

# Mogućnosti prevencije invazivne pneumokokne bolesti u djece u Hrvatskoj

---

**Martinović, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:518593>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Ivana Martinović**

**MOGUĆNOSTI PREVENCIJE INVAZIVNE  
PNEUMOKOKNE BOLESTI U DJECE U  
HRVATSKOJ**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Ivana Martinović**

**MOGUĆNOSTI PREVENCIJE INVAZIVNE  
PNEUMOKOKNE BOLESTI U DJECE U  
HRVATSKOJ**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**



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

# SADRŽAJ

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJE UZROKOVANE S. PNEUMONIAE....	4
1.3. PATOGENEZA INFEKCIJE UZROKOVANE S. PNEUMONIAE.....	6
1.4. KLINIČKA SLIKA INFEKCIJE UZROKOVANE S. PNEUMONIAE....	7
1.4.1. Mukozne infekcije uzrokovane <i>S. pneumoniae</i> .....	8
1.4.2. Invazivna pneumokokna bolest.....	9
1.4.2.1. Dijagnostika invazivne pneumokokne bolesti.....	10
1.4.2.2. Seroepidemiologija invazivne pneumokokne bolesti u djece u Hrvatskoj.....	12
1.5. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA S. PNEUMONIAE U SREDNJOJ EUROPI.....	13
1.6. LIJEČENJE INFEKCIJE UZROKOVANE S. PNEUMONIAE.....	15
1.7. MOGUĆNOSTI PREVENCIJE INVAZIVNE BOLESTI UZROKOVANE S. PNEUMONIAE.....	17
<b>2. CILJ RADA</b> .....	21
<b>3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA</b> .....	22
3.1. ISPITANICI.....	22
3.2. STATISTIČKE METODE.....	22
<b>4. REZULTATI</b> .....	23
<b>5. RASPRAVA</b> .....	27
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	31
<b>7. ZAHVALE</b> .....	32
<b>8. LITERATURA</b> .....	33
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	36

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

- AOM** – acute otitis media – upala srednjeg uha
- BAL** – bronhoalveolarni lavat
- CDC** – Centers for Disease Control and Prevention – Centri za kontrolu i prevenciju bolesti
- CIE** – Counter-Immuno-Electrophoresis – suprotnosmjerna imunoelektroforeza
- CMV** – citomegalovirus
- CRP** – C-reaktivni protein
- EARSS** – European Antimicrobial Resistance Surveillance System – Europski sustav za nadzor antimikrobne rezistencije
- ECDC** – European Centers for Disease Control and Prevention – Europski Centri za kontrolu i prevenciju bolesti
- ELISA** – Enzyme linked immunosorbent assay – imunoenzimski test
- EMA** – European Medicines Agency – Europska agencija za lijekove
- EU** – Europska Unija
- EUCAST** – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti
- Hib** – *Haemophilus influenzae* tip b
- HIV** – Human immunodeficiency virus - humani virus imunodeficijencije
- HUS** – hemolitičko-uremijski sindrom
- ICP** – intracranial pressure - intrakranijski tlak
- IBB** – invazivna bakterijska bolest
- IPB** – invazivna pneumokokna bolest
- KMB** – krvno moždana barijera
- MIK** – minimalna inhibitorna koncentracija
- NCIP** – National child immunisation programme – nacionalni program imunizacije djece
- PBP** – penicillin binding protein – penicilin vežući proteini
- PCR** – polymerase chain reaction – lančana reakcija polimerazom
- PCV** – Pneumococcal conjugate vaccine – pneumokokno konjugirano cjepivo
- PCV7** – 7-valent pneumococcal conjugate vaccine – 7-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo

- PCV10** – 10-valent pneumococcal conjugate vaccine – 10-valentno pneumokokno konjugirano cjevivo
- PCV13** – 13-valent pneumococcal conjugate vaccine – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjevivo
- PPV** - pneumococcal polysaccharide vaccine – pneumokokno polisaharidno cjevivo



## SAŽETAK

Mogućnosti prevencije invazivne pneumokokne bolesti u djece u Hrvatskoj

Ivana Martinović

Infekcije uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae* veliki su javnozdravstveni problem diljem svijeta. Prijenosu infekcije, poglavito među djecom, pogoduju napučeni prostori, kao što su škole i vrtići. Poseban problem predstavljaju invazivne pneumokokne bolesti (IPB) - bakterijemija/sepsa, bakterijemična pneumonija i meningitis, čiji ishod može biti fatalan. O invazivnoj bolesti govorimo kada je pneumokok izoliran iz inače sterilnih medija, kao što su krv i/ili likvor. Više od milijun djece godišnje umre zbog pneumokoknih invazivnih bolesti u svijetu. Problem liječenja ovih infekcija postaje sve veći zbog narastajuće rezistencije pneumokoka na antibiotike. Većinu invazivnih oblika bolesti uzrokuje mali broj serotipova. U Hrvatskoj i u svijetu već je dugi niz godina dostupno pneumokokno konjugirano cjepivo kojim bi se invazivni oblici bolesti mogli prevenirati. Međutim, zbog sporadičnog cijepljenja, u našoj zemlji nije došlo do bitnog smanjenja incidencije invazivnih bolesti. U ovom radu je prikazana analiza 67 bolesnika do 18 godina starosti koji su liječeni u Zavodu za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb u periodu od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2013. Analizirane su epidemiološke karakteristike djece, distribucija serotipova pneumokoka te njihova pokrivenost serotipovima koji se nalaze u tri pneumokokna cjepiva dostupna u Hrvatskoj. U 63 bolesnika došlo je do poboljšanja stanja, dok su 4 bolesnika preminula. Najučestaliji izolirani serotip je bio 14, dok se najinvazivnijim pokazao serotip 19A, koji je izoliran u dva preminula bolesnika. Samo univerzalno cijepljenje sve dojenčadi može značajno utjecati na smanjenje smrtnosti od invazivnih pneumokoknih bolesti u djetinjstvu.

**KLJUČNE RIJEČI:** *Streptococcus pneumoniae*, invazivna bolest, djeca, pneumokokno cjepivo

## SUMMARY

Possibilities for prevention of invasive pneumococcal disease in Croatian children

Ivana Martinović

Infections caused by *S. pneumoniae* are a major public health issue worldwide. Crowded environments like schools and kindergartens stimulate infection transfer among children. Invasive pneumococcal disease (IPD) like bacteraemia/sepsis, bacteremic pneumonia and bacterial meningitis could be even fatal. Invasive disease develops as a result of infection spread to normally sterile sites of the body, such as the blood and/or cerebrospinal fluid. More than a million of children die every year due to invasive pneumococcal disease worldwide. Successful treatment of pneumococcal infections has become a big issue due to the increasing antimicrobial resistance. The majority of all IPD cases is caused by limited number of pneumococcal serotypes. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV), available in Croatia and worldwide, pose a new possibility in prevention and reduction of IPDs. However, risk population based immunization in our country hasn't reduced the incidence of IPD significantly. This paper analyzed data on 67 pediatric patients treated at the Department of Pediatric Infectious Diseases at University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“ in the period of 2011 – 2013. Analysis included epidemiological characteristics, pneumococcal serotype distribution and serotype coverage of three different pneumococcal vaccines available in Croatia. Clinical improvement following antimicrobial treatment was observed in 63 patients, while 4 patients died. The most common isolated serotype was 14, while 19A proved to be the most invasive and was isolated in 2 patients with fatal outcome. Only universal vaccination of all infants could significantly decrease the IPD morbidity in Croatian children.

**KEY WORDS:** *Streptococcus pneumoniae*, invasive disease, children, pneumococcal conjugate vaccine

## 1. UVOD

U dječjoj populaciji gotovo svaki peti bolesnik javlja se u hitnu službu zbog vrućice. Najčešći uzrok vrućice u dječjoj dobi su samoizlječive virusne bolesti. Ipak, određeni broj bolesnika koji se prezentira vrućicom ima neku bakterijsku infekciju, možda i invazivnu, koja se u prvim satima bolesti teško može razlikovati od ostalih. Stoga je izazov svakom liječniku da u prvim satima bolesti razlikuje one bolesnike s vrućicom koji imaju potencijalno opasnu invazivnu bakterijsku bolest (IBB), koja zahtijeva promptno liječenje antibioticima (a često i druge hitne terapijske postupke), od onih bolesnika koji imaju ostale, najčešće samoizlječive virusne bolesti. IBB karakterizira prodor bakterija u krv (bakterijemija) s mogućnošću razvoja sepse te nastanka infektivnih žarišta u praktički svim tkivima i organskim sustavima, a to su najčešće moždane ovojnice i mozak, kosti, zglobovi, pleura, perikard itd. Sveukupno, u populaciji djece mlađe od 15 godina prije uvođenja specifičnih cjepiva, najčešći su uzročnici IBB bili *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) i *Neisseria meningitidis*. Učestalost IBB uzrokovanih ovim uzročnicima najveća je u dojenačkoj dobi i u dobi malog djeteta (Knezović et al. 2011).

Pneumokokne infekcije su veliki javnozdravstveni problem. U SAD-u, *Streptococcus pneumoniae* uzrokuje više slučajeva meningitisa i pneumonije nego bilo koja druga bakterija. Diljem svijeta, više od milijun djece godišnje umre od pneumokoknih bolesti.

Pneumokokna infekcija češća je u vrijeme zimskih mjeseci, stoga što su tada učestalije virusne respiratorne infekcije koje uzrokuju kihanje i kašalj, te tako potiču kapljično širenje svih respiratornih patogena, i virusnih i bakterijskih. Također, međusobni prijenos respiratornih sekreta olakšan je zbog napučenosti djece u vrtićima i školama. Neke bolesti i stanja pogoduju pneumokoknoj infekciji, a osobito invazivnoj pneumokoknoj bolesti (IPB), poput nedostatka ili oslabljene funkcije slezene, imunodeficijencije (na razini protutijela, komplementa i fagocita), šećerne bolesti, oštećenja respiratorne sluznice zbog kroničnog opstruktivnog bronhitisa te izostanka dojenja u djece dojenačke dobi (Markovinović 2011). Također, u rizične skupine spadaju djeca s prirođenim srčanim greškama, kroničnim bolestima pluća, bubrega i jetre te djeca u koje je ugrađen kohlearni implantat („umjetna pužnica“) (Tešović et al. 2011).

## 1.1. STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

*Streptococcus pneumoniae* – pneumokok najznačajniji je bakterijski patogen u djece mlađe od 5 godina. Kao posebna vrsta poznat je još od vremena kada ga je, kao nusnalaz, identificirao Pasteur u slini bolesnika oboljelog od bjesnoće (Begovac et al. 2006)). Pneumokok često kolonizira nosnu sluznicu djece i odraslih, osobito tijekom zimskih mjeseci. Čest je ljudski komenzal, ali i potencijalni uzročnik po život opasne bolesti (Markovinović 2011). Do 70% djece koja pohađaju kolektiv, tijekom hladnijega dijela godine može biti kolonizirano pneumokokom. Pneumokok se prenosi kapljičnim putem s čovjeka na čovjeka, pa je postotak kolonizacije i broj pneumokoknih infekcija najveći u male djece koja tijekom zimskih mjeseci, u većem broju, borave unutar zatvorenih prostora (jaslice, vrtići) (Tešović et al. 2011). Pneumokok je Gram-pozitivni diplokok s kapsulom, tvori kratke lance ili male nakupine a veličina mu je 0,5 do 1,2  $\mu\text{m}$  u promjeru (Begovac et al. 2006). Pneumokoki se međusobno razlikuju na osnovi građe polisaharidne kapsule, i upravo se na temelju tih razlika mogu razvrstati u preko 90 različitih serotipova. Polisaharidna kapsula osnova je invazijskog potencijala bakterije, odnosno omogućava joj da lakše izazove infekciju u čovjeka i izbjegne obrambenim mehanizmima domaćina, osobito fagocitozi, koja je ključna u obrani od bakterijskih patogena. Tipizacija je danas važna za praćenje proširenosti i povezanosti pojedinih tipova s oblikom i težinom bolesti, u epidemiološkim istraživanjima te za uključivanje najčešćih i najpatogenijih tipova u polivalentno pneumokokno cjepivo. Pneumokok se tipizira metodom bubrenja kapsule sa specifičnim antiserumima po Neufeldu (Begovac et al. 2006). Iako je broj pneumokoknih serotipova vrlo velik, relativno mali broj serotipova (manje od 10) izaziva oko 90% infekcija u čovjeka. Izdvojena su 23 serotipa koja su globalno uzročnici 88% svih IPB, a među njima je 7 serotipova osobito učestalo u dječjoj dobi. Samo tih 7 sojeva uzročnici su do 89% svih IPB u dojenčadi i djece mlađe od 5 godina. Ti se podatci uglavnom odnose na Sjevernu Ameriku (Black et al.2000).

Sedam pneumokoknih serotipova (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) učestalih u dječjoj dobi uzrokuje:

1. 86% svih pneumokoknih bakterijemija u djece mlađe od 5 godina
2. 83% svih pneumokoknih meningitisa u djece
3. 65% slučajeva AOM (eng. acute otitis media-upala srednjeg uha)

4. 81% infekcija uzrokovanih pneumokokima neosjetljivim na penicilin u djece mlađe od 5 godina (Butler 1995)

Pneumokok izaziva čitav niz bolesti u ljudi. Među njima su češće takozvane *neinvazivne bolesti*, u djece su to najčešće AOM i upala pluća, a u starije djece i sinusitis. Tijekom prve tri godine života više od 60% djece preboli barem jednu epizodu upale srednjeg uha, a oko 30% tri i više epizoda. Pneumokok nema rezervoara izvan ljudskog organizma. Glavno mjesto parazitiranja mu je nazofarinks. Osobe koje su zdrave, ali u nazofarinksu nose pneumokoka nazivaju se kliconošama, a nalaz pneumokoka u obriscima nazofarinksa zdravih osoba naziva se kolonizacijom. Čak do 60-70% djece u predškolskim ustanovama mogu biti nositelji pneumokoka, a među njihovim roditeljima i braćom mogu se utvrditi slične stope. Nasuprot tome, u zdravom odraslom stanovništvu bez djece, stopa kliconoštva iznosi svega 5-10% (tablica 1) (Tešović et al. 2011).

Tablica 1. Učestalost pneumokoknog kliconoštva. Izvor: Begovac J, et al. (2006). Bakterijske bolesti. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. ur. Infektologija. 1. izdanje. Zagreb. Profil International. str. 580

<b>Populacijska skupina</b>	<b>% kliconoštva</b>
<b>Predškolska djeca</b>	38 - 45
<b>Djeca u osnovnoj školi</b>	29 - 35
<b>Adolescenti u srednjoj školi</b>	9 - 25
<b>Odrasli s djecom u kući</b>	18 - 29
<b>Odrasli bez djece u kući</b>	6

U djece starije od 5 godina, zbog razvoja prirodne imunosti prema pneumokoku, te su infekcije znatno rjeđe. Pneumokok ponovo postaje značajni uzročnik infekcija u osoba starijih od 65 godina, a osnovni uzrok je slabljenje prirodne imunosti prema pneumokoku uzrokovan involucijskim procesima koji tijekom starenja zahvaćaju i imunološki sustav čovjeka. Iako je sklonost obolijevanju od pneumokoknih bolesti među osobama s tzv. „poticajnim stanjima“

povećana, od pneumokokne bolesti obolijevaju i primarno zdravi pojedinci, naročito djeca (Tešović et al. 2011).

## **1.2. EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJE UZROKOVANE *S. PNEUMONIAE***

S obzirom da je *S. pneumoniae* najznačajniji patogen u djece mlađe od 5 godina te u osoba starijih od 65 godina, često ga nalazimo u respiratornom sustavu zdravih ljudi. Može biti izoliran iz nazofarinksa u 5 – 90 % zdravih osoba bez simptoma bolesti (CDC 2015). Prospektivnim epidemiološkim istraživanjem utvrđeno je da prva kolonizacija u dojenčeta u pravilu nastaje u šestom mjesecu života te da kliconoštvo u prosjeku potraje četiri mjeseca, dok u odraslih, ovisno o serotipu pneumokoka, kliconoštvo može potrajati i do 18 mjeseci. Unutar mjesec dana od kolonizacije mogu se razviti simptomi infekcije, otitisa i/ili purulentnog nazofaringitisa i/ili konjuktivitisa, u otprilike 15% djece (Markovinović 2011). Tijekom života, postoji mogućnost višestruke kolonizacije pneumokokom i to s više različitih serotipova istodobno. Potencijalnu zaštitnu ulogu u kolonizaciji ima nazofaringealni sekret, naročito sekretorni IgA (Begovac et al. 2006). Skupine koje su najviše podložne riziku kolonizacije su dojenčad, djeca do 5 godina starosti i osobe starije od 65 godina. Pneumokok godišnje na globalnoj razini uzrokuje smrt oko 1 milijun djece mlađe od 5 godina (Zissis 2004). Važno je napomenuti da je 2009. godine pneumonija bila uzrok jednoj petini mortaliteta sve djece mlađe od 5 godina, pri čemu je *S. pneumoniae* identificiran kao glavni patogen (Prymula et al. 2011). Rastuća rezistencija invazivnih sojeva pneumokoka na penicilin predstavlja sve veću prepreku u odabiru prikladne antibiotske terapije, pogotovo u slučaju meningitisa gdje je mortalitet i dalje značajno visok (10%), a u preživjelih ostavlja značajna neurološka oštećenja (20-30% slučajeva), čak i u razvijenim zemljama (Gužvinec et al. 2008).

Što se tiče situacije u Sjedinjenim Američkim Državama, oko 400 000 hospitalizacija godišnje je uzrokovano pneumokoknom pneumonijom, a od tih bolesnika 25-30% dožive pneumokoknu bakterijemiju, što u SAD-u iznosi oko 12 000 slučajeva godišnje. Mortalitet bolesnika s bakterijemičnom pneumonijom osobito je visok među starim osobama i kreće se

od 20-60%. *S pneumoniae* u SAD-u uzrokuje preko 50% bakterijskih meningitisa, sa 3000-6000 slučajeva godišnje. Klinički simptomi i neurološke komplikacije slične su ostalim oblicima akutnog bakterijskog meningitisa a uključuju glavobolju, povraćanje, kočenje šije, iritabilnost, vrućicu, letargiju, epileptične napadaje i komu. Neurološke sekvele zaostaju u 20-30% preživjelih (CDC 2015).

U Europi nalazimo nižu incidenciju bolesti uzrokovanih pneumokokom, 504/100 000 djece mlađe od 5 godina, uspoređujući s globalnim prosjekom od 2 333/100 000. Invazivna pneumokokna bolest pokazuje različitu incidenciju u raznim dijelovima Europe, što se može pripisati različitim definicijama IPB-a, različitim smjernicama za liječenje i nadzoru različitih geografskih područja. Najveća incidencija je u djece mlađe od 2 godine. U većini zabilježenih slučajeva, klinička prezentacija je pneumonija, dok su invazivne bolesti rjeđe s godišnjom incidencijom od 42/100 000 djece mlađe od 5 godina. Slučajevi pneumokoknog meningitisa su relativno rijetki s incidencijom od 6/100 000 godišnje (Prymula et al. 2011). Rezistencija pneumokoka prema antibioticima, prvenstveno penicilinu i makrolidima, raste u posljednjih 30 godina. Bakterijsku rezistenciju usko vežemo s neizlječenjem, višom incidencijom komplikacija, produženom hospitalizacijom te kod invazivnih oblika infekcije s povećanim mortalitetom. Smanjenje incidencije IPB-a, osobito među djecom, prvenstveno je posljedica sustavnog cijepljenja koje se u brojnim zemljama provodi posljednjih desetak godina. Eliminacijom najčešćih serotipova, koji su najčešće i nositelji rezistencije, cijepljenje protiv pneumokoka vodi i smanjenju rezistencije pneumokoka na antibiotike u tim zemljama (Isaacman 2010).

Situacija u Hrvatskoj je slična kao i u ostalim dijelovima Europe. U istraživanju koje je pokrivalo 2001., 2005. i 2006. godinu, incidencija IPB-a u Hrvatskoj je najviša u djece mlađe od dvije godine i iznosi 36,8/100 000, zatim u djece od dvije do pet godina, u koje iznosi 16,3/100 000, dok u starijih od pet godina incidencija značajno pada i iznosi 2,9/100 000 djece. Najčešća klinička dijagnoza među oboljelima bila je okultna bakterijemija (80% slučajeva), bakterijemična pneumonija (12% slučajeva), te bakterijski meningitis (8% slučajeva). Najzastupljeniji serotipovi bili su 14, 6B, 18C i 23F na koje otpada čak 67% izolata. Daljnja analiza u spomenutom istraživanju pokazuje da bi se PCV10, tj. PCV13 cjepivom moglo prevenirati 83-90% infekcija među hrvatskom djecom. Hrvatska je seroepidemiološki unutar europskog prosjeka što opravdava uporabu pneumokoknog

konjugiranog cjepiva, i to ne samo unutar rizičnih skupina već širu uporabu koja bi smanjila incidenciju pneumokoknih bolesti u cijeloj populaciji (Tešović et al. 2011).

### **1.3. PATOGENEZA INFEKCIJE UZROKOVANE *S. PNEUMONIAE***

Pneumokoknoj bolesti prethodi kolonizacija nazofarinksa, pri kojoj najveću ulogu imaju površinski proteini-*adhezini*. Kolonizacija može trajati nekoliko tjedana prije nego dođe do odgovora imunološkog sustava domaćina. IgA proteaza razgrađuje IgA razvijen prilikom prijašnjeg kontakta, te na taj način omogućava ponovnu adherenciju na epitel nazofarinksa istim sojem. U slučaju zdravog domaćina, *S. pneumoniae* će ostati u malom broju na sluznici te neće doći do daljnjih patoloških zbivanja. No, u slučaju da količina virulentnih pneumokoka nadvlada obrambene mehanizme domaćina, doći će do širenja pneumokoka u druge dijelove organizma kao što su srednje uho, sinusi ili plućne alveole. Obrambeni mehanizmi domaćina uključuju funkciju epiglotisa koji sprječava aspiraciju nazofaringealnog sekreta, refleks kašlja, mukocilijarni transportni sustav, neutrofilne leukocite, alveolarne makrofage te sposobnost opsonizacije bakterija (Begovac et al. 2006, Lemon & Weiser 2015). Insuficijencija lokalnih mehanizama obrane vodi u širenje pneumokoknih bakterija u limfne čvorove iz kojih, u slučaju nedostatnog imunog odgovora, dolazi do širenja u ostale dijelove organizma te nastanak bakterijemije. Sposobnost izazivanja upale kod pneumokoka je najviše povezana sa ranije spomenutom antifagocitnom aktivnošću polisaharida kapsule koji oblaganjem bakterije formiraju hidrofilni gel te sprječavaju ingestiju bakterije od strane fagocita. Ostali čimbenici virulencije pneumokoka koče baktericidnu aktivnost leukocita te potpomažu virulenciji mikroorganizama (Kalenić et al. 2013.) Neki serotipovi, kao što su 6A, 6B, 19F i 23F pokazuju veću sposobnost kolonizacije od drugih serotipova, kao npr. 1, 4, 7F i 14, koji međutim, imaju veći invazijski potencijal. Osim sprječavanja fagocitoze pomoću kapsularnih polisaharida, toksin *pneumolizin* sprječava otpuštanje komplemenata vezujući IgG i CRP (C-reaktivni protein) te time inhibirajući klasični put aktivacije komplemenata. Pneumolizin također ima citolitičku aktivnost stvaranjem pora te je toksičan za okolne stanice i može uzrokovati direktnu ozljedu plućnog parenhima, koja nije uzrokovana posredovanjem



plućnih makrofaga ili drugih upalnih stanica, već je posve uzrokovana direktnim citolitičkim učinkom toksina na plućne stanice (Marriott et al. 2007). IgA proteaza također sudjeluje u ograničavanju opsonizacije i fagocitoze te povećava adherenciju bakterije na epitel sluznice, djelujući proteolitički na već stvorene IgA molekule. Također, jedan od slabije izraženih načina izbjegavanja fagocitoze je stvaranje biofilma, što bi mogao biti važan mehanizam u sprječavanju fagocitoze bakterije u dišnim putevima ili drugim područjima, kao što je npr. srednje uho. *S. pneumoniae* koristi vodikov peroksid kako bi uspostavio mikrookolinu nepovoljnu razvoju ostalih bakterija te uzrokovao njihovu eliminaciju. *S. pneumoniae* ima više mehanizama pomoću kojih podnosi oksidativni stres kao što je superoksid-dismutaza, koja razgrađuje peroksid u manje štetne komponente. Time ima nekoliko faktora virulencije koji su uključeni u kolonizaciju, adherenciju, preživljavanje u nazofarinksu, indukciju upalnog procesa i degradaciju ekstracelularnog matriksa. Svi ti faktori virulencije ne oštećuju direktno tkivo već doprinose patogenosti pneumokoka i njegovoj invazivnosti (Cole et al. 2014).

#### **1.4. KLINIČKA SLIKA INFEKCIJE UZROKOVANE *S. PNEUMONIAE***

Pneumokokne infekcije dijelimo na dvije skupine; *mukozne infekcije* u koje ubrajamo otitis, pneumoniju i sinusitis, te *invazivne bolesti* kao što su bakterijemija, bakterijemična pneumonija, meningitis, empijem pleure, osteomijelitis, orbitalni celulitis, artritis, endokarditis, infekcije mekih tkiva i hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) (tablica2).

Tablica 2: Mukozne infekcije i invazivne bolesti uzrokovane *S. pneumoniae*

Mukozne bolesti uzrokovane <i>S. pneumoniae</i>	Invazivne bolesti uzrokovane <i>S. pneumoniae</i>
Otitis	Bakterijemija
Pneumonija	Bakterijemična pneumonija
Sinuitis	Meningitis
	Empijem pleure
	Osteomijelitis
	Orbitalni celulitis
	Artritis
	Endokarditis
	Infekcije mekih tkiva
	Hemolitičko-uremijski sindrom

#### 1.4.1. MUKOZNE INFEKCIJE UZROKOVANE *S. PNEUMONIAE*

*Upala srednjeg uha* najčešći je oblik pneumokokne infekcije prvenstveno zbog kratkoće Eustahijeve tube, budući da na taj način pneumokok vrlo lako dođe iz koloniziranog nazofarinksa u srednje uho i uzrokuje infekciju. Tijekom prve tri godine života više od dvije trećine djece preboli najmanje jednu, a češće i nekoliko upala srednjeg uha. Zbog velikog broja kapsularnih polisaharida, infekcija srednjeg uha pneumokokom može se ponavljati više puta (Kalenić et al. 2013). Kod upale srednjeg uha otoskopski nalaz izbočenog, zamućenog i hiperemičnog bubnjića, nažalost, ne znači uvijek da se radi o gnojnoj infekciji srednjeg uha. Točna dijagnoza može se postaviti samo miringotomijom i mikrobiološkom obradom aspirata srednjeg uha. U prilog akutnoj bakterijskoj upali srednjeg uha govori naglo nastali neutješan plač u male djece, s hunjavicom ili bez nje. Starije dijete sâmo javlja bol zahvaćenog uha. Kada se javi gnojni iscjedak iz uha, govorimo o supurativnom otitisu. Perforacija bubnjića praćena je obično padom temperature i samoizlječenjem. Dobro je napomenuti da nekad od početka bolesti do perforacije bubnjića može proći manje od 24h (Markovinović 2011).

*Pneumonija* je najčešće uzrokovana aspiracijom gnojnog sekreta iz nazofarinksa iako može nastati i kao posljedica bakterijemičnog rasapa. Klinički se dokazuje RTG snimkom

pluća. Često pneumoniji prethodi upala gornjih dišnih puteva s kataralnim simptomima, a njen nastup je iznenađan i buran te praćen visokom vrućicom. Osim vrućice, upalu pluća prate visoki upalni parametri i respiratorni simptomi, prvenstveno kašalj. U težim slučajevima pneumonije sa zahvaćanjem pleure, javlja se i dispneja te bol u prsima (Markovinović 2011).

*Sinuitis* karakterizira edem kapaka i gnojni iscjedak iz nosa koji traje dulje od 7 dana. Širenjem gnoja iz etmoidnog sinusa prema orbiti može nastati preseptalni ili periorbitalni celulitis. On se očituje edemom i crvenilom kapka zahvaćenog oka uz uredne reakcije na svjetlo i pokretljivost bulbusa. U nekim težim slučajevima može doći do daljnjeg širenja infekcije te prodora eksudata unutar orbite i konusa oka, pa i zahvaćanja vidnog živca. To rezultira egzoftalmusom i unutarnjom i vanjskom oftalmoplegijom. Takvo stanje zahtijeva hitan kirurški zahvat (Markovinović 2011).

#### **1.4.2. INVAZIVNA PNEUMOKOKNA BOLEST**

*Invazivna pneumokokna bolest* (IPB) karakterizirana je prodorom pneumokoka sa sluznice dišnog sustava u krvni optok. IPB je definirana razvojem pneumokokne infekcije u normalno sterilnim dijelovima ljudskog tijela (krv, likvor, zglobova tekućina, meka tkiva i dr.). Najznačajnije IPB u dječjoj dobi su bakterijemije/sepsa, bakterijemična pneumonija i meningitis. Od svih IPB, u djece je najčešća tzv. okultna bakterijemija koja je karakterizirana vrućicom, zimicom i ponekad pravom tresavicom, uz što su najčešće prisutni simptomi infekcije dišnog sustava. U velikog broja djece, okultna bakterijemija prolazi spontano i bez liječenja antibioticima, no u nekih može uzrokovati bakterijsku upalu moždanih ovojnica (gnojni meningitis), zglobova (artritis), ili potrbušnice (peritonitis). Također, bakterijemija može biti kasniji uzrok perikarditisa ili destruktivne infekcije zalistaka u obliku endokarditisa, što posljedično dovodi do insuficijencije srca i drugih komplikacija vezanih uz kardiovaskularni sustav. U oko 20% bolesnika s upalom pluća, također nastaje prodor bakterija u krv. Ovakve oblike pneumonije nazivamo *bakterijemičnim pneumonijama* (Tešović et al. 2011, Markovinović 2011).

Pneumokokni meningitis je rjeđi oblik invazivne bolesti koji se očituje teškim općim stanjem djeteta, poremećajem svijesti i pozitivnim meningealnim znakovima. U dječjoj je

dobi meningitis najčešće posljedica bakterijemije, dok je kod odraslih često posljedica neliječene upale srednjeg uha. I u djece i u odraslih može nastati kao posljedica traume glave s posljedičnim trajnim ili povremenim istjecanjem likvora. Predispoziciju za meningitis predstavljaju i asplenijska, HIV infekcija te kohlearni implantat. Kao i kod drugih oblika invazivne pneumokokne bolesti, tako i kod pneumokoknog meningitisa relativno ograničen broj serotipova uzrokuje većinu infekcija (Markovinović 2011). Nakon kolonizacije gornjih dišnih puteva i sistemske invazije, pneumokok prolazi krvno moždanu barijeru (KMB) gdje inducira upalnu reakciju koja dovodi do oslobađanja upalnih medijatora: Interleukina 1 (IL 1), čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF alfa) i prostaglandina, što uz povećan prolazak leukocita kroz KMB urokuje masivnu upalnu reakciju. Može doći do razvoja žarišnih neuroloških ispada i nastanka konvulzija kao posljedica upalnog vaskulitisa, tromboze te povećanja intrakranijskog tlaka (ICP). Od komplikacija se mogu razviti subduralna efuzija, subduralni empijem, apsces, cerebrovaskularni inzult i hipertenzijski hidrocefalus (Randle et al. 2011)

#### **1.4.2.1. DIJAGNOSTIKA INVAZIVNE PNEUMOKOKNE BOLESTI**

Na pneumokoknu invazivnu bolest treba posumnjati u djece koja su se naglo razboljela s visokom vrućicom i visokom leukocitozom. Djeca srednje teškog i težeg općeg stanja trebaju se hospitalizirati, laboratorijski obraditi i promptno liječiti parenteralnim antibiotikom. Lakše bolesna djeca mogu se liječiti ambulantno odnosno putem dnevne bolnice (Markovinović 2011). U situacijama razvijene bolesti s karakterističnim kliničkim simptomima potrebno je kliničku dijagnozu potvrditi i dokazom uzročnika. Osim postavljanja točne etiološke dijagnoze, to postaje sve veća potreba zbog pojave rezistencije, odnosno smanjene osjetljivosti pneumokoka na penicilin i druge antibiotike. Osnovnu bakteriološku dijagnostiku još uvijek čine izravni mikroskopski pregled iskašljaja, likvora i drugih bolesničkih uzoraka obojenih po Gramu (Begovac et al. 2006). Pneumokoki se lako pronalaze po svojem tipičnom inkapsuliranom izgledu prilikom bojenja po Gramu. Karakteristična kapsula se također vidi i u razmazima obojenima metilenskim modrilom (MSD priručnik dijagnostike i terapije). Izravnim mikroskopskim pregledom pneumokok se s velikom sigurnošću može dijagnosticirati kada je prisutan kao dominirajući, daleko najbrojniji mikroorganizam u tipičnom obliku Gram-pozitivnih diplokoka, u preparatu s dosta neutrofila

i malo epitelnih stanica. Mikroskopski pregled treba potvrditi kultivacijom (Begovac et al. 2006).

Danas se primjenjuju i različite brze metode za otkrivanje polisaharidnih antigena pneumokoka u iskašljaju i tjelesnim tekućinama (serum, mokraća, pleuralni izljev, likvor), kao npr. suprotnosmjerna imunoelektroforeza (Counter-Immuno-Electrophoresis – CIE), te ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay-enzimski imunotest). Te su metode dragocjene jer se antigen pneumokoka može identificirati u svega nekoliko sati. Danas su suvremene dijagnostičke metode, kao što je PCR (polymerase chain reaction- lančana reakcija polimerazom), uspješne u ranom otkrivanju pneumokoka (Begovac et al. 2006). PCR se koristi u rutinskoj dijagnostici, rjeđe iz krvi, a češće iz drugih primarno sterilnih materijala (Markovinović 2011).

Zlatni standard za dijagnozu invazivne pneumokokne bolesti je hemokultura (bočica s hranjivim bujonom za kultivaciju) odnosno izolacija pneumokoka iz primarno sterilnih uzoraka – likvora, pleuralne tekućine, zglobne tekućine i slično. Osjetljivost hemokulture je oko 10% (Markovinović 2011). U Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u dijagnostici invazivnih pneumokoknih bolesti uzima se ponajprije hemokultura, i to 1-5 ml krvi za djecu, 10 ml krvi kod odraslih (aerobi i anaerobi), s tim da je hemokulture potrebno dostaviti u laboratorij što prije, a najkasnije do 4 sata od uzorkovanja. Slijedi kultivacija na  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  do 5 dana u hemokultivatoru Bac-T/ALERT 3D, Biomerieux, France. Aparat signalizira porast bakterija u bočici, a pozitivna hemokultura se nasadije na krute hranjive podloge i boja po Grammu. Mikroskopski nalaz se javlja kliničaru kako bi empirijska terapija bila više „ciljana“. Najvažnije u dijagnostici invazivnih infekcija je brza dijagnostika (identifikacija i antibiogram). Zavod za kliničku mikrobiologiju u Klinici za infektivne bolesti radi 24h/7 što značajno skraćuje vrijeme od uzimanja uzorka do izdavanja nalaza. Od novijih metoda radi se pretraga detekcije panbakterijske DNA i određivanja sekvence gena za 16S rRNA<sup>1</sup>, kojom je 2013./2014. godine u Klinici za infektivne bolesti detektiran *S. pneumoniae* u dva uzorka pleuralnog punktata i u jednom bronhoalveolarnom lavatu (BAL) (Tešović 2014).

---

<sup>1</sup> 16S rDNA (tj. gen za 16S rRNA)- gen kojeg posjeduju samo prokarioti, sastoji se od konzerviranih i varijabilnih segmenata; ako se detektira u kliničkom uzorku, sekvencira se jedan njegov varijabilni dio i usporedbom sekvence s bazom podataka (NCBI BLAST) identificira se bakterija. Izvor: Tešović G, 2014.

Serološkim se testovima mogu dokazati protutijela na četiri pneumokokna antigena: C-polisaharid stanične stijenke, kapsularne polisaharide, fosforilkolin i pneumolizin (ključni faktor virulencije) (Begovac et al. 2006).

Serotipizacija izolata može biti korisna iz epidemioloških razloga kako bi se koreliralo širenje specifičnih klonova i slijedilo razvoj otpornosti na antibiotike. Antibiogram treba raditi na izoliranim sojevima (MSD priručnik dijagnostike i terapije).

Zaključno, za pristup bolesniku sa sumnjom na pneumokoknu bolest i dalje se treba ravnati uglavnom prema nekim kliničkim i laboratorijskim podacima, naročito prema broju leukocita, CRP-u i općem stanju djeteta (Markovinović 2011).

#### **1.4.2.2. SEROEPIDEMIOLOGIJA INVAZIVNE PNEUMOKOKNE U DJECE U HRVATSKOJ**

Nedavno provedena studija kojom su analizirani pneumokokni izolati koji su uzročnici IPB-a u djece mlađe od 14 godina u Hrvatskoj, obuhvaćali su tri sezone, 2001., 2005. i 2006. godinu (Gužvinec et al. 2008). Ta studija je iznijela prve rezultate serotipizacije izolata iz primarno sterilnih materijala, njihovu antimikrobnu osjetljivost te je na taj način opravdala promociju uporabe PCV u našoj zemlji. U spomenutoj studiji analizirano je sto izolata pneumokoka iz primarno sterilnih materijala prikupljenih iz raznih dijelova Hrvatske. Najčešća klinička dijagnoza u tih bolesnika bila je okultna bakterijemija (74%), bakterijemična pneumonija (12%) te bakterijski meningitis (8%). Među oboljelima su bila samo 4 bolesnika koja pripadaju rizičnoj skupini za obolijevanje od IPB-a. Najzastupljeniji serotipovi su 14, 6B, 18C i 23F na koje otpada 67% izolata. Analizirajući zastupljenost serotipova koji su uključeni u PCV7, nalazi se da oni izazivaju gotovo tri četvrtine IPB (72,7%) u osoba mlađih od 14 godina u Hrvatskoj. Analiza zastupljenosti serotipova koji su uključeni u nova, u međuvremenu registrirana PCV (PCV10 i PCV13) pokazuje da bi ova cjepiva mogla prevenirati još veći broj IPB-a među djecom u Hrvatskoj.

Noviji rezultati prikupljeni identičnom metodologijom baziraju se na analizi 128 pneumokoknih sojeva izoliranih iz primarno sterilnih materijala i pokazuju podjednaku razdiobu najčešćih kliničkih sindroma (86% bolesnika sa dijagnozom bakterijemije/sepse,

11% bolesnika s bakterijemičnom pneumonijom i 3% bolesnika s bakterijskim meningitisom). Najveći broj izoliranih sojeva je u djece mlađe od dvije godine (57%). Distribucija serotipova se malo razlikuje u odnosu na prethodno razdoblje pa je veći broj serotipova koji ne pripadaju tzv. vakcinalnim serotipovima, a u značajnom je porastu incidencija bolesti koju uzrokuje serotip 19A. Prema dostupnim rezultatima, Hrvatska se seroepidemiologijom IPB-a uklapa u europski prosjek, što opravdava promociju uporabe PCV-a i u Hrvatskoj (Tešović et al. 2011).

## **1.5. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA *S. PNEUMONIAE* U SREDNJOJ EUROPI**

Penicilin je od početka kliničke upotrebe bio lijek izbora u liječenju pneumokoknih infekcija. U posljednjih 20-tak godina *S. pneumoniae* postaje sve manje osjetljiv na penicilin. Prvi opis pneumokokne rezistencije na penicilin registriran je 1967. godine u Australiji i to u odrasle osobe s hipogamaglobulinemijom, koja je liječena različitim antibioticima, i pneumokok je tada pokazivao smanjenu osjetljivost na penicilin (Begovac et al. 2006). Deset godina kasnije, u Južnoj Africi su u hospitalizirane djece otkriveni sojevi pneumokoka koji su imali visoku rezistenciju na penicilin ali i na druge antibiotike. Do sada je rezistencija zabilježena na svim kontinentima, različito zastupljena u pojedinim regijama i državama. U svijetu je šest područja s vrlo visokim postotkom rezistentnih sojeva pneumokoka: Istočna Europa, Španjolska, Južna Afrika, Aljaska, jug Južne Amerike i Nova Gvineja (Begovac et al. 2006).

Na početku antibiotskog razdoblja svi sojevi pneumokoka su imali minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) penicilina do 0,02 mg/L. Danas se sojevi s MIK-om  $\leq 0,06$  mg/L smatraju osjetljivim, oni s MIK-om od 0,125 - 2,0 mg/L smanjeno osjetljivim ili umjereno rezistentnim, a sojevi s MIK-om  $>2,0$  mg/L rezistentnima na penicilin (EUCAST 2015). Iako je *S. pneumoniae* prirodno osjetljiv na mnoge antibiotike, razvio je otpornost prema drugim antibioticima a ne samo penicilinu. Rezistencija na sulfonamide zabilježena je već 1943. godine, na tetracikline 1963. godine, na eritromicin 1967., na kloramfenikol 1970.,

a zatim i na kotrimoksazol i prvu i drugu generaciju cefalosporina. Danas je registrirana rezistencija na nove makrolide i kinolone. *S. pneumoniae* dobro je osjetljiv na vankomicin, imipenem, rifampicin, te na treću generaciju cefalosporina i nove kinolone. U Europi je smanjena osjetljivost na penicilin registrirana u gotovo svim zemljama, ali s neujednačenom pojavnosti. Incidencija takvih sojeva u Europi je 10 - 25%, u SAD-u gotovo 20% a u Kanadi 8%. Europske zemlje s manjom rezistencijom su: Švicarska, Njemačka, Italija, Belgija, Grčka i skandinavske zemlje. Hrvatska se nalazi na razini europskog prosjeka, s oko 30% sojeva smanjene osjetljivosti na penicilin (Begovac et al. 2006).

Europski projekt za praćenje antimikrobne rezistencije (eng. EARSS – European Antimicrobial Resistance Surveillance System) od 2001. godine je pratio antimikrobnu rezistenciju uobičajenih patogena koji uzrokuju invazivne infekcije u europskim zemljama. Od 2011. godine praćenje rezistencije u zemljama EU postao je kontinuirani program EARS – Net Europskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC). U Hrvatskoj i Češkoj Republici prijavljene su niske stope rezistencije *S. pneumoniae* na penicilin, dok u Estoniji nisu zabilježeni penicilin rezistentni sojevi pneumokoka. Najviša stopa rezistencije zabilježena je u Bugarskoj i Rumunjskoj, 8 – 30% unutar promatranog razdoblja od pet godina (2002.-2007.). Dok je u nekim zemljama regije niska stopa rezistencije na penicilin, s druge strane raste rezistencija na makrolide. Na primjer, u Mađarskoj je smanjena osjetljivost na penicilin niska, oko 6%, dok rezistencija na makrolide raste i do 2005. godine dosegla je 40%. Slična situacija je i u Hrvatskoj, gdje bilježimo postepeni porast rezistencije na makrolide, te je unutar tri godine porasla sa 27% na 40% (2005. – 2008.). Veliki problem, dakako, predstavlja otpornost pneumokoka na mnoge druge antibiotike. U Bugarskoj je 1999. godine zabilježeno da je više od 70% penicilin rezistentnih sojeva pneumokoka pokazalo rezistenciju na još barem dva uobičajeno korištena antibiotika (Prymula et al. 2011).

S obzirom da je diljem svijeta AOM najčešća bolest koja zahtijeva antimikrobno liječenje, ne iznenađuje činjenica da serotipovi pneumokoka koji bilježe najveću rezistenciju na antibiotike uključuju sedam najučestalijih serotipova koji uzrokuju AOM a to su 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F i 23F. Najčešće izolirani serotipovi penicilin rezistentnih pneumokoka u djece sa IPB u Turskoj od 2001. – 2004. bili su 6B, 23F i 19F. Jedna trećina svih izolata bili su rezistentni na penicilin. U Poljskoj, od 1998. – 2002. najčešće izolirani serotipovi neosjetljivi na penicilin bili su 6B, 9V, 14 i 23F. U Bugarskoj je zabilježeno da je od 2001 – 2005. godine 81,5% eritromicin rezistentnih kliničkih izolata pripadalo serotipovima 6, 14 i



19. U Hrvatskoj, u izolatima prikupljenima 2001., 2005., 2006., i 2009. rezistenciju na penicilin i makrolide uglavnom su pokazali serotipovi 6B, 14, 19F i 23F (Prymula et al. 2011).

Rezistentni sojevi pneumokoka ne proizvode beta-laktamazu. Rezistencija na penicilin uvjetovana je spontanom genskom promjenom bakterijskih proteina koji vežu penicilin (eng. PBP-penicillin binding protein). To su enzimi koji su uključeni u sintezu i modifikaciju stanične stijenke bakterije. Tako PBP u nekih sojeva pneumokoka smanjuju sposobnost stanične stijenke za vezanje s antibioticima. Rezistencija se pojavljuje selekcijom tih sojeva, koji zahtijevaju visoke koncentracije penicilina za zasićenje svojih specifično promijenjenih proteina. Sojevi pneumokoka rezistentni na penicilin mnogo se češće izoliraju iz respiratornog sustava nego iz primarno sterilnih materijala, te stoga možemo zaključiti da su rezistentniji oni sojevi koji se pojavljuju kao kliconoštvo, odnosno označuju kolonizaciju ili kontaminaciju (Begovac et al. 2006).

## **1.6. LIJEČENJE INFEKCIJE UZROKOVANE *S. PNEUMONIAE***

Unatoč visokom postotku sojeva smanjene osjetljivosti na penicilin, on je u parenteralnoj primjeni još uvijek nezaobilazan antibiotik kojim treba liječiti pneumokokne infekcije, ponajprije pneumonije. Udio visoko rezistentnih sojeva je još uvijek u Hrvatskoj nizak, oko 3%. Teškim se oblicima daje penicilin G u 4 do 6 dnevnih doza od 1 do 2 milijuna jedinica, a ostalima bipenicilin (benzilpenicilin s prokainskim penicilinom) u jednoj dnevnoj dozi. Klinički lakši oblici pneumonije, u mladih i prethodno zdravih osoba, mogu se liječiti ambulantno i peroralnom primjenom fenoksimetilpenicilina, amoksicilina ili cefalosporina u standardnim dnevnim dozama. S obzirom na visoku rezistenciju na makrolide (u Hrvatskoj > 30%) liječenje pneumonija azitromicinom je usmjereno prvenstveno na mikoplazme, dok je pokrivenost pneumokoka makrolidima niska. Također, niska je i rezistencija na nove fluorokinolone (moksifloksacin, gatifloksacin). Najčešće uslijedi brz klinički odgovor s evidentnim poboljšanjem općeg stanja, bolesnik postaje afebrilan nakon 24 ili 48 sati od početka liječenja odgovarajućim antibiotikom. Liječenje pneumonije traje sedam ili deset

dana. Dulje liječenje je potrebno ako se pojavi neka komplikacija. Septične komplikacije se liječe vrlo visokim dozama penicilina G (više od 20 milijuna jedinica dnevno). U slučaju alergije na penicilin koriste se makrolidi (azitromicin), kao i cefalosporini i novi fluorokinoloni (Begovac et al. 2006).

Intravenskom primjenom visokih doza penicilina G u serumu se postiže koncentracija koja je nakoliko puta viša od MIK-a umjereno i visoko rezistentnih sojeva. Sojevi pneumokoka s MIK-om  $\leq 2,0$  mg/L, dakle, 20 puta višim od granične vrijednosti smanjene osjetljivosti, mogu se liječiti penicilinom u slučaju pneumonije. No, takve se koncentracije ne postižu u likvoru jer penicilin slabo prodire kroz moždane ovojnice, naročito ako se radi o rezistentnim sojevima (Begovac et al. 2006). Meningealne infekcije treba početi liječiti kombinacijom vankomicina s cefotaksimom ili ceftriaksonom, i to u dozi od 150 – 240 mg/kg penicilina G i 100 mg/kg ceftriaksona. Nemeningealna invazivna pneumokokna bolest u djece starije od mjesec dana liječi se penicilinom G u dozi od 150 – 240 mg/kg svakih 4 – 6 sati, ili ceftriaksonom u dozi od 50 – 75 mg/kg svakih 12 – 24 sata (Kimberlin et al. 2015). U Hrvatskoj je rezistencija na ceftriakson vrlo mala ili nikakva, te je on i dalje siguran izbor u terapiji invazivne pneumokokne bolesti u djece u Hrvatskoj (Gužvinec et al. 2008).

Svi izolati *S. pneumoniae* izolirani iz normalno sterilnih medija kao što su krv, likvor, zglobna i pleuralna tekućina, trebaju se testirati na antibiotsku osjetljivost kako bi se odredio MIK penicilina, ceftriaksona ili cefotaksima, vankomicina i meropenema. Osjetljivost na antibiotike tumači se ovisno o tome iz kojeg medija je pneumokok izoliran. Za penicilin koji se primjenjuje intarvenozno, a izoliran je iz nemeningealnog medija, osjetljivim se smatra svaki soj s MIK  $\leq 2,0$   $\mu\text{g/mL}$  (EUCAST). Za sojeve izolirane iz likvora, osjetljivim se smatra soj s MIK  $\leq 0,06$   $\mu\text{g/mL}$ , dok se rezistentnim smatra soj s MIK  $\geq 0,12$   $\mu\text{g/mL}$  (Kimberlin et al. 2015).

U sjevernoj Europi prevalencija intermedijarno osjetljivih i rezistentnih sojeva pneumokoka kreće se između 10 i 15%, dok u dijelovima južne Europe prevalencija iznosi između 30 i 40% (Flemingham et al. 2007). U Hrvatskoj, zbog mlade dobi bolesnika, pohađanja kolektiva, slabe procijepljenosti populacije, te velike potrošnje antibiotika, raste rezistencija na određene antibiotike. Tako je na penicilin visoko rezistentno oko 2% izolata, dok 28% pokazuje intermedijarnu osjetljivost. Visoka rezistencija pokazala se i na makrolide (37%). Također, pneumokok pokazuje i rezistenciju na kotrimoksazol i tetracikline, 29% i 23% rezistentnih, te po 2% visoko rezistentnih sojeva za oba antibiotika (Tambić Andrašević

et al. 2013). Zaključno, možemo reći da je zlatno doba osjetljivosti pneumokoka na penicilin davno prošlo. Srećom, u Hrvatskoj još nije zabilježena značajna rezistencija na penicilin, cefotaksim i ceftriakson, tako da je parenteralni penicilin lijek izbora za pneumokokne pneumonije, a ceftriakson za meningitis u našoj zemlji (Markovinović 2011).

## **1.7. MOGUĆNOSTI PREVENCIJE INVAZIVNE BOLESTI UZROKOVANE *S. PNEUMONIAE***

Iako je primjena antibiotika značajno promijenila ishod pneumokoknih bolesti, ona nije značajnije utjecala na incidenciju IPB-a. Narastajuća rezistencija među pneumokoknim izolatima, osobito prema penicilinu i makrolidima, dodatno otežava liječenje pneumokoknih bolesti (Tešović et al. 2011).

Uporaba pneumokoknog cjepiva datira još iz 1911. godine kada se upotrebljavala suspenzija mrtvih pneumokoka da bi se prevenirale pneumokokne pneumonije u rudara u Južnoj Africi (Begovac et al. 2006). Uporaba penicilina smanjila je potrebu za cjepivom, no sve učestalija i raširenija pojava rezistencije na penicilin, što u budućnosti može dovesti do širenja bolesti epidemijskog karaktera, čini razvoj i uporabu cjepiva sve aktualnijim. Kako bi se osigurala prevencija pneumokoknih bolesti, a pogotovo invazivnih oblika, potrebne su točne evaluacije distribucije pneumokoknih sojeva u različitim regijama.

Prvo cjepivo nastalo od kapsularnih polisaharida – PPV23 (eng. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine), na tržištu dostupno za odrasle osobe od 1980. godine, posljednja verzija poznata kao Pneumovax23, poticalo je stvaranje antitijela na pneumokok koja potiču opsonizaciju i fagocitozu, te samim time i smrt bakterije. Primjena PPV23 imalo je značajnog utjecaja na incidenciju pneumokokne bolesti u cijepljenih, no činjenica da PPV nije imunogeno niti zaštitno u djece mlađe od dvije godine, govori da ovo cjepivo nije imalo utjecaja na redukciju incidencije IPB u onoj populaciji u kojoj je ona i najviša (Prymula et al. 2011). Tek je otkriće konjugiranog pneumokoknog cjepiva - PCV (eng. pneumococcal conjugate vaccine) omogućilo učinkovitu prevenciju pneumokokne bolesti, i to ponajviše IPB u male djece. PCV je cjepivo koje je nastalo konjugiranjem polisaharidnih molekula u

različitom broju na rekombinantnu netoksičnu varijantu difteroidnog toksina. PCV je na tržištu dostupno posljednji deset godina i registrirano je i u Hrvatskoj. Krajem 2010. godine u Hrvatskoj je dostupno samo jedno PCV i to Prevenar®, heptavalentno cjepivo koje sadrži sedam različitih kapsularnih antigena pneumokoka (Tešović et al. 2011). Jedna doza cjepiva od 0,5 mL sadrži: pneumokne polisaharide serotipa 4 (2 µg), serotipa 6B (4 µg), serotipa 9V (2 µg), serotipa 14 (2 µg), serotipa 18C (2 µg), serotipa 19F (2 µg) i serotipa 23F (2 µg) te proteinski nosač (oko 20 µg) (HALMED 2010). Cjepivo je izvorno razvijeno prvenstveno za sprječavanje IPB u SAD-u i Kanadi. Danas, imamo više izbora cjepiva, te je u uporabi i Synflorix®, dekavalentno cjepivo koje sadrži polisaharide deset najčešćih serotipova uzročnika pneumokokne bolesti. Jedna doza cjepiva od 0,5 mL sadrži: serotip 1 (1 µg), serotip 4 (3 µg), serotip 5 (1 µg), serotip 6B (1 µg), serotip 7F (1 µg), serotip 9V (1 µg), serotip 14 (1 µg), serotip 18C (3 µg), serotip 19F (3µg) te serotip 23F (1 µg). Slijedeće dostupno cjepivo je Prevenar 13®, tridekavalentno cjepivo koje sadrži trinaest polisaharida najčešćih uzročnika pneumokokne bolesti. Jedna doza cjepiva od 0,5 mL sadrži: serotip 1 (2,2 µg), serotip 3 (2,2 µg), serotip 4 (2,2 µg), serotip 5 (2,2 µg), serotip 6A (2,2 µg), serotip 6B (4,4 µg), serotip 7F (2,2 µg), serotip 9V (2,2 µ), serotip 14 (2,2 µg), serotip 18C (2,2 µg), serotip 19A (2,2 µg), serotip 19F (2,2 µg), te serotip 23F (2,2 µg) (HALMED 2012). Ovo cjepivo, kao i ostala konjugirana pneumokokna cjepiva, primarno je namijenjeno prevenciji pneumokne bolesti u djece, a od kolovoza 2014. godine preporučuje se i za cijepljenje osoba starijih od 65 godina. Jedina kontraindikacija cjepiva je preosjetljivost na sastojke, a primjenjuje se intramuskularno u dozi od 0,5 mL. Kod dojenčadi se daje u natkoljenu a kod male djece u rameni mišić. Broj doza ovisi o dobi kada se cjepivo počinje primjenjivati. Imunizacija cjepivom PPV23 ne inducira imunološko pamćenje te time ne utječe na smanjenje incidencije nazofaringealne kolonizacije pneumokokom (Kimberlin et al. 2015), za razliku od PCV koji smanjuje kolonizaciju nazofarinksa pneumokokm te time utječe na smanjenje prijenosa infekcije unutar populacije i donekle smanjuje i pobol od AOM i upale pluća (Tešović et al. 2011).

U istraživanjima seroepidemiologije IPB u zemljama Europe, utvrđeno je da sedam pneumokoknih serotipova sadržanih u cjepivu Prevenar® uzrokuju oko 74% slučajeva IPB u djece u Europi. Ova povoljna seroepidemiološka situacija opravdava uporabu cjepiva Prevenar® i u imunoprofilaksi pneumokokne bolesti u Europi (Tešović et al. 2011).

U SAD-u, PCV13 preporuča se djeci staroj od 2 do 59 mjeseci, a cijepljenje se provodi u četiri doze, i to u dobi od 2, 4, 6 i 12 mjeseci. Djeci starosti od 6 do 18 godina, koja nisu primila PCV13, a koja imaju povećan rizik za razvoj invazivne pneumokokne bolesti, tj. pripadaju rizičnoj skupini, preporuča se jedna doza PCV13 nakon koje slijedi doza PPV23 s minimalnim vremenskim odmakom od 8 tjedana (Kimberlin et al. 2015). Cijepljenje se preporuča i svim osobama starijima od 65 godina, djeci starijoj od 2 godine koja boluju od kroničnih bolesti, te osobama s oštećenim imunostim sustavom i transplantiranim organima. Nakon uvođenja PCV7 u univerzalni program imunizacije djece u SAD-u, u djece mlađe od dvije godine, smanjila se rezistencija uzročnika IPB na penicilin za 81%, a rezistencija na makrolide 80% (Isaacman 2010).

U Europi, PCV7 je uveden u nacionalni program imunizacije djece (eng. national child immunisation programme-NCIP) u 24 europske zemlje. U Hrvatskoj, Estoniji, Poljskoj i Slovačkoj cijepi se uglavnom rizične skupine. PCV7 je dostupno po programu 3+1 ili 2+1. Otkad je Europska agencija za lijekove (eng. European Medicines Agency-EMA) 2009. godine odobrila PCV10 i PCV13, došlo je do postepene zamjene PCV7 sa PCV13 u Mađarskoj, Poljskoj, Slovačkoj i Turskoj, dok je Bugarska PCV10 uvela u travnju 2010. bez da je prethodno imala PCV7 u programu cijepljenja. Od 11 zemalja centralne Europe, Rumunjska i Litva nemaju PCV u svom NCIP. U Mađarskoj, heptavalentno PCV cjepivo uvedeno je u program cijepljenja u listopadu 2008. godine i to besplatno po programu 3+1. Do travnja 2009. godine procijepljenost je bila visoka (73%), te je režim cijepljenja promijenjen u 2+1, i to u dobi od 2 i 4 mjeseca starosti, te booster doza sa 15 mjeseci starosti. Do kraja 2009. godine procijepljenost je dosegla 85% u skupini djece do dvije godine starosti. U Slovačkoj je cijepljenje PCV7 obavezno za svu djecu rođenu nakon 01. siječnja 2009. godine, i to u dobi od 3, 5 i 11-12 mjeseci starosti. Ovakav program rezultirao je procijepljenošću od 95%. Od 2010. godine koriste PCV13 po programu 2+1. Češka pak nudi izbor PCV7, PCV10 i PCV13, cijepljenje je dobrovoljno i prema preporuci liječnika. PCV7 i PCV10 pokriva zdravstveno osiguranje, dok se PCV13 mora platiti. U Turskoj je, na primjer, PCV13 besplatno cjepivo od 2011. godine (Prymula et al. 2011).

U Hrvatskoj, 85% uzročnika IPB uzrokovanih penicilin rezistentnim sojevima, moglo bi se prevenirati uporabom PCV7 cjepiva budući da je većina uzročnika IPB u Hrvatskoj uzrokovana serotipovima 14, 6B, 18C i 23F. Ranom prevencijom može doći do smanjenja incidencije bolesti zahvaljujući visokoj procijepljenosti populacije. Indirektan učinak bio bi

smanjenje rezistencije antibiotika, poglavito penicilina, makrolida i cefalosporina treće generacije jer bi se smanjila njihova uporaba u liječenju. Visokom procijepljenošću smanjila bi se i prevalencija nazofaringealne kolonizacije pneumokokom unutar populacije, što bi indirektno utjecalo na ukupni pobol od pneumokoknih infekcija i među onima koji nisu cijepljeni.

Za očekivati je da će procijepljenost biti visoka u zemljama u kojima je PCV obavezno, ali nije za zanemariti da je i u zemljama gdje nije obavezno, procijepljenost dosegla neki zadovoljavajući nivo, najviše zahvaljujući preporukama liječnika i osviještenosti roditelja. Jedna od, za sada, najvećih prepreka necijepljenju je i činjenica da neke zemlje ne sufinanciraju cjepivo, što sigurno predstavlja problem određenom dijelu populacije (Prymula et al. 2011).

## **PREPORUKE ZA CIJEPLJENJE DJECE PREMA SMJERNICAMA CDC**

Djeca starosti od 2 do 59 mjeseci (5 godina) trebaju se cijepiti sa PCV13 u dobi od 2,4 i 6 mjeseci. Prva doza može se započeti već sa 6 tjedana starosti djeteta. Četvrta (booster) doza može se dati u dobi od 12-15 mjeseci. PCV13 se treba primijeniti sa ostalim rutinskim cjepivima, koristeći zasebno mjesto aplikacije. Djeca koja se cijepe u dobi mlađoj od 12 mjeseci, trebaju imati razmak između pojedinih doza barem 4 tjedna. Za one koji se cijepe u dobi od 12 mjeseci i više, razmak između doza mora biti barem 8 tjedana. Cijepljenje koje je započeto sa PCV7 treba završiti sa PCV13. Djeca u dobi od 7 mjeseci i više, koja prethodno nisu cijepljena, ne trebaju dobiti sve 4 doze. Broj doza koje dijete treba primiti po punom rasporedu ovisi o trenutnoj djetetovoj dobi i dobi u kojoj je dobilo prvo PCV13. Prethodno necijepljena djeca starosti od 7 do 11 mjeseci trebaju dobiti dvije doze cjepiva u razmaku od barem 4 tjedna, te booster dozu u dobi od 12-15 mjeseci. Prethodno necijepljeni starosti 12-23 mjeseca trebaju dobiti dvije doze cjepiva u razmaku od barem 8 tjedana. Necijepljena zdrava djeca u dobi od 24 do 59 mjeseci trebaju dobiti jednu dozu PCV13. Djeca sa kroničnim bolestima starosti od 24 do 72 mjeseca (6 godina) trebaju primiti 2 doze PCV13 u razmaku od barem 8 tjedana. Djecu od 6 do 18 godina, koja spadaju u rizičnu skupinu a nisu prethodno cijepljena, treba cijepiti jednom dozom PCV13 (CDC 2015).

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovoga rada je prikazati incidenciju, seroepidemiologiju i mogućnosti prevencije invazivnih pneumokoknih bolesti u Hrvatskoj, središnjoj Europi i svijetu u djece i adolescenata do 18 godina starosti. U radu su korišteni i analizirani podatci dobiveni od bolesnika koji su liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i to u razdoblju od 01.01.2011. do 31.12.2013. godine. Daljnji ciljevi ovoga rada su prikazati demografske i kliničke karakteristike djece i adolescenata oboljelih od IPB u Zagrebu, kao i epidemiološke značajke, te prikazati raspodjelu serotipova pneumokoka, odnosno učestalost njihovog pojavljivanja, te analizirati serotipove kao uzročnike bolesti i procijeniti njihovu pokrivenost u cjepivima PCV7, PCV10 i PCV13.

### 3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

#### 3.1. ISPITANICI

Analizirano je 67 ispitanika koji su liječeni u odjelima Zavoda za infektivne bolesti djece u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, u periodu od 1. siječnja 2011. godine do 31. prosinca 2013. godine. Analizom su obuhvaćeni svi bolesnici do 18 godina starosti kojima je izoliran pneumokok iz primarno sterilnih materijala. O bolesnicima su prikupljeni podaci, kao što su dob i spol, klinička dijagnoza (bakterijemija/sepsa, bakterijemična pneumonija, meningitis), zatim mjesec u kojem su hospitalizirani, podaci o redovnom cijepljenju i cijepljenju protiv pneumokoka, činjenica pohađaju li djeca kolektiv, te epidemiološki podaci o bolesti u užoj obitelji.

#### 3.2. STATISTIČKE METODE

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

za srednju vrijednost:  $(\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_N}{N}$ , pri čemu je  $N$  broj ispitanika, a  $x_i$  dob pojedinog ispitanika),

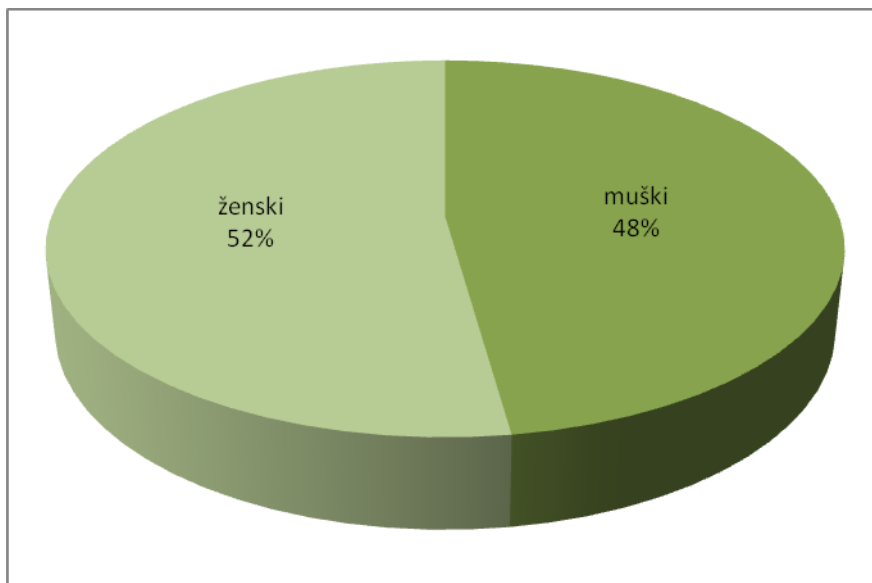
medijan ( $Me = L_1 + \frac{N - i}{2} \cdot \text{med}$ , pri čemu je  $L_1$  - donja prava granica medijanog razreda,  $N/2$  - polovina elemenata statističkog niza,  $i = 1$  - zbroj svih apsolutnih frekvencija do medijalnog razreda, ne uključujući medijalni razred,  $\text{med}$  - apsolutna frekvencija medijalnog razreda,  $i$  - veličina medijanog razreda), te postotak kao udio ispitivane varijable u ukupnom broju ispitanika kako bi se prikazala raspodjela pneumokokne bolesti tokom godine, udio procijepljenih ispitanika ili onih koji pohađaju kolektiv.



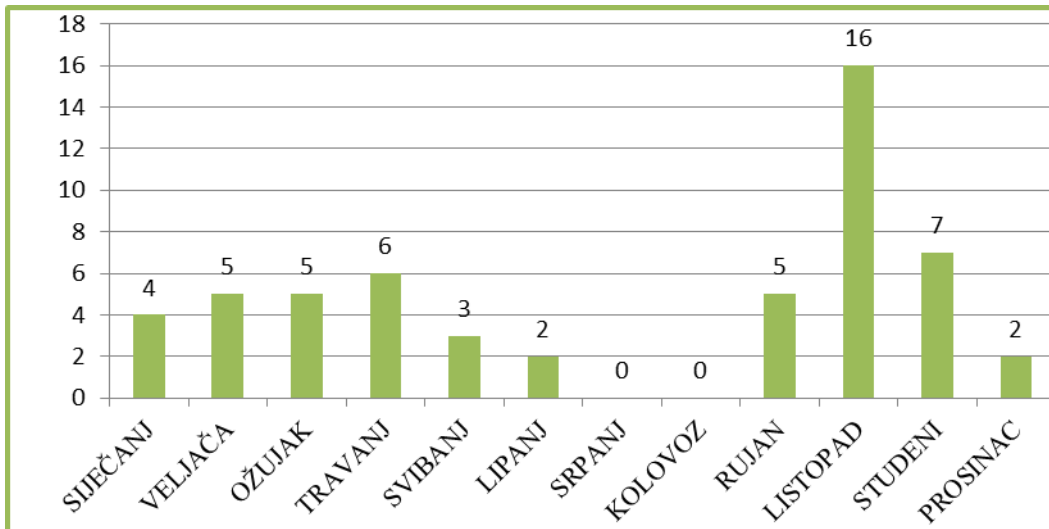
#### 4. REZULTATI

Od 67 ispitanika, ženskog spola je njih 35 (52,24%), dok je njih 32 (47,76%) muškog spola. Odnos ukupnog broja ispitanika muškog i ženskog spola je 1:1,09 (slika 1). Srednja dob svih ispitanika je 32 mjeseca, medijan je 23 mjeseca, a raspon dobi od 2 do 96 mjeseci (8 godina). Unutar prve kvartile se nalaze ispitanici mlađi od 16 mjeseci starosti, unutar druge kvartile ispitanici mlađi od 24 mjeseca starosti, a unutar treće kvartile ispitanici mlađi od 44 mjeseca starosti, tj. 3 godine i 8 mjeseci.

Najveći broj ispitanika zaprimljen je i liječen u listopadu, njih 16 (23,86%), dok je najmanje bolesnika zaprimljeno i liječeno u ljetnim mjesecima (lipanj, srpanj, kolovoz) i to samo 2 bolesnika (2,98%) (slika 2).

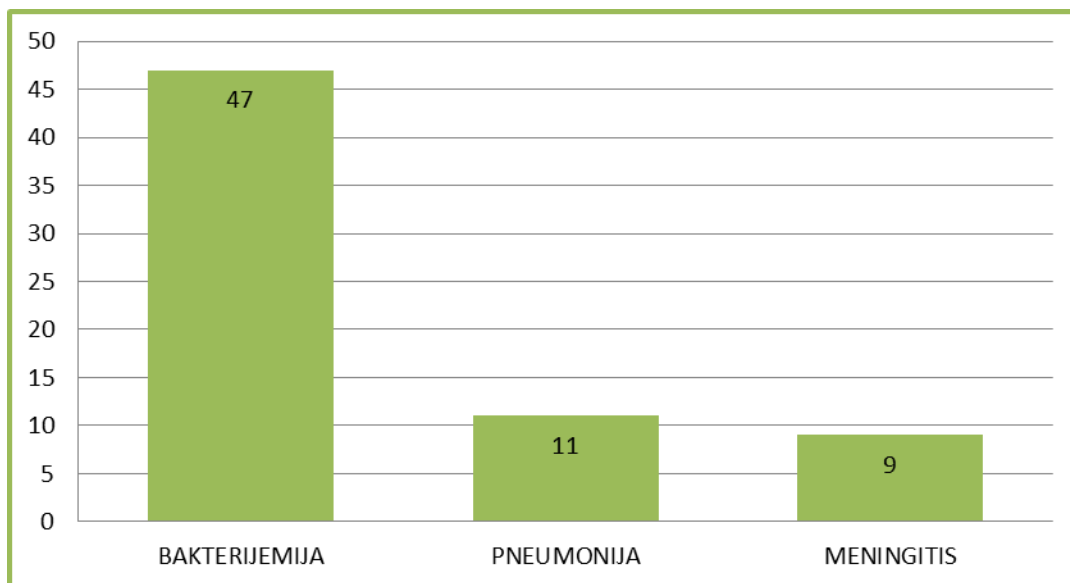


Slika 1: Odnos bolesnika prema spolu



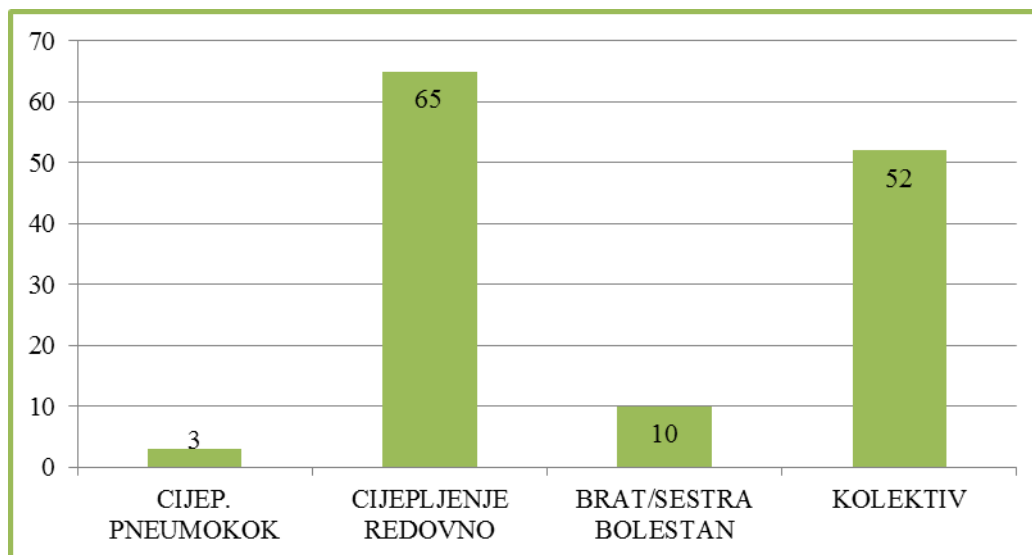
Slika 2: Raspodjela bolesnika prema mjesecima hospitalizacije

Uspoređujući dijagnoze, 47 bolesnika (70%) je imalo bakterijemiju, njih 11 (16%) je imalo kliničku sliku bakterijemične pneumonije, dok je 9 bolesnika (14%) imalo kliničku sliku bakterijskog meningitisa (slika 4).



Slika 4: Prikaz kliničkih sindroma u bolesnika

Što se tiče cijepljenja, prema redovnom kalendaru cijepljeno je njih 65 (97%). Cjepivo protiv pneumokoka primilo je njih 3 (4,5%), od kojih je 2 razvilo bakterijemiju, a 1 je razvio bakterijemičnu pneumoniju. U epidemiološkoj anamnezi je njih 10 imalo bliže srodnike (braću i sestre) koji su pokazivali znakove bolesti. Neki oblik kolektiva (dječji vrtić, jaslice) pohađalo je 52 ispitanika (77,61%) (slika 3).



Slika 3: Raspodjela bolesnika s obzirom na redovni kalendar cijepljenja, cijepljenje protiv pneumokoka, bolesna braća i/ili sestre, pohađanje kolektiva

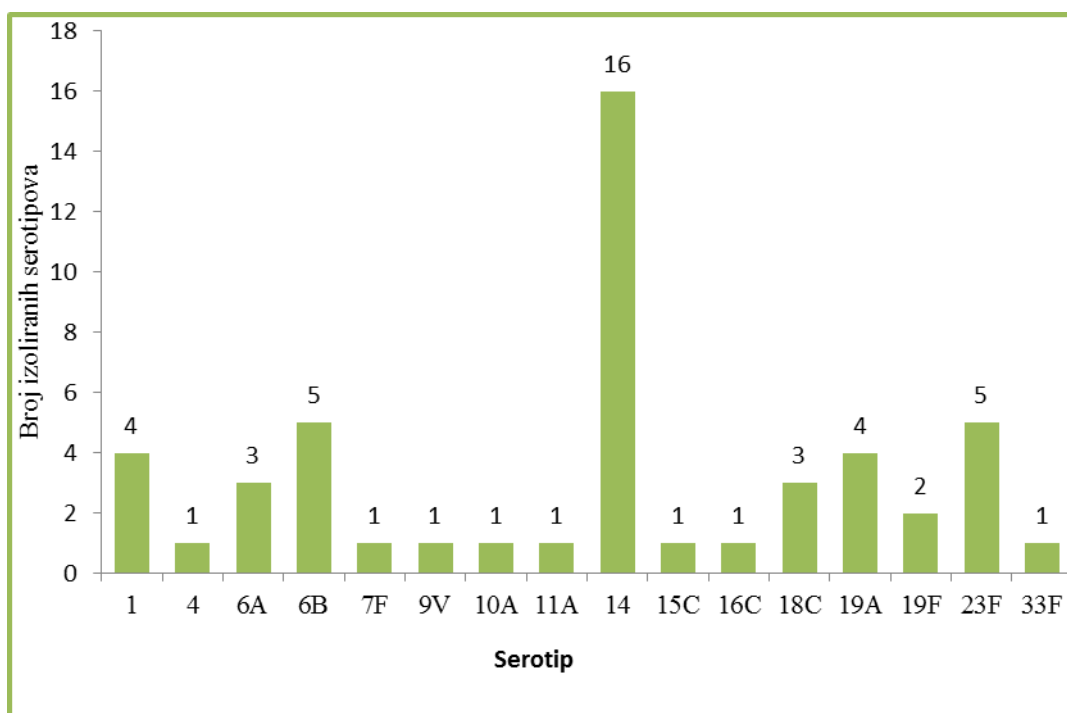
U 63 bolesnika (94%) postignuto je poboljšanje stanja, dok su 4 bolesnika preminula, od toga su dvoje bili muškog, a dvoje ženskog spola. To su bili bolesnici koji su razvili tešku kliničku sliku sepse i meningoencefalitisa. Jedan od preminulih bolesnika se rodio kao prematurus iz nekontrolirane blizanačke trudnoće, sa konatalnom CMV infekcijom, dok je jedan bolesnik imao rizični čimbenik, rabdomiosarkom. Ostala dva preminula bolesnika nisu imali rizičnih čimbenika. Od 67 bolesnika, njih 66 je liječeno antimikrobnom terapijom, a kod ovog jednog je došlo do samoizlječenja nakon što su roditelji odbili liječenje.

Podatci o serotipu *S. pneumoniae* dostupni su za 55 ispitanika jer je, nažalost, dio sojeva uginuo pri odmrzavanju materijala, pa nije bilo moguće provesti serotipizaciju za sve ispitanike. Kod svih 67 ispitanika dokazan je *S.pneumoniae* iz krvi i/ili likvora. Izolirano je ukupno 16 serotipova pneumokoka (tablica 3, slika 6). Od ispitanih sojeva, pet ih je klasificirano kao NV (non-vaccine type). Možemo primijetiti da je najučestaliji serotip 14 koji

je izoliran čak 16 puta. Što se tiče bolesnika koji su preminuli, u jednog je također izoliran serotip 14, u dva je izoliran serotip 19A, dok za jednog preminulog bolesnika nema podataka o serotipu. Zanimljivo je spomenuti da je pneumokok serotipa 19A bio uzročnik klinički teškog oblika sepsse i bakterijskog meningitisa u svih bolesnika u kojih je izoliran iz krvi i/ili iz likvora.

Tablica 3: Raspodjela i učestalost izoliranih serotipova u bolesnika

Izolirani serotip	1	4	6A	6B	7F	9V	10A	11A	14	15C	16C	18C	19A	19F	23F	33F
Broj izoliranih serotipova	4	1	3	5	1	1	1	1	16	1	1	3	4	2	5	1



Slika 6: Raspodjela i učestalost izoliranih serotipova pneumokoka u bolesnika

## 5. RASPRAVA

Rezultati ove analize govore u prilog tome da invazivna pneumokokna bolest podjednako pogađa oba spola jer je njihov omjer gotovo podjednak. Iz toga zaključujemo da spol ne predstavlja rizični čimbenik za nastanak bolesti. Medijan dobi djece je 23 mjeseca. Prema očekivanjima, najmanje bolesnika hospitalizirano je tijekom ljetnih mjeseci (lipanj, srpanj, kolovoz), i to svega dva, dok je neočekivano najviše bolesnika zaprimljeno u listopadu, njih 16 (23%), što možda možemo pripisati početku kretanja u kolektive (vrtić, škola), te eventualno promjenama temperature nakon ljetnih mjeseci. Iz toga možemo zaključiti da niže temperature, odnosno promjene temperatura i izmjene godišnjih doba, imaju donekle utjecaj na povećanje incidencije invazivne pneumokokne bolesti, odnosno samom prijenosu infekcije. U prilog tome ide i činjenica da je slijedeći mjesec sa najviše hospitaliziranih bolesnika bio studeni, kada ih je zaprimljeno 7, te travanj sa 6 hospitaliziranih bolesnika. S obzirom da je u kolektivu boravilo 52 (78%) bolesnika, a njih 10 (15%) je imalo uže članove obitelji (braća, sestre) sa respiratornim simptomima, možemo potvrditi činjenicu da prijenosu infekcije i razvoju bolesti pogoduju zatvorene zajednice ljudi. Od analiziranog uzorka, 3 bolesnika su bila cijepljena PCV7 cjepivom, koji sadrži serotipove 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F, ali u njih je infekcija uzrokovana serotipom koji se ne nalazi u tom cjepivu. U jednog bolesnika, infekcija je uzrokovana serotipom 23A, kojeg ne nalazimo niti u PCV10, niti u PCV13. Kod drugog bolesnika infekciju je uzrokovao serotip 7F koji se nalazi u cjepivu PCV13, dok je u trećeg bolesnika izoliran serotip koji pripada skupini nevakcinalnih serotipova, tj. nije preventibilan niti jednim poznatim pneumokoknim cjepivom (PCV7, PCV10, PCV13, PPV23).

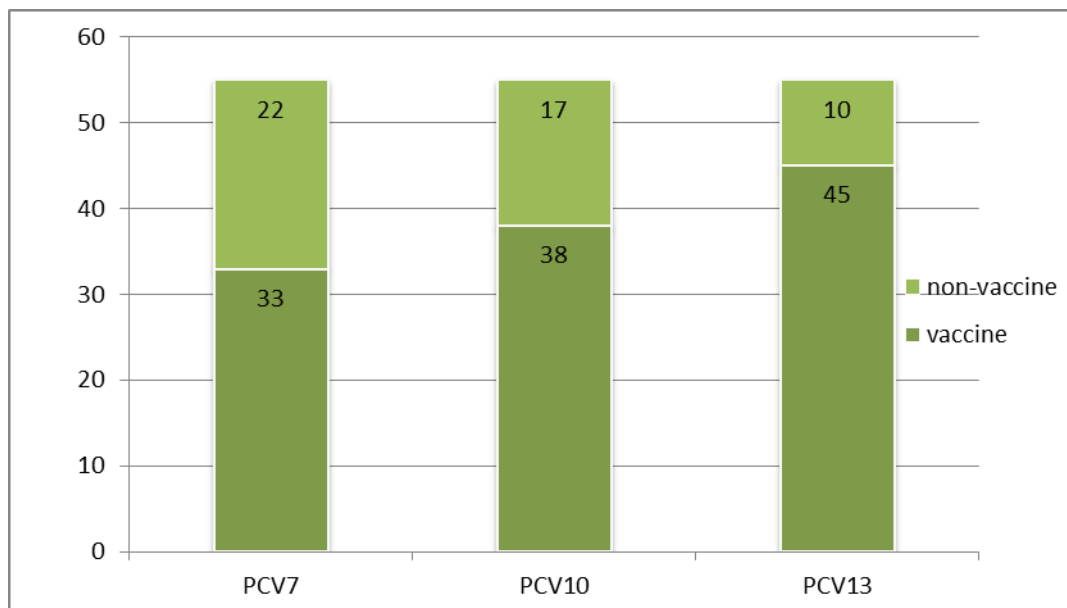
Što se tiče kliničke slike, 70% bolesnika, dakle većina, imalo je vrućicu, tresavicu te izražene respiratorne simptome, sa dijagnozom bakterijemije ili sepse. Liječenje je u tih bolesnika provedeno ceftriaksonom, te je u svim slučajevima bilo uspješno, što znači da je rezultiralo poboljšanjem stanja i povlačenjem kliničkih simptoma bolesti. Liječenje je dalje nastavljeno peroralno amoksicilinom uz nadzor roditelja. U jednog bolesnika se radilo o prolaznoj samoizlječivoj bakterijemiji, i u tog bolesnika su roditelji odbili liječenje antibiotikom. Kliničku sliku bakterijemične pneumonije imalo je 11 bolesnika (16%). Svi su imali pozitivan nalaz pneumokoka iz krvi, te rendgensku snimku kao potvrdu upalnog

plućnog infiltrata. Liječili su se ceftriaksonom uz simptomatsku terapiju. U svih bolesnika je došlo do poboljšanja stanja. Kliničku sliku bakterijskog meningitisa imalo je 9 bolesnika (13%). Što se tiče preminulih bolesnika, sva 4 su imala bakterijski meningitis praćen znakovima teške sepse. U jednom slučaju radilo se o bolesniku iz nekontrolirane blizanačke trudnoće, s Apgar-om 0/2/5 i prisutnom konatalnom CMV infekcijom. Pneumokok koji je izoliran iz krvi bio je rezistentan na penicilin i ceftriakson, te je bolesnik preminuo drugog dana boravka u Klinici zbog posljedica bakterijskog meningitisa i sepse. Kod drugog preminulog bolesnika izoliran je pneumokok iz hemokulture koji je bio intermedijarno osjetljiv na penicilin, te rezistentan na makrolide, a bolesnik je preminuo od posljedica teškog gnojnog meningitisa i sepse. Treći bolesnik je također razvio teški oblik meningoencefalitisa i sepse, te je preminuo unatoč tome što je izolat bio osjetljiv na antibiotike. Kod četvrtog bolesnika, koji je razvio komplicirani meningoencefalomijelitis, došlo je do širenja primarne maligne bolesti čijim je posljedicama, na kraju, i podlegao ubrzo nakon prijema na odjel.

Uspoređujući 55 dostupnih izoliranih serotipova iz ove studije sa onima koji su sadržani u cjepivima PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), PCV10 (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F) i PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F), možemo zaključiti da bi se cjepivom PCV7 moglo prevenirati 33 (60%) slučajeva, sa PCV10 38 (70%) slučajeva, a cjepivom PCV13, 45 (82%) slučajeva. Cjepivo PCV7 ne sadrži 22 serotipa izolirana iz analiziranog uzorka, PCV10 12 serotipova, dok PCV13 ne sadrži 5 izoliranih serotipova, uključujući i 5 nevakcinalnih serotipova (tablica 4, slika7).

Tablica 4: Pokrivenost izoliranih serotipova cjepivima PCV7, PCV10 i PCV13

Izolirani serotipovi	1	4	6A	6B	7F	9V	10A	11A	14	15C	16C	18C	19A	19F	23F	33F
Pokrivenost serotipova u PCV7		4		6B		9V			14			18C		19F	23F	
Pokrivenost serotipova u PCV10	1	4		6B	7F	9V			14			18C		19F	23F	
Pokrivenost serotipova u PCV13	1	4	6A	6B	7F	9V			14			18C	19A	19F	23F	

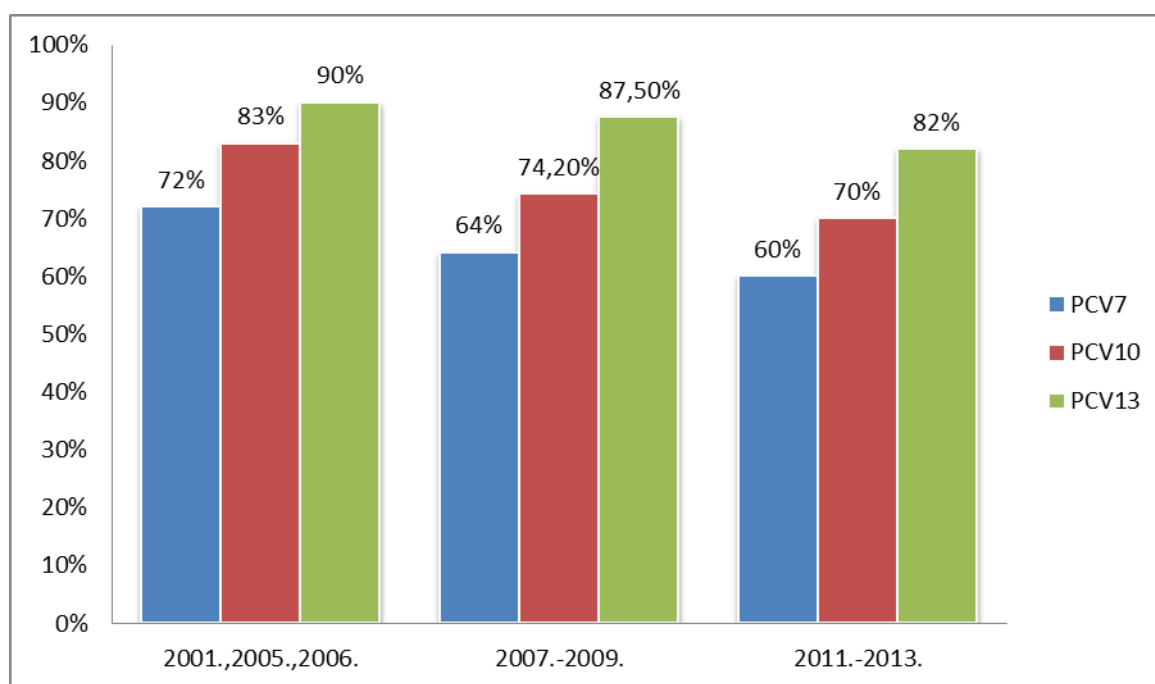


Slika 7: Usporedba pokrivenosti izoliranih serotipova cjepivima PCV7, PCV10 i PCV13

U studijama koje su istraživale seroepidemiologiju IPB u zemljama Europe, utvrđeno je da 7 pneumokoknih serotipova sadržanih u cjepivu Prevenar® uzrokuju oko 74% slučajeva IPB u djece u Europi, što je seroepidemiološki povoljno (Tešović et al. 2011). U ovoj analizi, koja se odnosi na djecu u Hrvatskoj, 8 serotipova je odgovorno za 84% IPB. Povećanje incidencije serotipa 19A prati se već nekoliko godina kroz studije, ne samo u Hrvatskoj, već i u Europi. Tako je u istraživanom razdoblju za Hrvatsku, incidencija IPB uzrokovanih serotipom 19A u promatranom razdoblju 2001., 2005. i 2006. godine iznosila 5%, dok je u razdoblju od 2007.-2009. iznosila 11,7%. U ovoj analizi, od 2011.-2013. godine iznosi 8%, što označava blagi pad incidencije. U prilog tome možda ide činjenica što je u prijašnjim razdobljima dostupno cjepivo na našim područjima bilo PCV7, koji ne sadrži serotip 19A, dok je u razdoblju ove analize bilo dostupno PCV13 koje sadrži serotip 19A. O važnosti incidencije tog serotipa govori i činjenica da je dvoje od četvero preminulih bolesnika iz ove studije imalo izoliran upravo serotip 19A. U Hrvatskoj je cijepljenje protiv pneumokoka dobrovoljno i prema preporuci liječnika, te nije besplatno, osim za rizične skupine u kojih je preporučljivo. Najveću incidenciju u ovoj analizi pokazao je serotip 14, koji je izoliran u 16 bolesnika (28%), od kojih je i jedan preminuli bolesnik, a taj serotip se nalazi u sva tri cjepiva, PCV7, PCV10 i PCV13. Možemo i usporediti pokrivenost izoliranih serotipova za sva tri cjepiva, za tri promatrana razdoblja u Hrvatskoj, uključujući i ovu analizu (tablica 5, slika 8).

Tablica 5: Pokrivenost izoliranih serotipova PCV cjevivima za tri promatrana razdoblja

Promatrano razdoblje	2001., 2005., 2006.	2007.-2009.	2011.-2013.
<b>Cjepivo</b>	Broj izolata (%)	Broj izolata (%)	Broj izolata (%)
<b>PCV7</b>	72 (72%)	82 (64,1%)	33 (60%)
<b>PCV10</b>	83 (83%)	95 (74,2%)	38 (70%)
<b>PCV13</b>	90 (90%)	112 (87,5%)	45 (82%)



Slika 8: Pokrivenost izoliranih serotipova PCV cjevivima za tri promatrana razdoblja



## 6. ZAKLJUČAK

Invazivna pneumokokna bolesti predstavlja jedan od najznačajnijih javnozdravstvenih problema u dječjoj dobi. Iako je pneumokokna bakterijemija potencijalno samoizlječiva bolest, neliječena nosi relativno veliki rizik ozbiljnih komplikacija, kao što su bakterijski meningitis, teška sepsa i, u konačnici, smrt. U Hrvatskoj, zbog sporadičnog cijepljenja, nije došlo do bitnog smanjenja incidencije pneumokoknih infekcija. Većina slučajeva IPB uzrokovana je sojevima koji pripadaju ograničenom broju serotipova. Pneumokokno konjugirano cjepivo (PCV) predstavlja novu mogućnost u smanjenju incidencije pneumokoknih bolesti, osobito IPB u djece. Osim što utječe na incidenciju IPB, PCV smanjuje i kolonizaciju nazofarinksa pneumokokom, čime direktno utječe na smanjenje prijenosa infekcije unutar populacije. Međutim, cijepljenjem samo rizičnih skupina ne može doći do značajnijeg pada pobola od IPB u dječjoj populaciji, već se zaštićuju samo pojedinci s pojačanim rizikom za obolijevanje. Činjenica da od IPB najviše obolijevaju djeca koja su prethodno zdrava opravdava širu uporabu cjepiva, kao i daljnje napore stručnjaka da se PCV jednoga dana uključi u univerzalni program cijepljenja i u našoj zemlji. S obzirom na velike polemike danas oko cijepljenja djece, teško je očekivati susretljivost roditelja kada je u pitanju cjepivo. Razlog tome je slaba informiranost roditelja, ili prikupljanje informacija iz neadekvatnih izvora što za posljedicu ostavlja nerazumijevanje i/ili ignoriranje teških posljedica koje pneumokokne infekcije mogu uzrokovati u djece. Ovakva situacija bi se možda mogla promijeniti adekvatnim promoviranjem cjepiva od strane stručnjaka te osvješćivanjem populacije o važnosti prevencije, kao i daljnjim studijama koje će pružiti dokaze o važnosti zaštite, ponajprije onih najmlađih i najugroženijih, a to su djeca do dvije godine starosti. Za usporedbu, valja napomenuti da je *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) bio jedan od vodećih uzročnika IBB u dječjoj populaciji, sve do uvođenja cjepiva protiv Hib u redovni kalendar cijepljenja. Zahvaljujući obveznom rutinskom cijepljenju protiv Hib, u zemljama koje ga provode, incidencija invazivne Hib bolesti u dojenčadi i male djece smanjila se za > 95%. Ovakva budućnost bi bila poželjna i za invazivne pneumokokne bolesti.

## 7. ZAHVALE

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svom mentoru prof. dr. sc. Goranu Tešoviću na svekolikoj stručnoj pomoći, savjetima i strpljivosti kojima je pomogao oblikovati ideju i izraditi diplomski rad.

Zahvaljujem se prim. Elviri Čeljuski-Tošev, voditeljici arhive Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i Ivi Butić, dr. med., specijalistici medicinske mikrobiologije i parazitologije na potrebnim podacima koji su bili ključni za izradu ovog rada.

Posebno se želim zahvaliti suprugu i cijeloj mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja i izrade ovog rada, naročito zato što su mi bili oslonac kada mi je bilo najpotrebnije. Bez njihove pomoći, niti moje studiranje ne bi bilo moguće.

Zahvaljujem se i svim predavačima na studiju koji su mi svojim radom i pristupom pomogli u stjecanju novih znanja.

Na kraju, želim se zahvaliti i svim kolegicama i kolegama koji su mi vrijeme provedeno na studiju učinili ljepšim i zanimljivijim.

## 8. LITERATURA

- Begovac J, et al. (2006) Bakterijske bolesti. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Shoenwald S. Infektologija. Zagreb. Profil International
- Black S, et al. (2000) Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 19 (3): 185-95.
- Butler JC, et al. (1995) Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 171 (4): 885-9.
- CDC (2015). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 13th Edition. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html> Pristupljeno 1. srpnja 2015.
- Cole J, et al. (2014) The role of macrophages in the innate immune response to *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*: mechanisms and contrasts. *Adv Microb Physiol.* 65:125-202.
- EUCAST (2015) Clinical Breakpoint Table v. 5.0. dostupno na: [http://www.eucast.org/eucast\\_news/news\\_singleview/?tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=133&cHash=749e80e1fa0e606e85068e15e2f207ba](http://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview/?tx_ttnews[tt_news]=133&cHash=749e80e1fa0e606e85068e15e2f207ba) Pristupljeno 15.08. 2015.
- Flemingham D, et al. (2007) Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004. *J Infect Dis.* 55 (2):111-8.
- Gužvinec M, et al. (2008) The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Croatian children. *Med Sci Monit.* 14 (12): PH59-64.
- HALMED (2010) Prevenar. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-09-02-551.pdf> Pristupljeno: 10. srpnja 2015.
- HALMED (2012) Prevenar13. Dostupno na: [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-10-01-68.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-10-01-68.pdf) Pristupljeno 10. srpnja 2015.
- HALMED (2012) Synflorix. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-09-01-328.pdf> Pristupljeno 10. srpnja 2015.

Isaacman DJ (2010) Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 14 (3):e197-209.

Jefferson T, et al. (2006) *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *The Lancet Infectious Diseases* 6(7):405-410.

Kalenić S, et al. (2013) *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb. Medicinska naklada

Kimberlin DW, et al.(2015) *Red Book*. Str. 626-638.

Knezović I, et al. (2011) Invazivne bakterijske bolesti-prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tipa B. *Pediatr Croat.* 55(Supl 1):91-97.

Lemon JK, Weiser JN (2015) Degradation Products of the Extracellular Pathogen *Streptococcus pneumoniae* Access the Cytosol via Its Pore-Forming Toxin. *mBio* 6: no.1 e02110-14.

Markovinović L (2011) Klinička slika invazivne pneumokokne bolesti u djece. *Pediatr Croat.* 55(Supl 1):81-90.

Marriott HM, et al. (2007) Contrasting roles for reactive oxygen species and nitric oxide in the innate response to pulmonary infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine.* 25:2485-2490.

MSD priručnik dijagnostike i terapije (2014). *Infektologija*. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/gram-pozitivni-koki/pneumokokne-infekcije> Pristupljeno 1. srpnja 2015.

Prymula R, et al. (2011) Paediatric pneumococcal disease in Central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* DOI 10.1007/s10096-011-1241-y

Randle E, et al. (2011) Invasive pneumococcal disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 96:183-190 DOI:10.1136/adc.2010.191718

Tambić Andrašević A, et al. (2013) Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2012. godini. Zagreb. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Tešović G, et al. (2011) Invazivna pneumokokna bolest u djece. *Pediatr Croat* 55(Supl 1):75-80.

Tešović G (2014) Osobno priopćenje.

Zisis NP, et al. (2004) Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive infections and acute otitis media in children. *Eur J Pediatr* 163(7):364-368.

## 9. ŽIVOTOPIS

---

### OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Ivana Martinović  
Datum imjesta rođenja: 30. prosinca 1979., Zagreb  
Adresa: Maksimilijana Vrhovca 21, Karlovac  
Telefon: 047/ 421 126  
Mobitel: 095/ 9102 879  
E mail: [ivana.martinovi4@gmail.com](mailto:ivana.martinovi4@gmail.com)

---

### OBRAZOVANJE

2014. – 2015. Program za stjecanje nastavničkih kompetencija,  
Hrvatsko katoličko Sveučilište  
2009. – 2012. Stručni studij sestrinstva, Medicinski fakultet  
Sveučilišta u Rijeci  
1994. – 1998. Škola za medicinske sestre Vinogradska, Zagreb

---

### RADNO ISKUSTVO

01. 09. 2014. – do danas Škola za medicinske sestre Vinogradska, Zagreb  
15. 07. 1998. – 31. 08. 2014. Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,  
Zagreb, JIL za djecu

- 2005. – voditelj tima u smjeni
- 2009. – edukacija za provođenje akutne dijalize u trajanju 2 mjeseca pri KBC Zagreb

---

## **DODATNE VJEŠTINE**

Rad na računalu:	Svakodnevno korištenje MS Office paketa
Strani jezik:	Engleski - aktivno u govoru i pismu
Ostalo:	Vozačka dozvola B kategorije
Završeni tečajevi:	Kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije BLS – osnovno održavanje života