnim zemljama provodi posljednjih 10-tak godina. Eliminacijom najčešćih serotipova, koji su najčešće i nositelji rezistencije, cijepljenje protiv pneumokoka vodi i smanjenju rezistencije pneumokoka na antibiotike u tim zemljama (Daniel J. Isaacman, 2010).

Indicencija IPB-a u Hrvatskoj (u istraživanju koje je pokrivalo 2001., 2005. i 2006.) je najviša u djece ispod dvije godine i iznosi 36,8/100.000, zatim u djece od dvije do pet godina 16,3/100.000 dok u starijih od 5 godina značajno pada i iznosi 2,9/100.000. Klinička dijagnoza koja je najčešća među bolesnicima bila je okultna bakterijemija u 80% slučajeva, bakterijemična pneumonija u 12% slučajeva i bakterijski meningitis u 8% slučajeva.. Najzastupljeniji serotipovi su 14, 6B, 18C i 23F na koje otpada 67% izolata. Daljnja analiza učinjena u spomenutom istraživanju, pokazuje da bi se PCV10, odnosno PCV13 cjepivom moglo prevenirati 83%, odnosno 90% infekcija među hrvatskom djecom. Hrvatska je seroepidemiološki unutar europskog prosjeka što opravdava uporabu pneumokoknog konjugiranog cjepiva, i to ne samo unutar rizičnih skupina, već širu uporabu koja bi smanjila incidenciju pneumokoknih bolesti u cijeloj populaciji. (Tešović, 2011)

1.3. PATOGENEZA I KLINIČKA SLIKA INFEKCIJE UZROKOVANE S. PNEUMONIAE

1.3.1. Patogeneza infekcije uzrokovane *S. pneumoniae*

Pneumokoknoj bolesti prethodi kolonizacija nazofarinska, pri kojoj najveću ulogu imaju površinski proteini-adhezini. Kolonizacija može trajati nekoliko tjedana prije nego dođe do odgovora imunog sustava domaćina. IgA proteaza razgrađuje IgA razvijen prilikom prijašnjeg kontakta te na taj način omogućava ponovnu adherenciju na epitel nazofarinksa istim sojem. U slučaju zdravog domaćina, *S. pneumoniae* će ostati u malom broju na sluznici te neće doći do daljnjih patoloških zbivanja, no u slučaju poremećene bakterijske flore, odnosno u slučaju kada količina virulentnih pneumokoka nadvlada obrambene mehanizme domaćina, doći će do širenja

pneumokoka u druge dijelove organizma kao što su srednje uho, sinusi ili plućne alveole . Obrambeni mehanizmi domaćina uključuju funkciju epiglotisa koji sprječava aspiraciju nazofaringealnog sekreta, refleks kašlja, mukocilijarni transportni sustav, neuotrofilne leukocite, alveolarne makrofage te sposobnost opsonizacije bakterija (Jamie K. Lemon, 2015) (Josip Begovac, 2007). Insuficijencija lokalnih mehanizama obrane vodi u širenje pneumokoknih bakterija u limfne čvorove iz kojih, u slučaju nedostatnosti imunog odgovora, dolazi do širenja u ostale dijelove organizma, rezultirajući bakterijemijom. Sposobnost izazivanja upale kod pneumokoka je najviše povezana s ranije spomenutom antifagocitnom aktivnošću polisaharida kapsule koji oblaganjem bakterije formiraju hidrofilni gel te sprječavaju ingestiju bakterije od strane fagocitnog sustava. Ostali faktori virulencije pneumokoka koče baktericidnu aktivnost leukocita te potpomažu virulenciji mikroorganizma (Smilja Kalenić, 2013). Neki serotipovi, kao što su 6A, 6B, 19F i 23F pokazuju veću sposobnost kolonizacije od drugih serotipova kao što su 1, 4, 7F i 14 , koji međutim, imaju veći invazijski potencijal. Osim sprječavanja fagocitoze pomoću kapsularnih polisaharida, *S. pneumoniae*, toksin pneumolizin sprječava otpuštanje komplementa vezajući IgG i CRP te time inhibirajući klasični put aktivacije komplementa. Pneumolizin također ima citolitičku aktivnost stvaranjem pora te je toksičan za okolne stanice i može uzrokovati direktnu ozljedu plućnog parenhima koja nije uzrokovana posredovanjem plućnih makrofaga ili drugih upalnih stanica već posve uzrokovana direktnim citolitičkim učinkom toksina na plućne stanice (Helen M. Marriott, 2007). IgA proteaza također sudjeluje u ograničavanju opsonizacije i fagocitoze te povećava adherenciju bakterije na epitel sluznica, djelujući proteolitički na već stvorene IgA molekule. Također, jedan od slabije istraženih načina izbjegavanja fagocitoze je stvaranje biofilma, što bi mogao biti važan mehanizam u sprečavanju fagocitoze bakterije u dišnim putevima ili drugim područjima, kao što je srednje uho. *S. pneumoniae* koristi vodikov peroksid kako bi uspostavio mikrookolinu nepovoljnu razvoju ostalih bakterija te uzrokovao njihovu eliminaciju. *S. pneumoniae* ima razvijeno više mehanizama pomoću kojih podnosi oksidativni stres kao što je superoksid-dismutaza koja razgrađuje peroksid u manje štetne komponente. *S. pneumoniae* time ima nekoliko faktora virulencije koji su uključeni u kolonizaciju, adherenciju, preživljavanje u nazofarinksu, indukciju upalnog procesa i degradaciju ekstracelularnog matriksa. Svi ti faktori virulencije ne oštećuju direktno tkivo već doprinose patogenosti pneumokoka i njegovoj invazivnosti (Cole J, 2014).

1.3.2. Klinička slika infekcije uzrokovane *S. pneumoniae*

Pneumokokne infekcije dijelimo u dvije skupine; mukozne infekcije u koje ubrajamo otitis, pneumoniju i sinuitis te invazivne bolesti kao što su bakterijemija, bakterijemična pneumonija, meningitis, pleuralni empijem, osteomijelitis, orbitalni celulitis, artritis, endokarditis, infekcije mekih tkiva i hemolitičko-uremijski sindrom (HUS). Invazivna pneumokokna bolest je čest razlog hospitalizacije djece u Hrvatskoj i svijetu, a najčešće se manifestira u obliku bakterijemije i bakterijemične pneumonije te rjeđe pleuralnog empijema i gnojnog meningitisa. Na pneumokoknu invazivnu bolest u djece posumnjamo u bolesnika kod kojih bolest nastupi naglo s visokom vrućicom i visokom leukocitozom (Markovinović, 2011). Većina slučajeva invazivne pneumokokne bolesti uzrokovana je ograničenim brojem serotipova pneumokoka (manje od 10) čija se infekcija može prevenirati pneumokoknim konjugiranim cjepivom, a time i smanjiti incidencija pneumokokne bolesti ne samo u dječoj, već i u odrasloj populaciji zbog smanjenog nazofaringealnog kliconoštva unutar populacije. (Tešović, 2011)

1.3.2.1. Mukozne infekcije uzrokovane *S.pneumoniae*

Tijekom prve tri godine života više od dvije trećine djece preboli najmanje jednu, a češće i nekoliko upala srednjeg uha. Upala srednjeg uha najčešći je oblik pneumokokne infekcije poglavito zbog kratkoće Eustahijeve tube, budući da pneumokok na taj način vrlo lako dođe iz koloniziranog nazofarinksa u srednje uho i uzrokuje infekciju. Zbog velikog broja kapsularnih polisaharida , infekcija srednjeg uha pneumokokom može se ponavljati više puta. (Kalenić, 2013) Akutna upala srednjeg uha očituje se općim simptomima kao što su vrućica, malaksalost i iritabilnosti, a od specijalnih simptoma nalazimo bol u uhu, nagluhost te rjeđe vrtoglavicu i nistagmus. Sekrecija gnojnog sadržaja iz zvukovoda nalazi se u slučaju perforacije bubnjića.

Pneumonija uzrokovana pneumokokom ima sliku teške akutne infekcije, a nastaje aspiracijom pneumokoka iz prethodno koloniziranog nazofarinksa koji zatim

putuje u alveole gdje biva fagocitiran od alveolarnih makrofaga i unesen u plućno tkivo. Dva su vodeća simptoma koji pobuđuju sumnju na pneumoniju, a to su vrućica i produktivni kašalj, uz koje mogu biti izraženi i opći simptomi. Često pneumoniji prethodi upala gornjeg dišnog sustava s kataralnim simptomima, a njen nastup je vrlo buran i iznenadan te praćen visokom vrućicom. U starijih osoba taj nastup ne mora biti buran, već temperatura može biti subfebrilnog karaktera, dok drugi respiratorni simptomi mogu u početku izostati. Najburniji i najiznenadniji nastup vidimo kod osoba koje su splenektomirane, imaju urođenu aspleniju ili hipospleniza m različita uzroka. Dijagnozu pneumonije najčešće sugerira već sam izgled bolesnika s vrućicom, dispnejom, kašljem i bolnošću u predjelu prsišta pri udisanju. Auskultacijom možemo pronaći bronhalno disanje, hropce, krepitacije ili pleuralno trenje iznad plućnog parenhima koje je zahvaćeno pneumonijom, dok perkusijom pronalazimo muklinu ili skraćenje plućnog zvuka na zahvaćenom području. U pneumokoknoj pneumoniji možemo pronaći brojne komplikacije koje mogu nastati u samom dišnom sustavu ili drugim sustavima organizma. Komplikacija koja se najčešće pojavljuje je pleuralni izljev čije prisustvo utvrđujemo ultrazvučnom ili rendgenskom pretragom.

S. pneumoniae može biti uzročnik sinuitisa, pogotovo ako je infekciji prethodila neka druga virusna infekcija. U prilog sinuitisu govore edem kapaka i gnojni iscjedak iz nosa koji je trajanja više od 7 dana. Širenjem gnoja iz etmoidnog sinusa može nastati preseptalni ili orbitalni celulitis koji se očituje edemom i crvenilom zahvaćenog oka uz urednu pokretljivost bulbusa. Infekcija može zahvatiti i vidni živac u slučaju da dođe do prodora eksudata unutar orbite što rezultira unutarnjom i vanjskom oftalmoplegijom koja ponekad zahtijeva kirurški zahvat. (Markovinović, 2011)

1.3.2.2. Invazivna pneumokokna bolest

Invazivna pneumokokna bolest (IPB) je definirana kao infekcija potvrđena izolacijom *S. pneumoniae* iz inače sterilnog mjesta kao što su krv i cerebrospinalni likvor. *S. pneumoniae* može biti uzročnik bakterijemije u imunokompetentnih i imunosuprimiranih pacijenata, a može nastati uz pneumokoknu pneumoniju ili bez njenog prisustva. Okultna pneumokokna bakterijemija je najčešći oblik invazivne pneumokokne bolesti u djece, a karakterizirana je febrilitetom s izolacijom

S.pneumoniae iz hemokulture bez jasnog ishodišta infekcije i često prisutnim simptomima infekcije dišnog sustava. (Markovinović, 2011) U velikom broju slučajeva je samoizlječiva, no u nekih bolesnika može biti uzrok daljnjih infekcija kao što su meningitis, artritis, peritonitis. U 20% bolesnika s pneumonijom nastaje prodor bakterija u krv te takve oblike nazivamo bakterijemičnom pneumonijom (Tešović, 2011) Također, bakterijemija može biti kasniji uzrok perikarditisa ili destruktivnoj infekciji zalistaka u obliku endokarditisa, što posljedično dovodi do insuficijencije srca i drugih komplikacija vezanih uz kardiovaskularni sustav.

Meningitis uzrokovan pneumokokom je najčešći bakterijski meningitis u odraslih, dok je u djece drugi po redu učestalosti (nakon meningokoknog). Posebnu sklonost razvoju pneumokoknog meningitisa pokazuju bolesnici s imunodeficijencijom ili frakturom baze lubanje. Iako se može javiti u osoba svih dobnih skupina, pneumokokni meningitis najčešće pogađa djecu mlađu od dvije godine i osobe starije od 65 godina. Kao i kod drugih oblika invazivne pneumokokne bolesti, tako i u pneumokoknog meningitisa, relativno ograničen broj serotipova uzrokuje većinu infekcija. Nakon savladavanja nespecifičnih mehanizama obrane i kolonizacije gornjeg dišnog sustava, pneumokok uzrokuje sistemsku invaziju i prolazak krvno moždane barijere (KMB) gdje inducira upalnu reakciju koja dovodi do oslobađanja upalnih medijatora: Interleukina 1 (IL 1), čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF alfa) i prostaglandina, što uz povećan prolazak leukocita kroz KMB uzrokovanu djelovanjem toksina i ostalih faktora virulencije pneumokoka uzrokuje masivnu upalnu reakciju. Bakterijski meningitis je potencijalno smrtonosna bolest koja se manifestira vrućicom, glavoboljom, fotofobijom, zakočenošću šije i promjenom neurološkog statusa pacijenta u obliku konfuzije, letargije, somnolencije, sopora i kome. Često može doći do razvoja žarišnih neuroloških ispada i nastanka konvulzija koji su posljedica upalnog vaskulitisa i tromboza te povećanja ICP-a. Kao komplikacije mogu se razviti subduralna efuzija, subduralni empijem, apsces, cerebrovaskularni inzult i hipertenzijski hidrocefalus.

Konstantno visoke incidencije govore u prilog da je invazivna pneumokokna bolest u djece vrlo važan javnozdravstveni problem, čije rješenje ne treba biti uzročna terapija antibioticima već prevencija pomoću ranog cijepljenja kako bi se posljedično smanjila incidencija i prevalencija pneumokoknih bolesti, pogotovo invazivnog oblika iste.

1.4. LIJEČENJE I PREVENCIJA INFEKCIJE UZROKOVANE *S. PNEUMONIAE*

1.4.1. Liječenje infekcije uzrokovane *S. pneumoniae*

Penicilin je od svog otkrića činio prvu liniju terapije protiv bolesti uzrokovanih *S. pneumoniae.* Na početku antibiotskog liječenja penicilinom svi sojevi pneumokoka imali su minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) do 0,02 mg/L. Godinama korištenja, pneumokok je razvio određenu rezistenciju na penicilin što u današnje vrijeme otežava liječenje. Osim penicilina, pneumokok je razvio rezistenciju i na druge antibiotike: rezistencija na sulfonamide je zabilježena 1943. godine, na tetracikline 1963. godine, eritromicin 1967. godine, kloramfenikol 1970. godine, a nakon toga i na drugu generaciju cefalosporina. Rezistencija na penicilin je uvjetovana promjenom bakterijskih proteina koji vežu penicilin (PBP) koji uzrokuju smanjenu sposobnost vezanja stanične stijenke bakterije s antibioticima i time smanjuju njihovu učinkovitost (Josip Begovac, 2007).

Svi izolati *S. pneumoniae* izolirani iz normalno sterilnih mjesta kao što su krv, zglobna tekućina, pleuralna tekućina ili CSL trebaju biti testirani na antibiotsku osjetljivost kako bi se odredio MIK penicilina, cefotaksima, ceftriaksona, klindamicina te kod izolata iz CSL-a, vankomicina i meropenema. Osjetljivost na antibiotike različito se tumači ovisno o tome je li pneumokok izoliran iz meningealnog ili ekstrameningealnog mjesta. Za penicilin koji se primjenjuje intravenski, a izoliran je iz nemeningealnog područja, osjetljivim se smatra svaki soj s MIK ≤ 2.0 μg/mL, intermedijarnim s MIK 4 μg/mL, a rezistentnim s MIK ≥ 8 μg/mL. Za one sojeve izolirane iz CSL, osjetljivim se smatra soj s MIK ≤ 0.06 μg/mL, a rezistentnim soj s MIK ≥ 0.12 μg/mL. Pri liječenju nemeningealne invazivne pneumokokne bolesti u djece starije od mjesec dana, rabimo 150-240 mg/kg doze penicilina G u intervalima svakih 4-6 sati, ili 50-75 mg/kg ceftriaksona u intervalima svakih 12-24 sata. Bolesnici često postaju afebrilni već 24-48 sati nakon parenteralne primjene penicilina, koja se nakon stabilizacije bolesnikova stanja može zamijeniti peroralnim oblicima, a samo liječenje traje od 7 do 10 dana. Kod bolesnika s izrazito teškom infekcijom u smislu

teške pneumonije, septičkog šoka, teške hipoksije ili mioperikardijalnih zbivanja u terapiju uključujemo vankomicin dok nalazi antimikrobne osjetljivosti ne ukažu na smjer promjene terapije. Kod meningealnih infekcija, terapiju treba započeti kombinacijom vankomicina s cefotaksimom ili ceftriaksonom zbog mogućnosti rezistencije *S. pneumoniae* na penicilin, cefotaksim ili ceftriakson u dozi 150-240 mg/kg penicilina G i 100 mg/kg ceftriaksona. (Kimberlin, 2015)

U sjevernoj Europi prevalencija intermedijarno osjetljivih i rezistentnih sojeva pneumokoka iznosi između 10 - 15%, dok u područjima južne Europe prevalencija intermedijarno osjetljivih i rezistentnih sojeva iznosi između 30 - 40% (Felmingham D, 2007). U Hrvatskoj zbog mlade dobi bolesnika, pohađanja kolektiva, slabe procijepljenosti populacije te zbog velike potrošnje antibiotika, raste rezistencija na određene antibiotike te je na penicilin visoko rezistentno 2% izolata, a 28% izolata pokazuje intermedijarnu osjetljivost. Visoka je rezistencija na makrolide (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) koja iznosi 37%. *S. pneumoniae* pokazuje rezistenciju na kotrimoksazol i tetracikline koja iznosi 29% i 23% intermedijarnih te po 2% visoko rezistentnih sojeva za oba navedena antibiotika. (Tambić Andrašević, 2012). U Hrvatskoj je rezistencija na ceftriakson vrlo malena ili nikakva te je on i dalje siguran izbor u terapiji invazivne pneumokokne bolesti u hrvatske djece (Guzvinec M, 2008).

1.4.2. Prevencija pneumokokne bolesti

Uporaba pneumokoknog cjepiva datira od 1911. godine kada se upotrebljavala suspenzija mrtvih pneumokoka kako bi se prevenirale pneumokokne pneumonije u rudara u Južnoj Africi (Begovac, 2007). Uporaba penicilina smanjila je potrebu za cjepivom, no sve učestalija i raširenija pojava rezistencije pneumokoka na penicilin, koja u budućnosti može dovesti do širenja bolesti epidemijskog karaktera, primjenu cjepiva i njegove nove mogućnosti čini sve aktualnijima. Kako bi se osigurala prevencija pneumokoknih bolesti, pogotovo invazivnih oblika, potrebne su točne evaluacije distribucije pneumokoknih sojeva u različitim regijama.

Prvo cjepivo nastalo od kapsularnih polisaharida - PPV23, posljednja verzija poznata kao Pneumovax 23, poticalo je stvaranje protutijela na pneumokok koja potiču opsonizaciju i fagocitozu te samim time smrt bakterije. Pneumokokno

konjugirano cjepivo (PCV) je cjepivo koje je nastalo konjugiranjem polisahardnih molekula u različitom broju na rekombinantnu netoksičnu varijantu difteriodnog toksina. U uporabi se koristi Prevenar, heptavalentno cjepivo koje sadrži polisaharide sedam najčešćih serotipova (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F), Synflorix koji je dekavalentno cjepivo koje sadrži polisaharide deset najčešćih serotipova uzročnika pneumokokne bolesti (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F) i Prevenar 13, tridekavalentno cjepivo koje sadrži trinaest polisaharida najčešćih uzročnika pneumokokne bolesti (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F) koje je kao i ostala konjugirana pneumokokna cjepiva primarno namijenjeno prevenciji pneumokokne bolesti u djece, a od kolovoza 2014. preporučuje se za cijepljenje starijih od 65 godina. Imunizacija cjepivom PPV23 ne inducira imunološko pamćenje te samim time ne utječe na smanjenje incidencije nazofaringealne kolonizacije pneumokokom. (David W. Kimberlin, 2015) Cjepivo se injicira intramuskularno u dozi od 0,5 mL, a jedina kontraindikacija je preosjetljivost na sastojke cjepiva.

U SAD-u, PCV13 se preporuča djeci između 2 i 59 mjeseci starosti, a cijepljenje se provodi četirima dozama koje se apliciraju u dobi od 2, 4, 6, i 12 mjeseci. Djeca između 6 i 18 godina, koja prethodno nisu primila PCV13, a imaju povećan rizik za invazivnu pneumokoknu bolest zbog anatomske ili funkcionalne asplenije, HIV infekcije, kohlearnog implantata ili drugih rizičnih čimbenika, preporuča se jedna doza PCV13 cjepiva nakon koje slijedi doza PPV23 s minimalnim odmakom od 8 tjedana (David W. Kimberlin, 2015). Skupine koje su rizične za razvijanje pneumokokne bolesti u općoj populaciji te im se svakako preporuča cijepljenje su i sve osobe starije od 65 godina, osobe starije od 2 godine s kroničnim bolestima poput dijabetesa, KOPB-a, ciroze jetre, kronične bubrežne insuficijencije, itd. Cijepljenje se također preporuča osoba s oštećenim imunosnim sustavom, poput osoba s HIV/AIDS-om, splenektomiranim osobama, osobama s asplenijom, srpastom anemijom, limfomom, Hodgkinovom bolesti, limfatičnom leukemijom, multiplim mijelomom i osobama u kojih je prethodila transplantacija organa. Nakon uvođenja PCV-7 u univerzalni progam imunizacije djece u SAD-u, rezistencija uzročnika IPB-a na penicilin smanjila se 81%, a rezistencija na makrolide za 80%, u djece mlađe od dvije godine (Daniel J. Isaacman, 2010). U Poljskoj gdje je procijepljenost djece u jednoj manjoj regiji iznosila 99%, hospitalizacija zbog radiološki potvrđene pneumonije u skupini djece do godinu dana, pala je za 65%, a u skupini djece od 2

do 4 godine, za 23%.(Prymula R, 2011). U Hrvatskoj, 85% uzročnika IPB-a, uzrokovanih penicilin rezistentnim sojevima moglo bi se moglo prevenirati uporabom PCV7 cjepiva budući da je većina uzročnika IPB-a u Hrvatskoj uzrokovana serotipovima 14, 6B, 18C i 23F. Ranom prevencijom, odnosno cijepljenjem konjugiranim kapsularnim polisaharidima protiv malenog broja serotipova koji uzrokuju pneumokoknu bolest, može doći do smanjenja incidencije bolesti zbog visoke procijepljenosti populacije. Indirektan učinak bi bio smanjenje rezistencije antibiotika koje koristimo u liječenju, poglavito penicilina, makrolida i cefalosporina treće generacije, budući da bi se smanjila njihova uporaba pri liječenju. Visokom procijepljenosti bi se također smanjila prevalencija nazofaringealne kolonizacije pneumokokom unutar čitave populacije, što bi indirektno utjecalo na ukupni pobol od pneumokoknih infekcija u populaciji, tj. I među pripadnicima dobnih skupina koje nisu primile cjepivo.

2. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je prikazati problematiku invazivne pneumokokne bolesti u djece i adolescenata, starosti do 18 godina, , analizom podataka dobivenih od bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01.01.2011 do 31.12.2013 godine.

Specifični ciljevi rada jesu:

- prikazati medijan dobi bolesnika u promatranom razdoblju
- prikazati vrijeme primitka na liječenje, s pretpostavkom da se pneumokokna bolest češće razvija u zimskim mjesecima
- prikazati raspodjelu kliničkih sindroma invazivnih oblika pneumokokne bolesti (bakterijemija/sepsa, bakterijemična pneumonija, bakterijski meningitis) u promatranom razdoblju
- procijeniti epidemiološke značajke kao što su cijepljenje protiv pneumokoka te boravak u kolektivu
- prikazati raspodjelu serotipova sojeva pneumokoka s pretpostavkom da mali broj sojeva uzrokuje invazivne oblike pneumokokne bolesti
- analizirati „pokrivenost“ serotipova – uzročnika bolesti u postojećim cjepivima PCV10 i PCV13

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovom radu analizirano je 67 ispitanika koji su liječeni u dnevnoj bolnici, jedinici intenzivnog liječenja ili odjelima Zavoda za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 1. siječnja 2011. godine do 31. prosinca 2013. godine. Analizom su obuhvaćeni svi bolesnici s pneumokokom izoliranim iz primarno sterilna mjesta mlađi od 18 godina. Tijekom analize, za svakog bolesnika prikupljeni su osnovni podaci (dob, spol), klinička dijagnoza, vrijeme hospitalizacije, pohađanje kolektiva, epidemiološki podaci o bolesti bliskih srodnika, podaci o redovnom cijepljenju i cijepljenju protiv pneumokokne bolesti.

3.2. Dokaz *S. pneumoniae* u krvi i/ili likvoru

Dokaz o prisutnosti *S. pneumoniae* u inače sterilnim mjestima, krvi i/ili likvoru, postoji za svih 67 ispitanika. Na tim uzorcima određen je serotip pojedinačnog soja *S. pneumoniae*. Od 67 izolata, podaci o točnom serotipu postoje za 55 ispitanika budući da je dio sojeva uginuo ili podaci nisu dostupni analizi.

3.3. Način obrade podataka

Statistički izračuni provedeni su pomoću programa Excel (Office 2010), uz korištenje sljedećih formula:

za srednju vrijednost: (X= i=1NXiN= X1+X2…+XNN, pri čemu je N broj ispitanika, a x_i dob pojedinog ispitanika),

medijan (Me=L1+N2-i=1mimed×i, pri čemu je L_1 - donja prava granica medijanog razreda, N/2 - polovina elemenata statističkog niza, i=1mi - zbroj svih apsolutnih frekvencija do medijalnog razreda, ne uključujući medijalni razred, med - apsolutna frekvencija medijalnog razreda, *i* - veličina medijanog razreda),

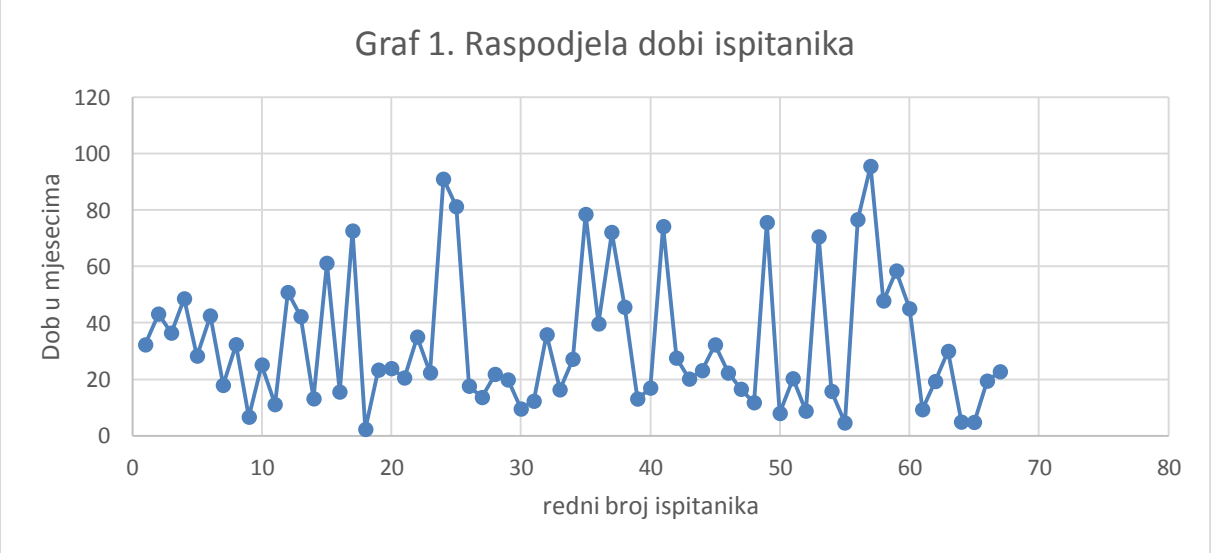
te postotak kao udio ispitivane varijable u ukupnom broju ispitanika kako bi se prikazala raspodjela pneumokokne bolesti tokom godine, udio procijepljenih ispitanika ili onih koji pohađaju kolektiv.

Statistička analiza provedena je u MedCalc 15.06 aplikaciji za Windows verziju 7.0.

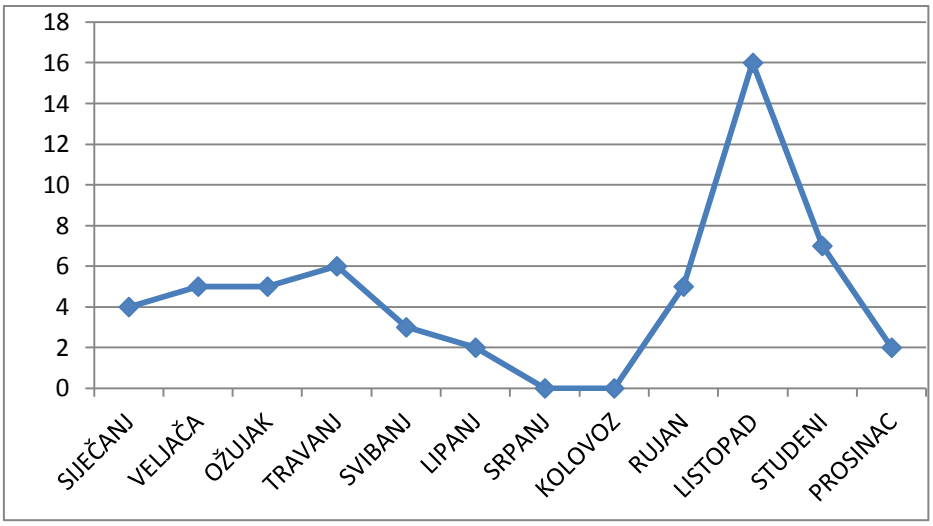
4. REZULTATI

Od ukupno 67 ispitanika, njih 32 (47,76%) je muškog spola, a 35 (52,24%) ženskog spola. Odnos ukupnog broja muških ispitanika prema ženskim ispitanicima iznosi 1:1,09.

Srednja dob svih ispitanika jest 32 mjeseca, medijan 23 mjeseca, a raspon dobi od 2 mjeseca do 96 mjeseci, odnosno 8 godina. Unutar prve kvartile se nalaze ispitanici mlađi od 16 mjeseci starosti, unutar druge kvartile ispitanici mlađi od 24 mjeseca starosti, a unutar treće kvartile ispitanici mlađi od 44 mjeseca starosti, tj. 3 godine i 8 mjeseci.

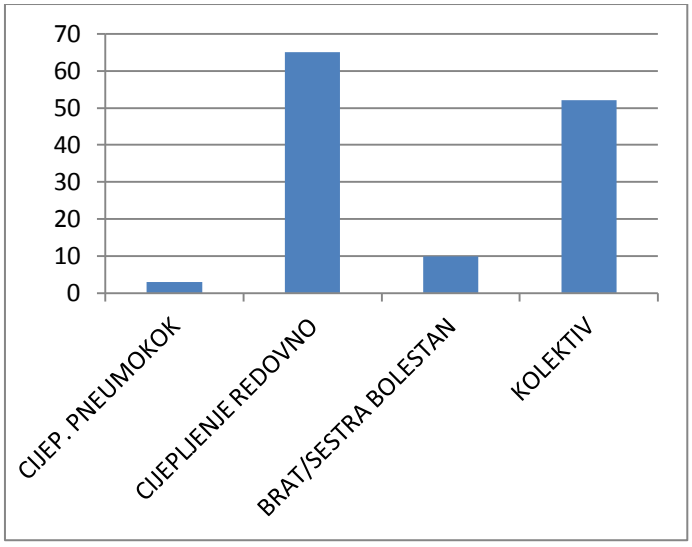


Najveći broj ispitanika liječen je u mjesecu listopadu, 16 bolesnika, odnosno 23,86%. U ljetnim mjesecima(lipanj, srpanj, kolovoz) liječeno je samo 2 bolesnika, odnosno 2.98%.



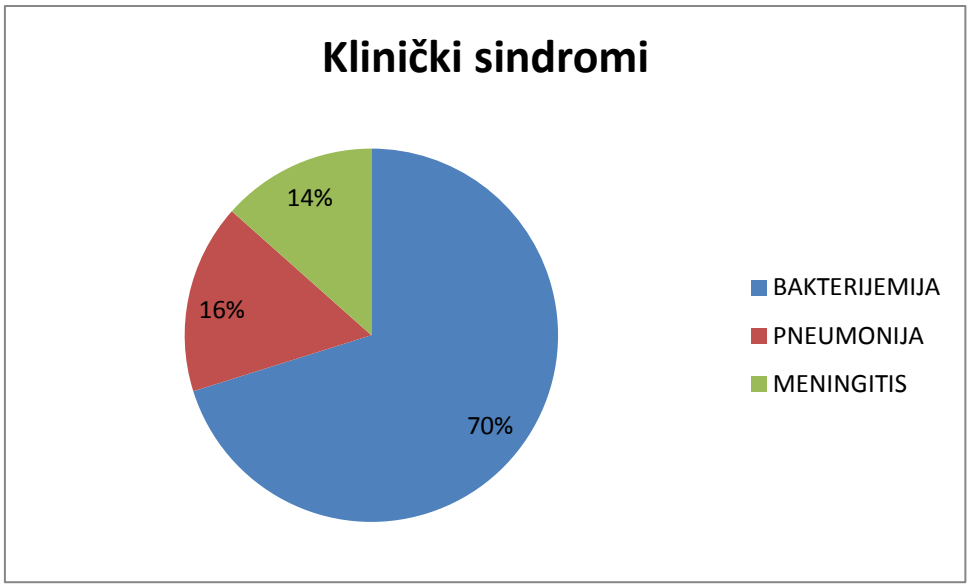
Graf 2. Raspodjela primitka u bolnicu prema mjesecima

Redovno cijepljeno, prema kalendaru cijepljenja, je 65 od 67 bolesnika, tj. njih 97%. 3 ispitanika (4,5%) koja su razvila bolest cijepljeni su cjepivom protiv pneumokoka, od kojih su dva ispitanika razvila bakterijemiju, a jedan ispitanik bakterijemičnu pneumoniju. Za 10 je ispitanika (15%) u epidemiološkoj anamnezi navedeno da brat ili sestra također pokazuju znakove bolesti. 52 ispitanika, odnosno 77,61%, pohađaju određen oblik kolektiva u obliku dječjeg vrtića ili jaslica.



Graf 3. Cijepljeni bolesnici, pohađanje kolektiva i bolesna braća i/ili sestre

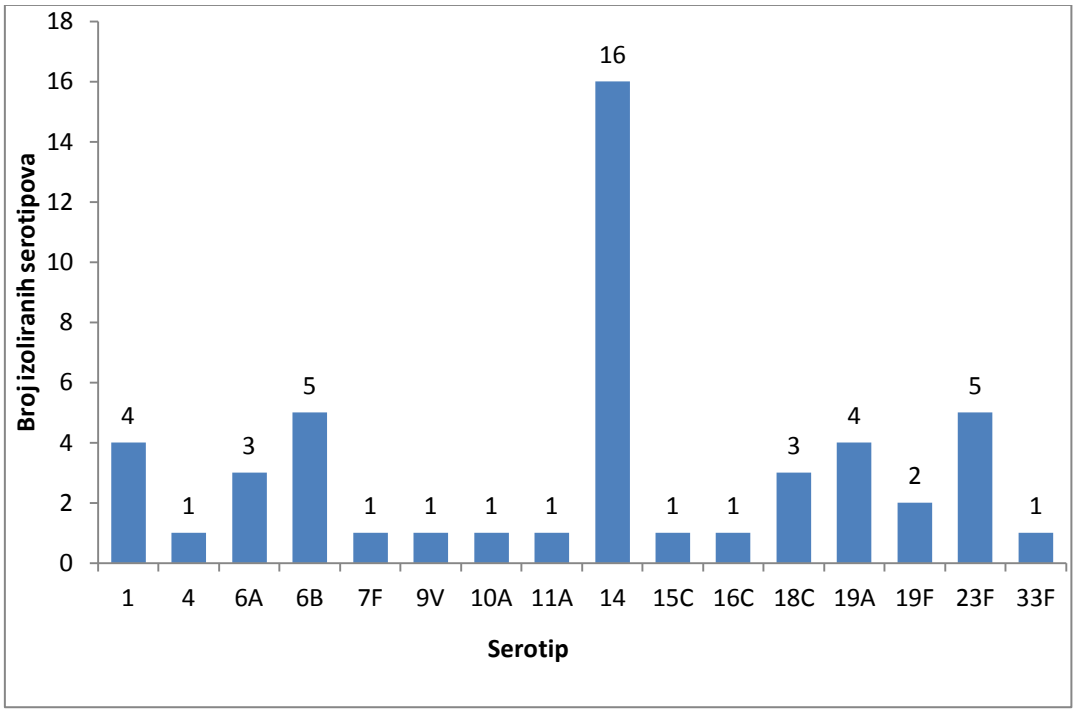
Od 67 bolesnika, njih 47 (70%) je imalo dijagnozu bakterijemije, 11 bolesnika (16%), se prezentiralo s kliničkom slikom bakterijemične pneumonije. 9 bolesnika (14%), se prezentiralo s kliničkom slikom bakterijskog meningitisa.



Graf 4. Prikaz kliničkih sindroma u bolesnika

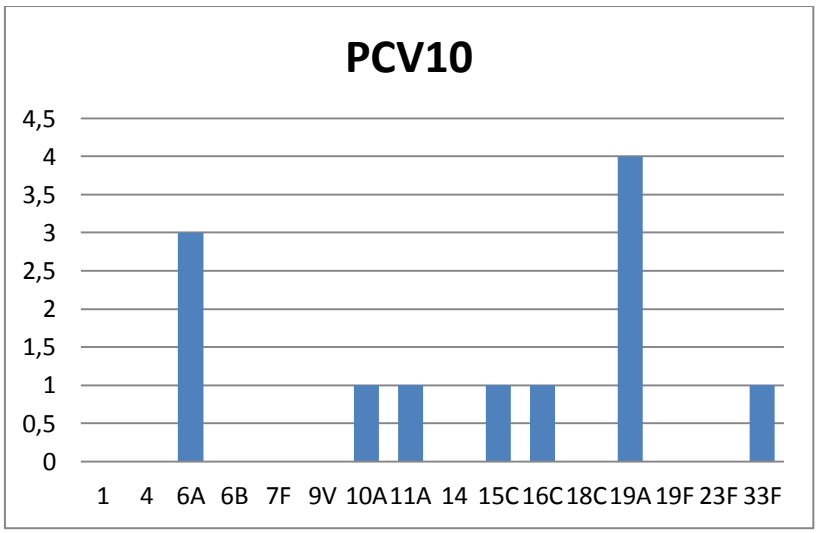
Poboljšanje stanja postignuto je u 63 bolesnika (94%), 4 su bolesnika preminula, 2 muškog i 2 ženskog spola. Redom su to bili bolesnici koji su razvili tešku kliničku sliku meningoencefalitisa i sepse. Jedan preminuli bolesnik rođen je kao prematurus, dok je jedan bolesnik imao malignu bolest - rabdomiosarkom. Ostala dva preminula bolesnika nisu imala nikakve rizične čimbenike. 66 ispitanika je liječeno antibiotikom, dok je za jednog ispitanika koji se prezentirao bakterijemom, odbijeno liječenje od strane roditelja te je kod njega došlo do samoizlječenja.

Podaci o serotipu dostupni su za 55 ispitanika budući da je dio sojeva uginuo pri odmrzavanju te za dio ispitanika nije provedena serotipizacija. 5 sojeva je klasificirano kao NV (non-vaccine type). Ukupna razdioba serotipova je prikazana u potonjoj tablici, a najveću učestalost pokazuje serotip 14, izoliran ukupno 16 puta. Od četiri preminula bolesnika za jednog nema podataka o serotipu, u dva preminula je izoliran serotip 19A pneumokoka, a u jednog serotip 14. Pneumokok serotipa 19A, u svim slučajevima u kojima je izoliran iz krvi ili likvora bolesnika, bio je uzročnik bakterijskog meningitisa i kliničke slike teške sepse.

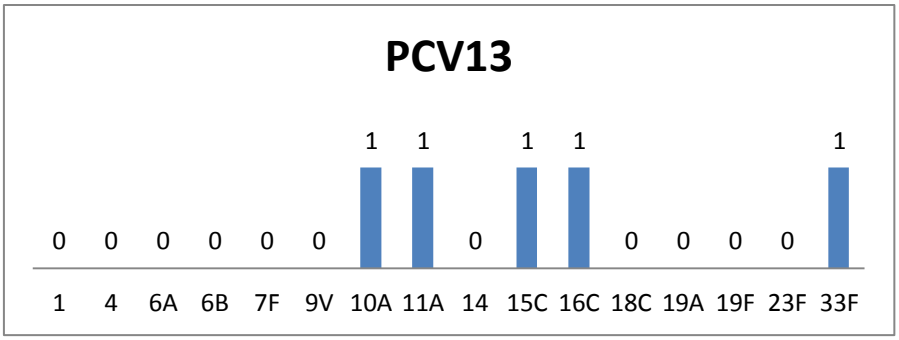


Graf 5. Raspodjela izoliranih serotipova u bolesnika

Daljnjom analizom dostupnih serotipova te uspoređujući sa serotipovima koji se pronalaze unutar cjepiva PCV10 (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F) i PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, i 23F), pokazano je da bi se cjepivom PCV10 moglo prevenirati 38 (70%) slučajeva, a cjepivom PCV13, 45 (82%) slučajeva od ukupnog broja od 55 serotipova u koje su uključeni i *non-vaccine* serotipovi(5).

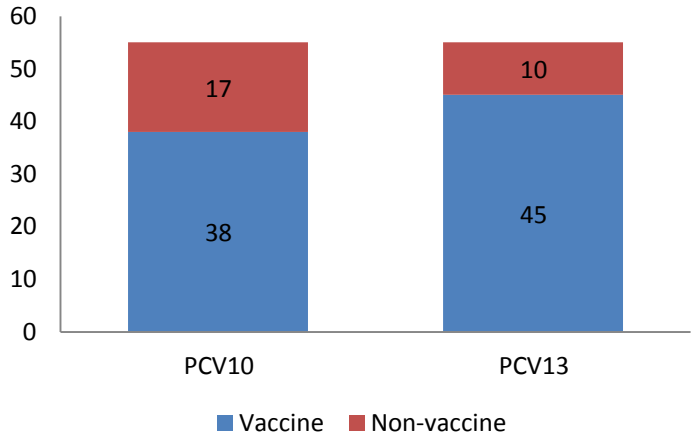


Graf 6. Prikaz serotipova koji nisu sadržani unutar cjepiva PCV10

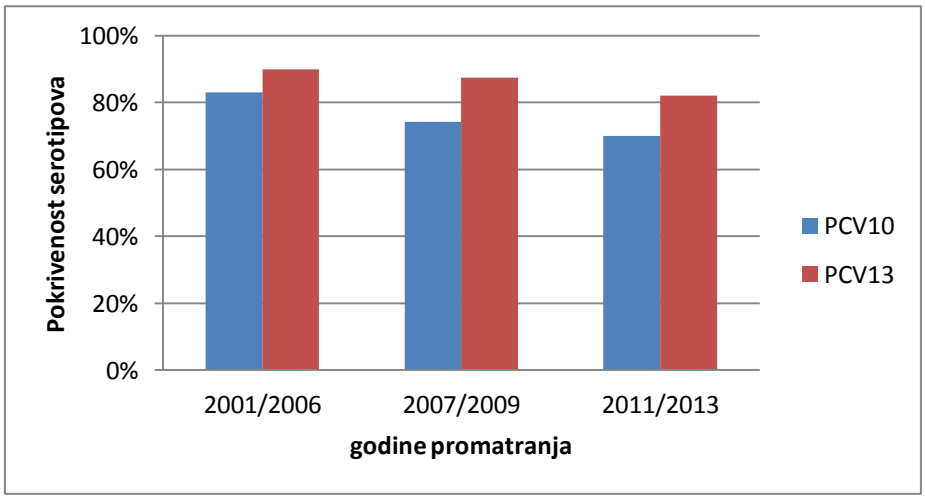


Graf 7. Prikaz serotipova koji nisu sadržani unutar cjepiva PCV13

PCV10 cjepivo ne sadrži serotipove protiv 12 serotipova iz ove analize, a PCV13 cjepivo ne sadrži serotipove protiv 5 serotipova iz ove analize, uz 5 *non-vaccine* serotipova u ukupnom uzorku.



Graf 8. Usporedba cjepiva PCV7 i PCV10



Graf 9. Usporedba pokrivenosti uzročnika IPB-a, u tri razdoblja, za cjepiva PCV10 i PCV13

5. RASPRAVA

Prema rezultatima ovog rada invazivna pneumokokna bolest podjednako pogađa mušku i žensku djecu, njihov omjer je praktički jednak (1:0,91) te spol prema ovim podacima ne predstavlja rizični čimbenik za nastanak bolesti. Medijan dobi u djece koja su razvila invazivnu pneumokoknu bolest iznosi 23 mjeseca što ukazuje na moguće promjene u kalendaru cijepljenja budući da se unutar prve kvartile nalaze bolesnici mlađi od 16 mjeseci, a unutar treće bolesnici mlađi od 44 mjeseca. Najveći broj hospitalizirane djece nije, prema očekivanjima, zabilježen tijekom najhladnijih mjeseci u godini (studenti, prosinac, siječanj), već je mjesec u kojem je registrirano najviše bolesnika, listopad (23% bolesnika). U toplijim mjesecima skoro pa i nije bilo slučajeva invazivne pneumokokne bolesti. U ljetnim mjesecima (svibanj, lipanj, srpanj) zabilježena su samo dva slučaja invazivne pneumokokne bolesti, tako da se može tvrditi da invazivna pneumokokna bolest svakako prevladava u hladnijim mjesecima, no niska temperatura vjerojatno nema izravan učinak na povećanje incidencije. Usporedbe radi, u 12-godišnjem praćenju u razdoblju 1999. – 2010. od ukupno 143 hospitalizirane djece u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, mjesec s najviše hospitalizacija bio je ožujak sa 16.8% hospitalizacija, no također je pokazano da se u toplijim mjesecima smanjuje broj hospitalizacija zbog invazivne pneumokokokne bolesti te da je on viši u hladnijim mjesecima (Markovinović, 2011).

Boravak u kolektivu registriran je u 78%naših ispitanika. Dječji kolektivi doprinose pojačanoj izmjeni infektivnog sekreta, olakšavaju kapljični prijenos bakterija s djeteta na dijete, pogotovo u hladnijim mjesecima u sezoni gripe te ne čudi da je većina ispitanika koja su razvila bolest pohađala kolektiv. 15% bolesnika je u epidemiološkoj anamnezi navelo da u kućanstvu brat i/ili sestra također pokazuju znakove respiratorne bolesti te taj podatak također ide u prilog povećanoj mogućnosti zaraze pneumokokom unutar zatvorene zajednice ljudi. 3 bolesnika bila su cijepljenja protiv pneumokoka heptavalentnim cjepivom PCV7 koje sadrži serotipove 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F, no infekcija je u sva tri slučaja uzrokovana serotipom koji se ne nalazi u tom cjepivu. U prvom slučaju bolest je uzrokovana serotipom 23A koji se ne nalazi niti u PCV10 i PCV13, u drugom uzročnik je bio serotipa 7F kojeg već možemo naći u cjepivu PCV10. Za trećeg ispitanika je serotip označen kao *non-vaccine type.*

Većina bolesnika, njih 70%, prezentiralo se vrućicom, tresavicom te blaže do jače izraženim respiratornim simptomima te su se nakon izolacije *S.pneumoniae* iz hemokulture vodili pod dijagnozom bakterijemije, uz nekoliko težih slučajeva koji su razvili kliničku sliku sepse. Liječenje je provođeno ceftriaksonom te je u svim slučajevima bilo uspješno, rezultiralo poboljšanjem i nestankom kliničkih simptoma bolesti. U većini slučajeva (70%) liječenje je nakon terapije ceftriaksonom nastavljeno amoksicilinskim sirupom uz nadzor roditelja. U jednom slučaju su roditelji odbili liječenje antibiotikom te je zaključeno da se radilo o prolaznoj samoizlječivoj bakterijemiji s . 11 bolesnika (16%) prezentiralo se kliničkom slikom bakterijemične pneumonije s izraženim respiratornim simptomima. Izolacijom *S. pneumoniae* iz krvi te potvrđenim plućnim upalnim infiltratom rendgenskom snimkom ustanovljeno je da se radi o bakterijemičnoj pneumoniji te se pristupilo liječenju ceftriaksonom uz suportivnu terapiju. U većini slučajeva liječenje je provođeno u odjelima Zavoda, a u svim slučajevima je došlo do poboljšanja osnovne bolesti. 9 bolesnika se prezentiralo kliničkom slikom bakterijskog meningitisa što predstavlja značajno povećanje u usporedbi s dosadašnjim analizama, gdje je bakterijski meningitis činio 3% bolesnika u djece od 0-14 godina u analizi 128 pneumokoknih sojeva (Tešović, 2011). Mogućnost povećanog broja meningitisa kao kliničkog sindroma pronalazim u tome da je ovaj uzorak bolesnika relativno manji nego u dosadašnjim analizama te da je puno veći udio mlađih bolesnika u ovom uzorku. No, to je svakako podatak kojeg treba ispitati na većem broju bolesnika. Sva četiri smrtna ishoda bila su uzrokovana bakterijskim meningitisom praćenim znakovima teške sepse. U prvom slučaju radilo se o bolesnici iz nekontrolirane blizanačke trudnoće rođene uz Apgar 0/2/5 koja je od rođenja bila općeg poremećenog stanja praćenog konatalnom CMV infekcijom. Iz krvi bolesnice je izoliran pneumokok rezistetan na penicilin i ceftriakson te je već drugog dana boravka u Klinici preminula zbog posljedica teškog purulentnog pneumokoknog meningitisa i pseudomonasne sepse. Kod drugog preminulog bolesnika se također radilo o teškom purulentnom meningitisu i teškoj sepsi, a iz hemokulture je izoliran pneumokok intermedijarno osjetljiv na penicilin, a rezistentan na makrolide. U trećeg bolesnika radilo se o širenju primarne maligne bolesti komplicirane meningoencefalomijelitisom te je smrtni ishod nastupio također vrlo brzo od primitka na odjel. U posljednjem smrtnom ishodu također se radilo o teškom akutnom meningoencefalitisu i sepsi uzrokovanima pneumokokom te je unatoč antimikrobnoj terapiji i osjetljivom izolatu *S.pneumoniae* na antibiotike, završilo letalnim ishodom.

84% invazivnih pneumokoknih bolesti u ovoj analizi uzrokovano je sa samo 8 serotipova (1, 6A, 6B, 14, 18C, 19A, 19F i 23F), što nam govori u prilog o malom broju invazivnih serotipova uzročnika bolesti. Najveću incidenciju pokazao je serotip 14 koji je uzročnik 28% bolesti u ovoj analizi. Cjepivo PCV10 „pokriva“ 70% serotipova koji uzrokuju IPB u ove djece, a PCV13, 82% uzročnika bolesti. U usporedbi s prijašnjim analizama, u promatranom razdoblju od 2001-2006 PCV10 pokrivao je 83% izolata, a PCV13 90% izolata. U razdoblju od 2007-2009 PCV10 pokrivao je 74,2% izolata, a PCV13 87,5% izolata. (Tešović, 2011) Trend povećanja pojedinih invazivnih serotipova kao što je 19A je vidljiv, budući da je u promatranju iz 2001/2005/2006 iznosio 5% izolata, u analizi 2007-2009 11.5% izolata, a u ovoj 8% izolata, nešto manje od prijašnje analize. Iz ove usporedbe vidljivo je da trend „pokrivenosti“ serotipova kroz razdoblje od 15 godina polagano pada, no da se cjepivom može prevenirati najveći dio invazivne pneumokokne bolesti u djece.

6. ZAKLJUČAK

Invazivna pneumokokna bolest predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem među hrvatskom djecom, a ne samo među rizičnim skupinama bolesnika, kojima se trenutačno preporuča cijepljenje protiv pneumokoka. Većina slučajeva IPB-a u djece u Hrvatskoj uzrokovana je malim brojem invazivnih serotipova i može se prevenirati cijepljenjem pomoću već postojećih cjepiva. Unatoč tome postoji evidentan pad pokrivenosti serotipova promatranih cjepiva zbog fenomena zamjene serotipova te je potrebno evaluirati učinak novijih registriranih cjepiva na seroepidemiologiju hrvatskog područja. Povećanom procijepljenošću populacije smanjila bi se incidencija pneumokokne bolesti u čitavoj populaciji te treba nastaviti seroepidemiološku analizu i razmisliti o univerzalnom cijepljenju protiv pneumokokne bolesti.

7. ZAHVALE

Najljepše se zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Goranu Tešoviću na strpljenju, podršci i stručnosti koju mi je pružio u pisanju ovog rada.

Zahvaljujem se prim. Elviri Čeljuski-Tošev, voditeljici arhive Klinike i Ivi Butić, dr. med., specijalistici medicinske mikrobiologije i parasitologije, na potrebnim podacima koje bi sam vrlo teško prikupio, a uvelike su pripomogli.

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

Na kraju se želim i zahvaliti svojim roditeljima, bez čijeg odricanja, podrške i saznanja da su uvijek uz mene, ne bih bio ovdje gdje sam danas

8. LITERATURA

Anupam Pande, S. N. (2012). The Incidence of Necrotizing Changes in Adults With Pneumococcal Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, str. 10-16.

Arjana Tambić Andrašević, T. T.-J. (2012). *Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2012. godini.* Akademija medicinskih znanosti Hrvatske.

Begovac, D. B. (2007). *Infektologija.* Zagreb: Profil International.

Black S, S. H. (2000). Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* , str. 187-95.

CDC. (April) 2015). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition. str. 2.

Cole J, A. J. (2014). The role of macrophages in the innate immune response to Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus: mechanisms and contrasts. *Adv Microb Physiol*, str. 125-202.

D, F. (2007). Regional trends in b-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among Streptococcus pneumoniae isolates. *J Infect*, str. 111.119.

Daniel J. Isaacman, E. D. (2010). Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *International Journal of Infectious Diseases*, str. 197-209.

David W. Kimberlin, M. T. (2015). Red Book. str. 626.638.

DM, M. (February J Infect Dis). Pneumococcal serotypes and virulence. str. 477-8.

Dr William P Hausdorff, G. S. (2001). Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *The Lancet*, str. 950-952.

Guzvinec M, T. G.-A.-L. (2008). The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Croatian children. *Med Sci Monit.*, str. 59-64.

Helen M. Marriott, P. G. (2007). Contrasting roles for reactive oxygen species and nitric oxide in the innate response to pulmonary infection with Streptococcus pneumoniae. *Vaccine*, str. 2485–2490.

Jamie K. Lemon, J. N. (January 2015). Degradation Products of the Extracellular Pathogen Streptococcus pneumoniae Access the Cytosol via Its Pore-Forming Toxin. *mBio*, str. 2110-14.

Jounblat, R. K. (2003). Pneumococcal behavior and host reponses during bronchopneumonia are affected differently by th ecytolitic and complement-activating activities of pneumolysin . *Infection and Immunity*, str. 1813-1819.

Kalenić, s. (2013). *Medicinska Mikrobiologija.* Zagreb: Medicinska naklada.

Knezović, Č.-T. K. (2011). Invazivne bakterijske bolesti - Prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv Haemophilusa Influenzae tipa B. *Paediatr Croat*, str. 91-97.

Markovinović. (2011). Klinička slika invazivne pneumokokne bolesti u djece. *Paediatr Croat*, str. 81-90.

Practices, A. C. (2000). Impact of universal infant immunization with pneumococcal (Streptococcus pneumoniae) conjugate vaccines in the United States. *MMWR Recomm Rep*, str. 1-35.

Prymula R, C. R. (2011). Paediatric pneumococcal disease in Central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, str. 1311-20.

Tešović, G. T.-A. (2011). Invazivna pneumokokna bolest u djece. *Paediatr Croat*, str. 75-80.

Zissis NP, S. V. (2004). Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae causing invasive infections and acute otitis media in children. *Eur J Pediatr*, str. 364-8.

9. ŽIVOTOPIS

MARIO MAŠIĆ

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Mario Mašić

Datum i mjesto rođenja: 17. prosinac 1990., Đakovo, RH

Adresa: Dragutina Domjanića 67, 31400 Đakovo, RH

Telefon: 091/ 4593 637

e-mail: mmasic2@gmail.com

OBRAZOVANJE

Redovno školovanje

2009. – 2015.	Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, doktor medicine
2005. – 2009.	Opća gimnazija „Antun Gustav Matoš“ Đakovo
1997. – 2005.	Osnovna škola „Vladimir Nazor“ Đakovo

USPJEH U DOSADAŠNJEM FAKULTETSKOM ŠKOLOVANJU

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Posebna Dekanova nagrada u akademskoj godini 2011/2012

Posebna Rektorova nagrada u akademskoj godini 2014/2015

Prosjek ocjena u dosadašnjem studiju: 4.4

ZAPOSLENJA

Ministarstvo zdravlja – Nacionalni transplantacijski koordinator (NTK) u programu transplantacija Ministarstva zdravlja, veljača 2014. – trenutno zaposlen

Središnja Medicinska knjižnica (SMK), srpanj 2012. – veljača 2015. godine – dežurni knjižničar

DODATNE AKTIVNOSTI

Edukacija:

Polaznik radionice „Tissue donation and recovery after death“ unutar IPA projekta „Strenghtening the Instituitonal Capacity for Blood, Tissues and Cells IPA 2009“ 4. – 7.11.2014 godine

Medicinski fakultet:

Član Dekanskog kolegija u akademskoj godini 2014/2015

Član Fakultetskog vijeća od 2013. – 2015. godine

Studentski zbor:

Predsjednik Studentskog zbora Medicinskog fakulteta 2014/2015

Član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta od 2013. – 2015.

Organizacija:

Provođenje testiranja za studente šeste godine studija Medicinskog fakulteta unutar Centra za planiranje zanimanja u biomedicini i zdravstvu u 2015. godini

Član Organizacijskog odbora „Simpozij o palijativnoj skrbi“, održanog 12. - 13. prosinca 2014. godine u Požegi

Član Organizacijskog odbora „Simpozij vojne i krizne medicine“, održanog 6. - 7. prosinca 2013. Godine u Požegi

Predsjednik Organizacijskog odbora „CROSS 9 – CROatian Student Summit“, međunarodnog znanstvenog kongresa studenata i mladih znanstvenika biomedicinskih fakulteta, održanog 20. – 23. ožujka 2013. godine u Zagrebu

Koordinator i voditelj radionica o prevenciji međuvršnjačkog nasilja unutar projekta „Budi cool, ne budi bully“ 2012., 2013. i 2014. godine u osnovnim i srednjim školama u požeško – slavonskoj županiji

Voditelj akcija mjerenja tlaka i šećera na području Zagreba i Požege unutar projekta „Izmjerimo tlak“ u suradnji Hrvatskog društva za prevenciju moždanog udara i Udruge narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ od 2012. – 2015. godine u više navrata

Organizator projekta „Dan otvorenih vrata Medicinskog fakulteta“ od 2012. - 2015. godine

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 jezik, aktivno u govoru i pismu

njemački jezik, pasivno u govoru i pismu