Pneumokokne bolesti kod djece

Anić, Doris

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:934917

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

University North Digital Repository

Sveučilište Sjever

Završni rad br. 1547/SS/2022

Pneumokokne bolesti kod djece

Doris Anić, 4236/336

Varaždin, kolovoz 2022. godine

Sveučilište Sjever

Odjel za Biomedicinske znanosti

Završni rad br. 1547/SS/2022

Pneumokokne bolesti kod djece

Student

Doris Anić, 4236/336

Mentor

Izv. prof. dr.sc. Tomislav Meštrović

Varaždin, kolovoz 2022. godine

Sveučilište Sjever
Sveučilišni centar Varaždin
104. brigade 3, HR–42000 Varaždin

Prijava završnog rada

Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za sestrinstvo

STUDIJ preddiplomski stru ni studij Sestrinstva

PRISTUPNIK Doris Anić | MATIČNI BROJ 4236/336

DATUM 30.06.2022. | KOLEGIJ Mikrobiologija s parazitologijom

NASLOV RADA Pneumokokne bolesti kod djece

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU Pneumococcal disease in children

MENTOR Izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović | ZVANJE Izvanredni profesor

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. Sanja Zember, dr. med., viši predavač, predsjednik Povjerenstva
2. Izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor
3. Izv. prof. dr. sc. Marijana Neuberg, član
4. Tina Cikač, mag. med. techn., predavač, zamjenski član
5.

Zadatak završnog rada

BROJ 1547/SS/2022

OPIS

Pneumokokne bolesti su potencijalno životno ugrožavajuće bolesti uzrokovane bakterijom Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae) koje se izuzetno često javljaju kod dojenčadi i male djece. Mogu se podijeliti na neinvazivne i invazivne pneumokokne bolesti, a imunokomprimitirana djeca su posebno sklonija razvoju težeg oblika bolesti i komplikacija. Neke pneumokokne bolesti mogu rezultirati trajnim posljedicama poput gubitka sluha te oštećenja mozga, a u najgorem slučaju i smrću djeteta. Desetljećima su glavni izbor liječenja bili antimikrobni lijekovi, no s godinama se bilježi sve češća pojava rezistencije, što u budućnosti kao posljedicu može imati veće opterećenje bolešću i povećani mortalitet. Cijepljenje protiv pneumokoknih bolesti postala je glavna mjera prevencije kojom se istovremeno nastoji smanjiti pobol i smrtnost, ali i daljnji razvoj rezistencije na antibiotike. Cilj ovog završnog rada je prikazati i objasniti patogenezu, dijagnostiku i liječenje pneumokoknih bolesti u dječjoj populaciji te istaknuti moguće komplikacije koje iste mogu uzrokovati, kao i naglasiti važnost prevencije. Naglasit će se i uloga visoko-educirane medicinske sestre, koja se ogleda u kvalitetnom i detaljnom informiranju roditelja i skrbnika, ali i ostatka stanovništva o važnosti cijepljenja. Medicinska sestra mora biti i pokretač zajedničke suradnje kako bi se prevenirao nastanak i progresija pneumokoknih bolesti.

ZADATAK URUČEN 05.07.2022. | POTPIS MENTORA

SVEUČILIŠTE SJEVER

Predgovor

Željela bih se zahvaliti svim profesorima, predavačima i djelatnicima studija Sveučilišta Sjever na uloženome vremenu i trudu kako bi nam prenijeli potrebno znanje i vještine za daljnji rad i napredovanje u struci. Također bih se ovim putem zahvalila svojem mentoru izv.prof.dr.sc. Tomislavu Meštroviću koji me usmjeravao u izradi ovoga završnog rada.

Posebno bih se zahvalila svojoj cijeloj obitelji i prijateljima koji su cijelo vrijeme vjerovali u mene te mi pružali prijeko potrebnu bezuvjetnu podršku! Bez vas ništa od ovog ne bi bilo ostvarivo.

Sažetak

Pneumokokne bolesti su bolesti uzrokovane gram-pozitivnom bakterijom naziva *Streptococcus pneumoniae*. Među najčešće i najozbiljnije pneumokokne bolesti spadaju pneumonija i meningitis, a također može prouzročiti i sinusitis, otitis, endokarditis te određene druge bolesti. Zbog oslabljenog imunosnog sustava, pneumokokne bolesti najčešće zahvaćaju upravo manju djecu, najčešće do 2 godine života te starije osobe.

Pojava infekcija uzrokovanim pneumokokom kod djece može biti vrlo zabrinjavajuća, posebice u državama u razvoju te državama koje nemaju razvijene programe cijepljenja. Imunokompromitirana djeca koja boluju od ostalih bolesti imaju znatno veći rizik od razvoja težih oblika i komplikacija pneumokoknih bolesti te veću stopu smrtnosti. *S. pneumoniae* prenosi se kapljičnim putem i bliskim kontaktom sa zaraženom osobom, posebice u zimskim i proljetnim mjesecima što čini mjesta u kojima boravi veliki broj djece, poput jaslica i vrtića, vrlo plodnim tlom za širenje infekcije. Najčešća pneumokokna bolest koja se javlja kod djece je pneumokokna pneumonija. Započinje naglo te se može prepoznati prema povišenoj temperaturi i kašlju koje često prati slabost i bol u mišićima. Pneumokok se može proširiti u krv, tjelesne ovojnice, zglobove i ostale organe uzrokujući ozbiljna oštećenja sluha i mozga, a u nekim slučajevima čak i smrt. Upravo zato važna je pravovremena dijagnoza koja se temelji na fizikalnom pregledu te laboratorijskim i mikrobiološkim pretragama uzoraka u kojima možemo pronaći ovu bakteriju.

Antibiotici su još uvijek prvi lijek izbora u liječenju pneumokoknih bolesti kod djece i odraslih, no u posljednjih nekoliko godina bilježi se pojava rezistencije što dodatno zabrinjava te u budućnosti može dovesti do većeg mortaliteta i težih komplikacija. Zbog toga je djecu potrebno što prije nakon rođenja zaštiti primjenom cjepiva te tako potaknuti bolji imunosni odgovor i prevenirati nastanak i razvoj bolesti. Pravilno skladištenje i primjena cjepiva te edukacija roditelja ili skrbnika djeteta o rizicima i prednostima cijepljenja glavne su zadaće medicinske sestre u prevenciji pneumokoknih bolesti kod djece.

Ključne riječi: pneumokok; djeca; pneumonija; meningitis; otitis; cijepljenje

Abstract

Pneumococcal diseases are diseases caused by a gram-positive bacterium called *Streptococcus pneumoniae*. Among the most common and serious pneumococcal diseases are pneumonia and meningitis, sinusitis, otitis, endocarditis, and certain other diseases. Due to a weakened immune system, pneumococcal diseases most often affect younger children, most often up to 2 years of age, and the elderly.

The occurrence of pneumococcal infections in children can be very worrying, especially in developing countries and countries that do not have developed vaccination programs. Immunocompromised children suffering from other diseases have a significantly higher risk of developing more severe forms and complications of pneumococcal diseases and a higher mortality rate. *S. pneumoniae* is transmitted by droplets and close contact with an infected person, especially in the winter and spring months, which makes places where large numbers of children live, such as nurseries and kindergartens, a very fertile ground for the spread of infection. The most common pneumococcal disease that occurs in children is pneumococcal pneumonia. It starts abruptly and can be recognized by the fever and cough that often accompanies muscle weakness and pain. Pneumococcus can spread to the blood, body membranes, joints and other organs causing severe hearing and brain damage and in some cases even death. That is why timely diagnosis is important, based on physical examination and laboratory and microbiological tests of samples in which we can find this bacterium.

Antibiotics are still the first medicine of choice in the treatment of pneumococcal diseases in children and adults, but in the last few years, there has been resistance, which is of additional concern and may lead to higher mortality and more serious complications in the future. Therefore, it is necessary to protect children as soon as possible after birth by using vaccines, thus encouraging a better immune response and preventing the onset and development of the disease. Proper storage and application of vaccines and education of parents or guardians of the child about the risks and benefits of vaccination are the main tasks of the nurse in the prevention of pneumococcal diseases in children.

Key words: pneumococcus; children; pneumonia; meningitis; otitis; vaccination

Popis korištenih kratica

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom

CO_2 – ugljikov dioksid

CT – kompjuterizirana tomografija

ELISA – (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) enzimski povezani imunosorbentni test

HIV – virus humane imunodeficijencije

HUS – hemolitičko-uremijski sindrom

IgA – imunoglobulin A

IPB – invazivna pneumokokna bolest

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija

PBP – penicillin binding protein

PCR – lančana reakcija polimerazom

PCV – pneumokokno konjugirano cjepivo

PCV7 – 7-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka

PCV10 – 10-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka

PMN – polimorfonuklearni (leukociti)

PPV23 – 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo

PS – polisaharidi

RH – Republika Hrvatska

SAD – Sjedinjene Američke Države

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TNF – faktor tumorske nekroze

UK – Ujedinjeno Kraljevstvo

Sadržaj

1. Uvod 1

2. *Streptococcus Pneumoniae* 3

2.1. Građa i tipovi pneumokoka 3

2.2. Epidemiologija pneumokoknih bolesti 4

2.3. Patogeneza infekcije uzrokovane *S. pneumoniae* 6

2.4. Klinička slika pneumokoknih bolesti 8

2.5. Dijagnoza pneumokoknih bolesti 9

2.6. Rezistencija *S. pneumoniae* na antibiotike 10

2.7. Liječenje pneumokoknih bolesti 12

2.8. Prevencija pneumokoknih bolesti 13

3. Neinvazivne pneumokokne bolesti 14

3.1. Otitis media 14

3.2. Sinusitis 16

3.3. Bronhitis 17

4. Invazivna pneumokokna bolest 19

4.1. Pneumokokna pneumonija 19

4.2. Pneumokokni meningitis 21

4.3. Pneumokokna bakterijemija i sepsa 23

4.4. Pneumokokni endokarditis 23

4.5. Pneumokokni hemolitičko-uremijski sindrom 24

4.6. Ostale invazivne pneumokokne bolesti 24

5. Pneumokokna cjepiva 25

5.1. Povijesni razvoj pneumokoknog cjepiva 25

5.2. Dječja konjugirana cjepiva....26
5.3. Prednosti cijepljenja pneumokoknim cjepivom....27
5.4. Primjena pneumokoknih cjepiva u svijetu....28
5.5. Primjena pneumokoknih cjepiva u RH....29
5.6. Način primjene pneumokoknog cjepiva....30
5.7. Moguće nuspojave pneumokoknog cjepiva (Prevenar 13)....30
6. Uloga medicinske sestre....31
7. Zaključak....33
8. Literatura....34

1. Uvod

Sva živa bića, uključujući i ljude, svakodnevno su izložena mikroorganizmima. Oni su sveprisutni te nezaobilazni dio života svakog čovjeka. Brojni milijuni godina evolucije omogućili su ljudskom organizmu da se razvije i prilagodi koegzistenciji s različitim mikroorganizmima, čineći mnoge od njih neškodljivima ili pak korisnima za ljudsko zdravlje poput probiotika, živih mikroorganizama koji pospješuju probavu i obnavljaju crijevnu floru [1]. Osobe s aktivnim i dobro razvijenim imunosnim sustavom uspješno su zaštićene od negativnog utjecaja stranih mikroorganizama na njihovo zdravlje i daljnje funkcioniranje. Međutim, također postoje i određene skupine ljudi čiji je imunosni sustav nedovoljno razvijen ili oslabljen zbog mnogobrojnih čimbenika što ih tada čini ranjivima i podložnijima razvoju bolesti i infekcija. Jednoj od tih skupina pripadaju djeca čiji imunosni sustav nije još do kraja izgrađen te iz tog razloga češće obolijevaju od raznih respiratornih i drugih bolesti. Kao jedne od najčešćih skupina bolesti specifičnih upravo za dječju dob mogu se istaknuti pneumokokne bolesti.

Pneumokokne bolesti uzrokovane su bakterijom *Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)* koja se može pronaći u sluznici nosa i usne šupljine, no njezina prisutnost ne mora nužno značiti i prisutnost infekcije te se smatra normalnim stanovnikom tog dijela sluznice. Prenosi se kapljičnim putem nakon dužeg kontakta s kliconošom ili zaraženom osobom u manjim i zatvorenim prostorijama, pretežno tijekom zime i ranog proljeća zbog čega su ustanove u kojima boravi veći broj male djece, poput vrtića i jaslica, najčešća mjesta širenja bolesti. Veliki broj djece preboli barem jednu od pneumokoknih bolesti tijekom djetinjstva, najčešće iz grupe neinvazivnih pneumokoknih bolesti, kao što su pneumonija, otitis i sinusitis. Pneumokokne bolesti uobičajeno nastupaju naglo, a prepoznatljivi simptom je povišena temperatura praćena tresavicom. Težina i složenost bolesti ovisi o jačini prirođenog i stečenog imuniteta djeteta, ističući kako teži oblik bolesti može dovesti do ozbiljnih i po život opasnih komplikacija koje mogu rezultirati određenom razinom invalidnosti ili pak smrću [2]. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje kako je 2000. godine u svijetu kod djece registrirano 14,5 milijuna slučajeva težeg oblika pneumokokne bolesti od kojih je čak njih 826 000 mlađih od pet godina rezultiralo smrtnim ishodom [3]. Invazivna pneumokokna bolest, koja nastaje kada bakterija dospije u inače sterilna područja u organizmu, je zajedno sa ostalim infektivnim bolestima vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta kod djece te kao takva predstavlja veliki javnozdravstveni problem [4].

Upravo su neizvjestan razvoj bolesti i visoke stope mortaliteta u dječjoj populaciji bili najveća motivacija za razvoj cjepiva protiv pneumokoka koje je po prvi puta u svijetu počelo upotrebljavati 1911. godine [2]. Cijepljenje spada u jednu od najvažnijih mjera prevencije pneumokoknih bolesti, a pozitivni rezultati već se vide u obliku smanjenja incidencije invazivne pneumokokne bolesti u zemljama koje su uvele sustavno cijepljenje.

Pneumokokne infekcije liječe se antibioticima, posebice penicilinom, koji u relativno kratkom vremenu dovode do ublažavanja simptoma bolesti i normalizacije općeg stanja kod oboljele osobe zbog čega zabrinjava porast slučajeva rezistencije pneumokoka na raspoložive antibiotike. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) godišnje se zabilježi preko 2 milijuna pneumokoknih infekcija od kojih je njih čak preko 30% otporno na primijenjene antibiotike [5].

Cilj ovog završnog rada je prikazati i objasniti patogenezu, dijagnostiku i liječenje pneumokoknih bolesti u dječjoj populaciji te istaknuti moguće komplikacije koje iste mogu uzrokovati, kao i naglasiti važnost prevencije, posebice cijepljenja, u sprječavanju razvoja rezistencije pneumokoka na raspoložive antibiotike.

2. *Streptococcus Pneumoniae*

S. pneumoniae spada među gram-pozitivne okrugle bakterije (koki) koje većinom rastu parovima (diplokoki) ili kratkim lančićima. Izolirao ga je i opisao Louis Pasteur 1881. godine iz sline bolesnika oboljelog od bjesnoće, a iste godine ga je u SAD-u također otkrio i vojni liječnik George Sternberg koji mu daje naziv *Micrococcus pasteuri* [6, 7]. Ima oblik plamena svijeće ili lancete, a veličine je od 0,5 do 1,2 μm u promjeru. Raste uz povećanu koncentraciju ugljikovog dioksida (CO_2) na obogaćenim krutim i tekućim podlogama poput krvnog agara. Podloge s velikom koncentracijom glukoze se izbjegavaju jer uzrokuju slabiji rast bakterije. Prilikom rasta na krvnom agaru, kolonije su male, prozirne i sjajne te u početku izbočene, a kasnije postaju plosnate i dolazi do procesa autolize čiji proces ubrzavaju aktivne tvari poput natrijevog dezoksiholata i goveđe žuči [6, 8].

2.1. Građa i tipovi pneumokoka

Stanica pneumokoka građena je slično kao i stanice drugih streptokoka. Teikoična kiselina i peptidoglikan sastavni su dijelovi stanične stijenke, dok bazični peptidi sudjeluju u pružanju čvrstoće stijenki [8]. U somatskom dijelu pneumokoka nalazi se proteinski M-antigen koji je karakterističan za svaki tip pneumokoka te polisaharidni C-antigen građen od dijelova peptoglikana i teikoične kiseline [6]. Pneumokoknu stanicu obavija polisaharidna kapsula koja je za stanicu vezana preko C-polisaharida, a smatra se glavnim čimbenikom virulencije te pneumokoku daje najvažnije patogeno obilježje. Također sprječava fagocitozu te time bakteriji pruža zaštitnu ulogu. Pneumokok također sadrži i autolizin koji ima važnu ulogu prilikom odvajanja stanica pri razmnožavanju [6, 8]. Prema kapsularnim antigenima otkriveno je preko 90 antigenskih serotipova, po najnovijim podacima sveukupno 92 podijeljenih u 46 serogrupa, prema imunosnim sličnostima polisaharidne kapsule [9]. Njihova učestalost pojavljivanja i patogenost razlikuje se od serotipa do serotipa te samo neki od njih mogu uzrokovati invazivne infekcije. Oko 80% invazivnih pneumokoknih bolesti uzorkovano je od strane 8 do 10 serotipova , a tip 3 smatra se najpatogenijim te ga karakteriziraju sluzave i velike kolonije. Kod djece najvažniji su tipovi 1, 3, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F. Pneumokokni sojevi koji ne sadrže kapsulu rijetko uzrokuju teške infekcije, no mogu izazvati bakterijski konjunktivitis. Tipizacija igra važnu ulogu u praćenju proširenosti pneumokoka te povezanosti određenih tipova sa težinom i oblikom bolesti, kao i odabiru najpatogenijih i najčešćih tipova bakterije

koji se kasnije uključuju u proizvodnju i prilagođavanje učinkovitosti pneumokoknog cjepiva [6, 8].

2.2. Epidemiologija pneumokoknih bolesti

S. pneumoniae najčešće se pojavljuje kod osoba iz krajnjih dobnih skupina kao što su dojenčad i mala djeca do pete godine života te osobe starije od 65 godina. Tijekom prva tri mjeseca života djecu od infekcije štite majčina antitijela dobivena putem posteljice i majčinog mlijeka, a poslije uz još uvijek nedovoljno razvijen imunosni sustav dolazi i do čestih infekcija koje dodatno pogoduju obolijevanju od pneumokoka. Pneumokok se nalazi u sluznici nazofarinksa kao dio normalne mikrobiote kod 5-10% odraslih zdravih osoba te čak 20-40% zdrave djece [2, 8, 9]. U populaciji školske djece njih čak 20-60% može biti pneumokokni prijenosnik, dok su odrasle osobe bez djece prijenosnici samo u 5-10% slučajeva [10]. Tijekom zime i ranog proljeća se, zbog duljeg boravka u zatvorenom i nedovoljno prozračenom prostoru najviše povećava postotak kliconoša kod djece i oboljelih od neke vrste pneumokokne bolesti. Pneumokokna infekcija prenosi se kapljičnim putem s čovjeka na čovjeka, a prijenosu pogoduju i češće virusne infekcije tijekom zimskih mjeseci koje uzrokuju kihanje i kašljanje zbog čega se infekcija među djecom efikasnije širi [11]. Prospektnim epidemiološkim istraživanjem dokazano je kako do prve kolonizacije kod dojenčeta najčešće dolazi u 6. mjesecu života te da kliconoštvo u prosjeku traje oko četiri mjeseca. Kod odraslih osoba, ovisno o pneumokoknom serotipu, kliconoštvo može trajati od jednog mjeseca pa čak do godinu i pol. Osoba istodobno može biti kolonizirana s većim brojem različitih serotipova pneumokoka, a tijekom života moguća je i višestruka kolonizacija [6]. Oko mjesec dana nakon kolonizacije moguć je razvoj simptoma infekcije, purulentnog nazofaringitisa i/ili otitisa i konjunktivitisa kod oko 15% djece [12]. Nazofaringealna sluznica u većini slučajeva kolonizirana je serotipovima s većom brojčanom oznakom, odnosno slabim ili nepatogenim pneumokokima koji ne mogu izazvati infekciju zbog čega zdrave kliconoše ne predstavljaju opasnost za druge te se ne smatraju izvorom infekcije. Nazofaringealni sekret, a posebno sekretorni imunoglobulin A (IgA), ima potencijalno zaštitnu ulogu kod kolonizacije nazofarinksa, a dobne skupine najviše izložene riziku od kolonizacije sluznice jesu upravo dojenčad i djeca do 5. godine starosti te stariji od 65 godina [6, 12].

Procjene svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2005. godinu pokazale su kako od pneumokoknih bolesti godišnje umre oko 1,6 milijuna djece, od kojih je njih 0,7 do 1 milijun

mlađe od pet godina [9]. Godine 2009. pneumonija uzrokovana pneumokokom bila je uzrok 1/5 sveukupnog mortaliteta djece mlađe od pet godina [12]. Procjenjuje se kako je u SAD-u godišnje do 400 000 hospitalizacija uzrokovano pneumokoknom pneumonijom, od kojih 25-30% takvih bolesnika razvije pneumokoknu bakterijemiju, to jest, oko 12 000 oboljelih godišnje [10]. Predstavljanjem cjepiva protiv pneumokoka za primjenu kod djece mlađe od 5 godina, u SAD-u se incidencija invazivne pneumokokne bolesti (IPB) od 1998. godine smanjila s 95 slučajeva na 100 000 stanovnika, na 7 slučajeva na 100 000 stanovnika u 2018. godini [13].

U 2018. godini su u zemljama članicama Europske unije (EU) i Europskog gospodarskog prostora (EEA) prijavljena 24 663 potvrđena slučaja IPB-a . Najveći broj potvrđenih slučajeva zabilježen je u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK), čak 6555, a slijede ga Francuska s 3862 i Španjolska s 2365 slučajeva. Kod velikog broja istočnih i južnih zemalja EU zabilježena je smanjena stopa prijavljivanja bolesti. Incidencija IPB-a procjenjuje se 6,4 slučaja na 100 000 stanovnika čime se nastavlja trend rasta oboljelih od početka praćenja, to jest, 2014. godine. Najviše slučajeva IPB-a prijavljeno je kod osoba starijih od 65 godina (18,7 potvrđenih slučajeva na 100 000 stanovnika) te djece mlađe od godinu dana (14,4 potvrđena slučaja na 100 000 stanovnika). Najmanji broj slučajeva zabilježen je tijekom ljetnih mjeseci, a zatim se u jesenskim mjesecima bilježi nagli rast te vrhunac dostiže u zimskim mjesecima. Kod djece mlađe od godinu dana najdominantniji serotipovi pneumokoka bili su 8, 10A, 3, 19A i 24F, dok su kod djece od 1. do 4. godine najzastupljeniji bili 24F, 3 i 19A. Od svih slučajeva IPB-a kod djece ispod pet godina starosti, 75% ih je uzrokovano serotipom koji nije uključen niti u jedno konjugirano pneumokokno cjepivo. Najčešća klinička prezentacija IPB-a kod djece mlađe od godinu dana bio je meningitis, dok su kod djece od 1. do 4. godine jednako zastupljene bile septikemija i bakterijska pneumonija. Od 10 486 slučajeva s poznatim ishodom bolesti, čak 15% ih je rezultiralo smrtnim slučajevima, od kojih su 4% činila djeca do 15 godina starosti [14].

U Republici Hrvatskoj (RH) je 2015. godine stopa prijave IPB-a bila 0,4 na 100 000 stanovnika, no takva brojka nije ostvarena zbog razlike u učestalosti bolesti već zbog razlika u praćenju, dokumentiranju i prijavljivanju bolesti naspram drugih zemalja EU, što čini RH jednom od država s najnižom stopom prijava ove bolesti. Prema procjeni SZO-a, u RH od pneumokokne pneumonije godišnje oboli 234 djece mlađe od pet godina, a od teških oblika pneumokokne bolesti 177 djece [3]. Prema istraživanju provedenom kroz tri godine (2001., 2005. i 2006.), rezultati su pokazali kako incidencija IPB-a raste s manjom dobi djeteta pa je

ona najveća kod djece mlađe od dvije godine (36,8/100 000), a pada kod djece starije od pet godina (2,9/100 000) [11].

2.3. Patogeneza infekcije uzrokovane *S. pneumoniae*

Pneumokok se smatra invazivnom bakterijom koja svoju sposobnost izazivanja upale posjeduje zbog antifagocitne aktivnosti kapsule koja sprječava ingestiju te time čini fagocitne stanice domaćina neučinkovitima. Iako *S. pneumoniae* proizvodi određene toksine, oni ne oštećuju tkiva te zbog toga nemaju važnu ulogu u patogenezi bolesti. Međutim, mogu zakočiti cilijarnu aktivnost i baktericidnu aktivnost polimorfonuklearnih (PMN) leukocita, smanjujući obranu organizma od infekcije [6].

Osim polisaharidne kapsule, pneumokok posjeduje još nekoliko važnih faktora virulencije koji sudjeluju u kolonizaciji i preživljavanju pneumokoka u sluznici nazofarinksa te doprinose invazivnosti i patogenosti bakterije (Tablica 2.1.) [9].

Faktori virulencije	**Produktivna funkcija u ljudskom organizmu**
Polisaharidna kapsula	Sprječava fagocitozu imunosnih stanica domaćina inhibiranjem C3b opsonizacije bakterijskih stanica
Pneumolizin	Izaziva lizu stanica domaćina i aktivira komplement
Autolizin	Aktivacija ovog proteina lizira bakterije oslobađajući njezin unutarnji sadržaj
Vodikov peroksid	Apoptoza u neuronskim stanicama tijekom meningitisa
Pili	Olakšavaju kolonizaciju gornjih dišnih puteva i povećavaju stvaranje velikih količina faktora tumorske nekroze (TNF)
Protein koji veže kolin A	Inhibira komplementom posredovanu opsonizaciju pneumokoka

Sposobnost za genetičku transformaciju	Igra važnu ulogu u sposobnosti i virulenciji nazalne kolonizacije

Tablica 2.1. Faktori virulencije pneumokoka

S. pneumoniae svoj proces patogeneze započinje kolonizacijom nazofarinksa, pri čemu važnu ulogu imaju adhezini, odnosno površinski proteini. IgA proteaza razgrađuje IgA, razvijenog poslije prethodnog kontakta, i time omogućava ponovnu adherenciju istim sojem pneumokoka. Ako nastupi poremećaj normalne mikrobiote nazofarinksa, pneumokok se može proširiti u sinuse, srednje uho, ili plućne alveole putem kojih se unosi u plućno krilo. Na zahvaćenim mjestima dolazi do jake upalne reakcije koja privlači PMN leukocite djelovanjem pneumolizina, teikoične kiseline i fragmenata peptidoglikana. Pneumolizin razara staničnu membranu fagocitnih i epitelnih stanica dok se fosforilkolin, jedan od sastavnih dijelova teikoične kiseline, veže za receptore različitih stanica i ulazi u iste gdje ih od razgradnje štiti kapsula što pneumokoku omogućava da preživi te da se proširi s mjesta primarne infekcije, posebice u krvotok, uzrokujući meningitis i sepsu [8].

Do nastanka pneumonije dolazi kada veći broj virulentnih pneumokoka putem inhalacije ili aspiracije dospije u donje dijelove respiratornog sustava, usput nadvladavajući obrambene mehanizme organizma domaćina. Ipak, nastanak dijela infekcija sprječavaju nespecifični obrambeni mehanizmi u koje spada funkcija epiglotisa kojom onemogućuje aspiraciju, refleks kašlja, neutrofilni leukociti, mukocilijarni transportni sustav, alveolarni makrofagi itd. Zdrava sluznica respiratornog trakta posjeduje visoku razinu otpornosti na razvoj bolesti, no negativni čimbenici iz okoliša poput virusnih infekcija, onečišćenosti zraka i pušenja mogu povećati rizik razvoja infekcije. Pneumonija češće nastaje u donjim plućnim režnjevima ili stražnjim predjelima gornjih režnjeva zbog veće osjetljivosti alveola s kongestijom nastalom drugim bolestima od dobro ventiliranih i suhih prostora u plućima. U slučaju insuficijencije lokalnih mehanizama obrane respiratornog sustava, dolazi do širenja pneumokoka u limfne čvorove, a ako se infekcija tamo ne zaustavi pneumokok ulazi u cirkulaciju te izaziva bakterijemiju. Tijekom prisutnosti bakterijemije može doći do pojave sekundarnih, odnosno septičnih infekcija na endokardu, meningama, peritoneju, zglobovima te ostalim organima [6].

Imunokompromitirana djeca te djeca mlađa od dvije godine imaju povećan rizik od razvoja pneumokoknih bolesti [15]. Zbog važne uloge slezene u razgradnji pneumokoka iz krvi, djeca

s oštećenom funkcijom ili otklonjenom slezenom izložena su naglom razvoju simptoma i teškim infekcijama koje nerijetko mogu biti opasne po život djeteta i rezultirati smrtnim slučajem. Djeca sa srpastom anemijom imaju oko 100 puta višu incidenciju meningitisa i pneumokokne bakterijemije, a djeca inficirana virusom humane imunodeficijencije (HIV) čak 200 puta veći rizik od nastanka pneumokokne bakterijemije. Stanja koja dovode do oslabljenog ili oštećenog imunosnog sustava te svaka nemogućnost stvaranja protutijela (prirođena ili stečena) povećava rizik od nastanka pneumokokne infekcije te određuje njezinu težinu i učestalost (Tablica 2.2.) [6, 9, 15].

Rizični čimbenici za razvoj učestalih i teških pneumokoknih infekcija kod djece
Kronična bolest srca, pluća ili bubrega
Curenje cerebrospinalne tekućine
Kohlearni implantat
Srpasta anemija
Dijabetes
Nefrotski sindrom
Infekcija virusom HIV-a
Splenektomija ili oštećena funkcija slezene
Influenca
Malnutricija
Određene rasne i etničke grupe (Indijanci, Aboridžini, crnci)
Onečišćenost zraka

Tablica 2.2. Rizični čimbenici za razvoj pneumokokne infekcije kod djece

2.4. Klinička slika pneumokoknih bolesti

Pneumokokne infekcije mogu se podijeliti u dvije skupine: neinvazivne (mukozne) infekcije i invazivne pneumokokne bolesti. U neinvazivne infekcije spada otitis, sinusitis i bronhitis, a u invazivne meningitis, pneumonija, bakterijemija, osteomijelitis, endokarditis, artritis, epijem pleure, orbitalni celulitis, hemolitičko-uremijski sindrom i infekcije mekih tkiva [9, 12]. Pneumokokne bolesti pojavljuju se naglo, manifestirajući se povišenom temperaturom

koja je praćena tresavicom, a nedugo nakon pojave općih simptoma slijede znakovi koji ukazuju na infekciju određenog organa [6].

2.5. Dijagnoza pneumokoknih bolesti

Dijagnozu pneumokoknih bolesti uvijek je potrebno potvrditi dokazivanjem uzročnika, a posebice kada su simptomi nespecifični kako bi se pravovremeno diferencirale od sličnih upalnih bolesti uzrokovanih drugim vrstama mikroorganizama [6]. Među uzorke koji se koriste za dijagnostiku pneumokoka spada sputum, aspirat sinusa, eksudat srednjeg uha, zglobni punktat, cerebrospinalni likvor te krv za hemokulturu koja se uzima kod oboljelih od pneumonije [8]. Osnovni dio dijagnostike čini izravni mikroskopski pregled uzoraka prethodno obojenih prema Gramu. Tijekom mikroskopiranja se u sterilnom uzorku pronalaze gram-pozitivni koki i diplokoki, dok se u pravilno uzetom iskašljaju mogu naći gram-pozitivni diplokoki i polimorfonuklearni leukociti. Kod bakteriološke obrade uzoraka iz respiratornog sustava, posebice iskašljaja, prisutna je relativno niska specifičnost i osjetljivost, dok kod obrade primarno sterilnih uzoraka takvi nedostatci nisu prisutni, a pozitivan nalaz potvrđuje pneumokoka kao uzročnika bolesti [6, 8]. Krvni agar koristi se za nasađivanje uzoraka koji se zatim inkubiraju pod povišenom koncentracijom CO_2 kroz 24 sata. Antibiotik optohin koristi se u razlikovanju pneumokoka od ostalih α-hemolitičkih streptokoka koji su na njega otporni, no zbog postojanja optohin rezistentnih izolata preporučuje se primjena testa topljivosti u goveđoj žuči [8]. Uzimanje i bakteriološki pregled iskašljaja trebao bi se provoditi prije ostalih invazivnih metoda, a kvaliteta uzorka procjenjuje se prema broju bakterija, leukocita i epitelnih stanica prilikom pregleda. 25 ili više neutrofila te manje od 10 epitelnih stanica u vidnom polju promatranog preparata označava kvalitetan i dobar iskašljaj. Kontaminirani iskašljaj prepoznaje se po povećanom broju epitelnih stanica te smanjenom broju neutrofila. U slučajevima kada se ne može dobiti prihvatljiv uzorak iskašljaja, isti je potrebno pribaviti bronhoskopski ili aspiracijom. Mikroskopski pregled uzorka potrebno je potvrditi kultivacijom, no česti su lažno pozitivni i negativni nalazi zbog pneumokokom koloniziranog nazofarinksa kod zdravih osoba te bolesnika prethodno liječenih antibioticima [6].

Izolacijom i kultivacijom pneumokoka iz primarno sterilnih uzoraka postavlja se definitivna etiološka dijagnoza infekcije pneumokokom. Uz izolaciju iz likvora i hemokulturu, kultivacija se vrši i iz uzoraka empijema pleuralne šupljine, punktata ascitesa, apscesa ili zgloba

te plućnog aspirata [6]. Hemokultura se smatra zlatnim standardom za dijagnostiku IPB-a te se za dijagnostiku kod djece uzima 1 do 5 ml krvi, a osobito je važno na vrijeme dostaviti uzorak, najkasnije 4 sata od njegovog uzorkovanja [12]. Kultivacija pneumokoka iz likvora osobe oboljele od meningitisa većinom je uspješna ako se osoba nije prethodno liječila antibioticima [6].

Uz kultivaciju također se primjenjuju i druge različite brze metode koje služe za otkrivanje polisaharidnih antigena pneumokoka u uzorcima tjelesnih tekućina i iskašljaja. Zbog duže perzistencije antigena i otkrivanja antigena kod bolesnika prethodno liječenih antibioticima, te metode imaju prednost nad kultivacijom. Najčešće primjenjive metode su suprotnosmjerna imunoelektroforeza i enzimski povezani imunosorbentni test (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA) putem kojih je pneumokokni antigen moguće identificirati u roku nekoliko sati [6, 12]. Brze metode posjeduju najveću osjetljivost u otkrivanju pneumokoknog antigena, posebice u iskašljaju, zatim u mokraći, a u serumu je vrlo niska. Uspješno se primjenjuju i suvremene dijagnostičke metode poput lančane reakcije polimerazom (PCR), no još uvijek nisu u široj uporabi zbog njihove visoke cijene i specijaliziranosti laboratorija [6].

2.6. Rezistencija *S. pneumoniae* na antibiotike

Od njegova otkrića i početka primjene u medicini, penicilin je bio te je još uvijek lijek izbora za liječenje infekcija uzrokovanih pneumokokom. *S. pneumoniae* je također prirodno osjetljiv na veliki broj drugih antibiotika, no ubrzo nakon njihovog uključenja u široku kliničku primjenu pneumokok je razvio otpornost na mnoge antibiotike. U Australiji je 1967. godine registriran prvi opis rezistencije *S. pneumoniae* na penicilin, a iste je godine zabilježena i rezistencija pneumokoka na eritromicin. Rezistencija na druge antibiotike zabilježena je čak i ranije, 1943. na sulfonamide i 1963. godine na tetracikline. Također je zabilježena prisutnost rezistencije na kotrimoksazol te 1. i 2. generaciju cefalosporina, a u novije vrijeme popisu su dodani i novi makrolidi te kinoloni. Na početku razdoblja uvođenja antibiotika u liječenje pneumokoknih infekcija, kod svih sojeva pneumokoka bila je prisutna minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) do 0,02 mg/L. U današnje vrijeme MIK se značajno izmijenila pa se tako osjetljivima na penicilin smatraju sojevi s MIK-om do 0,1 mg/L, umjereno rezistentnim sojevi s MIK-om od 0,1 – 1,0 mg/L, a rezistentnima sojevi s MIK-om većim od 1,0 mg/L. Iako

posjeduje sve češću i raširenu rezistenciju na antibiotike, *S. pneumoniae* je još uvijek osjetljiv na imipenem, vankomicin, rifampicin te nove kinolone i 3. generaciju cefalosporina [6].

Rezistencija na antibiotike direktna je posljedica pretjerane uporabe antibiotika. Procjenjuje se kako je u SAD-u rezistencija na antibiotike odgovorna za više od 2 milijuna infekcija i 23,000 smrti svake godine, dok je u Europi oko 25,000 smrtnih slučajeva pripisano takvim infekcijama [17]. U Europi je najveći postotak rezistentnih pneumokoknih sojeva zabilježen na području mediteranskih zemalja, dok je u skandinavskim zemljama te Njemačkoj, Švicarskog, Belgiji i Nizozemskoj zabilježen manji postotak rezistencije [6]. Prema Van Boeckelovom istraživanju se od 2000. do 2010. godine se postotak učestalosti korištenja antibiotika na svjetskoj razini povećao za 30%. Vodeće tri zemlje u svijetu prema korištenju antibiotika 2010. godine bile su Indija, Kina i SAD, a najčešće korišteni antibiotici bili su penicilini, cefalosporini i makrolidi [17].

RH bilježi oko 30% rezistentnih pneumokoknih sojeva, ali i visoku razinu rezistencije na makrolide [6]. 2016. godine je u RH 4% izolata *S. pneumoniae* bilo rezistentno na penicilin, a 20% umjereno rezistentno, dok je 3% iznosila rezistencija na ampicilin. U 35% izolata zabilježena je rezistencija na makrolide, u 23% izolata na kotrimoksazol, u 20% izolata na tetracikline. Rezistencija na moksifloksacin nije zabilježena. Rezistencija u RH se također razlikovala ovisno o geografskom području iz kojega je uzorak pristigao [8].

Kod rezistentnih sojeva pneumokoka ne dolazi do proizvodnje β-laktamaze. Odvijanjem spontane genetske promjene bakterijskih proteina koji vežu penicilin (penicillin binding protein-PBP) dolazi do nastanka rezistencije na penicilin. Kod nekih pneumokoknih sojeva PBP mogu smanjiti sposobnost vezanja stanične stijenke s antibioticima zbog uključenosti u modifikaciju stanične stijenke bakterije. Sojevima je potrebna velika koncentracija penicilina kako bi došlo do saturacije specifično promijenjenih proteina te rezistencije. Broj rezistentnih sojeva znatno je viši kod djece nego kod odraslih osoba [6].

Pneumokokni sojevi koji posjeduju rezistenciju na penicilin puno se češće mogu izolirati iz uzorka respiratornog sustava nego iz primarno sterilnih uzoraka. Otpornijima se smatraju oni tipovi pneumokoka koji su prisutni u vidu normalne kolonizacije sluznice, od onih tipova što uzrokuju invazivne bolesti [6].

2.7. Liječenje pneumokoknih bolesti

Invazivne pneumokokne infekcije spadaju među teške i smrtonosne bolesti, posebice kod osoba iz krajnjih dobnih skupina. Zbog toga je vrlo važno pravovremeno i odgovarajuće simptomatsko liječenje te njega oboljelog bolesnika. Iako je u današnje vrijeme prisutan veliki broj sojeva rezistentnih na penicilin, on se i dalje smatra nezaobilaznim antibiotikom koji se putem parenteralne primjene koristi za liječenje pneumokoknih infekcije, najčešće pneumokoknih pneumonija. Bolesnicima s teškom kliničkom slikom primjenjuje se penicilin G u 4 do 6 dnevnih doza od 1 do 2 milijuna jedinica, dok se ostalim bolesnicima daje bipenicilin u 1 dnevnoj dozi od 1,6 milijuna jedinica. Kod mladih i prethodno zdravih bolesnika pretežno se javlja lakši oblik pneumokokne pneumonije koji se može liječiti ambulantno te peroralnom primjenom amoksicilina, fenoksimetilpenicilina ili cefalosporina u dnevnim dozama, to jest, fluorokinolonima ili makrolidima ako je prisutna rezistencija na β-laktamske antibiotike [6].

Liječenje ozbiljnih pneumokoknih infekcija obično uključuje korištenje antibiotika sa širokim spektrom djelovanja sve dok ne budu dostupni rezultati ispitivanja osjetljivosti na antibiotike. Takva ispitivanja pokazuju koji će antibiotici biti najuspješniji u liječenju pneumokokne infekcije. Antibiotici širokog spektra djeluju protiv širokog spektra bakterija, a nakon što osjetljivost bakterije na penicilin bude poznata liječnici biraju ciljaniji antibiotik, odnosno antibiotik uskog spektra djelovanja [18].

Veliki broj bolesnika dobro reagira na primijenjenu terapiju antibioticima te vrlo brzo (od 24 do 48 sati) dolazi do pada povišene tjelesne temperature i poboljšanja općeg stanja bolesnika [2]. Nakon stabilizacije općeg stanja bolesnika, većinom za 2 do 4 dana, parenteralna primjena antibiotika zamjenjuje se peroralnim pripravcima. Ako ne dođe do ikakvih komplikacija koje zahtijevaju dulje razdoblje liječenja, trajanje liječenja pneumokokne pneumonije kreće se od 7 do 10 dana. Vrlo visoke doze penicilina G, čak više od 20 milijuna jedinica dnevno, koriste se za liječenje septičnih komplikacija [6].

Liječenje dokazane pneumokokne pneumonije potrebno je započeti penicilinom, osim ako je prisutna klinička indikacija koja ukazuje kako pneumonija može biti uzrokovana rezistentnim sojem, kada se indicira liječenje antibioticima iz 3. generacije cefalosporina. Ako ne dođe do poboljšanja u roku od 2 do 3 dana, preporučena je primjena kombinacije antibiotika iz 3. generacije cefalosporina sa kinolonom ili makrolidom koja omogućuje učinkovito liječenje pneumokokne pneumonije uzrokovane rezistentnim sojem, kao i legionarske bolesti te drugih

bakterijskih i atipičnih pneumonija. Neuspjeh liječenja penicilinom, rana dječja dob i djeca koja borave u kolektivnom smještaju su jedna od najčešćih stanja koja upućuju na vjerojatnost rezistencije pneumokoka na penicilin [6].

U serumu se intravenskom primjenom penicilina G postiže nekoliko puta viša koncentracija od MIK-a umjereno i značajno rezistentnih sojeva pneumokoka. Pneumokokni sojevi s MIK-om do 2,0 mg/L uspješno se liječe primjenom penicilina. Nažalost, gnojni meningitis uzrokovan rezistentnim pneumokoknim sojevima nije moguće liječiti penicilinom zbog njegove slabe penetracije kroz moždane ovojnice, što se može primijetiti u nalazu likvora. Gnojni meningitis koji je uzrokovan nerezistentnim sojem pneumokoka potrebno je liječiti penicilinom G (18 do 30 jedinica dnevno), a gnojni meningitis uzrokovan rezistentnim sojem pneumokoka treba se liječiti vankomicinom ili antibiotikom iz 3. generacije cefalosporina kao što su cefotaksim i ceftriakson [6].

2.8. Prevencija pneumokoknih bolesti

Svaka zdrava osoba treba biti svjesna mogućih posljedica koje namjerno ili nenamjerno izlaganje bakteriji *S. pneumoniae* može imati po njihovo zdravlje. Upravo zato je jedna od najvažnijih stavki borbe protiv zaraznih i ostalih bolesti prevencija. Novorođenčad, dojenčad i mala djeca nisu u stanju sami provoditi mjere prevencije te tu odgovornost imaju njihovi roditelji, kao i djelatnici u ustanovama i kolektivima u kojima djeca borave. Tijekom godine potrebno je ojačati imunitet kako bi se organizam, a pogotovo onaj dječji, mogao uspješno zaštititi od pneumokoknih bolesti. Tijekom ranih proljetnih te zimskih mjeseci potrebno je izbjegavati zagrijana mjesta s velikim brojem ljudi, a prostor u kojem se boravi redovito prozračivati. Pušenje spada u jedan od štetnih čimbenika koji pogoduju zarazi i razvoju pneumokoknih bolesti te ga se zbog toga preporučuje izbjegavati te ne izlagati ostale osobe, a posebice djecu, duhanskom dimu [2]. Zbog sve češće i raširenije pojave pneumokokne rezistencije, jedna od najvažnijih mjera prevencije modernog doba jest cijepljenje. Pneumokokna cjepiva koriste se od 1911.godine, a današnje cjepivo je u uporabi od 1983.godine [2, 6]. U RH je 2019. godine pneumokokno cjepivo uvršteno u obavezan kalendar cijepljenja te se provodi u drugom i četvrtom mjesecu djetetova života te napunjenoj prvoj godini [6].

3. Neinvazivne pneumokokne bolesti

3.1. Otitis media

Otitis media, odnosno upala srednjeg uha je infekcija koja uključuje šupljinu srednjeg uha i koščice. Ona obuhvaća akutni otitis, serozni otitis te kronični supurativni otitis. Ta stanja su usko povezana te postoji mogućnost njihovog preklapanja. Otitis je jedna od najčešćih bolesti koja se pojavljuje kod male djece. U visokorazvijenim zemljama to je također vodeći razlog za posjete liječniku, propisivanje antibiotika i operativne zahvate [19]. *S. pneumoniae* smatra se najvažnijim uzročnikom otitisa kod djece i odraslih osoba, a čak jedna trećina djece tijekom prve dvije godine života preboli barem jednu upalu srednjeg uha uzrokovanu upravo ovom bakterijom [6].

Ukupan godišnji broj novih slučajeva akutnog otitisa procjenjuje se na 709 milijuna, a čak 51% se javlja kod djece mlađe od 5 godina. Globalne stope incidencije akutnog otitisa najveće su kod djece od 1. do 4. godine (godišnje 61 novi slučaj na 100 djece) s najvećom incidencijom u 1. godini života (godišnje 45,3 nova slučaja na 100 djece). Incidenciju i prevalenciju seroznog otitisa teško je utvrditi zbog njegove asimptomatičnosti koja rezultira slabijom detekcijom infekcije, no istraživanjima je utvrđeno kako do vrhunca incidencije seroznog otitisa dolazi oko 1. godine djetetova života, a do 3. godine gotovo sva djeca dožive barem jednu seroznu upalu srednjeg uha. Ukupan godišnji broj novih slučajeva kroničnog supurativnog otitisa procjenjuje se na 31 milijun, a 22% javlja se kod djece mlađe od 5 godina. Globalne stope incidencije kroničnog supurativnog otitisa najveće su tijekom 1. godine djetetova života (godišnje 15,4 nova slučaja na 1000 djece). Novija istraživanja razvijenih zemalja upućuju na pad incidencije otitisa od sredine 1990-ih. Pad se pripisuje uvođenju kliničkih smjernica koje preporučuju strože dijagnostičke kriterije i razumnu primjenu antibiotika prilikom liječenja otitisa, kao i uvođenju konjugiranog cijepljenja protiv pneumokoka. Za razliku od njih, istraživanja provedena u zemljama u razvoju prikazuju težak teret koji otitis, posebice kronični, i njegove komplikacije još uvijek predstavljaju [19].

Akutni otitis karakterizira prisutnost tekućine u srednjem uhu, zajedno sa znakovima i simptomima akutne infekcije [19]. Najčešći simptomi infekcije su otalgija te opći simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva i vrućice [20]. Nazofaringealna kolonizacija humanopatogenim bakterijama smatra se preduvjetom za razvoj bakterijskog akutnog otitisa jer se otitis većinom pojavljuje nakon virusne nazofaringealne infekcije koja narušava funkciju

Eustahijeve cijevi [21]. Tijekom razdoblja ranog djetinjstva Eustahijeva cijev je funkcionalno i anatomski nerazvijena te se nalazi u vodoravnijem položaju što također pogoduje razvoju infekcije [20]. Gotovo 80% slučajeva akutnog otitisa uzrokovano je bakterijama *S. pneumoniae, Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* [21]. Mnoga djeca povremeno obolijevaju od akutnog otitisa, no dio djece ima ponavljajuće epizode infekcije koje uzrokuju čestu pojavu akutne boli u uhu, groznicu, opću bolest te veliku razinu uznemirenosti kod djece i njihovih roditelja. Supurativne komplikacije akutnog otitisa poput akutnog mastoiditisa, meningitisa i moždanih apscesa su rijetke, no potencijalno ozbiljne te predstavljaju prijetnju, posebice u zemljama u razvoju [19]. Dijagnoza akutnog otitisa postavlja se klinički, a zbog sve učestalije prisutne rezistencije pneumokoknih sojeva na antibiotike preporučuje se njihovo izbjegavanje, osim u slučaju opasnosti za zdravlje i razvoj komplikacija. Najčešće primjenjivani antibiotik je amoksicilin, a u slučaju rezistencije primjenjuju se cefaklor i cefuroksim. Uz antibiotike propisuju se i analgetici ,no za razliku od odraslih osoba, kod djece se ne primjenjuju antihistaminici niti vazokonstriktori [20].

Serozni otitis karakteriziran je prisutnošću sekreta iza intaktne bubnjićne opne, no nije povezan sa simptomima i znakovima akutne infekcije [19]. Često je posljedica začepljenja Eustahijeve cijevi ili nepotpunog povlačenja akutnog otitisa. Kod velikog broja bolesnika ne postoje nikakvi simptomi, no kao glavni simptom može se istaknuti gubitak sluha, ponekad praćen osjećajem pritiska, punoće ili pucketanja u uhu [22]. Kada gubitak sluha potraje ili se često ponavlja, može negativno utjecati na ponašanje, jezik, i napredak u školi [19]. Dijagnoza se postavlja klinički, a serozni otitis može biti prisutan tjednima, pa čak i mjesecima [22]. Serozni otitis vrlo je čest, pri čemu ga je 80% djece preboljelo jednom ili više puta do desete godine života [19]. Kod većine oboljelih potreban je redoviti i pažljivi nadzor te izbjegavanje korištenja antibiotika, čija se uporaba nije pokazala korisnima [22].

Kronični supurativni otitis definiran je kao kronična upala srednjeg uha i mastoidne šupljine čiji je najizraženiji simptom trajni ili ponavljajući gnojni iscjedak iz perforiranog bubnjića praćen provodnom nagluhošću [19, 23]. Može ga uzrokovati akutni otitis, začepljenje Eustahijeve cijevi, mehaničko oštećenje, eksplozivne ozljede, kemijske ili toplinske opekline ili može nastati jatrogeno. Kronični supurativni otitis može uzrokovati komplikacije poput ušnih polipa i kolesteatoma koji i sami mogu biti središta infekcije te dovesti do paralize lica, gnojnog labirintititsa i intrakranijalnog apscesa [23]. Prevalencija ovog stanja uvelike varira između zemalja, no najčešća u slabije i srednje razvijenim zemljama [19]. Dijagnoza se postavlja klinički, a upala se liječi redovitim ispiranjem uha, odstranjivanjem granulacijskog

tkiva te lokalnom primjenom antibiotika. Ako se stanje ne poboljša prelazi se na sistemsku primjenu antibiotika, najčešće amoksicilina ili 3. generacije cefalosporina, ovisno o odgovoru organizma na liječenje [23].

Procjenjuje se da godišnje 21.000 ljudi umre od komplikacija otitisa. Globalna prevalencija gubitka sluha povezanog s otitisom procjenjuje se na 30 slučajeva na 10 000 osoba. Perforacija bubnjića može nastati kao lokalna posljedica akutnog otitisa ili kao komplikacija povezana s liječenjem timpanostomijskim cijevima. Prevencija otitisa bazira se na smanjenje čimbenika rizika koji dovode do nastanka bolesti, poput bakterijskih i virusnih infekcija te okolišnih čimbenika. Jedan od najvažnijih oblika prevencije otitisa je cijepljenje, čiji je cilj smanjiti i eliminirati nazofaringealnu kolonizaciju *S. pneumoniae* i drugih bakterija. 7-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka (PCV7) povezano je s 29% smanjenjem akutnog otitisa uzrokovanog pneumokoknim serotipovima sadržanim u cjepivu, 6-7% smanjenjem ukupnog akutnog otitisa i 20% smanjenjem upotrebe ventilacijskih cijevi za kronični rekurentni otitis [19].

3.2. Sinusitis

Uz uzrokovanje otitisa, *S. pneumoniae* je također i čest uzročnik sinusitisa [6, 8]. Sinusitis ili rinosinusitis je upalno stanje koje zahvaća nos i paranazalne sinuse. Sinusitis se može manifestirati na mnogo načina, kako akutnih, tako i kroničnih [24]. Otprilike 0,5% svih infekcija gornjih dišnih putova za komplikaciju ima sinusitis. Učestalost akutnog sinusitisa kreće se godišnje od 15 do 40 slučajeva na 1000 pacijenata. Mnogo je učestaliji kod odraslih nego kod djece jer dječji sinusi nisu potpuno razvijeni [25]. Procjenjuje se kako se manje od 2% slučajeva virusnih infekcija gornjih dišnih puteva komplicira bakterijskom transformacijom, no liječnici primarne zdravstvene zaštite propisuju antibiotike za više od 85% slučajeva sinusitisa [24].

Akutni bakterijski sinusitis obično se javlja nakon virusnog ili postvirusnog akutnog rinosinusitisa. Simptomi prema kojima se ovo stanje može prepoznati jesu obojeni i gnojni iscjedak iz nosa, jaka lokalizirana bol, često na jednoj strani, hipertermija (temperatura veća od 38°C), povišena brzina sedimentacije eritrocita/C-reaktivni protein i pogoršanje simptoma. Akutni bakterijski rinosinusitis može se liječiti antibioticima poput amoksicilina, no ne dulje od pet dana jer razdoblje trajanja antibiotske terapije ne povećava postotak povlačenja infekcije.

Istraživanjem koje su proveli Hansen i suradnici utvrđeno je kako je učestalost komplikacija akutnog sinusitisa godišnje 3 slučaja na milijun stanovnika, odnosno 1 slučaj na 12 000 djece oboljelih od akutnog sinusitisa. Pojava orbitalnih komplikacija je dva puta češća od intrakranijskih komplikacija. Komplikacije akutnog sinusitisa mogu uzrokovati značajan mortalitet i morbiditet ako se ne liječe te zahtijevaju brzu reakciju ako sumnja na neku od komplikacija postoji. Zahvaćenost orbite prezentira se bolnom oftalmoplegijom, proptozom, diplopijom i smanjenom vidnom oštrinom čiji prvi znak može biti gubitak diferencijacije zelene ili crvene boje [24].

Kronični rinosinusitis dijeli se u dvije skupine: kronični rinosinusitis s nazalnom polipozom i kronični rinosinusitis bez nazalne polipoze. Rinosinusitis se klasificira kao kronični ako su simptomi prisutni dulje od dvanaest tjedana. Simptomi uključuju začepljenost i iscjedak iz nosa, bol u licu ili pritisak te oslabljenost mirisa. Kako bi se utvrdila prisutnost ili odsutnost polipa u nosu te usmjerilo liječenje, provodi se prednja rinoskopija. Također je potrebno ispitati povijest bilo kakvih alergijskih simptoma, uključujući kihanje, vodenastu rinoreju, svrbež nosa i svrbež ili suzenje očiju. Kronični rinosinusitis pretežito se liječi ispiranjem nosa i primjenom lokalnih steroida, no ako je taj oblik terapije neuspješan pristupa se kirurškom obliku liječenja, odnosno endoskopskoj operaciji sinusa [24].

3.3. Bronhitis

Bronhitis je infekcija bronha koja dovodi do njihove upale i nadraženosti. Do većine slučajeva bronhitisa dolazi kada infekcija nadraži i upali dišne putove, uzrokujući veću proizvodnju sluzi. Bronhitis se dijeli na akutni i kronični bronhitis [26].

Akutni bronhitis je upala karakterizirana akutnim kašljem, s ili bez proizvodnje sputuma, i znakovima infekcije donjeg dišnog trakta u odsutnosti kronične bolesti pluća, poput kronične opstruktivne plućne bolesti, ili prepoznatljivog uzroka, poput sinusitisa ili upale pluća. Akutni bronhitis većinom je uzrokovan virusnom infekcijom, a najčešći virusi uzročnici su enterovirus, rinovirus, parainfluenza, influenza tip A i tip B, koronavirus, ljudski metapneumovirus i respiratorni sincicijski virus. Bakterije su uzročnici akutnog bronhitisa u 1% do 10% slučajeva [27]. Akutni bronhitis može trajati do tri tjedna te zahvaća ljude svih dobnih skupina, no većinom se pojavljuje kod djece mlađe od 5 godina. Češće se pojavljuje zimi te nakon gripe, obične prehlade ili upale grla [26]. Glavni i definirajući simptom akutnog

bronhitisa je kašalj. U druge simptome i znakove spadaju dispneja, glavobolja, začepljenost nosa, proizvodnja sputuma i pireksija. Akutni bronhitis se u prvih nekoliko dana ne mora razlikovati od obične prehlade. Prilikom kašlja moguća je pojava boli u stijenci prsnog koša. Povišena tjelesna temperatura se većinom pojavljuje u prvih nekoliko dana upale, a ako je vrijednost veća od 37,8°C, treba se pomisliti na prisutnost gripe ili pneumonije. Proizvodnja sputuma, čak i gnojnog, je uobičajena i nije u korelaciji s bakterijskom infekcijom. Laboratorijsko ispitivanje inače nije indicirano u procjeni akutnog bronhitisa, posebice kod ambulantnog bolesnika, a slikovni prikaz prvenstveno se koristi kako bi se isključila prisutnost pneumonije. Njega i liječenje simptoma temelj su liječenja akutnog bronhitisa. Uloga antibiotika je ograničena. Sve smjernice preporučuju da se antibiotici ne koriste za liječenje akutnog bronhitisa osim ako pacijent nema dokazanu infekciju hripavcem. Korištenje antihistaminika, antitusika i beta-2-agonista za liječenje akutnog bronhitisa također ne preporučuje. Za liječenje se preporučuju ekspektoransi te med koji smanjuje učestalost i jakost kašlja [27].

Kroničnim bronhitisom naziva se kronični kašalj i stvaranje sputuma tijekom barem tri mjeseca godišnje kroz dvije uzastopne godine. Kronični bronhitis je čest u općoj populaciji, no najčešće se javlja kod odraslih osoba, posebice muškaraca [28]. Pušenje je glavni uzrok kroničnog bronhitisa. Može utjecati na ljude koji su pasivni pušači, kao i na one koji sami puše. Ostali rizični čimbenici su izloženost određenim materijalima koji uzrokuju oštećenje pluća poput zrna prašine, tekstilnih vlakana, amonijaka, klora te jakih kiselina [26]. Kronični bronhitis je čimbenik rizika za smrti uzrokovane respiratornim bolestima. On također može povećati smrtnost od svih uzroka, neovisno o razini opstruktivne bolesti dišnih putova. Pokazalo se da kronični bronhitis povećava rizik od pogoršanja kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) [28]. Ne postoji lijek za kronični bronhitis, no određene promjene načina života mogu pomoći u ublažavanju simptoma, poput konzumacije uravnotežene prehrane, redovitog vježbanja i izbjegavanja pušenja. Lijekovi poput steroida, mukolitika i bronhodilatatora će ublažiti simptome bolesti, otvoriti dišne puteve te pomoći pri iskašljavanju nakupljenog sekreta u plućima. Antibiotici se uobičajeno ne propisuju za liječenje kroničnog bronhitisa, no ako ih se ipak propiše, većinom su to amoksicilin i doksicilin u razdoblju od pet dana [26]. Najčešća komplikacija bronhitisa je pneumonija, čijem su razvoju izrazito osjetljive osobe oslabljenog imunosnog sustava, pušači i starije osobe. Lakši slučajevi pneumonije mogu se liječiti kod kuće uz pomoć antibiotika, dok teži slučajevi ipak zahtijevaju hospitalizaciju [26].

4. Invazivna pneumokokna bolest

IPB odnosi se na bolesti kod kojih bakterija *S. pneumoniae* ulazi u sterilna mjesta kao što su cerebrospinalna tekućina i krv te zglobna, perikardijalna ili pleuralna tekućina. Kod djece s pneumokoknom infekcijom često se javljaju nespecifični simptomi i znakovi poput izolirane groznice te je pneumokok potrebno izolirati sa sterilnog mjesta kako bi se mogla postaviti točna dijagnoza. Djeca s nedostatkom antitijela (srpasta anemija, anatomska ili funkcionalna asplenija, infekcija virusom HIV-a, implantirani kohlearni aparat, curenje cerebrospinalne tekućine), kroničnim bolestima (dijabetes melitus, bubrežna, srčana ili plućna bolest), djeca koja primaju steroide ili kemoterapiju te mala djeca smještena u ustanove za dnevnu skrb imaju povećani rizik od obolijevanja od IPB-a [4].

4.1. Pneumokokna pneumonija

S. pneumoniae je vodeći globalni uzročnik bakterijske pneumonije kod djece mlađe od 5 godina. Klinička slika varira od blage infekcije gornjeg dijela respiratornog sustava pa sve do teškog respiratornog distresa kod kojeg je potrebna mehanička ventilacija [9]. Kod mladih i zdravih osoba pneumonija se javlja izrazito burno i iznenadno, s naglim porastom temperature (i do 40°C) i tresavicom. S druge strane, kod starijih osoba je pojava simptoma postupna, kašalj i iskašljaj uopće ne moraju biti prisutni, a temperatura je subfebrilna, no moguća je dezorijentiranost zbog hipoksije. Vodeći simptomi pneumonije su produktivni kašalj i vrućica, a ponekad joj prethodi kataralna upala gornjeg dijela respiratornog sustava. Osobe sa splenektomijom trebale bi biti izrazito oprezne zbog burnog razvoja bolesti koji u roku 24 sata može rezultirati smrtnim ishodom [6].

Kod velikog broja bolesnika se u početku javlja produktivni kašalj i probadajuća bol u prsima. Oko 3. dana od početka bolesti javlja se iskašljavanje, a iskašljaj je gust, gnojan te često crvenkast zbog primjesa krvi. Moguća je i pojava bolova u gornjem dijelu trbuha, ramenu i lumbalnog regiji koji nastaju zbog zahvaćenosti pleure te se pojačavaju pri disanju, zbog čega bolesnici često zauzimaju položaj na bolesnoj strani. Česta je pojava dispneje različitog stupnja kod koje je disanje ubrzano i površno, a puls ubrzan. Od općih simptoma javljaju se bolovi u mišićima, glavobolja, nemoć, mučnina, povraćanje ili proljev, a kod dijela bolesnika moguća je pojava herpesa na usnama. Obično se već fizikalnim pregledom može otkriti postojanje

pneumonije. Smanjena pomičnost prsnog koša na strani pod upalom može se primijetiti inspekcijom, dok se perkusijom može otkriti skraćenje plućnog zvuka. Prisutnost hropaca, krepitacija, patološkog bronhalnog disanja i pleuralnog trenja otkriva se auskultacijom. Nalaz leukocitoze s neutrofilijom i skretanjem ulijevo vrlo je važan za potvrđivanje bolesti. Na rendgenskoj slici pluća kod klasičnog oblika bolesti primjećuje se oštro ograničena sjena koja zahvaća jedan segment, dio režnja ili cijeli režanj. U današnje vrijeme češća je pojava segmentalne konsolidacije, bronhopneumonije ili nalaz intersticijskog infiltrata koji se obično javlja u najranijoj fazi bolesti. Pojava pleuralnog izljeva je česta, no registrira se samo u slučajevima veće količine tekućine u pleuralnom prostoru (20-40% bolesnika) [6].

Veliki broj bolesnika dobro reagira na terapiju antibioticima već u roku od 24 do 48 sati. Dolazi do normalizacije tjelesne temperature, a time i broja leukocita. Također dolazi do poboljšanja općeg bolesnikovog stanja te povlačenja ostalih postojećih simptoma [6]. Oralni antibiotici mogu smatraju se prikladnima za djecu koja su dobrog općeg stanja. Ako je potrebna intravenska primjena antibiotika, prva linija su cefalosporini treće generacije kao što su cefotaksim ili ceftriakson. Ako se sumnja na postojanje rezistencije na cefalosporine, ili je prisutna vrlo teška infekcija ili empijem, može se dodati vankomicin ili klindamicin. Liječenje obično traje 5 do 7 dana ili dok dijete ne bude afebrilno pet dana u teškim slučajevima [4]. Tijekom pneumonije mogu se razviti brojne komplikacije u respiratornom sustavu, ali i izvan njega. Na prisutnost komplikacije može se posumnjati kada dođe do pogoršanja bolesnikovog općeg stanja koje je praćeno duljim razdobljem povišene temperature ili pojavom vrućice nakon razdoblja afibriliteta. Na komplikacije može ukazivati i višednevna leukocitoza. Najčešća komplikacija pneumokokne pneumonije je pleuralni izljev, čija spontana regresija nastupa za jedan do dva tjedna. Plućni apsces i pleuralni gnojni epijem postali su rijetka pojava nakon uvođenja terapije antibioticima. Na apsces se sumnja ako je kod bolesnika prisutan obilan gnojni iskašljaj, vrućica i leukocitoza, a na rendgenu je moguće vidjeti okruglu kavitaciju plućnog parenhima [6]. Manji dio djece razvije vrlo teško respiratorno zatajenje povezano s raširenom konsolidacijom što rezultira razvojem akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) [4]. ARDS se manifestira povećanom frekvencijom pulsa, padom tlaka i temperature, ubrzanim disanjem te cijanotičnom, hladnom i vlažnom kožom [6]. Bolesnicima s ARDS-om obično je potrebna mehanička ventilacija. Ciljevi liječenja bolesnika su održavati odgovarajuću izmjenu plinova uz izbjegavanje ozljede pluća izazvane ventilacijom, liječenje glavnog uzroka stanja te ublažavanje upalnog odgovora. Treba izbjegavati visokokoncentrirani obogaćeni kisik kako bi se ograničio rizik od izravne stanične toksičnosti te izbjegla atelektaza reapsorpcije [4].

Kod bolesnika sa srpastom anemijom te splenektomijom moguć je razvoj teškog oblika pneumokokne pneumonije praćen složenim komplikacijama poput fulminantne pneumokokne sepse i disemirane intravaskularne koagulopatije. Izvanplućne komplikacije obično su septične prirode te nastaju hematogeno tijekom pneumokokne bakterijemije [6]. Smrtnost od pneumokokne pneumonije kreće se između 2 – 4% te je niža kod djece nego kod odraslih osoba [4, 9].

4.2. Pneumokokni meningitis

Meningitis je upala moždanih ovojnica koje okružuju mozak i leđnu moždinu [4]. *S. pneumoniae* je uzročnik bakterijskog meningitisa u otprilike 70% slučajeva i povezan je s visokim stopama mortaliteta i morbiditeta [29]. Smrtnost pneumokoknog meningitisa u današnje vrijeme je oko 30%, a smatra se znatno težom bolesti o meningokoknog meningitisa. Pneumokokni meningitis može se razviti i kao primarna bolest, no većinom se razvija sekundarno, odnosno tijekom pneumokokne bakterijemije koja se razvila zbog endokarditisa, pneumonije, plućnog apscesa, otitisa ili ostalih upalnih žarišta u organizmu [6]. Bakterije se razmnožavaju pri ulasku u cerebrospinalnu tekućinu, odnosno likvor, i oslobađaju komponente stanične stijenke i bakterijski enzim pneumolizin koji potiču oslobađanje citokina iz stanice domaćina, povećavajući upalu i vaskularnu propusnost te infiltraciju leukocita. Promjene u likvoru javljaju se u roku od nekoliko sati nakon infekcije [4]. Također je važno spomenuti i posttraumatski pneumokokni meningitis koji se pojavljuje kod prijeloma baze lubanje te se nerijetko ponavlja zbog kontinuirane komunikacije nosnih šupljina ili sinusa (paranazalnih) i subarahnoidalnog prostora [6]. Pneumokokni meningitis kod mlađe djece često se manifestira nespecifičnim simptomima koji su također prisutni i kod virusnih infekcija respiratornog sustava, koje često prethode infekciji krvotoka pneumokokom jer olakšavaju kolonizaciju i invaziju pneumokoka. To često može otežati ranu dijagnozu. Najčešći simptomi uključuju vrućicu, razdražljivost, otežano hranjenje i povraćanje. Napretkom bolesti često dolazi do razvoja fokalne neurologije, napadaja i smanjene razine svijesti. Starija djeca češće imaju klasične simptome meningitisa kao što su glavobolja, vrućica, ukočenost vrata te promijenjeno psihičko stanje [4]. Prisutnost gnojnog meningitisa predstavljen je promjenama koje čini nakupljanje gnoja u subarahnoidalnom prostoru i gnojna infiltracija mekih moždanih ovojnica. Dobiveni likvor je često zelenkaste boje i zamućenog izgleda te pokazuje nisku razinu glukoze

i visoku koncentraciju proteina, kao i prisutnost gram-pozitivnih diplokoka te veliki udio polimorfonuklearnih leukocita [6].

Likvor za dijagnostičke pretrage dobiva se lumbalnom punkcijom, no ako postoji sumnja na postojanje povišenog intrakranijalnog tlaka, provođenje lumbalne punkcije je kontraindicirano. Kod bolesnika kod kojih je lumbalna punkcija odgođena, terapiju antibioticima potrebno je započeti odmah nakon uzimanja krvi za kulturu, brzog antigenskog testiranja i PCR testa, putem kojih se također može potvrditi prisutnost pneumokoknog meningitisa. Kompjuterizirana tomografija (CT) pomaže isključiti druge moguće uzroke žarišne neurologije, promijenjenog mentalnog statusa ili napadaja, no ne jamči izostanak rizika od lumbalne punkcije. Liječenje pneumokoknog meningitisa treba uključivati specifičnu antibiotsku terapiju usmjerenu na sve uzroke bakterijskog meningitisa te opću suportivnu njegu, a ako je potrebno i intenzivnu njegu. S primjenom antibiotika trebalo bi započeti što je prije moguće te također i u predbolničkom okruženju ako postoji jaka sumnja na postojanje meningokokne bolesti ili ako se očekuje dulja odgoda bolesnikovog dolaska u bolnicu. U bolnicama UK kao antibiotska terapija prve linije preporučuju se cefalosporini 3. generacije poput cefotaksima ili ceftriaksona, a u slučaju alergije vankomicin. Antibiotsku terapiju potrebno je nastaviti 10 do 14 dana, ovisno o kliničkom odgovoru i smanjenju upalnih markera. Terapija steroidima je kontroverzna, no kod djece starije od 3 mjeseca kod koje je potvrđen ili postoji sumnja na pneumokokni meningitis preporučuje se primjena deksametazona, prije ili unutar 4 sata nakon početka antibiotske terapije, kroz 4 dana [4].

U komplikacije pneumokoknog meningitisa spadaju povišeni intrakranijalni tlak, napadaji, cerebralni edem, žarišna cerebralna ishemija i infektivni subduralni izljevi. Ponekad je moguć razvoj progresivnog cerebralnog edema koji može rezultirati povišenim intrakranijalnim tlakom, generaliziranom ishemijom i smrću. Ako su kod djeteta koje se nalazi na intenzivnoj njezi prisutni znakovi povišenog intrakranijalnog tlaka, primjena općih neuroprotektivnih mjera za održavanje dobre opskrbe mozga oksigeniranim hemoglobinom, poput održavanja položaja djetetove glave na 30° te održavanja optimalnog krvnog tlaka i arterijske napetosti CO_2 unutar normalnog raspona, može biti od pomoći. Napadaje je potrebno liječiti parenteralnim antikonvulzivom, kao što je fenitoin. Kod bolesnika koji prebole pneumokokni meningitis postoji visoka incidencija ozbiljnih neuroloških posljedica. Učestalost kognitivnih i motoričkih deficita je 25%, a gubitka sluha 32%. Nakon oporavka od meningitisa potrebno je učiniti testove sluha, a u nekim slučajevima potrebno je i duže neurorazvojno praćenje. Ako djeca u stanju šoka ili kome zahtijevaju mehaničku ventilaciju, rizik od smrti se

povećava [4]. Godine 2000. SAD je prvi uključio PCV7 u svoj rutinski program imunizacije djece. Od tada je zabilježen pad učestalosti pneumokoknog meningitisa, posebice među djecom mlađom od 2 godine [29].

4.3. Pneumokokna bakterijemija i sepsa

Pneumokokna bakterijemija česta je pojava među vrlo malom djecom koja se može pojaviti uz pneumoniju, meningitis, akutni otitis, septički artritis i druge bolesti s upalnim žarištima, no moguća je njena pojava i bez ikakvih žarišnih lezija. Simptomi pneumokokne bakterijemije kod djece su nespecifični pa se dijagnoza postavlja izolacijom bakterija iz hemokulture prije započinjanja terapije. Simptomi uključuju smanjenu fizičku aktivnost, slabo hranjenje i razdražljivost, vrućicu sa zimicom, ljepljivu kožu, zbunjenost, poteškoće s disanjem i jaku bol u tijelu [9]. Kod bolesnika sa znakovima šoka stavlja se fokus na nadoknadu tekućine, ranu inotropnu potporu te intubaciju i mehaničku ventilaciju prije razvoja simptoma plućnog edema. Neka djeca zahtijevaju velike količine tekućine tijekom kratkog vremenskog razdoblja kako bi se obnovio njihov cirkulirajući volumen. Dokazano je kako nadoknada tekućine i praćenje propisanih smjernica poboljšavaju ishod kod pedijatrijskoj septičnog šoka, a neuspjeh poboljšanja stanja šoka povezan je s povećanim mortalitetom [4].

4.4. Pneumokokni endokarditis

Endokarditis je rijetka i potencijalno smrtonosna infekcija endokarda i srčanih valvula najčešće uzrokovana ulaskom bakterije u krvotok [30]. Pneumokokni endokarditis rijetka je komplikacija koja se većinom dijagnosticira kod bolesnika s dodatnim bolestima, ali bez postojeće bolesti srčanih zalistaka. Djeca s kongenitalnom srčanom bolešću također pripadaju u rizičnu skupinu [30]. Bolest brzo napreduje te dovodi do zatajenja srca, što kao posljedicu ima visoki mortalitet [31]. Simptomi endokarditisa slični su gripi te uključuju povišenu temperaturu, glavobolju, trnce te bolove u zglobovima i mišićima. Ako se infekcija ne prepozna i ne počne liječiti na vrijeme, dolazi do oštećenja srčanih valvula te poremećaja protoka krvi kroz srce [30]. Pojavljuju se glasni šumovi na srcu i srčana insuficijencija, a moguće je i zatajenje srca te infarkt [6, 30]. Endokarditis se liječi parenteralnom primjenom antibiotika, dok

je kod nekih bolesnika potreban operativni zahvat kako bi se popravio ili zamijenio oštećeni srčani zalistak [30].

4.5. Pneumokokni hemolitičko-uremijski sindrom

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) stečeni je hematološki poremećaj koji u velikoj mjeri pogađa dojenčad i malu djecu. Simptomi ovog sindroma su mikroangiopatska hemolitička anemija, akutno zatajenje bubrega i trombocitopenija. Kod djece mlađe od 4 godine HUS je najčešće nepoznate etiologije. HUS se smatra najčešćim uzrokom akutnog zatajenja bubrega u dječjoj dobi, što je posljedica mehaničkog oštećenja eritrocita dok prolaze kroz promijenjenu vaskularnu strukturu [32]. Pneumokokni HUS može se povezati s meningitisom i izoliranom pneumonijom s bakteremijom. Djeca oboljela od pneumokoknog HUS-a često imaju tešku bubrežnu i hematološku bolest koja zahtijeva dijalizu i primanje krvnih pripravaka za trombocitopeniju i anemiju. U povijesti je HUS imao lošu prognozu, no u današnje vrijeme kada je došlo do napretka intenzivne njege, većina djece s HUS-om ima dobru prognozu te se nakon terapije vraćaju na normalnu bubrežnu funkciju [4].

4.6. Ostale invazivne pneumokokne bolesti

Pneumokok može uzrokovati infekcije i bolesti gotovo svakog organa i dijela tijela. Peritonitis se pojavljuje najčešće kod mladih žena zbog proširenja urogenitalne infekcije preko jajovoda, a kod djece zbog nefrotičkog sindroma, no općenito se smatra rijetkom pojavom. Dijagnoza zahtjeva citološki i bakteriološki pregled ascitesa [6]. Također je moguć ileitis, apendicitis te apsces u čvrstim organima [4]. Pneumokok ponekad može kod djece uzrokovati septični artritis koji nastaje zbog sekundarne bakterijemije, a obično je zahvaćen jedan veliki zglob. Pneumokok je i mogući uzročnik osteomijelitisa koji većinom zahvaća kralješnicu [6]. Kod HIV pozitivnih bolesnika moguća je pojava infekcije mekih tkiva [8]. Takve rijetke infekcije često se javljaju zajedno s bakterijemijom te mogu biti teške za dijagnosticirati. Dijagnostiku olakšavaju slikovne pretrage, uzimanje bakterijskih kultura, detekcija antigena i PCR testiranje. Liječenje uključuje drenažu gnojnih područja i terapiju antibioticima, čije trajanje ovisi o mjestu infekcije i odgovoru organizma na liječenje [4].

5. Pneumokokna cjepiva

5.1. Povijesni razvoj pneumokoknog cjepiva

Otkrićem pneumokoka 1881. godine postalo je očito da je ovaj gram-pozitivni patogen glavni uzrok ozbiljne i često smrtonosne pneumonije. Stručnjaci su odavno prepoznali da je najbolje upravljanje većinom zaraznih bolesti prevencija te da su cjepiva vrlo isplativo sredstvo prevencije. U predantibiotskoj eri, cjepiva su koristila cijele umrtvljene pneumokoke ubrizgane parenteralno [6]. U kasnim 1800-ima, uspješna istraživanja na životinjama dovela su do razvoja cjepiva protiv pneumokoka [33]. Iako su takva cjepiva ponekad imala zaštitnu ulogu kod ljudi, također su bila vrlo reaktogena. Ta umrtvljena cjepiva su se uglavnom koristila za izazivanje antitijela kod životinja za pasivno liječenje zaraženih ljudi. Godine 1933. jasno je prikazano da antitijela na tip-specifične kapsularne polisaharide (PS) mogu biti vrlo zaštitna. Međutim, ubrzo se pokazalo da svaki zasebni soj *S. pneumoniae* izražava različite PS. Većina kasnijih pokušaja proizvodnje cjepiva usmjerena je na korištenje mješavina izoliranih PS-a za izazivanje zaštite. Međutim, nemogućnost adekvatnog odgovora organizma mlađe djece na većinu topljivih PS dovelo do konačnog razvoja i licenciranja jednog imunogenog PS-protein konjugiranog cjepiva za djecu. Zbog široke raznolikosti pneumokoknih PS vrsta, neuspjeh PS cjepiva u zaštiti od sojeva sa PS koji nisu u cjepivima, a složenost i trošak visoko valentnih konjugiranih cjepiva doveli su do istraživanja drugih mnogo više unakrsnih pneumokoknih antigena (prvenstveno proteina) kao potencijalnih kandidata za cjepivo [6, 33].

Od početka dvadesetog stoljeća testirane su uspješne imunizacije na ljudima. U tom razdoblju, lobarna upala pluća bila je uobičajena među afričkim rudarima. Nakon cijepljenja s mrtvim pneumokokom, učestalost upale pluća dramatično je smanjena. Felton je 1934. godine rafinirao kapsularne polisaharide za cijepljenje ljudi [33]. Nakon identifikacije kapsularnih PS-a kao molekula koje izazivaju zaštitu, cjepiva koja sadrže relativno čiste PS uspješno su korištena u staračkim domovima i među vojnim osobljem u 1940-ima. Međutim, za to vrijeme antibiotici su postali široko dostupni, te su umanjili percipirani utjecaj pneumokoknih infekcija. Dva komercijalno dostupna pneumokokna cjepiva su povučena iz proizvodnje zbog nedostatka potražnje. Unatoč rastućem izboru antibiotika i sve sofisticiranijoj tehnologiji intenzivne skrbi, morbiditet i mortalitet od invazivnih pneumokoknih infekcija ostali su visoki. Antibiotici i suportivna njega sami po sebi nisu bili dostatni da se u potpunosti eliminira utjecaj pneumokokne bolesti jer se u mnogim slučajevima smrt odvija tako brzo da antibiotici ne stignu djelovati. Tijekom 1970-ih, obnovljena zanimanja za pneumokokna cjepiva dovela su do

kliničkih ispitivanja PS cjepiva u odraslih s visokim rizikom od invazivne pneumokokne bolesti u Južnoj Africi i Novoj Gvineji. Na temelju uglavnom ohrabrujućih rezultata ovih ispitivanja, 14-valentno PS cjepivo licencirano je u SAD-u 1977.godine, a 1983. godine cjepivo je prošireno na 23 PS serotipa i licencirano za uporabu kod odraslih. Polisaharidna cjepiva za odrasle komercijalno su dostupna i koriste se od 1977. godine, a dječja konjugirana cjepiva dostupna su od 2000. godine [6, 33].

5.2. Dječja konjugirana cjepiva

Djeca mlađa od 2 godine su pod povećanim rizikom za infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama; posljedično, ova dobna skupina imala je najveću učestalost invazivnih bolesti pneumokokne infekcije u razdoblju prije početka proizvodnje konjugiranih cjepiva. Djeca u ovoj dobnoj skupini ne reagiraju dosljedno na PS antigene, koji izravno povezuju površinski imunoglobulin na B stanice i nemaju apsolutnu potrebu za pomoći T stanica. Bez obzira na temeljne mehanizme, djeca mlađa od 2 godine slabo reagiraju na mnoge uobičajene pneumokoke kapsularnog tipa te su alternative za pročišćeni PS antigen potrebne za zaštitu male djece. Sposobnost stvaranja antitijela na proteinske antigene pojavljuje se prilično brzo nakon rođenja, a proizvodnja antitijela ovisna o T stanicama vrlo je učinkovita. Razvoj PS-protein konjugiranih cjepiva za djecu ima prednost zbog njihove sposobnosti izazivanja reakcije ovisne o T stanicama. Ova se strategija pokazala vrlo uspješnom u sprječavanju i invazivne bolesti i kolonizacije s Haemophilus influenzae tip b. Proces sintetiziranja konjugiranih cjepiva zahtjeva kemijske reakcije, koje kovalentno vežu PS na protein; nekonjugirane smjese peptida i PS ne induciraju T stanično ovisna PS antitijela. Imunizacija sa PS konjugiranim cjepivima izaziva učinkovite reakcije protutijela na pamćenje u dojenčadi i male djece, a razine antitijela mogu se povećati ponovljenom imunizacijom. Veliko kliničko ispitivanje u dojenčadi korištenjem rasporeda imunizacije s četiri doze, te PCV7 prikazalo je ovu strategiju vrlo učinkovitom u prevenciji, ali to konjugirano cjepivo pokazalo je nešto skromniju učinkovitost u prevenciji pneumonije i otitisa. Uočeno je da se otitis javlja s kapsularnim tipovima koji nisu prisutni u cjepivu. PCV7 licencirano je u 2000. u SAD-u za upotrebu kod sve djece manje od 2 godine i za djecu s visokim rizikom koja su mlađa od 5 godina. Budući da su kod djece pneumokoki prisutni u mnogo većoj učestalosti nego kod odraslih, postoje očekivanja da bi imunizacija djece mogla smanjiti prijenos pneumokoka rezistentnih na antibiotike u cjelokupnoj populaciji. Od uvođenja PCV7, značajno su se

povećale invazivne bolesti koje su izazvane sojevima koji nisu u cjepivu, što je dovelo do uvođenje 13-valentnog konjugiranog cjepiva 2010. godine. Distribucija pneumokoknih serotipova koji obično uzrokuju invazivnu bolest u odraslih je mnogo veća od one za djecu. Savjetodavni odbor za praksu imunizacije preporučio je trenutno 13-valentno konjugirano cjepivo za uporabu, zajedno s 23-valentnim PS cjepivom, u odraslih starijih od 65 godina. Preporučuje se primijeniti 13-valentno cjepivo prije 23-valentnog cjepiva, jer postoje dokazi da prethodna primjena PS cjepiva smanjuje imunosni odgovor na konjugirano cjepivo [33].

5.3. Prednosti cijepljenja pneumokoknim cjepivom

Penicilin je bio prva linija obrane protiv infekcija *S. pneumoniae*. Svi sojevi pneumokoka pokazali su MIK do 0,02 mg/L na početku antibiotske terapije penicilinom. U današnje vrijeme, došlo je do određene otpornosti na penicilin kod pneumokoka, što komplicira terapiju. Uz penicilin, pneumokok je razvio i na razne druge antibiotike. U Hrvatskoj je, zbog mlađe dobi oboljelih, imunizacija stanovništva neadekvatna, a zbog prekomjerne konzumacije antibiotika pojavila se rezistencija na specifične antibiotike, pri čemu je 2% izolata visoko rezistentno na penicilin, a 28% izolata ima srednji stupanj otpornosti. Rezistencija na ceftriakson je vrlo niska ili uopće ne postoji u Hrvatskoj, što ga čini sigurnim izborom za liječenje IPB-a u hrvatske djece [11].

Imunizacija protiv pneumokoka izvorno je korištena na južnoafričkim rudarima 1911. godine kako bi se spriječila pneumokokna pneumonija suspendiranjem mrtvih pneumokoka. Uvođenjem penicilina smanjena je potreba za cjepivima, no sve veća i raširena pojava rezistencije pneumokoka na penicilin, koja bi u budućnosti mogla dovesti do razvoja epidemijskih bolesti, naglašava važnost cjepiva i njihovih novih mogućnosti. Budući da serotipovi 14, 6B, 18C i 23F uzrokuju većinu uzročnika IPB-a u Hrvatskoj, cijepljenje korištenjem PCV7 cjepiva moglo bi spriječiti 85% uzročnika IPB-a uzrokovanih sojevima otpornim na penicilin. Rana prevencija, odnosno imunizacija konjugiranih kapsularnih polisaharida protiv malog broja serotipova koji uzrokuju pneumokoknu bolest, može rezultirati smanjenjem pojave bolesti zbog visokog procjepljenja stanovništva. Budući da bi se njihova primjena u terapiji smanjila, smanjila bi se rezistencija na antibiotike koje koristimo u liječenju, posebice na peniciline, makrolide i cefalosporine treće generacije. Visoki postotak cijepljenja također bi minimizirao ukupni morbiditet pneumokoknih infekcija [11].

5.4. Primjena pneumokoknih cjepiva u svijetu

23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPV23) bilo je prvo cjepivo proizvedeno od kapsularnih polisaharida, a najnovija verzija, Pneumovax23, potaknula je stvaranje pneumokoknih protutijela koja povećavaju fagocitozu, a time i smrt bakterija. Tek je uvođenje pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV) omogućilo profilaksu pneumokoknih bolesti, osobito u mlade novorođenčadi s IPB. PCV je cjepivo stvoreno konjugacijom 18 različitih polisaharidnih molekula u netoksični rekombinantni difteroidni toksin. PCV je na tržištu već deset godina, a registriran je i u Hrvatskoj. Prema istraživanju seroepidemiologije IPB-a u europskim zemljama, sedam pneumokoknih serotipova otkrivenih u Prevenaru® odgovorno je za 74 posto slučajeva IPB-a u djece u Europi. Prevenar® je PCV7 koje se sastoji od sedam različitih kapsularnih antigena: serotip 4 (2 μg), serotip 9V (2 μg), serotip 14 (2 μg), serotip 6B (4 μg), serotip 18C (2 μg), serotip 19F (2 μg) i serotip 23F (2 μg), a sve u dozi od 0,5 ml. Cjepivo PCV13 preporučuje se djeci u dobi od 2 do 59 mjeseci u SAD-u, a daje se u 4. doze u dobi od 2, 4, 6 i 12 mjeseci. Za djecu u dobi od 6 do 18 godina pod povećanim rizikom od obolijevanja od IPB-a, a koja nisu primila PCV13, savjetuje se pojedinačna doza SCV13 praćena dozom PPV23 s minimalnim vremenskim odmakom od 8 tjedana. PCV7 uključen je u nacionalni program imunizacije djece u 24 europske zemlje. Cijepljenje je prvenstveno usmjereno na rizične populacije u Hrvatskoj, Estoniji, Poljskoj i Slovačkoj. PCV7 je dostupan u tri različite verzije: 3 + 1, 2 + 1 i 2 + 1 [12].

Otkako je Europska agencija za lijekove odobrila PCV10 i PCV13 2009. godine, Mađarska, Poljska, Slovačka i Turska postupno su zamijenile PCV7 s PCV13, dok je Bugarska usvojila PCV10 u travnju 2010., a da prethodno nije imala PCV7 u svom programu imunizacije. U listopadu 2008. godine u program imunizacije u Mađarskoj uvedeno je cjepivo PCV7, koje se primjenjivalo besplatno po shemi 3+1. Pokrivenost cijepljenjem povećala se na 73 posto do travnja 2009., a raspored cijepljenja je promijenjen na 2 + 1 u 2. i 4. mjesecu, te u 15 mjesecu booster doza. Cijepljenje putem PCV7 provodilo se nakon 1. siječnja 2009 u Slovačkoj za svu djecu rođenu u dobi od 3, 5 i 11-12 mjeseci. Ova vrsta kampanje rezultirala je stopom procijepljenosti od 95%. Oni koriste PCV13 prema shemi 2 + 1 od 2010. Cijepljenje korištenjem PCV7, PCV10 i PCV13 cjepiva dostupna su u Češkoj; cijepljenje je dobrovoljno ili uz preporuku liječnika. PCV7 i PCV10 pokriveni su zdravstvenim osiguranjem, no PCV13 nije, dok je PCV13 u Turskoj besplatno cjepivo još od 2011. godine [12].

5.5. Primjena pneumokoknih cjepiva u RH

Cjepivo protiv pneumokoka dio je obvezne imunizacije od 2019. Konjugirano cjepivo daje se djeci u dobi od dva mjeseca, četiri mjeseca i dvanaest mjeseci. Konjugirano cjepivo protiv pneumokoka može se dati zajedno sa drugim imunizacijama djece i novorođenčadi. Nedonoščad rođena između 26. i 36. tjedna trudnoće imunizira se metodom 3 + 1. Za prevenciju invazivne bolesti i upale pluća uzrokovane *S. pneumoniae*, PPV23 indicirano je za aktivnu imunizaciju djece starije od 2 godine, adolescenata i odraslih [34]. S obzirom na to da se kalendar cijepljenja svake godine mijenja, za 2022. godinu cjepivo protiv pneumokoka daje se u 2. i 4. mjesecu života, te u 1. godini, što prikazuje slika 5.1 [35].

KALENDAR CIJEPLJENJA ZA 2022. GODINU

NAVRŠENA DOB / CJEPIVO	MJESECI				GODINE		RAZRED OSNOVNE ŠK.			GODINE		
	0	2	4	6	1	5	I	VI	VIII	19	24	60
BCG (tuberkuloza)	BCG											
HIB (H. influenzae b)		Hib	Hib	Hib	Hib							
DI-TE-PER[3]		DTPa	DTPa	DTPa	DTPa	DTPa	*					
POLIO (dj. paraliza)		IPV	IPV	IPV	IPV		IPV		IPV	*		
DI-TE (difterija, tetanus)							*		DT	*	*	
MO-PA-RU[4]					MPR		MPR					
HEPATITIS B[1]		HBV	**	**	HBV		*	*				
Pn[2] (pneumokok)		Pn	Pn		Pn							
ANA-TE (tetanus)												TE

[1] cijepi se i novorođenčad HBsAg pozitivnih majki odmah po rođenju, uz primjenu imunoglobulina prema postekspozicijskoj shemi
[2] nedonoščad rođena prije 37. tj. gestacije cijepi se pneumokoknim konjugiranim cjepivom po shemi 3+1
[3] difterija, tetanus, pertusis (hripavac)
[4] morbili (ospice), parotitis (zaušnjaci), rubeola

*provjera cijepnog statusa i nadoknada propuštenog cijepljenja, prema potrebi

**Kombinirano cjepivo sukladno primijenjenoj shemi „šesterovalentno/šesterovalentno/peterovalentno" ili „šesterovalentno/peterovalentno/šesterovalentno". Cijepit će se sva dojenčad starija od dva mjeseca s tri doze od 0,5 ml šesterovalentnog cjepiva (Di-Te-Per, Polio, HIB, hep. B, „6 u 1"), od kojih će prvu dobiti s dva mjeseca, drugu s četiri ili šest mjeseci, a treću dozu u drugoj godini života.

biram zdravlje www.zzjzdnz.hr

Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije; Dr. Ante Šercera 4 A, 20001 DUBROVNIK
Služba za epidemiologiju – 680-299
Služba za školsku medicinu – 681-979

Slika 5.1 Kalendar cijepljenja za 2022. godinu

5.6. Način primjene pneumokoknog cjepiva

Imunizacija Prevenar 13 cjepivom savjetuje se u režimu od četiri doze za prijevremeno rođenu djecu od po 0,5 ml. Primarna serija za novorođenčad sastoji se od tri doze, od kojih se prva obično daje u dobi od dva mjeseca, a sljedeće doze u razmaku od najmanje mjesec dana.

Najranije, odnosno u dobi od šest tjedana, može se dati prva doza. U dobi od 11 do 15 mjeseci, predlaže se četvrta doza (booster). Alternativno, ako se Prevenar 13 daje kao dio standardnog režima imunizacije dojenčadi, moguće je dati tri doze od 0,5 ml. Prva doza se može dati u dobi od dva mjeseca ili više, a druga doza se može dati dva mjeseca kasnije, uz docjepljivanje u dobi od 11 do 15 mjeseci. Osobe s bolestima koje ih dovode u opasnost od invazivnih pneumokoknih infekcija (kao što je bolest srpastih stanica ili HIV infekcija), kao i oni koji su već primili jednu ili više doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka, trebaju dobiti barem jednu dozu Prevenara 13 [36].

Cjepivo se primjenjuje intramuskularno. Anterolateralna bočna bedra u novorođenčadi i deltoidni mišić nadlaktice u djece i odraslih su najbolja mjesta. Ovo se cjepivo ne smije primjenjivati intramuskularno bolesnicima koji imaju trombocitopeniju ili neki drugi problem s koagulacijom koji onemogućuje intramuskularnu injekciju, ali se može primijeniti supkutano ako potencijalna korist jasno opravdava rizik. Kontraindikacije za cjepivo jest preosjetljivost na određene sastojke ili teška akutna febrilna bolest [36].

5.7. Moguće nuspojave pneumokoknog cjepiva (Prevenar 13)

Primjena pneumokoknog PCV13 u trudnica nije proučavana pa se zbog toga Prevenar 13 ne smije koristiti tijekom trudnoće. Nije poznato da se 13-valentno konjugirano cjepivo za pneumokoknu bolest izlučuje u majčino mlijeko. Istraživanja na životinjama pokazuju da nema izravnih ili neizravnih učinaka na reprodukciju. Analize stopa prijavljivanja nuspojava nakon što je cjepivo pušteno u promet pokazuju mogući povećani rizik od konvulzija s ili bez vrućice. Reakcije na mjestu primjene, groznica, razdražljivost, smanjena ishrana i prekomjeran i/ili oslabljen san bili su najčešće prijavljeni nuspojave u djece u dobi od 6 tjedana do 5 godina [36].

6. Uloga medicinske sestre

Medicinska sestra ima važnu ulogu u brizi za djecu oboljelu od pneumokoknih bolesti, neovisno o radilištu na kojem se nalazi, no također se ne smije zanemariti niti važnost rada medicinske sestre koja vrši prevenciju pneumokoknih bolesti, odnosno cijepljenje djece. Bolesniku, njegovatelju ili zakonskom skrbniku potrebno je dati verbalne i pisane upute o prednostima i rizicima povezanima uz cijepljenje kako bi se naposlijetku mogla donijeti dobro informirana odluka o pristanku ili odbijanju cijepljenja. Zdravstveni tim trebao bi svako dijete procjenjivati individualno, što uključuje djetetovo trenutačno zdravlje te postojanje ikakvih kroničnih ili imunosupresivnih bolesti, kako bi se moglo odlučiti opravdava li potencijalni rizik cijepljenje [37]. Prije cijepljenja medicinska sestra mora [38, 39]:

- Provjeriti bolesnikovo trenutno zdravstveno stanje i povijest cijepljenja te nuspojave na cjepivo, ako ih je bilo
- Provjeriti je li bolesnik (kod djeteta je to njegov roditelj/skrbnik) dobro upoznat s prednostima i rizicima cijepljenja te ga upozoriti kako cjepivo nema 100% učinak
- Objasniti kako je moguća pojava blage reakcije na mjestu uboda, poput crvenila i boli
- Objasniti da ako dođe do pojave ozbiljne reakcije, poput otežanog disanja, nakon napuštanja zdravstvene ustanove, potrebno je odmah nazvati hitnu pomoć
- Pripremiti injekciju adrenalina blizu bolesnika u slučaju da bolesnik doživi akutnu anafilaktičku reakciju
- Provjeriti rok trajanja na pakiranju i bočici cjepiva; ako je rok istekao, cjepivo se ne smije koristiti
- Provjeriti izgled tekućine u bočici; ako je tekućina promijenila boju ili su u njoj prisutne nepoznate čestice, cjepivo se ne bi trebalo koristiti
- Odabrati veličinu igle koja odgovara dobi i veličini osobe koja prima cjepivo
- Primijeniti cjepivo na način i mjesto propisano uputama proizvođača
- Promatrati bolesnika nakon primanja cjepiva; vanjski izgled i ponašanje
- Prijaviti bilo kakvu ozbiljnu reakciju na cjepivo za to zaduženom državnom tijelu

Neotvorena pakiranja i bočice cjepiva treba čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. Cjepiva se ne smije izlagati temperaturama smrzavanja, kao niti temperaturama višim od propisanih, osim ako se cjepivo ne namjerava upotrijebiti. Neotvorena i neiskorištena cjepiva

potrebno je vratiti u originalnu ambalažu, a bočice iskorištenih cjepiva i ostali pribor korišten za cijepljenje propisano zbrinuti [40].

PPSV23 potrebno je primijeniti supkutano ili intramuskularno, dok se pneumokokna konjugirana cjepiva (PCV13, SCV15 i SCV20) primjenjuju isključivo intramuskularno. Dojenčad i malu djecu poželjno je cijepiti u vastus lateralis mišić koji se nalazi u anterolateralnom dijelu bedra. Deltoidni mišić poželjno je mjesto injekcije za cijepljenje s PCV13 kod starije djece i cijepljenja s PCV15 ili PCV20 kod odraslih [39].

Djecu mlađu od 2 godine potrebno je cijepiti sa PCV13, što uključuje tri doze koje se rutinski primjenjuju u dobi djeteta od 2, 4 i 6 mjeseci. Dijete može prvu dozu dobiti već sa 6 tjedana, a preporuka Centra za kontrolu i prevenciju bolesti u SAD-u je primanje četvrte, odnosno booster doze s 12 do 15 mjeseci djetetova života. Za djecu koja su cijepljenja mlađa od 12 mjeseci, minimalni razmak između primjene doza 4 tjedna. Broj i vrijeme doza za stariju djecu i odrasle ovisi o medicinskoj indikaciji, prethodnom cijepljenju protiv pneumokoka i dobi. Nikada se tijekom istog posjeta liječniku ne smije davati PPSV23 i PCV13. Ako dijete u dobi od 2 do 8 godina treba primiti oba cjepiva, prvo mu se primjenjuje PCV13 pa zatim PPSV23 nakon barem 8 tjedana [39].

Nakon primjene cjepiva potrebno je promatrati bolesnika kako bi se na vrijeme uočile moguće nuspojave te simptomi i znakovi alergijske reakcije kao što su [37]:

- Dispneja
- Pojačan napor pri disanju
- Promuklost
- Urtikarija
- Bljedilo
- Slabost
- Tahikardija
- Vrtoglavica

Ako dođe do pojave simptoma potrebno se odmah posavjetovati s liječnikom; potrebno je pratiti brzinu disanja kako bi se odmah reagiralo u slučaju potrebe za pomoći pri disanju [37].

7. Zaključak

Bolesti uzrokovane bakterijom *S. pneumoniae* predstavljaju veliki rizik za zdravlje novorođenčadi, dojenčadi i male djece te povećavaju učestalost mortaliteta i morbiditeta diljem svijeta. Djeca s oslabljenim imunosnim sustavom te dodatnim bolestima i poremećajima znatno su osjetljivija i podložnija zarazi pneumokokom, a time i razvoju složenih i po život opasnih komplikacija. Obolijevanje od invazivne pneumokokne bolesti često je praćeno nespecifičnim simptomima zbog kojih se često odmah ne započne s liječenjem prisutne bolesti te automatski povećava mogućnost razvoja trajnih komplikacija poput gubitka sluha te kognitivnih i senzornih deficita. Dolaskom antibiotika na tržište, proizvodnja cjepiva pala je u drugi plan, što je rezultiralo sve većim postotkom rezistentnih sojeva pneumokoka. Pneumokokna rezistencija predstavlja veliki javnozdravstveni problem koji bi, ako se ne poduzmu odgovarajuće mjere prevencije, mogao imati velike negativne posljedice poput velikog morbiditeta i mortaliteta djece. Prevencija pneumokoknih bolesti trebala bi biti prioritet na globalnoj razini, neovisno o razini razvijenosti države. Procjepljivanjem stanovništva, posebice dojenčadi i male djece, stvara se imunitet krda te smanjuje učestalost pojave pneumokoknih bolesti, prekomjerno korištenje antibiotika, a time i razvoj rezistencije. Zdravstveni djelatnici trebali bi što više informirati stanovništvo, a posebice roditelje i one koji to planiraju biti, kako bi zajedničkim snagama i suradnjom prevenirali bolest i osigurali kvalitetan i neometan razvoj djece.

8. Literatura

[1] https://www.nccih.nih.gov/health/probiotics-what-you-need-to-know, dostupno 07.02.2022.

[2] https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevencija-zaraznih-bolesti/1220, dostupno 07.02.2022.

[3] https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/pneumokokna-bolest/, dostupno 07.02.2022.

[4] E. Randle, N. Ninis, D. Inwald: Invasive pneumococcal disease, Arch Dis Child Educ Pract Ed, 96, svibanj 2011, str. 183-190

[5] https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/drug-resistance.html, dostupno 08.02.2022.

[6] J. Begovac i sur.: Klinička infektologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2019.

[7] J. Begovac, D. Božinović, Miroslav Lisić, B. Baršić, S. Schonwald: Infektologija, Profil International, Zagreb, 2006.

[8] S. Kalenić i sur.: Medicinska mikrobiologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2019.

[9] V. Thadchanamoorthy, K. Dayasiri: Review of Pneumococcal Infection in Children, Cureus, 13(5), svibanj 2021.

[10] CDC: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 2015.

[11] M. Mašić: Invazivna pneumokokna bolest u djece, Diplomski rad, Medicinski fakultet, Zagreb, 2015.

[12] I. Martinović: Mogućnosti prevencije invazivne pneumokokne bolesti u djece u Hrvatskoj, Diplomski rad, Medicinski fakultet, Zagreb, 2015.

[13] https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html, dostupno 14.02.2022.

[14] European Centre for Disease Prevention and Control: Invasive pneumococcal disease, ECDC, 2018.

[15] https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/risk-transmission.html, dostupno 24.02.2022.

[16] CDC: Antibiotic Resistance Threats in the United States, U.S. Department of Health and Human Services, prosinac 2019.

[17] C. Cilloniz, C. Garcia-Vidal, A. Torres: Antimicrobial Resistance Among *Streptococcus Pneumoniae*, Antimicrobial Resistance in the 21st Century, 2018, str. 13-38

[18] https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/diagnosis-treatment.html, dostupno 01.03.2022.

[19] A. G. M. Schilder, T. Chonmaitree, A. W. Cripps, R. M. Rosenfeld, M. L. Casselbrant, M. P. Haggard, R. P. Venekamp: Otitis media, Nat Rev Dis Primers, 2, rujan 2016.

[20] http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-uha-grla-nosa-i-zubi/bolesti-srednjeg-uha-i-bubnjica/akutna-upala-srednjeg-uha, dostupno 06.03.2022.

[21] Z. Trischler-Čeke, D. Bandić, M. Planinić: Nazofaringealna kolonizacija i rezistencija *Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* u djece predškolske dobi s uputnom dijagnozom akutni otitis media, Paediatr Croat, 52, 2008.

[22] http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-uha-grla-nosa-i-zubi/bolesti-srednjeg-uha-i-bubnjica/sekretorna-upala-srednjeg-uha, dostupno 07.03.2022.

[23] http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-uha-grla-nosa-i-zubi/bolesti-srednjeg-uha-i-bubnjica/kronicna-upala-srednjeg-uha, dostupno 08.03.2022.

[24] S. Morcom, N. Phillips, A. Pastuszek, D. Timperley: Sinusitis, Aust Fam Physician, 45, lipanj 2016, br. 374-7

[25] G. Worrall: Acute sinusitis, Can Fam Physician, 57, svibanj 2011, br. 565-567

[26] https://www.nhs.uk/conditions/bronchitis/, dostupno 18.03.2022.

[27] S. Kinkade, N. A. Long: Acute Bronchitis, Am Fam Physician, 94, listopad 2016, br. 560-565

[28] V. Kim, G. J. Criner: Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Am J Respir Crit Care Med, 187, veljača 2013, br. 228-237

[29] D. L. H. Koelman, M. C. Brouwer, D. van de Beek: Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America, Clin Microbiol Infect, 26, veljača 2020, 199-204

[30] https://www.nhs.uk/conditions/endocarditis/, dostupno 25.04.2022.

[31] M. Daudin, P. Tattevin, B. Lelong, E. Flecher, S. Lavoue, C. Piau, A. Ingels, A. Chapron, J. C. Daubert, M. Revest: Characteristics and prognosis of pneumococcal endocarditis: a case-control study, Clinical Microbiology and Infection, 22, lipanj 2016, 572.E5-572.E8

[32] S. Čulić, D. Kuljiš, V. Čulić: Pneumococcal associated haemolyitic uremic syndrome following invasive pneumococcal disease in 2-year-old girl, Med Jad, 38, veljača 2008, 29-32

[33] D. E. Briles, J. C. Paton, R. Mukerji, E. Swiatlo, M. J. Crain: Pneumococcal Vaccines, Microbiol Spectr, 7, studeni 2019

[34] https://www.ljekarnezagrebackezupanije.com/zdravlje/cijepljenje-protiv-pneumokoka/, dostupno 02.06.2022.

[35] https://www.zzjzdnz.hr/kampanje/zastitimo-nasu-djecu/1102, dostupno 03.06.2022.

[36] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_hr.pdf. dostupno 09.06.2022.

[37] L. Lockhart, C. Davis: What you need to know about pneumococcal vaccination, Nursing made incredibly easy, 12, listopad 2014, 54-55

[38] R. L. Pullen, D. D. Hayes: Administering pneumococcal vaccine, Nursing, 37, rujan 2007, 59

[39] https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/administering-vaccine.html, dostupno 14.06.2022.

[40] https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5911a1.htm, dostupno 15.06.2022.

Popis slika

Slika 5.1 Kalendar cijepljenja za 2022. godinu Izvor https://www.zzjzdnz.hr/kampanje/zastitimo-nasu-djecu/1102, 03.06.2022.

Sveučilište
Sjever

SVEUČILIŠTE
SJEVER

IZJAVA O AUTORSTVU
I
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, DORIS ANIĆ *(ime i prezime)* pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (*obrisati nepotrebno*) rada pod naslovom PNEUMOKOKNE BOLESTI KOD DJECE *(upisati naslov)* te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnost i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, DORIS ANIĆ *(ime i prezime)* neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (*obrisati nepotrebno*) rada pod naslovom PNEUMOKOKNE BOLESTI KOD DJECE *(upisati naslov)* čiji sam autor/ica.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

(vlastoručni potpis)