

# Infekcija kao neposredni uzrok smrti u djece oboljele od akutne limfoblastične leukemije

---

Kralj, Mirjana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:313261>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-12**



Repository / Repozitorij:

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



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

**Mirjana Kralj**

**Infekcija kao neposredni uzrok smrti u djece  
oboljele od akutne limfoblastične leukemije**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2021.

**Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ernesta Bilića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.**

# Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| Popis i objašnjenje kratica: .....                             |    |
| Sažetak .....  |    |
| Summary.....   |    |
| 1. Uvod.....   | 1  |
| 2. Infekcije kod imunokompromitirane djece.....                | 1  |
| 3. Imunokompromitiranost.....                                  | 5  |
| 3.1 Primarna imunokompromitiranost.....                        | 8  |
| 3.2 Sekundarna imunokompromitiranost.....                      | 10 |
| 4. Imunokompromitiranost kod transplantiranih pacijenata ..... | 11 |
| 5. Utjecaj lijekova na imunost.....                            | 13 |
| 5.1. Utjecaj kortikosteroida na imunost .....                  | 13 |
| 5.2. Utjecaj citostatika na imunost .....                      | 16 |
| 5.3. Utjecaj monoklonalnih protutijela na imunost.....         | 19 |
| 6. Uzročnici infekcija kod imunokompromitirane djece .....     | 22 |
| 6.1. Bakterije .....   | 23 |
| 6.2. Virusi .....  | 26 |
| 6.3. Gljive .....  | 28 |
| 6.4. Ostali .....  | 30 |
| 7. Mjere zaštite .....   | 31 |
| 7.1. Preventivna zaštita.....                                  | 32 |
| 7.2. Profilaktička zaštita .....                               | 34 |
| 7.3. Terapijska zaštita.....                                   | 35 |
| 7.4. Cijepljenje kod imunokompromitirane djece .....           | 38 |
| 8. Uloga medicinske sestre .....                               | 40 |
| 9. Zaključak.....  | 41 |
| 10. Zahvale .....  | 42 |
| 11. Literatura.....  | 43 |
| 12. Životopis .....  | 47 |

## Popis i objašnjenje kratica:

ALL – akutna limfoblastična leukemija

TKMS – transplantacija krvotvornih matičnih stanica

MRSA – meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus

VRSA – vankomicin-rezistentni Staphylococcus aureus

ESBL – betalaktamaza proširenog spektra

VRE – vankomicin rezistentni Enterococcus

BFM – Berlin-Frankfurt-Münster protokol

HLA –podudarnost –podudarnost u sustavu humanih leukocitnih antigena (antigeni tkivne podudarnosti) (engl. human leukocyte antigen)

GvHD – reakcija presatka protiv primatelja (engl. graft-versus-host disease)

SCID –teški kombinirani deficit imunskog sustava (engl. severe combined immunodeficiency)

NK stanice – prirodno ubilačke stanice (engl. natural killer cells)

CMV –citomegalovirus

HHV –humani herpes virus

rt-PCR –lančana reakcija polimeraze u realnom vremenu (engl. real time-polymerase chain reaction)

EBV – Epstein-Barr virus

HSV – Herpes simplex virus

KMS – krvotvorne matične stanice

EORTC –Europska organizacija za istraživanje i lijekove (engl. European organization for research and treatment of cancer)

MRSE –meticilin-rezistentni Staphylococcus epidermidis

SVK – središnji venski kateter

IVIG – intravenski imunoglobulini

HIV – virus stanične imunodeficijencije

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. U.S. Food and Drug Administration)

CoNS - Koagulaza negativni Staphylococcus

UTI – infekcija urinarnog trakta

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije

NBT test – Nitro blue tetrazolium test

## Sažetak

Infekcija je u užem smislu parazitirajući odnos između mikroorganizma i domaćina gdje se uzročnik razmnožava i dovodi do općeg upalnog odgovora. Infekcija može biti egzogena i endogena. Egzogena je uzrokovana mikroorganizmima iz okoline, a endogena nastaje zbog slabljenja otpornosti domaćina, pa mikroorganizmi koji već žive u njegovu tijelu uzrokuju oštećenje tkiva ili reakciju organizma. Domaćin se bori protiv infekcije koristeći svoj imunski sustav. Posebno ugrožena skupina su imunokompromitirana djeca. Akutna limfatična leukemija (ALL) je najčešća maligna bolest dječje dobi. Djeca oboljela od ALL sklona su infekciji zbog prirode same bolesti i načina liječenja. U Hrvatskoj i brojnim drugim zemljama u liječenju ALL se primjenjuju njemački BFM (Berlin- Frankfurt-Munster) protokoli koji određuju terapijske režime i definiraju skupine standardnog, srednjeg i visokog rizika. Protokol se sastoji od kortikosteroida i kombinacije više citostatika. Ova kombinacija lijekova može oslabiti imunski sustav djeteta i dovesti do životno teških stanja uzrokovanih infekcijom. Kod pojedinih pacijenata, prvenstveno iz skupine visokog rizika i kod pojave relapsa bolesti, nužno je učiniti i TKMS (transplantacija krvotvornih matičnih stanica) što dodatno imunokompromitira već iscrpljeni organizam. Transplantirani pacijenti uzimaju i imunosupresive kako ne bi došlo do odbacivanja presađka. Najčešći uzročnici infekcija u imunokompromitirane djece su bakterije, virusi i gljive, manje česti su protozoe. Kliničke slike mogu biti atipične ili asimptomatske zbog oslabljenog imunološkog odgovora a ishod neizvjestan pogotovo ako se radi o rezistentnim uzročnicima. Od iznimne je važnosti djelovati preventivno kako bi spriječili infekciju, a ako do nje dođe djelovati odmah svim raspoloživim sredstvima. Kompletnom timu, a posebno medicinskim sestrama posebna je odgovornost i izazov skrbiti za imunokompromitirano dijete. Potrebno je poznavati kritične točke za svakog pacijenta ponaosob, pratiti sve promjene na djetetu, primjenjivati pravila aseptičkog načina rada, konstantno nadograđivati svoje znanje, te educirati bližnje o svim dostupnim mjerama i pravilima ponašanja kako bi i sami pridonjeli smanjivanju mogućih izvora zaraze.

Ključne riječi: infekcija, bolest, imunokompromitiranost

## Summary

Infection in the narrow sense is a parasitic relationship between a microorganism and a host where the causative agent multiplies and leads to a general inflammatory response. Infection can be exogenous or endogenous; exogenous is caused by microorganisms from the environment, and endogenous is caused by a weakening of the host's resistance, so microorganisms already living in his body cause tissue damage or a reaction of the organism. The host fights infection using its immune system. Particularly at risk are immunocompromised children, which primarily include children with acute lymphocytic leukemia (ALL), as it is the most common malignant disease of childhood. Children with ALL are prone to infection due to the nature of the disease itself and additionally the treatment options. In Croatia and many other countries, the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) protocols are used in the treatment of ALL, which determine therapeutic regimens and define standard, medium and high risk groups. The protocol consists of corticosteroids and a combination of multiple cytostatics. This combination of drugs can cause life-threatening conditions when it comes to infection. In some patients, primarily from the high-risk group and in the event of relapse of the disease, it is necessary to do HSCT (hematopoietic stem cell transplantation), which additionally immunocompresses the already exhausted organism. Transplanted patients also take immunosuppressants to prevent graft rejection. The most common causes of infections in immunocompromised children are bacteria, viruses and fungi, protozoa are less common. Clinical pictures may be atypical or asymptomatic due to a weakened immune response and the outcome uncertain especially if they are resistant agents. It is extremely important to act preventively in order to prevent the infection, and if it occurs, to act immediately by all available means. It is a special responsibility and challenge for the entire team, and especially for the nurses, to take care of an immunocompressed child. It is necessary to know the possible critical points for each patient, monitor all changes in the child, apply the rules of aseptic mode, constantly upgrade their knowledge, and educate loved ones about all available measures and rules of conduct to help reduce possible sources of infection.

Key words: infection, disease, immunocompromised

## 1. Uvod

Cilj ovog rada je prikazati infekcije kao popratna i gotovo neizbježna stanja u liječenju djece oboljele od akutne limfoblastične leukemije (ALL). ALL je bolest karakterizirana klonskom ekspanzijom nezrelih limfoidnih stanica (blasta) u koštanoj srži, perifernoj krvi i drugim organima. Infiltracija koštane srži dovodi do smanjene proizvodnje normalnih krvnih stanica, što za posljedicu ima razvoj anemije, neutropenije i trombocitopenije (1). Liječi se prema protokolu BFM koji je sastavljen kao kombinacija citostatika i kortikosteroida. Citostatici nemaju selektivno djelovanje već uništavaju sve stanice, koje se brzo dijele (krvotvorne stanice, koža i sluznica). Kortikosteroidi su lijekovi koji imaju protuupalno i antialergijsko djelovanje čime je imunološki odgovor promijenjen. Liječenje bolesnika oboljelih od ALL zahtijeva ogroman angažman tima koji se njime bavi, holistički pristup, a time i suradnju sa drugim specijaliziranim timovima. Uz opsežnu suportivnu terapiju, transfuzijsko liječenje, široki spektar antibiotika, antivirusnih lijekova i antifungika, infekcija je vodeći problem i nažalost vodeći neposredni uzrok smrti u djece oboljele od ALL. Infekcije, posebno rezistentni uzročnici, su značajni financijski trošak. Odgovorna i vrlo važna zadaća svih zaposlenika je poznavati karakteristike mogućih uzročnika kako bi mogli savjesno provoditi sve mjere zaštite koje uključuju veliki opseg postupaka, suradnje, edukacije i sredstava, osobito na mjestima visokog rizika za infekcije, a sa ciljem povoljnog ishoda liječenja.

## 2. Infekcije kod imunokompromitirane djece

Porijeklo riječi infekcija je od lat. *infiere* - umrljati, pokvariti i još od antičkih vremena je korištena pri opisivanju bolesti. Pojam je u upotrebi otprilike od 14. stoljeća, epidemija kuge i primjene karantene. Ruski infektolog i epidemiolog Gabrijel F. Vogralik (1887–1937) prvi je opisao uvjete koji moraju biti ispunjeni da bi došlo do infekcije:

- Izvor zaraze (bolestan čovjek ili životinja)



- Putevi prijenosa zaraze (direktnim ili indirektnim kontaktom-hrana, voda, vektori, putem tjelesnih tekućina i izlučevina, udisanja kontaminiranog zraka, upotreba kontaminiranih predmeta i instrumenata...)
- Ulazno mjesto zaraze (dišni i probavni sustav, koža i sluznice, intravenozni put)
- Određena količina i virulencija uzročnika (sposobnost mikroorganizma da uzrokuje infekciju)
- Stanje imuniteta organizma koji je pogođen (ugrožena skupina su imunokompromitirane osobe-novorodjenčad, stari i bolesni)

Ti čimbenici međusobno su povezani i time su dobili naziv epidemiološki lanac, te se zdravstvena zaštita od infekcije temelji u djelovanju na pojedine njegove karike (2).

Riječ imunost potječe od latinske riječi *immunitas* što se prevodi kao otpornost. Obuhvaća sve fiziološke mehanizme kojima organizam reagira sa stranim molekulama ili antigenima radi održavanja vlastite cjelovitosti i samosvojnosti. Prirodna imunost je genetski određena otpornost organizma i neovisna je o prethodnom dodiru s nekim antigenom. Stečene imunološke reakcije nastaju tek nakon susreta s određenim antigenom, specifično su usmjerene na njega i pojačavaju se prilikom ponovljenih susreta s njim. Prvu barijeru od infekcije predstavljaju koža i sluznice jer one sprječavaju ulazak bakterija, virusa i drugih mikroorganizama u naš organizam. Kada mikroorganizmi probiju tu prvu barijeru i uđu u organizam, čeka ih imunološki sustav. Brojne imunološki kompetentne stanice s različitim funkcijama (limfociti, granulociti, monociti, makrofagi) međusobno se usklađuju, pomažu i nadopunjuju u izravnom uništavanju stranih stanica, prepoznavanju stranih antigena i predočavanju drugim imunološki kompetentnim stanicama, proizvode specifična protutijela, pripremaju bakterije za razgradnju ili oslobađaju aktivne tvari kojima je krajnji učinak uništavanje stranih stanica (3). Imunokompromitirano dijete je oslabljene otpornosti zbog prirođenog ili stečenog poremećaja imunološkog sustava i time je podložno infekciji. Za razliku od djece zdravog imunološkog sustava veliku opasnost u ovoj skupini predstavlja sklonost razvoju endogenih infekcija. One nastaju nekontroliranim razmnožavanjem bakterija i gljiva koje čine floru najčešće probavnog trakta, manje gornjeg dišnog sustava i kože. Specifično je nadalje da kod ovakvih bolesnika dolazi do reaktivacije kroničnih latentnih infekcija-najčešće virusnih (varicela-zoster virus, citomegalovirus, herpes simplex virus), bakterijskih (tuberkuloza) i manje protozojskih (toksoplazma). Egzogene infekcije također su učestalije nego u zdrave djece a izvor su im okolina domaćina, kontaminirane površine, hrana i

piće, medicinski pribor i središnji venski kateteri (SVK) (4). U tablici broj 1 prikazane su najčešće infekcije u imunokompromitiranih bolesnika

Tablica broj 1: Infekcije kod imunokompromitirane djece (izrađena prema izvoru : MSD priručnik simptoma bolesti » DODATAK II: Imunosuprimirani bolesnik <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-simptomi>)

| Simptom   | Moguće infekcije   |
|---|--|
| <b>Glava, oči, uho, grlo, nos</b>                 |  |
| Glavobolja  | Meningitis-neisseria meningitidis  |
|   | Encefalitis-herpes simplex virus,varicella-zoster virus,rjeđe echovirusi   |
|   | Upala sinusa-anaerobne bakterije   |
| Edem kapaka                                       | Orbitalni cellulitis, korioretinitis-toksoplazma, CMV  |
| Bol u uhu   | Upala zvukovoda-gram negativne aerobne bakterije,aspergilus  |
| Bol u grlu i otežano gutanje                      | Upala grla-streptococcus viridans,candida  |
| Zubobolja   | Gingivitis   |
|   | Stomatitis   |
| <b>Prsni koš i pluća</b>                          |  |
| Otežano disanje i kašalj                          | Upala pluća-gram pozitivne bakterije (streptococcus pneumoniae, stafilococcus aureus) gram negativne bakterije (pseudomonas species, klebsiella) |
|   | Aspergilozna   |
|   | Pneumocystis jiroveci pneumonija   |
|   | Infekcija respiratornim sincicijalnim virusom  |
| Bol u vratu i /ili prsnom košu za vrijeme gutanja | Ezofagealna kandidijaza  |
| <b>Urinarni sustav</b>                            |  |
| Bol u donjem dijelu abdomena,otežano mokrenje     | Uroinfekcija-echerichia coli, proteus mirabilis, pseudomonas sp., enterococcus sp.   |
| <b>Gastrointestinalni sustav</b>                  |  |
| Gastroenteritis (proljevo,povraćanje)             | Infektivni gastroenteritis-uzrokovan atipičnim patogenima (clostridiumdifficile, Cryptosporidia sp.)   |
|   | Gastroenteritis-uzrokovan tipičnim patogenima (echerichia coli)  |
| Povećana jetra,malaksalost,gubitak apetita        | Infekcija jetre-kandidijaza, Epstein-Barr virus, citomegalovirus   |
| Bol kod defekacije,pečenje                        | Perianalni apsces-Pseudomonas sp.  |
| <b>Koža</b>                                       |  |
| Ulazno mjesto CVK,crvenilo, gnoj                  | Upala ulaznog mjesta SVK-koagulaza negativni stafilocoki (Staphilococcus epidermidis, Stafilococcus aureus)                                      |
| Bolna otekline u području nokta                   | Paronihija-Stafilococcus aureus  |
| <b>Ostalo</b>                                     |  |
| Bolovi u kostima (leđima)                         | Osteomijelitis   |
| Edem zgloba                                       | Kronični infektivni artritis (može biti uzrokovan oportunističkim patogenima)  |

Infekcija kod gotovo sve imunokomprimirane djece ima neka zajednička obilježja:

- lakše se razvija
- češće je uzrokovana inače bezopasnim mikroorganizmima (oportunističke infekcije)
- češće je uzrokovana rijetkim patogenima
- teže se prepoznaje (simptomi i znakovi su minimalni ili atipični)
- teže se iskorjenjuje ili nadzire

Vrsta infekcije koja će se razviti djelomično ovisi o tome koji je dio imunološkog sustava sa oslabljenom funkcijom ili promjenjen (abnormalan)

- Stvaranje ili funkcija protutijela: Infekcije dišnog sustava i infekcije inkapsuliranim bakterijama (npr. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*)
- Stanična imunost: Infekcije oportunističkim uzročnicima, uključujući viruse i mikobakterije
- Broj ili funkcija neutrofila: Bakterijske ili gljivične infekcije, osobito kože, te duboki apscesi, osteomijelitis, infekcije usne šupljine i periodonta, te ponekad sepsa

Znanje o tome koja je sastavnica promijenjena ne omogućuje nam uvijek predviđanje vrste infekcije koja će se razviti jer je u većine bolesnika promijenjeno više sastavnica (5). Primjerice, opasnost od teških infekcija je puno veća za bolesnike s teškom neutropenijom kao što je dijete oboljelo od ALL. Neutropenija je često stanje koje prati liječenje a nastaje kao posljedica agresivne kemoterapije. Koža i sluznica također budu oštećene pa dolazi do kolonizacije rezistentnim bakterijama (*Pseudomonas*, enterobakterije, meticilin-rezistentni stafilokok) i gljivama (*Candida*, *Aspergillus*) koje mogu prodrijeti u sustavnu cirkulaciju. Granulociti su važni u fagocitozi bakterijskih i gljivičnih patogena, a oni su kod liječenja ALL i kvalitativno oštećeni (poremećaj kemotaksije, aktivacije i ingestije mikroorganizma) što dodatno povećava sklonost ka infekciji. Stoga je od iznimne važnosti kod pojave prvih znakova infekcije u takvih bolesnika reagirati odmah uvođenjem antibiotske terapije širokoga spektra bez obzira da li smo detektirali sjelo i /ili uzročnika. Povišena tjelesna temperatura može predstavljati prisutnost infekcije i vrlo često je njen

jedini znak kod imunokomprimovanih bolesnika, no njeno odsustvo nije siguran znak da infekcije nema; bolesnik može djelovati malaksalo, umorno ili imati samo tresavicu. Kako bi pronašli uzročnika potrebno je obaviti detaljan fizikalni pregled (orofarinks i kompletnu kožu-aksile, prepone, mjesta uboda, perianalnu regiju), učiniti slikovne pretrage, uzorkovati nadzorne kulture i dobro surađivati sa mikrobiološkim laboratorijem. Liječenje djeteta oboljelog od ALL zahtjeva siguran venski put i stoga se ugrađuje SVK koji je nerijetko mjesto ulaska mikroorganizma. Kod sumnje da je kontaminiran, hemokulture se uzorkuju obavezno iz katetera i periferne vene. Infekcija u kombinaciji sa neutropenijom odgađa protokolaro liječenje osnovne bolesti što može dovesti do pogoršanja u tom pogledu. Kako bi skratili vrijeme trajanja neutropenije, a time i rizik od nastanka infekcija, primjenjujemo čimbenike rasta granulocita čime je postignut znatan napredak (6).

### 3. Imunokompromitiranost

Imunokompromitiranost je stanje oštećenog imunološkog sustava zbog kojeg je organizam podložan infekciji. Imunološki sustav je mreža stanica i organa koji se nadopunjuju u obrani tijela od “stranih” napadača. Imunološki sustav čine slezena, limfni čvorovi, stanice koštane srži, bijele krvne stanice i ostala limfatična tkiva. Ova mreža je jedan od glavnih obrambenih mehanizama tijela u borbi protiv infekcije i bolesti općenito. Temeljna uloga imunskog sustava jest razlikovanje “tuđeg” od “vlastitog” te uklanjanje “tuđih” antigena i očuvanje cjelovitosti jedinice (7). S obzirom na način ostvarivanja imunost može biti humoralna (posredovana protutijelima) i stanična (posredovana stanicama, npr. limfocitima i makrofazima). Prema načinu stjecanja razlikuje se aktivna imunost (kada organizam sam proizvodi pojedine komponente imunološke reakcije) i pasivna imunost (kada u organizam unesemo gotove komponente, npr. serum). Prema razdoblju stjecanja imunost može biti urođena ili stečena tijekom života (npr. preboljenjem neke zarazne bolesti ili cijepljenjem). Imunost može biti nespecifična (usmjerena prema bilo kojem antigenu) ili specifična (usmjerena samo prema određenom antigenu). Ovisno o vrsti i načinu unosa antigena, te o obliku nastale imunološke reakcije; imunost može biti kratkotrajna, dugotrajna ili čak doživotna (8). Učestala pojava infekcija kod djeteta navodi liječnika, pa i roditelja, na

sumnju u mogućnost da sa djetetovom imunošću nešto nije u redu. U djeteta za kojeg sumnjamo da je oslabljene imunosti treba tražiti odgovor u nekoliko anamnestičkih podataka:

- Koliko je infekcija djetete preboljelo u posljednjih godinu dana (4-8 infekcija godišnje sasvim je uobičajen prosjek u predškolskoj dobi)?
- Da li je djetete u pojačanoj mjeri izloženo infekcijama (jaslice, vrtić, loši životni uvjeti)?
- Ozdravi li djetete potpuno između dvije infekcije ili ne?
- Da li su infekcije lokalizirane uvijek na istom organskom sustavu (npr. ponavljane upale grla ili uha) ili infekcije zahvaćaju, u slijedu ili istodobno, više organskih sustava?
- Je li riječ o gnojnim ili negnojnim upalama grla, uha, kože?
- Je li bilo infekcija atipičnim mikroorganizmima ili teških infekcija uobičajenim uzročnicima?
- Imaju li i druga djeca u obitelji slične smetnje i da li je u obitelji bilo slučajeva sepse (3)?
- Kakav je bio odgovor na BCG vakcinaciju?
- Ima li u obitelji slučajeva rane i /ili iznenadne smrti i koji je spol u pitanju?

Nakon iscrpne anamneze učine se potrebne laboratorijske pretrage. (tablica br.2)

Vrlo je važno pravovremeno posumnjati na imunodeficijenciju u djeteta kako bi se postavila točna dijagnoza bolesti i započelo odgovarajuće liječenje prije nastupa nepopravljivih oštećenja zahvaćenih organa i organskih sustava.

Tablica 2: Laboratorijske pretrage kod sumnje na imunodeficijenciju (izrađena prema izvoru Čakarun A. Poremećaji imunosti u djece. Rijeka, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2020.

Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:326832>

|   | <b>Laboratorijske pretrage kod sumnje na imunodeficijenciju</b>   |
|---|---|
| 1 | SE i KKS, DKS, ABN, ABL, normalno ABN > 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L, teška neutropenija < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L, agranulocitoza < 0,2 x 10 <sup>9</sup> /L, normalno ABL u dobi do 2g > 3,0 x 10 <sup>9</sup> /L. |
| 2 | Elektroforeza i imunoelektroforeza: IgM, IgG, IgA, IgE<br>Agamaglobulinemija je obilježena koncentracijom IgG < 2,0 g/L   |
| 3 | Titar izohemaglutinina ili titar protutijela na infekcije ili cjepiva, npr. titar anti-HBs, titar protutijela na tetanus  |
| 4 | Protočna citometrija i imunofenotipizacija perifernih mononukleara - određuje se broj pojedinih podskupina limfocita uz pomoć monoklonalnih protutijela   |
| 5 | Određivanje subklasa IgG.<br>Koncentracija IgG2 < 0,5 g/L predispozicija je za infekcije inkapsuliranim bakterijama.  |
| 6 | Test blastične transformacije limfocita T polikonskim aktivatorom, najčešće s fitohemaglutininom  |
| 7 | CT ili MR timusa  |
| 8 | Oksidacijski test: NBT test<br>Ispituje se sposobnost oksidacije u fagocitima   |

U odnosu na uzrok, imunodeficijencije se dijele na primarne (urođene) i sekundarne (stečene), a obje dovode do sličnih kliničkih stanja koja se očituju rekurentnim ili kroničnim infekcijama, otpornošću na antimikrobnu terapiju, specifičnom vrstom uzročnika i često atipičnom kliničkom slikom. Osoba pod povećanim rizikom za razvoj zarazne bolesti naziva se kompromitiranim domaćinom (*engl. compromised host*), a osoba s oštećenim i nedostatnim imunskim odgovorom naziva se imunokompromitiranim domaćinom. Imunodeficijencije se povezuju i s nastankom autoimunih bolesti, alergija, hematoloških poremećaja, malapsorpcijskog sindroma i neoplazmi

limfnog tkiva. Nastaju zbog poremećaja nespecifične ili specifične imunosti, a u odnosu na izvršni krak imunskog odgovora, poremećaj može nastati na razini stanične imunosti, humoralne imunosti ili zahvaća oba kraka imunskog odgovora (kombinirane imunodeficijencije). Na razini nespecifične imunosti oštećenje zahvaća fagocite, NK-stanice ili sustav komplementa, dok na razini specifične imunosti poremećaj dovodi do smanjenog broja ili funkcije limfocita T ili B, odnosno do smanjenog ili potpunog izostanka izlučivanja protutijela (9).

### 3.1 Primarna imunokompromitiranost

Primarne imunodeficijencije nastaju kao posljedica genetskih poremećaja, a mogu se javiti samostalno i kao dio sindroma. Do sada je poznato oko 300 različitih primarnih imunodeficijencija, a raznolikost unutar svakog poremećaja može biti znatna (10). Incidencija primarnih imunodeficijencija je približno na 1 : 10 000 poroda. (11) Osobe koje u obiteljskoj anamnezi imaju primarne poremećaje imunodeficijencije imaju rizik veći od normalnog za razvoj primarnih poremećaja. Prijenos je vrlo često vezan za X kromosom (70% oboljelih su muškog spola) Najčešće se prepoznaju kao ponavljajuće i neobične infekcije već u dojenačkoj dobi i djetinstvu (oko 80% je mlađe od 20 godina). Znakovi i simptomi primarnog imunodeficijenciranja mogu uključivati:

- Česta i ponavljajuća pneumonija, bronhitis, infekcije sinusa, infekcije uha, meningitis ili kožne infekcije
- Upala i infekcija unutarnjih organa
- Krvni poremećaji, poput niskog broja trombocita ili anemije
- Probavni problemi, kao što su grčevi, gubitak apetita, mučnina i proljev
- Odgoda rasta i razvoja
- Autoimuni poremećaji, poput lupusa, reumatoidnog artritisa ili dijabetesa tipa 1

Klasifikacije bolesti se gotovo svake godine mijenjaju i usaglašavaju, ali u pravilu su podijeljene u skupine prema sastavnici imunološkog sustava koja je oštećena, promjenjena ili nedostatna.

- Nedostatnosti B-limfocita
- Nedostatnosti T-limfocita

- Kombinirana nedostatnost B i T-limfocita
- Nedostatnosti fagocita
- Nedostatnosti sustava komplementa

Sljedeće bolesti i stanja (tablica br.3) povezana su s primarnim poremećajima imunodeficijencije:

Tablica 3: Primarne imunodeficijencije ( izvor: Josip Lukač, Klinička imunologija: Zagreb, Stomatološki fakultet, 2004. E-knjiga ISBN: 953-96287-7-6, [http://www.sfzg.hr/files/user/isamija/Klinicka\\_imunologija\\_skripta.doc](http://www.sfzg.hr/files/user/isamija/Klinicka_imunologija_skripta.doc))

|   |   |
|---|---|
| <b>NEDOSTATNOSTI<br/>B LIMFOCITA</b>                    | X-vezana agamaglobulinemija   |
|   | Prolazna hipogamaglobulinemija  |
|   | Imunodeficijencija s hiper-IgM globulinemijom                                     |
|   | Neutropenija s hipogamaglobulinemijom   |
|   | Selektivna deficijencija IgA  |
|   | Selektivna deficijencija IgM  |
| <b>NEDOSTATNOSTI<br/>T LIMFOCITA</b>                    | Selektivna deficijencija podrazreda IgG   |
|   | DiGeorgeov sindrom  |
|   | Kronična mukokutana kandidijaza   |
|   | Deficijencija limfocita T s nedostatkom antigena MHC-I ili MHC-II ili oba razreda |
|   | Deficijencija limfocita T s nedostatkom receptora za antigen                      |
| <b>KOMBINIRANA<br/>NEDOSTATNOST<br/>T I B LIMFOCITA</b> | Deficijencija limfocita T s nedostanim lučenjem citokina                          |
|   | Teška udružena imunodeficijencija   |
|   | Nezelofljevov sindrom   |
|   | Nedostatnosti građe membrane limfocita  |
| <b>NEDOSTATNOSTI<br/>FAGOCITA</b>                       | Nedostatnosti u lučenju citokina  |
|   | Nedostatnost mijeloperoksidaze  |
|   | Chediak-Higashijev sindrom  |
|   | Jobov sindrom   |
| <b>NEDOSTATNOSTI SUSTAVA<br/>KOMPLEMENTA</b>            | Hiper-IgE globulinemija   |
|   | Nedostatnost C1q  |
|   | Nedostatnost C2   |
|   | Nedostatnost C3   |

Liječenje primarnih poremećaja humoralne imunosti provodi se redovnim davanjem IVIG-a i liječenjem bakterijskih infekcija antibioticima. Kod staničnih i kombiniranih imunodeficijencija neophodno je što prije napraviti transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica ili u nekim slučajevima provesti gensku terapiju (11).



## 3.2 Sekundarna imunokompromitiranost

Sekundarne imunodeficijencije su stečena stanja uzrokovana sustavnim neimunološkim bolestima i okolinskim faktorima koji oslabljuju imunološki sustav. Sekundarne imunodeficijencije imaju znatno veću incidenciju od primarnih imunodeficijencija. Mogu nastati u djetinjstvu ili u odrasloj dobi. Stanja i okolinski faktori koja dovode do sekundarne imunodeficijencije su:

- DOB-nedonošenost, <2mjeseca, <od 2godine, >65godina
- ZLOČUDNE BOLESTI-leukemija, limfomi, multipli mijelom
- KRONIČNE BOLESTI-dijabetes, kronične bolesti bubrega, zatajenje jetre, reumatoidni artritis, nefrotički sindrom, sarkoidoza, bolest srpastih stanica, sistemski lupus eritematozus
- BOLESTI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA-bolesti presatka protiv primaoca (GVHD), HIV/AIDS, sekundarna autoimuna neutropenija
- ZRAČENJE
- DRUŠTVENI I OKOLIŠNI ČIMBENICI- pothranjenost, alkoholizam, narkomanija
- KIRURŠKI ČIMBENICI I OZLJEDE- splenektomija, opekline, istjecanje cerebrospinalne tekućine
- LIJEKOVI-citostatici, kortikosteroidi, imunosupresivi, monoklonska protutjela (12)

U svijetu sekundarne imunodeficijencije uzrokovane su najvećim dijelom pandemijom gladi koja je posljedica ratova, suša i klimatskih promjena te pandemijom HIV infekcije. Obje ove pandemije zahvaćaju u Africi i Aziji gotovo milijardu ljudi. U Europi najveći broj sekundarnih imunodeficijencija posljedica je liječenja malignih, kroničnih upalnih i autoimunih bolesti kortikosteroidima, citostaticima, zračenjem, imunosupresivima i biološkom terapijom. Manji broj posljedica je sindroma s gubitkom proteina zbog nefrotskog sindroma, enteropatije i opekotina (13).

## 4. Imunokompromitiranost kod transplantiranih pacijenata

Presadivanje (transplantacija) je medicinski postupak kojim se stanice, tkivo, dio organa, cijeli organ ili dio tijela jednog organizma presađuju na drugo mjesto istog organizma ili na neki drugi organizam (14). Transplantacija se primjenjuje kod životno ugroženih osoba, rijetko u cilju poboljšanja kvalitete života. Transplantat može biti vlastito bolesnikovo tkivo (autologna transplantacija, npr. kost, koštana srž, koža), tkivo genetski identičnog davatelja (singena transplantacija), tkivo genetski različite jedinke iste vrste (alogeno transplantacija) i rijetko druge vrste (ksenogena transplantacija). Transplantirati se mogu stanice (npr. hematopoetske matične stanice, limfociti i stanice otočića gušterače), dijelovi ili segmenti pojedinih organa (jetreni ili plućni režnjevi i dijelovi kože) ili čitavi organi (npr. transplantacija srca, bubrega, jetre) (15). Od samih početaka transplantacije do danas bilježi se sve veći napredak u višegodišnjem preživljenju zahvaljujući razrađenim kriterijima za izbor primaoca i davaoca, te uvođenjem ciklosporina u imunosupresivnu terapiju (80-ih godina dvadesetog stoljeća) kojim se uspješno kontrolira reakcija primaoca na presadak (16).

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) je tehnika kojom se bolesne krvotvorne matične stanice zamjenjuju zdravim. Krvotvorne matične stanice predstavljaju ishodišnu stanicu iz koje nastaju sve stanične krvne loze. Ova metoda liječenja primjenjuje se kod malignih i nemalignih hematoloških i imunoloških bolesti kod kojih drugim postupcima nije moguće postići izlječenje. Najčešće se primjenjuje alogenična transplantacija od HLA-podudarnog srodnog ili nesrodnog darivatelja. Autologne transplantacije primjenjuju se rijetko, kod prognostički nepovoljnih solidnih tumora (relaps, prisustvo metastaza kod postavljanja dijagnoze, neuspjeh liječenja drugim metodama). Izvor matičnih stanica može biti koštana srž, periferna krv i krv iz pupkovine. Kad je bolesnik u stanju remisije bolesti i učinjene su sve predtransplantacijske pretrage može pristupiti transplantaciji. S ciljem postizanja potpune supresije bolesnikova imunološkog sustava primjenjuje se kemoterapija sa ili bez zračenja (kondicioniranje) čime se smanjuje mogućnost odbacivanja transplantata i eliminiranje eventualno preostalih tumorskih stanica. Bolesnik dobiva transplantat transfundiranjem, prethodno prikupljen punkcijama koštane srži (prednje i stražnje kriste ilijake), leukaferezom iz periferne krvi ili iz pupkovine. U fazi neposredno nakon transplantacije prisutni su klinički i laboratorijski znakovi potpunog prestanka funkcije bolesnikove koštane srži (faza pancitopenije). Niske vrijednosti eritrocita, trombocita i leukocita

klinički se manifestiraju anemijom, krvarenjima, a navedeno dovodi do bakterijskih i gljivičnih infekcija. U drugom tjednu nakon transplantacije (faza ranog oporavka) opažaju se prvi znakovi funkcije transplantata. Porast broja leukocita u perifernoj krvi se u većine bolesnika opaža 8-12 dana nakon transplantacije, dok su za potpuni oporavak obično potrebna četiri tjedna. Neposredno nakon početka funkcije transplantata javlja se jedna od najtežih komplikacija transplantacije, a to je akutni oblik reakcije transplantata protiv primatelja (aGvHD). U većine bolesnika funkcija krvotvornog sustava se normalizira unutar 2 mjeseca od transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Imunološki oporavak nastupa puno sporije. U fazi kasnog oporavka (nakon 3. mjeseca) najprije raste broj limfocita B, a nešto kasnije se oporavlja i njihova funkcija. Broj limfocita B i koncentracija imunoglobulina postiču normalne vrijednosti tek nakon 6 mjeseci. Oporavak funkcije T-limfocita opaža se nakon godine dana (17).

Primatelji transplantata KMS učestalo razvijaju infektivne komplikacije u različitim posttransplantacijskim periodima, ovisno o predominantnom obrambenom deficitu. Oporavak imunološkog sustava prolazi kroz tri faze, počevši od 0. dana transplantacije: prvo ili rano razdoblje obuhvaća prvih 30 dana, drugo razdoblje period između 30. i 120. dana i treće ili kasno razdoblje slijedi nakon 120. posttransplantacijskog dana.

Neposredno nakon transplantacije javljaju se infekcije uzrokovane bakterijama, gljivama i virusima kao posljedica teške pancitopenije (granulociti  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) i imunosupresije. Od gram pozitivnih bakterija, bakterijemije najčešće uzrokuju stafilocoki, a od gram negativnih pseudomonas. Najčešći uzročnik gljivičnih infekcija je Candida, a s napredovanjem neutropenije Aspergillus, dok ponekad može doći do reaktivacije virusa, npr. HSV1 (herpes simplex virus 1).

Drugo razdoblje ili period od 30.-120. posttransplantacijskog dana obilježava period smanjene stanične imunosti što pogoduje razvoju CMV i EBV infekcije i oportunističkim patogenima (Pneumocistis jiroveci, Toxoplasma), te uzročnicima gljivičnih infekcija (Candida albicans, Candida dubliniensis, Candida krusei, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida kefyracea, Fusarium species, Acremonium species, Trichosporon species i druge)

U kasnoj fazi infekcijama su skloniji pacijenti koji su razvili kronični oblik GVHD i to su najčešće pulmonalne infekcije inkapsuliranim bakterijama i virusne infekcije.

Pri odabiru antimikrobnog lijeka koriste se smjernice za bolesnike sa neutropenijom, a za gljivične infekcije danas je na raspolaganju više vrsta djelotvornih antifungika. Kako bi spriječili razvoj virusnih infekcija bolesnik u razdoblju poslije transplatacije preventivno dobiva antivirusne lijekove (najčešće ganciclovir u prvom razdoblju, kasnije aciclovir do 6 mjeseci ili po potrebi i duže).

Neizbježne infekcije, GVHD i oštećenja organizma u fazi kondicioniranja bitno utječu na prognozu liječenja te je moguć smrtni ishod u 15-30 % slučajeva (17).

## 5. Utjecaj lijekova na imunost

Znatan broj lijekova djeluje negativno na imunološki sustav, najčešće u vidu oštećenja gastrointestinalnog sustava, odnosno promjene flore njegove sluznice (antibiotici, H2 antagonisti, analgetici, nesteroidni antireumatici). Lijekovi koji direktno djeluju na imuni sustav bilo kao lijek ili kao nuspojava lijeka su:

- Steroidi: prednizon, metilprednizolon, deksametazon, betametazon
- Inhibitori kalcineurina: takrolimus, ciklosporin
- Inhibitori mTOR: sirolimus, everolimus
- Modifikatori biološkog odgovora: infliksimab, Adalimumab, Abatacept, Etanercept, Rituksimab
- Ostali lijekovi: metotreksat, mikofenolat mofetil, leflunomid, azatioprin, merkaptopurin
- Citostatici
- Zračenje

### 5.1. Utjecaj kortikosteroida na imunost

Kortikosteroidi su hormoni nadbubrežne žlijezde, ovisno o njihovim ulogama razlikujemo mineralokortikoide i glukokortikoide. Mineralokortikoidi djeluju na ravnotežu elektrolita u izvanstaničnoj tekućini. Najvažniji je predstavnik aldosteron. Glukokortikoidi imaju integralnu

ulogu u širokom rasponu fizioloških sustava u tijelu. Utječu na koncentraciju glukoze u krvi, odnosno sudjeluju u regulaciji metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Djeluju na rast, reprodukciju i funkciju mozga (18). Prirodni su glukokortikoidi kortizol (hidrokortizol) i kortizon. Sintetski kortikosteroidi oponašaju djelovanje prirodnih i mogu se koristiti kao zamjena u osoba koje ne mogu proizvesti dovoljne količine prirodnih kortikosteroida, ali se češće koriste u većim dozama za liječenje širokog spektra bolesti. Primjeri su nekih sintetskih kortikosteroida: betametazon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, deksametazon.

### METILPREDNIZOLON

Metilprednizolon je sintetski glukokortikoid koji se koristi za brzo potiskivanje upale. On smanjuje formiranje, oslobađanje i aktivnost endogenih medijatora upale, uključujući citokine, prostaglandine, kinine, histamin i sustav komplementa. Modificira imunološki odgovor te je njegovo djelovanje posredovano glukokortikoidnim receptorom. Smanjuje broj cirkulirajućih limfocita, inducira diferencijaciju stanica i stimulira apoptozu u tumorskih stanica (19).

### DEKSAMETAZON

Deksametazon je sintetski adrenalni kortikosteroid koji zbog svojeg jakog protuupalnog djelovanja pripada skupini GC-a koji imaju umjereno jako djelovanje. U slobodnoj formi prolazi kroz stanične membrane i veže se visokim afinitetom na specifične citoplazmatske GR. Taj se kompleks veže na elemente DNA-a, što dovodi do sinteze proteina koji sprječavaju migraciju leukocita na mjesto upale. Osim što se veže za specifične receptore, ometa i aktivaciju NF- $\kappa$ B te puteve apoptoze (20).

Pokusom na miševima i štakorima kojima su implanirali tumorske stanice nazvane "limfosarkom" i davali kortizon, primjećeno je smanjivanje tumora. To je objavljeno 1949. godine. Korisni učinci uočeni su posebno kod limfoidne, ali ne i mijeloidne bolesti, u rasponu od simptomatskog olakšanja (multipli mijelom) do često potpune, ali privremene remisije u djece oboljele od ALL. Uključivanje kortikosteroida u protokol liječenja dovelo je do znatno veće stope izlječenja u djece s B i T-staničnom akutnom limfoblastičnom leukemijom (21).

Glukokortikoidi pokreću apoptozu i djeluju anti-proliferativno na limfoidne maligne stanice vezujući se za glukokortikoidni receptor (GR), koji je član natporodice nuklearnih receptora. Dugotrajno liječenje glukokortikoidima ograničeno je s dva glavna problema: razvojem nuspojava povezanih s glukokortikoidima, što koči kvalitetu života pacijenta, i pojavom rezistencije na glukokortikoide, što je pojava koja je zabilježena kod nekih pacijenata. Time se ukazuje potreba za ponovnom procjenom i optimizacijom široko rasprostranjene upotrebe glukokortikoida u limfoidnim malignim bolestima. Rano otkrivanje glukokortikoidne rezistencije u bolesnika ostaje važan izazov jer bi to rezultiralo pravovremenom preusmjerenjem liječenja i smanjenim nuspojavama potaknutim glukokortikoidima (22).

Štetni učinci povezani sa primjenom kortikosteroida su česti i vrlo ozbiljni kod dugotrajne primjene i liječenja visokim dozama (dnevna doza veća od 10mg ili ukupna primjenjena doza veća od 700 mg. Manifestiraju se u vidu:

- povećanje tjelesne težine (Cushingov sindrom)
- gubitak koštane i mišićne mase (osteoporoza, osteonekroza, slabost mišića i miopatija)
- dermatološka oštećenja (atrofija kože, strije, poremećeno zacjeljivanje rana, akne, modrice)
- psihički poremećaji (razdražljivost, tjeskoba, euforija, depresija, promjene raspoloženja, nedostatak koncentracije i pažnje)
- kardiološki rizici (hipertenzija, ishemijske bolesti srca i zatajenje srca)
- hiperglikemija
- hipertrigliceridemija
- rizik od infekcija

Kortikosteroidi djeluju na imuni sistem na način što inhibiraju migraciju i kemotaksiju leukocita i njihov dolazak na mjesto upale, induciraju apoptozu limfocita te suprimiraju lučenje citokinskih upalnih medijatora od strane leukocita, endotelnih stanica i fibroblasta. Kortikosteroidi povećavaju broj neutrofila u cirkulaciji, a smanjuju broj monocita/makrofaga, T limfocita, bazofila i eozinofila. Smanjuju sintezu proinflamatornih citokina npr. IL-1, prostaglandina i ekspresiju molekula MHC klase II i Fc receptora na površini makrofaga. Uz ozbiljan rizik od bakterijskih infekcija, povećan je i rizik od oportunističkih infekcija (Pneumocystis jirovecii pneumonije i infekcija herpeszoster virusima). Nešto rjeđe dolazi do aspergiloza, kandidijaza i kriptokokoza (23).

## 5.2. Utjecaj citostatika na imunost

Citostatici su lijekovi koji uništavaju zloćudne stanice kočeci njihov rast i diobu. Prvo moderno kemoterapijsko sredstvo u liječenju tumora bio je bojni otrov dušični plikavac, primijenjen 1943. godine u liječenju Hodgkinove bolesti. Posljednjih desetljeća više od 50 vrsta citostatika koristi se u liječenju preko 200 različitih zloćudnih tumora (24). Prilikom primjene kemoterapije može koristiti samo jedan (monokemoterapija) ili kombinacija dvaju ili više kemijskih sredstava (polikemoterapija). Primjenom kombinirane kemoterapije postižu se bolji uspjesi u liječenju zbog nadvladavanja otpornosti tumora na citostatike i zbog mogućnosti da se uništi maksimalan mogući postotak zloćudnih stanica. Klinički djelotvorna kombinacija kemijskih sredstava se zove kemoterapijski protokol, a temelji se na načelima:

- U kombinaciju se uključuju sredstva dokazane djelotvornosti protiv tumora za koji je protokol namijenjen;
- Svaki od uključenih lijekova bi trebao imati različiti mehanizam djelovanja kako bi se uspješno djelovalo na ciklus tumorske stanice i na faze rasta te smanjilo otpornost;
- Svaki lijek uključen u kombinaciju treba primijeniti u optimalnoj dozi i prema optimalnom rasporedu kako bi se postiglo optimalno djelovanje prema tumoru;
- Lijekovi uključeni u kombinaciju moraju imati različit spektar toksičnosti da bi se izbjegla potreba ograničavanja doze ili pojava za život pogibeljne toksičnosti;
- Lijekovi u kombinaciji trebaju biti primjenjivani u najkraćim mogućim vremenskim razmacima između ciklusa da bi intenzitet doze bio održan i time postiglo dulje vrijeme preživljenja bez znakova bolesti i/ili sveukupno preživljenje bolesti.

Lijekovi se mogu primjenjivati na više načina:

- Intravenski u obliku infuzije u perifernu ili središnju venu (SVK)
- Peroralno – kao tableta, sirup ili kapsula, pa ih se može uzimati kod kuće prema uputi liječnika.
- Intramuskularno – injekcijama, ubodom u mišić ili neki drugi dio tijela.
- Intraarterijski – direktno u arteriju koja opskrbljuje rak putem intraarterijskih katetera kad to zahtijeva klinička situacija;

- U tjelesne šupljine (intraperitonealno, intrapleuralno ili intraperikardijalno) da bi se visokom koncentracijom djelovalo na zloćudne stanice na seroznim membranama i na taj se način spriječilo nakupljanje tekućine u tim prostorima;
- Intratekalno – kada je bolest zahvatila moždane ovojnice, citostatici se daju u likvor, odnosno u prostore ispod moždanih ovojnica – subarahnoidalno (25)

Modernim tehničkim pomagalicama kao što su infuzomati i infuzijske pumpe moguće je citostatike primijeniti u kontinuiranim višednevnim infuzijama uz vrlo točno i sigurno doziranje. Citostatike prema načinu djelovanja svrstavamo u alkilirajuće citostatike, antimetabolite, biljne alkaloide, citostatske antibiotike, hormonalne citostatike i ostale citostatike.

Alkilirajući citostatici:

- ciklofosfamid, ifosfamid, mekloremin, melfalan, klorambucil
- etilenimini i metilmelamini (tiotepa)
- alkilsulfonati (busulfan)
- derivati nitrozoureje (karmustin, lomustin, semustin, streptozocin)
- triazeni (dakarbazin)

Lijekovi s mehanizmom djelovanja sličnim alkilirajućim agensima (kompleksi platine – cisplatin, karboplatin te prokarbazin)

Najvažniji citotoksični učinci ovih lijekova su onemogućena transkripcija i replikacija DNA, ometanje metabolizma proteina i aktivnosti enzima. Stoga je njihovo djelovanje slično učinku ionizirajućeg zračenja. Otpornost tumorskih stanica na alkilirajuće agense posljedica je pojačanog popravka DNA, smanjenja stanične propusnosti za lijek te povećanja inaktivacije lijeka.

Antimetaboliti:

- analozi folne kiseline (metotreksat)
- analozi pirimidina (5-fluorouracil, 5-fluorodeoksiuridin, citarabin)
- analozi purina (merkaptopurin, tiogvanin, pentostatin, kladribin)

Ovi lijekovi blokiraju diobu svih stanica, te sudjeluju u sintezi nukleinskih kiselina



Biljni alkaloidi:

- vinkristin
- vinblastin
- vinorelbin
- paklitaksel

Nastaju iz određenih biljaka koje imaju citostatsko djelovanje, a sadrže alkaloidne. Vežu se za diobeno vreteno, zaustavljaju diobu stanice u metafazi i uzrokuju njezinu smrt.

Podofilotoksini su polusintetski lijekovi izolirani iz biljke *Podophyllum peltatum*. U ovu skupinu lijekova pripadaju etopozid i tenipozid. Oštećuju DNA i njeno uzdužno cijepanje (24).

Citostatski antibiotici:

- Daunorubicin
- Doksorubicin
- Epirubicin
- Mitoksantron
- Mitomicin
- aktinomicin
- bleomicin

Ovo su grupa metabolita dobivenih iz gljivica *Streptomyces* koje su citotoksične. Vrlo su kardiotoksični te sprječavaju sintezu DNA i RNA i koče staničnu diobu (26).

Citostatici ne djeluju selektivno, nego oštećuju i zdrave stanice u tijelu, naročito one koje se brzo dijele: krvne stanice, sluznicu probavnoga trakta, spolne stanice, folikul kose. Time nastaju popratne neželjene pojave kemoterapije koje vrlo često usporavaju liječenje. Akutne su: mučnina, povraćanje, povišena temperatura, bolovi, alergijske reakcije, tumor-liza sindrom, oštećenje bubrega.

Odgodene nuspojave javljaju se nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon primjene citostatika, kao posljedica oštećenja zdravih stanica u organizmu. To je, prije svega, oštećenje koštane srži zbog kojeg je smanjeno stvaranje crvenih krvnih tjelešaca (eritrociti), bijelih krvnih tjelešaca (leukociti) i krvnih pločica (trombociti). Posljedice su anemija, trombocitopenija i leukopenija s umorom i

općom slabosti, a time sklonost infekcijama i krvarenju. Najčešće nuspojave vezane uz probavni sustav jesu: upala sluznice usne šupljine (stomatitis ili mukozitis) s ranicama u ustima, upala sluznice jednjaka, želuca i crijeva, bolovi u trbuhu, proljev, zatvor.

Kasne nuspojave kemoterapije su oštećenje imunološkog sustava, neplodnost, sekundarni tumori. Specifične nuspojave vezane su uz primjenu pojedinih citostatika. To su npr. oštećenje srca (antraciklini), jetre (lomustin, L-asparaginaza), pluća (bleomicin, busulfan), mokraćnih organa (cisplatin, ifosfamid), živčanog sustava (prokarbazin, vinka alkaloidi), sluha (cisplatin) te niz drugih (27).

Popratne pojave kemoterapije su neugodne i zahtijevaju suportivno liječenje, ali se uzima u obzir sposobnost citostatika da unište malignu bolest.

### 5.3. Utjecaj monoklonalnih protutijela na imunost

Monoklonska protutijela su proteini koji se proizvode u laboratoriju sa ciljem da zamjene antitijela koja proizvodi imunološki sustav ili ga poboljšaju kako bi učinkovitije pronašao maligne stanice ili druge antigene. Za produkciju monoklonalnih protutijela koriste se miševi, gdje se nakon imunog odgovora, izoliraju B limfociti iz mišje slezene i potom fuzijom tih B limfocita sa mijelomskim stanicama dobije kultura stanica pomoću koje se monoklonska protutijela proizvode u velikoj količini. Ovisno koliko je protutijelo „humanizirano“ nastaju kimerna (konstantne regije su humane, a varijabilne su od glodavaca), humanizirana (CDR regije su od glodavaca, dok je ostatak humana sekvenca) do kompletno humanih protutijela.

Vezno mjesto za antigen na protutijelu naziva se paratop, a dio antigena na koji se veže paratop naziva se epitop. Vezanjem protutijela i antigena nastaje imunokompleks. Funkcijski i topološki, protutijela se sastoje od 2 različita dijela:

- 1) ulomak Fab – paratop, dio protutijela koji obavlja funkciju prepoznavanja, tj. specifičnog reverzibilnog vezanja s antigenom
- 2) ulomak Fc – aktivira različite efektorske mehanizme (npr. sustav komplementa, makrofagi, stanice NK) koji mogu razoriti antigen. U medicini se monoklonska protutijela koriste za

otkrivanje nekih tvari u tijelu (npr. hormona, lijekova), mikroorganizama, tumora, u dijagnostici bolesti imunološkog sustava, te se pomoću njih može definirati i pripremiti cjepivo (28).

Kada se monoklona protutijela koriste kao lijekovi, njihova imena se završavaju sufiksom –mab. Dizajnirana su za vezanje na antigene koji su općenito brojniji na površini malignih stanica od zdravih stanica. Određeni lijek zapravo može djelovati na više načina. Uloga lijeka u djelovanju na imunološki sustav može uključivati sljedeće:

- Označavanje malignih stanica. Neke stanice imunološkog sustava ovise o antitijelima kako bi locirale metu napada. Maligne stanice prekrivene monoklonskim antitijelima mogu se lakše otkriti i usmjeriti na uništavanje.
- Pokretanje uništavanja stanične membrane. Neka monoklonska protutijela mogu potaknuti odgovor imunološkog sustava koji može uništiti vanjski zid (membranu) maligne stanice.
- Blokiranje rasta stanica. Neka monoklonska protutijela blokiraju vezu između maligne stanice i proteina koji potiču rast stanica - aktivnost koja je neophodna za rast i preživljavanje tumora.
- Sprječavanje rasta krvnih žila. Kako bi tumor rastao potrebna mu je opskrba krvlju. Neki lijekovi s monoklonskim antitijelima blokiraju interakcije proteina i stanica potrebne za razvoj novih krvnih žila.
- Blokiranje inhibitora imunološkog sustava. Određeni proteini koji se vežu na stanice imunološkog sustava regulatori su koji sprječavaju prekomjernu aktivnost sustava. Monoklonska protutijela koja se vežu na ove stanice imunološkog sustava daju stanicama mogućnost rada s manje inhibicije u borbi protiv malignih stanica.
- Izravni napad malignih stanica. Određena monoklonska protutijela mogu izravnije napasti stanicu, iako su dizajnirana za drugu svrhu. Kad se neka od tih protutijela vežu za stanicu, niz događaja unutar stanice može uzrokovati njezino samouništenje.
- Poboljšava liječenje zračenjem. Zbog sposobnosti monoklalnog protutijela da se poveže sa malignom stanicom, antitijelo se može projektirati kao sredstvo za isporuku za druge tretmane. Kada je monoklonsko protutijelo vezano za malu radioaktivnu česticu, ono prenosi zračenje direktno na stanice raka i može minimizirati učinak zračenja na zdrave stanice. Ova varijanta standardne radioterapije za tumor naziva se radioimunoterapija.

- Poboljšava učinak kemoterapije. Slično, neka monoklonska protutijela vezana su za kemoterapeutske lijekove kako bi se ciljano uništile maligne stanice, a izbjegle zdrave stanice.
- Vezivanje raka i imunoloških stanica. Neki lijekovi kombiniraju dva monoklonska protutijela, jedno koje se veže za stanicu raka i jedno koje se veže za određenu stanicu imunološkog sustava. Ta povezanost može potaknuti napade imunološkog sustava na stanice raka.

Neki lijekovi s monoklonskim protutijelima dio su standardnih planova liječenja. Drugi su još uvijek eksperimentalni i koriste se kada drugi tretmani nisu bili uspješni. Tretmani monoklonskim protutijelima razvijeni su samo za neke malignih bolesti (29).

Rituksimab je kimerično monoklonsko protutijelo na CD20 molekulu limfocita tipa B, te je prvo monoklonsko protutijelo odobreno od strane Američke agencije za hranu i lijekove. Monoklonska protutijela su zbog svojih mnogih prednosti danas najbrže rastuća skupina lijekova. Često se upotrebljavaju u liječenju malignih bolesti poput akutne mijeloične leukemije, melanoma, karcinoma dojke, bubrega, debelog crijeva i pluća. Kod upalnih, imunskih bolesti primjenu nalazi u terapiji reumatoidnog artritisa, Crohnove bolesti, psorijaze, sistemskog eritemskog lupusa, multiple skleroze te kod presadbe tkiva i organa. Može se koristiti i u liječenju ostalih bolesti kao što su neke kardiovaskularne bolesti, postmenopauzalna osteoporoza, koštane metastaze solidnih tumora i drugih. Liječenje monoklonskim protutijelima ima manje nuspojava od tradicionalnih kemoterapijskih tretmana, no ipak biološki lijekovi nisu bezazleni jer snažno blokiraju dijelove imunološkog sustava. Nuspojave se mogu manifestirati kao alergijske reakcije sa osipom i /ili svrbežom, tresavicom, mučninom i povraćanjem, proljevom, bolovima u mišićima i sl. Zato se obično prije primjene daje premedikacija, jer se reakcije ove vrste javljaju za vrijeme ili neposredno iza primjene lijeka. Kod otprilike 3% liječenih dođe do ozbiljnih infekcija (30), većinom upale pluća. Kod primjene monoklonskog protutijela koje je usmjereno na sprječavanje rasta novih krvnih žila, može doći do unutarnjih krvarenja (29).

## 6. Uzročnici infekcija kod imunokompromitirane djece

Infekcije predstavljaju stalni rizik za imunokompromitirane pacijente. Djeca su posebno ranjiva skupina obzirom na dob koja se dijelom odnose na nedonošćad. Postoji sve širi popis poremećaja koji mogu ugroziti imunološki sustav djece, čineći ih osjetljivima na razne infekcije. Ti poremećaji mogu biti posljedica urođenih grešaka u imunitetu ili stečenih nedostataka. U svakoj od ovih kategorija, infekcije ostaju važan uzrok morbiditeta i mortaliteta među imunokompromitiranom djecom. Posljedice ovih infekcija razlikuju se ovisno o nekoliko čimbenika, uključujući prirodu i ozbiljnost imunološkog deficita i virulenciju pojedinih mikroorganizama. Važan prvi korak u kontroli nad infekcijama koje su posljedica imunoloških deficita je uvažavanje prirode deficita, opseg rizika od infekcija i vjerojatni patogeni koji bi uzrokovali infekcije.

Liječenja i stanja bolesti mogu imati različite učinke na imunološki sustav, koji je općenito podijeljen na urođene i adaptivne kategorije imunološkog odgovora. Urođeni je odgovor uvijek uključen, dok je adaptivni odgovor specifičan za patogene i induciran je; uključuje humoralne ili stanično posredovane imunološke odgovore.

U liječenju infekcija kod imunokompromitiranog domaćina postoje stanja koja pokazuju na specifične imunološke deficite. Rana identifikacija infekcija važna je za poboljšanje ishoda. Pacijenti s granulocitopenijom mogu imati invazivne bakterijske bolesti ili lezije poput jetrenih ili perianalnih apscesa. Osim toga, pacijenti s defektima razaranja granulocita skloni su duboko ukorijenjenim apscesima, ponavljajućim apscesima na koži, gnojnom limfadenitisu, invazivnim plućnim gljivičnim infekcijama i gingivitisu. Defekti povezani s B-stanicama također mogu biti povezani s raznim infekcijama, uključujući invazivne bakterijske infekcije i rekurentne infekcije dišnih putova. Defekti T-stanica često su povezani s teškim infekcijama opasnim po život, ovisno o stupnju ozbiljnosti defekta. Takve infekcije uključuju virusne infekcije herpes grupe, infekciju *Pneumocystis jiroveci*, gljivične infekcije i mikobakterijske infekcije.

Koža, površine sluznice, kao i peritoneum i pleura pružaju važnu zaštitu od zaraznih bolesti. Kožu kolonizira normalna flora koja se natječe s drugim patogenim organizmima za prostor i hranjive tvari. Posljedice probijanja barijere vide se kod pacijenata s opeklinama koji time imaju veliki rizik od razvoja ozbiljnih infekcija. Osim toga, prisutnost intravaskularnih katetera omogućuje mikroorganizmima put koji mogu koristiti za zaobilazanje obrambene barijere koju pruža koža.

Pacijenti, koji su oboljeli od maligne bolesti i liječe se kemoterapeutskim sredstvima koja oštećuju mukoznu barijeru imaju povećan rizik od prodora mikroorganizama (enteralne gram-negativne bakterije koje su inače kolonizatori GI trakta) iz oštećene sluznice u krvotok. Dodatno, promjene u mikrobnoj flori nastaju i primjenom antibiotika, te također utječu na rizike i ishode infekcija.

Djeca s oslabljenim imunitetom u opasnosti su od upale pluća oportunističkim patogenima, gdje su svakako najugroženija dojenčad s teškom kombiniranom imunodeficijencijom. Specifični patogeni ovise o prirodi imunološkog deficita. Na primjer, produljena terapija kortikosteroidima čimbenik je rizika za pneumoniju *Pneumocystis jirovecii* (PJP) među leukemijama, ili pak razina broja CD4 određuje vjerojatnost PJP među pacijentima s HIV -om/AIDS -om. Spektar oportunističkih patogena uključuje gljivične (npr. *Aspergillus*), virusne infekcije (npr. Citomegalovirus), tuberkulozu, kriptokoknu infekciju središnjeg živčanog sustava (CNS -a), toksoplazmozu CNS -a. Osim oportunističkih patogena, imunokompromitirani bolesnici općenito su osjetljiviji na pneumonije koje se javljaju u inače zdrave djece (npr. upala pluća uzrokovana *Streptococcus pneumoniae*). Poznavanje odnosa između specifičnih imunoloških deficita i pojave određenih patogena prvi je korak u liječenju pneumonija, a dobivanje mikrobiološke dijagnoze ga prognostički poboljšava jer omogućuje prikladnije ciljanje terapije (31).

U imunološki oslabljene djece uobičajeni znakovi infekcije mogu izostati i ponekad bude povišena tjelesna temperatura jedini simptom. Neke se infekcije mogu prenijeti s osobe na osobu, dok se druge mogu pojaviti nakon izlaganja kontaminiranoj hrani ili vodi, ili boravka u kući i okolišu; stoga je higijena i sprječavanje infekcija iznimno važno.

## 6.1. Bakterije

Bakterije su bitne u biološkoj evoluciji, i osnova su svakog hranidbenog lanca u prirodi. Prisutne su u tlu i vodi. Ostale su bakterije pripadnici fiziološke flore ljudi i životinja (obitavaju na koži, u usnoj i nosnoj sluznici, crijevima, donjem dijelu ženskog spolnog sustava), obavljaju poželjne kemijske procese te se primjenjuju u raznim gospodarskim djelatnostima. Od 1500 opisanih vrsta bakterija, samo su stotinjak vrsta ljudski patogeni.

Ovisno o sojevima i mjestu infekcije, bakterije mogu uzrokovati invazivne infekcije i/ili bolesti posredovane toksinima. Najčešći bakterijski uzročnici infekcija u imunokompromitirane djece su

gram pozitivni koki (*Staphylococcus aureus*, Koagulaza negativni stafilokoki (KNS), *Enterococcus spp.*, *Streptococcus viridans*) i gram negativni bacili. Europska organizacija za istraživanje i lijekove (EORTC) dokazala je da se spektar izoliranih mikroorganizama mijenja svake dvije do tri godine, te se stoga preporučuje, u tim vremenskim odmacima, provoditi studije vezane uz obrasce infekcija i njihove uzročnike (31).

***Staphylococcus aureus*** je gram-pozitivna bakterija okruglastog oblika koja može rasti aerobno ili anaerobno (fakultativno) i na temperaturama između 18 C i 40 C. Nalazi se u okolišu, a i sastavnica je normalne ljudske flore kože i sluznica (najčešće u području nosa). Obično ne uzrokuje infekciju na zdravoj koži; međutim, ako se dopusti ulazak u krvotok ili unutarnja tkiva, može uzrokovati razne potencijalno ozbiljne infekcije. Infekcije su česte kod imunokompromitirane djece koja su narušenog kožnog integriteta i/ili podvrgnuti kirurškim i drugim invazivnim postupcima. *S. aureus* je bolnički patogen, a liječenje izazovno zbog pojave sojeva otpornih na više lijekova, poput MRSA, VRSA.

Može izazvati bakterijemiju, infektivni endokarditis, infekcije kože i mekih tkiva (npr. Impetigo, folikulitis, furunkule, karbunkle, celulitis, sindrom opečene kože, i drugi), osteomijelitis, septički artritis, infekcije protetskih uređaja, plućne infekcije (npr. upala pluća i empijem), gastroenteritis, meningitis, sindrom toksičnog šoka i infekcije mokraćnog sustava (32).

***Koagulaza negativni Staphylococcus (CoNS)*** predstavlja jedan od glavnih bolničkih patogena, pri čemu je *S. epidermidis* najučestaliji. Manje je virulentan od *S. aureus*, dio je normalne flore ljudske kože i sluznica. Izaziva infekcije kod imunokompromitiranih, kada je vanjska barijera oštećena zbog rana i implantacije stranih tijela (SVK, urinarni kateter, srčani zalisci...), jer se veže na fibrinski sloj kojim organizam prekriva iste i tamo se razmnožava. CoNS je izazov zbog velikog udjela sojeva rezistentnih na meticilin i sve većeg broja izolata s manjom osjetljivošću na glikopeptide (33).

***Enterococcus spp.*** je grupa Gram-pozitivnih anaerobnih bakterija od kojih samo nekoliko vrsta uzrokuje kliničke infekcije kod ljudi, najčešće *Enterococcus faecalis* i *faecium*. Uglavnom se nalazi u crijevima, ili u genitalnom sustavu, usnoj šupljini i na koži. Jedan je od čestih uzročnika infekcija kod hospitaliziranih imunokompromitiranih bolesnika, mogu preživjeti u raznim uvjetima

i okruženjima, a veliki problem predstavlja pojava rezistencije enterokoka na antibiotike što uzrokuje smanjenu mogućnost odgovarajućeg liječenja i veliku smrtnost. Svake godine u Sjedinjenim Državama enterokoki su krivci za 110.000 infekcija urinarnog trakta (UTI), 40.000 infekcija rana, 25.000 slučajeva bakterijemije i 1.100 slučajeva endokarditisa. Većina ovih infekcija su bolničke infekcije (34).

*Pseudomonas aeruginosa* je Gram-negativna aerobna štapičasta bakterija, široke rasprostranjenosti; nalazimo je i kod ljudi i kod životinja, u tlu, vodama, bolnicama. Najčešće kolonizira vlažne dijelova ljudskog tijela kao što su uho, aksila i perineum. Značajan je uzročnik hospitalnih infekcija pogotovo u imunokompromitiranih bolesnika. Postaje patogen tek u povoljnim okolnostima, ali tada uzrokuje vrlo teške infekcije koje su povezane sa visokom stopom smrtnosti (smrtnost je 50%). *P. aeruginosa* stvara endotoksine i egzotoksine (hemolizin, proteazu, enterotoksin) i vrlo često je otporan na antibiotike. Infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas* uključuju endokarditis, meningitis, upalu pluća, upalu srednjeg uha, infekcije mokraćnog sustava, rana, očiju, kože, mišićno -koštanog sustava i sepsu (35).

*Enterobacter* je Gram-negativna štapičasta bakterija koja je široko rasprostranjena. Određene vrste ove bakterije mogu biti dio mikroflore gastrointestinalnog trakta sisavaca, dok druge vrste mogu biti prisutne na površinama ljudske kože, vodi, određenoj hrani, tlu i kanalizaciji. Infekcije enterobakterijama imaju široki raspon kliničkih manifestacija: bakterijemija, infekcije donjih dišnih putova, uroinfekti, infekcije na mjestu kirurškog zahvata i infekcije povezane s SVK. Vrlo često se opisuju kao infekcije povezane sa zdravstvenom njegom, pogotovo u jedinicama intenzivnog liječenja (36).

*Acinetobacter* je Gram-negativna aerobna bakterija koju nalazimo u prirodi. Kod zdrave populacije nije patogena, ali kod imunokompromitiranih može uzrokovati teške infekcije. Često je izolirana u bolničkim infekcijama, a osobito je rasprostranjena u jedinicama intenzivnog liječenja gdje često nailazimo na slučajeve epidemija i endemskih pojava. *Acinetobacter* je multirezistentan na većinu antibiotika, uključujući i penicilin, kloramfenikol i aminoglikozide pa je infektivne bolesti uzrokovane ovim uzročnikom veoma teško liječiti (37).

*Escherichia coli* je gram-negativan štapić koji pripada grupi bakterija koje su uobičajeni stanovnici crijeva mnogih životinja i ljudi, gdje pomažu u probavi hrane. Pripada prilično otpornim bakterijama: mjesecima može živjeti u vodi i zemlji, a dugo na raznim predmetima. U različitim



vrstama hrane i namirnica lako se i brzo razmnožava. Toplina od 60°C ubija je nakon 15 min. Često uzrokuje infekcije urinarnog trakta, bakterijemiju, putničke proljeve i neonatalni meningitis. U bolničkoj sredini može uzrokovati infekcije žučnog mjehura i žučnih vodova, upalu slijepog crijeva, upalu potrbušnice, meningitis, te gnojne upale kože i rana. U iznimnim slučajevima, *E. coli* može s mjesta primarne lokalizacije prodrijeti u krv i izazvati sepsu prvenstveno kod imunokompromitiranih pacijenata na kemoterapiji sa oštećenom sluznicom (38).

## 6.2. Virusi

Virusi su najsitniji i sveprisutni uzročnici infekcija. Nalaze se u svim živim organizmima, pa čak i u bakterijama. Oni su stanični paraziti i obično ne opstaju dugo izvan živog organizma. Prenose se najčešće direktnim kontaktom, tjelesnim tekućinama i izlučevinama. Kao i kod ostalih infekcija, najugroženija skupina su imunokompromitirane osobe, a kod osoba sa oštećenom staničnom imunošću mogu uzrokovati teške i smrtonosne infekcije. Primarni manjak stanične imunosti dio je mješovite primarne B i T-stanične deficijencije, uključujući tešku složenu imunodeficijenciju, Wiskott-Aldrichov sindrom, ataksiju-teleanglektaziju i pojedine deficijencije u metabolizmu purina. Stečeni manjak stanične imunosti uključuje zloćudne bolesti limfatičnog tkiva, liječenje imunosupresivnim lijekovima (kortikosteroidi, azatriopin, ciklofosamid, ciklosporin...), HIV i druga stanja poput proteinske malnutricije ili starije životne dobi. Posebno su ugroženi bolesnici koji su podvrgnuti TKMS. Kod transplantiranih primarne infekcije su zanemarive u odnosu na reaktivaciju latentnih infekcija i infekcija transplantatom od seropozitivnog davatelja. Veliki pomak u tom smislu vidi se u primjeni profilakse, pa i liječenja aciclovikom i ganciklovikom. Najčešće virusne infekcije kod imunokompromitiranih su infekcije VZV, CMV, EBV i kod transplantiranih BK virusom koji je iz skupine poliooma virusa i uzrok je hemoragičnog cistitisa.

***Varicella zoster virus (VZV)*** - kao primoinfekciju uzrokuje vodene kozice, a reaktivacija virusa očituje se kao herpes zoster. Vodene kozice su visokozarazna, uglavnom dobroćudna bolest u dječjoj dobi, karakterizirana generaliziranim vezikuloznim osipom. Kod imunokompromitirane djece moguće je ponovno oboljevanje od vodenih kozica iako su ih preboljela (reinfekcija egzogenim virusom), kao i reaktivacija u obliku herpes zostera. Uspješno se liječi aciclovikom.

**Citomegalovirus (CMV)** - pripada porodici herpes virusa i još se naziva i humanim herpes virusom 5 (HHV-5). Čest je uzročnik infekcija u imunokompromitiranih osoba u tipičnim i atipičnim kliničkim oblicima, od vrućice nepoznata porijekla, prepoznate kao citomegalovirusna infekcija samo po porastu broja kopija CMV-a u plazmi, do retinitisa, pneumonije i diseminirane infekcije. Infekcije su često prisutne kod transplatiranih, a najčešće se pojavljuju 4 do 10 tjedana nakon transplantacije, pogotovo među pacijentima oboljelim od GvHD-a. Značajka CMV-infekcije poslije transplantacije jest reaktivacija virusa iz faze latencije (ili reinfekcija egzogenim virusom) i povećano umnažanje virusa u različitim organima koji obiluju limfnim tkivom, nakon čega slijedi širenje krvnom strujom do udaljenih organa. Najučinkovitije se otkriva i prati PCR-testovima jer je postransplantacijski period karakteriziran aplazijom a važnost ranog liječenja presudna.

**Epstein-Barr virus (EBV)** - spada u grupu herpesvirusa, primarna se infekcija najčešće očituje kao infektivna mononukleoza. Ovisno o dobi, bolest se može očitovati različito teškim kliničkim oblicima, od sasvim laganih subkliničkih oblika u dječjoj dobi do teških febrilnih oblika u adolescentskoj i odrasloj dobi. Njegovo je biološko obilježje uspostava doživotne latentne infekcije u limfocitima B. On je onkogen virus i posljedično može izazvati nastanak B-limfoma. Relativno se rijetko klinički manifestira iz latentnog stanja. EBV povezujemo sa nespecifičnim osipom i neutropenijom, oralnom leukoplakijom, aplastičnom anemijom i poslije transplantacijskim limfoproliferativnim poremećajem.

**BK** virus je DNA virus koji spada u Poliomaviruse. Rijetko uzrokuje infekcije u imunokompetentnih osoba, u djece transplantirane alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica je najznačajniji uzročnik kasno nastupajućeg i dugotrajnog hemoragijskog cistitisa. BK virusne infekcije djeca obično prebole već u ranom djetinjstvu u asimptomatskom obliku ili kao blagu upalu gornjih dišnih puteva te je većina odrasle populacije BK seropozitivna. Nakon primoinfekcije BK virus ulazi u latentno stanje, iz kojeg se reaktivira u stanjima imunosupresije (39).

Respiratorne virusne bolesti vrlo su raširene, rizik je povezan s dobnom skupinom bez obzira na imunološku sposobnost. Bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom u opasnosti su od ozbiljnih posljedica respiratornih virusa. Spektar virusa uključuje, ali se ne ograničava na njih, respiratorni sincicijski virus (RSV), viruse influence, viruse parainfluence, adenovirus, humani meta pneumovirus, rinovirus, enteroviruse, koronavirus i bokavirus. Ishodi ovise o nekoliko

čimbenika. U tom smislu, ozbiljnost bolesti varirat će ovisno o prirodi populacije pacijenata, kao i o specifičnim virusnim patogenima koji su u pitanju. Na primjer, djeca primatelji alogenih transplantacija krvotvornih matičnih stanica i dojenčad s teškom kombiniranom imunodeficijencijom nalaze se među onima koji su u opasnosti od najtežih ishoda. Za neke od ove djece, faza oporavka bolesti može se produljiti, a virus se može lučiti u respiratornim sekretima nekoliko mjeseci s periodičnim pogoršanjem kliničke slike (31).

### 6.3. Gljive

Mnoge su gljive oportunisti, najviše ih nalazimo u probavnom sustavu, koži i genitalnom traktu; obično nisu patogene izuzev u kompromitiranih domaćina. U zdravih domaćina javljaju se obično lokalne gljivične infekcije: kože, usta i rodnice (40). Čimbenike rizika za nastanak gljivičnih infekcija možemo podijeliti u one

- povezane sa bolesnikom- limfomi, leukemija, drugi hematološki maligniteti, TBC, akutna bubrežna insuficijencija, dijabetes, oštećenje stanične imunosti (kronična granulomatozna bolest, HIV-bolesnici, transplantirani bolesnici), novorođenčad niske porođajne mase i/ili prematurusi, starija životna dob
- povezane sa liječenjem-dugotrajna primjena antibiotika, citostatika, kortikosteroida, imunosupresiva, H<sub>2</sub> antagonista, totalna parenteralna prehrana, invazivni zahvati (dugotrajna primjena SVK, kirurški zahvati) (39)

Čimbenici rizika unutar svake skupine se isprepliću i time čine ove infekcije lokaliziranima ili sistemskima, izlječivima ili životno ugrožavajućima. Sistemske gljivične infekcije (mikoze) su kandidijaza, aspergiloza, mukormikoza (zigomikoza) i nokardioza. Sistemske mikoze koje zahvaćaju teško imunokompromitirane bolesnike često se pojavljuju akutno s brzo napredujućom pneumonijom, fungemijom ili manifestacijama ekstrapulmonalnog rasapa (40). Poseban su problem zbog teškoća pri postavljanju dijagnoza i često prisutne rezistencije na klasične antifungike. Od lijekova u terapiji gljivičnih infekcija uopotrebljavaju se azoli, amfotericin B i ehinokandini. Gljivična infekcija se dijagnosticira temeljem odgovarajućih simptoma, mikološkim dokazima koji uključuju kulturu, mikroskopiju i indirektno testove (galaktomanan i beta-D-glukan). Od slikovnih pretraga obzirom na najčešću lokalizaciju na plućima, za sinuse i orbitu,

koristi se CT. U kasnijoj fazi bolesti i ako je u pitanju mozak koristi se magnetska rezonancija (41).

**Kandidoze**-su infekcije uzrokovane kvasnicama. Kandidoze čine oko 85% svih sistemskih gljivičnih infekcija (42). *Candida albicans* je najčešće izolirana kvasnica, iako u posljednje vrijeme raste broj kandidoza uzrokovanih non-*albicans* kandidama (npr. *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*...), što povećava problem jer su rezistentne na azolske antimikotike. Kvasnice su na četvrtome mjestu među organizmima izoliranim iz hemokultura. Mogu biti u krvi bez afekcije organa, na organima uzrokovati mikroapscese, granulomatoznu upalu u jetri i slezeni, do inficirati unutarnje organe (39).

**Cryptococcus** je također kvasnica, nije dio čovjekove prirodne flore, prenosi se inhalacijom prašine iz zemlje ili sasušeni ptičjih izlučina (ne prenosi se sa čovjeka na čovjeka). Sijelo infekcije su najčešće pluća i središnji živčani sustav. Dobro se detektira, a u liječenju se primjenjuje dugotrajno flukonazol (39).

**Aspergiloze**-invazivne ili alergijske bolesti uzrokovane plijesnima iz skupine *Aspergillus*. Može kolonizirati sluznice i tkiva promjenjena drugim patološkim procesima. Najčešći uzročnici su *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* i dr. Čovjek se zarazi inhalacijom spora koje zbog malih dimenzija prodru duboko u pluća. Kod invazivnih bolesti dolazi do afektacije pluća, a potom diseminacije; a napadnuta mogu biti sva tkiva (39). Smrtnost djece oboljele od leukemije koja su razvila invazivnu aspergilozu je veća od 50% (41).

**Mukormikoze** - skupina angioinvazivnih gljivičnih infekcija s visokom smrtnošću iz reda Mucorales. Najčešći uzročnici iz ove grupe su *Mucor* i *Rhizopus*, a od skupine imunokompromitiranih češće se javljaju kod neutropenične djece, dijabetičara i nedonoščadi. Prevladavaju kožni oblici infekcija (27%), gastrointestinalni (21%), rinocerebralni (18%) i plućni (16%) (41).

**Pneumocistis jiroveci**-oportunistički je gljivični patogen koji izaziva pneumoniju u imunokompromitiranih osoba. Prvotno se mislilo da je *Pneumocystis* pripadnik klase protozoa, ali je 1988. reklasificiran u askomicetoznu gljivicu. Rasprostranjena je u cijelom svijetu i prenosi se s osobe na osobu zračnim putem. Kod imunokompromitiranih osoba infekcija se manifestira kao upala pluća (PCP), a u osoba sa kompetentnim imunološkim sustavom obično ne razvija znakove

bolesti. Postoje mnogi čimbenici rizika za stjecanje i razvoj PCP -a. Skupine sa značajno većim rizikom za razvoj PCP -a su bolesnici s malignom hematološkom bolesti, pacijenti koji su podvrgnuti transplantaciji krvotvornih matičnih stanica ili čvrstih organa, pacijenti koji se liječe od određenih upalnih ili reumatoloških stanja ili pacijenti s bilo kojim stanjem koje rezultira oštećenjima stanično posredovanog imuniteta. Smatra se da je uporaba glukokortikoida u kombinaciji s imunosupresivnom terapijom dodatni čimbenik rizika. Jedno je istraživanje pokazalo da je od pacijenata s prvim PCP-om 91% koristilo glukokortikoide u toku mjesec dana prije infekcije. Smjernice za profilaktičko liječenje uspostavljene su za određene populacije pacijenata. Pacijenti s oslabljenim imunološkim sustavom, kao što su oni s malignom bolesti i koji uzimaju doze glukokortikoida veće od 20 mg dnevno tijekom jednog mjeseca ili dulje, pacijenti koji su primali supresivnu terapiju ili citostatike, te oni koji su podvrgnuti transplantaciji hematopoetskih stanica ili čvrstih organa trebaju primati primarnu profilaksu za pneumocistis u vidu trimetoprim-sulfametoksazol-a. Liječenje se provodi također trimetoprim-sulfametoksazolom, iako postoje i druge linije terapije (42).

## 6.4. Ostali

U ostale uzročnike infekcija mogu se ubrojiti protozoe i helminti. Infekcije ovim organizmima su rjeđe u pojavnosti, ali kod imunokompromitiranih osoba mogu razviti teške kliničke slike.

**Protozoe**-su jednostanični organizmi koji dio svog životnog ciklusa provedu izvan ljudskog organizma ili drugog domaćina, te žive u hrani, tlu, vodi ili insektima. Protozoe mogu živjeti unutar ljudskog organizma kao paraziti. Mnoge nastanjuju crijevni trakt i bezopasne su. No neke dovode do nastanka bolesti, poput protozoe *Cryptosporidium* i *Toxoplasma gondii*.

***Cryptosporidium*** je rod parazitskih protozoa koji uzrokuju dijareju kod ljudi i životinja. Trenutno je identificirano više od 20 vrsta kriptosporidija koje inficiraju širok raspon domaćina. Parazit može živjeti danima, čak i u bazenima propisno tretiranih kemikalijama. Budući da je parazit okružen vanjskom ljuskom, otporan je na klor i druge dezinficijense. Kriptosporidij se može širiti vodom, hranom ili fekalno-oralnim prijenosom od zaražene osobe ili životinje. Kod ljudi, infekcija kriptosporidijom izaziva napadaj vodenastog proljeva, bolne grčeve u trbuhu uz groznicu, mučninu i povraćanje. Infekcija obično nestane u roku od tjedan ili dva. Kod osoba oslabljenog

imunološkog sustava; simptomi mogu trajati duže, mogu paraziti ostati u crijevima i ponovno izazvati simptome (43).

***Toxoplasma gondii***- parazitizira u crijevima mačke kao definitivne domaćine i ima širok raspon posrednih domaćina. Infekcija je česta kod mnogih toplokrvnih životinja, uključujući i ljude. Prenosi se na tri poznata načina: kongenitalno, konzumiranjem nekuhanog zaraženog mesa i putem fekalnih tvari. Opasnost od razvoja bolesti je vrlo mala, osim za fetus zaražen in utero i za imunokompromitirane osobe. U većini slučajeva infekcija je asimptomatska, može se pojaviti limfadenopatija uz groznicu, bolove u mišićima i glavobolju. Prirođeno zaražena djeca mogu patiti od oštećenja vida i mentalne retardacije (44).

Kongenitalna toksoplazmoza zauzima treće mjesto po učestalostima među prenatalnim infekcijama koje mogu oštetiti plod, poslije virusa rubele i citomegalovirusa, a ispred kongenitalnog sifilisa. Učestalost kongenitalne toksoplazmoze u svijetu iznosi 5-65/10,000 živorođene djece (45).

Imunokompromitirani bolesnici mogu imati bolest središnjeg živčanog sustava (encefalitis). Simptomi mogu uključivati glavobolju, dezorijentaciju, pospanost, hemiparezu, refleksne promjene i konvulzije. Može doći do kome i smrti (44).

## 7. Mjere zaštite

Da bi se infekcija mogla pojaviti moraju biti ispunjeni svi uvjeti Vogralikovog lanca (izvor zaraze, putevi širenja, ulazna vrata infekcije, količina i virulencija uzročnika, dispozicija). Cilj je djelovati svim raspoloživim mjerama zaštite, razbiti lanac i spriječiti pojavu i širenje infekcije. Bolnička infekcija predstavlja velik teret i izazov modernog zdravstvenog sustava. Termin bolnička (nozokomijalna) infekcija zamijenjen je terminom infekcije povezanom sa zdravstvenom skrbi jer se ista može javiti i izvan bolnice i to svugdje gdje se provodi zdravstvena zaštita, od djelatnosti u zdravstvenim službama do domova pružanja socijalne skrbi, vjerskim zajednicama, zdravstvene njege u kući, te ostalim smještajima u okviru socijalne službe. Komplikacije koje sa sobom nosi bolnička infekcija su mnogostruke, i to u vidu povećanja morbiditeta i mortaliteta pacijenata koji direktno povećavaju financijsko opterećenje zdravstvenog sustava, samog pacijenta i njegove

obitelji. Produljuje se vrijeme hospitalizacije, sveukupni trošak zbrinjavanja pacijenta raste, pacijent je duže izoliran od okoline, a najteža komplikacija je letalni ishod. Očekuje se da će u budućnosti problem ovih infekcija biti znatno veći i složeniji. Obzirom da infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi predstavljaju globalni problem, iskazuje se i potreba za uključenjem što više država u međusobnu dugoročnu i multidisciplinarnu suradnju s ciljem praćenja istih te smanjenja njihovog nastanka i širenja uzimajući u obzir njihovu dinamiku mijenjanja (46).

Mjere za sprječavanje i suzbijanje širenja bolničkih infekcija su propisane zakonom (Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07, 113/08) i Pravilnikom o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija (NN 85/12). Obveznici provođenja mjera za sprječavanje i suzbijanje širenja bolničkih su zdravstvene ustanove, trgovačka društva za obavljanje zdravstvene djelatnosti i privatna praksa, pružatelji usluga socijalne skrbi, te svaki pojedinačni djelatnik u tim sustavima. Kvalitetno i stručno organiziran sustav kontrole infekcija predstavlja važno sredstvo u ograničavanju njihova učinka. Tim za kontrolu bolničkih infekcija svakodnevno se bavi provedbom, praćenjem i nadziranjem mjera za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija. Povjerenstvo za kontrolu bolničkih infekcija najmanje jednom godišnje procjenjuje program sprječavanja i suzbijanja bolničkih infekcija, te prosljeđuje tu procjenu u unutarnji nadzor (47).

Imunokompromitirani domaćin, dijete oboljelo od akutne limfoblastične leukemije, i mjesta gdje se ono liječi nazivamo mjesta visokog rizika za infekciju. Na takvim mjestima mjere zaštite od infekcija osim standardnih zahtjevaju i specifične mjere zaštite kao što je cijepljenje, pasivna imunoprofilaksa, antimikrobna kemoprofilaksa i empirijsko liječenje kod pojave prvih znakova moguće infekcije. Edukacija je ključni faktor u kontroli bolničkih infekcija. Svi zdravstveni i nezdravstveni djelatnici koji dolaze u doticaj sa bolesnikom ili sa njegovom okolinom trebali bi biti educirani o mjerama sprječavanja i načinu prijenosa intrahospitalnih infekcija.

## 7.1. Preventivna zaštita

Osnova prevencije su standardne mjere sprječavanja intrahospitalnih infekcija, njima omogućavamo sigurnu okolinu i postupke koje zahtjeva liječenje. U preventivnoj zaštiti od infekcija dužni su sudjelovati svi koji imaju posredni ili neposredni doticaj s

imunokompromitiranim bolesnikom, uključujući i posjetitelje. Mjere za sprečavanje i suzbijanje širenja bolničkih infekcija su:

- pregled i sanitarna obrada bolesnika pri prijemu na bolničko liječenje
- izolacija infektivnog bolesnika i/ili obrnuta izolacija
- higijena ruku, kože i sluznica
- provedba sanitarno-higijenskih postupaka pri radu
- čišćenje, pranje i provjetravanje
- pravilno postupanje s prolivenim biološkim materijalom
- dezinfekcija instrumenata, medicinskog pribora i okoline
- sterilizacija opreme i pribora
- aseptični, antiseptički i higijenski postupci
- prikupljanje, razvrstavanje, pranje, sterilizacija i transport rublja
- osiguranje zdravstvene ispravnosti namirnica
- osiguranje kakvoće zraka u umjetno ventiliranim prostorima
- dezinsekcija i deratizacija sukladno posebnim propisima
- zbrinjavanje infektivnog otpada
- praćenje infekcija
- praćenje vrste koloniziranih uzročnika iz periodično uzorkovanih nadzornih kultura i njihove rezistencije (mikrobiološka kontrola)
- praćenje potrošnje antibiotika te formiranje liste rezervnih antibiotika
- osiguranje higijensko-tehničke ispravnosti objekta, opreme i instalacija
- trajna edukacija cjelokupnog osoblja
- sprječavanje ozljeda (48)

Prema nekim američkim istraživanjima došlo se do zaključka kako individualni sustavni pristup u njezi, prilagođen potrebama pojedinog pacijenta, ima utjecaj smanjivanje rizika od infekcije. Također u istom se istraživanju predlaže i edukacija o zdravom tretmanu kućnih ljubimaca obzirom da ih pacijenti u velikoj mjeri posjeduju (49).



## 7.2. Profilaktička zaštita

Zbog nedostatka novih vrsta antibiotika i pojave rezistencije na postojeće, sve više je istraživanja i dilema o antimikrobnoj profilaksi. U novije vrijeme težište istraživanja je na aktivnoj imunizaciji, odnosno imunizaciji dobivenoj cjepljenjem (npr. Hemofilusno, pneumokokno i meningokokno cjepivo). Rizik od infekcije može se smanjiti antibiotskom profilaksom, ali se savjetuje procjena individualne razine rizika kod svakog pacijenta uzimajući u obzir nuspojave poput alergijskih reakcija, interakcije s drugim lijekovima, razvoj superinfekcija, pseudomembranoznog kolitisa i sveukupnog razvoja sojeva bakterija otpornih na antibiotike. Preporuke za sprječavanje infekcija postoje za specifične slučajeve poput nekih primarnih imunodeficijenција ili transplantacije matičnih stanica (50).

Neke infekcije u dobro definiranim skupinama imunosuprimiranih domaćina dovoljno su česte da opravdavaju profilaktičku terapiju. *Pneumocistis jiroveci* je gljiva koja uzrokuje upalu pluća u imunokomprimiranih pacijenata. U Cochrane sustavnom pregledu pronađeno je 13 ispitivanja, u kojima su sudjelovali odrasli ljudi s akutnom leukemijom ili presađenim solidnim organima i djeca s akutnom leukemijom. Pregledom tih randomiziranih kontroliranih istraživanja utvrđeno je da profilaksa trimetoprim/sulfametoksazolom, antibiotikom koji se koristi za liječenje pneumocistične upale pluća, značajno snizuje pojavu te bolesti i do 85%. Nisu pronađeni dokazi za smanjenje ukupne smrtnosti. Pouzdanost u rezultate za pneumocističnu upalu pluća bila je umjerena do visoka, a za smrtnost niska zbog nedovoljne jasnoće podataka. Preventivno davanje lijekova nije bilo povezano s povećanom stopom nuspojava. Zaključeno je da se Trimetoprim/sulfametoksazol može koristiti tri puta tjedno s jednakom učinkovitošću kao i jednom dnevno (51). Druge, također randomizirane studije pokazale su da je primjena kinolona učinkovitija u profilaksi šireg spektra bakterija i sa manje nuspojava, te da je značajno smanjila smrtnost. Studije su rađene na hematološkim pacijentima (52).

Za profilaksu gljivičnih infekcija preporuča se i koriste lijekovi iz skupine azola (vorikonazol / posakonazol / flukonazol) čiji će početak primjene procjeniti liječnik na temelju stanja u kojem se nalazi bolesnik ili prisustva uzročnika u kulturama uzetih sa sterilnih mjesta iako nema znakova infekcije.

Primjena antifungika i antivirusnih lijekova kao profilakse protokolizirana je u osoba podvrgnutih transplataciji krvotvornih matičnih stanica (TKMS) (31).

Antibiotici mogu promijeniti gastrointestinalnu mikrobiotu što može dovesti do smanjene otpornosti na patogene kao što je *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Probiotici su živi mikrobnii pripravci koji, kada se daju u odgovarajućim količinama, mogu donijeti zdravstvenu korist domaćinu, te su potencijalna strategija prevencije *C. difficile*. Najnovije smjernice kliničke prakse ne preporučuju probiotičku profilaksu, iako probiotici imaju kvalitetne dokaze među profilaktičkim terapijama. Preporučuje se procjeniti u daljnim istraživanjima moguću korist i štetnost primjene probiotika, osobito u imunokomprimitiranih pacijenata (53).

Granulocitni faktor rasta G-CSF (*engl. granulocyte colony-stimulating factor*) danas se široko primjenjuje radi povećanja broja neutrofila i sprječavanja infekcije pri teškoj neutropeniji. U rezultatima studije u kojoj su primjenjivali G-CSF tijekom liječenja ALL zabilježene su značajno kraće faze neutropenije, i time smanjena prevalencija bakterijskih i gljivičnih infekcija (54).

Najveća klinička dobrobit se ostvaruje kad se faktor rasta primijeni oko 24 h nakon završetka kemoterapije. Većina studija započinje profilaksu tijekom primjene kemoterapije ili se primjenjuje 3 dana prije nego što se očekuje da će neutrofilii pasti na  $<0,5 \times 10^9/L$ . Prestanak primjene se preporučuje kod rješavanja rizika, što u akutnoj leukemiji odgovara oporavku neutrofila (više od  $1,0 \times 10^9/L$ ).

### 7.3. Terapijska zaštita

Najbolji pokazatelj ugroženosti za sistemsku bakterijsku bolest je apsolutni broj neutrofila. Broj  $<500/mm^3$  (tj manje od 500 granulocita u mililitru krvi) u febrilnog bolesnika zahtjeva empirijsku antimikrobnu terapiju. Ako se antibiotici ne počnu primjenjivati dok se ne dobije pozitivna kultura, smrtnost je veća od 80%. Odabir antibiotika mora osigurati pokriće za najvjerojatnije patogene, ali ipak biti posebno usmjeren na organizme koji se najteže liječe. U većini okruženja, *Pseudomonas aeruginosa* predstavlja najotporniji potencijalni organizam.

*Candide sp.* iz hemokultura imunosuprimiranih pacijenata postale su učestale i obično proizlaze iz 2 predisponirajuća faktora: primjene dugotrajnih antibiotika širokog spektra i prisutnosti

intravaskularnih pristupnih linija. U gotovo svim slučajevima potrebno je ukloniti postojeće katetere ili druga strana tijela kako bi se iskorijenila ova gljiva (55).

Empirijsko liječenje bolesti počinje na temelju indeksa kliničke sumnje dok se čeka laboratorijska potvrda. Prvi korak čini obuhvaćanje antibiotika širokog spektra usmjerenih na vjerojatne organizme. Prilikom odabira empirijske terapije potrebno je uzeti u obzir ne samo određeni organizam već i njegovu osjetljivost na dostupne antimikrobne lijekove na temelju profila osjetljivosti lokalne flore.

Drugi korak uključuje ponovnu procjenu bolesnika na 48–72 sata kako bi se utvrdilo treba li mijenjati empirijsku terapiju na temelju kliničkog odgovora i/ili mogućih novih mikrobioloških informacija. Općenito, u liječenju imunokompromitiranih domaćina, antibiotike treba započeti što je prije moguće. S tim u vezi, pokazalo se da rani početak terapije donosi bolje ishode. Trajanje terapije treba biti dovoljno dugo da osigura adekvatno liječenje određene infekcije, ali se ne smije nepotrebno produljivati (31).

U tablici broj 4 opisani su preporučeni lijekovi koji se koriste u imunokompromitiranih kod određene vrste infekcija.

Tablica 4: Preporučeno liječenje učestalih infekcija u imunokompromitiranih bolesnika (tablica je izrađena prema izvoru br. 31 Upton D.Allen. Management of infections in the immunocompromised child)

| Infekcija                            | Preporučeno liječenje                                  | Alternativa                       |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
| <b>Invazivne gljivične infekcije</b> |  |                                   |
| Invazivna aspergiloza pluća          | vorikonazol  | lipidni amfotericin, ehinokandini |
| Invazivna kandidijaza                | liposomalni amfotericin B                              | flukonazol, ehinokandini          |
| Pneumocystis jiroveci pneumonija     | sulfametoksazol-trimetoprim                            | pentamidin intravenski            |
| <b>Bakterijemije</b>                 |  |                                   |
| S. Aureus                            | kloksacilin  | prva generacija cefalosporina     |
| S. Pneumoniae                        | penicilin ili cefotaksim/ceftriakson s/bez vankomicina |                                   |
| <b>Virusne infekcije</b>             |  |                                   |
| VZV                                  | aciklovir  |                                   |
| Influenza A i B                      | inhibitori neuraminidaze                               |                                   |
| HSC                                  | aciklovir  | valaciklovir                      |
| CMV                                  | ganciklovir  | foskarnet                         |
| EBV                                  | ganciklovir  | foskarnet                         |
| Adenovirusna infekcija               | brincidofovir / cidofovir                              |                                   |
| RSV                                  | ribavirin  |                                   |
| <b>Druga stanja</b>                  |  |                                   |
| Febrilna neutropenija                | piperacilin-tazobactam; karbapenemi                    |                                   |

## 7.4. Cijepljenje kod imunokompromitirane djece

Cijepljenje je najbolji način obrane od nekih bolesti. Što istraživači više saznaju o uzročnicima bolesti, to se popis bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem povećava. Trenutačno se na njemu nalazi više od deset bolesti. Mnoga se cjepiva primjenjuju u dječjoj dobi, no preporuka je također i odraslima da se cijepi ili docjepljuju kako bi se spriječio nastanak nekih bolesti, poput tetanusa, gripe i prisutne „kuge 21. stoljeća“ - COVID19. Imunizacija imunološki oslabljene djece zahtijeva strategije cijepljenja koje pružaju maksimalnu zaštitu uz minimalnu štetu. Odgovornost za imunizaciju dijele njihovi liječnici primarne zdravstvene zaštite uz konzultaciju sa subspecijalistima kod kojih se liječe.

- Živa cjepiva mogu uzrokovati bolest nekontroliranom replikacijom i kontraindicirana su kod imunokompromitiranih osoba.
- Inaktivirana cjepiva mogu se sigurno dati imunološki oslabljenim pacijentima, ali odgovori mogu biti smanjeni ili izostati.
- Neizravna zaštita osigurava se na način da svi članovi kućanstva i drugi bliski kontakti budu imunizirani protiv infekcija koje mogu prenijeti na imunokompromitirano dijete (tj. Sva rutinska cjepiva i godišnje cjepivo protiv gripe). Kućni ljubimci također bi trebali primiti sva rutinska cjepiva

Cjepiva se trebaju dati u vrijeme kada se može očekivati maksimalni imunološki odgovor:

- živa cjepiva primjeniti najmanje 4 tjedna, a inaktivirana 2 tjedna ako je moguće prije imunosupresivnog liječenja.
- ako je imunosupresija hitna, ali privremena, odgoditi imunizaciju dok se imunološki sustav ne oporavi.
- živa cjepiva mogu se dati pojedincima s HIV infekcijom koji nisu ozbiljno imunološki oslabljeni.
- cijepljenje nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica je složeno. Primatelji više nisu imuni na stanja zbog kojih su primili cjepiva prije transplantacije, pa zahtijevaju ponovnu imunizaciju sa svim rutinskim cjepivima. Reimunizacija inaktiviranim cjepivima započinje 3 do 12 mjeseci nakon transplantacije. Reimunizacija živim cjepivima započinje 24 mjeseca nakon transplantacije, pod pretpostavkom da nema dokaza o kroničnoj bolesti

transplantata u odnosu na domaćina, imunosupresija je prekinuta najmanje 3 mjeseca, a specijalist za transplantaciju smatra da je pacijent imunokompetentan (56)

- djeca oboljela od ALL mogu se cijepiti živim cjepivom 12 mjeseci nakon liječenja.

Općenito, preporuka u vezi cijepjenja imunokompromitiranog djeteta je da se svako dijete razmatra individualno zbog različitog tijeka bolesti i oporavka.

U tablici broj 5 prikazana su živa i inaktivirana cjepiva koja se mogu ili ne primijeniti u zaštiti imunokompromitiranog pacijenta.

Tablica 5: Sigurne vrste cjepiva za imunokoprimitiranog domaćina, (tablica je izrađena prema izvoru br. 31 Upton D.Allen. Management of infections in the immunocompromised child)

| Cjepivo  | Inaktivirano (I) /<br>živo atenuirano<br>(ŽA) | Sigurno za<br>imunokompromitiranog<br>domaćina |
|--|---|--|
| difterija                                      | I   | da   |
| hripavac                                       | I   | da   |
| tetanus  | I   | da   |
| inaktivirano cjepivo protiv<br>dječje paralize | I   | da   |
| H. Influenza B                                 | I   | da   |
| S. Pneumoniae                                  | I   | da   |
| N. Meningitidis                                | I   | da   |
| Influenza                                      | I   | da   |
|  | ŽA  | ne   |
| Hepatitis B                                    | I   | da   |
| Hepatitis A                                    | I   | da   |
| Ospice   | ŽA  | ne   |
| Zaušnjaci                                      | ŽA  | ne   |
| Rubella  | ŽA  | ne   |
| VZV  | ŽA  | ne   |
| Rotavirus                                      | ŽA  | ne   |
| HPV  | I   | da   |

## 8. Uloga medicinske sestre

Zbog značajnog negativnog utjecaja na pobol, stopu smrtnosti i troškove liječenja, infekcije predstavljaju značajan problem suvremene medicine. Infekcija je glavni neposredni uzrok mortaliteta u djece s ALL -om (43,2%), a većina smrtnih ishoda (24,3%) dogodila se u razdoblju teške neutropenije ( $ANC < 500/\mu L$ ). Glavni neinfektivni uzroci smrti u djece oboljele od ALL bili su povrat bolesti (27,0%), odustajanje od liječenja (9,5%) i krvarenje (8,1%) (57).

Kako je medicinska sestra izravni pružatelj zdravstvene skrbi, adekvatnim djelovanjem uvelike doprinosi sprečavanju i suzbijanju infekcija te poboljšanju kvalitete zdravstvene skrbi i sigurnosti pacijenata. Ona je dužna poznavati brojne rizične čimbenike koji proizlaze iz zdravstvenog stanja predispozicije bolesnika za infekciju i sve veću incidenciju rezistentnih uzročnika, kako bi mogla djelovati u zaštiti na najbolji mogući način. Uz standardne mjere zaštite koji su glavni indikatori kvalitete djelovanja (pranje i dezinfekcija ruku, pravilne uporabe osnovne zaštitne opreme, izolacije bolesnika, primjenu propisanih snopova postupaka koji uključuju aseptički način rada, briga o higijeni bolesnika i njegove okoline, pravilno odlaganje otpada, nečistog i čistog rublja...), ima veliku ulogu u edukaciji bolesnog djeteta u okviru njegovog psihofizičkog razvoja i roditelja koji su postali sudionici u zdravstvenoj njezi. Individualni pristup i model zdravstvene njege „prema pacijentu“ omogućuje poznavanje stanja pacijenta i njegovih kritičnih točaka, te praćenje svih promjena i postupaka kojima je podvrgnut. Takav model podrazumjeva više posvećenosti, te uz rano prepoznavanje promjene stanja pacijenta, uključuje i brže djelovanje na problem što je iznimno važno kod pojave prvih znakova infekcije u imunokomprimiranog pacijenta. Tim modelom rada omogućeno je da se jedna sestra bavi npr. pacijentima istog mikrobiološkog statusa, čime sprječava širenje infekcije na ostale bolesnike. Ovakav model rada na Zavodu za hematologiju i onkologiju, sustavno primjenjivanje svih poznatih mjera zaštite od infekcija, odgovornost u pogledu neizravne zaštite cjepljenjem osoblja (svi djelatnici na Zavodu su cjepljeni protiv COVID-a 19) pokazao je svoju učinkovitost i primjer izvrsnosti u situaciji pandemije koja nas je sve izravno ili neizravno pogodila. Naime, od svih djelatnika, 4 medicinske sestre su razvile simptome infekcije COVID-19 virusom (sve su inficirane u obitelji), bolest se nije proširila na ostale djelatnike niti pacijente. Dakle, nije pretjerano zaključiti da medicinska sestra nosi, što se tiče uloge u zaštiti od infekcija, ključ u svojim rukama.

## 9. Zaključak

Dijete oboljelo od akutne limfoblastične leukemije spada u kategoriju najugroženijih bolesnika u pogledu rizika za infekciju. Infekcija je glavni neposredni uzrok mortaliteta u djece s ALL, a većina smrtnih ishoda dogodila se u razdoblju teške neutropenije. To nastaje zbog prirode bolesti, dugotrajnog liječenja koje uključuje velik broj dijagnostičkih i terapijskih postupaka poput citotoksičnih lijekova, kortikosteroida i krvnih derivata. Zbog dugotrajne intravenozne primjene lijekova i infuzija skoro sva djeca imaju ugrađene i središnje venske katetere. Uzimajući u obzir i psihofizičku razvojnu komponentu, dijete je i u tom smislu visokorizični pacijent. Bolničke infekcije unatoč sve kvalitetnijoj, modernijoj i sveobuhvatnoj zdravstvenoj skrbi, produljuju boravak bolesnika u bolnici, otežavaju uspješnost liječenja i dovode u pitanje njegov ishod. Zbog navedenog vrlo je važno provođenje mjera zaštite od infekcija koje uključuju preventivne standardne, dodatne i specifične mjere zaštite. Medicinska sestra koja izravno skrbi o djetetu oboljelom od ALL, treba imati visoku stručnost, moralne kvalitete i visok stupanj empatije za pacijenta i njegovu obitelj, te svijest o svojoj ulozi u sprječavanju nastanka i širenja infekcija, čime utječe na ishod liječenja.



## 10. Zahvale

Prvenstveno zahvaljujem svojem mentoru prof.dr.sc. Ernestu Bilić na strpljenju, vodstvu i stručnim savjetima pri izradi mog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška tijekom cijelog studija.

## 11. Literatura

1. Rajić Lj. Leukemije dječje dobi. Medicus [Internet]. 2001 [pristupljeno 15.07.2021.];10(2\_Maligni tumori):167-172. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19346>
2. Pahor Đ. Opasnost je svuda oko nas: Narodni zdravstveni list. [pristupljeno 17.07.2021.];[oko 3 str.]. Dostupno na: <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/68/dodatak.htm>
3. Roganović J. Djecu ne treba držati pod staklenim zvonom. Narodni zdravstveni list. [pristupljeno 17.07.2021.];[1 str.]. Dostupno na: <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/32/djeca.htm>
4. Richter D. Imunost i imunodeficijencije. U: Darko Mardešić i suradnici. Pedijatrija. Školska knjiga Zagreb, 8.izdanje, 2016, str. 403-428
5. MSD priručnik simptoma bolesti » DODATAK II: Imunosuprimirani bolesnik. MSD priručnik. [pristupljeno 20.07.2021.];[oko 5 str.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-simptomi/dodatak-ii-imunosuprimirani-bolesnik>
6. Bilić E. Infekcije u djece s malignim tumorima i njihovo suzbijanje. Pedijatrija danas 1998;20-22.
7. Imunost i imunološki sustav. [Pristupljeno 14. 7. 2021.];[oko 1 str.]. Dostupno na: <https://www.onkologija.hr/imunoterapija/imunost-i-imunoloski-sustav/>.
8. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. [Pristupljeno 15. 7. 2021.];[oko 2 str.]. Dostupno na: <https://enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=27244>
9. Batinić D. Laboratorijska dijagnostika imunodeficijenjskih sindroma. Paediatr Croat 2005;49 Supl 1:39-47
10. Buckley H.R. Immunology. U: Nelson: Textbook of Pediatrics 20th Edition, 2016, str. 999-1062
11. Richter D, Sertić J. Uloga genomske analize u primarnim imunodeficijenjskama. Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 131-142
12. Čulić S. Sekundarne imunodeficijencije u djece. Paediatr Croat 2012; 56 Suppl 1:37-43.
13. Chaib F. WHO – Global hunger continues to rise, new UN report says. [Pristupljeno 15. 7. 2021.];[oko 3 str.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/detail/11-09-2018-global-hunger-continues-to-rise--new-un-report-says>
14. Presađivanje. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. [Pristupljeno 18.7.2021.];[oko 2 str.]. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=50204>
15. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Transplantacija. [Pristupljeno 19. 7. 2021.];[1 str.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/transplantacija>
16. Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Rački S. Imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega. Medicina fluminensis 2010, Vol. 46, No. 4, 413-423
17. Labar B. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica. U: Vrhovac B i suradnici. Interna medicina. Zagreb. Ljevak, 2008.g.

18. Moraitis AG, Block T, Nguyen D, Belanoff JK. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Jan;165(Pt A):114-120.
19. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 6741, Methylprednisolone; [Pristupljeno 20.07.2021.]:[oko 20 str.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylprednisolone>
20. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5743, Dexamethasone; [Pristupljeno 20.07.2021.]:[oko 15 str.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexamethasone>
21. Pufall MA. Glucocorticoids and Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:315-33.
22. Clarisse D, Offner F, De Bosscher K. Latest perspectives on glucocorticoid-induced apoptosis and resistance in lymphoid malignancies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020 Dec;1874(2):188430.
23. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheumatic Diseases Clinics of North America.* 2016 Feb;42(1):157-76, ix-x.
24. Kemoterapija. Koalicija udruga u zdravstvu. [Pristupljeno 22.07.2021.]:[1 str.]. Dostupno na: <https://www.onkologija.hr/kemoterapija/>
25. Kako se kemoterapija primjenjuje. Koalicija udruga u zdravstvu. [Pristupljeno 22.07.2021.]:[1 str.]. Dostupno na: <https://www.onkologija.hr/kemoterapija/kako-se-kemoterapija-primjenjuje/>
26. Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., Klinička onkologija. Medicinska naklada: Zagreb; 2013.
27. Roganović J. Moderni lijekovi pobjeđuju rak. *Narodni zdravstveni list.* [Pristupljeno 25.07.2021.]:[oko 5 str.]. Dostupno na: <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/27/kemo.htm>
28. Andreis I, Batinić D, Čulo F i sur. *Imunologija.* 7.izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2010. Str. 2-97
29. MayoClinic, Monoclonal antibody drugs for cancer: How they work. [Pristupljeno 26.07.2021.]:[oko 2 str.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/monoclonal-antibody/art-20047808>
30. Labar B, Hauptman E, Aurer I i sur., *Hematologija,* Zagreb: Školska knjiga; 2007. Str. 243-245
31. Upton D.Allen. Management of infections in the immunocompromised child: General principles. *LymphoSign Journal.* 3(3): 87-98.
32. Taylor TA, Unakal CG. *Staphylococcus Aureus.* 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
33. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Oct;27(4):870-926.
34. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, Kline KA. Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection. *Virulence.* 2017 Nov 17;8(8):1525-1562.

35. Iglewski BH. Pseudomonas. U: Baron S, ur. Medical Microbiology. 4. izdanje. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Poglavlje 27.
36. Ramirez D, Giron M. Enterobacter Infections. [Zadnje mijenjano 30.06.2021]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
37. Antunes LCS, Imperi F, Carattoli A, Visca P (2011) Deciphering the Multifactorial Nature of Acinetobacter baumannii Pathogenicity. PLoS ONE 6(8): e22674.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022674>
38. Mueller M, Tainter CR. Escherichia Coli. [Zadnje mijenjano 26.07.2021.]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
39. J. Begovac i suradnici, Klinička infektologija, Medicinska naklada: Zagreb, 2019, str. 459-500
40. Gljivice - MSD priručnik dijagnostike i terapije. [Pristupljeno 28. 07. 2021.]:[1 str.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/gljivice>
41. Bilić E, Margaretić N, Štrajher IM i sur. Čimbenici rizika i dijagnostika invazivnih gljivičnih bolesti u djece. Paed Croat 2013; 57 Suppl 1:280-6.
42. Truong J, Ashurst JV. Pneumocystis Jirovecii Pneumonia. [Zadnje mijenjano 17.02.2021.]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
43. Leitch GJ, He Q. Cryptosporidiosis-an overview. J Biomed Res. 2012 Jan;25(1):1-16.
44. Dubey JP. Toxoplasma Gondii. U: Baron S, ur. Medical Microbiology. 4. izdanje. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Poglavlje 84.
45. Vesna Harni. Toksoplazma. [Pristupljeno 30. 07. 2021.]:[oko 3 str.]. Dostupno na: <https://poliklinika-harni.hr/trudnoca/pregled/toksoplazma>
46. Damani N. Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija, Medicinska naklada, Zagreb, 2015, str 10-11.
47. Narodne novine br. 79/07, 113/08 i 43/09, Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprečavanje i i suzbijanje širenja bolničkih infekcija. [Pristupljeno 03. 08. 2021.]:[oko 5 str.]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012\\_07\\_85\\_1949.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_07_85_1949.html)
48. Vrbančić I, Bačun Ivček Lj, Drakšić Lj i sur. Prevencija intrahospitalnih infekcija. [Pristupljeno 03. 08. 2021.]:[oko 2 str.]. Dostupno na: <http://www.pbsvi.hr/med-specijalisticke-i-suradne/jedinice/sestrinstvo/prevencija-intrahospitalnih-infekcija/>
49. Risi GF, Tomascak V. Prevention of infection in the immunocompromised host. Am J Infect Control. 1998 Dec;26(6):594-604; quiz 605-6.
50. Poirée M, Picard C, Aguilar C, Haas H. Antibioprophylaxie chez les enfants immunodéprimés [Prophylactic antibiotics for immunocompromised children]. Arch Pediatr. 2013 Nov;20 Suppl 3:S94-8. French.
51. Stern A, Green H, Paul M i sur. Antibiotiska profilaksa pneumocistične pneumonije (PCP) u imunokompromitiranih pacijenata koji nisu zaraženi virusom HIV-a. [Pristupljeno 06. 08. 2021.]:[oko 2 str.]. Dostupno na: [https://www.cochrane.org/hr/CD005590/GYNAECA\\_antibiotiska-profilaksa-pneumocisticne-pneumonije-pcp-u-imunokompromitiranih-pacijenata-koji-nisu](https://www.cochrane.org/hr/CD005590/GYNAECA_antibiotiska-profilaksa-pneumocisticne-pneumonije-pcp-u-imunokompromitiranih-pacijenata-koji-nisu)

52. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M i sur. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1(1):CD004386.
53. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L i sur. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 19;12(12).
54. Seiter K. What is the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL)? [Pristupljeno 10. 08. 2021.]:[oko 4 str.]. Dostupno na: <https://www.medscape.com/answers/207631-105190/what-is-the-efficacy-of-granulocyte-colony-stimulating-factor-g-csf-for-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-all>
55. Steele RW. Managing infection in cancer patients and other immunocompromised children. Ochsner J. 2012 Fall;12(3):202-10.
56. Dorothy L Moore, Immunization of the immunocompromised child: Key principles, Paediatrics & Child Health, Vol 23, Suppl 3, 2018, str. 203–205
57. Kiem Hao T, Nhu Hiep P, Kim Hoa NT, Van Ha C. Causes of Death in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at Hue Central Hospital for 10 Years (2008-2018). Glob Pediatr Health. 2020 Jan 22;7.

## 12. Životopis

### OSOBNE INFORMACIJE

Ime i prezime: Mirjana Kralj

Datum i mjesto rođenja: 06.05.1967g., Zagreb

e-mail: mikralj67@gmail.com, mkralj1@kbc-zagreb.hr

Narodnost: Hrvatica

### RADNO ISKUSTVO

17.09.2015.g. – danas prvostupnica sestrinstva (bacc.med.techn.), Zavod za hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica

01.07.1985. – 17.09.2015.g. medicinska sestra - tehničar, Zavod za hematologiju i onkologiju

### OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2019. g.- upisala diplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Trenutno je studentica druge godine

2012.-2015. g. Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, Stručni studij sestrinstva, Zagreb, Mlinarska 38. Diplomirala 17.09.2015.g. sa odličnim uspjehom. Naslov završnog rada: Prikaz slučaja djeteta oboljelog od neuroblastoma gr.IV

1981. - 1985. Zdravstveno obrazovni centar – radna jedinica za medicinske sestre općeg smjera, Zagreb, Mlinarska 34

### POZNAVANJE STRANIH JEZIKA

Engleski: pasivno razumije jezik

Njemački: pasivno razumije jezik

Slobodno vrijeme koristi za boravak u prirodi, gljivarstvo, vrtlarstvo i plivanje.